

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich - Mathematischen
Gesamtfakultät
der Ruprecht - Karls - Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Dipl.-Phys. Dominik Kretz
aus Mosbach
Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juli 2017

Partikelbasierte Strömungssimulation im Anwendungsbereich granularer Materialien und Fluide

**Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Hesser
apl. Prof. Dr. Michael Hausmann**

Zusammenfassung

Computersimulationen von Strömungen spielen als hilfreiches Werkzeug bei der Lösung rheologischer Fragestellungen eine immer größer werdende Rolle. Ziel ist die Ausarbeitung des Nutzens und der Grenzen von partikelbasierter Strömungssimulation anhand zweier Problemstellungen aus unterschiedlichen Fachbereichen. Zum Einen wird das dynamische Fließverhalten von granularem Material innerhalb einer Dosierwaage mit archimedischer Schraube zur Optimierung des Systems simuliert. Die experimentell bestimmte Durchflussrate im realen Aufbau wird bei angepassten Simulationsparametern rechnerisch modelliert. Zum Zweiten wird für eine spezielle Tumorbehandlung das Verhalten von in Blutgefäßen mitschwimmenden therapeutisch strahlenwirksamen Mikrosphären analysiert. Die entwickelte Methode basiert auf eindimensionalen Volumenstromberechnungen, welche mittels der Ergebnisse einer dreidimensionalen Strömungsanalyse adaptiert werden. Die nötige Blutgefäßgeometrie wird mit angiografischen CT-Aufnahmen und einem zusätzlich implementierten Modell zur Generierung von Blutgefäßen unterhalb der Bildauflösungsgrenze definiert. Die Ergebnisse werden mit experimentellen Daten verglichen. Mittels einer weiteren Analyse wird die Notwendigkeit zur Verbesserung des bildgebenden Systems der Blutgefäße belegt und zu erzielende Bedingungen hierfür ermittelt.

Die jeweilige Strömungssimulation hat sich als nützliches Werkzeug bei der Systemoptimierung erwiesen, welche mit rein experimentellen Methoden oder theoretischen Modellen nicht, oder nur unter deutlich größerem Aufwand, erreicht werden kann. Abschließend werden die beiden verwendeten Ansätze vergleichend diskutiert. Die vielseitige Anwendbarkeit von partikelbasierter Strömungssimulation bei physikalisch unterschiedlichen Problemstellungen wird aufgezeigt.

Abstract

Computational flow simulations play an increasing role as a useful tool for the solution of rheologic problems. The purpose is the elaboration of advantages and limitations of particle-based flow simulation on the basis of two problems from different fields. First, the dynamic flow behaviour of granular material inside a screw feeder with an Archimedian screw is simulated to optimize the system. The experimentally determined flow rate in the real setup is computationally modeled with adapted simulation parameters. Second, the behaviour of therapeutically radiation-effective microspheres flowing inside blood vessels is analysed for a specific cancer treatment. The developed method is based on one-dimensional volumetric flow rate calculations which are adapted by the results from a 3D stream analysis. The necessary blood vessel geometry is defined by angiographic CT images and an additionally implemented model to generate blood vessels below the limit of image resolution. The results are compared with experimental data. With a further analysis the necessity to improve the imaging system of the blood vessels is verified and conditions to achieve this are determined.

The respective flow simulation has been proved to be a useful tool for the system optimization which can not, or only with a distinctly higher effort, be achieved with purely experimental methods or theoretical models. In conclusion, both approaches used are compared and discussed. The broad applicability of particle-based flow simulation for physically diverse problems is demonstrated.

Inhaltsverzeichnis

1	Grundlagen und Stand der Technik	10
1.1	Motivation und Problemstellung	10
1.2	Granulare Materialien	13
1.2.1	Eigenschaften granularer Materialien	13
1.2.2	Messgeräte und Messverfahren	14
1.2.3	Simulation granularer Materie - Stand der Technik	18
1.2.4	Simulation der Dosierwaage - Stand der Technik	31
1.3	SIRT - Selective Internal Radiation Therapy	33
1.3.1	Grundlagen der SIRT	33
1.3.2	Prinzip	43
1.3.3	Behandlungsablauf	45
1.3.4	Berechnung der zu applizierenden Aktivität	47
1.3.5	Dosisberechnung für die SIRT - Stand der Technik	49
1.4	Fluidsimulation	52
1.4.1	Grundbegriffe der Strömungslehre	52
1.4.2	Navier-Stokes-Gleichung	53
1.4.3	Gesetz von Hagen-Poiseuille	54
1.4.4	Kirchhoffsche Regeln	58
1.4.5	3D-Strömungssimulation	60
1.4.6	Blutflussimulation - Stand der Technik	69
2	Materialien und Methoden	72
2.1	Software	72
2.2	Simulation granularer Materialien - Dosierwaage	74
2.2.1	Geometriedefinition	74
2.2.2	Physikalisches Modell	75
2.2.3	Parameterdefinition	78
2.2.4	Experimentelle Validierung und weitere Untersuchungen	83
2.3	Fluidsimulation - SIRT	86
2.3.1	Angiografische CT-Aufnahme	87
2.3.2	Definition des Zielvolumens	87
2.3.3	Gefäßsegmentierung und Begriffsdefinitionen	89
2.3.4	Modelle zur Generierung von Blutgefäßdaten	91
2.3.5	Flussmodell	98
2.3.6	Berechnung der Dosisverteilung	109
2.3.7	Vergleich mit PET-Daten	110
2.3.8	Analyse der Datenqualität	110

3	Resultate	113
3.1	Granulares Material - Dosierwaage	113
3.1.1	Parameterdefinition	113
3.1.2	Experimentelle Validierung und weitere Untersuchungen . . .	114
3.2	Fluidsimulation - SIRT	120
3.2.1	ACT	120
3.2.2	Zielvolumen	120
3.2.3	Gefäßsegmentierung	121
3.2.4	Gefäßmodelle	121
3.2.5	Flussmodell	130
3.2.6	Dosisverteilung	135
3.2.7	Vergleich mit PET-Daten	137
3.2.8	Analyse der Datenqualität	139
4	Diskussion	146
4.1	Granulares Material - Dosierwaage	146
4.1.1	Parameterdefinition	146
4.1.2	Experimentelle Validierung und weitere Untersuchungen . . .	147
4.2	Fluidsimulation - SIRT	149
4.2.1	Allgemeines	149
4.2.2	Gefäßmodelle	151
4.2.3	Flussmodell	156
4.2.4	Vergleich mit PET-Daten	159
4.2.5	Analyse der Datenqualität	159
4.3	Vergleichende Diskussion	160
4.3.1	Softwarevergleich	160
4.3.2	Modellvergleich	160
4.3.3	Fehlerquellen und Vorteile der Strömungssimulation	162
4.3.4	Kontinuum und Partikel	163
4.3.5	Vergleich der Zielsetzung	164
4.3.6	Aspekte der Computersimulation	164
5	Ausblick	167
5.1	Dosierwaage	167
5.2	SIRT	168
5.3	Computersimulation im Allgemeinen	170
6	Zusammenfassung	171
A	Anhang	173
A.1	Gefilterte Rückprojektion bei einer Tomografie	173
A.2	Exkurs: Strahlenschutz bei der SIRT	176

B Listen	180
B.1 Abbildungsverzeichnis	180
B.2 Tabellenverzeichnis	181
C Literaturverzeichnis	182
D Danksagung	208

„Eine gute Theorie ist das Praktischste, was es gibt.“
(Gustav Robert Kirchhoff, von 1854 bis 1874 tätig in Heidelberg)

1 Grundlagen und Stand der Technik

1.1 Motivation und Problemstellung

Die Physik als Naturwissenschaft hat stets die Zielsetzung deren Gesetzmäßigkeiten quantitativ zu beschreiben und zu erklären. Mathematische Modelle werden seit Jahrhunderten in der Theorie aufgestellt und im Experiment überprüft. Seit der Zugänglichkeit von immer leistungsstärkeren Computern hat sich zudem die Computersimulation als wichtige Säule der Erforschung der Natur entwickelt und ist heute für die meisten Teilgebiete moderner Naturwissenschaften unerlässlich. Mit steigender Rechenleistung und den parallel dazu entwickelten spezifischen Softwarelösungen können immer komplexere Probleme und Fragestellungen gelöst werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Phänomen der Strömung von fließenden Materialien und deren Berechnung mittels Computersimulationen. Ziel ist die Ausarbeitung der Nutzen und Grenzen von partikelbasierter Strömungssimulation anhand zweier Teilprojekte aus der aktuellen Forschung. Dabei soll aufgezeigt werden, dass die Strömungssimulation einen wichtigen Beitrag zur Optimierung bestehender Systeme liefert und die Entwicklung im jeweiligen Bereich vorantreibt.

In der Kontinuumsmechanik wird bei der Behandlung des Fließverhaltens verschiedener Materialien in Fluide und Granulate unterschieden. Beide Materialklassen zeigen vergleichbare Verhaltensmuster, obwohl der physikalische Aggregatzustand verschieden ist. Während ein Fluid makroskopisch betrachtet ein Kontinuum bildet, welches beliebig weiter unterteilt werden kann, ohne Unterstrukturen zu beschneiden (Effekte einzelner Teilchen treten erst auf atomarer Ebene in Erscheinung), besteht ein granulares Material aus vielen makroskopisch erfassbaren Partikeln fester Materie, die sich allerdings in ihrer Gesamtheit als Kontinuum beschreiben lassen. Bei der Berechnung des Fließverhaltens solcher Materialien innerhalb komplexer werdender Geometrie stoßen explizite Lösungsdarstellungen schnell an ihre Grenzen. Ein erfolgreicher numerischer Lösungsansatz ist hierbei die Beschreibung des Materials aus vielen Partikeln bestehend, welche untereinander in definierter Weise in Wechselwirkung stehen.

Die beiden Materialien Granulate und Fluide sollen in dieser Arbeit im Rahmen der partikelbasierten Strömungssimulation gegenübergestellt werden. Für Ersteres dient eine Dosierwaage als Instrument. Dies ist eine Maschine aus der Prozess- und Fördertechnik, mittels derer granulares Schüttgut durch eine Förderschnecke transportiert und mengenmäßig präzise vermessen und dosiert werden kann. Zielsetzung dieses Teilprojektes ist die Implementierung einer Softwarelösung zur Simulation des Materialtransportprozesses innerhalb der Dosierwaage. Dadurch wird die Entwicklung einer Dosierwaage in Kooperation mit der Firma *Ballweg Metallbearbei-*

ting GmbH in Kilsheim und der Arbeitsgruppe *Prozessmesstechnik und innovative Energiesysteme* der Hochschule Mannheim unterstützt. Die Optimierung des Dosiervorgangs wird anhand mehrerer Zielparameter beispielsweise durch rechnerisches Ermitteln der besten Schraubengeometrie vorangetrieben. Die Computersimulation bietet hier eine kostengünstigere, umweltfreundlichere und schnellere Alternative im Entwicklungsprozess an als das vielfache Erstellen von Prototypen und experimentellen Messreihen.

Als Anwendung der Fluidsimulation dient der Blutfluss arterieller Gefäße. Die Selektive Interne Strahlentherapie (SIRT) ist eine medizinische Intervention zur Behandlung von Lebermetastasen mittels Mikrosphären, welche ein radioaktives Nuklid enthalten. Diese werden in einer geeigneten Arterie über einen Katheter in den Blutfluss abgegeben und strömen zum Tumorherd, wo sie das Tumorgewebe zum einen über die Strahlenwirkung, zum andern über die Embolisation der entsprechenden Kapillargefäße schädigen. Zur Berechnung der Verteilung der gewebeschädigenden Strahlenenergiedosis ist es daher essentiell, den Strom der Sphären innerhalb des Blutflusses zu berechnen. Grundlage hierfür ist die Simulation von Fluiden. Im weiteren Verlauf der Arbeit zeigt sich, dass neben der Segmentierung der Gefäßdaten im CT-Bilddatensatz auch eine Extrapolation der Blutgefäße zu kleineren Skalen hin nötig ist. Die Zielsetzung ist hierbei die Verbesserung der Bestrahlungsplanung durch eine Berechnung der Dosisverteilung auf Grundlage von vor der Intervention zugänglichen Informationen. Das Potential, die Möglichkeiten und die aktuellen Grenzen des neuen Ansatzes der Verwendung von Methoden der Strömungssimulation wird aufgezeigt. Dadurch soll die Effizienz der Behandlung gesteigert werden, damit die Patienten noch besser von ihr profitieren. Die Arbeit wurde in der *Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie* des Universitätsklinikums Mannheim in Zusammenarbeit mit dem *Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin (IKRN)* durchgeführt.

Bei der für die Strömungssimulation verwendeten Methode der numerischen Strömungsmechanik wird das Blut als Fluid über partikuläre Fluid-Einheiten modelliert, wobei der Bezug zu den simulierten Partikeln des Schüttgutes bei der Dosierwaage hergestellt ist. Die rechnerische Implementierung basiert in beiden Methoden auf der Ermittlung aller wirkenden Kräfte in jedem Zeitschritt der numerischen Integration der Newtonschen Bewegungsgleichung, wenngleich verschiedene physikalische Phänomene zu Grunde liegen. Gemeinsame Aspekte werden in der vergleichenden Diskussion aufgegriffen (Kap. 4.3).

Beide Forschungsarbeiten wurden getrennt voneinander in jeweiligen Fachzeitschriften veröffentlicht bzw. waren zum Zeitpunkt des Druckes dieser Arbeit zur Veröffentlichung eingereicht [1, 2].

Industriell werden Computersimulationstools in verschiedenen Zweigen gebraucht. Deren Flexibilität und Universalität führen oftmals zu Möglichkeiten der Kostensenkung und der Zeitersparnis bei der Produktentwicklung im Vergleich zu konventionellen Entwicklungsmethoden was für Produktions- und Entwicklungsabteilungen besonders attraktiv ist. Da in den letzten Jahren und Jahrzehnten der Umfang

an physikalischen Prozessen und Phänomenen, die im Rahmen eines vorgegebenen Arbeitsaufwandes simulativ berechnet werden können, sowie deren beherrschbare Komplexität, massiv gestiegen sind, stiegen auch die Einsatzmöglichkeiten in der modernen rechnergestützten Entwicklung (CAE, engl. *computer-aided engineering*). So gibt es neben der numerischen Strömungssimulation (CFD, engl. *computational fluid dynamics*) viele weitere Bereiche der CAE, welche verschiedene physikalische Problem- und Fragestellungen lösen können. Darunter gehören beispielsweise die rechnergestützte Konstruktion (CAD, engl. *computer-aided design*), die Struktursimulation, die Mehrkörpersimulation, oder die Systemsimulation. Viele Industriezweige wie der Automobilbau, der Schiffs- und Flugzeugbau, der Anlagen- und Maschinenbau, die Energiewirtschaft, die Medizintechnik oder die Elektroindustrie nutzen entsprechend Teilbereiche der CAE für ihre spezifischen Zwecke.

Die fortschreitende Digitalisierung und Vernetzung der Prozesse in Industrie und Produktion wird aufgrund ihrer Bedeutung und ihres Einflusses in nahezu alle Zweige der Wirtschaft auch als eine neue industrielle Revolution bzw. als Industrie 4.0 bezeichnet [3]. Vollständige Prozesskontrolle durch steigende Anwendung von Sensoren und Rechnersteuerung sollen dabei die Effektivität und die Qualitätssicherung optimieren. In dieser Prozessumgebung ist die Computersimulation, wie sie hier vorgestellt wird, ein wesentlicher Baustein für die zukünftig notwendige Planung von intelligenten Produktionsketten. Vor diesem Hintergrund werden physikalische Simulationen als Digitalisierung von realen physikalischen Prozessen verstanden, welche zur Optimierung von vernetzten Systemen, Prozessen oder Wirtschaftskreisläufen in Produktion, Entwicklung oder Logistik aber auch in klinisch-medizinischen Bereichen beisteuern können.

Die Struktur der Arbeit ist in die vier Hauptteile *Grundlagen und Stand der Technik*, *Materialien und Methoden*, *Ergebnisse* und *Diskussion*, sowie die beiden abschließenden Teile *Ausblick* und *Zusammenfassung* gegliedert. Die Hauptteile enthalten einen entsprechenden Abschnitt über die granularen Materialien und über die SIRT. Der Grundlagenteil beinhaltet zudem einen Teil speziell über die Fluidsimulation und schließt den aktuellen Stand der Technik zu jedem Teilbereich mit ein. Der Abschnitt über die Materialien und Methoden enthält zudem ein kurzes Kapitel über die für die Arbeit verwendete Software. Der nächste Abschnitt gliedert sich nur in die beiden Kapitel der Resultate der vorgestellten Simulationsprojekte. Der vierte Teil enthält neben den Ergebnisdiskussionen der beiden Teilprojekte auch einen Teil, in welchem die beiden Teilprojekte vergleichend diskutiert und im Gesamtkontext der Computersimulation eingeordnet werden.

1.2 Granulare Materialien

Die Schüttguttechnik beschäftigt sich mit der Handhabung wie z. B. dem Fördern, Lagern und Dosieren von granularen Materialien. Sie ist ein Teilgebiet der mechanischen Verfahrenstechnik. Granulate spielen in verschiedenen Teilbereichen der Industrie, wie beispielsweise in der Lebensmittelindustrie, Pharmazie, Chemieindustrie oder im Bergbau eine große Rolle, wo sie transportiert, gelagert oder dosiert werden [4, 5]. Die Verfahrens- und Prozesstechnik beschäftigt sich mit Eigenschaften von granularen Materialien, da sie in bestimmten Fragestellungen und Teilbereichen eine Rolle spielen. Dies betrifft zum Beispiel die Optimierung der Befüllung und Entleerung von Silos oder die Portionierung exakter Mengen bestimmter Pulver in der Produktion. In der Prozesstechnik granularer Materialien werden zum kontinuierlichen Transport speziell dafür entwickelte Maschinensysteme wie Förderbänder oder Förderschnecken eingesetzt und zur Optimierung des Prozessvorganges weiterentwickelt.

Im ersten Teil dieser Arbeit wird die Dosierwaage, ein Anwendungsbeispiel der Schüttgutfördertechnik, für die Simulation granularer Partikel simuliert und analysiert. Vor diesem Hintergrund werden hier zunächst die physikalischen Grundlagen von granularen Materialien und der Schüttguttechnik vorgestellt. Der Fokus wird dabei auf die für die Arbeit relevanten Stoffeigenschaften und Messmethoden gelegt. Für detailliertere Informationen empfiehlt sich das Buch zur Verfahrenstechnik „Pulver und Schüttgüter - Fließeigenschaften und Handhabung“ von D. Schulze [6].

Zunächst werden in Kapitel 1.2.1 allgemeine physikalische Eigenschaften granularer Materialien aufgezeigt. Relevante Messgeräte und -verfahren werden in Kapitel 1.2.2 vorgestellt, bevor in Kapitel 1.2.3 Methoden und der Stand der Technik zur Simulation granularer Materialien diskutiert werden. Schließlich wird in Kapitel 1.2.4 der Stand der Technik der Simulation der Dosierwaage dargestellt.

1.2.1 Eigenschaften granularer Materialien

Granulare Materialien bestehen aus einer größeren Anzahl von kleinen Partikeln. Der Aggregatzustand des Materials ist fest, jedoch kann sich das Verhalten aufgrund der Vielzahl an Teilchen dem von Flüssigkeiten ähneln. Die Größe der Partikel ist noch so groß, dass keine quantenmechanischen oder atomaren Kräfte eine Rolle spielen. Die Wechselwirkung der Partikel besteht im Wesentlichen aus Kontaktkräften der Partikel untereinander, Reibungskräften an Gefäßwänden sowie externen Kräften wie Gravitation. In manchen Fällen spielen elektromagnetische Wechselwirkungen im Nahbereich wie Van-Der-Waals-Kräfte oder kohäsive Adhäsion, wie sie beispielsweise durch Feuchtigkeit verursacht werden, eine Rolle. Verschiedene Kontaktkraftmodelle werden in Kapitel 1.2.3.3 vorgestellt.

Aus den physikalischen Eigenschaften der einzelnen Partikel wie Dichte, Form, Größe, Oberflächenbeschaffenheit und Wechselwirkungen der Partikel untereinander resultieren makroskopische Fließeigenschaften des Materials. Für die Beschreibung eines bestimmten Granulates werden Materialparameter definiert, welche ex-

perimentell messbar sind. Man unterscheidet zwischen statischen und dynamischen Eigenschaften. Statische Parameter beschreiben das ruhende Material wie z. B. die Schüttgutdichte, der Böschungswinkel, das Horizontallastverhältnis oder der Wandhaftreibungskoeffizient. Die Porosität stellt einen Zusammenhang zwischen Schüttgutdichte und Feststoffdichte her. Dynamische Parameter beschreiben die Dynamik des Materials wie z. B. der Gleitreibungskoeffizient, die Druckfestigkeit, welche die Fließgrenze definiert, und insbesondere die Fließfähigkeit als das Verhältnis aus vorangegangener Verfestigungsspannung und Druckfestigkeit. Manche Materialien zeigen eine Abhängigkeit der Fließfähigkeit von der Zeit, in der das Material verfestigt wurde. Diese Parameter sind nicht als universelle Materialkonstanten zu verstehen, sondern beschreiben das Material in einem definierten Zustand. So variieren die Parameterwerte bei verschiedenen äußeren Bedingungen wie Feuchtigkeit, Temperatur oder äußeren Kräften aber auch mit der Menge des Materials selbst. Für größere Drücke, welche auch durch die Eigenlast des Granulates entstehen können, ändern sich beispielsweise Reibungskoeffizienten oder die Schüttgutdichte des Materials. Bei der Festlegung bestimmter Werte müssen somit Standardbedingungen definiert werden. Die Charakteristika verschiedener granularer Materialien in Bezug auf die genannten physikalischen Eigenschaften wurden untersucht, analysiert und zusammengestellt. [6]

1.2.2 Messgeräte und Messverfahren

In der klassischen Betrachtungsweise von Schüttgütern nimmt man das Granulat als Kontinuum an, für das alle Kräfte bzw. mechanischen Spannungen auf die Begrenzungsflächen untersucht werden, ohne jedes Partikel einzeln zu betrachten. Aus diesem Ansatz heraus wurden experimentelle Methoden zur Charakterisierung von Schüttguteigenschaften entwickelt, die auch für rechnergestützte Simulationen (siehe Kap. 1.2.3) genutzt werden. Die Beobachtungen und Resultate des klassischen Ansatzes müssen für die Simulation auch gültig sein und können daher zum Zwecke der Validierung herangezogen werden. Im Folgenden werden Messmethoden und -systeme vorgestellt, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden.

Böschungswinkel. Eine einfache Methode zur Charakterisierung eines granularen Materials ist die Bestimmung des Böschungswinkels. Dabei lässt man das Material mittels Schwerkraft durch eine Trichteröffnung passieren. Das Material fällt auf eine ebene Fläche und bildet dort einen Schüttkegel, dessen Böschungswinkel α charakteristisch für die Reibungskräfte der Partikel untereinander sind, welche die Fließfähigkeit bestimmen (vgl. Abb. 1.1).

Jenike Scherzelle. Mit einer Jenike Scherzelle wird das Verhalten eines Schüttgutes unter Scherverformungen und damit die inneren Reibungskräfte analysiert. Sie besteht im Wesentlichen aus zwei metallischen Ringen gleichen Durchmessers, von denen einer mit seiner Unterseite auf einer ebenen Fläche befestigt ist. Der andere

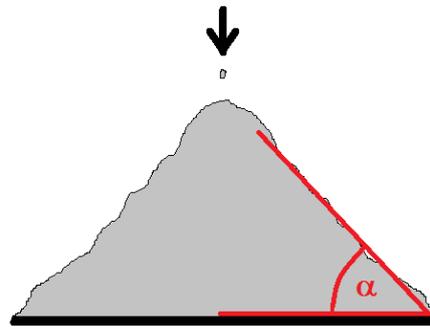


Abbildung 1.1: Böschungswinkel α für ein granulares Material.

Ring liegt konzentrisch auf dem unteren Bodenring, so dass ein zylindrischer Hohlraum gebildet wird, welcher mit dem zu untersuchenden granularen Material gefüllt wird. Der obere Ring kann über eine Halterung durch eine feine motorische Steuerung lateral über dem unteren Ring verschoben werden. Ein passender ringförmiger Deckel kann nun auf die Oberkante des oberen Ringes gelegt werden (vgl. Abb. 1.2).

Das Schüttgut wird bis zur Oberkante in den Ring eingelassen. Der obere Ring wird unter Einwirkung einer Tangential- bzw. Scherspannung mit geringer Geschwindigkeit lateral verschoben. Die für den Versuch maximal zulässige zurückgelegte Wegstrecke entspricht einer Wanddicke der Ringe, da das Material bei weiterem Verschieben durch die entstehende Lücke durchfällt. Positioniert man den oberen Ring zu Beginn nicht konzentrisch über den unteren Ring, sondern um eine Wanddicke verschoben, so wird die maximal mögliche Wegstrecke verdoppelt. In die Mechanik der motorisierten Ringverschiebung ist ein Kraftmessgerät eingebaut. Geschwindigkeits- und Kraftaufzeichnung liefern Informationen über das Scherverhalten und die wirkenden Reibungskräfte. Die Resultate sind charakteristisch für das untersuchte Material. Die Normalspannung kann durch Zugabe einer Normalkraft über den Scherdeckel variiert werden.

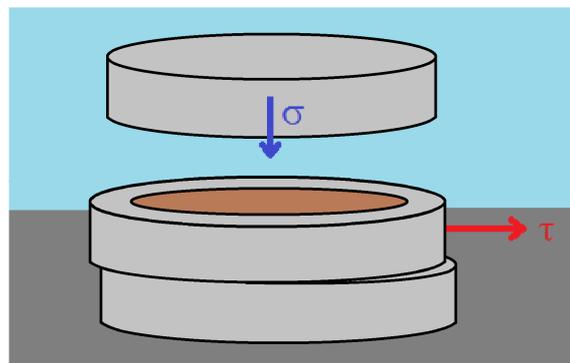


Abbildung 1.2: Skizze der Jenike Scherzelle mit Normalspannung σ über den Scherdeckel und Tangentialspannung τ über den oberen Ring.

Wandreibung. Die Jenike-Scherzelle kann auch zur Bestimmung des materialspezifischen Reibungskoeffizienten an einer Begrenzungsfläche verwendet werden. Dafür wird der obere Ring der Jenike-Scherzelle direkt auf eine ebene Platte gelegt. Wird er so mit granularem Material gefüllt und wie oben beschrieben lateral über die Platte bewegt, lassen die Resultate Rückschlüsse auf die Reibung des Materials mit dem Wandmaterial zu.

Eine weitere Methode, die Reibung der Partikel an der Wand zu charakterisieren, ist, die Partikel auf eine entsprechende ebene Fläche zu geben und den Neigungswinkel der Fläche zur Horizontalen langsam zu erhöhen. Der Grenzwinkel, bei dem die Partikel anfangen von der Platte zu rutschen, ist ein charakterisierender Parameter für die Haftreibung der Partikel mit Wänden gleichen Materials wie die Probefläche.

Dosierwaage. Die Dosierwaage ist ein maschinelles System, welches dem Zwecke dient, einen kontinuierlichen Strom an granularem Material durch einen Ausfluss zu erzeugen oder eine zuvor definierte Menge davon auszuwerfen. Der Aufbau ist exemplarisch in Abbildung 1.3 gezeigt. Sie besteht aus einem Füllbehälter, der von oben mit dem Material aufgefüllt werden kann. Oberhalb des Behälterbodens befindet sich eine archimedische Schraube bzw. Förderschnecke, welche das Schüttgut durch motorbetriebene Rotation durch eine Öffnung transportiert. Die Innenflächen am unteren Bereich des Füllbehälters laufen in einem Neigungswinkel seitlich aufeinander zu, sodass die Förderschnecke in einer Rinne positioniert ist. Dies hat den Zweck, dass eine möglichst große Menge des in den Füllbehälter eingebrachten Schüttgutes der Schnecke zugeführt wird. Die Förderschnecke ist an der hinteren Wand des Füllbehälters so eingebaut, dass sie über eine Motorsteuerung um ihre Rotationsachse in eine Drehbewegung gebracht werden kann. Am anderen Ende der Schnecke be-

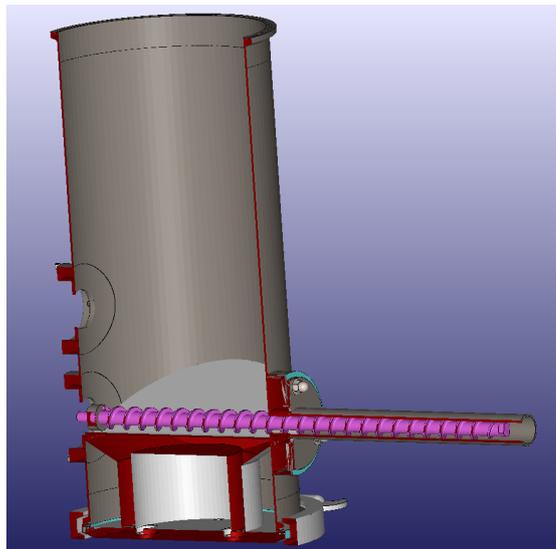


Abbildung 1.3: Aufbau einer Dosierwaage mit Schraube (VisCAM View; Schnittansicht).

findet sich diese etwa zur Hälfte ihrer Länge in einem rohrförmigen Schnecken- oder Schraubenrohr, welches als Ausfluss dient. Durch die Drehbewegung wird das Material über die Schaufeln der Schnecke durch das Schraubenrohr in Richtung Ausfluss befördert und verlässt dort die Dosierwaage. Zur Rückkopplung ist die Maschine auf einer präzisen Waage positioniert, mit welcher die Austrittsmenge und der Massenstrom des Granulates überwacht und gegebenenfalls angepasst werden kann. So wird ein kontinuierlicher Strom vom granularen Material erzeugt oder eine vorher bestimmte Menge abgewogen bzw. schubweise verarbeitet. Diese beiden Modi werden in industriell eingesetzten Dosiersystemen häufig gebraucht [7]. Die Wägeeinheit ist über einen Gummipuffer von der Schneckenmotoreinheit schwingungsentkoppelt, um präzisere Messungen zu ermöglichen.

Industrielle Anforderungen an Dosierwaagen nehmen fortlaufend zu und sind kleinere Abfüllmengen, einfache und schnelle Reinigung, unproblematische Austauschbarkeit (z. B. bei Reparaturen), Flexibilität für verschiedene Anwendungen, größere Anlagen, kontinuierlicher Transport, guter Einfluss auf die Prozesssteuerung, ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit, kurze Parametrierungszeiten sowie einfache Dokumentation [8].

Variationen des beschriebenen Basisaufbaus können je nach Problemstellung oder Einsatzzweck implementiert werden. So kann die Schraube und das Ausflussrohr in einem bestimmten Neigungswinkel produziert werden, um die Ausflussgeschwindigkeit zu variieren oder den Materialfüllgrad des Schraubenrohres zu modifizieren [9, 10]. Weiterhin können auch zwei gegenläufige Schrauben eingebaut werden, die als Doppelschraube einen optimalen und schnelleren Auslauf erzielen können oder Brückenbildung reduzieren (vgl. Abb. 1.4). Zudem sind Doppelschrauben bei der Verarbeitung des Granulates vielfältig einsetzbar, beispielsweise beim Aufbereiten, dem Schmelzen oder Mischen des Granulates [11, 12].

Zur Vermeidung von Materialbrücken werden für Materialien hoher Adhäsion und Kohäsion Rührmaschinen im Füllbehälter eingebaut, welche das kontinuierliche Nachführen von Material in den Bereich der Schneckenwellen gewährleisten. Weitere Möglichkeiten sind das Einspritzen von Luft oder das Implementieren von Schwingungen, die die Brücken zerstören. Dabei ist jedoch Vorsicht geboten, da Luftströmungen die Eigenschaften von Granulaten verändern und Vibrationen die feine Massenmessung behindern können und bei bestimmten Materialien Klumpenbildung fördert [6, 13, 14].

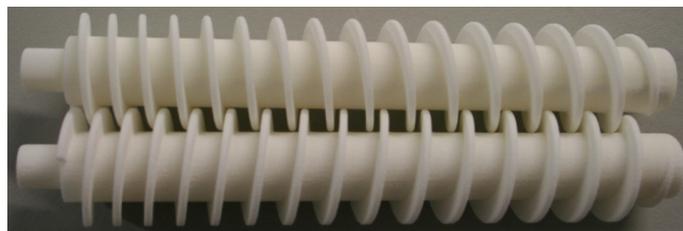


Abbildung 1.4: Doppelschraube.

Zum Vermessen der Strömung und Verteilung des Granulates können kleine metallische Objekte hinzugegeben werden. Mittels einer Röntgenaufnahme während des Dosierprozesses werden die Positionen der Metallkörper detektiert und so das Verhalten des Materials analysiert [15, 16].

1.2.3 Simulation granularer Materie - Stand der Technik

Zur genauen Untersuchung der Dynamik granularer Materie ist es hilfreich Computermodelle zu entwickeln, die deren Fließeigenschaften und dadurch ihr Verhalten im realen System simulieren. Dies führt bei der Entwicklung neuer und Optimierung bestehender Maschinensysteme häufig zu Kosten- und Zeitersparnissen, da zur Analyse einzelner Entwicklungsschritte oder bei der Optimierung wichtiger Parameter auf eine aufwändige und detaillierte Durchführung experimenteller Messungen verzichtet werden kann. Eine der am häufigsten benutzten Computermodelle zur numerischen Berechnung granularer Materialien ist die Diskrete-Elemente-Methode (DEM, *engl. discrete element method*), welche 1979 von Cundall und Strack vorgestellt wurde [17] und auf der Dissertationsschrift von Cundall beruht [18].

Die DEM ist vielseitig einsetzbar. Verschiedene Anwendungen wurden vorgestellt [19] wie das Füllen eines Schaufelbaggers, die Analyse des Einflusses eines Probennehmers, die Trennung verschiedener Materialien, Mahlsteine, Mühlen mit rotierender Trommel, Kugel- und Stabmühlen, Pflugschar-Mixer oder Couette-Zellen [20]. Natürliche Prozesse der Umwelt werden mit diesen Methoden genauer untersucht und berechnet [21]. Auch geowissenschaftliche Phänomene sind Gegenstand der Untersuchung wie das Zusammenbrechen einer Bergspitze [19], die physikalischen Prozesse bei der Entwicklung wirksamer Schutzbarrieren gegen Geröll- oder Schneelawinen [22, 23], die Wechselwirkung zwischen Flusssediment und Flussbett [24], das Treiben bestimmter Formen des Meereises [25, 26] oder die Dynamik tektonischer Falten und Verwerfungen [27]. Das weite Spektrum der verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten der DEM ist Thema eines Editorials des Herausgebers der Zeitschrift *Powder Technology* [28].

1.2.3.1 Beschreibung der allgemeinen Prinzipien der DEM

Bei der DEM ist ein Teilchen i in einer bestimmten Position \vec{x}_0^i mit gegebener Geschwindigkeit \vec{v}_0^i zu gegebener Zeit t_0 vorgegeben (*diskretes Element*). Ein kleiner Zeitschritt Δt ist als Parameter der Simulation gegeben. Für einen beliebigen Zeitpunkt t , bei dem für alle Partikel alle Orte $\vec{x}^i(t)$ und Geschwindigkeiten $\vec{v}^i(t)$ gegeben sind, werden die Orte $\vec{x}^i(t + \Delta t)$ und Geschwindigkeiten $\vec{v}^i(t + \Delta t)$ im nächsten Zeitschritt $t + \Delta t$ berechnet. Zu diesem Zweck muss Δt klein genug gewählt werden, um eine realistische Simulation zu erhalten. Je kleiner Δt gesetzt wird, desto größer wird allerdings der Rechenaufwand, sodass hier stets ein Kompromiss eingegangen werden muss. Häufig verwendete Integrationsverfahren sind Runge-Kutta-Verfahren, welche Einschrittverfahren sind. Diese nutzen nur den aktuellen Wert für die numerische Integration, nicht jedoch Informationen vergangener

Integrationssschritte.

Um physikalische Gesetzmäßigkeiten in das Modell zu implementieren, werden verschiedene Kraftarten \vec{F}^j definiert, die auf die Partikel einwirken. Dabei wird zwischen externen Kräften wie Gravitation, Auftrieb [29] oder Luftreibung, und internen Kräften, die die Wechselwirkung der Partikel untereinander beschreiben, unterschieden. Sämtliche in einem Zeitpunkt t auf ein Teilchen i einwirkende Kräfte \vec{F}^{ji} werden vektoriell aufsummiert, um die gesamte, auf das Teilchen wirkende Kraft zu berechnen $\vec{F}_{ges}^i(t) = \sum_j \vec{F}^{ij}(t)$. Da hieraus leicht über die Newtonsche Bewegungsgleichung die Beschleunigung des Teilchens $\vec{v}^i(t) = \vec{F}_{ges}^i(t)/m$ ermittelt wird, können Geschwindigkeit und Ort des Teilchens im neuen Zeitpunkt $t + \Delta t$ integriert werden. Die Beschleunigung wird im Intervall $[t, t + \Delta t]$ als konstant angenommen, da Δt hinreichend klein gewählt wird.

Damit die Simulation das korrekte Verhalten des Granulates wiedergibt, müssen die Simulationsparameter durch Testmessungen kalibriert werden. Mittels eines Vergleiches mit experimentellen Daten, welche das Verhalten des Materials beschreiben, muss die Übereinstimmung belegt werden [4].

1.2.3.2 Kollisionserkennung

Wichtiger Baustein solcher Modelle ist die Kollisionserkennung, die stets zu sinnvollen Resultaten führen und unter Berücksichtigung der definierten Reibungsverluste Energie- und Impulserhaltung erfüllen muss. Gerade bei hohen Partikelgeschwindigkeiten kann eine gute Kollisionserkennung die Notwendigkeit des starken Verkleinerns des Zeitparameters Δt abschwächen und somit die gesamte Berechnung effizienter gestalten. Sind die Partikel bzw. deren Wechselwirkungspotential radial-symmetrisch, so erfolgt die Kontaktdetektion trivial über die Abstände der Mittelpunkte.

Eine Option, verschiedene Formen darzustellen, ist, das Partikel aus einer bestimmten Anzahl an Kugeln zusammenzusetzen. Die Kugeln eines Partikels sind dann im Referenzsystem des Partikels an fester Position und können sich nur als Ganzes bewegen [30, 31]. Die Kontaktkraftmodelle können dann von denen sphärischer Partikel übernommen werden.

Wenn erweiterte Modelle genutzt werden [32, 19, 5], bei denen die Partikel andere Formen haben wie beispielsweise ellipsoid oder polyedrisch oder die Wechselwirkungspotentiale keine radiale Symmetrie aufweisen, so müssen aufgrund der beliebigen relativen Orientierung der Partikel zueinander für jeden Einzelfall spezielle Kontaktdetektionsalgorithmen entwickelt werden. Dies schließt die Berechnung der korrekten Kontaktkräfte für den DEM-Algorithmus mit ein. Polyeder sind über ihre Eckpunkte und Kanten bezüglich eines Referenzpunktes (z. B. Schwerpunkt) definiert. In jedem Zeitschritt der Simulation müssen die Koordinaten aller Polyederpunkte berechnet werden, so dass eine Überschneidung von Kanten und Flächen zweier Partikel überprüft werden kann. Abhängig von der Komplexität der Polyedergeometrie vergrößert dies den Rechenaufwand erheblich. Zur Vereinfachung kann zunächst der maximale Radius R des Polyeders ermittelt werden, innerhalb

dessen sich alle Polyederpunkte befinden. So wird zunächst geprüft, ob sich die gedachten Kugelflächen mit Radius R zweier Partikel überschneiden. Falls nicht, kann ein Kontakt ausgeschlossen werden.

Betrachtet man ein Ellipsoid, so ist dieses gegeben durch die drei Hauptachsen $a_1, a_2, a_3 > 0$. Die Oberfläche des Ellipsoids ist dann gegeben durch die Gleichung

$$1 = \left(\frac{x}{a_1}\right)^2 + \left(\frac{y}{a_2}\right)^2 + \left(\frac{z}{a_3}\right)^2. \quad (1.1)$$

Generalisierte Superellipsoide werden durch folgende Gleichung definiert:

$$1 = \left[\left(\frac{x}{a_1}\right)^{\frac{2}{e_2}} + \left(\frac{y}{a_2}\right)^{\frac{2}{e_2}} \right]^{\frac{e_2}{e_1}} + \left(\frac{z}{a_3}\right)^{\frac{2}{e_1}}. \quad (1.2)$$

Dabei ist e_1 ein Parameter, der die Fläche an den Polen geometrisch definiert: Für $e_1 = 0$ sind an den Polen ebene Flächen. Vergrößert man e_1 , so vergrößert sich die Ausprägung der Spitze (siehe Abb. 1.5 grüne Achse). Der Parameter e_2 bestimmt die Form des Äquators des Ellipsoids: für $e_2 = 0$ ist sie quadratisch, für $e_2 = 1$ rund, für $e_2 = 2$ hat der Äquator die Form einer Raute und für größere Werte prägen sich spitze Ecken aus (siehe Abb. 1.5 rote Achse). Daher erhält man für $e_1 = e_2 = 1$ die bekannte Ellipsengleichung 1.1.

Die Definitionsgleichung der Superellipsoide wird verwendet, um zu überprüfen, ob ein beliebiger Punkt innerhalb oder außerhalb des Ellipsoids liegt. Zunächst müssen durch Definition der Schwerpunktkoordinaten und der Rotation im Raum die Ellipsenkoordinaten aus Gleichung 1.2 in die entsprechenden Raumkoordinaten transformiert werden. Setzt man die Koordinaten des Punktes in den rechten Gleichungsterm ein, so ist der Punkt außerhalb (innerhalb), wenn der Term größer (kleiner) 1 ist. Bei einem Kollisionscheck werden nun Punkte der Oberfläche des einen Ellipsoids

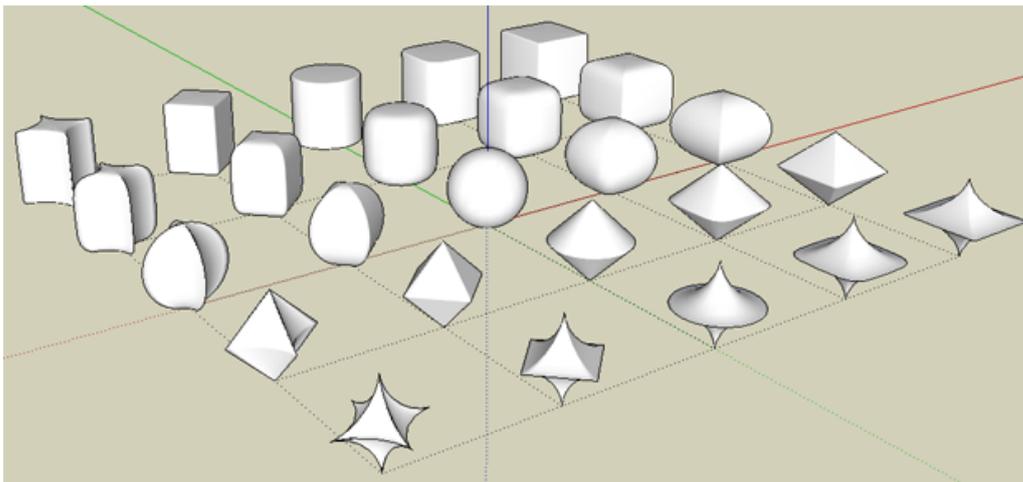


Abbildung 1.5: Darstellung einiger Superellipsoide mit den Achsen e_1 (grün) und e_2 (rot).

in die Definitionsgleichung des anderen Ellipsoids eingesetzt. Ist einer der Punkte innerhalb, so überschneiden sich die Superellipsoiden. Es findet eine Kollision statt.

Auch wenn auf diese Weise mittels einer analytischen Definition der Partikelform die Kollisionserkennung zwar rechnerisch aufwendiger als bei einfachen Kugeln aber dennoch relativ einfach durchgeführt werden kann, können die Kontaktkräfte wie Normal- und Tangentialkraft unter Umständen nicht klar definiert werden. Problematische Spezialfälle sind solche, bei denen keine einheitlichen Überlappungsparameter wie Normalvektor und Eindringtiefe definiert werden können wie z. B. bei den Kontakten Spitze-Fläche, Kante-Fläche, Kante-Spitze oder Spitze-Spitze. Hier hängen die Kontakteigenschaften zudem von der relativen Rotation der beiden Kollisionspartner untereinander ab. Für diese Fälle müssen jeweils eigene Kontaktkraftmodelle entwickelt und validiert werden, was die Komplexität der Berechnung weiter vergrößert.

1.2.3.3 Kontaktkraftmodelle

Die verschiedenen Modelle, die es im Bereich DEM gibt, unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Kräftedefinitionen bei Partikelkontakt. Unterschiedliche Parameterwerte für Haft-, Gleit- oder Rollreibung, verschiedene Wechselwirkungen mit externen Objekten oder implementierte Wechselwirkungspotentiale verursachen verschiedene Fließeigenschaften der Partikelmasse als Ganzes, sodass nach entsprechender experimenteller Validierung verschiedene granulare Materialien und verfahrenstechnische Systeme simuliert und analysiert werden können. Ausgangspunkt der meisten Kontaktkraftmodelle sind die Definitionen für die Normalkraft parallel zum Vektor der Relativgeschwindigkeit beider Teilchen und die Tangentialkraft senkrecht dazu bei Kollision der Teilchen.

Es werden zwei kugelförmige Partikel angenommen, welche kollidieren. Die elastische Verformung über eine Änderung der Oberflächenform zu simulieren würde voraussetzen, dass die Partikeloberfläche rechnerisch eine Struktur enthält, welche sich beispielsweise durch ein Netz aus weiteren Elementen darstellen ließe [33]. Der rechnerische Aufwand würde allerdings deutlich steigen. Einfacher ist es, eine Überlappung δ_N der Kugeln mit festem Radius R zuzulassen und zu ermitteln (siehe Abb. 1.6).

Gedämpfte Feder. Die einfachste Definition der Normalkraft besteht aus dem linear-elastischen Term F_{NI} , welcher einen linearen Anstieg der repulsiven Kraft mit der Überlappung δ_N beschreibt:

$$F_{NI} = -k_{NI}\delta_N. \quad (1.3)$$

Der Parameter k_{NI} wird als lineare Federkonstante oder Steifigkeit bezeichnet. Bei realen Kollisionsvorgängen treten stets dissipative Energieverluste auf, so dass ein weiterer Term hinzukommt, welcher über die Dämpfungskonstante η linear mit der Relativgeschwindigkeit $v_n = \dot{\delta}_N$ der beiden Partikel zueinander ansteigt [34, 35, 36]:

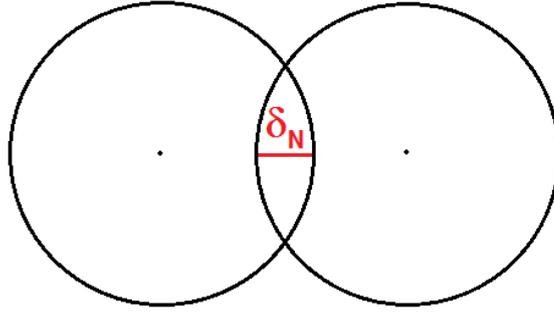


Abbildung 1.6: Kontaktmodell.

$$F_{Nd} = -k_{Nl}\delta_N - \eta v_n. \quad (1.4)$$

Hertzches Modell für Normalkraft. Im nicht-linearen Hertzchen Modell, beruhend auf Untersuchungen der Kontaktmechanik, findet man eine Abhängigkeit des Kollisionsparameters k_{Nl} von δ_N und daher eine Abänderung dieser Normalkraft [37, 38]:

$$F_H = -k_H\delta_N^{3/2} - \eta_H v_n. \quad (1.5)$$

Der Dämpfungsparameter η_H zeigt ebenfalls eine Abhängigkeit von der Eindringtiefe δ_N , so dass auch folgt [39, 36, 40, 41]:

$$F_H = -k_H\delta_N^{3/2} - \eta'_H v_n \delta_N^{1/4}. \quad (1.6)$$

In der Kontaktmechanik findet man nach Heinrich Hertz für die Konstante k_H [42, 39, 38, 41]:

$$k_H = \frac{4}{3}\sqrt{R^*}E^*. \quad (1.7)$$

Dabei sind E^* das effektive Elastizitätsmodul und R^* der effektive Radius, für die gilt:

$$\frac{1}{E^*} = \frac{1 - \nu_1^2}{E_1} + \frac{1 - \nu_2^2}{E_2}, \quad \frac{1}{R^*} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2}. \quad (1.8)$$

mit den Elastizitätsmoduln E_1 und E_2 und Poissonzahlen ν_1 und ν_2 beider Materialien und den Radien R_1 und R_2 der beiden Kugeln. Bei einem Kontakt einer Kugel (1) mit einer ebenen Wand (2), wird die Wand als Kugel betrachtet, für die gilt $R_2 \rightarrow \infty$, so dass $R^* = R_1$ gesetzt wird. Für zwei Kugeln gleichen Materials und gleichen Radius R ergibt sich [41, 35]:

$$k_H = \frac{1}{3}\sqrt{2R}\frac{E}{1 - \nu^2}. \quad (1.9)$$

Coulomb-Modell für Tangentialkraft. Die Tangentialkraft oder Scherkraft F_t wird im Coulomb-Modell in Abhängigkeit der Normalkraft mit den empirischen Reibungskoeffizienten μ_{Haft} und μ_{Gl} ermittelt. Dabei ist zwischen der Haftreibungskraft, welche für verschwindende Schergeschwindigkeit $v_t = 0$ wirkt, und Gleitreibungskraft bei $v_t \neq 0$ unterschieden [38, 41]:

$$\begin{aligned} F_t &\leq \mu_{Haft} F_n && \text{bei Haftreibung,} \\ F_t &= \mu_{Gl} F_n && \text{bei Gleitreibung.} \end{aligned} \quad (1.10)$$

Im Falle der Haftreibung kompensiert F_t gerade die äußere Kraft, um $v_t = 0$ zu erhalten. Bei Gleitreibung ist die Tangentialkraft gegeben durch die Normalkraft. Dennoch muss zunächst die Tangentialkraft F_t ermittelt werden, um zu berechnen, welcher der beiden Fälle im entsprechenden Zeitschritt realisiert ist (F_{tR}). So gilt [39]:

$$\begin{aligned} F_{tR} &= F_t && \text{für } F_t \leq \mu_{Haft} F_n, \\ F_{tR} &= \mu_{Gl} F_n && \text{für } F_t > \mu_{Haft} F_n. \end{aligned} \quad (1.11)$$

Für viele Materialien gilt $\mu_{Haft} > \mu_{Gl}$. Manche Autoren beschreiben Modelle mit $\mu_{Haft} = \mu_{Gl}$ [34, 38, 43].

Mindlin-Deresiewicz-Modell für Tangentialkraft. Im Mindlin-Deresiewicz-Modell wird die Tangentialkraft beim Kontakt ermittelt [38, 44, 41]:

$$\begin{aligned} F_t &= -k_t \delta_t, \\ k_t &= 8G^* \sqrt{R^* \delta_n}, \end{aligned} \quad (1.12)$$

mit der tangentialen Verschiebung δ_t bezogen auf den Punkt des ersten Kontaktes, der tangentialen Steifigkeit k_t und dem effektiven Schermodul G^* sowie den Schermodulen beider Materialien G_1 und G_2 :

$$\frac{1}{G^*} = \frac{2 - \nu_1}{G_1} + \frac{2 - \nu_2}{G_2}. \quad (1.13)$$

Die lineare Federkonstante k_t steigt mit der Eindringtiefe in normaler Richtung δ_n . Von linearem Verhalten kann folglich nur im Falle konstanter Normalspannung gesprochen werden. Dies erfordert eine inkrementelle Berechnung der Tangentialkraft, da sich in jedem Schritt auch die Normalkraft ändern kann [45].

Unter Berücksichtigung von Reibungsverlusten kann auch ein weiterer Term mit Scherdämpfungskonstante θ und relativer Schergeschwindigkeit v_t (tangential) verwendet werden [46, 38, 39]:

$$F_{tD} = -k_t \delta_t - \theta v_t. \quad (1.14)$$

Wie bei der Normalkraft hängt der Dämpfungsterm hier auch von der Überlappung δ ab:

$$F_{tD} = -k_t \delta_t - \theta' v_t \delta_N^{\frac{1}{4}}. \quad (1.15)$$

Ein erweitertes Modell basierend auf dem Kontaktkraftmodell von Hertz betrachtet die kreisförmige Kontaktfläche als Summation konzentrischer Ringe, sodass der Normaldruck in Abhängigkeit des Radius des Kontaktkreises angegeben wird. Daraus folgen unterschiedliche Bereiche für Gleiten und Rutschen beim Tangentialkraftmodell, welche getrennt voneinander integriert werden [47]. Di Renzo und Di Maio [43] verglichen dieses Modell mit dem Hertz-Mindlin-Modell und ermittelten gute Übereinstimmung.

Hysterese-Modell für Normalkraft. Eine weitere Modellvariante ist die unterschiedliche Behandlung der Kontaktkräfte bei Zusammenführen und Auseinanderlaufen beider Partikel. Man verwendet dann zwei unterschiedliche Definitionen nach Abhängigkeit des Vorzeichens der Relativgeschwindigkeit $\dot{\delta}$ [37]. Zunächst werden in Gleichung 1.3 für k_{N1} entsprechend zwei verschiedene Werte definiert. Zudem wird die Gerade $F_N(\delta)$ mit einem Parameter δ_0 verschoben [38, 48]:

$$\begin{aligned} F_N &= -k_{N1}\delta && \text{für } \dot{\delta} \geq 0, \\ F_N &= -k_{N2}(\delta - \delta_0) && \text{für } \dot{\delta} < 0 \quad \text{und } \delta \geq \delta_0, \\ F_N &= 0 && \text{für } \dot{\delta} < 0 \quad \text{und } \delta < \delta_0. \end{aligned} \quad (1.16)$$

Abbildung 1.7 A zeigt den Verlauf der so definierten Normalkraft F_N in Abhängigkeit von der Überlappung δ in Hysterese. Der Parameter δ_0 wird so gewählt, dass sich beide Geradengleichungen im Umkehrpunkt $\delta = \delta_{max}$ schneiden. Daraus folgt:

$$\begin{aligned} k_{N1}\delta_{max} &= k_{N2}(\delta_{max} - \delta_0), \\ \Rightarrow \delta_0 &= \frac{k_{N2} - k_{N1}}{k_{N2}}\delta_{max}. \end{aligned} \quad (1.17)$$

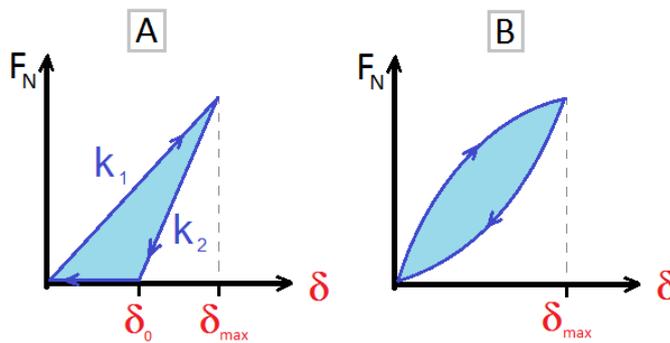


Abbildung 1.7: Normalkraft im Hysterese-Modell. A: Modell nach Walton und Braun [48]; B: Alternatives Modell mit zusätzlichen Parametern β_1 und β_2 . Die blau eingefärbte Fläche ist der Energieverlust bei einem vollständigen Kollisionsprozess.

Bei Geschwindigkeit v im Zeitpunkt des ersten Kontaktes gilt im Hinweg $\dot{\delta} \geq 0$ für kinetische und potentielle Energie gemäß dem Energieerhaltungssatz:

$$\begin{aligned} E_{kin} &= \frac{1}{2}mv^2 = \frac{1}{2}k_{N1}\delta_{max}^2 = E_{pot}, \\ \Rightarrow \delta_{max} &= \sqrt{\frac{m}{k_{N1}}}v. \end{aligned} \quad (1.18)$$

Ebenso gilt mit Geschwindigkeit v' nach Kollision für den Rückweg $\dot{\delta} < 0$:

$$E'_{kin} = \frac{1}{2}mv'^2 = \frac{1}{2}k_{N2}(\delta_{max} - \delta_0)^2 = E'_{pot}. \quad (1.19)$$

Werden nun die Gleichungen 1.17 und 1.18 in Gleichung 1.19 eingesetzt, so erhält man für den Restitutionskoeffizienten e , welcher definiert ist als der Quotient der Geschwindigkeiten vor (v) und nach (v') einer Kollision:

$$e = \frac{v'}{v} = \sqrt{\frac{k_{N1}}{k_{N2}}}. \quad (1.20)$$

Daraus wird geschlussfolgert, dass für $k_{N1} < k_{N2}$ dissipative Effekte modelliert werden, ohne einen geschwindigkeitsabhängigen Term in der Kontaktkraftgleichung einzuführen wie in Gleichung 1.4 oder 1.5. Im F_N - δ -Diagramm (Abb. 1.7) wird die potentielle Energie als Fläche unter der Kurve bzw. Gerade abgelesen. Man erkennt den Energieverlust leicht an der geringeren Energie beim Rückweg als beim Hinweg, wenn eine geschlossene Kurve gelaufen wird.

Verallgemeinertes Hysterese-Modell. Es werden auch andere Funktionen für die Kraft-Weg Beziehung definiert, bei denen im Hinweg dem System mehr Energie zugeführt wird, als im Rückweg wieder frei wird [49]. In einer Verallgemeinerung dieses Modells (Zusatz in Eigenarbeit) läuft F_N auf einer Kurve von $F_N(\delta = 0) = 0$ nach $F_N(\delta_{max})$. Im Rückweg auf einer tiefer gelegenen Kurve von $F_N(\delta_{max})$ zurück nach $F_N(\delta = 0) = 0$ (Abb. 1.7 B). Man formuliert daher:

$$\begin{aligned} F_N &= -k_1\delta^{\beta_1} \quad \text{für } \dot{\delta} \geq 0, \\ F_N &= -k_2\delta^{\beta_2} \quad \text{für } \dot{\delta} < 0. \end{aligned} \quad (1.21)$$

Aus der Bedingung für die geschlossene Kurve folgt:

$$\begin{aligned} k_1\delta_{max}^{\beta_1} &= k_2\delta_{max}^{\beta_2}, \\ \Rightarrow \delta_{max} &= \left(\frac{k_1}{k_2}\right)^{\frac{1}{\beta_2 - \beta_1}}. \end{aligned} \quad (1.22)$$

Wählt man nun für gegebene k_1 und k_2 zwei Werte für β_1 und β_2 mit $\beta_2 > \beta_1$, so ergibt sich eine geschlossene Kurve, deren Flächeninhalt wie oben als dissipativer Energieverlust interpretiert werden kann (Abb. 1.7).

Wie im obigen Modell erhält man die potentielle Energie im Umkehrpunkt durch Integration der Kraft über den Weg. Durch Gleichsetzen mit der kinetischen Energie vor Kollision folgt für den Hinweg:

$$\begin{aligned} E_{kin} &= \frac{1}{2}mv^2 = \frac{k_1}{\beta_1 + 1} \delta_{max}^{\beta_1+1} = E_{pot}, \\ \Rightarrow v &= \sqrt{\frac{2k_1}{(\beta_1 + 1)m} \delta_{max}^{\beta_1+1}}. \end{aligned} \quad (1.23)$$

Ebenso gilt für den Rückweg und die resultierende Geschwindigkeit v' nach Kollision:

$$\begin{aligned} E'_{kin} &= \frac{1}{2}mv'^2 = \frac{k_2}{\beta_2 + 1} \delta_{max}^{\beta_2+1} = E'_{pot}, \\ \Rightarrow v' &= \sqrt{\frac{2k_2}{(\beta_2 + 1)m} \delta_{max}^{\beta_2+1}}. \end{aligned} \quad (1.24)$$

Mit den Gleichungen 1.23 und 1.24 errechnet sich der Restitutionskoeffizient e in diesem Modell unter Verwendung von Gleichung 1.22 für δ_{max} zu:

$$e = \frac{v'}{v} = \sqrt{\frac{\beta_1 + 1}{\beta_2 + 1}}. \quad (1.25)$$

Bemerkenswert ist, dass der Energieverlust nicht von k_1 und k_2 abhängt, sondern nur von β_1 und β_2 . Außerdem sieht man, dass für ein physikalisch sinnvolles Ergebnis, bei dem Energie verloren geht (und nicht erzeugt wird), wie oben bereits postuliert, $\beta_1 < \beta_2$ gelten muss.

Hysterese-Modell für Tangentialkraft. Auch für die Tangentialkraft wurden Hysterese-Modelle entwickelt, um Energieverluste zu simulieren. Bereits Mindlin stellte fest, dass der bisherige Kontaktverlauf aufgrund des tangentialen Gleitens die Kraft-Weg-Beziehung beeinflusst. Man definiert daher die Kraft F_{T0} als die Tangentialkraft bei der letzten Umkehr der Tangentialrichtung. Dieser Wert wird bis zum nächsten Umkehrpunkt festgehalten. Entsprechend ist $(\delta_t - \delta_{t0})$ die tangentiale Verschiebung. Die grundlegende Gleichung lautet:

$$F_t = F_{T0} + K_T(\delta_t - \delta_{t0}). \quad (1.26)$$

In einem Modell, vorgestellt von Walton [50] und von anderen Autoren diskutiert [38, 43, 36], wird angenommen, dass der Parameter der tangentialen Steifigkeit K_T selbst von der Tangentialkraft abhängt:

$$\begin{aligned} K_T &= K_0 \left(1 - \frac{F_T - F_{T0}}{\mu F_N - F_{T0}} \right)^\gamma \quad \text{für initiale Richtung,} \\ K_T &= K_0 \left(1 - \frac{F_{T0} - F_T}{\mu F_N + F_{T0}} \right)^\gamma \quad \text{für entgegengesetzte Richtung.} \end{aligned} \quad (1.27)$$

Dabei ist K_T die Steifigkeit parallel zur aktuellen Tangentialkraft, K_0 die initiale Steifigkeit am letzten Umkehrpunkt, F_T die aktuelle Tangentialkraft, μ der Reibungskoeffizient der Normalkraft F_N und γ ein fester Parameter, welcher meist gleich $1/3$ gesetzt wird. Somit werden inkrementell basierend auf den aktuellen Werten in einem bestimmten Zeitschritt die neuen Werte im nächsten Zeitschritt ermittelt.

Das Coulomb-Modell, in dem die berechneten Scherkräfte nur bis zu einem Grenzwert der Verschiebung gelten, ab dem die Gleitreibung nur noch von der Normalkraft abhängt, kann weiterhin verwendet werden.

Es gibt Varianten dieses Modells, welche beispielsweise eine Korrektur des Kontaktflächenradius und des Elastizitätsmoduls des Teilchens bei Kontakt vornehmen, um eine plastische Deformation zu modellieren [51] oder verschiedene Aufprallwinkel zu berücksichtigen [44].

Es wurden Varianten dieses Modells vorgestellt, die plastische Verformungen der Partikel simulieren. Allerdings ist hier eine Simulation der Oberflächenstruktur notwendig, was zu einem größeren Berechnungsaufwand führt. Das inelastische Verhalten plastischer Verformbarkeit wird einfacher durch obige Modelle (Hysterese-Modelle) realisiert. Aber selbst diese benötigen mehr Rechenaufwand als einfache linear-gedämpfte Modelle [40]. Letztlich muss bei der Auswahl der passenden Modelle stets die genaue Problemstellung analysiert werden, um realistische Resultate zu erhalten, ohne unnötig aufwändige Rechenmodelle zu verwenden, welche möglicherweise die Problembehandlung in Fragen der Systemgröße und Partikelzahl einschränkt.

Rollreibung. Bei Partikelsystemen spielen auch Rotationsbewegungen der einzelnen Teilchen eine Rolle [52, 53, 54, 55, 56, 57]. Es gibt verschiedene Modelle, diese in einer DEM-Simulation zu implementieren [58]. Für die Normal- und Tangentialverschiebung wurden rücktreibende Kräfte definiert, welche linear mit der lokalen Verschiebung δ bzw. deren Änderung $\dot{\delta}$ anwachsen. Das selbe Prinzip kann auch auf rücktreibende Drehmomente bei Rotationsbewegungen mit der Winkelauslenkung θ und Winkelgeschwindigkeit $\dot{\theta} = \omega$ übertragen werden [59]. Es folgt somit in Analogie zur gedämpften Feder:

$$M_r = -k_r\theta - C_r\omega. \quad (1.28)$$

Dabei sind k_r und C_r Rollreibungskoeffizienten. Es ist anzumerken, dass eine tangential Bewegung als Gleiten oder Rollen realisiert sein kann. Im Falle des Rollens gilt die Beziehung für die Tangentialgeschwindigkeit $v_t = R\omega$ [59, 60].

Für große Drehmomente geht der linear-gedämpfte Rollwiderstand über in einen plastischen Rollwiderstand mit Drehmoment:

$$M_p = k_p r F_N, \quad (1.29)$$

welcher von der Normalkraft F_N abhängt. Es ist r der mittlere Radius der kollidierenden Partikel und k_p ein Parameter für den Grenzwert des elastischen Rollens.

Es gilt für das wirkende Widerstandsdrehmoment in Analogie zum Coulomb-Modell für Tangentialkräfte [59, 61]:

$$M_{r'} = \min(M_r, M_p). \quad (1.30)$$

Im Modell von Brilliantov [62] wird der Rollreibungskoeffizient k_B in Bezug gesetzt zu Materialparametern der Elastizität und Viskosität, sodass keine empirischen Parameter zur Beschreibung nötig sind. Im Ergebnis wird für das rücktreibende Drehmoment geschrieben:

$$M_B = -k_B \omega R F_N, \quad (1.31)$$

$$k_B = \frac{1}{3} \cdot \frac{(3\eta_2 - \eta_1)^2}{3\eta_2 + 2\eta_1} \cdot \frac{(1 - \nu^2)(1 - 2\nu)}{E\nu^2},$$

mit den Materialkonstanten: η (Viskositätskonstante), E (Elastizitätsmodul) und ν (Poissonzahl) der beiden Kollisionspartner (1) und (2). Es wird angenommen, dass die Überlappung δ klein gegen den Radius R ist.

Bei diesem Modell hängt die Rollreibung von der Winkelgeschwindigkeit ab, im obigen Modell in Gleichung 1.29 M_p allerdings nicht [58]. Zhou et al. [63] verglichen beide Methoden untereinander mit entsprechenden experimentellen Methoden und fanden eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Daten.

Zheng et al. [60] untersuchten das Rollverhalten eines Partikels mit der Finite-Elemente-Methode (FEM, engl. *finite element method*), d.h. durch Betrachten des Partikels als aus einer Vielzahl von Elementen zusammengesetzter Körper, welche mit ihren jeweiligen Nachbarelementen auf definierte Weise wechselwirken. Sie verglichen ihre Ergebnisse mit DEM-Resultaten im Brilliantov-Modell und verbesserten dieses. Sie fanden eine gute Übereinstimmung mit den Resultaten dieses Modells.

Beinhaltet das verwendete Modell eine Berechnung der Tangentialkraft \vec{F}_t , beispielsweise gemäß einem der oben vorgestellten Kraftmodelle, so wird mittels des Radius \vec{R} hieraus ein Drehmoment $\vec{M} = \vec{R} \times \vec{F}_t$ ermittelt [63].

Die Newtonsche Bewegungsgleichung für Rotationen lautet dann:

$$\sum_i \vec{M}_i = I \vec{\omega}, \quad (1.32)$$

wobei das Trägheitsmoment I eines kugelförmigen Teilchens der Masse m gegeben ist durch $I = \frac{2}{5}mR^2$.

Untersuchungen von DEM Simulationen unter Verwendung von Rollreibungskräften haben gezeigt, dass im Vergleich zu Simulationen ohne Berücksichtigung von Rollreibung bei hoher Verdichtung ein Unterschied in der resultierenden Partikeldichte zu beobachten ist. Die höheren Partikeldichten werden experimentell bestätigt [39]. Wensrich et al. [64] analysierten den Rollwiderstand bei anderen Partikelformen wie Ellipsen für die Anwendung in DEM-Berechnungen. Jiang et al. [65, 66] erstellten ein DEM-Modell zur Beschreibung des rauen Kontaktes zweier Kollisionspartner. Sie wichen vom Punkt-Kontakt bisheriger Modelle ab, sondern betrachteten die

Kontaktfläche bestehend aus mehreren gleichförmig auf der Kontaktfläche verteilten Einzelkontakten und bezogen so neben Normal- und Tangentialkräften auch den Rollwiderstand mit ein.

Kohäsive Kräfte. Die bisherigen Kraftmodelle wirken nur bei direktem Kontakt, d.h. wenn für den Abstand x zweier sphärischer Kollisionspartner mit Radius R_1 und R_2 gilt $x \leq R_1 + R_2$. Sind kurzreichweitige elektromagnetische Kräfte oder Feuchtigkeit zwischen den Partikeln vorhanden, ist es nötig, zusätzlich entsprechende Kraftmodelle zu implementieren, um das Materialverhalten richtig zu simulieren.

Durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen entstehen kohäsive Potentiale, welche Van-der-Waals-Kräfte verursachen. Diese werden beschrieben mit dem attraktiven Teil des Lennart-Jones-Potentials [49]:

$$F_{VdW}(r) = -6 \left(\frac{\epsilon}{r_0} \right) \left[\left(\frac{r_0}{r} \right)^7 - \left(\frac{r_0}{r_c} \right)^7 \right] \text{ für } r \leq r_c, \quad (1.33)$$

mit einem Energieparameter ϵ , einem Abstandsparameter r_0 und dem Grenzwert $r_c > R$. Es ist $F_{VdW}(r = r_c) = 0$. Für $r > r_c$ soll die Kraft verschwinden. Auch andere Abhängigkeiten vom Abstand r werden verwendet, wie z. B. $\sim 1/r^2$ [67].

Befindet sich Flüssigkeit (z. B. Wasser) zwischen Partikeln mit Radius R , so können sich durch die Oberflächenspannung γ Liquidbrücken ausbilden, wodurch attraktive Kräfte wirken (siehe Abb. 1.8). Es gilt dabei für die Kraft F_L :

$$F_L = 2\pi R\gamma \sin^2\beta (1 + H), \quad (1.34)$$

$$2H = \frac{\ddot{Y}}{(1 + \dot{Y}^2)^{3/2}} - \frac{1}{Y(1 + \dot{Y}^2)^{1/2}},$$

mit dem halben Füllwinkel β , den räumlichen Ableitungen \dot{Y} und \ddot{Y} und der mittleren Oberflächenkrümmung H , welche mit Hilfe der Young-Laplace-Gleichung und Randbedingungen numerisch berechnet wird. Die Lösung $Y(X)$ repräsentiert das Oberflächenprofil im Meridianschnitt der rotationssymmetrischen Liquidbrücke. Ist $Y(X)$ bekannt, so kann das Volumen V des Liquides zwischen den Teilchen durch Integration berechnet werden. Der Abstand $2S_c$ der Teilchenoberflächen, bei dem die Liquidbrücke reißt, hängt über den Kontaktwinkel θ mit V zusammen [68, 69, 70]: $2S_c \approx (1 + 0,5\theta)V^{1/3}$.

Basierend auf der Hertz-Theorie wird die Adhäsion durch eine zusätzliche Oberflächenkraft eingeführt, die sich über die Oberflächenenergie ermitteln lässt [71]. Der Einfluss einer Tangentialkraft kann ebenso mit einbezogen werden [72, 73].

Der Effekt der Kohäsion kann auch erzeugt werden, in dem Partikel mit geringem Abstand durch Balken verbunden werden. Dadurch sinkt die Anzahl an Freiheitsgraden, wobei sich die Balken auch ausdehnen oder verbiegen können. Es werden Bruch-Bedingungen definiert, bei denen sich die Verbindung auflöst [74]. Die Autoren verwenden in ihrem Modell zweidimensionale Partikel in Polygonform. Je nach

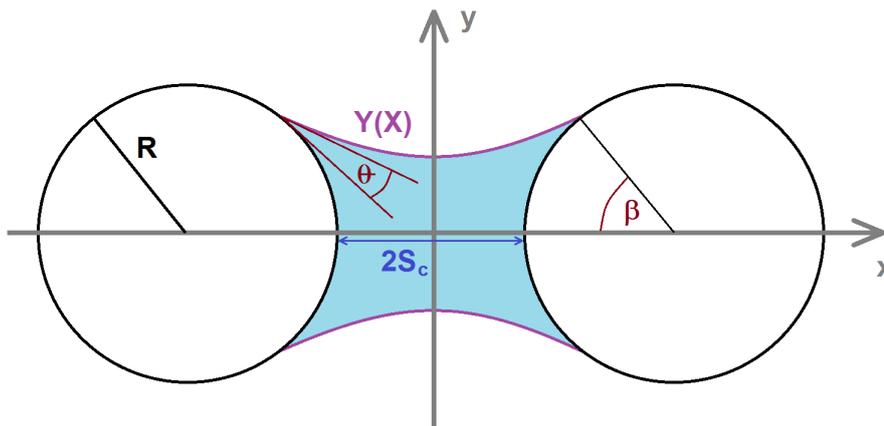


Abbildung 1.8: Liquidbrücke zwischen zwei granularen Partikeln. Parameter sind im Text erklärt.

Stärke dieser Bedingung wird mit solchen Modellen auch das Auseinanderbrechen starrer oder deformierbarer Körper simuliert [75].

Zusammenfassung. Viele Grundsätze der oben vorgestellten Kontaktkraftmodelle finden sich auch bei rheologischen Modellen wieder, welche das Fließ- und Deformationsverhalten von Materialien beschreiben. Hier gibt es drei Grundmodelle [76]:

- Bei der *idealen Elastizität* ist die Spannung proportional zur Deformation. Das Material verhält sich folglich wie eine elastisch reversible Feder.
- Die *ideale Viskosität* wird beschrieben durch einen Spannungsterm, welcher proportional zur Geschwindigkeit der Deformation ist. Ein Stoßdämpfer ist ein mechanisches Bauteil, welches - oft auch in der Literatur granularer Materialien - als Synonym für den physikalischen Sachverhalt verwendet wird.
- Bei der *idealen Plastizität* gibt es, wie im Coulomb-Modell der Kontaktkräfte, einen Grenzwert der Spannung, die sog. Fließgrenze. Unterhalb dieser gibt es keine Verformung, während die darüber stattfindende Deformation irreversibel ist.

Reale Körper lassen sich als eine Zusammensetzung dieser Grundkörper darstellen. Schaltet man Grundkörper in Reihe, so addieren sich die Einzeldehnungen, wobei alle die selbe Spannung erfahren. Bei Parallelschaltungen ist die Gesamtspannung die Summe aller Einzelspannungen und die Dehnungen sind für alle gleich. Entsprechend werden die mathematischen Modelle entwickelt. Beispielsweise entspricht das linear-gedämpfte Kontaktkraftmodell dem eines viskoelastischen Materials, welches auch als Kelvin-Voigt-Körper bezeichnet wird. Es wird dargestellt als ideale Feder mit parallel geschaltetem idealem Stoßdämpfer. Daraus lässt sich Gleichung 1.4 ableiten, in der die beiden entsprechenden Spannungen bzw. Kräfte addiert werden.

Bei den verschiedenen Kontaktkraftmodellen stellt sich die Frage, welches für eine gegebene Problemstellung das geeignetste ist [58]. Einige Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass es oft nicht nötig ist, komplexe Modelle zu verwenden [43, 45]. Einfache Modelle führen, wenn ihre Parameter zuvor gut ermittelt und eingestellt wurden, oft auch schon zu sinnvollen und realistischen Simulationsergebnissen.

1.2.4 Simulation der Dosierwaage - Stand der Technik

DEM-Simulationen von schraubengetriebenen Fördermechanismen für Granulate sind in der Literatur hinsichtlich verschiedener Aspekte beschrieben und untersucht worden. Verwendete DEM-Modelle basieren auf den in Kapitel 1.2.3 vorgestellten Prinzipien. Ergebnisse der Simulationen werden zur Kalibrierung und zur Validierung der Rechenmodelle mit Messergebnissen realer Versuchsaufbauten verglichen.

Hu et al. (2010) [77] analysierten Drehmomente, Kräfte und Energieverluste während der Schraubendrehung. Moysey & Thompson (2004, 2005) [78, 79] betrachteten das Einzugsverhalten des Materials in den Bereich der Schraube sowie Temperaturprofile und Wärmetransport durch Teilchenkollision. Owen & Cleary (2009) [10] untersuchten den Einfluss verschiedener Parameter wie Drehgeschwindigkeit und Anstiegswinkel der Schraube auf den Füllgrad und den Massenstrom des Granulates. Cleary (2003) [19] präsentiert Ergebnisse, die einen periodischen Massenauswurf zeigen, dessen Amplitude vom Anstiegswinkel der Schraube abhängt. Han et al. (2016-2017) [80, 81] simulierten eine vertikale Schraube. Fernandez et al. (2011) [82] verglichen verschiedene Schraubengeometrien um ein gleichförmiges Absinken der Materialoberfläche im Füllbehälter zu erzielen und Klumpen- und Brückenbildung zu verhindern. Dabei spielt die Adhäsion an den Innenwänden des Füllbehälters eine Rolle. Hou et al. (2014) [83] entwickelten ein DEM-Modell, um Partikel mit speziellen kohäsiven Kräften und verschiedenen Flusseigenschaften zu simulieren. Dhenge et al. (2012) [84] sowie Thompson & Sun [85] untersuchten Doppelschraubensysteme mit unterschiedlichen Materialeigenschaften. Qi et al. (2017) [86] untersuchten dabei das Mischverhalten zweier Granulattypen. Jovanović et al. (2015) [87] analysierten einige der bereits erwähnten Fragestellungen, indem sie Pfadlängen einzelner DEM-Partikel bestimmten. Pezo et al. (2015) [88] berechneten Aufbauten mit 15 verschiedenen geometrischen Setups und verglichen diese miteinander. Dafür definierten sie parametrisch verschiedene Schraubengeometrien und untersuchten den Einfluss auf Partikeltrajektorien, Transportzeiten und auf die Qualität der Durchmischung. Das Verhalten eines Granulatgemisches aus Teilchen verschiedener Größe wurde von Metzger et al. (2011) [89] modelliert und analysiert. Imole et al. (2016) [90] verglichen die Oberfläche eines kohäsiven Schüttgutes im realen Versuch mit der in der Simulation zur Verifikation für verschiedene Zeitpunkte und beobachteten Brückenbildung. Außerdem bestimmten sie Geschwindigkeitsverteilungen. Die Autoren betonen die Notwendigkeit und Machbarkeit, die Partikelgröße über ihre eigentliche Größe hinaus zu skalieren, um den Rechenaufwand zu verringern. Auch Sakai (2016) [91] skalierte die Teilchengröße und arbeitete die Äquivalenz der Messgrößen heraus. Zudem verwendet die Arbeitsgruppe ein einfach zu berechnendes Kontaktkraftmodell

mit den Wänden, welches auf einem skalaren Feld basiert, das durch den minimalen Abstand zur Wand gegeben ist [92]. Michelangelli et al. (2014) [93] untersuchten die Wandreibung der Partikel und erstellten detaillierte Geschwindigkeitsverteilungen im Schraubenrohr. McBride & Cleary (2009) [94] modellierten eine Transporteinheit, bei welcher die Schraube stationär ist, aber das Schraubenrohr rotiert, ein sog. *Olds Elevator*. Rozbroj et al. (2015) [95] simulierten einen spiralförmigen Steigförderer. Qiu et al. (2017) [96] untersuchten den Einfluss des Schraubengehäuses auf das Transportverhalten des Lastmaterials in einem Schachtofen.

1.3 SIRT - Selective Internal Radiation Therapy

Die SIRT ist eine Interventionstechnik der Nuklearmedizin zur Behandlung von Tumoren der Leber, welche in dieser Arbeit als Anwendungsbeispiel für die Simulation von Fluidströmungen dient. In diesem Kapitel werden in einem ersten Abschnitt zunächst physikalische, technische und physiologische Grundlagen vorgestellt, die zum weiteren Verständnis der Behandlungstechnik und der hier präsentierten Methode vonnöten sind (Kap. 1.3.1). Im physikalischen Teil wird im Wesentlichen der Begriff der Dosis und deren Bedeutung für den Strahlenschutz dargelegt. Der technische Teil stellt die bildgebenden Verfahren der Computertomografie, der Gammakamera und der Positronen-Emissions-Tomografie vor, die essentiell sind für eine moderne und erfolgreiche Therapieplanung. Im physiologischen Teil geht es um den Aufbau und die Funktion von Blutgefäßen und deren Anatomie, insbesondere in der Leber sowie um die Physik der viskosen Blutströmung.

Im zweiten Abschnitt wird die Intention und das Prinzip der SIRT als Behandlungstechnik sowie die Chancen und Vorteile für den Patienten vorgestellt (Kap. 1.3.2).

Anschließend wird im dritten Teil der aktuelle Stand der Technik des Behandlungsablaufs von der Vorbereitung über die Dosisapplikation bis zur Nachbereitung besprochen (Kap. 1.3.3).

Für die Berechnung der während der Intervention dem Patienten zu applizierenden Aktivität gibt es verschiedene Methoden, welche im vierten Abschnitt präsentiert werden (Kap. 1.3.4).

Schließlich wird im fünften Teil (Kap. 1.3.5) der aktuelle Stand der Forschung und Entwicklung von Techniken vorgestellt, die für die SIRT-Behandlungsplanung interessant sind. Darunter zählen neben Ansätzen der 3D-Dosisberechnung auch Modelle zur Generierung von Blutgefäßgeometrien.

In Anhang A.2 werden als Exkurs Strahlenschutzaspekte bei der SIRT erläutert und Risiken der Behandlung für den Patienten, sein Umfeld und das Personal diskutiert.

1.3.1 Grundlagen der SIRT

1.3.1.1 Physikalische Grundlagen

Die SIRT basiert auf der Strahlenwirkung des Yttrium-Nuklids ^{90}Y , einem β -Strahler. Es zerfällt mit einer Halbwertszeit von 64,1 h in das stabile Isotop ^{90}Zr unter Emission von β^- -Strahlung mit maximaler Energie von 2,28 MeV (vgl. Abb. 1.9). Zu einem geringen Anteil (0,01 %) existiert ein Übergang zu einem angeregten 0^+ Zustand des Zirconiumisotops, welches wiederum durch einen Gammazerfall mit innerer Paarbildung in den Grundzustand übergeht. Dabei wird neben einem weiteren β^- -Teilchen auch ein β^+ -Teilchen erzeugt, was die Positronen-Emissions-Tomografie ermöglicht [97, 98].

In der medizinischen Strahlenphysik ist die absorbierte Energiedosis (oder kurz

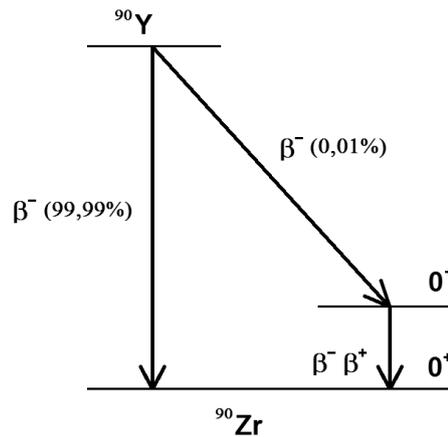


Abbildung 1.9: Zerfallsschema von ^{90}Y .

Dosis) die zentrale Größe zur Planung des Behandlungsablaufes und -erfolges mit ionisierender Strahlung. Sie ist ein Maß für die Schädigung von biologischen Zellen auf molekularer Ebene. Der Schaden, der letztendlich zum Tod der Zelle führt, findet am DNA-Makromolekül statt. Über Toleranzdosen für gesundes und Zieldosen für malignes Gewebe wird das Verhältnis aus der Wahrscheinlichkeit für Komplikationen im gesunden Gewebe (NTCP, engl. *normal tissue complication probability*) zur Wahrscheinlichkeit für die Tumorkontrolle (TCP, engl. *tumor control probability*) bestimmt, was stets die Grundlage für eine erfolgreiche Strahlentherapie darstellt. Die Dosis ist definiert als die mittlere durch ionisierende Strahlung vom durchdrungenen Material absorbierte Energie dE pro Masse dm des bestrahlten Volumens dV bei gegebener Materialdichte ρ . Die SI-Einheit ist das Gray [99]:

$$D = \frac{dE}{dm} = \frac{1}{\rho} \frac{dE}{dV}, \quad 1 \text{ Gy} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}}. \quad (1.35)$$

Für die Berechnung der abgegebenen Dosis innerhalb eines definierten Volumens ist es essentiell, das Absorptionsverhalten der Strahlung innerhalb des Materials genau zu kennen und vorherzusagen. Hierbei ist die Tiefendosiskurve, d. h. der Verlauf der Dosis in zunehmender Materialtiefe entlang des Zentralstrahls, eine wichtige Kenngröße. Für kleine, punktförmige Quellen bedient man sich des Dosiskerns, welcher bei radialer Symmetrie des Strahlenfeldes und eines geeigneten Standardmaterials (z. B. Wasser) um die Quelle die Dosis in Entfernung zur Quelle angibt.

Die Dosisleistung \dot{D} ist definiert als die nach der Zeit differenzierten Dosis [99]:

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} = \frac{\Delta D}{\Delta t}. \quad (1.36)$$

Besonders für Fragestellungen des Strahlenschutzes wurden weitere Dosiskenngrößen definiert. Diese berücksichtigen die unterschiedliche biologische Wirksamkeit verschiedener Strahlenarten auf unterschiedliche Organgewebe bei gleicher Energiedosis (vgl. Anhang A.2).

1.3.1.2 Technische Grundlagen

Bei der SIRT werden mehrere bildgebende Verfahren verwendet. Diese werden hier kurz erläutert.

CT. Das Grundprinzip der Röntgen-Computertomografie (oft auch nur *Computertomografie*, CT) basiert auf der Schwächung von Röntgenstrahlung beim Durchtritt durch Materie in Abhängigkeit der Energie der Photonen E_γ und der Atomzahl Z des Materials. Die Intensität der Strahlung hängt daher von der Eindringtiefe x ab. Bei einem dünnen Nadelstrahl ist die Intensitätsänderung dI in einer infinitesimal kleinen Tiefenänderung dx proportional zur Intensität I in selber Tiefe. Der Proportionalitätsfaktor ist der lineare Absorptionskoeffizient $\mu(E_\gamma, Z)$ mit Ordnungszahl Z der Atome des Materials:

$$dI = -\mu(E_\gamma, Z) \cdot I \cdot dx. \quad (1.37)$$

Diese Differentialgleichung führt auf die exponentielle Abhängigkeit der Intensität von der Tiefe:

$$I(x) = I_0 \cdot e^{-\mu(E_\gamma, Z) \cdot x}. \quad (1.38)$$

Der Schwächungskoeffizient ist im Patienten im Allgemeinen eine dreidimensionale Funktion im Raum. Bei der CT werden Bilder schichtweise aufgenommen (altgriech. *tomē*, Schnitt). Man betrachtet daher zunächst den Schwächungskoeffizienten als eine zweidimensionale Verteilung $\mu(x, y)$. 3D-Aufnahmen werden dann durch aneinandergereihte Schnittbildaufnahmen mit definierter Dicke erstellt.

Für die Erzeugung einer Schnittbildaufnahme werden Parallelprojektionen benötigt. Eine Projektion λ entsteht hierbei als Gesamtabschwächung eines Röntgenstrahls bei Durchtritt durch den gesamten Patientenquerschnitt. Sie errechnet sich aus dem Linienintegral von $\mu(x, y)$ entlang des Strahls l :

$$I(x) = I_0 \cdot e^{-\int_l \mu(x, y) ds} = I_0 \cdot e^{-\lambda_l}, \quad (1.39)$$

$$\lambda_l := \int_l \mu(x, y) ds = -\ln \left(\frac{I}{I_0} \right).$$

Bei einer Parallelprojektion wird in der Bildebene ein Winkel α zwischen einer gegebenen Raumachse und der Projektionsgeraden definiert. Die Röntgenquelle liefert parallele Strahlen aus diesem Winkel, welche im Patienten unterschiedlich geschwächt werden. Die resultierende Intensität wird auf der Gegenseite durch einen Zeilen- oder Ringdetektor aufgenommen und über die Achse p senkrecht zur Einstrahlrichtung aufgetragen. Mathematisch entspricht dies einer Radon-Transformation $\mathfrak{R}[\mu(\vec{r})] = \lambda(p, \alpha)$ (nach dem österreichischen Mathematiker *Johann Radon* [100]) mit der Gesamtheit aller Projektionen $\lambda(p, \alpha)$ in der Fläche A , auch Sinogramm genannt, als Ergebnis:

$$\lambda(p, \alpha) = \int_A \mu(\vec{r}) \delta(p - \vec{r} \cdot \vec{n}_\alpha) d^2r. \quad (1.40)$$

Dabei ist \vec{n}_α der Einheitsvektor senkrecht zur Projektionsrichtung und $\vec{r} = (x, y)$, so dass die δ -Funktion gerade die Projektionsgerade p herausgreift (vgl. Abb. 1.10).

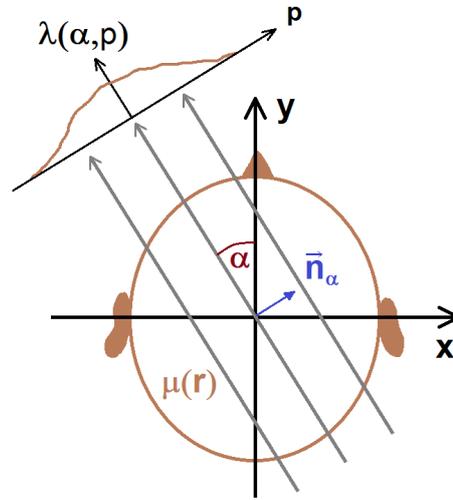


Abbildung 1.10: Radon-Transformation. Projektion $\lambda(p)$ einer Verteilung $\mu(r)$ für einen bestimmten Winkel α .

Die Problemstellung der Tomografie ist somit die Umkehrung der Radon-Transformation. Es kann gezeigt werden, dass diese durch Filterung im Frequenzraum durchgeführt werden kann. Das Ergebnis lautet wie folgt (Herleitung siehe Anhang A.1):

$$\mu(\vec{r}) = \mathfrak{R}^{-1} \lambda(p, \alpha) = \hat{B} \hat{F}_1^{-1} |\vec{p}| \hat{F}_1 \lambda(p, \alpha). \quad (1.41)$$

Die Energieabhängigkeit des linearen Absorptionskoeffizienten $\mu(E)$ führt bei unterschiedlichen CT-Systemen mit verschiedenen Energiespektren zu unterschiedlichen Bilddaten. Zur besseren Vergleichbarkeit definiert man sog. Hounsfield-Einheiten (HU, engl. *Hounsfield units*) mit dem Wert des Absorptionskoeffizienten für Wasser μ_w :

$$HU := \frac{\mu - \mu_w}{\mu_w} \cdot 1000. \quad (1.42)$$

Die HU-Werte für Weichgewebe wie der Leber oder des Blutes ähneln denen von Wasser aufgrund der geringen Unterschiede der Elektronendichte. Sie sind daher trotz optimaler Kontrast- und Helligkeitseinstellung im Graustufenbild kaum oder gar nicht unterscheidbar. Daher verwendet man zur besseren Kontrastierung bestimmter Strukturen ein Kontrastmittel mit höherem Absorptionskoeffizient. In der Angiografie, der Bildgebung von Blutgefäßen, injiziert man meist jodhaltige Kontrastmittel ($Z=53$) für eine angiografische CT (ACT). Je nach Wartezeit zwischen Kontrastmittelgabe und Bildaufnahme werden die verschiedenen Blutgefäßsysteme in der arteriellen oder venösen Phase abgebildet. [101, 102, 103]

SPECT. Die Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (SPECT, engl. *single photon emission computed tomography*) ist ebenfalls eine tomografische Aufnahmetechnik, bei der sich allerdings die Strahlquelle im Patienten selbst in Form eines zuvor applizierten Radiopharmakons, eines γ -Strahlers, befindet. Die Strahlung wird außerhalb mittels eines szintigrafischen Flächendetektors, der Gammakamera, detektiert. Aus den dadurch erhaltenen Projektionen werden in gleicher Weise wie bei der Röntgen-CT durch gefilterte Rückprojektion die Verteilung der Radionuklide berechnet (siehe Anhang A.1). Da für die Betrachtung der Parallelprojektionen eine definierte Einstrahlrichtung der Photonen in den Detektor bekannt sein muss, werden Kollimatoren mit länglichen Öffnungen verwendet, die Photonen aus anderen Richtungen absorbieren. Dies führt zu einer geringeren Strahlensensibilität und räumlichen Auflösung als beispielsweise bei der PET (siehe unten).

Ein Szintillationsdetektor besteht aus einem Szintillator (meist NaI(Tl)), in dem einfallende hochenergetische Photonen freie Elektronen, Löcher oder Exzitonen erzeugen. Treffen diese auf ein Aktivatorzentrum, wird es angeregt und zerfällt unter Emission von Photonen im sichtbaren oder UV-Bereich. In einer Photokathode im Anschluss an den Szintillator werden beim Auftreffen dieser Photonen durch den Photoeffekt Elektronen ausgelöst. Im anschließenden evakuierten Photomultiplier werden die Elektronen beschleunigt und die Anzahl der Sekundärelektronen durch eine Kette von Dyoden mehrfach vervielfacht. Das Signal wird ausgelesen und über einen Verstärker an einen Impulshöhenanalysator weitergeleitet, um die Energie des Photons zu bestimmen.

Bei der Gammakamera sind mehrere solcher Einheiten in einem Array zusammengeschaltet. Ein einzelnes Photon erzeugt dann meist in mehreren Photomultipliern ein Signal, dessen Stärke vom lateralen Abstand des Absorptionsortes im Szintillator zum Mittelpunkt des Photomultipliers abhängt. Durch entsprechende Wichtung der Signale wird der Detektionsort in der Array-Ebene mit der sogenannten Anger-Logik berechnet (nach dem Entwickler der Gammakamera *Hal O. Anger* [104]).

Bei einer kombinierten SPECT/CT-Einheit kann zusätzlich eine CT-Aufnahme mit höherer Auflösung gemacht werden, um anatomische Information zu generieren und eine Schwächungskorrektur der SPECT-Daten durchzuführen (vgl. PET/CT im folgenden Abschnitt). [102, 105]

PET. Ein Positron eines β^+ -Emitters in Materie, bzw. im Patienten, bildet zusammen mit einem Elektron als dessen Antiteilchen ein Positronium. Dieses zerfällt im Grundzustand mit einer Lebensdauer von 0,125 ns unter Annihilation in zwei Photonen. Höhere Zustände haben Lebensdauern im μs -Bereich. Wird der Impuls des Positroniums vernachlässigt, haben beide Photonen aufgrund der Energie- und Impulserhaltung jeweils die Energie von 511 keV und emittieren unter einem Winkel von 180° . Bei der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) werden diese Photonenpaare unter Koinzidenzschaltung auf einem Ringdetektor detektiert. Die Koinzidenzzeit ist meist kleiner als 20 ns. Bei der echten Koinzidenz bilden die beiden Szintillationsdetektoren zusammen mit dem Vernichtungsort eine gerade Linie. Der Ringdetektor

definiert folglich eine Ebene, bei der die tomografische Aufnahme durchgeführt wird.

PET-Daten alleine liefern meist funktionelle Informationen wie derer des Stoffwechsels. In der Nuklearmedizin kommt als Radionuklid häufig ^{18}F mit einer Halbwertszeit von 1,83 h zum Einsatz. Als Bestandteil des Fluordesoxyglucose-Moleküls wird somit beispielsweise die Verteilung von Glucose untersucht.

Wie bei der SPECT/CT werden bei einem kombinierten PET/CT-Scanner die Daten der Röntgen-CT genutzt, um sowohl eine Schwächungskorrektur der PET-Daten durchzuführen, als auch genaue anatomische Informationen zu erhalten. Aus den gemessenen projizierten Zählraten wird durch gefilterte Rückprojektion, ähnlich wie bei der CT (siehe Anhang A.1), die Verteilung der Annihilationsorte in einer Schicht berechnet.

Da das Positron eine gewisse Strecke in Materie zurücklegt (je nach Nuklid im Mittel bis zu 2,7 mm), bevor es auf ein Elektron trifft, stimmen Ort des β^+ -Zerfalls und Ort der Annihilation nicht exakt überein, was neben der intrinsischen Auflösung der Kamera (ca. 3–4 mm) die Bildauflösung beeinträchtigt. Die erreichbare räumliche Gesamtauflösung beträgt etwa 5–7 mm.

Neben den echten Koinzidenzen, bei denen Vernichtungsort und Detektionsort auf einer geraden Linie liegen, kommen auch Koinzidenzen vor, bei denen eines der Photonen gestreut ist. Auch zufällige Koinzidenzen, bei denen zwei Photonen, die von zwei verschiedenen Positronium-Teilchen stammen, innerhalb der Koinzidenzzeit in zwei Detektoren gemessen werden, sind möglich. Dies beeinflusst den Bildkontrast und erhöht das Bildrauschen. Allerdings kann mittels Pulshöhenanalyse überprüft werden, ob die Pulsenergien tatsächlich 511 keV entsprechen, bevor sie weiter analysiert werden. Gestreute Photonen, beispielsweise durch den Compton-Effekt, haben geringere Energien. Außerdem unterbinden Kollimatoren bei der 2D-Aufnahme die Detektion von gestreuten Photonen aus Richtung der dritten Dimension. Die Rate der zufälligen Koinzidenzen kann isoliert betrachtet werden, indem die Koinzidenzschaltung zeitlich verschoben wird. Damit werden die echten Koinzidenzen nicht mehr gemessen und die zufälligen werden vom eigentlichen Bilddatensatz herausgerechnet.

Nachteil der früher verwendeten NaI(Tl)-Detektoren ist deren Hygroskopie. Daher wird heute als Detektormaterial, meist Bismutgermanganat (BGO) oder Lutetiumoxyorthosilicat (LOS) benutzt, welche eine hohe Dichte und einen hohen Schwächungskoeffizienten haben, was die Effektivität der γ -Detektion steigert. Aufgrund der geringen Abklingzeit von 40 ns, wodurch die Totzeit des Detektors geringer ist, wird meist LSO bevorzugt. Dadurch kann die Koinzidenzzeit kleiner gewählt werden, sodass die Zahl der zufälligen Koinzidenzen geringer ist. [102, 103, 105]

1.3.1.3 Physiologische Grundlagen

Blutgefäße. Je nach Aufbau und Funktion klassifiziert man verschiedene Arten von Blutgefäßen. Die Aorta hat zusammen mit den Hohlvenen den größten Durchmesser. Es folgen Venen und Arterien, Venolen und Arteriolen und schließlich die Kapillargefäße. Prinzipielle Unterscheidungsmerkmale sind in Tabelle 1.1 aufgeli-

stet. Zur Abschätzung der Reynoldszahl Re (siehe Kap. 1.4.1) wurde für die Dichte $\rho = 1 \text{ g/l}$ und für die dynamische Viskosität $\mu = 0,003 \text{ Pa s}$ bzw. bei den Arteriolen, Venolen und Kapillaren $\mu = 0,001 \text{ Pa s}$ gesetzt (siehe Kap. 2.3.5.2 und Abschnitt *Blutviskosität* in diesem Unterkapitel).

Gefäß	d [mm]	p [Torr]	v [m/s]	$Re = \frac{\rho v d}{\mu}$
Aorta	15-30	bis 120	0,2	1333
Arterien	> 0,03	>80	0,05	83
Arteriolen	0,008-0,03	80-25	0,001	0,015
Kapillare	0,005-0,008	25-5	0,0003	0,0015
Venole	0,008-0,1	10-5	0,001	0,05
Venen	> 0,1	5-0	0,05	83
Hohlvenen	15-35	<5	0,15	1000

Tabelle 1.1: Einige Parameter verschiedener Blutgefäßtypen. Ungefähre Werte. d: Gefäßdurchmesser, p: mittlerer Blutdruck, v: mittlere Geschwindigkeit des Blutes, Re: typische Reynoldszahl [106, 107, 108].

Zu den Funktionen der Blutgefäßwand gehören neben dem kontrollierten, konvektiven Bluttransport auch der diffusive Stoffaustausch, die Regulation des Tonus und damit des Strömungswiderstandes und die Thermoregulation. Sie ist in der Regel aus drei Schichten aufgebaut. Die innerste Schicht ist die *Tunica Intima* bestehend aus einer Schicht Endothelzellen. Sie reguliert durch selektive Permeabilität den Stoffaustausch zwischen Lumen und dem umliegenden Gewebe und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus. Die *Tunica Media* ist die mittlere Schicht und besteht aus glatten Gefäßmuskelzellen, Elastin und Kollagen und ist determinierend für das Dehnungsverhalten des Gefäßes. Über den Tonus der glatten Muskulatur wird die Gefäßweite und damit die Strömungseigenschaften des Blutes enzymatisch geregelt. Bei sehr starker Kontraktion können sich kleine Arteriolen vollständig verschließen. Die äußere Schicht ist die *Adventitia*, welche für mechanisches Verhalten und Stabilität verantwortlich ist. Sie kann bei größeren Gefäßen eine eigene kapillare Blutversorgung besitzen, die *Vasa vasorum*.

Da im arteriellen Gefäßsystem ein höherer Druck herrscht, als im venösen System, sind die Gefäßwände hier im Allgemeinen dicker. Venolen und Kapillargefäße besitzen keine Adventitia. Im venösen Gefäßsystem befinden sich über 80 % des Gesamtblutvolumens [109, 108]. Es ist daher als kapazitiver Volumenspeicher z. B. an der Blutvolumenverlagerung bei Lageänderung des Körpers beteiligt, der Orthostase-Reaktion.

Die Druckdifferenz aus Innendruck und äußerem Gewebedruck eines Gefäßes bezeichnet man als transmuralen Druck p_t . Dieser erzeugt eine tangentielle Spannung τ der Gefäßwand, die vom Verhältnis aus Radius r und Wanddicke d des Gefäßes abhängt:

$$\tau = p_t \cdot \frac{r}{d}. \tag{1.43}$$

Falls der transmurale Druck aufgrund äußerer Einflüsse ansteigt, vergrößert sich zunächst auch der Gefäßradius als Konsequenz des passiven Dehnungsverhaltens der Gefäßwand. Kurze Zeit später zeigt jedoch die glatte Muskulatur eine aktive Kontraktion, die den Radius sogar unter den ursprünglichen Wert verringert. Dadurch wird der anfängliche Wert der Tangentialspannung wieder hergestellt. Dieser Durchfluss regulierende Mechanismus wird als *Bayliss-Effekt* bezeichnet und findet vor allem in arteriellen Gefäßen statt.

Der Blutdruck in der Aorta ist während eines Herzzyklus zeitabhängig. In der Austreibungsphase, der Systole, wird das Blut aus dem linken Herzen durch Kontraktion des linken Ventrikels in den arteriellen Blutkreislauf gepumpt. Dabei steigt der Aortendruck bei gesunden Menschen in Ruhe auf ca. 120 Torr an. In der entspannten Phase, der Diastole, in der die Aortenklappen geschlossen sind, sinkt er auf etwa 80 Torr ab. Der mittlere Aortendruck ist damit ca. 100 Torr. Diese Differenzen des Blutdruckes und der Blutflussgeschwindigkeit gleichen sich zu peripheren Gefäßen hin aufgrund der Elastizität der Gefäßwände und der Viskosität des Blutes zunehmend aus und sind in Kapillaren praktisch verschwunden. [106]

Blutdynamik. Allgemeine Grundlagen der Strömungslehre werden in Kapitel 1.4 zusammengefasst. In gesunden Blutgefäßen ist die Strömung des Blutes meist laminar. Turbulenzen treten nur in bestimmten Abschnitten der großen Gefäße (z. B. im Aortenbogen) oder bei krankhaft veränderten Gefäßen wie bei Stenosen oder Aneurysmen auf [106], was durch die Reynoldszahl in Tabelle 1.1 belegt wird (vgl. Kap. 1.4.1).

Dass der Gefäßdurchmesser ein wichtiger Parameter der Blutdynamik ist, zeigt das Gesetz von Hagen-Poiseuille, welches in Kapitel 1.4.3 hergeleitet wird. Es besagt, dass der Volumenstrom \dot{V} einer Flüssigkeit mit dynamischer Viskosität μ durch eine Rohrleitung mit Radius r und Länge L bei laminarer Strömung linear mit der Druckdifferenz zwischen beiden Rohrenden zusammenhängt:

$$\dot{V} = \frac{\pi r^4}{8\mu L} \Delta p = \frac{1}{R} \Delta p. \quad (1.44)$$

Der Faktor R ist der Strömungswiderstand und ergibt sich aus der Geometrie der Rohrleitung und der Viskosität des Fluids.

Aus den Eigenschaften laminarer Strömung folgt ein parabelförmiges Querprofil der Geschwindigkeitsverteilung im Gefäßquerschnitt (siehe dazu auch Kap. 1.4.3). Dies hat zur Folge, dass in den Bereichen nahe der Wand hohe Geschwindigkeitsgradienten und daher hohe Scherkräfte vorzufinden sind. Partikel, die mit der Flüssigkeit mitschwimmen, wie zelluläre Bestandteile des Blutes, rotieren daher in transversaler Achse und wandern in Richtung Gefäßachse. Dieser als *Axial-Migration* bezeichnete Effekt verursacht den *Plasma-Skimming-Effekt* [110] in Blutgefäßen: Da die zellulären Bestandteile des Blutes achsennah durch die Gefäße schwimmen, beobachtet man bei einer Abzweigung eines kleinen Gefäßes vom Hauptgefäß in diesem fast ausschließlich Blutplasma. Die Zellen fließen aufgrund ihrer Achsennähe (wie

auch das Blutplasma, das sich dort befindet) im Hauptgefäß weiter. Das reine Blutplasma wird so aus dem Hauptgefäß abgeschöpft (engl. *to skim*). Eine genauere Betrachtung der Scherkräfte findet sich in Kapitel 1.4.3. [106, 111]

Blutviskosität. Aus der Gleichung von Hagen-Poiseuille (Gl. 1.44) folgt ein linearer Zusammenhang zwischen Strömungswiderstand und Viskosität. Bei Körpertemperatur und normalem Hämatokrit-Wert ist die Blutviskosität ca. 3-4 mPas [108]. Es gibt einige Parameter, die die Viskosität beeinflussen. Blut ist eine Suspension bestehend aus dem fluiden Blutplasma und zellulären Bestandteilen, welche sich zu 99 Vol.-% aus Erythrozyten zusammensetzen. Der Anteil an Erythrozyten am Gesamtvolumen des Blutes ist als Hämatokrit-Wert definiert und beeinflusst die Viskosität. Die Plasmaviskosität liegt normalerweise zwischen 1,10 und 1,35 mPas. Die zellulären Bestandteile sorgen somit für einen Anstieg der Viskosität. Bei sinkendem Gefäßdurchmesser ab etwa 300 μm verdünnt sich das Blut bezogen auf die zellulären Bestandteile, wodurch die Viskosität sinkt. Fåhræus fand dies durch Messen der Viskosität in vivo und im Auslaufbehälter heraus [112]. Damit ergibt sich eine Abhängigkeit der Blutviskosität vom Gefäßdurchmesser. Diesen Effekt nennt man *Fåhræus-Lindqvist-Effekt*. Bei Berechnungen des Strömungsverhaltens von Blut in kleineren Gefäßen ist dies zu berücksichtigen. Für größere arterielle Gefäße ist die Viskosität konstant. [109]

Leberanatomie. Zu den Funktionen der Leber gehören wichtige Vorgänge des Stoffwechsels und des Immunsystems. Darunter zählen die Entgiftung schädlicher Substanzen und die Mithilfe bei der enzymatischen Verdauung von Fetten, wofür sie als Anhangsdrüse des Darms die Galle produziert.

Die arterielle Blutversorgung der Leber verläuft über von der Aorta kommende Gefäßäste letztlich über die *Arteria hepatica propria* (Leberarterie). Eine Besonderheit der Leber hinsichtlich der Blutversorgung stellt die *Vena portae* (Pfortader) dar, da sie im Pfortaderkreislauf das Kapillarbett des Magen-Darm-Traktes und der Milz mit dem der Leber verbindet (vgl. Abb. 1.11). Daraus erschließt sich ihre Funktion, die Metabolite des nährstoffreichen Blutes der Verdauungsorgane zunächst zur Leber zu transportieren, wo sie gefiltert und gegebenenfalls unschädlich gemacht werden, bevor sie über den venösen Kreislauf und das Herz im Körper verteilt werden. Die Lebervenen drainieren das ursprünglich arterielle Blut zusammen mit dem gefilterten Blut der Pfortader und sammeln sich letztlich über verschiedene *Venae hepaticae* (Lebervenen) in der dicht an der Leber anliegenden *Vena cava inferior* (untere Hohlvene) zur Blutabfuhr in Richtung Herzen. Der Transport der Galle erfolgt innerhalb der Leber über tubuläre Spalträume, den *Canaliculi biliferi* (Gallenwege). Diese vereinigen sich schließlich zum *Ductus hepaticus communis* (gemeinsamer Lebergang), in welcher die Galle extrahepatisch zur Zwischenspeicherung in die Gallenblase bzw. zur Verdauung direkt in den Zwölffingerdarm weitertransportiert wird.

Leberarterie, Pfortader und Gallengang treten in der *Porta hepatis* (Leberpforte) in die Leber ein bzw. aus ihr aus und bilden die sog. Glisson-Trias (vgl. Abb. 1.11).

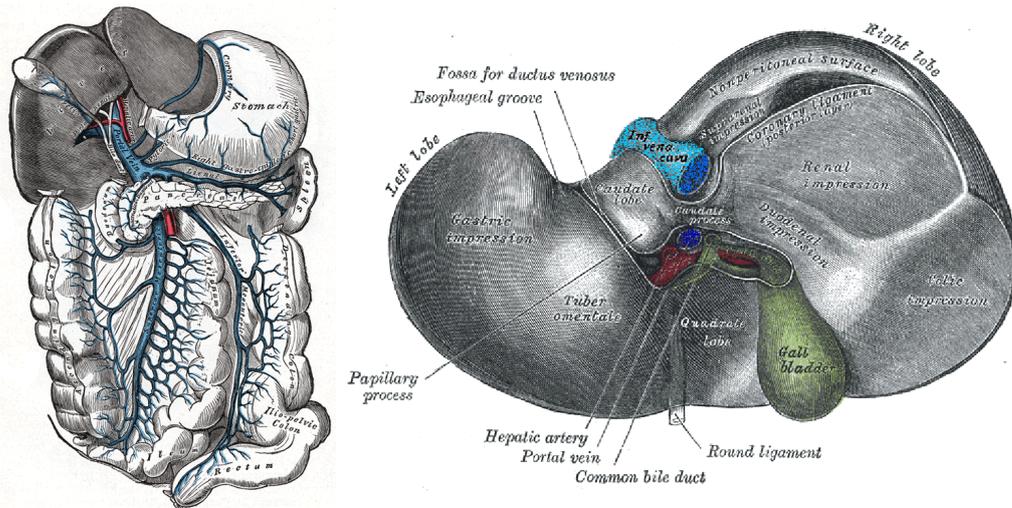


Abbildung 1.11: Leberanatomie; links sind Pfortader und Leberarterie farbig markiert; rechts die Hohlvene und die Leberpforte mit Trias (Unterseite); aus *Gray's Anatomy* [113].

Alle Äste dieser drei Gefäßsysteme verzweigen sich stets an gleicher Position und bilden somit eine bis in die Endverzweigungen parallel verlaufende Gefäßstruktur innerhalb der Leber. Sie wird auch von Nervenbahnen und Lymphgefäßen begleitet. Diese Trias findet sich daher auch in der Mikroanatomie der Leber wieder. Histologisch ist die Leber aus etwa 1 mm breiten und 2 mm langen *Lobuli hepatis* (Leberläppchen) aufgebaut. Im Querschnitt haben sie meist eine hexagonale Struktur, wobei Querschnitte der Trias in den Ecken zu finden sind (vgl. Abb. 1.12).

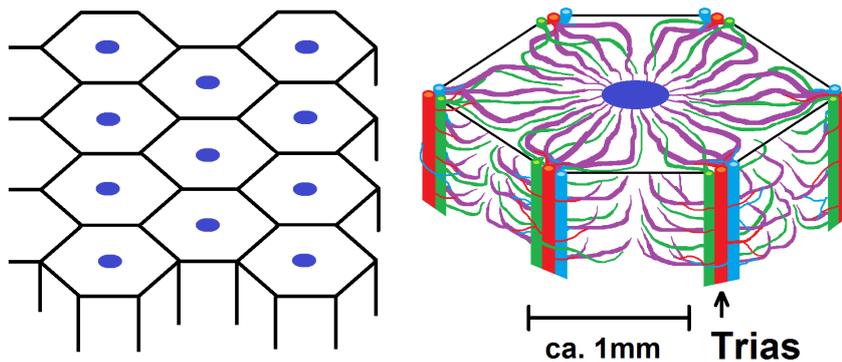


Abbildung 1.12: Mikroanatomie der Leber. Hexagonale Struktur der Leberläppchen. Kapillargefäße der Arterien (rot) und Pfortadern (hellblau) vereinigen sich zu den Sinusoiden (violett), welche die Hepatozyten mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen. Gallengänge (grün) führen die produzierte Galle ab. Sauerstoffarmes und nährstoffreiches Blut sammelt sich in der Zentralvene (dunkelblau).

Die Hexagone sind durch dünnes Bindegewebe voneinander getrennt. Entlang dieser Grenzflächen verlaufen kleine Endgefäße der Trias. Von hier aus zweigen Kapillargefäße (Lebersinusoiden) ins Innere des Läppchens ab, welches hauptsächlich aus Hepatozyten (Leberzellen) besteht. Diese übernehmen vielfältige Aufgaben wie die Entgiftung oder die Synthese von Gallensäuren und Fettsäuren während die ebenfalls nahe der Sinusoiden befindlichen Kupfer-Zellen Fremdkörper phagozytieren. Die Lebersinusoiden sind ca. 0,5 mm lang und haben einen Innendurchmesser von 5 bis 16 μm . Nach der radialen Passage durch das Leberläppchen sammelt die Zentralvene im Zentrum der hexagonalen Struktur das jetzt sauerstoffarme, nährstoffreiche und entgiftete Blut. Die Venen vereinigen sich wieder zum Abtransport Richtung Hohlvene.

Die Leber wird meist in acht Segmente unterteilt. Dies stellt keine funktionelle Unterteilung dar, sondern bezieht sich auf die Blutversorgung über verschiedene Gefäßhauptäste der Trias. Die mittlere Masse der Leber liegt bei Frauen bei ca. 1400 g, bei Männern bei ca. 1600 g. Das Blutreservoir der Leber beträgt etwa 700-900 g. Bei der Blutversorgung stammt 75 % des Blutes von der Pfortader und 25 % von der Leberarterie.

Aufgrund der direkten Verbindung der Verdauungsorgane über die Pfortader zur Leber finden sich unter den Leberkrebsfällen häufig Metastasierungen von Tumoren dieser Organe, wie das kolorektale Leberzellkarzinom des Dickdarmes (engl. *colorectal liver metastase*). [107, 114]

1.3.2 Prinzip

Die Selektive Interne Strahlentherapie (SIRT, engl. *selective internal radiation therapy*) ist eine minimal-invasive Therapieform zur Behandlung von sowohl primären Leberzellkarzinomen (hepatozelluläres Karzinom der Hepatozyten) als auch sekundär auftretenden Lebermetastasen verursacht beispielsweise durch Darmkrebs (kolorektales Karzinom). In Frage kommen Patienten mit hauptsächlich oder ausschließlich in der Leber befindlichen Metastasen, bei denen eine Resektion nicht möglich ist [115, 116].

Nach Herz-Kreislaufkrankungen war Krebs mit 223.842 Sterbefällen im Jahr 2013 die zweithäufigste Todesursache. Die Zahl der Menschen, die in Deutschland jährlich an Leberzellkarzinom erkranken liegt bei ca. 8.400 (davon 6.000 Männer). Das sind etwa 1,7 % der Gesamtzahl von etwa 500.000 jährlichen Fällen von bösartigen Neubildungen. Das mittlere Erkrankungsalter bei Leberkrebs liegt bei 71,5 Jahren, das mittlere Sterbealter bei 73,4 Jahren im Jahr 2013 [117, 118, 119].

Diese Zahlen zeigen die hohe Notwendigkeit, Techniken und Methoden neuer Krebstherapien weiterzuentwickeln. Dass viele Fortschritte in diesem Bereich kontinuierlich erzielt werden, belegt die Tatsache, dass das mittlere Sterbealter noch nie so hoch lag.

Wie bei den meisten Krebsarten stehen bei bösartigen Erkrankungen des Lebergewebes als Therapien prinzipiell ein operativer Eingriff, eine Behandlung mit Strahlen und eine medikamentöse Behandlung mit Chemotherapeutika zur Verfügung. Eine

Kombination dieser Techniken ist möglich und wird auch häufig durchgeführt. Bei multifokalen Tumorherden ist es allerdings oft schwierig bis unmöglich eine Resektion des malignen Gewebes durchzuführen [120]. Zudem bleibt für eine perkutane Strahlentherapie meist nur die Bestrahlung der kompletten Leber. Das Problem dabei ist die geringe Toleranzdosis des gesunden Gewebes bei üblicher Fraktionierung (etwa 2 Gy pro Fraktion) von etwa 30 Gy und 28 Gy bei Vorerkrankungen der Leber [121]. Allerdings steigt die Toleranzdosis mit sinkendem Anteil des bestrahlten Volumens am Gesamtvolumen der Leber [122], was man sich bei der SIRT zunutze macht. Dem steht eine Tumorkontrolldosis von mindestens 45 Gy gegenüber [120, 123]. Mit den üblichen 3D-Bestrahlungstechniken ist es daher schwierig, eine Tumorkontrolle zu erreichen bei gleichzeitigem Schonen des gesunden Gewebes.

Bei der SIRT verwendet man das auf Mikrosphären beladene radioaktive Yttrium-90 Isotop für die Erzeugung der therapeutischen β -Strahlung, welche im betreffenden Organ appliziert werden. Derzeit sind zwei Sorten SIRT-Sphären erhältlich: SIR-Spheres[®] (Sirtex Medical Limited, Inc., Lane Cove, New South Wales, Australia) und TheraSphere[®] (Nordion Inc., Ottawa, Canada). Diese haben unterschiedliche physikalische Eigenschaften (siehe Tab. 1.2), sind aber in ihrer radioonkologischen Wirkungsweise vergleichbar.

	SIR-Spheres	TheraSpheres
Hersteller	Sirtex Medical	TheraSpheres
Material	Kunstharz	Glas
Ladung	gebundenes ^{90}Y	^{90}Y in Matrix
Durchmesser	20-60 μm^2	20-30 μm^2
Massendichte	1,6 g/l	3,6 g/l
Aktivität pro Sphäre	50 Bq	2500 Bq
Anzahl Sphären für 3 GBq	40-80 Mio.	1,2 Mio

Tabelle 1.2: Physikalische Eigenschaften der SIRT-Mikrosphären der beiden Hersteller [124].

Die Mikrosphären werden in Suspension gebracht und über einen Leistenkatheter in Blutgefäße der Leber abgegeben. Der Katheter wird über die Leberarterie an einen definierten Punkt der Lebergefäßgeometrie positioniert (Release-Position), und so die Sphären in den Blutstrom abgegeben. Dieser Vorgang muss gut geplant werden und wird in folgendem Kapitel 1.3.3 genauer erläutert.

Bei diesem Vorgang werden mehrere Effekte genutzt. Zum Einen hat Krebsgewebe oft die Eigenschaft, arterielle Gefäße zum Wachsen ins Tumoriinnere anzuregen, um die Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr zu sichern. Das gesunde Gewebe wird hingegen zu etwa 75 % von der Pfortader versorgt (siehe Kap. 1.3.1.3), in der sich jedoch keine Mikrosphären befinden. Dadurch fließen aufgrund der erhöhten Blutversorgung des Tumors mit arteriellem Blut deutlich mehr Mikrosphären in den Tumor als in umliegendes gesundes Gewebe. Dieser Effekt verstärkt den durch die Definition der Release-Position selektiven Charakter der Therapie. Zum Anderen ist die Größe der

Sphären gerade so gewählt, dass sie einerseits innerhalb der Blutgefäße gut durch alle größere Arterien fließen können, aber andererseits in Kapillargefäßen stecken bleiben, bevor sie über das Kapillarbett in den venösen Kreislauf gelangen können. Durch diese Embolisation wird der Blutfluss unterbunden, was die Nährstoff- und Sauerstoffversorgung des Tumor einschränkt. Nicht zuletzt sorgt die Radioaktivität der nun fixen Sphären für eine Strahlendosis, die aufgrund der geringen Eindringtiefe der β -Teilchen lokal sehr beschränkt bleibt und somit nur die umliegenden Tumorzellen schädigt. Aufgrund der zweifachen Wirkung durch die Strahlung und die Embolisation wird die SIRT auch Radioembolisation genannt. [124]

Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit der SIRT [125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132]. Dabei wurde sowohl die alleinige Therapie als auch die Kombination mit Chemotherapien untersucht. Die SIRT als palliative Therapieform verlängert das mittlere progressionsfreie Überleben um ca. 9 bis 20 Monate (je nach Studie) und verbessert dabei die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

1.3.3 Behandlungsablauf

1.3.3.1 Vorbereitung

Nach einer interdisziplinären Indikationsbesprechung, bei der die Behandlung für einen Patienten diskutiert wird, wird dieser über den Ablauf und die Risiken der Behandlung aufgeklärt. Idealerweise einige Wochen vor der eigentlichen Applikation der Sphären wird eine angiografische Aufnahme, beispielsweise eine dreifachphasenkontrastierte angiografische Computertomografie (ACT) der Leber durchgeführt. Zur weiteren Planung wird zudem eine szintigrafische Aufnahme mittels ^{99m}Tc -MAA (engl. *macroaggregated albumin*) erstellt. Hierfür werden mit Technetium-Nuklid ^{99m}Tc angereicherte MAA-Partikel in vergleichbarer Weise wie bei der eigentlichen ^{90}Y -Intervention über einen Leistenkatheter in die Leberarterie abgegeben. Dabei haben die MAA-Partikel ähnliche physikalische Eigenschaften wie die SIRT-Sphären. Der Durchmesser der MAA-Partikel ist laut Herstellerangaben 10 bis $70\ \mu\text{m}$ für 90 % aller Partikel; mittlerer Durchmesser ist 20 bis $40\ \mu\text{m}$. Keines der Partikel ist größer als $150\ \mu\text{m}$ [133]. Im Mittel ist der Durchmesser der Partikel daher vergleichbar mit der der SIRT-Sphären, allerdings streut er mehr in kleine und große Durchmesser.

Es liegt die Annahme zu Grunde, dass aus einer Verteilung der MAA-Sphären auf eine entsprechende Verteilung der SIRT-Sphären geschlossen werden kann. Das Nuklid ^{99m}Tc ist im metastabilen Zustand, welcher unter γ -Emission (140 keV) in den Grundzustand fällt. Es hat eine Halbwertszeit von ca. 6,0 h, was es als radioaktiver Tracer für diagnostische Zwecke geeignet macht. Zweck der Aufnahme ist u. a. festzustellen, ob eine Kurzschlussverbindung (engl. *shunt*) von den arteriellen Lebergefäßen zur Lunge oder in andere umliegende Organe besteht und diesen ggf. zu quantifizieren [134]. Manche Kliniken schließen in diesem Schritt eine mögliche Embolisation des Shunts in den Arbeitsablauf ein, um die Ausbreitung der SIRT-Sphären in die Lunge zu unterbinden. Aus den Bilddaten von CT und SPECT

erhält man alle nötigen Parameter für die Bestimmung der zu applizierenden Aktivität. Verschiedene Möglichkeiten für deren Berechnung werden in Kapitel 1.3.4 erläutert. Am Tag der eigentlichen SIRT-Intervention wird die korrekte Menge an vom Hersteller gelieferten SIRT-Sphären im Heißlabor dosimetrisch ermittelt, damit die zuvor berechnete Aktivität und die Verschreibungsdosis appliziert werden kann.

Zur Vorbereitung der Behandlung gehört auch die Planung, welcher Teil der Leber behandelt werden soll, und damit die Position der Katheterspitze zum Zeitpunkt der Abgabe der SIRT-Sphären innerhalb der Blutgefäßgeometrie (Release-Punkt). Aufgrund der baumförmigen Struktur der Blutgefäßgeometrie können bestimmte Volumina im Innern der Leber (*internal*) für die Dosisapplikation selektiv (*selective*) ausgewählt werden, je nach dem in welchem Gefäßzweig die Sphären entlassen werden.

1.3.3.2 Applikation der Therapiedosis

Der minimal-invasive Eingriff erfolgt unter lokaler Anästhesie. Der Katheter wird, wie beim MAA-Scan über die Oberschenkelarterie bis zu einem vorher mittels Bildgebung definierten Leberarterienzweig geschoben. Die intra-arterielle Applikation der SIRT-Sphären erfolgt mit kontrastmittelunterstützter Röntgendurchleuchtung. Erst nachdem der Katheter richtig platziert wurde, wird das andere Ende mit dem Gefäß der korrekten Menge an radioaktiver Sphärensuspension verbunden. Die Abgabe dieser erfolgt mit den TheraSpheres bei etwa 20 ml/min und dauert ca. 3 min, mit den Sphären von Sirtex bei etwa 5 ml/min und dauert ca. 15-20 min. Ein Rückfluss der Suspension wird mit dieser langsamen Abgabe verhindert, damit andere Organe verschont bleiben. Nach erfolgter Applikation wird der Katheter wieder entnommen.

Diese Prozedur kann für mehrere Release-Punkte wiederholt werden, falls beispielsweise beide Leberlappen und/oder mehrere Tumorherde getrennt behandelt werden sollen. Die Dosimetrie erfolgt hierbei auch separat. [115, 135]

1.3.3.3 Nachbereitung

Im Anschluss an die Dosisapplikation wird meist eine weitere szintigrafische Aufnahme durchgeführt. Dabei wird die Bremsstrahlung mit der γ -Kamera aufgenommen, die durch Wechselwirkung der β^- -Teilchen mit organischem Material entstehen. Damit wird kontrolliert, ob bzw. wie viel Aktivität in die Lunge oder andere Organe gelangt ist. Außerdem wird die Homogenität der Aktivität innerhalb der Leber überprüft. Meist kann der Patient aus Sicht des Strahlenschutzes bald wieder entlassen werden. Strahlenschutzaspekte werden in Anhang A.2 diskutiert.

1.3.4 Berechnung der zu applizierenden Aktivität

1.3.4.1 Empirisches Faktorenmodell

Ein Berechnungsmodell, das in frühen klinischen Studien über die SIRT verwendet wurde, ist ein empirisches, welches Basisaktivitäten sowie zwei modifizierende Faktoren definiert [136]. Um die Basisaktivität A_B zu bestimmen, ist es notwendig den Anteil des Tumolvolumens am Lebervolumen n_T zu messen. Des Weiteren muss der Anteil n_{Lu} der Aktivität in der Lunge im Verhältnis zur Gesamtaktivität beim ^{99m}Tc -MAA-Scan ermittelt werden. Dieser definiert den Lungenshunt-Faktor f_L . Zudem wird der zweite modifizierende Faktor f_{Le} durch die Leberlappen (LL) bestimmt, die bestrahlt werden. Die Faktoren f_{Lu} und f_{Le} reduzieren gegebenenfalls die zu verschreibende Aktivität, da bei den gegebenen Besonderheiten die Basisaktivität ein zu hohes Strahlenrisiko für den Patienten darstellen würde. In Tabelle 1.3 sind die Kriterien und Faktoren aufgelistet.

n_T	A_B [GBq]	n_{Lu}	f_{Lu}	Teil der Leber	f_{Le}
>50 % \Rightarrow	3	<10 % \Rightarrow	1,0	komplett \Rightarrow	1,0
25-50 % \Rightarrow	2,5	10-15 % \Rightarrow	0,8	rechter LL \Rightarrow	0,7
<25 % \Rightarrow	2	15-20 % \Rightarrow	0,6	linker LL \Rightarrow	0,3
		>20 % \Rightarrow	0,0		

Tabelle 1.3: Empirisches Faktorenmodell.

Letztendlich wird die zu verschreibende Aktivität A durch folgende Formel berechnet:

$$A = A_B \cdot f_{Lu} \cdot f_{Le}. \quad (1.45)$$

Bei einer Aktivität in der Lunge von $n_{Lu} > 20\%$ ist die SIRT kontraindiziert. Eine Behandlung soll daher aufgrund der hohen zu erwartenden Strahlenexposition in der Lunge nicht durchgeführt werden.

1.3.4.2 BSA-Methode

Eine häufig benutzte, ebenfalls empirische Methode basiert auf der Ermittlung der Körperoberfläche des Patienten (BSA, engl. *body surface area*) und wird von der Fa. Sirtex empfohlen [115, 116]. Man fand heraus, dass applizierte Dosismengen bestimmter Medikamente wie Chemotherapeutika mit der BSA normiert werden können, da die Geschwindigkeit bei bestimmten Stoffwechselfvorgängen oft sehr gut mit dieser Größe korrelieren. Diese Methode wird allerdings aufgrund ihrer Ungenauigkeit kritisch gesehen [137, 138, 139, 140]. Es gibt viele publizierte Formeln zur Abschätzung der Körperoberfläche eines Menschen basierend auf dessen Größe h (in m) und Gewicht m (in kg). Die verbreitetste ist die von DuBois [141] (BSA in m^2 ; $2 m^2$ ist ein guter Schätzwert.):

$$BSA = 0,20247 \cdot h^{0,725} \cdot m^{0,425}. \quad (1.46)$$

Es sei wieder der Anteil des Tumolvolumens am Lebervolumen n_T aus CT-Bilddaten bekannt. Die zu verschreibende Aktivität (in GBq) berechnet sich dann nach folgender Formel [136]:

$$A = BSA[m^2] - 0,2 + n_T. \quad (1.47)$$

Zudem werden die modifizierenden Faktoren für den Lungenshunt f_{Lu} und das Leber-Zielvolumen f_{Le} aus vorherigem Abschnitt angewandt.

1.3.4.3 MIRD-Methode

Eine weitere Methode zur Bestimmung der Aktivität basiert auf Konzepten, die das MIRD-Komitee (engl. *medical internal radiation dose*) der *Society of Nuclear Medicine* aufgestellt hat [142]. Es hat sich u. a. zum Ziel gesetzt, Modelle und Methoden zur Berechnung von Dosiskonzentrationen in der Nuklearmedizin zu entwickeln und zur Verfügung zu stellen. Bei vielen dieser Modellen werden Organe und Gewebe als Kompartimente betrachtet, denen physikalische Parameter, wie die Konzentration bestimmter Stoffe, zugeordnet werden. Die Kinetik dieser Parameter wird meist über Differentialgleichungen modelliert und somit die einzelnen Kompartimente in wechselseitige Abhängigkeit gesetzt. Wichtige Grundannahme ist die homogene Verteilung von Stoffkonzentrationen oder anderer Parameter innerhalb eines Organs oder Gewebes, welches durch das Kompartiment repräsentiert wird [143].

Im Kompartimenten-Modell sind die drei hier definierten Kompartimente Tumor, Leber-Normalgewebe und Lunge. Um bei einer Behandlung von Lebertumoren mit ^{90}Y eine Zieldosis D im normalen Lebergewebe zu erreichen, wird folgende Gleichung zur Berechnung der zu applizierenden Aktivität A verwendet [144, 145]:

$$A = \frac{D \cdot m_{NL}}{k} \cdot \frac{m_T \cdot a + m_{NL}}{m_{NL} \cdot (1 - n_{Lu})}, \quad k = 50 \frac{\text{Gy kg}}{\text{GBq}}. \quad (1.48)$$

Die Verschreibungsdosis D bezieht sich in diesem Konzept auf die Dosis, die im gesunden Lebergewebe appliziert werden soll. Ihr Wert richtet sich nach definierten Toleranzdosen [121]. Die Massen m_{NL} und m_T sind die des normalen Lebergewebes (Leber ohne Tumor) und die des Tumors. Die Konstante k enthält die physikalischen Einheiten.

Zunächst ist leicht ersichtlich, dass die Aktivität linear mit der Verschreibungsdosis D steigt, da eine SIRT-Sphäre, die eine bestimmte Aktivität enthält, eine dazugehörige Dosis abgibt. Ebenso skaliert die nötige Aktivität als extensive Größe mit der Größe des Systems, d.h. mit der Lebermasse. Der zweite Bruch definiert den Bruchteil der Aufnahme der Sphären in das Normalgewebe der Leber. Dieser besteht aus dem Faktor $1 - n_{Lu}$, der, wie in den obigen Modellen, den Lungenshunt berücksichtigt, sowie aus einem Term, der die Aktivitätsaufnahme im normalen Lebergewebe relativ zur gesamten Leber zum Ausdruck bringt. Letzterer enthält

den Faktor a , welcher das Verhältnis der auf die Massen normierten Aktivitäten \hat{A} beim szintigrafischen Scan mit ^{99m}Tc -MAA beschreibt:

$$a = \frac{\hat{A}_T}{m_T} \cdot \frac{m_{NL}}{\hat{A}_{NL}}. \quad (1.49)$$

Somit ergibt sich für die Aktivität mit Gleichung 1.48:

$$A = \frac{D \cdot m_{NL}}{k(1 - n_{Lu})} \cdot \frac{\hat{A}_{ges}}{\hat{A}_{NL}} \quad \text{mit} \quad \hat{A}_{ges} = \hat{A}_T + \hat{A}_{NL}. \quad (1.50)$$

Der Hersteller TheraSphere empfiehlt eine vereinfachte Variante dieser Formel, in welcher $a = 1$ gesetzt wird und statt m_{NL} die gesamte Lebermasse verwendet wird [135, 146].

1.3.5 Dosisberechnung für die SIRT - Stand der Technik

1.3.5.1 Dosisverteilung

Die in Kapitel 1.3.4 vorgestellten Modelle zur Berechnung der zu applizierenden Aktivität beruhen auf einfach zugänglichen Parametern wie Tumormasse oder Lebervolumen. Die Verschreibungsdosis wird allenfalls als Zielvorgabe für die Tumorkontrolle verwendet. Für eine genaue Bestrahlungsplanung ähnlich der bei der Behandlung mit Linearbeschleunigern ist eine Berechnung der dreidimensionalen Dosisverteilung vonnöten. Mittels der Erzeugung eines solchen Prä-Plans kann eine exakte Planung der Therapie erfolgen, in welcher der Planer die Behandlungsparameter wie die verschiebende Aktivität oder die Release-Position an die optimale Behandlung für den Patienten anpassen kann. Eine Beurteilung und eventuelle Anpassung der Dosisverteilung im Vorfeld der Behandlung würde die Sicherheit und die Präzision der Therapie deutlich verbessern.

Prä-SPECT. Erste Arbeiten zur Berechnung einer dreidimensionalen Verteilung der Dosis basierten auf SPECT-Aufnahmen mit ^{99m}Tc -MAA-Sphären. Durch eine zusätzliche Applikation dieser Sphären vor der eigentlichen SIRT-Intervention erhält man eine Aktivitätsverteilung, mit Hilfe derer unter anderem auch Shunts aufgespürt und analysiert werden können. Durch Faltungsprozesse mit geeigneten Faltungskernen wird zusätzlich eine Dosisverteilung berechnet [146, 147, 148, 149]. Untersuchungen zeigen, dass die simultane Verwendung zweier verschiedener Nuklide, welche mittels entsprechender Energiefilter in der Bildgebung separiert werden, zu einem größeren Erkenntnisgewinn bei der Therapieplanung beiträgt [150]. Der Verwendung einer SPECT zur Dosisberechnung liegen Annahmen zu Grunde, die zu nicht korrekten Dosisverteilungen führen. Zum einen wird angenommen, dass die MAA-Sphären sich im Blutstrom genauso verhalten und verteilen wie die SIRT-Sphären, was bei unterschiedlicher Partikelgröße und -dichte nicht gegeben ist [151]. Außerdem kann die Embolisation der Kapillargefäße durch die MAA-Sphären die Blutfluss-

und Blutdruckverhältnisse in den beteiligten Arterien insoweit verändern, dass die Verteilung der anschließend applizierten SIRT-Sphären derart beeinflusst wird, dass von der MAA-Verteilung nicht mehr auf eine entsprechende SIRT-Sphärenverteilung geschlossen werden kann. Es wurde eine unzureichende Übereinstimmung der MAA-Verteilung mittels prä-SPECT und der SIRT-Sphärenverteilung mittels Post-PET festgestellt, wobei auch Fragen der Reproduzierbarkeit kritisch diskutiert werden [152, 153, 154, 155]. Zu selbem Resultat kommen Arbeitsgruppen, welche eine ^{90}Y -SPECT mittels Bremsstrahlung nach Sphärenabgabe verwenden [156, 157]. Eine mit einem SPECT-Datensatz erzeugte 3D-Dosisverteilung für die Behandlungsplanung zu verwenden, ist daher kritisch zu sehen. Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Verwenden einer SPECT-Aufnahme die berechnete Dosis im Zielvolumen zwischen 60 % und 250 % variieren kann, was die kritische Beurteilung dieser Herangehensweise unterstreicht [158, 159, 160]. Eine weitere Fehlerquelle bei der Berechnung der Tumordosis auf Basis der MAA-SPECT wird in einer Publikation besprochen, welche einen signifikanten Einfluss der durch die Atmung verursachte Organbewegung belegt [161].

Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist die zusätzliche Belastung durch eine weitere Intervention für den Patienten sowie die ggf. zusätzlich applizierte Strahlendosis auch in das gesunde Gewebe, insbesondere bei Vorhandensein von Shunts.

Post-PET. Wie bereits in Kapitel 1.3.1.1 erwähnt, ist es möglich, mittels des β^+ -Anteils des ^{90}Y -Nuklids eine PET durchzuführen, welche für eine weitere Dosisberechnung brauchbar ist [162, 163, 164]. Die Dosisverteilung wird dabei durch Faltung der gemessenen Aktivität mit dem Dosiskern berechnet. Die Bildaufnahmequalität wurde untersucht und optimiert [165, 166, 167]. Der geringe Strahlenanteil im Vergleich zur β^- -Strahlung führt dabei zu Aufnahmezeiten von ca. 30-45 min, was je nach konditioneller Verfassung des Patienten nicht immer möglich ist. Der Vorteil besteht darin, dass dem gemessenen Bilddatensatz die tatsächliche Verteilung der Sphären zu Grunde liegt. Allerdings kann ein Post-PET-Datensatz natürlich nicht für eine Prä-Planung verwendet werden und dient daher allenfalls der Verifikation der Behandlung oder der Validierung von neuen Methoden. Die Berechnung der biologisch effektiven Dosis wurde durchgeführt [168]. Ein Vergleich mit der ^{90}Y -SPECT mittels Bremsstrahlung zeigt Vorteile der ^{90}Y -PET bezüglich der Messgenauigkeit und Bildqualität auf [169].

1.3.5.2 Gefäßgenerierung mittels CCO

Der minimale Gefäßdurchmesser ist durch das Auflösungsvermögen des ACT-Datensatzes beschränkt (typischer Wert ca. 1 mm). Für die Berechnung der Verteilung der SIRT-Sphären ist es notwendig, die Gefäßstrukturen bis zu einem Gefäßdurchmesser zu simulieren, die dem der Sphären entspricht (ca. 40 μm). Diese Lücke muss folglich überbrückt werden. Hierfür werden Methoden verwendet, mit denen Gefäßstrukturen konstruiert werden. Eine dieser Methode ist die *eingeschränkt konstruktive Optimierung* (CCO, engl. *constrained constructive optimization*). Dabei sind im

vorgegebenen Volumen Punkte definiert, die als Endpunkte zu einem verzweigten Baum verknüpft werden [170, 171, 172, 173]. Die CCO kann in unterschiedlichen Varianten implementiert werden. So können Teilbereiche des Volumens bei der Gefäßzeugung stärker berücksichtigt werden anstelle einer homogenen Verteilung der Endpunkte. Begründet werden solche Ansätze durch strukturelle oder anatomische Gegebenheiten oder mit der Annahme eines nicht homogenen Sauerstoffbedarfes des Gewebes [174, 175, 176, 177, 178]. Insbesondere wurde die CCO bereits für die Gefäßbaumerzeugung von Leberarterien bei Rechenmodellen zur SIRT verwendet [179], wenngleich hier ohne physikalische Flusssimulation. Bei der CCO muss das Volumen, in dem der Baum entstehen soll, definiert sein. Sind mehrere Startpunkte vorhanden, welche jeweils einen Baum erzeugen sollen, muss das gesamte Volumen zunächst in Untervolumina unterteilt werden. Eine naheliegende Methode hierfür ist die Voronoi-Zerlegung, bei der jeder Punkt im Raum jenem Startpunkt zugeordnet wird, dem er am nächsten ist [180, 181]. Der genaue in dieser Arbeit verwendete Algorithmus wird in Kapitel 2.3.4.3 erläutert.

Es gibt auch Methoden der parameterbasierten Gefäßbaumerzeugung, auf welche in Kapitel 2.3.4 genauer eingegangen wird. Relevante Parameter sind dabei v. a. Radien- und Längenverhältnisse von Tochtersegmenten bezüglich deren Muttersegment bei Verzweigung [182]. Es zeigt sich allerdings, dass die Qualität der Resultate solcher Methoden für die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ungenügend sind.

1.4 Fluidsimulation

Das zentrale Thema bei der SIRT in dieser Arbeit ist die rechnerische Strömungssimulation. In diesem Kapitel werden die mathematischen und methodischen Grundlagen und die relevanten Gesetze präsentiert und ggf. hergeleitet [183, 184]. Es beginnt mit einer kurzen Übersicht einiger wichtiger Begriffe der Strömungslehre (Kap. 1.4.1). Ausgehend von den Navier-Stokes-Gleichungen (Kap. 1.4.2), welche Strömungen von Flüssigkeiten oder Gasen beschreiben, werden das Gesetz von Hagen-Poiseuille über Rohrströmungen (Kap. 1.4.3) und die Grundgleichungen der geglätteten Teilchen-Hydrodynamik (SPH, engl. *smoothed particle hydrodynamics*) in der numerischen Strömungssimulation (CFD, engl. *computational fluid dynamics*) hergeleitet. Diese sind zwei zentrale Ansätze der vorliegenden Arbeit. Für die Rohrströmung wird der Zusammenhang zum parabelförmigen Strömungsquerschnitt, zur mittleren Geschwindigkeit und zur Axialmigration aufgezeigt. In einem weiteren Ansatz wird gezeigt, dass das Gesetz von Hagen-Poiseuille auch mit der Definitionsgleichung der dynamischen Viskosität hergeleitet werden kann. In einem kurzen Exkurs über die elektro-hydraulische Analogie werden Kirchhoffs Regeln eingeführt (Kap. 1.4.4). Anschließend wird in Kapitel 1.4.5 ein Überblick über die Möglichkeiten der numerischen Strömungssimulation, d. h. der numerischen Lösung der Navier-Stokes-Gleichungen gegeben. Insbesondere wird dabei der SPH-Formalismus erläutert. Schließlich wird eine Zusammenfassung über den Stand der Technik im Bereich der Simulation von Blutströmungen gegeben (Kap. 1.4.6).

1.4.1 Grundbegriffe der Strömungslehre

Zunächst werden einige grundlegende Begriffe der Strömungslehre erläutert.

- Eine Strömung ist **statisch** oder stationär, wenn sich physikalische Feldgrößen wie das Geschwindigkeits- oder Kraftfeld lokal nicht mit der Zeit ändern. Das Gegenteil sind **dynamische** Strömungen.
- Ein Fluid ist **inkompressibel**, wenn seine Dichte konstant ist, sich somit weder räumlich noch zeitlich ändert. Es findet keine Kompression oder Ausdehnung statt. Das Gegenteil sind **kompressible** Fluide.
- In einem **viskosen** Fluid wirken aufgrund innerer Wechselwirkung der Fluidteilchen untereinander dissipative Kräfte, welche das Fluid makroskopisch als zähflüssig erscheinen lassen. Im Allgemeinen werden Fluide unter Berücksichtigung ihrer Viskosität als reale Fluide bezeichnet. Das Gegenteil sind ideale Fluide, für die angenommen wird, dass die Viskosität verschwindet.
- Eine Strömung ist **laminar**, wenn das Fluid regelmäßig geschichtet ist und sich die einzelnen Schichten nicht miteinander vermischen. Das Gegenteil sind **turbulente** Strömungen.

Charakteristisch für das Umschlagen von laminarer zu turbulenter Strömung ist die kritische Reynoldszahl Re_{krit} , die von der Art der Strömung abhängt. Die Rey-

noldszahl einer Strömung ist über die Fluidichte ρ , die typische Strömungsgeschwindigkeit v , die charakteristische Länge l und die Viskosität μ definiert:

$$Re = \frac{\rho v l}{\mu}. \quad (1.51)$$

Ist $Re \ll Re_{krit}$ so ist die Strömung laminar, für $Re \gg Re_{krit}$ ist sie turbulent. Im Übergangsbereich für $Re \approx Re_{krit}$ wird aus der laminaren eine turbulente Strömung.

Für Rohrströmungen gilt etwa $Re_{krit} = 1200$ [183]. Vergleicht man dies mit den Reynoldszahlen aus Tabelle 1.1, ist festzustellen, dass die Annahme laminarer Strömungen für Blut in gesunden Blutgefäßen gerechtfertigt ist. Die Ausnahme bildet die Aorta als größtes und meist durchströmtes menschliches Blutgefäß, doch sie ist in dieser Arbeit nicht Gegenstand der Betrachtung.

1.4.2 Navier-Stokes-Gleichung

Die Navier-Stokes-Gleichung ist eine nichtlineare partielle Differentialgleichung. Aus physikalischer Sicht ist es eine Impulsgleichung, die aus den Newtonschen Gesetzen für ein Kontinuum folgt.

Die Navier-Stokes-Gleichung für kompressible Fluide lautet in allgemeiner Form [183]:

$$\rho \vec{v} = -\vec{\nabla} p + \mu \Delta \vec{v} + \left(\zeta + \frac{\mu}{3}\right) \vec{\nabla}(\vec{\nabla} \cdot \vec{v}) + \vec{f},$$

mit $\rho \vec{v} = \rho \left(\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + (\vec{v} \cdot \vec{\nabla}) \vec{v} \right)$ als totale Ableitung von \vec{v} ,

ρ : Dichte des Fluids am Ort eines Teilchens,
 p : Druck am Ort eines Fluidteilchens, (1.52)
 \vec{v} : Geschwindigkeit des Fluidteilchens,
 μ : dynamische Viskosität,
 ζ : Volumenviskosität, beschreibt die Kompressibilität des Fluids,
 \vec{f} : Kraftdichte der äußeren Kräfte.

Nach Newton muss ein Teilchen des Fluids für eine Änderung der momentanen Geschwindigkeit eine Kraft erfahren (genauer: eine Volumenkraftdichte). Diese setzt sich im Kontinuum des Fluids zusammen aus den vier Termen der rechten Seite der Navier-Stokes-Gleichung: Druckgradient, dissipative Kraft aufgrund der viskosen Reibung, Kraft bei Kompression und Expansion sowie äußeren Kräften wie z. B. die Gravitation. Der Term auf der linken Seite beschreibt die resultierende Bewegungsänderung des Teilchens, welche geschrieben werden kann als Summe aus der direkten Zeitableitung und einem Konvektionsterm. Dieser beschreibt die räumliche Beschleunigung, welche auch bei statischen Strömungen auftreten, beispielsweise die Beschleunigung vor oder nach einer Rohrverengung.

Eine weitere wichtige Gleichung in der Strömungsmechanik ist die Kontinuitätsgleichung. In der Literatur werden der Impulssatz und die Kontinuitätsgleichung manchmal als *die Navier-Stokes-Gleichungen* zusammengefasst. Wenn hier von *der Navier-Stokes-Gleichung* die Rede ist, ist damit der Impulssatz gemeint. Die Kontinuitätsgleichung besagt, dass mit zeitlich veränderlichen Dichten eines Fluids stets entsprechende Änderungen der räumlichen Stromdichte $\vec{j} = \rho \vec{v}$ einhergehen:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\vec{\nabla} \cdot \vec{j} = -\vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{v}). \quad (1.53)$$

Betrachtet man das Fluid aus Sicht eines mitschwimmenden Teilchens, so ist es sinnvoll, die Kontinuitätsgleichung mittels der totalen Ableitung anzugeben. Es folgt daher mit der Leibnitzregel (Produktregel):

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho}{\partial t} &= -\vec{v} \cdot \vec{\nabla} \rho - \rho \vec{\nabla} \cdot \vec{v}, \\ \Rightarrow \dot{\rho} &= -\rho \vec{\nabla} \cdot \vec{v}. \end{aligned} \quad (1.54)$$

Es wird im Folgenden von einem inkompressiblen Fluid ausgegangen. Das bedeutet, die Dichte des Fluids ist konstant. Aus der Kontinuitätsgleichung folgt daher: $\vec{\nabla} \cdot \vec{v} = 0$ und der Kompressionsterm in der Navier-Stokes-Gleichung fällt weg. Die Navier-Stokes-Gleichung für inkompressible Fluide lautet daher:

$$\rho \dot{\vec{v}} = \rho \left(\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + (\vec{v} \cdot \vec{\nabla}) \vec{v} \right) = -\vec{\nabla} p + \mu \Delta \vec{v} + \vec{f}. \quad (1.55)$$

1.4.3 Gesetz von Hagen-Poiseuille

Es wird die statische, laminare Strömung eines inkompressiblen und viskosen Fluids in einem Rohr mit Radius \hat{r} beschrieben. Aus der Navier-Stokes-Gleichung wird das zweidimensionale Strömungsprofil und der eindimensionale Volumenstrom \dot{V} hergeleitet. Außerdem wird angenommen, dass es keinen Einfluss äußerer Kräfte gibt: $\vec{f} = 0$.

Aus der Annahme einer statischen Strömung folgt das Verschwinden des zeitabhängigen Terms auf der linken Seite der Navier-Stokes-Gleichung (Gl. 1.55):

$$\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} = 0. \quad (1.56)$$

Die Navier-Stokes-Gleichung reduziert sich damit zu:

$$\rho (\vec{v} \cdot \vec{\nabla}) \vec{v} = -\vec{\nabla} p + \mu \Delta \vec{v}. \quad (1.57)$$

Es bleibt lediglich der Konvektionsterm, der Druckgradient und der viskose Term übrig.

Aus Symmetriegründen ist es sinnvoll, zylindrische Koordinaten $[r, \phi, z]$ zum Ausführen der Terme zu verwenden. So ergibt sich aus Gleichung 1.57 für die drei Komponenten:

$$\begin{aligned} \text{r: } \rho \left(v_r \frac{\partial v_r}{\partial r} + \frac{v_\phi}{r} \frac{\partial v_r}{\partial \phi} + v_z \frac{\partial v_r}{\partial z} - \frac{v_\phi^2}{r} \right) = \\ - \frac{\partial p}{\partial r} + \mu \left(\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial v_r}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 v_r}{\partial \phi^2} + \frac{\partial^2 v_r}{\partial z^2} - \frac{v_r}{r^2} - \frac{2}{r^2} \frac{\partial v_\phi}{\partial \phi} \right), \end{aligned} \quad (1.58)$$

$$\begin{aligned} \phi: \rho \left(v_r \frac{\partial v_\phi}{\partial r} + \frac{v_\phi}{r} \frac{\partial v_\phi}{\partial \phi} + v_z \frac{\partial v_\phi}{\partial z} + \frac{v_r v_\phi}{r} \right) = \\ - \frac{1}{r} \frac{\partial p}{\partial \phi} + \mu \left(\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial v_\phi}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 v_\phi}{\partial \phi^2} + \frac{\partial^2 v_\phi}{\partial z^2} - \frac{v_\phi}{r^2} + \frac{2}{r^2} \frac{\partial v_r}{\partial \phi} \right), \end{aligned} \quad (1.59)$$

$$\begin{aligned} \text{z: } \rho \left(v_r \frac{\partial v_z}{\partial r} + \frac{v_\phi}{r} \frac{\partial v_z}{\partial \phi} + v_z \frac{\partial v_z}{\partial z} \right) = \\ - \frac{\partial p}{\partial z} + \mu \left(\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial v_z}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 v_z}{\partial \phi^2} + \frac{\partial^2 v_z}{\partial z^2} \right). \end{aligned} \quad (1.60)$$

Weitere Symmetrieüberlegungen lassen vereinfachende Annahmen zu. Es sei angenommen, dass das Geschwindigkeitsfeld im Rohr ausschließlich Komponenten parallel zur Symmetrieachse enthält. Es gibt folglich keine Wirbel oder radialen Strömungen:

$$v_\phi = 0, \quad v_r = 0. \quad (1.61)$$

Zudem sei das Geschwindigkeitsfeld axialsymmetrisch und ändert sich nicht entlang der Rohrachse:

$$\frac{\partial v}{\partial \phi} = 0, \quad \frac{\partial v}{\partial z} = 0. \quad (1.62)$$

Setzt man diese Annahmen in die Gleichungen 1.58, 1.59 und 1.60 ein, so vereinfachen sie sich zu:

$$\text{r: } 0 = -\frac{\partial p}{\partial r} + 0, \quad (1.63)$$

$$\phi: \quad 0 = -\frac{1}{r} \frac{\partial p}{\partial \phi} + 0, \quad (1.64)$$

$$\text{z: } 0 = -\frac{\partial p}{\partial z} + \mu \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial v_z}{\partial r} \right). \quad (1.65)$$

Trivial verschwinden somit auch die beiden Terme $\frac{\partial p}{\partial r} = 0$ und $\frac{1}{r} \frac{\partial p}{\partial \phi} = 0$. Es bleibt die Gleichung für die z-Komponente:

$$\frac{\partial p}{\partial z} = \mu \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial v_z}{\partial r} \right). \quad (1.66)$$

Um das Geschwindigkeitsprofil $v_z(r)$ zu berechnen, wird diese Gleichung zweimal integriert:

$$\begin{aligned} \frac{\partial p}{\partial z} \frac{1}{\mu} r &= \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial v_z}{\partial r} \right), \\ \Rightarrow \frac{\partial p}{\partial z} \frac{1}{2\mu} r^2 &= r \frac{\partial v_z}{\partial r} + k_1, \\ \Rightarrow \frac{\partial p}{\partial z} \frac{1}{2\mu} r &= \frac{\partial v_z}{\partial r} + \frac{k_1}{r}, \\ \Rightarrow \frac{\partial p}{\partial z} \frac{1}{4\mu} r^2 &= v_z + k_1 \ln(r/\hat{r}) + k_2, \\ \Rightarrow v_z(r) &= \frac{\partial p}{\partial z} \frac{r^2}{4\mu} - k_1 \ln(r/\hat{r}) - k_2. \end{aligned} \quad (1.67)$$

Es wurden die Integrationskonstanten k_1 und k_2 eingeführt. Diese werden unter Verwendung folgender Randbedingungen eliminiert: Der Fluss, insbesondere bei $r = 0$ muss endlich sein. Daraus folgt $k_1 = 0$ weil $\ln(r) \rightarrow -\infty$ für $r \rightarrow 0$. Außerdem wird vorausgesetzt, dass die Geschwindigkeit des Fluids am Rand des Rohres verschwindet, d. h. $v_z(r = \hat{r}) = 0$. Das Fluid soll daher nicht an der Wand gleiten können. Diese sogenannte *no-slip* Bedingung ist eine realistische Annahme auch für Blutgefäße (gleiten, engl. *to slip*) [108]. Es folgt daher:

$$k_2 = \frac{\partial p}{\partial z} \frac{\hat{r}^2}{4\mu}. \quad (1.68)$$

Eingesetzt in die Gleichung für $v_z(r)$ (Gl. 1.67) erhält man:

$$v_z(r) = \frac{\partial p}{\partial z} \frac{r^2 - \hat{r}^2}{4\mu}. \quad (1.69)$$

Man beachte, dass $\frac{\partial p}{\partial z}$ negativ wird, wenn die Richtung des Stromes in positive z-Richtung zeigt, da der Druck folgerichtig in diese Richtung kleiner werden muss. Es wird ab hier von einem linearen Druckabfall im Rohr mit Länge L ausgegangen, so dass $\frac{\Delta p}{L} := -\frac{\partial p}{\partial z}$ folgt.

Integriert man Gleichung 1.69 über die kreisförmige Querschnittsfläche $A = \pi \hat{r}^2$, so erhält man über die mittlere Geschwindigkeit \bar{v} den Volumenstrom \dot{V} :

$$\begin{aligned} \dot{V} = A \cdot \bar{v} &= \frac{-\Delta p}{4\mu L} \int_0^{2\pi} \int_0^{\hat{r}} (r^2 - \hat{r}^2) r \, d\phi \, dr \\ &= -\Delta p \frac{\pi}{2\mu L} \left[\frac{r^4}{4} - \frac{\hat{r}^2 r^2}{2} \right]_0^{\hat{r}} \\ &= \Delta p \frac{\pi}{8\mu L} \hat{r}^4. \end{aligned} \quad (1.70)$$

Dies ist das bekannte Gesetz von Hagen-Poiseuille mit der \hat{r}^4 -Abhängigkeit des Volumenstroms vom Rohrradius [185, 183]. Außerdem folgt daraus die mittlere Geschwindigkeit der Fluidströmung:

$$\bar{v} = \Delta p \frac{\hat{r}^2}{8\mu L}. \quad (1.71)$$

Somit gilt für die maximale Geschwindigkeit bei $r = 0$ mit den Gleichungen 1.69, 1.70 und 1.71:

$$v_{max} = v_z(r = 0) = \Delta p \frac{\hat{r}^2}{4\mu L} = 2\bar{v} = \frac{2\dot{V}}{\pi\hat{r}^2}. \quad (1.72)$$

Für die Axialmigration von Blutkonstituenten spielen Scherkräfte eine entscheidende Rolle. Diese werden durch das Strömungsprofil verursacht. Für die Tangentialspannung τ gilt gemäß der Definition der Viskosität (siehe Gl 1.75) in einem Punkt im Abstand x zur Wand:

$$\tau(x) = \mu \frac{\partial v_z}{\partial x}. \quad (1.73)$$

Sie ist daher für die Rohrströmung ebenfalls eine Funktion von r . Die Profildfunktion $v_z(r)$ (Gl. 1.69) wird abgeleitet und man erhält einen Ausdruck für die Tangentialspannung im Abstand r von der Rohrachse:

$$\frac{\partial v_z}{\partial r}(r) = \frac{\partial p}{\partial z} \frac{r}{2\mu}, \quad \Rightarrow \quad \tau(r) = \frac{\partial p}{\partial z} \frac{r}{2}. \quad (1.74)$$

Bemerkenswert ist, dass τ weder von der Viskosität μ noch vom Rohrradius \hat{r} abhängt. Am größten sind die Scherkräfte an den Rohrwänden, wohingegen sie nach linearem Abfall zur Rohrmitte hin verschwinden.

Eine alternative Herleitung des Gesetzes von Hagen-Poiseuille bedient sich der Definition der Viskosität. Zur Definition der Viskosität bedient man sich eines einfachen experimentellen Aufbaus, in dem ein Fluid mit Viskosität μ den Raum zwischen zwei horizontalen Platten mit Kontaktfläche A ausfüllt. Die obere Platte sei horizontal zu verschieben, wobei eine Scherkraft F_x nötig ist, um die inneren Reibungskräfte des Fluids zu überwinden. Bei konstanter Kraft bewegt sich die Platte dann mit konstanter Geschwindigkeit v_x , wobei sich im Fluid ein Geschwindigkeitsprofil längs der y -Richtung mit laminaren Strömungsschichten ausbildet. Unter den gleichen Annahmen für das Fluid wie bei der Betrachtung der Rohrströmung ist die Kraft F_x dabei proportional zum Geschwindigkeitsgradienten $\frac{\partial v_x}{\partial y}$ und zur Fläche A . Die Proportionalitätskonstante wird als dynamische Viskosität μ des Fluids bezeichnet:

$$F_x = \mu A \frac{\partial v_x}{\partial y}. \quad (1.75)$$

Für eine Rohrströmung zeigt F_x in Richtung der Strömung und y ist entsprechend die radiale Richtung. Daher gilt mit der Druckdifferenz Δp als Ursache der Rohrströmung:

$$F_x = \Delta p A_r = \Delta p \pi r^2. \quad (1.76)$$

Die zylindrische Fläche A_s , entlang derer die laminaren Schichten aufgrund der Scherkraft gleiten, ist eine Funktion von r :

$$A_s = 2\pi r L. \quad (1.77)$$

Setzt man die Gleichungen für F_x und A_s in Gleichung 1.75 ein, so folgt daraus:

$$\begin{aligned} \Delta p \cdot \pi r^2 &= \mu \cdot 2\pi r L \cdot \frac{\partial v_x}{\partial y}, \\ \Rightarrow \frac{\Delta p r}{2\mu L} &= \frac{\partial v_x}{\partial y}. \end{aligned} \quad (1.78)$$

Die letzte Gleichung entspricht dem Schritt nach der ersten Integration in Gleichung 1.67 für $k_1 = 0$. Man erhält somit das selbe Ergebnis, das Gesetz von Hagen-Poiseuille.

1.4.4 Kirchhoffsche Regeln

In der elektro-hydraulischen Analogie werden Bezüge zwischen physikalischen Größen und Gesetzen der Hydraulik und der Elektronik hergestellt. Die Druckdifferenz Δp in hydraulischen Systemen ist demnach das Analogon zur elektrischen Potentialdifferenz, also der elektrischen Spannung U . Genauso wird der Volumenstrom \dot{V} eines Fluids im Rohr mit der elektrischen Stromstärke I in Bezug gesetzt. Damit entspricht das Gesetz von Hagen-Poiseuille dem Ohmschen Gesetz in der Elektronik mit dem elektrischen Widerstand R_{el} :

$$U = R_{el} \cdot I. \quad (1.79)$$

Schreibt man das Gesetz von Hagen-Poiseuille dementsprechend in der Form

$$\Delta p = R \cdot \dot{V}, \quad (1.80)$$

so wird folgender Ausdruck als Strömungswiderstand identifiziert (vgl. Gl. 1.70):

$$R = \frac{8\mu L}{\pi r^4}. \quad (1.81)$$

Beiden Gesetzen gleich ist folgende Betrachtung: Ein gegebenes Potential ruft eine Kraft hervor, welche Ursache einer konstanten Bewegung in der Leitung ist. Grund für die Konstanz sind dissipative Kräfte, die dem weiteren Anstieg der Geschwindigkeit nach Newton entgegenwirken und so den Widerstand erzeugen. Im

Falle des Ohmschen Gesetzes wirkt das elektrische Potential ϕ_{el} , welches als elektrische Spannung U (Potentialdifferenz) in die Gleichung eingeht. Beim Gesetz von Hagen-Poiseuille stellt der Druck das Potential dar. Über den negativen Gradienten des Potentials erhält man das elektrische Feld \vec{E} und die Kraft $\delta\vec{F}_{el}$ auf eine Ladung δq_{el} , bzw. im Falle der Hydraulik die Kraftdichte \vec{f}_p mit Kraft $\delta\vec{F}_p$ auf ein Volumenelement δV :

$$\begin{aligned} -\delta V \vec{\nabla} p &= -\delta V \lim_{V \rightarrow 0} \frac{\oint_{\partial V} p d\vec{A}}{V} = \delta V \vec{f}_p = \delta\vec{F}_p, \\ -\delta q_{el} \vec{\nabla} \phi_{el} &= \delta q_{el} \vec{E} = \delta\vec{F}_{el}. \end{aligned} \quad (1.82)$$

Dabei wurde der Gaußsche Integralsatz benutzt. Es zeigt sich eine Analogie zwischen der elektrischen Ladung δq_{el} und dem Volumen δV . Diese Größen sind in den Größen $I = \frac{\delta q_{el}}{\delta t}$ (Stromstärke) bzw. $\dot{V} = \frac{\delta V}{\delta t}$ (Volumenstrom) im Gesetz von Ohm bzw. Hagen-Poiseuille enthalten, und definieren den Strom.

Das Ohmsche Gesetz kann nicht aus den Maxwell-Gleichungen hergeleitet werden, sondern ist eine Variation der fundamentalen Materialgleichungen, die neben den Maxwell-Gleichungen als Grundgleichung der Elektrodynamik fungieren. Sie setzt die elektrische Stromdichte \vec{j} über die elektrische Leitfähigkeit σ mit der elektrischen Feldstärke \vec{E} in Bezug:

$$\vec{j} = \sigma \cdot \vec{E}. \quad (1.83)$$

Für ein elektrisches Feld in einem leitenden Kabel der Länge l mit Querschnittsfläche A gilt $I = |\vec{j}| \cdot A$ und $U = |\vec{E}| \cdot l$. Daraus folgt das Ohmsche Gesetz mit $R_{el} = \frac{l}{\sigma A}$.

Die elektrische Feldstärke bewirkt eine Kraft F_{el} auf elektrische Ladungen q mit $\vec{E} = q \cdot \vec{F}_{el}$. Außerdem wird für die Stromdichte geschrieben $\vec{j} = nq\vec{v}$, wobei n die freie Ladungsträgerdichte und v deren mittlere Geschwindigkeit darstellt. Durch Einsetzen in die fundamentale Materialgleichung folgt daraus bei konstanter Leitfähigkeit:

$$nq\vec{v} = \sigma q \vec{F}_{el}, \quad \Rightarrow \quad \vec{F}_{el} \sim \vec{v}. \quad (1.84)$$

Diese Proportionalität aus angelegter Kraft auf die Teilchen und deren resultierender mittlerer Geschwindigkeit erhält man auch aus dem Gesetz von Hagen-Poiseuille (Gl. 1.70) mit $\dot{V} = \bar{v} \cdot A$ und $\Delta p = \frac{F}{A}$:

$$F = \frac{8\mu L}{\pi \hat{r}^4} \cdot \bar{v} A^2 = 8\pi\mu L \bar{v}, \quad \Rightarrow \quad F \sim \bar{v}. \quad (1.85)$$

Selbes Prinzip findet sich auch in der Stokesschen Reibung wieder, welches benötigt wird, um die Sedimentationsgeschwindigkeit eines Partikels in einer zähen Flüssigkeit zu berechnen. Dies wird in Kapitel 2.3.5.3 benötigt.

Es gelten in gleicher Weise die Kirchhoffschen Regeln für hydraulische Schaltkreise und Rohrleitungen:

- Die Summe aller zu- und ablaufenden Volumenströme in einem Knotenpunkt ist null (Knotenregel): $\sum_{i=1}^N \dot{V}_i = 0$.
- Die Summe der Druckdifferenzen entlang einer geschlossenen Masche ist null (Maschenregel): $\sum_{i=1}^N \Delta p_i = 0$.

Daraus werden die selben Regeln für die Strömungswiderstände hergeleitet, wie für die elektrischen Widerstände. Für den Ersatzwiderstand R_s bzw. R_p von N hintereinander bzw. parallel geschalteter Segmente mit Einzelwiderständen $R_1 \dots R_N$ gilt:

$$\text{seriell: } R_s = \sum_{i=1}^N R_i, \quad \text{parallel: } \frac{1}{R_p} = \sum_{i=1}^N \frac{1}{R_i}. \quad (1.86)$$

Es sei angemerkt, dass lediglich in der Hydraulik aufgezeigte Analogien zu physikalischen Größen, Gesetzmäßigkeiten und Bauteilen der Elektronik bestehen, aber selbstverständlich im Allgemeinen keine Analogie besteht zwischen Hydro- und Elektrodynamik.

1.4.5 3D-Strömungssimulation

1.4.5.1 Überblick

Im Allgemeinen kann die Navier-Stokes-Gleichung nicht analytisch gelöst werden. Für komplexere Strömungen und Geometrien werden daher numerische Ansätze verwendet. In der CFD werden mehrere Methoden zum Lösen partieller Differentialgleichungen verwendet, die je nach Anwendungsfall unterschiedliche Vorzüge haben. Im Wesentlichen lassen sich diese Methoden in zwei Ansätze einteilen [186]. Bei einem Lagrange-Ansatz wird das Fluid als Gesamtheit einzelner Partikel betrachtet, welche im Raum beweglich sind und mit den benachbarten Fluidpartikeln auf definierte Weise wechselwirken. Ihre Koordinaten folgen somit der lokalen Bewegung des Fluidkontinuums und repräsentieren diese. Jedes Partikel trägt die physikalische Information des Fluids an seinem Ort.

In einem anderen Ansatz wird der Raum, in dem das Fluid sich befindet, in kleine, lokalisierte, elementare Zellen unterteilt. Jede dieser Elemente enthält somit die Information über die physikalischen Eigenschaften an diesem fixen Ort. Beispiele für solche auf einem Gitter oder Netz basierenden Rechenansätze zum Lösen von partiellen Differentialgleichungen sind die Finite-Element-Methode (FEM), die Finite-Volume-Methode (FVM), die Finite-Difference-Methode (FDM) und die Lattice-Boltzmann-Methode (LBM). Die partiellen Differentialgleichungen des physikalischen Problems, hier die Navier-Stokes-Gleichungen, werden über die miteinander in Bezug stehenden Gitterpunkte in ein Gleichungssystem zusammengefasst und mittels Randbedingungen numerisch gelöst [184].

Da in der vorliegenden Arbeit die Methode der geglätteten Teilchen-Hydrodynamik (SPH) verwendet wird, wird deren mathematische Formulierung erläutert. Ursprünglich wurde sie 1977 für die Berechnung von astrophysikalischen Phänomenen entwickelt und erstmals publiziert [187, 188, 189], wobei Joseph Monaghan auch über die folgenden Jahre maßgeblich zur Entwicklung beigetragen hat. Die SPH ist eine Lagrange-Methode zur Lösung der Navier-Stokes-Gleichungen. Das Fluid wird dabei durch Fluidpartikel mit definierter Ausdehnung repräsentiert, welche keinem direkten physikalischen Sachverhalt entsprechen, sondern rechnerisch eingeführt werden. Das Fluidvolumen ist mit diesen Partikeln ausgefüllt. Die Berechnung der Wechselwirkung der Partikel untereinander erfolgt mittels einer Glättungsfunktion, welche empirisch eingeführt wird [190, 189, 191, 186].

1.4.5.2 Der SPH-Formalismus

Eine beliebige Funktion f im Raum kann im Volumen V wiedergegeben werden als Faltung mit der Dirac-Funktion $\delta(\vec{x})$:

$$f(\vec{x}) = \int_V f(\vec{x}') \delta(\vec{x} - \vec{x}') d\vec{x}'. \quad (1.87)$$

Für eine numerische Lösbarkeit der Partikelwechselwirkung wird die Dirac-Funktion genähert mit der Glättungsfunktion $W(\vec{x}, h)$ oder auch Glättungskern genannt, wobei die Glättungslänge h ein Parameter ist, der die räumliche Ausdehnung des Kerns beschreibt:

$$f(\vec{x}) \approx \int_V f(\vec{x}') W(\vec{x} - \vec{x}', h) d\vec{x}', \quad \lim_{h \rightarrow 0} W(\vec{x}, h) = \delta(\vec{x}). \quad (1.88)$$

Um physikalisch sinnvolle Ergebnisse und eine stabile Simulation zu erhalten ist die Glättungsfunktion

- normiert: $\int_V W(\vec{x} - \vec{x}', h) d\vec{x}' = 1$,
- kompakt: $W(\vec{x} - \vec{x}', h) = 0$ für $|\vec{x} - \vec{x}'| \geq \kappa h$,
- positiv: $W(\vec{x} - \vec{x}', h) > 0$ für $|\vec{x} - \vec{x}'| < \kappa h$,
- symmetrisch: $W(\vec{x} - \vec{x}', h) = W(\vec{x}' - \vec{x}, h)$,
- stetig: $\lim_{\vec{x} \rightarrow \vec{x}_0} [W(\vec{x}, h)] = W(\vec{x}_0, h)$ für beliebiges \vec{x}_0
- und monoton: $W(\vec{x} - \vec{x}_1', h) > W(\vec{x} - \vec{x}_2', h)$ für $|\vec{x} - \vec{x}_1'| < |\vec{x} - \vec{x}_2'|$.

Dabei ist κ eine Konstante, die das effektive Volumen eines Partikels definiert. Die Integration über V in Gleichung 1.88 kann somit beschränkt werden auf die Integration über den nicht-verschwindenden Bereich innerhalb des Einflussradius κh der Glättungsfunktion. Diese besitzt wie auch die Dirac-Funktion die reziproke Dimension des Volumens.

In der Literatur finden sich einige Beispiele für Glättungsfunktionen [186, 191]. Die einfachste ist eine Gauß-Funktion, da hier die Ableitung besonders einfach durchzuführen ist [192]. Andererseits ist der gaußförmige Faltungskern streng genommen nicht kompakt, was größere Rechenzeiten zur Folge hat. Seine Verwendung mittels einer maximalen Reichweite zur Einhaltung der Kompaktheit zeichnet sich aber durch besonders gute Stabilität und Genauigkeit in der Simulation auf. Häufig werden auch Splines, d. h. abschnittsweise Polynomfunktionen, welche stetig differenzierbar sind, verwendet. Die in der Literatur am häufigsten zitierte Glättungsfunktion ist die von Monaghan (1985) [193], wengleich diese nicht die genauesten Ergebnisse liefert:

$$W(q, h) = \hat{N} \begin{cases} \frac{2}{3} - q^2 + \frac{1}{2}q^3 & \text{für } 0 \leq q \leq 1, \\ \frac{1}{6}(2 - q)^3 & \text{für } 1 \leq q \leq 2, \\ 0 & \text{für } 2 \leq q. \end{cases} \quad (1.89)$$

Dabei ist $q = \frac{|\vec{x} - \vec{x}'|}{h}$ und \hat{N} ein Normierungsfaktor, der von h und von der räumlichen Dimension abhängt. Splines höherer Ordnung wurden eingeführt, um sich der Gaußfunktion zu nähern. Besonders stabil erwiesen sich Simulationen mit Splines fünfter Ordnung [191, 194]:

$$W(q, h) = \hat{N} \begin{cases} (3 - q)^5 - 6(2 - q)^5 + 15(1 - q)^5 & \text{für } 0 \leq q \leq 1, \\ (3 - q)^5 - 6(2 - q)^5 & \text{für } 1 \leq q \leq 2, \\ (3 - q)^5 & \text{für } 2 \leq q \leq 3, \\ 0 & \text{für } 3 \leq q. \end{cases} \quad (1.90)$$

Die Splines vom Grad p sind so definiert, dass sie insbesondere in den Übergangspunkten (d. h. $q=1$ und $q=2$ bzw. $q=3$) $p - 1$ mal stetig differenzierbar sind. Die genannten Splinefunktionen sind in Abbildung 1.13 grafisch dargestellt.

Der in der verwendeten Software-Entwicklungsumgebung PhysX (Kap. 2.3.5.3) implementierte Kern ist kein Spline sondern wird über einen Polynom sechster Ordnung definiert [195]:

$$W(q, h) = \frac{315}{64\pi h^3} \begin{cases} (1 - q^2)^3 & \text{für } 0 \leq q \leq 1, \\ 0 & \text{für } 1 \leq q. \end{cases} \quad (1.91)$$

Der Funktionswert $f(\vec{x})$ eines Partikels am Ort \vec{x}_i wird berechnet durch Diskretisierung der Funktion. Dabei wird das Integral in Gleichung 1.88 in eine gewichtete Summe der Werte aller N benachbarten Partikel innerhalb des Einflussradius umgewandelt:

$$f(\vec{x}_i) = \sum_{j=1}^N V_j f(\vec{x}_j) W(\vec{x}_i - \vec{x}_j, h) = \sum_{j=1}^N \frac{m_j}{\rho_j} f(\vec{x}_j) W(\vec{x}_i - \vec{x}_j, h). \quad (1.92)$$

Das Partikelvolumen V_j wird dabei durch dessen Masse m_j und Dichte ρ_j ausgedrückt. So wird beispielsweise die Dichte $\rho(\vec{x}_i)$ im SPH-Formalismus berechnet

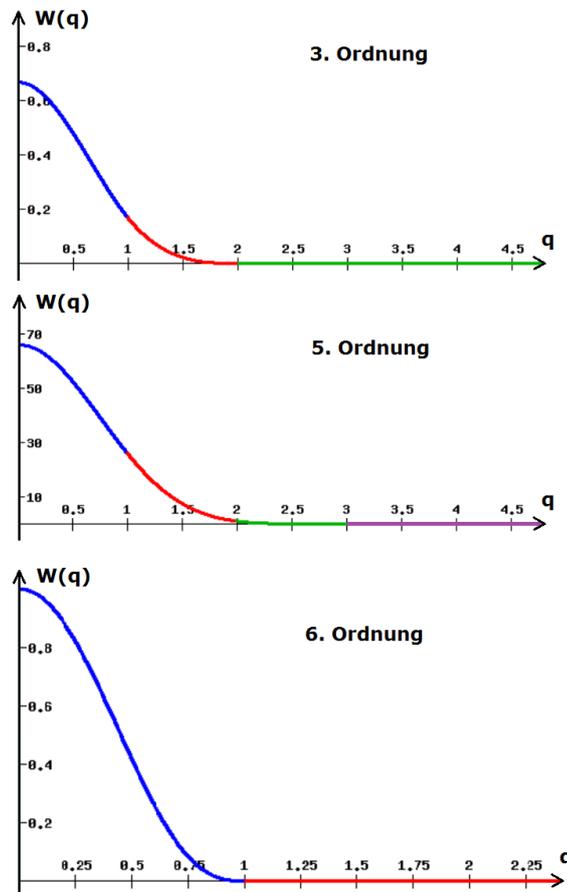


Abbildung 1.13: Stetig differenzierbare Glättungsfunktionen $W(q)$ ohne Normierung aus den Gleichungen 1.89, 1.90 und 1.91. Die einzeln definierten Funktionsabschnitte sind farbig markiert. Die dritte dargestellte Funktion wird in PhysX verwendet.

durch gewichtete Summe der Massen der Nachbarpartikel:

$$\rho(\vec{x}_i) = \sum_{j=1}^N m_j W(\vec{x}_i - \vec{x}_j, h). \quad (1.93)$$

Die Partikelmasse ist konstant und gleich für alle Partikel.

Für die Formulierung der Strömungsmechanik werden räumliche Ableitungen benötigt. Die Gradientenbildung erfolgt analog zur Formulierung in Gleichung 1.88. Der Gradient wird am Ort \vec{x} ausgewertet und operiert damit nur auf $W(\vec{x} - \vec{x}')$:

$$\vec{\nabla} f(\vec{x}) = \int_V f(\vec{x}') \vec{\nabla} W(\vec{x} - \vec{x}', h) d\vec{x}'. \quad (1.94)$$

Die Rechnung vereinfacht sich dadurch auf die Ableitung der Glättungsfunktion, die einmalig durchgeführt werden kann, sodass sich die Rechenzeit deutlich verkürzt.

Die Gradientenfunktion eines Partikels am Ort \vec{x}_i wird wie die Funktion selbst als Summe der gewichteten Werte aller benachbarten Partikel innerhalb des Einflussradius berechnet:

$$\vec{\nabla} f(\vec{x}_i) = \sum_{j=1}^N \frac{m_j}{\rho_j} f(\vec{x}_j) \vec{\nabla} W(\vec{x}_i - \vec{x}_j, h). \quad (1.95)$$

1.4.5.3 Die Navier-Stokes-Gleichung im SPH-Formalismus

Die Navier-Stokes-Gleichung und die Kontinuitätsgleichung werden als fundamentale Gleichungen der Strömungslehre im SPH-Formalismus formuliert. Sie lauten:

$$\begin{aligned} \dot{\vec{v}} &= -\frac{\vec{\nabla} p}{\rho} + \frac{\mu}{\rho} \Delta \vec{v} + \frac{\vec{f}}{\rho}, \\ \dot{\rho} &= -\rho \vec{\nabla} \vec{v}. \end{aligned} \quad (1.96)$$

Um die Änderungsraten der Geschwindigkeit \vec{v} und der Dichte ρ eines Partikels i am Ort \vec{x} zu bestimmen, wird jeweils die rechte Seite der Gleichung mittels der grundlegenden SPH-Gleichungen für eine Funktion $f(\vec{x})$ (Gl. 1.92) und deren Gradienten (Gl. 1.95) als Summe der gewichteten Werte der Nachbarpartikel j formuliert. Für die Glättungsfunktion wird kurz geschrieben: $W_{ij} := W(\vec{x}_i - \vec{x}_j, h)$.

Dies bedeutet für die **Kontinuitätsgleichung** (mit Bedingung der Inkompressibilität, hierfür wäre wieder trivial $\dot{\rho} = 0$):

$$\begin{aligned} \rho \vec{\nabla} \vec{v} &= \vec{\nabla} (\rho \vec{v}) - \vec{v} \vec{\nabla} \rho \\ &= \sum_j \frac{m_j}{\rho_j} \rho_j \vec{v}_j \vec{\nabla} W_{ij} - \vec{v}_i \sum_j m_j \vec{\nabla} W_{ij}, \\ \Rightarrow \dot{\rho} &= -\sum_j m_j (\vec{v}_j - \vec{v}_i) \vec{\nabla} W_{ij}. \end{aligned} \quad (1.97)$$

Es folgen die Terme der rechten Seite der Navier-Stokes-Gleichung für inkompressible Fluide.

Für den **Druckgradiententerm** folgt mit der Quotientenregel und mit $\rho(\vec{x}_i) = \rho_i$:

$$\begin{aligned} \frac{\vec{\nabla} p_i}{\rho_i} &= \vec{\nabla} \left(\frac{p_i}{\rho_i} \right) + \frac{p_i}{\rho_i^2} \vec{\nabla} \rho \\ &= \sum_j \frac{m_j}{\rho_j} \frac{p_j}{\rho_j} \vec{\nabla} W_{ij} + \frac{p_i}{\rho_i^2} \sum_j \frac{m_j}{\rho_j} \rho_j \vec{\nabla} W_{ij} \\ &= \sum_j m_j \left(\frac{p_j}{\rho_j^2} + \frac{p_i}{\rho_i^2} \right) \vec{\nabla} W_{ij}. \end{aligned} \quad (1.98)$$

Dieser Ausdruck ist symmetrisch unter Teilchenaustausch, d. h. die Kraft, die Partikel i auf Partikel j ausübt, ist gleich groß wie die Kraft, die Partikel j auf Partikel i

ausübt. Dies entspricht dem dritten Newtonschen Gesetz. Um die Druckterme ermitteln zu können, muss eine leichte Kompressibilität dennoch zugelassen werden, was auch physikalisch durchaus realistisch ist. Dann kann mit einer Zustandsgleichung ($p(\rho)$) über die ermittelten Dichtewerte ein lokaler Druck bestimmt werden. Dieser Ansatz wird in der Literatur häufig als WCSPH (schwach kompressibel, engl. *weakly compressible*) bezeichnet und ist validiert worden [196]. Eine mögliche Zustandsgleichung, die zu stabilen Simulationen führt, ist $p_i = c^2 \rho_i$ mit der Schallgeschwindigkeit c [191, 197]. Eine stabilere Methode wurde durch Verwendung einer Gleichung mit der Ruhedichte ρ_0 gefunden: $p_i = c^2(\rho_i - \rho_0)$, welche in PhysX verwendet wird [195]. Folgenden Term findet sich in der Literatur mit einer stärkeren Abhängigkeit des Druckes von der Dichte, was einen rapideren Ausgleich kleiner Druckdifferenzen bewirkt [198, 191, 199, 189, 200, 201]:

$$p_i = \frac{\rho_0 c^2}{7} \left(\left(\frac{\rho_i}{\rho_0} \right)^7 - 1 \right). \quad (1.99)$$

Für den **viskosen Term** finden sich in der Literatur einige Vorschläge. In einer der historisch ersten Varianten, welche später häufig benutzt wurde, wird der viskose Term durch die Relativgeschwindigkeit zweier wechselwirkenden Partikel ausgedrückt [202]. Der Term soll aber nur für aufeinander zulaufende Partikel einen Beitrag liefern, was einsichtig ist für die Viskosität als dissipative Reibungskraft:

$$\frac{\mu}{\rho} \Delta \vec{v} = \begin{cases} \sum_j m_j \frac{\alpha c \xi_{ij} + \beta \xi_{ij}^2}{\bar{\rho}_{ij}} \vec{\nabla} W_{ij} & \text{für } \vec{v}_{ij} \cdot \vec{x}_{ij} < 0, \\ 0 & \text{für } \vec{v}_{ij} \cdot \vec{x}_{ij} \geq 0, \end{cases} \quad (1.100)$$

mit $\xi_{ij} = \frac{h \vec{v}_{ij} \cdot \vec{x}_{ij}}{x_{ij}^2 + 0,01h^2}$,

wobei die mittlere Dichte $\bar{\rho}_{ij} = (\rho_i + \rho_j)/2$ sowie die Relativvektoren $\vec{v}_{ij} := \vec{v}_i - \vec{v}_j$ und $\vec{x}_{ij} := \vec{x}_i - \vec{x}_j$ vereinfacht geschrieben wurden. Der Ausdruck $0,01h^2$ wurde eingefügt, um Division durch 0 zu vermeiden. Gemäß Monaghan (1988) [202] liefert diese Methode für $\alpha = 1$ und $\beta = 2$ gute Ergebnisse. Die Größe ξ hat die physikalische Dimension einer Geschwindigkeit. Ist $\xi_{ij} \ll c$ bzw. $v_{ij} \ll c$, so ist der Summand mit ξ^2 vernachlässigbar. Man erhält einen Term, der bereits von Monaghan und Gringold (1983) [203] vorgestellt wurde.

Eine häufig erwähnte Variante des Viskositätstermes wird von Morris et al. (1997) diskutiert [191]. Hier wurde geäußert, dass Modelle mit obigem Term (Gl. 1.100), ungenaue Geschwindigkeitsprofile produzieren. Andere mögliche Ansätze, den viskosen Term zu formulieren, wie z. B. mittels direkter Anwendung der Ableitung zweiter Ordnung [197], zeigen ebenfalls eine höhere Fehleranfälligkeit als die folgende Variante. Der Laplace-Operator wird im viskosen Term der Navier-Stokes-Gleichung in zwei Ableitungen erster Ordnung umgeschrieben und wie bei der Herleitung des Drucktermes (Gl. 1.98) für einen der Ableitungsoperatoren die Quotientenregel be-

nutzt:

$$\begin{aligned}
 \frac{\mu}{\rho} \Delta \vec{v} &= \frac{1}{\rho} \mu \vec{\nabla} \vec{\nabla} \vec{v} = \left(\frac{\vec{\nabla} (\mu \vec{\nabla})}{\rho} \right) \vec{v} \\
 &= \sum_j m_j \left(\frac{\mu_j \vec{\nabla}_j + \mu_i \vec{\nabla}_i}{\rho_j \rho_i} \right) (\vec{\nabla} W_{ij}) \vec{v} \\
 &= \sum_j m_j \left(\frac{\mu_j + \mu_i}{\rho_j \rho_i} \right) (\vec{\nabla} W_{ij}) \frac{\vec{x}_{ij} \cdot \vec{v}_{ij}}{x_{ij}^2 + 0,01h^2}.
 \end{aligned} \tag{1.101}$$

Die Dichte wurde am Ort \vec{x}_i ausgewertet. Im letzten Schritt wurde die zweite Ableitung wie in der Finite Difference Methode üblich durch den Differenzenquotienten genähert:

$$\vec{\nabla} \vec{v} \approx \frac{\vec{x}_{ij} \cdot \vec{v}_{ij}}{x_{ij}^2 + 0,01h^2}. \tag{1.102}$$

Dies ist eine hybride Formulierung des Laplace-Operators. Da im SPH-Formalismus zunächst nur die einfache Ableitung definiert wird, bemüht man sich eines Tricks, die zweite Ableitung in Form der FDM als Quotient der endlichen Differenzen zu schreiben. Auch hier gibt es keine stringente Herleitung, aber das Resultat gibt dieser Definition recht.

Für radialsymmetrische Glättungsfunktionen gilt somit:

$$\frac{\mu}{\rho} \Delta \vec{v} = \sum_j m_j \frac{\mu_j + \mu_i}{\rho_j \rho_i} \frac{\vec{v}_{ij}}{|\vec{x}_{ij}|} \frac{\partial W_{ij}}{\partial x_i}. \tag{1.103}$$

Da eine **externe Kraft** wie beispielsweise die Gravitation direkt auf ein Teilchen wirkt und diese dabei unabhängig von dessen Nachbarpartikeln ist, werden diese in der Navier-Stokes-Gleichung zu \vec{F} mit Kraftdichte \vec{f} entsprechend addiert. Trifft ein Partikel auf eine äußere Wand, wird dies auch über eine zusätzliche Kraft \vec{F}_W implementiert, welche vom Abstand r zur Wand abhängt. Möglich ist hier die Einführung eines Lennard-Jones-Potentials mit Nulldurchgang bei r_0 , woraus sich folgende Kraft mit einer sinnvoll gewählten Kraftkonstanten D ableiten lässt [198]:

$$\vec{F}_W(r) = D \left(\left(\frac{r_0}{r} \right)^{\lambda_1} - \left(\frac{r_0}{r} \right)^{\lambda_2} \right) \frac{\vec{r}}{r}. \tag{1.104}$$

Dabei muss gelten $\lambda_1 > \lambda_2$, z. B. wie üblich $\lambda_1 = 13$ und $\lambda_2 = 7$. Für r_0 wird sinnvollerweise der mittlere Partikelabstand gewählt. Andere Kontaktkräfte werden in der Literatur diskutiert [191, 204, 205, 206, 207]. Darunter auch eine Methode, bei der Teilchen, die in einem Zeitschritt über den Rand hinweg in einen verbotenen Bereich laufen, über die Randfläche zurück gespiegelt werden. Dabei kann eine no-slip Bedingung implementiert werden. Eine andere Methode führt imaginäre Partikel in der Wand ein, mit welcher die realen Partikel entsprechend wechselwirken [197].

Für Fluidpartikel an einer Wand kann ein Reibungsterm eingeführt werden, der dem viskosen Term ähnelt [208].

Damit wird die **Navier-Stokes-Gleichung für inkompressible Fluide im SPH-Formalismus** für gegebene Dichte wie folgt geschrieben (vgl. Gl. 1.96):

$$\dot{\vec{v}}(\vec{x}_i) = - \sum_j m_j \left(\frac{p_j}{\rho_j^2} + \frac{p_i}{\rho_i^2} \right) \vec{\nabla} W_{ij} + m_j \frac{\mu_j + \mu_i}{\rho_j \rho_i} \frac{\vec{v}_{ij}}{|\vec{x}_{ij}|} \frac{\partial W_{ij}}{\partial x_i} + \frac{\vec{f}_i}{\rho_i}. \quad (1.105)$$

1.4.5.4 Abschlussbemerkungen und Stand der Technik

Über die ermittelten Beschleunigungen werden die neuen Geschwindigkeiten und Positionen der Partikel durch Integration berechnet, vergleichbar mit der Behandlung der Partikel in der DEM (Kap. 1.2.3.1). Man sieht hier den direkten Bezug der SPH-Fluidsimulation zu der Simulation der granularen Materialien, welcher dieser Arbeit zu Grunde liegt.

Der Zeitschritt Δt bei der numerischen Berechnung hat wie bei der DEM hohe Bedeutung für die Stabilität und Genauigkeit der Simulation. Für die SPH gilt das CFL-Kriterium, da sie wie gitterbasierte Methoden auf einer Diskretisierung des Kontinuums aufgebaut ist. Für die Beschleunigung und den viskosen Term gibt es ebenfalls Bedingungen [191, 201]:

- CFL: $\Delta t \leq 0,25 \frac{h}{c}$,
- Beschleunigung: $\Delta t \leq 0,25 \min_a \left(\sqrt{\frac{h}{a}} \right)$,
- Viskosität: $\Delta t \leq 0,125 \frac{h^2 \rho}{\mu}$.

Für hohe Auflösungen (kleines h) oder hohe Viskosität μ ist die letzte Bedingung die dominante.

Weitere Arbeiten wurden unternommen, um die SPH zu verbessern [209]. Beispielsweise wurde die Simulation der Oberfläche und deren Spannung realisiert, was auch zur Visualisierung des Fluids vonnöten ist [199, 210, 211, 212], für die vorliegende Arbeit allerdings nicht gebraucht wird. Auch Methoden zur Simulation von Mehrphasenströmungen mit SPH wie z. B. Gase mit zwei verschiedenen Komponenten wurden realisiert [213, 214, 215, 216]. Auch wurde die SPH verwendet, um das Schmelzen und Erstarren von Festkörpern und Fluiden zu simulieren [211, 217]. Hier wurden neben einer Elastizität und einem speziellen Faltungskern auch die Temperatur als Partikelparameter eingeführt, welche über einen Diffusionsterm im SPH-Formalismus berechnet wird. Der Übergang zwischen den zwei Aggregatzuständen inklusive eines Übergangszustandes, bei dem sich das Fluid wie ein deformierbarer Körper verhält, kann so simuliert werden. Es wird daran gearbeitet, neue SPH-Methoden zu entwickeln, die die Rechenzeit weiter verkürzen [218, 219]. Darunter gehört eine Methode, bei der das Fluid auf mehreren Skalen simuliert wird. Feine Skalen werden nur in solchen Regionen verwendet, in denen sie auch tatsächlich

nötig sind. Die Herausforderung besteht in der korrekten Formulierung des Übergangs der Fluidpartikel in einen Bereich mit anderer Skala hinsichtlich Dichte- und Druckverteilung [220, 221].

Neben der Hydrodynamik und Multiphasenströmung sowie der ursprünglichen Anwendung in der Astronomie wurde die SPH auch in weiteren Bereichen simulativer Forschung eingesetzt, so beispielsweise in der Geophysik, Hydrogeologie, Pedologie, Magnetohydrodynamik, Gießerei und der Verkehrsdynamik oder bei Untersuchungen von Eis, Mikrofluiden, kohäsiven Körnern, spröden Festkörpern, Metallen, Explosionen oder der Wärmeleitung wie Liu und Liu (2010) auflisten [186].

Im SPH-Formalismus sind die Terme symmetrisch bezüglich Teilchenaustausch. Somit gelten die bekannten Erhaltungssätze. Die enthaltenen Gleichungen werden, wie aufgezeigt wurde, nicht stringent mathematisch hergeleitet, unterliegen aber plausiblen Argumentationsketten. In der Literatur sind daher verschiedene Varianten zu finden, die zwar kontrovers diskutiert werden, allerdings durchaus Alternativen aufzeigen, welche ggf. ebenso nutzbar sind. Dementsprechend müssen solche Modelle validiert und bei der Wahl der Methode stets auf die vorliegende Problemstellung Bezug genommen werden. Die in dieser Arbeit verwendete SPH-Implementierung im SDK (Programmentwicklungsbausatz, engl. *software development kit*) PhysX von Nvidia wurde benutzt, validiert und auf Genauigkeit untersucht [222, 223, 224]. Auch andere SPH-Implementierungen wurden experimentell validiert [225, 226, 227, 228]. Daher wird von einem validierten Programm ausgegangen, zumal der hier verwendete Aufbau keine komplexen Geometrien enthält. Dennoch wurde für die konkrete Implementierung des behandelten Problems nicht auf Validierungs- und Konsistenzüberprüfungen verzichtet (siehe Kap. 2.3.5.3).

Ein Vorteil der SPH ist die relativ geringe Rechenleistung, die nötig ist, da das Fluid nur dort simuliert wird, wo es sich gerade befindet. Bei einem gitterbasierten Ansatz muss der komplette Raum, in dem es sich aufhalten kann, lückenlos und möglichst fein gerastert und simuliert werden. Dies ist besonders bei komplexen Fragestellungen rechnerisch aufwändig. Die Verwendung eines Gitters führt oft auch zu Problemen wie z. B. bei der Bestimmung der Grenzflächen. Bei der SPH werden die Grenzflächen über die Partikel direkt mitberechnet. Auch die Simulation mit beweglichen oder deformierbaren Kontaktflächen zu Festkörperobjekten ist mit gitterbasierten Methoden mit Schwierigkeiten verbunden [186]. Insbesondere für die Berechnung von Materie, die kein Kontinuum sondern diskrete Festkörperpartikel darstellen, ist eine gitterbasierte Methode nicht geeignet. Hierfür eignen sich Diskrete-Element-Methoden, wie im Teil über granulare Materialien erläutert (Kap. 1.2.3).

Ein weiteres Argument, welches letztendlich die SPH als Methode der Wahl für diese Arbeit qualifiziert, ist die Handhabung der im Blutfluss zu simulierenden SIRT-Sphären. Da diese als feste Körper mit definierter Trajektorie mitschwimmen, bietet sich eine Lagrange-Methode an, für die die Wechselwirkung mit dem Fluid simuliert werden muss. Dies ist mit der SPH gut machbar, was im folgenden Kapitel dargelegt wird.

1.4.5.5 Simulation fester Partikel in Fluiden

Die Suche nach nächsten Nachbarn und möglichen Kollisionen mit ihnen sind Standard-Implementierungen in jedem SPH- aber auch DEM-Code und werden daher auch für die Interphasen-Kontakte verwendet.

Die Gleichung für die Kraft \vec{F}_i , welche vom Fluid auf ein Festkörperpartikel i mit Volumen V_i ausgeübt wird, lautet nach Robinson (2013) [229]:

$$\vec{F}_i = V_i \left(-\vec{\nabla} p + \vec{\nabla} \tau \right)_i + \vec{F}_R. \quad (1.106)$$

Die mathematischen Grundlagen hierzu wurden bereits von Anderson und Jackson (1967) [230] gelegt. Die ersten beiden Ausdrücke stellen die Auftriebskraft und die Scherkräfte mit dem Spannungstensor τ dar. Im hydrostatischen Gleichgewicht reduziert sich der Druckgradient $\vec{\nabla} p$ auf die Auftriebskraft. Außerdem wird die Reibungskraft addiert, für welche für laminare Strömungen die Reibungskraft nach Stokes verwendet werden kann ($F_R = 6\pi r \mu v$ mit Radius r und Geschwindigkeit v des Teilchens und der Fluidviskosität μ). Aufgrund des dritten Newtonschen Axioms ist dies allerdings auch die Kraft, die Festkörperpartikel auf die SPH-Partikel ausüben. Schreibt man dies im SPH-Formalismus mit der Summe über alle DEM-Partikel j im Einflussbereich, so resultiert daraus der Kraftterm, der in der Navier-Stokes-Gleichung 1.105 zur gesamten, auf das Fluidteilchen a wirkenden Kraft addiert wird:

$$\vec{f}_a = -\frac{m_a}{\rho_a} \sum_j \frac{1}{S_j} \vec{f}_j W_{aj}(h) \quad \text{mit} \quad S_j = \sum_b \frac{m_b}{\rho_b} W_{jb}(h). \quad (1.107)$$

Der Ausdruck \vec{f}_j entspricht somit der Kraftdichte mit der Kraft \vec{F}_i in Gleichung 1.106. Zur Einhaltung des dritten Newtonschen Axioms wird der Skalierungsfaktor S_j eingeführt. Damit wird die Zwei-Wege-Kopplung zwischen Fluid und Festkörper umgesetzt. Die Wechselwirkung zwischen Festkörpern und dem SPH-Fluid kann über Methoden berechnet werden, die auch bei der Simulation der Wandkräfte verwendet werden [231]. Eine Methode, die eine Zwei-Wege-Kopplung für Objekte auch im Kontakt mit der Fluidoberfläche auf Basis der 2D-Höhenfeldtechnik mit 2D-SPH berechnet, wird in Solenthaler (2011) [211] vorgestellt. Über die Berechnung der auf ein Festkörperpartikel wirkenden Drehmomente werden zudem Rotationsbewegungen implementiert [232]. Im SPH-Fluid werden auch zu einer Kette verbundene Festkörper [233] oder welche mit komplex geformter Oberfläche [234] simuliert.

Werden Festkörper im Fluid simuliert, so muss auch die Wechselwirkung der Festkörper untereinander berücksichtigt werden, wobei man sich der Prinzipien der DEM bedient (Kap. 1.2.3). Reale Experimente zur Verifikation wurden publiziert [235].

1.4.6 Blutflusssimulation - Stand der Technik

Neben den publizierten Forschungsergebnissen, die in den vorangestellten Kapiteln zu den allgemeinen Grundlagen vorgestellt werden, wird nun eine Zusammenfassung über den Stand der Technik der Simulation von Blut in Blutgefäßen gegeben.

Im Allgemeinen können die Simulationsarbeiten von Blutfluss in zwei verschiedene Ansätze unterteilt werden. In 1D-Modellen wird die Flussmenge durch eine skalare Größe definiert, die den Volumen- oder Massenstrom durch einen bestimmten Gefäßabschnitt angibt. Berechnet wird sie meist durch 1D-Lösungen der Navier-Stokes-Gleichung mit der Kontinuitätsgleichung. Dabei können zusätzliche Parameter definiert und Effekte wie die Wandelastizität oder Druckwellen berechnet werden [236, 237, 238]. Ansatzweise wird versucht, den kompletten menschlichen geschlossenen Blutkreislauf mit entsprechenden Schaltkreisen und -plänen gemäß der elektro-hydraulischen Analogie zu simulieren. Physiologische Parameter wie Strömungswiderstandswerte, Längen und Radien beispielsweise aus MRT-Aufnahmen sind für verschiedene Segmente aufgelistet [239, 240]. Der Blutfluss wird auch unter Berücksichtigung von Kompression und Expansion simuliert [241], wobei kleine Gefäße aufgrund der veränderten Hämodynamik besonders behandelt werden [242]. Zeitabhängige 1D-Modelle wurden entwickelt, für die in den Gefäßen propagierende Pulswellen simuliert werden. Dabei wurde herausgearbeitet, dass die Verzweigungs- und Endpunkte einer besonderen Behandlung bedürfen, da man an diesen Stellen nicht von einem in beide Richtungen unendlichen Rohr ausgehen kann [243, 244, 245]. Schon frühere Arbeiten verwendeten für 1D-Blutflussmodelle das Gesetz von Hagen-Poiseuille, Modelle für Reihen- und Parallelwiderstände und berücksichtigten Querströmungsprofile insbesondere an Gefäßverzweigungen [246]. Der Effekt der Axialmigration auf das Strömungsverhalten des Blutes insbesondere bei einer Stenose, welcher zu einem anderen Viskositätswert im Randbereich des Rohres führt, wurde durch ein Zwei-Schichten Modell mit unterschiedlichen Viskositäten für eine äußere wandnahe Schicht und eine innere Schicht des Fluids realisiert [247]. Es wird bei den 1D-Modellen weiter unterschieden in solche, bei denen die Gefäße segmentiert und an einer definierten Position im Raum miteinander verknüpft sind, und anderen, bei denen lediglich ein Schaubild mit den Verknüpfungsverhältnissen und den entsprechenden Widerständen, vergleichbar einem elektrischen Schaltplan dargestellt sind [248, 249, 250].

In der anderen Methodengruppe wird der Blutfluss als 3D-Strömungssimulation, beispielsweise mit der SPH [222, 201, 251, 252, 253], der FEM [254] oder der LBM [255, 256] modelliert. Hierfür ist eine Definition der Wandgeometrie, beispielsweise über ein Netz aus verbundenen Punkten nötig. Es ist dabei auch möglich über das Geschwindigkeitsprofil die Scherspannungen an der Gefäßwand gemäß Gleichung 1.73 zu untersuchen, welche bei Aneurysmen eine große Rolle spielen [257, 258, 259]. Das Blut kann auch inhomogen mit seinen Konstituenten wie den Blutkörperchen modelliert werden [260, 261, 201]. Eine Standard-Methode, dynamisches Fluid zu koppeln an bewegliche (weil deformierbare) Wände wird als ALE bezeichnet (engl. *arbitrary Lagrangian-Eulerian*), welche darauf basiert, die Erhaltungsgesetze trotz beweglicher Ränder durch eine Bedingung für die zeitliche Auflösung einzuhalten [262, 263]. Dabei wird die Wand diskretisiert und so in Lagrange-Form betrachtet, während das FEM-Fluid in der Formulierung nach Euler definiert wird. Die Methode wurde durch einen Ansatz, welcher die Gleichungen zur Deformation der

Wände über eine lineare Scherspannung direkt an die Bewegungsgleichung des Fluids koppelt, weiterentwickelt und für den Blutfluss in Gefäßen angewandt (CMM-FSI, engl. *coupled momentum method for fluid-solid interaction*, [264, 265]). Diese Methode wurde auch experimentell validiert [266]. Durch eine hohe Zeitaufösung werden auch Pulswellen, wie sie natürlicherweise im Blutkreislauf vorkommen, dreidimensional behandelt [256]. Für manche Forschungsprojekte wird auch kommerzielle Software eingesetzt [267, 268]. Neben der SPH gibt es auch noch andere partikelbasierte Methoden, welche manchmal auch als diskrete Teilchendynamik (DPD, engl. *discrete particle dynamics*) bezeichnet werden. Die Wechselwirkung der Fluidpartikel untereinander basiert hier in Anlehnung an die Moleküldynamik meist auf dem Lennard-Jones-Potential [269].

Der Vorteil der 1D-Methoden ist der deutlich geringere Rechenaufwand im Vergleich zu den 3D-Methoden. So ist es möglich, den Blutfluss durch deutlich mehr Gefäßsegmente und größere Gefäßbäume zu simulieren [270]. Allerdings sind detailliertere Untersuchungen von unregelmäßigen Strukturen wie Aneurysmen oder Stenosen oder von räumlichen Verteilungen verschiedener Größen wie Druck, Geschwindigkeit oder mechanischen Spannungen beispielsweise bei Bifurkationen oder im Aortenbogen nicht möglich. Hierfür eignen sich ausschließlich 3D-Modelle, welche dafür allerdings im Umfang der Gefäßgeometrie begrenzt sind [258]. Nicht nur die 3D-Flusssimulation selbst ist mit einem deutlich größeren Rechenaufwand verbunden, sondern auch die Erzeugung der Wandgeometrie und deren Wechselwirkung mit dem Fluid. Ein Vergleich zwischen einem 1D- und einem 3D-Modell für zerebrale Gefäße wurde mit der Schlussfolgerung durchgeführt, dass eine 3D-Berechnung oft nicht nötig ist, da die 1D-Modelle bezüglich der interessierenden Parameter keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse liefern [271].

Es gibt auch Ansätze, 1D- und 3D-Modelle zu kombinieren, um Vorteile beider Varianten zusammenzuführen [272]. Dabei werden bestimmte Bereiche detailliert mit einer 3D Methode simuliert, während triviale Abschnitte in einem vereinfachten 1D-Modell berechnet werden [273, 274, 275]. Dieser Ansatz wird auch in der vorliegenden Arbeit verfolgt.

2 Materialien und Methoden

2.1 Software

Für die Durchführung der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Computerprogramme, Engines, Toolkits und Dateiformate genutzt. Die Wesentlichen werden in diesem Kapitel erwähnt und gegebenenfalls kurz erläutert.

Für das Implementieren der meisten Algorithmen wurde *Matlab 8.1 (R2013a)* des Unternehmens MathWorks verwendet [276]. Die grafische Darstellung von Daten kann hier gut umgesetzt werden. Insbesondere die drei Versionen der Gefäßgenerierung (parameterbasiert, Random Walk und CCO) mit der Bestimmung der Radien wurden mit Matlab realisiert. Die grafische Darstellung der berechneten Verteilungen und DVHs, die Faltung der Verteilungen mit dem Dosiskern und die Analyse der Datenqualität wurden ebenso in Matlab durchgeführt.

Die 1D-Flusssimulation zur Berechnung der Volumen- und Sphärenströme wurde in C++ mit der Entwicklungsumgebung *Visual Studio 10.0 (2010)* von Microsoft implementiert, da davon ausgegangen wurde, dass damit eine effizientere und schnellere Rechnung möglich ist.

Für die 3D-Fluidsimulation wurde die Physik-Engine PhysX von Nvidia mit dem *SDK 3.3.2* verwendet [277, 223]. PhysX ist in C++ implementiert. Wichtig für die Zwecke der Arbeit ist dabei das SPH *fluid particle system* und die darin enthaltene Zwei-Wege-Kopplung der Interaktion zwischen Fluid und dynamischen Festkörpern.

Die Bildverarbeitungsprozesse auf Basis der Tomografiedaten wie die Volumendefinition und die Gefäßsegmentierung wurden mit Hilfe der Bildbearbeitungsprogramme *ITK-SNAP 3.4.0* [278] und *ImageJ 1.45s* [279] durchgeführt.

Die freie 3D-Grafiksoftware *Blender 2.68a* [280] wurde benutzt, um die Mesh-Strukturen der 3D-Strömungssimulation zu generieren. Außerdem wurde die Simulation der Dosierwaage und der Vorversuche des granularen Materials in Blender realisiert. Es wurde dabei das Add-on *molecular script v1.01* [281] verwendet um die Physik des Granulates realistisch zu modellieren. Die 3D-Geometriedefinition der Schraube der Dosierwaage und der Gefäßverzweigung bei der 3D-Strömungssimulation wurde zum Übertragen der Daten von bzw. auf andere Software im STL-Dateiformat im- bzw. exportiert (Standard-Parkettierungssprache, engl. *standard tessellation language*). Hier werden Flächen durch Punkte definiert, welche so verknüpft sind, dass sie dreieckige Elementarflächen bilden (Parkettierung). Im Wesentlichen sind für alle Dreiecke der definierten Fläche die Koordinaten der drei Punkte, die dieses Dreieck definieren, jeweils mit dem Flächennormalenvektor zu einer Informationseinheit zusammengefasst. Auf diese Art wird über den Normalenvektor für eine Fläche auch eine Richtung, d. h. Innen- und Außenbereich definiert. Um eine

zusammenhängende Fläche zu definieren, gelten folgende Regeln [282]:

- Wenn ein Punkt von zwei Dreiecken geteilt wird, so ist er Dreieckspunkt von beiden Dreiecken.
- Jeder Punkt kann mit beliebig vielen Dreiecken geteilt werden.
- Jede Dreieckskante wird von maximal zwei Dreiecken geteilt.
- Jedes Dreieck teilt mindestens einen Punkt mit einem anderen Dreieck (für eine verbundene Fläche müssen es mindestens zwei sein).
- Kein Dreieck schneidet die Innenfläche eines anderen Dreiecks.

Zur Analyse der erstellten geometrischen Strukturen wird zusätzlich *VisCAM View 5.2* der Fa. Marcam Engineering verwendet [283]. Das angezeigte Objekt kann vermessen und aus unterschiedlichen Perspektiven betrachtet werden. Fehler in der STL-Geometrie werden detektiert und angezeigt.

Sonstige Software, die zum Erstellen dieser Arbeit verwendet wurden, waren *MikTeX 2.9*, *TeXnicCenter 2.0*, *IrfanView 4.35*, *Inkscape 0.91*, *CurveExpert 1.4*, *Debut Video Capture Software 1.50* sowie übliche Standardprogramme wie Microsoft Office. Es stand ein Computer mit einem *Intel Core i7* Prozessor mit 3,4 GHz, acht Prozessoreinheiten und einem Arbeitsspeicher von 32 GB sowie ein weiterer Computer mit einem *Intel Core 2 Quad* Prozessor mit 2,66 GHz und einem Arbeitsspeicher von 8 GB zur Verfügung.

2.2 Simulation granularer Materialien - Dosierwaage

2.2.1 Geometriedefinition

Dreidimensionale geometrische Strukturen werden in Computermodellen oft durch eine Gitterstruktur bestehend aus miteinander verbundenen Punkten definiert, welche die Oberfläche der Struktur repräsentieren. In Blender werden diese für die Förderschraube über die STL-Schnittstelle importiert bzw. definiert. Dabei können die Objekte aktiv oder passiv gesetzt werden. Aktive Objekte sind dynamisch und wechselwirken mit anderen aktiven oder passiven Objekten oder Kraftfeldern gemäß physikalischer Gesetzmäßigkeiten. Passive Objekte sind statisch. Daher wird die Schraube der Dosierwaage als aktives Objekt definiert. Die unbeweglichen Teile der Dosierwaage, insbesondere die Wandinnenflächen des Vorratsgefäßes und des Schraubenrohres sind passive Objekte.

Die Schraube und einige modifizierte Varianten wurden auf Basis der STL-Daten mit Hilfe der Kooperationspartner Fa. Ballweg GmbH und dem Institut für Prozessmesstechnik und Innovative Energiesysteme der Hochschule Mannheim für die realen Messungen wahlweise aus Polyamid oder Stahl ausgefräst.

Die Dosierwaage mit Förderschraube ist in Abbildung 2.1 gezeigt. Der prinzipielle Aufbau und die Funktionsweise wurde bereits in Kapitel 1.2.2 erläutert. In Blender wird die wesentliche Geometrie des Dosierwaagengefäßes gemäß der bekannten Ausmaße so modelliert, dass die Innenflächen, welche in Kontakt mit dem Schüttgut treten, nachgebildet werden. Dadurch wird die Komplexität der Geometrie, d. h. die Anzahl benötigter Netzpunkte und Kontaktflächen reduziert, um später Rechenzeit bei der Kollisionsberechnung zu sparen, ohne dass wesentliche Information verloren geht oder die Genauigkeit der Simulation sinkt. Die wesentlichen Maße sind in Tabelle 2.1 aufgelistet und das Modell in Abbildung 2.2 gezeigt.

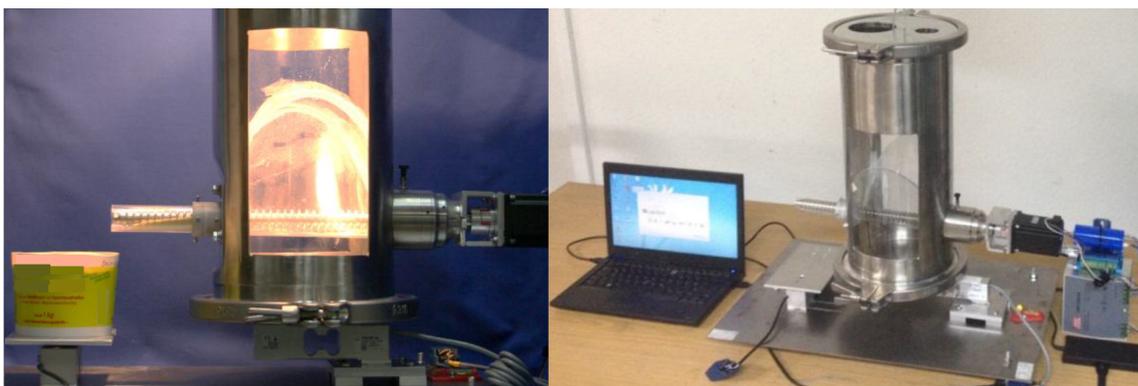


Abbildung 2.1: Aufbau der Dosierwaage mit Schraube und Messzubehör.

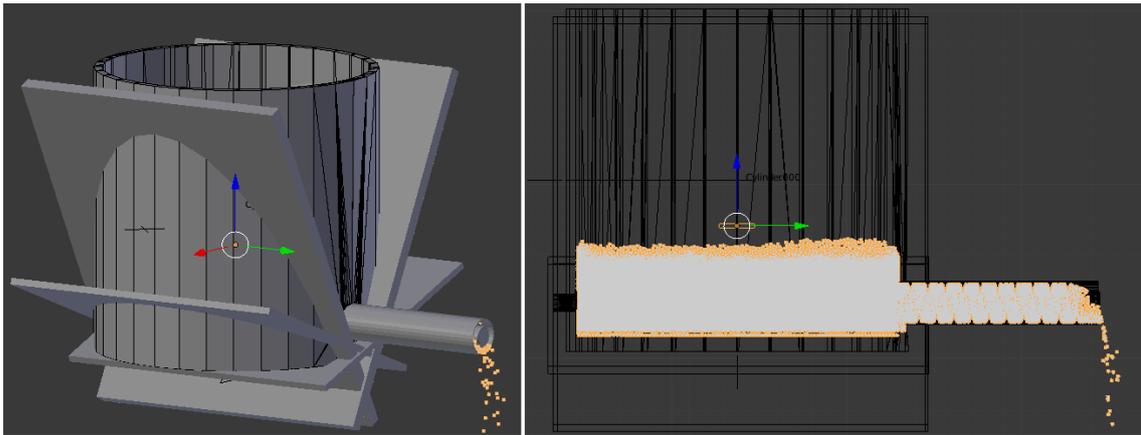


Abbildung 2.2: Dosierwaage mit DEM-Partikel (Blender).

Innenradius des Füllbehälters	10,00 cm
Innenradius des Schraubenrohres	1,20 cm
Länge des Schraubenrohres	11,00 cm
Größter Radius der Schraube (Schaufeln)	1,15 cm
Kleinster Radius der Schraube (Welle)	0,75 cm
Zwischenraumlänge der Schaufeln (Pitch)	0,80 cm
Länge der Schraube	30,00 cm
Vertikaler Abstand der Schraubenachse zum Füllbehälterboden	1,50 cm
Neigungswinkel der beiden Grundplatten	60°

Tabelle 2.1: Geometrische Parameter der Dosierwaage.

2.2.2 Physikalisches Modell

Eine Implementierung der Simulation granularer Partikel in PhysX basierend auf einer großen Menge an Festkörperpartikeln schlug aufgrund der Vielzahl an benötigten Teilchen fehl. Die Geometrie konnte inklusive rotierender Schrauben implementiert werden, allerdings führte die Berechnung (ausschließlich) bei großen Partikelzahlen zu Programmabbrüchen, sodass alsbald die Implementierung in Blender umgesetzt wurde.

Im Folgenden werden die physikalischen Parameter und der prinzipielle Ablauf der Simulation vorgestellt. Dabei wird das reale Experiment abgebildet.

Es zeigt sich, dass 150.000 radialsymmetrische DEM-Partikel eine sinnvolle Anzahl für die Simulation des Materialtransportes durch die Dosierwaage ist. So ist die Simulation rechnerisch gut durchzuführen, ohne Arbeitsspeicher und Prozessorleistung zu sehr zu beanspruchen. Die Gesamtheit der Teilchen ist außerdem ausreichend, den Füllbehälter so zu füllen, dass die Schraube zu Beginn der Simulation vollständig bedeckt ist. Der Radius der Teilchen beträgt zunächst 0,5 mm. Eine detaillierte Analyse, welche Teilchengröße idealerweise gewählt werden soll, folgt in

Kapitel 2.2.4.2. Jedes Teilchen wird zu jedem Zeitpunkt beschrieben durch seine Position. Das Material hat eine Massendichte von $\rho_m = 1,0 \text{ kg/l}$, woraus eine Teilchenmasse von $m = 0,52 \text{ mg}$ folgt.

Ein Zeitschritt der DEM-Integration entspricht $0,04 \text{ s}$, einem sog. *Frame*. Ein Parameter *Substep* wird definiert, welcher die Anzahl an zusätzlichen Unterschritten innerhalb eines *Frames* festlegt, die ausschließlich für die Berechnung der DEM-Partikelposition gelten, um die Genauigkeit der Simulation zu erhöhen. Es wird mit 16 *Substeps* gerechnet. Daraus ergeben sich je nach Schraubendrehgeschwindigkeit etwa 400 *Substeps* pro Schraubenumdrehung. Es wird somit eine hohe zeitliche Auflösung erreicht.

Zu Beginn der Simulation werden die Partikel im oberen Teil des Füllbehälters innerhalb von 25 Zeitschritten erzeugt. Dadurch fallen sie zunächst aufgrund der simulierten Gravitation von $g = 9,81 \text{ m/s}^2$ auf die noch ruhende Schraube bzw. auf den Grund des Füllbehälters und kommen dort zur Ruhe. Dadurch wird eine Ausgangssituation hergestellt, die der im realen Experiment entspricht, in der das granulare Material ohne innere Fernordnung im unteren Bereich des Füllbehälters angehäuft ist und die Schraube dort umschließt.

Nun wird die Schraube in Rotation um ihre eigene Achse mit einer bestimmten Winkelgeschwindigkeit ω versetzt. Dies wird in Blender dadurch realisiert, dass Zeitpunkte, sog. *Keyframes*, definiert werden, in welchen die Schraube um einen bestimmten Winkel rotiert ist. Zwischen den *Keyframes* wird die Position in jedem Zeitschritt linear interpoliert. Wie im realen Versuchsaufbau, werden die Partikel durch die Bewegung der Schraubenschaukeln durch das Schraubenrohr in Richtung des Ausflusses transportiert. Aufgrund der Gravitation werden die Bereiche zwischen den Schraubenwellen innerhalb des Füllbehälters stets von oben wieder nachgefüllt, sodass ein kontinuierlicher Materialstrom entsteht, solange genügend Füllmaterial im Behälter ist.

Die Bewegung jedes Partikels wird mittels des Newtonschen Gesetzes berechnet. Alle wirkenden Kräfte \vec{F}_i wie die Gravitation \vec{F}_g , die Dämpfung \vec{F}_D und der Luftwiderstand \vec{F}_L werden aufsummiert:

$$\begin{aligned} \vec{F} &= \sum_i \vec{F}_i = m \cdot \vec{a}, \\ \vec{F}_g &= m \cdot \vec{g}, \quad \vec{g} = 9,81 \frac{\text{m}}{\text{s}^2} \cdot \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ -1 \end{pmatrix}, \\ \vec{F}_D &= -c_D \cdot \vec{v}, \\ \vec{F}_L &= -c_L \cdot |\vec{v}|^2 \cdot \frac{\vec{v}}{v}. \end{aligned} \tag{2.1}$$

Aus der resultierenden Beschleunigung wird die Geschwindigkeit und die Positionsänderung in jedem Zeitschritt iterativ berechnet. Die numerische Integration erfolgt mittels der Midpoint Integration, einer Runge-Kutta Methode zweiter Ordnung.

Für die Kollisionsberechnung basierend auf der Impulserhaltung werden die Wechselwirkungen mit anderen Partikeln, mit der Schraube und den Innenflächen der Wände berücksichtigt. Zwei Reibungskoeffizienten μ und ν , welche für Partikel-Partikel- oder Partikel-Wand-Kollisionen getrennt definiert werden, modifizieren Tangential- und Normalkomponenten bei Kollision und definieren so Tangentialreibung und Dämpfung (vgl. Abb. 2.3):

$$\begin{aligned} p_{2t} &= p_{1t} \cdot \mu, \\ p_{2n} &= -p_{1n} \cdot \nu. \end{aligned} \quad (2.2)$$

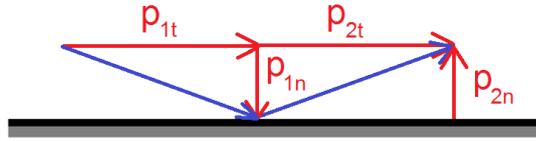


Abbildung 2.3: Impulskomponenten vor (1) und nach (2) der Kollision.

Erweitert wird dieses Modell mittels des in Kapitel 2.1 erwähnten Add-ons [281] durch ein radialsymmetrisches Potential $V(r)$ für jedes der Partikel, welches in Abbildung 2.4 gezeigt ist und die Partikel-Partikel-Wechselwirkung in Abhängigkeit des Partikelabstandes r beschreibt. Eine harte Partikelkollision bei kleinem $r < r_{min}$ verhindert eine Überlappung der Teilchen. Für diesen Bereich gilt daher $V(r) \rightarrow \infty$. Damit wird r_{min} als Partikelradius bezeichnet. Im Nahbereich beschreibt $V(r)$ einen harmonischen Oszillator mit Steifigkeit S :

$$V(r) = \frac{1}{2} S \cdot (r - r_0)^2 \quad \text{für } r_{min} \leq r \leq r_{max}. \quad (2.3)$$

Der Parameter r_{max} beschreibt die Reichweite des Wechselwirkungspotentials. Das Minimum des Potentials ist bei $r = r_0$. Für größere Distanzen ist das Potential $V(r)$ konstant, sodass hier keine Wechselwirkung stattfindet.

Dieses Potential $V(r)$ ist eine Näherung des Lennard-Jones Potentials (vgl. Gl. 1.104), welches verwendet wird, um die Wechselwirkung ungeladener Teilchen in der Atom- und Molekülphysik zu beschreiben. Im Nahbereich wirken repulsive Kräfte, während für etwas größere Abstände attraktive Kräfte wirken. Für größere Abstände verschwindet die Wechselwirkung. Sie hat folglich eine endliche Reichweite. Die wirkende Kraft F_H auf ein Partikel 2 im Abstand r mit $r_{min} < r < r_{max}$ innerhalb des Potentials $V(r)$ eines benachbarten Partikels 1 in Position $r = 0$ errechnet sich durch Differenziation des Potentials mit dem Einheitsvektor \vec{e} von Partikel 1 nach Partikel 2 zeigend:

$$\vec{F}_H = -\vec{\nabla}V = -\frac{dV}{dr} \cdot \vec{e} = -S(r - r_0) \cdot \vec{e}. \quad (2.4)$$

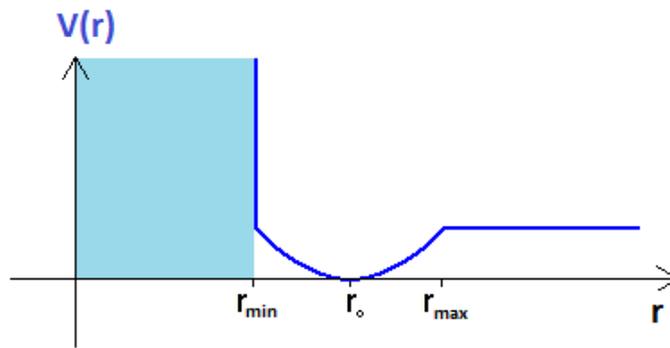


Abbildung 2.4: Potential $V(r)$ für zwei wechselwirkende Partikel im Abstand r .

Ein Dämpfungsterm \vec{F}_{dH} verhindert eine unbegrenzte Schwingung der Partikel innerhalb des harmonischen Potentials. Sie wird über eine Dämpfungskonstante d_{dampH} als proportional zur Relativgeschwindigkeit \vec{v}_r beider Partikel definiert:

$$\vec{F}_{dH} = -d_{dampH} \cdot \vec{v}_r. \quad (2.5)$$

Alle Partikel haben das selbe Potential. Dadurch folgt aufgrund der Symmetrie der Wechselwirkung, dass die wirkende Kraft von einem Partikel 1 auf ein Partikel 2 gleich der Kraft von Partikel 2 auf das Partikel 1 ist. Relevante Simulationsparameter der Simulation in Blender sind in Tabelle 2.2 aufgeführt. Sie sind relativ definiert und dimensionslos.

drag:	Luftwiderstandskoeffizient (vgl. c_L)
damping:	Dämpfungskoeffizient (vgl. c_D)
stiffness:	Definiert Breite des Wechselwirkungspotentials (vgl. S)
particle friction:	Reibungskoeffizient μ zwischen den Partikeln
collision damping:	Dämpfungskoeffizient im Potential (vgl. d_{dampH})
broken:	Einflussbereich des Potentials (vgl. r_{min}, r_{max})
wall friction:	Reibungskoeffizient μ Partikel-Innenwände
wall damping:	Reibungskoeffizient ν Partikel-Innenwände

Tabelle 2.2: Simulationsparameter in Blender.

2.2.3 Parameterdefinition

Ein wichtiger Schritt bei der Implementierung der Simulation in Blender ist die Definition der Simulationsparameter, welche das Verhalten der DEM-Partikel bestimmen. Diese müssen letztlich das Verhalten des realen Granulates im Dosierwaagenversuch abbilden und somit eine Vorhersage ermöglichen. Zu diesem Zweck werden Experimente durchgeführt, in welchen ein definierter physikalischer Fitparameter betrachtet wird, der sowohl im realen Aufbau als auch in der Computersimulation

messtechnisch zugänglich ist. Durch einen Vergleich der Fitparameterwerte wird ein bestimmtes granulares Material definiert und die Genauigkeit der Simulation optimiert.

Dieser Prozess muss für jedes Material, das mit der Dosierwaage prozessiert werden soll, durchgeführt werden. Für die vorliegende Arbeit wird Hartweizengrieß verwendet. Die Dichte dieses Materials liegt etwa bei 0,77 kg/l. Die angegebene Dichte in der Simulation von 1,0 kg/l definiert die Massendichte eines jeden Partikels. Die Massendichte eines bestimmten Volumens des Granulates ist daher aufgrund der Packungsdichte geringer. Diese liegt für sphärische Partikel bei dichtester Packung bei 74 %. Daher ist ein Wert der Materialdichte in der Simulation von 1,0 kg/l eine sehr gute Wahl.

Die Simulationsparameter der Software werden optimiert, damit der vom realen Experiment vorgegebene Zielwert des Fitparameters dem der Simulation entspricht. Die in den Fit-Experimenten zu bestimmenden Fitparameter wurden bereits in Kapitel 1.2.2 des Grundlagenteils vorgestellt und lauten:

- der Böschungswinkel (Kap. 2.2.3.1),
- die Wandreibung (Kap. 2.2.3.2) und
- die Scherkraftkonstante (Kap. 2.2.3.3).

2.2.3.1 Böschungswinkel

Der Böschungswinkel α als wichtiger Parameter in der Schüttguttechnik wird ermittelt, in dem die Partikel in geringem Strom auf eine ebene Platte gefallen lassen werden. Der resultierende Neigungswinkel des entstehenden Schüttkegels wird sowohl im realen Experiment als auch in der Simulation mit Blender vermessen. Sind die Simulationsparameter korrekt eingestellt, entspricht der Böschungswinkel in der Simulation dem des realen Messaufbaus.

Die Vermessung erfolgt in beiden Fällen mittels einer horizontalen 2D-Projektion des dreidimensionalen Kegels. Im realen Experiment wird dies über einen optischen Schattenwurf bzw. eine Vermessung mittels Laserstrahlen realisiert (siehe Abb. 2.5). Die Wechselwirkungen der Partikel untereinander wie z. B. Kohäsionskräfte sind entscheidende Faktoren für den Böschungswinkel. Sie sind durch das Wechselwirkungspotential $V(r)$ gegeben. Es gibt Literaturwerte des Böschungswinkels und andere mechanische Parameter für verschiedene granulare Materialien [284].

2.2.3.2 Wandreibung

Eine einfache Methode zur Quantifizierung der Wandreibung erfolgt, indem eine geringe Menge des Granulates auf eine ebene Fläche platziert wird. Nun wird diese Fläche langsam in eine Richtung geneigt und der Neigungswinkel ϕ ermittelt, bei welchem die Partikel anfangen von der Platte zu rutschen. Dieser Winkel wird verwendet, um die Reibung der Partikel mit der Wand zu charakterisieren [6]. Er kann

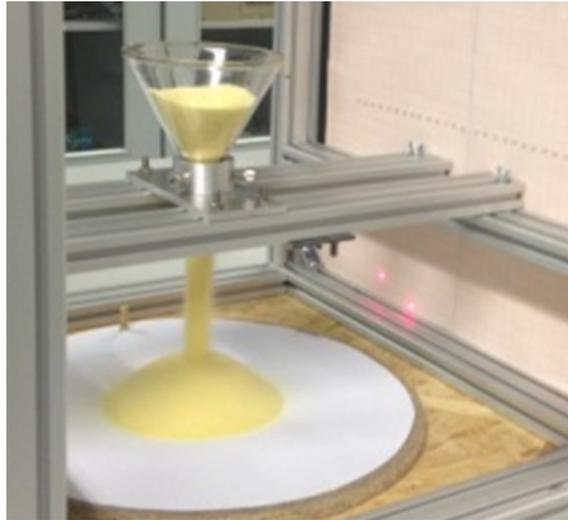


Abbildung 2.5: Messung des Böschungswinkels eines Schüttkegels mittels Laserpointern.

in der Simulation ebenso einfach ermittelt werden wie in einem realen Versuch. Damit wird die tangentielle Haftkraft über $F_{Ht} = \sin(\phi) mg$ bestimmt.

Eine präzisere Methode die Wandreibung zu messen erfolgt mittels der Jenike Scherzelle wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben. Der Ring mit Innenfläche A werde mit einer Geschwindigkeit v und einer tangentialen Kraft F_t über die Bodenfläche bestehend aus dem Wandmaterial gezogen. Dabei wirke über den Scherdeckel eine definierte Normalkraft F_n . Als Fitparameter dient der Scherkoefizient k_W , welcher eine Funktion von der Normalspannung $\sigma = F_n/A$ ist:

$$k_W = \frac{\tau}{v}, \quad \text{mit der Tangentialspannung} \quad \tau = \frac{F_t}{A}. \quad (2.6)$$

Die Wandreibung hängt spezifisch vom Wandmaterial ab.

2.2.3.3 Innere Scherkräfte

Um die inneren Scherkräfte des Granulates zu vermessen wird die Jenike Scherzelle verwendet. Das Material wird dabei mit definierter Normalkraft über den Scherdeckel leicht komprimiert, darf aber nicht zu stark gepresst werden. Über einen Bügel, welcher mit dem Scherdeckel verbunden ist, können seitlich Gewichte eingehängt werden, so dass über deren Gewichtskraft eine definierte Normalspannung angelegt werden kann. Im realen Experiment wird der obere Deckel über eine Motorensteuerung mit einer definierten Geschwindigkeit über den unteren gefahren und die dafür nötige Kraft gemessen. Abbildung 2.6 zeigt den experimentellen Aufbau. In Tabelle 2.3 sind die Maße der Ringe aufgelistet.



Abbildung 2.6: Aufbau der Jenike Scherzelle. Zu erkennen sind die beiden Ringe (1, 2) und der Bügel (3), über welchem Gewichte zur Definition der Normalspannung eingehängt werden (4).

Innendurchmesser beider Ringe	93,0 mm
Außendurchmesser beider Ringe	99,0 mm
Höhe des oberen Ringes	16,0 mm
Masse des oberen Ringes	39,5 g
Höhe des unteren Ringes	12,43 mm
Masse des unteren Ringes	120,1 g

Tabelle 2.3: Geometrische Parameter der Jenike Scherzelle.

Die beiden Ringe und die Bodenplatte sowie der Scherdeckel werden in Blender nachgebaut. Um eine definierte Kraft wirken zu lassen, wird ein zusätzliches Objekt eingefügt, welches verbunden ist mit dem oberen Ring. Ein Kraftfeld wird im Halbraum implementiert, sodass dieses Hilfsobjekt innerhalb des Kraftfeldes ist, der Rest des Scherzellenaufbaus aber außerhalb (siehe dazu Abb. 2.7 A). Über die Verbindung ist so garantiert, dass die Kraft nur durch den Ring übertragen wird und keine Kräfte direkt auf die Partikel wirken. Um die Kraft richtig zu kalibrieren, wird ein weiteres Experiment in Blender durchgeführt: Das Kraftfeld wird um 90° gedreht, sodass es senkrecht nach oben zeigt und damit der vorgegebenen Gravitation entgegenwirkt (siehe dazu Abb. 2.7 B).

Wenn die Stärke des Kraftfeldes so eingestellt ist, dass das Hilfsobjekt in Schwebelage bleibt und weder nach oben noch nach unten beschleunigt, kann über die Masse des Objektes die Kraft berechnet werden, mit der das Kraftfeld auf das Objekt wirkt, da sie aufgrund des Kräftegleichgewichtes dann gleichzusetzen ist mit der Schwerkraft auf das Objekt. Dies ist notwendig, da die Kraftfeldstärke in Blender eine relativ definierte Größe ohne physikalische Einheit ist. Der Scherdeckel wird

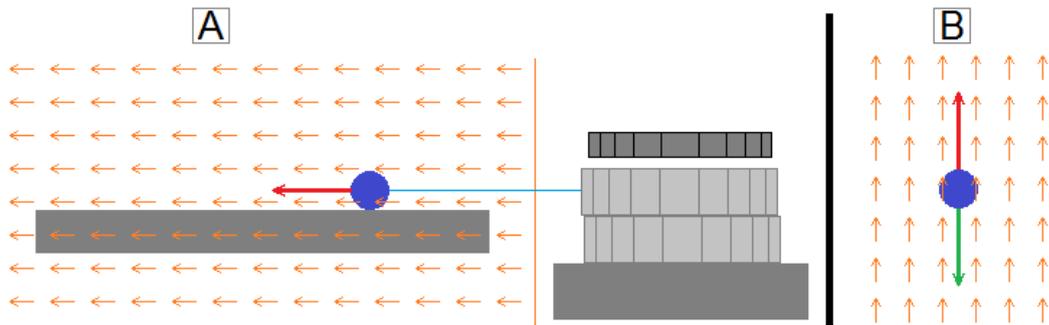


Abbildung 2.7: Kalibrierung des Kraftfeldes. A: Jenike Scherzelle in der Simulation. B: Kalibrierung des Kraftfeldes
orange: Kraftfeld, blau: Hilfsobjekt für den Kraftübertrag verbunden mit dem oberen Ring, rot: Kraft wirkend auf das Hilfsobjekt, grün: Schwerkraft auf das Hilfsobjekt bei der Kalibrationsmessung.

simuliert in Form eines zylindrischen Objektes mit einem Durchmesser, der dem des Innendurchmessers des oberen Ringes entspricht. Über die Masse dieses Objektes ist bei gegebener Kontaktfläche A die Normalspannung vorgegeben.

Analog zu Gleichung 2.6 wird wieder ein Scherkoeffizient k_G definiert, hier als derjenige des Granulates:

$$k_G = \frac{\tau}{v} = \frac{F_t}{A \cdot v}. \quad (2.7)$$

Durch Messen der konstanten Geschwindigkeit v des oberen Ringes und der dabei wirkenden Tangentialkraft F_t wird der Scherkoeffizient in Abhängigkeit der Normalspannung $\sigma = F_n/A$ ermittelt. Somit ist das reale Experiment in der Simulation abgebildet und kann zum Anpassen der Simulationsparameter verwendet werden.

Zu bemerken ist die Messmethodik. Im realen Experiment wird eine bestimmte Schrittgeschwindigkeit des oberen Jenike-Ringes über eine Motorsteuerung vorgegeben. Mittels eines Kraftmessers wird die Kraft als Funktion der Normalspannung gemessen. In der Simulation stellt sich dieses Vorgehen als schwierig heraus. Grund dafür ist die Problematik, eine Reibungskraft auf ein Objekt innerhalb der Simulation zu messen, wenn seine Geschwindigkeit fest vorgegeben ist. Zwar kann man in der Simulation einem Objekt eine Geschwindigkeit vorgeben, dies wird allerdings realisiert, in dem die genauen Positionen des Objektes interpoliert und dann für jeden Zeitschritt festgesetzt werden. Hierbei wird keine Physik im Sinne der nötigen Kraft berechnet. Daher wird in der Simulation ein umgekehrter Weg beschritten: Die Tangentialkraft wird über das Hilfsobjekt fest vorgegeben und dann die Geschwindigkeit gemessen. Für die Berechnung des Quotienten und dessen Vergleich spielt die unterschiedliche Vorgehensweise keine Rolle.

2.2.4 Experimentelle Validierung und weitere Untersuchungen

Nachdem die Parameter der Simulation definiert wurden, um das verwendete Material (Hartweizengrieß) zu beschreiben, werden weitere Experimente durchgeführt, um die Plausibilität der Simulation zu bestätigen und aufzuzeigen, dass die Simulation hilfreich für die Entwicklung und den Gebrauch von Dosierwaagen ist. Hierfür werden Fragestellungen aufgegriffen, die häufig bei der Verwendung einer Dosierwaage auftauchen. Folgende Größen und Eigenschaften werden daher untersucht:

- Massenstrom \dot{m} für verschiedene Schraubenformen und Winkelgeschwindigkeiten (Kap. 2.2.4.1).
- Abhängigkeit der Simulation von der definierten DEM-Partikelgröße (Kap. 2.2.4.2).
- Qualitative Eigenschaften wie Einzug- und Ausflussverhalten (Kap. 2.2.4.3).

2.2.4.1 Massenstrom

Nach Beendigung der Simulation wird die Position der Partikel in jedem gewünschten Zeitschritt mittels eines Python-Befehlsscriptes ausgelesen. Dabei wird über die Höhenkoordinate geprüft, welche und wie viele Partikel am Ende des Schraubengerohres aus der Öffnung herausgefallen sind. Wird dieses Script für zwei verschiedene Zeitpunkte ausgewertet, erhält man über eine Differenzmessung die Anzahl Partikel und folglich die Masse Δm , die in der Differenz Δt der beiden Zeitpunkte ausgeworfen wird. Somit wird für einen hinreichend kleinen Zeitschritt Δt der mittlere Massenstrom als Momentanwert betrachtet. Die Definition des Massenflusses \dot{m} wird damit verwendet:

$$\dot{m} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta m}{\Delta t} = \frac{dm}{dt}. \quad (2.8)$$

Die Messung des Materialstromes im realen Versuch wird mittels der Digitalwaage durchgeführt, auf welcher der Füllbehälter und die Transporteinheit mit Schraube positioniert ist. Durch Gummipufferungen werden äußere Einflüsse wie mechanische Schwingungen des Motors weitestgehend abgeschirmt. Über einen angeschlossenen Controller wird die Winkelgeschwindigkeit ω der Schraube und die Masse bzw. über eine Differenzmessung die Massenänderung und damit der Massenstrom für definierte Zeitpunkte ausgelesen und gespeichert.

Fünf verschiedene Formen der Schraubengeometrie werden entwickelt (Abb. 2.8): eine symmetrische als Referenz (A), eine mit konisch zulaufenden Schraubenschaukeln (B), eine mit enger werdender Ganghöhe (C), eine mit zunehmendem Durchmesser der Schraubenwelle (D), und eine weitere symmetrische Schraube (E), welche allerdings auf der gesamten Länge eine größere Ganghöhe hat. Da diese Schraube E von einem anderen Projektpartner erstellt wurde, ist sie länger, kann aber ebenso für den Transportprozess und für die Simulation verwendet werden. Bei symmetrischen Schrauben ist jede Schraubenwindung translationssymmetrisch gegenüber

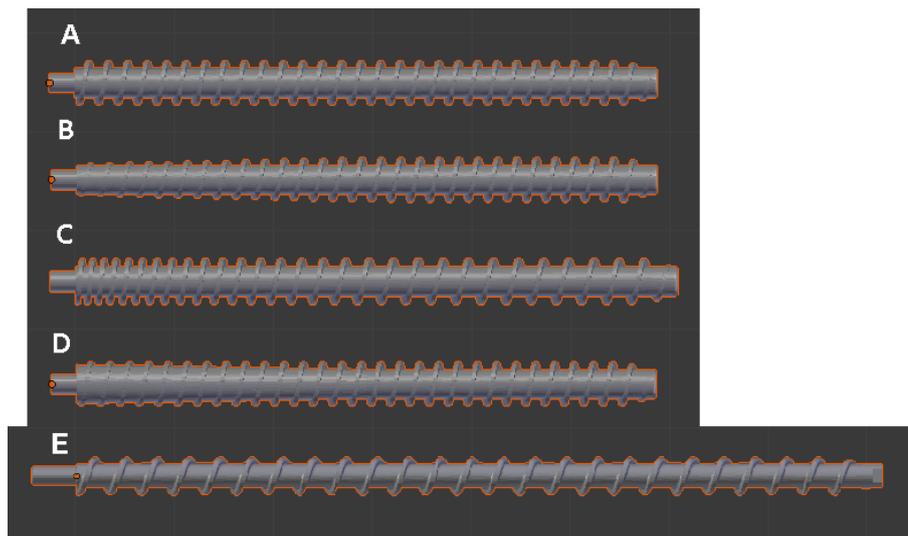


Abbildung 2.8: Verschiedene Schraubengeometrien zur Untersuchung des Einzugverhaltens (Blender). A: symmetrische Referenzschraube. B: konisch zulaufende Schaufeln. C: variable Ganghöhe. D: variabler Durchmesser der Schraubenwelle. E: symmetrische Schraube mit größerer Ganghöhe.

allen anderen Abschnitten, wobei die Länge des Translationsvektors einer Ganghöhe entspricht.

Vorversuche haben gezeigt, dass der Materialeinzug im Füllbehälter hauptsächlich im hinteren Bereich einer symmetrischen Schraube stattfindet, da hier das Material den Schaufelzwischenraum stetig neu ausfüllt. Im vorderen Bereich, der in unmittelbarer Nähe zum Schraubenrohrloch liegt, sind die Zwischenräume daher stets gefüllt, und können kein darüber liegendes Material aufnehmen. Das Einzugverhalten ist daher im Füllbehälter ungleichmäßig verteilt. Um dies zu kompensieren, wurden die erwähnten Schraubengeometrien definiert. Hier wird das Volumen zwischen zwei benachbarten Schraubenschaufeln stetig kleiner, je näher die Schaufel am rückseitigen Ende des Füllbehälters lokalisiert ist. So soll das ungleichmäßige Einzugverhalten kompensiert werden. Die Schraubengeometrien werden jeweils in Blender importiert.

Die Abhängigkeit des Massenstromes mit der Winkelgeschwindigkeit der Schraube wird ebenfalls untersucht und die Ergebnisse des realen Experimentes mit denen der Simulation verglichen.

2.2.4.2 Partikelgröße

Die Größe der DEM-Partikel muss nicht zwangsläufig dem der realen Partikel entsprechen. Wichtig ist das Verhalten des Granulates als Kontinuum korrekt wiederzugeben. Eine weitere Verkleinerung der Partikelgröße nach erfolgter Definition darf die Messparameter der Simulation nicht weiter verändern. Ist die Partikelgröße zu groß gewählt, wird das Granulat nicht mehr korrekt simuliert. Die Simulation ist

dann zu grob und daher zu ungenau. Beispielsweise passen die Partikel dann nicht mehr in Hohlräume, welche kleinere Maße haben als die Partikel selbst. Wählt man den Partikeldurchmesser allerdings zu klein, so wird der nötige Rechenaufwand allerdings unnötig vergrößert, ohne eine präzisere Messung zu erhalten. Einen guten Kompromiss aus diesen beiden Anforderungen zu erhalten ist Ziel dieser Untersuchung, um einen konstanten Massenstrom bei konstanter Winkelgeschwindigkeit zu generieren.

Ein anfänglicher Partikelradius wird auf 0,5 mm festgelegt, da der Hohlraum zwischen zwei Schaufeln der Referenzschraube eine axiale Länge von 8,0 mm hat und der radiale Abstand der Welle zur Innenwand des Schraubenrohres 4,5 mm. Weitere Durchläufe mit Partikelradien von 0,33 mm bis 1,15 mm werden durchgeführt und der Massenstrom bestimmt. Die Messungen werden mehrmals wiederholt, um den statistischen Fehler zu ermitteln.

2.2.4.3 Qualitative Betrachtungen

Weitere Untersuchungen werden angestellt, um das Verhalten des Granulates beim Transportprozess sowohl im realen als auch im simulierten Experiment qualitativ zu beschreiben und zu vergleichen. Die zu untersuchenden Eigenschaften sind das Einzugsverhalten des Granulates in die Schraube, der Füllgrad innerhalb des Schraubenrohres und das Ausflussverhalten am Ende des Rohres. Das Einzugsverhalten kann durch Beobachten des Absinkens der Oberfläche des Materials im Füllbehälter charakterisiert werden. Das Ausflussverhalten wird vermessen, indem eine genaue zeitliche Abhängigkeit des Massenstromes bestimmt wird. Der Füllgrad wird durch ein Schraubenrohr aus transparentem Material beobachtet. In Blender kann dies gut im Ansichtsmodus *wireframe* beobachtet werden.

2.3 Fluidsimulation - SIRT

Das Ziel dieses Arbeitsteils ist die Optimierung der SIRT Bestrahlungsplanung unter Verwendung von Strömungssimulationen. Eine 3D-Dosisverteilung soll auf Grundlage von Bilddatensätzen erzeugt werden, welche vor der Behandlung als Eingangsdaten des zu entwickelnden Modells zur Verfügung stehen. Aktuelle Grenzen dieses Ansatzes und Möglichkeiten zur Verbesserung sollen aufgezeigt werden. Die Gliederung besteht aus mehreren Arbeitsabschnitten, die im Folgenden erläutert werden und in Abbildung 2.9 grafisch dargestellt sind.

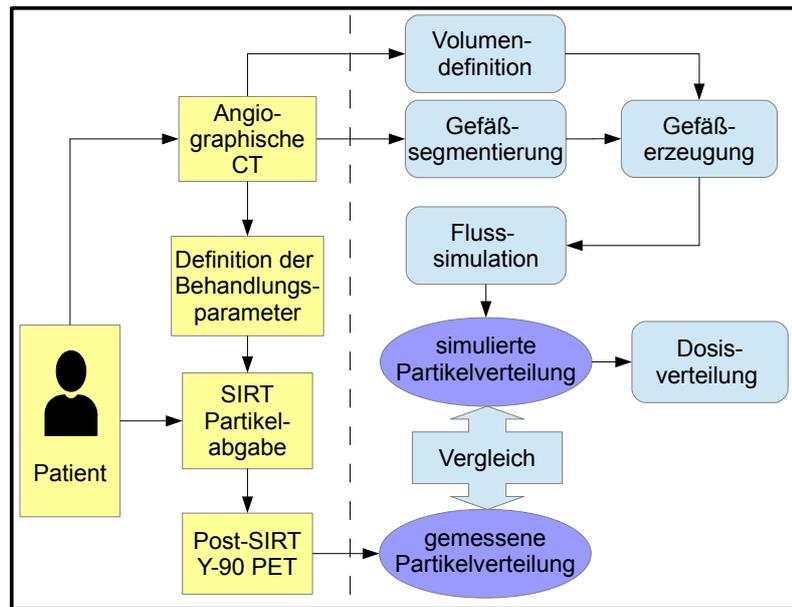


Abbildung 2.9: Gliederung des Arbeitsablaufes zur Entwicklung einer neuen SIRT-Bestrahlungsplanung; gelb: medizinischer Arbeitsschritt; blau: Berechnungsmethode.

1. (Kap. 2.3.1) Im Vorfeld der SIRT-Intervention wird eine angiografische CT-Aufnahme (ACT) des Abdomens des Patienten erstellt. Um die Gefäßstrukturen hinreichend kontrastiert gegenüber dem übrigen Lebergewebe darzustellen, wird hierbei ein jodhaltiges Kontrastmittel verabreicht.
2. (Kap. 2.3.2) Das Lebervolumen wird auf Grundlage des CT-Datensatzes definiert.
3. (Kap. 2.3.3) Die Gefäßgeometrie wird auf Grundlage des CT-Datensatzes segmentiert. Im Ergebnis erhält man die Baumstruktur der erkennbaren arteriellen Blutgefäße inklusive der Gefäßdurchmesser. Dies ist nur für Gefäße möglich, die einen größeren Durchmesser als die vom bildgebenden System vorgegebene Auflösung haben. Gefäße, die zu klein sind, um sie in der Bildgebung aufzulösen, können auch nicht segmentiert werden.

4. (Kap. 2.3.4) Die Blutgefäße mit kleinerem Durchmesser werden mittels eines geeigneten Algorithmus zur Blutgefäßerzeugung rechnerisch erzeugt. Die Endpunkte des zuvor aufgenommenen und segmentierten ACT-Baumes dienen hier als Startpunkte für die generierten Bäume. Die Endpunkte der generierten Bäume werden zuvor innerhalb des definierten Zielvolumens positioniert. Das Ergebnis ist ein Gefäßbaum, der die Gefäßgeometrie vom Release-Punkt der SIRT-Sphären bis zu den Kapillargefäßen darstellt. Die Gefäßdurchmesser werden ebenfalls ermittelt und entsprechen an den Endpunkten den Durchmessern der Mikrosphären, da diese hier stecken bleiben und den weiteren Blutfluss dadurch unterbinden (Embolisation).
5. (Kap. 2.3.5) Für den so erzeugten Gefäßbaum wird eine Strömungssimulation implementiert. Grundlage ist das Gesetz von Hagen-Poiseuille und die Kirchhoffschen Regeln in der elektro-hydraulischen Analogie. Der Fåhræus-Lindqvist-Effekt wird berücksichtigt. Die Verteilung der SIRT-Sphären bei Verzweigung wird mittels einer SPH-Implementierung analysiert. Das Ergebnis ist eine dreidimensionale Verteilung der Sphären bzw. deren Dichteverteilung.
6. (Kap. 2.3.6) Schließlich wird die Dosisverteilung berechnet. Hierfür wird ein β^- -Dosis-Faltungskern verwendet.
7. (Kap. 2.3.7) Um die Flussberechnung mit experimentellen Daten zu vergleichen, wird unmittelbar nach der Sphärenapplikation eine Post- ^{90}Y -PET durchgeführt. Die so gemessene β^+ -Aktivität zeigt die Verteilung der SIRT-Sphären.

2.3.1 Angiografische CT-Aufnahme

Etwa eine Woche vor der Applikation der SIRT-Aktivität wird die ACT mit einer Röhrenspannung von 100 kVp durchgeführt. Der Patient erhält das jodhaltige Kontrastmittel. Es wird die arterielle Phase aufgenommen. Zur Verfügung standen der Computertomograf *Siemens Somatom Emotion* sowie der PET-CT *Biograph mCT* ebenfalls von der Fa. Siemens. Der Datensatz liegt anschließend im DICOM-Format vor, welches sich als Standardformat für medizinische Bilddatensätze etabliert hat [285]. Zum Bearbeiten der Bilddaten eignen sich Bildverarbeitungsprogramme wie *ImageJ* oder *ITK-SNAP* [278, 279]. Insbesondere werden DICOM-Datensätze in *Matlab* importiert und bearbeitet.

Die Auflösung der Bilddaten beträgt für in dieser Arbeit verwendete Datensätze 0,6719 mm innerhalb der Bildaufnahmeschicht und 1,5 mm in dritter Dimension (im folgenden die z-Richtung). Letzterer Wert ist definiert über den CT-Schichtabstand.

2.3.2 Definition des Zielvolumens

Die Volumendefinition von Organen und anderen Strukturen erfolgt üblicherweise mittels geeigneter Software direkt auf dem CT-Datensatz. Besonders innerhalb der Strahlentherapieplanung von therapeutischen Linearbeschleunigern ist dieses Vorgehen ein routinemäßig durchgeführter Schritt, bei dem das Zielvolumen, der Um-

riss des Patienten sowie Risikoorgane eingezeichnet werden. Dadurch werden für anschließend erstellte Bestrahlungspläne, für welche die Dosisverteilung auf Grundlage der CT-HUs berechnet wurden, Analyseparameter wie beispielsweise Dosis-Volumen-Histogramme zur Beurteilung des Planes erstellt. Auch das Übereinanderlegen von Dosisverteilung, CT-Datensatz und eingezeichneten Strukturen erleichtert bzw. ermöglicht erst die adäquate Beurteilung eines Radioonkologen oder Medizinphysikers, um die optimale Behandlung für den Patienten zu gewährleisten. Für die Strahlentherapie wurden spezielle Softwarelösungen entwickelt, welche meist in der Planungssoftware der Gerätehersteller integriert sind [102].

Üblicherweise erfolgt das Einzeichnen schichtweise über Polygonzüge. Interpolationen solcher Polygonzüge einer Schicht bzw. auch im Übergangsbereich zweier benachbarter Schichten sind denkbar, für den Gebrauch innerhalb der vorliegenden Arbeit allerdings nicht nötig. Es wird lediglich der Umriss der Leber eingezeichnet, was durch frei verfügbare Bildverarbeitungsprogramme ebenfalls gut realisierbar ist. Für die Strahlentherapie wurden Softwaretools entwickelt, mit denen eine automatische Segmentierung durchgeführt werden kann. Dabei werden die Kontrastgradienten von Strukturumrissen beispielsweise durch Schwellwertbedingungen automatisch erkannt und so segmentiert. Die ungefähre Struktur oder die geometrischen Verhältnisse zu umliegenden Strukturen müssen meist trotzdem lokalisiert werden (sog. *Atlas* der Organe), da die Methode der Schwellwertbedingung instabil ist gegenüber Rauschsignalen und Inhomogenitäten der Intensitätsverteilung. Solche Algorithmen sind aufgrund individueller Variabilität nicht so zuverlässig, dass hinterher nicht oft auch noch manuelle Korrekturen angefertigt werden müssen, wodurch die Zeitersparnis gegenüber manuellen Tools mit Interpolation nur sehr gering ausfällt [102, 286, 287, 288]. Nichtsdestotrotz sind solche Lösungen insbesondere dann gefragt, wenn eine große Zahl an Behandlungsplänen täglich erstellt und bearbeitet werden müssen. Zum Zwecke der vorliegenden Arbeit ist eine präzise aber rein manuell angefertigte Struktur des Lebervolumens mittels *ImageJ* allerdings völlig zufriedenstellend. Bei auf Kontrastunterschieden basierenden Programmen zur Segmentierung tritt insbesondere bei der Leber häufig die Problematik auf, dass umliegende Geweberegionen inkludiert werden, die kaum einen Kontrastunterschied zeigen (Thoraxwand, Hohlvene, innere Organe). Anschließendes manuelles Bearbeiten ist daher obligatorisch. Ein geschultes Auge ist besser in der Lage, die Form der Leber zu erkennen und korrekt einzuzeichnen.

Nachdem die Strukturumrisse über die Polygone definiert sind, wird das Volumen mit Gitterpunkten ausgefüllt. Diese Punkte definieren das auf Voxel basierte Volumen, und repräsentieren zugleich die Endpunkte der Gefäßbaumerzeugung mittels CCO (siehe Kap. 2.3.4). Innerhalb einer Schicht wird dabei eine Auflösung verwendet, die nicht notwendigerweise der der CT-Aufnahme entspricht. Die anatomischen Strukturen der hexagonal angeordneten Leberläppchen werden hier in Betracht gezogen (siehe Kap. 1.3.1.3). Sie haben einen Durchmesser von ca. 1 mm, weswegen dieser Wert für den Gitterabstand gewählt wird. Dies entspricht dann in guter Nähe-

rung dem ungefähren Abstand der Gefäßkapillare der Leberläppchen und ist daher ein geeigneter Wert für die Gitterabstände der Endpunkte in der Gefäßbaumerzeugung. Dabei wird sinnvollerweise angenommen, dass die SIRT-Sphären aufgrund ihrer Größe von etwa $40\ \mu\text{m}$ in diesen Strukturen stecken bleiben (vergleiche dazu auch Walrand et al. (2014) [179]). Die Länge der Leberläppchen wird in der Literatur angegeben mit 1,5-2 mm. Es bietet sich daher an, als Gitterabstand in z-Richtung den Wert 1,5 mm zu wählen, da dies auch dem Schichtabstand der CT und damit dem der eingezeichneten Polygone entspricht. Dieser Wert ist dadurch einerseits technisch günstig, andererseits aber auch anatomisch begründet. Im Allgemeinen ist aber die Gitterauflösung unabhängig von der Auflösung der Bildgebung.

Optional kann ein Tumor eingezeichnet werden, um dosimetrische Aussagen zu treffen oder eine erhöhte Blutzufuhr zu simulieren. Da in den behandelten Fällen allerdings die Metastasierung des malignen Gewebes bereits weit fortgeschritten war, war es nicht möglich und sinnvoll einen isolierten soliden Tumor zu identifizieren. Die Behandlung der verantwortlichen Nuklearmediziner bezog sich daher auf die Applikation der SIRT-Sphären auf das komplette Lebervolumen. Für den weiteren Verlauf der hier präsentierten Methode ist dies jedoch unerheblich. Weil daraus allerdings folgt, dass keine SIRT-Interventionen mit einem signifikant größeren Zielvolumen durchgeführt werden, stellen die vorgestellten Daten und Resultate insbesondere im Hinblick auf Machbarkeit und zeitlichem Rechenaufwand eine Abschätzung nach oben dar. Kleinere Volumina können deutlich schneller berechnet werden.

2.3.3 Gefäßsegmentierung und Begriffsdefinitionen

Zunächst werden einige Begriffe, welche die geometrische Struktur betreffen, definiert. Grundlage der zu definierenden Gefäßgeometrie sind Punkte, welche die Gefäße lokalisieren. Diese Punkte sind strukturell miteinander verknüpft. Sind zwei Punkte P und Q miteinander verknüpft, so bedeutet dies, dass ein Blutgefäß existiert, welches von einem der Punkte zum anderen führt. Zudem wird eine Richtung definiert, welche die Strömungsrichtung des Blutes festlegt. Dies wird dadurch realisiert, dass jedem Punkt neben seinen Raumkoordinaten ein eindeutig festgelegter Punktindex sowie der Index seines Mutterpunktes und diejenigen seiner Tochterpunkte (falls vorhanden) zugeordnet sind. Mutterpunkt von P bedeutet eine Verknüpfung besteht mit Richtung zu P vom Mutterpunkt her kommend und Tochterpunkt von P bedeutet entsprechend mit Richtung von P zum Tochterpunkt zulauend. Die Begriffe Mutter und Tochter sind relativ, sodass jeder Punkt Mutterpunkt und Tochterpunkt sein kann.

In einer geschlossenen Baumstruktur gibt es genau einen Punkt, welcher keinen weiteren Mutterpunkt besitzt, der sog. Ur-Mutterpunkt oder Ursprungspunkt. Dagegen gibt es mehrere Punkte, welche keine weiteren Töchter besitzen, die sog. Endpunkte.

Besitzt ein Punkt mindestens zwei Tochterpunkte, wird er als Verzweigungspunkt bezeichnet. Jedoch kann jeder Punkt immer nur maximal einen Mutterpunkt besitzen. Somit wird für die Blutgefäßgeometrie angenommen, dass es keine Zusammen-

flüsse und Zwischenverbindungen von Arterien gibt.

Eine Verbindung zweier Punkte bestehend aus einem Mutterpunkt und seinem Tochterpunkt wird allgemein als Segment bezeichnet. Ist der Mutterpunkt eines Segmentes S_1 zugleich der Tochterpunkt eines Segmentes S_2 , so wird S_2 als Muttersegment von S_1 bezeichnet. Entsprechend umgekehrt ist dann S_1 das Tochtersegment von S_2 . Das Ursprungssegment ist das Segment, welches den Ursprungspunkt als Mutterpunkt enthält. Ebenso werden die Segmente, deren Tochterpunkte Endpunkte sind, als Endsegmente bezeichnet.

Besteht eine direkte Verbindung von einem Verzweigungspunkt über mindestens ein hintereinander verknüpftes Segment zu einem anderen Verzweigungspunkt, ohne eine weitere dazwischenliegende Verzweigung, so wird die Gesamtheit aller beteiligten Segmente als Sektion bezeichnet. Entsprechende Begriffe für Muttersektion, Tochtersektion, Ursprungssektion und Endsektion werden analog definiert. Besteht eine Sektion aus nur einem Segment, so sind die Begriffe Sektion und Segment äquivalent. Dies gilt insbesondere für die Gefäßstrukturen, die mit der Methode der CCO (Kap. 2.3.4.3) erzeugt werden. Wie im weiteren Verlauf der Arbeit erläutert wird, ist der Volumenstrom innerhalb einer Sektion für alle Segmente gleich. Zudem wird für die seriell geschalteten Strömungswiderstände innerhalb einer Sektion ein Ersatzwiderstand, der Widerstand der Sektion, berechnet. Somit reduziert sich die Problematik auf ein Modell, in dem bezogen auf den Volumenstrom kein Unterschied zwischen Segment und Sektion gemacht werden muss. Dem Leser wird dies an den entsprechenden Stellen ersichtlich.

Wie bereits angedeutet, wird zur Definition der Baumstruktur inklusive aller benötigten Daten ein Datenbestand erstellt, welcher die nötigen Parameter für alle Punkte und alle Sektionen enthält. Für einen Punkt sind dies Punktindex, Index des Mutterpunktes und Indizes der Tochterpunkte, räumliche Koordinaten, Radius des Gefäßdurchmessers, Abstand zum Mutterpunkt, Widerstand des Segmentes, für welches der Punkt der Tochterpunkt ist und Index der Sektion, zu welchem der Punkt gehört. Für die Strömungsberechnung werden für jede Sektion weitere Parameter benötigt. Darunter der Index der Sektion, die Punktindizes von erstem und letztem Punkt der Sektion, der Strömungswiderstand der Sektion, der Abwärtswiderstand (vgl. Kap. 2.3.5.2), die Sektionsindizes von Muttersektion und Tochtersektionen, der Fluss nach Hagen-Poiseuille und die relative Anzahl an Sphären durch die Sektion.

Für die Gefäßsegmentierung wird zunächst innerhalb der ACT-Geometrie ein Startpunkt P_0 definiert, welcher als Ursprungspunkt des segmentierten Gefäßbaumes dient. Dabei ist zu beachten, dass der Punkt innerhalb eines gut erkennbaren, möglichst geraden und unverzweigten Gefäßabschnittes der Leberarterie liegen soll, idealerweise außerhalb der Leber unmittelbar an der Leberpforte. Zudem wird ein zweiter Punkt P_1 definiert, welcher ein kurzes Stück stromabwärts von P_0 liegen muss. Dieser definiert die Richtung, in welche der Algorithmus den Baum erzeugt. Ein neuer Segmentpunkt P_i wird iterativ über die Richtung berechnet, welche durch die beiden vorherigen Punkte P_{i-1} und P_{i-2} definiert ist. In Verlängerung des Vektors $\overrightarrow{P_{i-2}P_{i-1}}$

um eine Schrittweite von 1 mm wird der kreisförmige Querschnitt basierend auf den kontrastverstärkten Gefäßdaten orthogonal zu dieser Richtung ermittelt. Der Mittelpunkt des Querschnitts definiert den neuen Segmentpunkt. Dabei wird der Radius dieses Segmentes gemessen. *Anmerkung: Die Software dieses Algorithmus wurde von Mitgliedern der Arbeitsgruppe zur Verfügung gestellt.*

Als Ergebnis erhält man eine Datei, die alle für die Strömungssimulation nach Hagen-Poiseuille nötigen geometrischen Parameter enthält. Diese sind Position, Radius und Länge der Punkte aller Segmente sowie deren Verknüpfungsverhältnisse.

2.3.4 Modelle zur Generierung von Blutgefäßdaten

Zu Beginn dieses Arbeitsschrittes liegen als Daten das segmentierte Lebervolumen und der angiografisch erstellte Gefäßbaum vor. Letzterer ist allerdings aufgrund der begrenzten Auflösung der ACT unvollständig, da nur größere Gefäße dargestellt sind. Ziel ist es, das komplette Lebervolumen mit sinnvollen Gefäßstrukturen auszufüllen. Dabei soll eine möglichst homogene Verteilung der Endpunkte des Baumes erreicht werden. Dies ist mikroanatomisch zu begründen (siehe Kap. 1.3.1.3). Die Endpunkte des segmentierten ACT-Baumes dienen hierbei als Startpunkte für die neu zu erzeugende Blutgefäß-Unterbäume.

Es wurden drei verschiedene Ansätze untersucht, Gefäßdaten zu generieren: parameterbasierte Methoden (Kap. 2.3.4.1), ein Random Walk Modell (Kap. 2.3.4.2) und die CCO (Kap. 2.3.4.3). Sie wurden in Matlab implementiert, da es hier besonders einfach ist, die Ergebnisse direkt grafisch darzustellen.

2.3.4.1 Parameterbasierte Methoden

Bei einer parameterbasierten Methode zur Erzeugung von Baumstrukturen sind zu Beginn lediglich ein Startsegment der relativen Länge 1 sowie ein Satz von geometrischen Parametern gegeben. Die mindestens nötigen Parameter sind im Folgenden der relative Längenunterschied eines Tochtersegmentes bezüglich seines Muttersegmentes l (Verkürzungsfaktor) und der Abknickwinkel α der Tochtersegmente.

2D-Modell. In einem ersten Versuch wird ein zweidimensionales Modell implementiert. Dabei wird eine rekursive Funktion aufgerufen, die die entsprechenden Koordinaten für die nächste Segmentgeneration auf Grundlage der bereits errechneten Koordinaten der vorherigen Generation iterativ ermittelt.

3D-Modell. Beim Übergang zu dreidimensionalen Strukturen benötigt man einen weiteren Parameter. Hierfür wird ein zweiter Winkel β definiert. Der Abknickwinkel α legt zunächst die Tochtersegmente in eine Ebene, welche definiert ist durch den Vektor des Muttersegmentes \vec{m} und den Einheitsvektor in z-Richtung \vec{e}_z . Das Abknicken erfolgt somit rechnerisch durch eine Rotation $R_k(\pm\alpha)$ von \vec{m} um \vec{k} um den Winkel $\pm\alpha$, wobei \vec{k} als Kreuzprodukt von \vec{m} und \vec{e}_z definiert ist. Im Anschluss

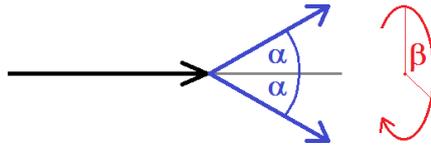


Abbildung 2.10: Winkel der parameterbasierten Methoden.

erfolgt eine weitere Rotation $R_m(\beta')$ der so erzeugten Vektoren der Tochtersegmente um \vec{m} um den Winkel $\beta'(n)$ für die n -te Generation. Es kann hier mit einem konstanten Wert $\beta = \beta'$ gerechnet werden (vgl. Abb. 2.10). Für eine größere geometrische Variabilität bietet sich allerdings an, β iterativ für jede Segmentgeneration aufzusummieren, so dass nach n Generationen gilt: $\beta'(n) = n \cdot \beta$.

Die Vektoren \vec{t}_1 und \vec{t}_2 der beiden Tochtersegmente werden iterativ in jeder Generation aus dem Vektor des Muttersegmentes \vec{m} wie folgt berechnet:

$$\begin{aligned} \vec{k} &= \vec{m} \times \vec{e}_z, \\ \vec{t}_1 &= \vec{m} \cdot R_k(\alpha) \cdot R_m(\beta') \cdot l, \\ \vec{t}_2 &= \vec{m} \cdot R_k(-\alpha) \cdot R_m(\beta') \cdot l. \end{aligned} \tag{2.9}$$

Die Koordinaten der Segmentpunkte ergeben sich dann durch Addition der entsprechenden Ortsvektoren.

Downhill-Simplex-Verfahren. Bei der manuellen Definition der Parameterwerte zeigt sich die Schwierigkeit, einen Gefäßbaum zu finden, der die Zielsetzung einer homogenen Abdeckung des Volumens mit den Endpunkten erfüllt. Daher wird ein Optimierungsalgorithmus entwickelt, der die optimalen Parameterwerte mittels eines Downhill-Suchverfahrens bestimmt [289]. Bei einem solchen *Nelder-Mead-Verfahren* genannten Algorithmus sind $N+1$ Parametersätze im N -dimensionalen Parameterraum initial vorgegeben. Bei jedem Iterationsschritt wird der Parametersatz, der am weitesten vom Optimum entfernt ist, diesem durch einen geeigneten Schritt angenähert. Hierfür wird ein Parameter benötigt, der die Qualität des Baumes bezüglich der Zielvorgabe beschreibt. Daher wird der umschließende, quaderförmige Hüllkörper, welcher die extremalen Werte der Endpunkteverteilung in jeder Koordinatenrichtung als Ausmaße enthält, in $10 \times 10 \times 10 = 1000$ gleich große Quader unterteilt. Danach wird die Häufigkeitsverteilung der Anzahl Endpunkte pro Quader ermittelt. Für die Zielvorgabe einer homogenen Verteilung sollen folglich die Anzahl der Endpunkte für alle Quader mit möglichst geringer Schwankungsbreite nahe an ein und demselben Wert (z. B. dem Mittelwert) liegen. Daher bietet sich an, die Standardabweichung σ der Häufigkeitsverteilung als zu optimierenden Parameter zu wählen. Der optimale Wert ist dann $\sigma = 0$. Der Vorteil dieses Optimierungsverfahrens ist, dass die Zielfunktion nicht differenziert werden muss. Alle Bäume werden bis zur elften Segmentgeneration produziert. Damit enthält jeder Baum $2^{11} = 2046$ Endpunkte.

2.3.4.2 Random Walk Modell

Der Nachteil der parameterbasierten Methoden ist, dass die Baumstruktur im freien Raum erzeugt wird, und kein vorher definiertes Volumen ausfüllt. Außerdem zeigt sich, dass die Zielvorgabe der homogenen Verteilung der Endpunkte nicht erreicht wird (siehe Kap. 3.2.4.1).

Daher wird ein weiteres Modell implementiert und untersucht, in welchem ein gegebenes Volumen mit Gitterpunkten ausgefüllt wird. Diese räumliche Diskretisierung gibt die Grundstruktur der Baumgeometrie dadurch vor, dass sowohl Endpunkte als auch Verzweigungspunkte ausschließlich auf den Gitterpunkten liegen dürfen. Die Gefäßsegmente werden dann als Verbindungslinien zweier benachbarter Gitterpunkte definiert. Beginnend beim Startpunkt wird das erste Segment durch die Verbindung zu einem benachbarten Gitterpunkt erzeugt. Dieser neue Punkt hat bei einem dreidimensionalen Gitter fünf direkte Nachbargitterpunkte, welche noch unbesetzt sind. Nun werden zwei dieser Punkte zufällig ausgewählt. Diese definieren die beiden Tochtersegmente. Dieser Prozess wird iterativ für alle aktuell neu besetzten Gitterpunkte wiederholt, wobei bei der Bestimmung der möglichen Tochtersegmente jeweils nur noch unbesetzte Gitterpunkte in Frage kommen. Falls nur ein Gitterpunkt frei bleibt, wird dieser besetzt und das entsprechende Segment hat nur ein Tochtersegment ohne eine Verzweigung zu erzeugen. Falls alle benachbarten Gitterpunkte besetzt sind, ist die Segmentgenerierung für diesen Zweig beendet und der entsprechende Gitterpunkt bildet einen Endpunkt des Gefäßbaumes. Im Ergebnis erhält man einen verzweigten Gefäßbaum mit Segmenten entlang der Gitterlinien und Verzweigungs- und Endpunkte platziert auf den Gitterpunkten. Dieses Modell beschreibt einen modifizierten selbstvermeidenden Random Walk, welcher in der physikalischen Chemie zur Modellierung von Polymeren entwickelt wurde [290]. Durch das Vermeiden der bereits besetzten Gitterpunkte wird verhindert, dass getrennte Tochterzweige wieder zusammenlaufen, was eine wichtige Grundannahme bei der Erzeugung der Gefäßbäume ist. Die Diskretisierung des Volumens durch das Gitter gibt natürlich nicht die Natur der Gefäßanatomie wieder. Um dennoch ein möglichst realistisches Modell zu entwerfen, muss der Gitterabstand hinreichend klein gewählt werden, weil sich durch die dadurch erhöhte räumliche Auflösung die diskrete Gefäßstruktur der kontinuierlichen Struktur von Blutgefäßen annähert. Mikroanatomisch wird wieder das selbe Argument wie in Kapitel 2.3.2 herangezogen, um den Gitterabstand auf 1 mm festzulegen. Das auszufüllende Volumen hat im Durchmesser eine Größenordnung von etwa 1 bis 10 cm.

Dieses Modell erzeugt Gefäßbäume auf zufälliger Basis zum einen durch die zufällige Wahl der neu zu besetzenden Gitterpunkte der Tochtersegmente. Zum anderen hängt die entstehende Struktur von der Reihenfolge ab, in welcher die aktuellen Endpunkte innerhalb eines Iterationsschrittes aufgegriffen werden, um neue Segmente zu generieren. So blockiert ein neu erzeugtes Segment durch Besetzen eines Gitterpunktes diesen für einen anderen Segmentschritt, der zur selben Generation, d. h. zum selben Iterationsschritt gehört.

2.3.4.3 Constrained Constructive Optimization, CCO

Betrachtet man die beiden Anforderungen an die erzeugten Gefäßbäume nach vollständigem Ausfüllen eines zuvor bestimmten Volumens und homogener Verteilung der Endpunkte, so liegt es nahe, die Endpunkte bereits vor der eigentlichen Segmentgenerierung homogen im gesamten Volumen zu verteilen. Das Gesamtvolumen wird dabei im Kontext der SIRT der Leber in Untervolumina aufgeteilt. Hierfür wird eine Voronoi-Zerlegung durchgeführt: Jeder Endpunkt wird demjenigen Startpunkt zugeordnet, zu dem er die kürzeste Distanz hat. Dies wird mit der Annahme einer effizienten Blutversorgung begründet. In jedem dieser Voronoi-Untervolumina befindet sich dann einer der Endpunkte des ACT-Baumes und ein generierter Teilbaum.

Gesucht ist somit ein Algorithmus, der den definierten Startpunkt als Ursprungspunkt des Baumes in geeigneter Weise mit den dazugehörigen Endpunkten zu einer Baumstruktur verknüpft. Dabei bietet sich die eingeschränkt konstruktive Optimierung, CCO, an (vgl. Kap. 1.3.5.2).

Algorithmus. Es wird zunächst ein Endpunkt Q_0 zufällig ausgewählt und mit dem Startpunkt des Baumes zu einem ersten Segment S_0 verknüpft wird. Danach werden alle Endpunkte nacheinander iterativ mittels folgendem Algorithmus verknüpft (vgl. Abb. 2.11), wobei der Index i die Nummer des Iterationsschrittes bezeichnet:

1. Zufälliges Ziehen eines noch nicht verknüpften Endpunktes Q_i . Alternativ dazu wird Q_i nach aufsteigendem Abstand zum Ursprungspunkt gezogen.
2. Bestimmung desjenigen bereits bestehenden Segmentes S_i , welches den geringsten Abstand zu Q_i hat. Es seien P_{i1} und P_{i2} jeweils Start- und Endpunkt des Segmentes S_i .
3. Löschen dieses Segmentes S_i .
4. Erzeugung eines neuen Verknüpfungspunktes C_i im Zentrum des Dreiecks $P_{i1}P_{i2}Q_i$.
5. Erzeugung dreier neuer Segmente $P_{i1} \rightarrow C_i$, $C_i \rightarrow P_{i2}$ und $C_i \rightarrow Q_i$.

Bemerkung zu Schritt 2.: Mit Abstand ist hier der minimale Abstand d_{ij} von Q_i zu einem beliebigen Punkt innerhalb eines Segmentes S_j gemeint. Es sei s_j die Gerade, die durch das Segment S_j definiert ist, und A_j der Punkt auf s_j mit dem kürzesten Abstand zu Q_i , so dass gilt $\vec{s}_j \cdot \overrightarrow{A_j Q_i} = 0$. Liegt A_j innerhalb des Segmentes S_j , so ist der Abstand d_{ij} vom Punkt Q_i zum Segment S_j definiert als $\overline{A_j Q_i}$. Liegt A_j nicht innerhalb des Segmentes S_j , so ist der Abstand d_{ij} definiert als $\min(\overline{P_{i1} Q_i}, \overline{P_{i2} Q_i})$. Gesucht ist somit der Index j mit dem kleinsten Wert für d_{ij} . Daraus resultiert der kleinste Abstand d_i bei gezogenem Punkt Q_i und $N_s(i)$ bereits erzeugten Segmenten $S_{j=1 \dots N_s(i)}$:

$$\begin{aligned} d_{ij} &= \min(\overline{A Q_i}) \quad \forall A \in S_j, \\ d_i &= \min(d_{ij}) \quad \forall j = 1 \dots N_s(i). \end{aligned} \tag{2.10}$$

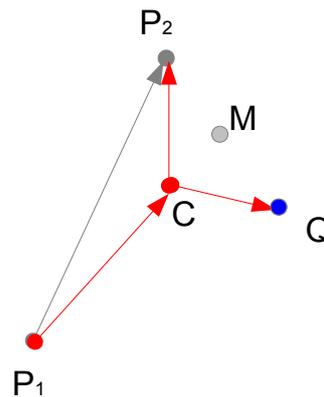


Abbildung 2.11: Erzeugung einer neuen Verzweigung. $P_1 \rightarrow P_2$: altes Segment, Q : zufällig ausgewählter Endpunkt für welchen $P_1 \rightarrow P_2$ das Segment mit geringstem Abstand ist, $P_1 \rightarrow C$, $C \rightarrow P_2$ und $C \rightarrow Q$: neue Segmente mit neuem Punkt C . Hilfspunkt M zur Berechnung des Faktors f .

Bemerkung zu Schritt 4.: Die Definition des Punktes C_i sei der Randbedingung unterlegen, die Summe der Segmentlängen im Dreieck $(\overline{P_{i1}C_i} + \overline{C_iP_{i2}} + \overline{C_iQ_i})$ sei minimal. Dieser so geometrisch definierte Punkt sei L . Begründen ließe sich diese Argumentation mit der Annahme einer von der Natur bzw. Evolution hervorgebrachten optimalen Gestalt der Blutgefäßgeometrie. So gibt es zwei entgegengesetzte Zwänge: eine möglichst gute Blutversorgung im gesamten Gewebe zu erreichen, aber dennoch möglichst wenige Gefäßstrukturen zu benötigen, welche Volumen in Anspruch nehmen, das nicht mehr als Gewebenvolumen benutzt werden kann. Diese beiden Bedingungen führen auf die Forderung der Optimierung der Gesamtlänge der Gefäßstruktur. Existiert im Dreieck ein Innenwinkel $\alpha \geq 120^\circ$, so liegt L allerdings exakt auf dem Eckpunkt A des Dreiecks bei α . Diesen Punkt als Verzweigungspunkt C_i zu definieren ist für den Zweck der Gefäßmodellierung allerdings ungeeignet, da dann Verzweigungspunkte auf Eckpunkte fallen würden und Segmente mit verschwindender Länge definiert wären. Um Widersprüche zu vermeiden, wird folglich nicht L sondern ein Punkt mit geringer Distanz zu L , z. B. der Schwerpunkt zur Festlegung von C_i verwendet.

Das Ziehen der Punkte Q_i in Schritt 1 erfolgt nach zufälliger Reihenfolge. Zum Vergleich wird eine deterministische CCO-Variante berechnet, in der nach Reihenfolge des Abstandes vom Startpunkt gezogen wird.

Eine Modifikation des Modells wird durch einen Faktor f erreicht, der die Position des Punktes C_i innerhalb eines Dreieckes abändert. Anstatt hier den Schwerpunkt zu verwenden, wird der Punkt entlang der Strecke $\overrightarrow{P_1M}$ (siehe Abb. 2.11) verschoben. Dabei ist $f = |\overrightarrow{C_i} - \overrightarrow{P_{i1}}| / |\overrightarrow{M_i} - \overrightarrow{P_{i1}}|$ mit $\overrightarrow{M_i} = 0,5 \cdot (\overrightarrow{Q_i} + \overrightarrow{P_{i2}})$. Wenn C_i im Schwerpunkt des Dreiecks $P_{i1}P_{i2}Q_i$ ist, gilt $f = 2/3$. Wenn $0 < f < 2/3$, so ist

C_i zu seinem Mutterpunkt P_{i1} hin verschoben. Dadurch wird die Strömungsrichtung vom Muttersegment über den Verzweigungspunkt zu den Tochtersegmenten auch strukturell festgehalten. Verwendet man den Schwerpunkt des Dreieckes, ist aus Symmetriegründen keiner der Punkte geometrisch hervorgehoben. Wenn nicht anders angegeben, wird in dieser Arbeit $f = 0,4$ verwendet. Der Gefäßbaum wird auf Optimierung hinsichtlich Gesamtlänge und Gesamtsegmentvolumen untersucht. Dafür wird die Summe der Segmentvolumina für ein Muttersegment und zwei Tochtersegmente für einige Dreieckskonstellationen (P_1, P_2, Q) bestimmt und $f = 0,4$ mit $f = 0,667$ verglichen (vgl. Kap. 4.2.2.2).

Optimierungsalgorithmus. Jeder neu erzeugte Verzweigungspunkt C_i liegt zunächst per Definition in der selben Ebene wie die drei Punkte, mit dem er verknüpft wird (P_{i1}, P_{i2}, Q_i) . Im Laufe einer weiteren Iteration j mit $j > i$ kann es allerdings sein, dass C_i (in Schritt 4) einen neuen Tochterpunkt C_j erhält, welcher als neuer Verknüpfungspunkt erzeugt wurde (z. B. wenn das Segment $C_i \rightarrow Q_i$ den kürzesten Abstand zu Q_j hat). Dieser liegt nicht notwendigerweise in der selben Ebene, so dass umgekehrt C_i nicht mehr in einer Ebene mit seinen drei Verknüpfungspunkten $P_{i1}P_{i2}C_j$ liegt. Im Extremfall entstehen unnatürliche Gefäßstrukturen durch stark ausgeprägte Segmentkanten. Will man dieses Phänomen quantitativ beschreiben, so ist die Summe der Segmentlängen ein Parameter, der im optimalen Fall minimal ist. Daher wird der Gefäßbaum bezüglich der Segmentlängen optimiert, nachdem alle Punkte verknüpft sind (vgl. [179]). Dabei werden nochmals alle neu erzeugten Verknüpfungspunkte nacheinander in zufälliger Reihenfolge in den Schwerpunkt des durch deren drei Verknüpfungspunkte definierten Dreieckes verschoben (wie in den Iterationsschritten 4 und 5). Da durch ein Verschieben des einen Punktes die Ebene eines anderen, bereits optimierten Punktes wieder verschoben werden kann, wird dieser Optimierungsalgorithmus mehrfach wiederholt, bis die so konvergierende Gesamtlänge des Baumes nicht mehr wesentlich kleiner wird. Die Segmentkanten werden dadurch geglättet und es entsteht ein realistischer Segmentbaum.

Der in *CCO* enthaltene Begriff der Optimierung bezeichnet hier folglich einen zweistufigen Prozess. Die erste Optimierung erfolgt unmittelbar bei der Erzeugung der neuen Verzweigungspunkte in der Ebene des Dreiecks. Die anschließende Optimierung durch Verschieben der Verzweigungspunkte wieder zurück in ihre optimale Position stellt die zweite Stufe dar.

Der ACT-Baum wird anschließend über seine Endpunkte mit den Teilbäumen der Untervolumina zu einem gesamten Gefäßbaum verknüpft.

Radien. In Kapitel 2.3.5 wird ausgeführt, dass neben der Segmentlänge der Gefäßradius ein wichtiger Parameter für die Flussberechnung ist. Daher werden die Radien der Segmente des erzeugten Gefäßbaumes definiert. Zwei Radienwerte sind allerdings schon gegeben: Der Radius im Startsegment r_{start} entspricht dem des Endsegmentes aus den ACT-Daten und die Endsegmente haben einen Radius r_{end} , der dem der Sphären entspricht, weil angenommen wird, dass diese in den Endsegmenten-

ten stecken bleiben. Für die dazwischen liegenden Segmente müssen die Radien in geeigneter Weise interpoliert werden.

Es wird ein Ansatz zur Interpolation der Radien vorgestellt, in welchem die Definition des Strömungswiderstandes verwendet wird. Der Strömungswiderstand R eines Segmentes ist im Gesetz von Hagen-Poiseuille (Gl. 1.44) für laminare Strömungen in einem Rohr wie folgt mit dem Segmentradius r verknüpft:

$$R = \frac{8\mu L}{\pi r^4}, \quad \mu : \text{dynamische Blutviskosität}, \quad L: \text{Segmentlänge.} \quad (2.11)$$

Die Blutviskosität ist dabei in erster Näherung ein konstanter Wert, der der Literatur entnommen wird ($\mu=3-4$ mPas, [108, 109, 259]). In Kapitel 1.3.1.3 wurde erwähnt, dass die Viskosität des Blutes für kleine Gefäßradien eine Funktion des Gefäßdurchmessers ist. Die Längen des Startsegmentes und der Endsegmente sind wie die Radien ebenso gegeben, sodass die Strömungswiderstände dieser Segmente aus den geometrischen Parametern r und L berechnet werden können.

Man betrachtet nun zwei Segmente j_1 und j_2 mit dem selben Muttersegment i , wobei die Widerstände R_{j_1} und R_{j_2} der beiden Töchter bekannt seien. In einer ersten Annahme setzt man den Widerstand des Muttersegmentes R_i gleich dem Ersatzwiderstand der beiden parallel geschalteten Tochtersegmente in der elektrohydraulischen Analogie (Gl. 2.18):

$$R_i = \frac{1}{\frac{1}{R_{j_1}} + \frac{1}{R_{j_2}}}. \quad (2.12)$$

Beginnend bei den Endsegmenten, für die der Widerstand R_{end} bekannt ist, wird nun der komplette Gefäßbaum bis zum Startsegment durchlaufen und die Strömungswiderstände aller Segmente in dieser ersten Näherung berechnet. Man erhält somit einen Schätzwert R_{startS} für das Startsegment, für das der Widerstand bereits vom ACT-Datensatz gegeben ist (R_{start}). Die Gleichung 2.12 ist allerdings eine erste Annahme und skalierbar. Daher werden die ermittelten Schätzwerte so linear reskaliert, dass der Widerstand des Startpunktes mit dem vorgegebenen Wert R_{start} übereinstimmt. Als Randbedingung müssen natürlich die Widerstände der Endpunkte gleich bleiben. Es wird ein Skalierungsfaktor f_s definiert, um aus den unskalierten Widerständen R_{unskal} die korrekt skalierten R_{skal} zu bestimmen:

$$f_s = \frac{R_{start} - R_{end}}{R_{startS} - R_{end}}, \quad (2.13)$$

$$R_{skal} = (R_{unskal} - R_{end}) \cdot f_s + R_{end}. \quad (2.14)$$

Mit diesen Widerstandswerten werden nun die Radien der Segmente über Gleichung 2.11 bestimmt.

Ein allgemeiner Ansatz zur Berechnung von Radien ist die in der Literatur manchmal als *Murrays Gesetz* bezeichnete folgende Regel:

$$r_i^\gamma = r_{j1}^\gamma + r_{j2}^\gamma. \quad (2.15)$$

Hier ist γ ein dimensionsloser Parameter, für den in verschiedenen Publikationen unterschiedliche Werte (meist $2 \leq \gamma \leq 4$) diskutiert werden [175, 170, 291, 292, 293]. In der Originalarbeit von Murray wurde $\gamma = 3$ gesetzt [294].

Aus obiger Argumentation wird dieses Gesetz abgeleitet. Mit Gleichung 2.11 folgt aus Gleichung 2.12 für konstante Viskosität:

$$\frac{L_i}{r_i^4} = \frac{1}{\frac{r_{j1}^4}{L_{j1}} + \frac{r_{j2}^4}{L_{j2}}}. \quad (2.16)$$

Mit der Annahme eines konstanten Längen- zu Radienverhältnisses für alle Segmente wird $c = \frac{L}{r}$ gesetzt und es ergibt sich:

$$\frac{c}{r_i^3} = \frac{1}{\frac{r_{j1}^3}{c} + \frac{r_{j2}^3}{c}}. \quad (2.17)$$

Daraus folgt obiges Gesetz von Murray (Gl. 2.15) mit $\gamma = 3$.

2.3.5 Flussmodell

Nachdem der komplette Gefäßbaum im Zielvolumen der Leber erstellt wurde, wird in diesem Kapitel das Hagen-Poiseuille-Kirchhoff-Modell (HPK) zur Berechnung der Volumenströme innerhalb der Gefäßsegmente bei gegebener Druckdifferenz beschrieben. Dieses vereinfachte Modell basiert auf einigen Annahmen für das Fluid, die hier besprochen werden. Insbesondere resultiert daraus eine dreidimensionale Verteilung der Ströme in den homogen verteilten Endsegmenten im Zielvolumen. Adaptiert wird dieses Modell zum Ersten durch den bereits erwähnten Fåhræus-Lindqvist-Effekt für kleine Gefäßradien (Kap. 1.3.1.3) und zum Zweiten durch Umrechnen der Volumenstromverteilung auf Sphärenverteilung mittels 3D-Strömungssimulationen. Druckdifferenz, Fluss- und Sphärenverteilung können auch als relative Werte berechnet werden (auf 1 normiert), da im Anschluss an die Strömungssimulation die Flussverteilung bzw. die Verteilung der SIRT-Sphären auf die absolute Aktivität normiert wird, um die Aktivitätsverteilung zu erhalten (vgl. Kap. 2.3.6).

Zunächst werden die Annahmen des Modells erläutert (Kap. 2.3.5.1) bevor der eigentliche Algorithmus inklusive der Modellierung des Fåhræus-Lindqvist-Effektes vorgestellt wird (Kap. 2.3.5.2). Schließlich wird die 3D-SPH-Flusssimulation mit Sphären vorgestellt und deren Notwendigkeit begründet (Kap. 2.3.5.3).

2.3.5.1 Annahmen und Ausgangslage

Folgende Annahmen werden für das 1D-Strömungsmodell postuliert. Sie werden in vergleichbaren Modellen ebenso vorangestellt (vgl. [174]).

1. Die Strömung ist laminar.
2. Die Strömung ist statisch. Insbesondere sind alle geometrischen Parameter und der vorgegebene Druck konstant. Es wird mit einem Mittelwert des diastolischen und systolischen Druckwertes gerechnet.
3. Der statische Druck in allen Endpunkten ist gleich groß.
4. Das Fluid ist in erster Näherung homogen.
5. Das Fluid wird in erster Näherung als Newtonsches Fluid betrachtet, d. h. die Viskosität ist konstant.
6. Das Fluid ist inkompressibel.
7. Die einzige Quelle der Strömung ist der Ursprungspunkt des segmentierten Gefäßbaumes. Die einzigen Senken sind dessen Endpunkte. Ansonsten ist der Fluss bzw. seine Masse erhalten.

Es folgen einige Bemerkungen hierzu:

Zu Annahme 1: Für hinreichend kleine Geschwindigkeiten in gesunden Gefäßen d. h. ohne Stenosen oder Aneurysmen ist die Annahme einer laminaren Strömung realistisch [246], wie auch in Kapitel 1.4.1 dargelegt.

Zu Annahme 2 und 3: Es wird zwischen dem Startpunkt des Gefäßbaumes und seinen Endpunkten 80 Torr als mittleren Wert zwischen diastolischen und systolischen Druck angenommen (siehe Literaturwerte in Tab. 1.1). Dies bezieht sich auf den Druckunterschied zwischen Start- und Endpunkt des Gefäßbaumes. Der genaue Wert spielt für die relative Verteilung des Volumenstroms und der Sphären allerdings keine Rolle. Vergleichbares Vorgehen findet sich auch in Modellen der Literatur, in der die Leberarterie mit einem Blutdruck von 98 Torr angegeben wird [175]. Außerdem rechtfertigt die Autoregulation des Blutflusses über den Bayliss-Effekt (siehe Kap. 1.3.1.3) die Annahme statischer Strömung.

Zu Annahme 4 und 5: Blut ist ein inhomogenes Fluid, da es Konstituenten wie z. B. zelluläre Bestandteile enthält. Dies führt dazu, dass für kleine Gefäßradien die Viskosität nicht mehr konstant ist. Dieser Fåhræus-Lindqvist-Effekt wird in einer Adaption des Modells entsprechend berücksichtigt.

Zu Annahme 6 und 7: Aus der Inkompressibilität folgt mit der Erhaltung der Masse eine Konstanz der Massendichte und damit eine Erhaltung des Volumenstroms.

Es ergeben sich folgende Gesetzmäßigkeiten:

- Für jedes einzelne Segment ist das Gesetz von Hagen-Poiseuille anwendbar. Die dafür nötigen Parameter Segmentradius und -länge und die Viskosität sind gegeben.
- In der elektro-hydraulischen Analogie (Kap. 1.4.4) entspricht das Ohmsche Gesetz dem von Hagen-Poiseuille. Somit folgt mit den Annahmen 6 und 7 die Anwendbarkeit der Kirchhoffschen Regeln zur Berechnung physikalischer Größen der Strömung in geometrisch miteinander verbundenen Gefäßabschnitten.

2.3.5.2 Algorithmus des Hagen-Poiseuille-Kirchhoff-Modells

Widerstände. Zunächst werden die Strömungswiderstände R_i für alle Segmente i bestimmt:

$$R_i = \frac{8\mu(r_i)L_i}{\pi r_i^4}, \quad \mu : \text{dynamische Blutviskosität}, \quad L: \text{Segmentlänge.} \quad (2.18)$$

Es sei angemerkt, dass die dynamische Viskosität hier eine Funktion des Radius ist, und dies entsprechend adaptiert wird (siehe Abschnitt *Viskosität*).

Mittels der Regeln von Kirchhoff (Kap. 1.4.4) und obiger Annahme 7, der Erhaltung des Volumenstroms zwischen dem Startpunkt und den Endpunkten, wird für alle Sektionen i , also allen unverzweigten, in Reihe geschalteten Segmente, ein Ersatzwiderstand R_{ersR} berechnet, welcher von einem Knotenpunkt (d. h. Verzweigungs-, Start- oder Endpunkt) zum nächsten reicht:

$$R_{ersR} = \sum_i R_i. \quad (2.19)$$

Die Widerstände betreffend besteht der Baum folglich nur noch aus binär verzweigten Sektionen ohne weitere Untergliederung. Dies ist für die mittels CCO generierten Gefäßbäume bereits der Fall (die Begriffe *Segment* und *Sektion* sind dann äquivalent), jedoch nicht notwendigerweise für die aus den ACT-Daten segmentierten Gefäße.

Mit obiger Annahme 3 gleichen Druckes in allen Endpunkten werden weitere Ersatzwiderstände berechnet. In der elektro-hydraulischen Analogie werden diese Endpunkte im Kapillarbett somit als *geerdet* bezeichnet und betrachtet. Greift man zwei dieser Endsektionen heraus, welche die selbe Muttersektion i haben, sind diese bezüglich ihrer Druckverhältnisse parallel geschaltet. Der Ersatzwiderstand R_{ersP_i} dieser beiden Sektionen j_1 und j_2 errechnet sich nach Kirchhoff dann zu:

$$R_{ersP_i} = \frac{1}{\frac{1}{R_{j_1}} + \frac{1}{R_{j_2}}}. \quad (2.20)$$

Der Ersatzwiderstand R_{ersP_i} ist wiederum in Reihe geschaltet mit der Muttersektion i , so dass gemäß Kirchhoff wieder ein Ersatzwiderstand berechnet wird:

$$R_{ersR'} = R_{ersR_i} + R_{ersP} = R_{ersR_i} + \frac{1}{\frac{1}{R_{j_1}} + \frac{1}{R_{j_2}}}. \quad (2.21)$$

Dieser ist nun der Ersatzwiderstand der Muttersektion i inklusive ihrer beiden Tochtersektionen j_1 und j_2 . Sukzessive werden so beginnend bei den Endsektionen die Abwärtswiderstände aller Knotenpunkte berechnet, welche für den folgenden Schritt nötig sind. Als Abwärtswiderstand wird dabei ein Strömungswiderstand eines kompletten Unterbaumes des Gefäßbaumes von einem bestimmten Knotenpunkt stromabwärts bezeichnet. Somit werden stets im Wechsel ein Parallelwiderstand und ein Reihenwiderstand berechnet. Der Parallelwiderstand ist dabei der Ersatzwiderstand

zweier Unterbäume mit gleicher Muttersektion. Der Reihenwiderstand ist dann der Ersatzwiderstand dieses Parallelwiderstandes und der entsprechenden Muttersektion, resultierend in einem Abwärtswiderstand eines neuen Unterbaumes. Schließlich wird im letzten dieser Schritte auch der Strömungswiderstand des gesamten Gefäßbaumes berechnet.

Algorithmisch muss der Baum folglich sektionsweise durchlaufen werden. Es bietet sich die Tiefensuche an, beginnend bei der Ursprungssektion. Dabei wird im Programmcode bei einer aktuellen Sektion eine rekursive Methode aufgerufen, die nach Tochtersektionen sucht, und für jede Tochtersektion sich selbst aufruft. Sind keine Tochtersektionen vorhanden, geschieht nichts, außer dass die Abwärtswiderstände dieser Endsektionen per Definition mit deren Sektionswiderständen gleichgesetzt werden. Falls die Sektion Tochtersektionen enthält, wird (nach rekursivem Aufruf der Methode für die beiden Töchtersektionen) aus deren Abwärtswiderständen der Abwärtswiderstand der aktuellen Sektion mit den obigen Formeln berechnet. Da die Berechnung der Abwärtswiderstände erst nach dem rekursiven Methodenaufruf und deren Beendigung geschieht, ist garantiert, dass die benötigten Abwärtswiderstandswerte der Tochtersektionen bereits berechnet worden sind.

Volumenströme. Nun sind alle Werte bestimmt, die für die eigentliche Flussberechnung nötig sind. Dabei müssen für die Berechnung einer Verzweigung mit Muttersektion (i) und Tochtersektionen (j_1) und (j_2) folgende Größen gegeben sein:

- Widerstand der Muttersektion R_i .
- Abwärtswiderstand der Muttersektion R_i^A .
- Abwärtswiderstand der beiden Tochtersektionen $R_{j_1}^A$ und $R_{j_2}^A$.
- Druckdifferenz zwischen dem Startpunkt der Muttersektion und den Endpunkten Δp_i^A .
- Volumenstrom durch die Muttersektion \dot{V}_i .

Die Berechnung startet nun in der Ursprungssektion $i = 0$. Daher muss der Wert der gesamten Druckdifferenz vom Ursprungspunkt zu den Endpunkten Δp_0^A sowie der des gesamten Volumenstroms \dot{V}_0 gegeben sein. Alle benötigten Widerstandswerte wurden bereits in den vorangegangenen Berechnungsschritten ermittelt.

Es wird wieder eine Tiefensuche gestartet, wobei diesmal die Berechnung vor dem rekursiven Methodenaufruf durchgeführt wird, da alle Werte von der Muttersektion i stets bekannt sind und diejenigen der Tochtersektionen j_1 und j_2 berechnet werden. Folgende Rechenschritte werden ausgeführt:

1. Berechnung des Druckabfalls in der Muttersektion gemäß Hagen-Poiseuille:
 $\Delta p_i = R_i \cdot \dot{V}_i$.
2. Berechnung der Druckdifferenz in den Unterbäumen der Tochtersektionen, d. h. vom Verzweigungspunkt zu den Endpunkten gemäß Kirchhoffs Maschenregel: $\Delta p_{j_1}^A = \Delta p_{j_2}^A = \Delta p_i^A - \Delta p_i$.

3. a) Berechnung des Volumenstroms durch beide Tochtersektionen j_1 und j_2 gemäß Hagen-Poiseuille: $\dot{V}_j = \frac{\Delta p_j^A}{R_j^A}$.
 (Wegen Kirchhoffs Knotenregel muss dabei gelten: $\dot{V}_i = \dot{V}_{j1} + \dot{V}_{j2}$).
 b) Adaption des Modells: Bestimmung der Sphärenzahlen für beide Tochtersektionen \dot{K}_1 und \dot{K}_2 (siehe Ende Kap. 2.3.5.3).
4. Es wurde die Druckdifferenz zwischen dem Startpunkt der Tochtersektionen und den Endpunkten Δp_j^A sowie der Volumenstrom durch beide Tochtersektionen \dot{V}_j berechnet, sodass Schritte 1.-4. für beide Tochtersektionen wiederholt werden. Sind keine Tochtersektionen vorhanden, wird nichts weiter berechnet.

Im Resultat erhält man die Werte der eindimensionalen Volumenströme gemäß Hagen-Poiseuille und Kirchhoff in allen Sektionen und Segmenten, insbesondere in den Endsegmenten. Da diese im Raum lokalisiert sind, ist das Ergebnis eine räumliche Verteilung der Volumenströme in den Endsegmenten. Teilt man diese durch den Wert im Ursprungssegment, erhält man die relativen Volumenströme. Der zu Beginn abgeschätzte Druckwert vom Startpunkt zu den Endpunkten Δp_0^A spielt daher für die relative Volumenstromverteilung keine Rolle. Dies ist die Grundlage für die Berechnung der Aktivitätsverteilung in Kapitel 2.3.6.

Ein Testbaum mit kleiner Anzahl Segmenten wird manuell erstellt. Dabei werden die Punktkoordinaten, Segmentlängen und Radien eines asymmetrischen Baumes definiert. Eine manuelle Berechnung der Widerstände und Strömungsverhältnisse wird analog dem vorgestellten eindimensionalen Modell durchgeführt, sodass die Resultate der Computersimulation verifiziert werden können. Außerdem werden die geometrischen Parameter der Strömungsanalyse von Basciano et al. (2010) [295] verwendet, um die Ergebnisse dieser Publikation mit Resultaten der hier präsentierten Methode zu vergleichen.

Es sei hier angemerkt, dass das Modell noch keine SIRT-Sphären berücksichtigt. Verwendet man die so ermittelte Stromverteilung zur Berechnung der Aktivitätsverteilung, nimmt man an, dass sich die Sphären insbesondere an den Verzweigungen in gleicher Relation aufteilen wie die Volumenströme. Dies zu untersuchen ist Gegenstand der 3D-Fluidsimulation im folgenden Kapitel 2.3.5.3.

Viskosität. In der ersten Adaption dieses Modells wird die dynamische Viskosität als Funktion der Segmentradien betrachtet. Daher wird die Annahme 5 adaptiert. Ursache sind die Blutkonstituenten, die dazu führen, dass das Fluid bei genauer Betrachtung nicht homogen ist (Annahme 4). Die Abhängigkeit der Blutviskosität in Gefäßen von deren Querschnittsradius wird wie folgt modelliert (entnommen aus [109], vgl. Kap. 1.3.1.3). Für kleine Radien steigt die Viskosität logarithmisch an. Für $r > 300 \mu\text{m}$ ist sie konstant. Im Zwischenbereich, für den die Viskositätswerte weniger als 5% vom konstanten Wert abweichen, wurde eine lineare Funktion interpoliert. Die relative dynamische Viskosität $\mu_0(r) = \mu(r)/\mu(r = 300 \mu\text{m})$ ist in Gleichung 2.22 definiert und in Abbildung 2.12 dargestellt.

So wird in Gleichung 2.18 die Viskosität als Funktion des Radius berechnet. Untersuchungen zeigen, dass die Berücksichtigung des Fåhræus-Lindqvist-Effektes wichtig ist zur korrekten Vorhersage der Volumenstromverhältnisse in Blutgefäßen durch entsprechende Strömungsmodelle [245].

$$\begin{aligned} \mu_0(r) &= 0,191 \cdot \ln(1,7126 \cdot r[\mu m]) && \text{für } 4 \mu m \leq r < 90 \mu m, \\ \mu_0(r) &= 6,3 \cdot 10^{-4} \cdot r[\mu m] + 0,055 && \text{für } 90 \mu m \leq r < 150 \mu m, \\ \mu_0(r) &= 1 && \text{für } 150 \mu m \leq r. \end{aligned} \quad (2.22)$$

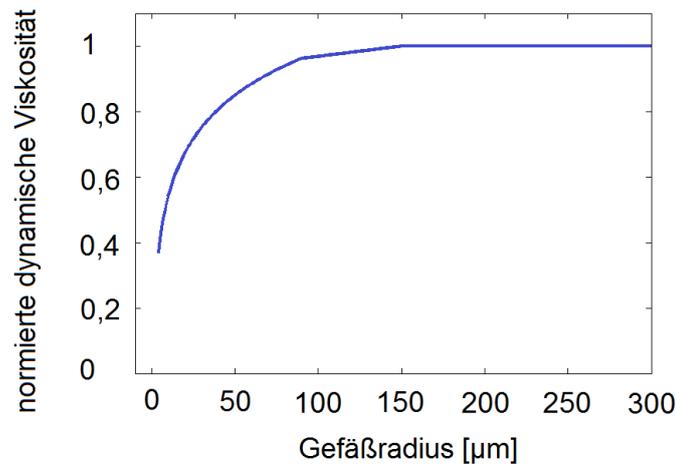


Abbildung 2.12: Normierte dynamische Blutviskosität $\mu_0(r)$ für kleine Blutgefäße.

2.3.5.3 3D-Fluidsimulation für eine Verzweigung

Vorüberlegung. Die Fragestellung am Ende des vorangegangenen Kapitels war, ob die Verteilung der Sphären des Blutes gleichzusetzen ist mit der Verteilung des Volumenstroms. Da am Ende eine relative Verteilung berechnet wird, wird zunächst wieder angenommen, dass sich 100% aller SIRT-Sphären im Startsegment befinden. Mit Annahme 7 gibt es keine anderen Senken außer die Endsegmente. Dies gilt auch für die SIRT-Sphären, da sie zu groß sind, um Gefäßwände zu passieren. Daher reduziert sich die Frage nach dem Verhalten und der Verteilung der Sphären auf die Frage, wie sie sich an einer Gefäßverzweigung mengenmäßig relativ aufteilen. Die exakte Trajektorie ist dabei insbesondere für den Bereich zwischen zwei Knotenpunkten uninteressant. Durch diese Simplifizierung wird das obige Hagen-Poiseuille-Kirchhoff-Modell mittels der nötigen Information über die relative Verteilung der Sphären an einer Verzweigung entsprechend adaptiert.

Es wird vermutet, dass der Gefäßwinkel bei der Aufteilung der Sphären eine entscheidende Rolle spielt. Grund dafür ist der Skimming Effekt, welcher bei stark abzweigenden Gefäßen beobachtbar ist. Es zeigt sich dabei, dass die Blutkonstituenten

vermehrt im weniger abzweigenden Gefäß verbleiben, so dass im Extremfall im stärker abknickenden Gefäß ausschließlich Blutplasma zu beobachten ist. Hintergrund dafür ist die Axialmigration der Konstituenten (siehe Kap. 1.3.1.3). In der Mitte der Rohrleitung verschwinden die Scherkräfte, wie in Kapitel 1.4.3 gezeigt, was für die Konstituenten energetisch günstiger ist. Es wird vermutet, dass sich dieses auch als Plasma-Skimming (abschöpfen, engl. *to skim*) bezeichnete Phänomen auf die SIRT-Sphären übertragen lässt, was in der Literatur bereits diskutiert wurde [151]. Dies soll anhand der 3D-Fluidsimulation mit der SPH-Methode mit mitschwimmenden Festkörpern bestätigt und quantifiziert werden.

Es drängt sich die Frage auf, warum nicht ein Ansatz verfolgt wird, in dem die 3D-SPH-Simulation für den kompletten Gefäßbaum verwendet wird. Es ist leicht ersichtlich, dass hierfür deutlich mehr Rechenleistung und -zeit nötig ist als für die 1D-Simulation. Ein solcher Ansatz wird für ähnliche Fragestellungen der Blutfluss-simulation in der Literatur ebenfalls nicht angewandt: entweder es werden 1D-Modelle verwendet, oder es werden im Falle der 3D-Blutfluss-simulation nur einige wenige Gefäßzweige, Stenosen oder Aneurysmen simuliert [245, 238, 259, 268, 253]. Dieser Aspekt wird in Kapitel 4.2.3.2 aufgegriffen.

Für die 3D-Fluidsimulation wird die SPH-Lösung des Software Development Kits PhysX 3.3.2 von Nvidia verwendet [277], da in dieser Version das Fluid und mit ihm wechselwirkende bewegliche Festkörper mit einer Zwei-Wege-Kopplung implementiert wurden. Das bedeutet, dass bei Kontakt nicht nur, wie bei älteren Versionen von PhysX, die Festkörper Impuls auf das Fluid übertragen können, sondern realistischere auch das Fluid an die Festkörper. Dies ist eine notwendige Bedingung, um das Verhalten der SIRT-Sphären innerhalb des Fluids korrekt simulieren zu können.

Ein alternativer Versuch wurde unternommen, die 3D-Fluidsimulation mit dem in Blender integrierten Fluid-Simulationssystem basierend auf der SPH durchzuführen, um zu testen, welche Software die geeignetere ist.

Geometriedefinition. Es werden verschiedene Strukturen von Verzweigungen digital produziert. Sie basieren auf einem Netz (engl. *mesh*) von miteinander verbundenen Punkten. Durch Triangulation sind dabei kleine Dreiecke definiert, welche in der Summe eine beliebig geformte Fläche erzeugen. Für das 3D-Modell werden mehrere aus drei zusammenhängenden Rohrstücken bestehende Mesh-Strukturen erzeugt, welche in Y-Form eine Verzweigung mit einem Muttersegment und zwei Tochtersegmenten darstellen.

Nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille sind der Radius r der Rohrleitung und dessen Länge L die einzigen geometrischen Parameter, die den Volumenstrom einer laminar strömenden viskosen Flüssigkeit durch das Rohr bei gegebenem Druck Δp bestimmen. Das Wissen über die Axialmigration und den Plasma-Skimming-Effekt führt zur Vermutung, dass der Abknickwinkel α eines Tochtersegmentes gegenüber dessen Muttersegment ebenfalls einen Einfluss auf die Verteilung der Sphären hat. Um dies zu bestätigen werden mehrere 3D-Meshs bestehend aus drei zylinderförmigen Rohren erstellt, die im mittleren Verzweigungsbereich glatt miteinander ver-

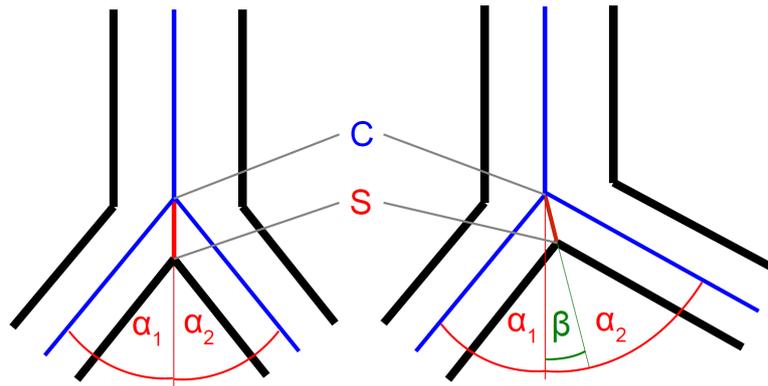


Abbildung 2.13: Geometrie der Verzweigung mit zentralem Verzweigungspunkt C , Separationspunkt S und dem Parameter der Symmetrie β . Links: symmetrisch $\alpha_1 = \alpha_2$. Rechts: asymmetrisch $\alpha_1 \neq \alpha_2$.

knüpft sind. Die zentralen Symmetrieachsen aller drei Rohre schneiden sich in einem Punkt C und liegen in einer Ebene E , um störende Einflüsse zusätzlicher Abknickwinkel zu minimieren. Der Separationspunkt S wird dann so positioniert, dass der in der Ebene E liegende Vektor \vec{CS} mit der Zentralachse des Muttersegmentes den Winkel β in Richtung des Tochtersegmentes mit dem größeren Abknickwinkel α aufspannt. Zur Definition von β und S siehe auch Abbildung 2.13.

Die beiden Abknickwinkel der Tochterrohre gegenüber dem Mutterrohr seien α_1 und α_2 . Der Separationspunkt S ist als Punkt in der Ebene E auf dem Mesh mit minimalem Abstand zu C definiert. Hier separiert sich das Mesh der beiden Tochtersegmente am unteren Bereich der Verzweigungsregion. Für asymmetrische Verzweigungen mit $\alpha_1 \neq \alpha_2$ liegt S nicht auf der Symmetrieachse des Muttersegmentes sondern in Richtung des Tochtersegmentes verschoben, welches den größeren Abknickwinkel hat. Um dies zu quantifizieren, wird ein Winkel β mittels der Differenz der beiden Winkel α_1 und α_2 wie folgt definiert:

$$\beta = \frac{|\alpha_1 - \alpha_2|}{2}. \quad (2.23)$$

Geometrien für Werte von $\beta = 0^\circ$ bis $\beta = 35^\circ$ in Schritten von 5° werden produziert. Der maximale Unterschied der Abknickwinkel ist folglich 70° z. B. für $\alpha_1 = 10^\circ$ und $\alpha_2 = 80^\circ$. Um zu garantieren, dass die Strömungsunterschiede ausschließlich vom Winkel abhängen, werden die Segmentradien und -längen konstant und für beide Töchter gleich gehalten. Die Simulationsparameter der SPH wie die Anfangsgeschwindigkeit der Partikel, die Druckdifferenz, die Wandreibung und die Fluidviskosität werden ebenfalls konstant gehalten. Die Geometriedefinition der Meshs wird in Blender dargestellt (vgl. Abb. 2.14) und im STL-Format exportiert. Dieses wird im C++ Softwarecode von PhysX importiert.

Um einen kontinuierlichen Zustrom von Fluid- und SIRT-Partikeln durch das Muttersegment zu gewährleisten, wird an dessen oberen Ende ein Trichter aufgesetzt.

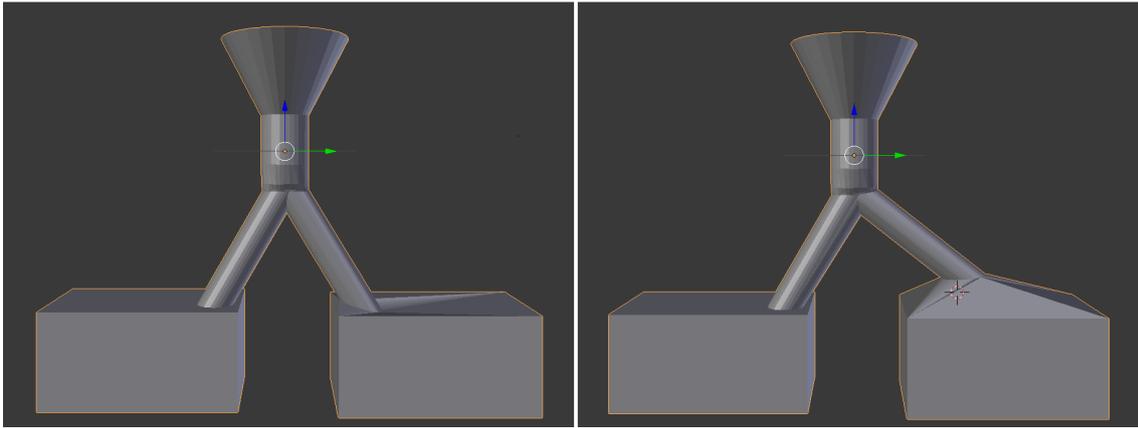


Abbildung 2.14: Exemplarisches Mesh der Geometrie der Verzweigung erzeugt mit der Software Blender. Links: symmetrisch $\alpha_1 = \alpha_2$. Rechts: asymmetrisch $\alpha_1 \neq \alpha_2$.

Als Basisgeometrie der drei Rohre werden Zylinder erzeugt und im Anschluss zu einem Objekt verbunden. Die fehlenden Zwischenstücke im Übergangsbereich der drei Rohrstücke in der Mitte werden interpoliert. Es wird darauf geachtet, dass alle Wände glatt und stetig verlaufen. Gegebenenfalls wird die Wandgeometrie durch manuelles Verschieben einzelner Punkte (im *edit mode*) entsprechend angepasst. Der Durchmesser des Mutterrohres der Verzweigung beträgt $600 \mu\text{m}$ und der der Tochterrohre $475 \mu\text{m}$, was sinnvolle Werte für kleine Arterien in der Leber darstellen.

Da das Programm am Ende die Menge des Fluids und der Sphären messen soll, werden diese im Ausflussbereich der Tochtersegmente in einem Gefäß aufgefangen, damit sie sich nicht wieder vermischen. So wird nach Beendigung der Simulation über einen simplen Vergleich der Koordinaten aller Punkte ermittelt, welche Menge n Fluid bzw. Sphären in den linken (n_1) und den rechten Ast (n_2) geflossen sind. Der Quotient der Werte beider Äste wird mit $\nu_F = n_1/n_2$ für das Fluid bzw. $\nu_K = n_1/n_2$ für die SIRT-Kügelchen bezeichnet. Dabei wird stets $\alpha_1 \leq \alpha_2$ vorausgesetzt. Jede Simulation wird 10 mal wiederholt, um den statistischen Fehler zu bestimmen.

Strömungssimulation. Beim Implementieren der Strömungssimulation stellt sich die Frage, ob die Schwerkraft auf die Festkörper und damit der Auftrieb simuliert werden soll. Zur Beantwortung dieser Frage wird die durch die Schwerkraft verursachte Auftriebskraft der SIRT-Sphären innerhalb des Blutes und die daraus resultierende Geschwindigkeit im zähen Fluid berechnet. Die Differentialgleichung der Bewegung eines dieser Sphären mit Radius r und Volumen $V = \frac{4}{3}\pi r^3$ in einer statischen viskosen Flüssigkeit enthält die Gewichtskraft F_G mit $g = 9,81 \text{ m/s}^2$, die Auftriebskraft F_A und die Reibungskraft nach Stokes F_R :

$$m\dot{v}(t) = F_G + F_A + F_R = \rho_S V g - \rho_B V g - 6\pi r \mu v(t). \quad (2.24)$$

Dabei sind ρ_S und ρ_B die Massendichten des Sphärenmaterials und die des Blutes. Die Sinkgeschwindigkeit v_S ist jene, welche sich nach Einstellen des Kräftegleichgewichtes ergibt. Somit wird die Differenzialgleichung wie folgt gelöst:

$$\begin{aligned} m\dot{v} = 0 &= (\rho_S - \rho_B)Vg - 6\pi r\mu v_S, \\ \Rightarrow v_s &= \frac{2(\rho_S - \rho_B)gr^2}{9\mu}. \end{aligned} \quad (2.25)$$

In dieser Gleichung bedeutet eine negative Sinkgeschwindigkeit, dass die Sphärenmaterialdichte ρ_S kleiner ist als die des Blutes ρ_B . Die Richtung der Geschwindigkeit wäre so der Schwerkraft entgegengesetzt. Für die sehr kleinen Sphären mit $r \approx 25 \mu\text{m}$ erhält man folglich für die Sinkgeschwindigkeit etwa $270 \mu\text{m/s}$. Das bedeutet, dass die Bewegung des Fluids selbst (ca. 1 mm/s bis 50 mm/s in Arteriolen und Arterien, siehe Tab. 1.1) und somit die Konvektion der Sphären mit dem Fluid wesentlich größer ist als ihre Sinkgeschwindigkeit. Daher können in guter Näherung gravitative Effekte auf die Sphären in der Simulation vernachlässigt werden. Es ist deshalb anzunehmen, dass die Sphären sich bis auf die erwähnte Axialmigration an das Geschwindigkeitsfeld des Fluids anpassen.

Dennoch wurde getestet, ob die Berücksichtigung der Gravitation einen Einfluss auf das Ergebnis der Simulation hat.

Für die Simulation selbst werden zu Beginn sowohl Fluidteilchen als auch die kugelförmigen Festkörper (SIRT-Sphären) am oberen Ende des Muttersegmentes erzeugt. Dabei werden sie im Querschnitt des Segmentes homogen aber in zufälliger Anordnung verteilt. Die Sphären werden eine kurze Zeit später als die Fluidteilchen ca. drei Sphärendurchmesser weiter stromabwärts positioniert, sodass das strömende Fluid die Sphären vollständig umschließt. Die Fluidteilchen werden zu Beginn mit einer Anfangsgeschwindigkeit in Richtung Verzweigung erzeugt, welche etwa der Hälfte der resultierenden Maximalgeschwindigkeit in der Mitte des Rohres entspricht. Ein Kraftfeld wird implementiert, das den vorgegebenen Druck simuliert.

Es werden die Parametereinstellungen der PhysX-SPH-Simulation für die Simulation von Wasser verwendet [277]. Die Werte sind relative Werte und haben PhysX-intern keine physikalische Dimension. Die wesentlichen Parameter sind in Tabelle 2.4 aufgelistet. Für den Parameter *stiffness* sind Werte zwischen 1 und 200 empfohlen. Da das untersuchte Fluid inkompressibel sein soll, wird ein großer Wert verwendet. Sinnvolle Werte für die Viskosität werden im Bereich zwischen 5 und 300 angegeben, wobei niedrige Werte das Verhalten der Partikel wasserähnlich erscheinen lassen. Da hier Blut untersucht wird, wird ein leicht höherer Wert gewählt. Gleitreibung wird auf das Maximum gesetzt, um die Randbedingung zu realisieren, in der alle Partikel direkt an der Wand verschwindende Geschwindigkeit haben.

Der Parameter *restParticleDistance* wird in der SPH-Methode als Größe der Fluidpartikel betrachtet und legt den Wert der Glättungslänge (engl. *smoothing length*) fest. Durch diese werden viele physikalische Größen des Fluids, insbesondere auch der mittlere Fluidteilchenabstand bestimmt. So muss bei der Wahl der geeigneten

PhysX-Parameter	Wert	Bedeutung
maxParticles	10.000	Anzahl simulierter Fluid-Partikel.
dtime	0,01	Zeitschritt der Integration [s].
maxMotionDistance	5	Maximal zurückgelegte Wegstrecke eines Partikels innerhalb eines Zeitschritts. Beeinflusst Rechenaufwand und -präzision.
damping	0	Dämpfungswert, der 0 gesetzt werden soll, wenn wasserähnliche Fluide verwendet werden.
particleMass	0,5	Partikelmasse für Wechselwirkung mit Festkörper.
restOffset	0,25	Minimal erlaubter Abstand zu Festkörper.
contactOffset	0,5	Abstand, bei dem Kontakte zwischen Fluidteilchen und Festkörpern erzeugt werden.
restitution	0,3	Restitutionskoeffizient bei Kollision mit Festkörper.
dynamicFriction	1,0	Gleitreibung auf Festkörper.
staticFriction	1,0	Haftreibung auf Festkörper.
restParticleDistance	0,5	Partikelgröße.
stiffness	200	Kompressibilität.
viscosity	50	Viskosität.

Tabelle 2.4: Simulationsparameter in PhysX zur Definition des Fluids. Die wesentlichen SPH-Parameter sind die letzten drei. Die Bedeutungen der Parameter sind zu finden im Benutzerhandbuch, welche in jeder Installation integriert ist und online zur Verfügung steht [296].

Glättungslänge einerseits berücksichtigt werden, dass diese klein genug ist, um das Verhalten des Fluids korrekt zu beschreiben. Die geometrischen Strukturen, mit denen das Fluid in Kontakt tritt, müssen größere räumliche Ausdehnung und Abstände aufweisen als die Glättungslänge. Eine geringere Teilchengröße führt zu einer größeren Teilchenzahl bei der Simulation des selben Fluidvolumens. Dies hat bei gleicher Rechenleistung eine längere Rechenzeit zur Konsequenz. Einige Testdurchläufe mit unterschiedlichen Fluidteilchengrößen in Relation zur Sphärengröße werden durchgeführt. Ist die Glättungslänge zu groß, so wird die Simulation instabil. Es wird eine Fluidteilchengröße definiert, die klein genug für stabile Simulationen ist.

Zielsetzung. Zur Analyse werden zudem drei Konsistenzüberprüfungen durchgeführt:

1. Die Simulation wird in einem ersten Test ohne Sphären durchgeführt. Die Verteilung des Fluids muss dann gleich sein mit der entsprechenden Verteilung des Fluids mit Sphären. In diesem Fall ist es somit möglich, das 1D-Modell zu adaptieren, da es auf der Berechnung des Volumenstroms \dot{V} des Gesetzes von Hagen-Poiseuille beruht, in dem die laminare Fluidströmung als solches ohne

Konstituenten betrachtet wird. Ändert die Zugabe der Sphären den Volumenstrom des Fluids, darf die Adaption so nicht angewandt werden.

2. Bei symmetrischer Geometrie, insbesondere $\alpha_1 = \alpha_2$ d. h. $\beta = 0$, ist das zu erwartende Resultat eine 50%/50% Aufteilung auf beide Tochtersegmente. Dies muss sowohl für das Fluid als auch für die Sphären gelten, d. h. $\nu_F = 1$, $\nu_K = 1$.
3. Des Weiteren wird zur Verifikation der Simulation die Geschwindigkeitsverteilung im Rohr bestimmt, welche die bekannte paraboloidische Form aufweisen muss (Gl. 1.69).

Die Berechnungen der ersten beiden Punkte werden zur Bildung der Mittelwerte und Standardabweichungen 10 mal wiederholt. Als Resultat erhält man schließlich die relative Verteilung der Fluidpartikel ν_F und der sphärischen Festkörper ν_K im rechten gegenüber dem linken Zweig. Um statistische Schwankungen zu analysieren wird die Simulation für jede Verzweigungsgeometrie ebenfalls 10 mal wiederholt, wobei jeweils mit unterschiedlichen Anfangswerten des Zufallsgenerators beim initialen Platzieren der Teilchen in der Startebene gerechnet wird.

Letztendlich wird die zweite Adaption des HPK-Modells nach Konsistenzüberprüfung wie folgt angewandt: Aus den Resultaten der 3D-SPH-Simulation wird eine Funktion $\nu_K(\beta)$ definiert (siehe Kap. 3.2.5.4). Bei der Berechnung des Volumenstroms zweier Tochtersegmente im HPK-Modell werden anhand der Positionsdaten der beteiligten Segmentpunkte die Abknickwinkel α_1 und α_2 und damit β bestimmt. Nachdem zunächst die Volumenströme \dot{V} berechnet werden, welche das Verhältnis des Fluids ν_F bei Verzweigung bestimmen, werden diese durch den Faktor $\nu_K(\beta)$ in relative Sphärenströme \dot{K} umgerechnet (Punkt 3.b im Algorithmus des Modells, Kap. 2.3.5.2). Daher erhält man eine lokalisierte Verteilung der relativen Sphärenzahlen $\dot{K}(\vec{x})$ im Zielvolumen der SIRT. Aufgrund des Zufallscharakters im CCO-Algorithmus werden zur Beurteilung der Schwankungsbreite 10 Verteilungen erzeugt.

2.3.6 Berechnung der Dosisverteilung

Ausgangspunkt der Dosisberechnung ist die relative Verteilung der Sphären $\dot{K}(\vec{x})$ im Zielvolumen, welche in der Strömungssimulation in Kapitel 2.3.5 berechnet wurde. Die gesamte Anzahl N an abgegebenen Sphären wird über die applizierte Aktivität A_N und die bekannte Aktivität pro Sphäre A_S berechnet:

$$N = \frac{A_N}{A_S}. \quad (2.26)$$

Ebenso wird die Aktivitätsverteilung $A(\vec{x})$ ermittelt:

$$A(\vec{x}) = A_N \cdot \dot{K}(\vec{x}). \quad (2.27)$$

Jede Sphäre erzeugt eine einzelne radiale Dosisverteilung. Diese ist für β^- -Strahlung aus der Literatur bekannt als Gesetz von Russell [297, 298, 299]:

$$D'(\hat{r}) = k \cdot \frac{A_s}{\hat{r}^2} \cdot \left(1 - \frac{\hat{r}}{l}\right) \quad \text{für } 0 < \hat{r} < l. \quad (2.28)$$

Dabei ist $D'(\hat{r})$ die Dosis im Abstand \hat{r} vom Sphärenmittelpunkt, $l = 8 \text{ mm}$ ist die effektive Reichweite der Elektronen und $k = 989 \frac{\text{Gy} \cdot \text{mm}^2}{\text{MBq}}$ ist eine empirische Konstante. Die gesamte Dosisverteilung wird durch Summation der Dosiskerne aller Sphären berechnet. Dies entspricht einer Faltung der Aktivitätsverteilung $A(\vec{x})$ mit dem Dosiskern $DK(\vec{x})$:

$$DK(\hat{r}) = \frac{k}{\hat{r}^2} \cdot \left(1 - \frac{\hat{r}}{l}\right) = D'(\hat{r}) \cdot \frac{1}{A_s}, \quad (2.29)$$

$$\begin{aligned} D(\vec{x}) &= A(\vec{x}) * DK(\vec{x}) \\ &= A_N \cdot \dot{K}(\vec{x}) * DK(\vec{x}) && \text{(mit Gl. 2.27),} \\ &= A_N \cdot \dot{K}(\vec{x}) * D'(\vec{x}) \cdot \frac{1}{A_s} && \text{(mit Gl. 2.29),} \\ &= N \cdot \dot{K}(\vec{x}) * D'(\vec{x}) && \text{(mit Gl. 2.26).} \end{aligned} \quad (2.30)$$

Ein kumulatives Dosis-Volumen-Histogramm (hier kurz: DVH) ist eine in der Strahlentherapie häufig benutzte Darstellung zur Charakterisierung erzeugter Dosisverteilungen in einem vorgegebenem Volumen. Ein Punkt der Kurve bezieht sich auf ein Volumenanteil, welcher die entsprechende Dosis oder mehr erhält.

2.3.7 Vergleich mit PET-Daten

Der PET-Datensatz wurde unmittelbar nach der SIRT-Intervention aufgenommen. Die Aufnahmezeit betrug ca. 45 min. Die Grauwerte der Bilddaten werden als Relativwerte betrachtet, da die Verteilung mit der berechneten Verteilung aus Kapitel 2.3.5.3 verglichen wird, die ebenso eine relative Verteilung der SIRT-Sphären darstellt (vgl. Gl. 2.30).

Die Auflösung der Bilddaten beträgt 2,04 mm innerhalb einer Tomografieschicht. Der Schichtabstand ist 3 mm. Für einen Vergleich mit den berechneten Resultaten des Modells wird die Auflösung mit einer Spline-Interpolation angeglichen und eine Bildregistrierung durchgeführt. Charakteristische Werte des Flussmodells und der Dosisverteilung werden mit theoretischen Werten bzw. Werten aus der Literatur verglichen.

2.3.8 Analyse der Datenqualität

Die bis hierher erstellten Verteilungen werden quantitativ verglichen. Zwei verschiedene Methoden werden verwendet und im Folgenden vorgestellt.

Index γ . Der Index γ basiert auf einem Kriterium, das zur Analyse der Korrelation zweier Dosisverteilungen in der Strahlentherapie verwendet wird [300]. Es vergleicht zwei Verteilungen a und b Punkt für Punkt, in dem es nicht nur den Werteunterschied, sondern auch räumliche Abweichungen berücksichtigt.

Zunächst werden zwei Parameterwerte ΔB und Δx vorgegebenen, die die erlaubte Abweichung der Bildwerte $B(\vec{x})$ und der lokalen Verschiebung im Raum aufgrund der Bildregistrierung und möglichen anatomischen Veränderung im Zeitraum zwischen beiden Bildaufnahmen festlegen. Dann wird jeder Punkt der Verteilung danach eingeteilt, ob er dem Kriterium genügt oder nicht. Hierfür betrachte man den 4-dimensionalen Parameterraum Φ der drei räumlichen Dimensionen mit der Dimension der Bildwerte. Die Achsen seien physikalisch dimensionslos, da die räumlichen Werte durch Δx und die Bildwerte durch ΔB geteilt werden. Es wird die relative Abweichung Γ in diesem 4D-Vektorraum von einem Punkt der einen Verteilung in Position \vec{x}_a zu einem Punkt der anderen Verteilung mit Position \vec{x}_b mit den jeweiligen Bildwerten $B_a(\vec{x}_a)$ und $B_b(\vec{x}_b)$ bestimmt. Dies entspricht dem vektoriellen Abstand $|\vec{\phi}_a - \vec{\phi}_b|$ in Φ :

$$\vec{\phi}_a = \begin{pmatrix} x_{a1}/\Delta x \\ x_{a2}/\Delta x \\ x_{a3}/\Delta x \\ B_a(\vec{x}_a)/\Delta B \end{pmatrix}, \quad \vec{\phi}_b = \begin{pmatrix} x_{b1}/\Delta x \\ x_{b2}/\Delta x \\ x_{b3}/\Delta x \\ B_b(\vec{x}_b)/\Delta B \end{pmatrix},$$

$$\Gamma(\vec{x}_a, \vec{x}_b) = |\vec{\phi}_a - \vec{\phi}_b|$$

$$= \sqrt{\frac{(x_{a1} - x_{b1})^2}{\Delta x^2} + \frac{(x_{a2} - x_{b2})^2}{\Delta x^2} + \frac{(x_{a3} - x_{b3})^2}{\Delta x^2} + \frac{(B_a(\vec{x}_a) - B_b(\vec{x}_b))^2}{\Delta B^2}}.$$
(2.31)

Der Parameter $g(\vec{x}_a)$ wird definiert für einen Punkt der Verteilung a als das Minimum aller Werte von $\Gamma(\vec{x}_a, \vec{x}_b)$ für alle möglichen Punkte der anderen Verteilung b :

$$g(\vec{x}_a) = \min [\Gamma(\vec{x}_a, \vec{x}_b)] \quad \forall \quad \vec{x}_b. \quad (2.32)$$

Ein Punkt \vec{x}_a genügt dem Gamma-Kriterium, wenn $g(\vec{x}_a) \leq 1$. Anschaulich bedeutet dies, dass ein Punkt \vec{x}_a dem Kriterium genügt, wenn es einen Punkt $\vec{\phi}_b'$ im Parameterraum Φ gibt, der innerhalb oder auf dem Hyperellipsoid liegt, welches für ein gegebenes \vec{x}_a durch $\Gamma(\vec{x}_a, \vec{x}_b) = 1$ in Gleichung 2.31 definiert ist. Die Funktion $g(\vec{x}_a)$ wird auch als Gamma-Verteilung bezeichnet. Der Anteil der Punkte der Gamma-Verteilung, die dem Gamma-Kriterium genügen wird als γ -Index bezeichnet. Je größer der γ -Index ist, desto besser stimmen die beiden Verteilungen a und b überein. Sind die beiden Verteilungen exakt identisch, erhält man $\gamma = 1$.

Index ϵ . Bei der Schwellwert-Methode werden für die normierten Verteilungen Schwellwerte τ definiert, welche im Wertebereich der Bildfunktion B liegen. Für

die relativen Verteilungen gilt $0 \leq \tau \leq 1$. Will man beispielsweise Hotspots H der Dosisverteilung herausgreifen, so können diese definiert werden als Datenpunkte P_i , deren Bildwerte $B(P_i)$ den geeignet gewählten Schwellwert übersteigen, $H = \{P_i | \tau < B(P_i)\}$. Interessiert man sich für andere Regionen des Wertebereiches, so können allgemein zwei Schwellwerte τ_1 und τ_2 als untere und obere Grenze definiert werden, um entsprechende Punkte dieses Bereiches G zu markieren, $G = \{P_i | \tau_1 < B(P_i) < \tau_2\}$. Die so herausgegriffenen Punkte können nun als Grundlage eines Vergleichs der Verteilungen dienen. Ein Konformitäts-Index ϵ wird definiert als der Anteil der Punkte der Menge G_a der Verteilung a , für welche es einen Punkt an der selben Position der Menge G_b der Verteilung b gibt. Der Index beschreibt die Größe der Überlappung der herausgegriffenen Punktemenge in den zu vergleichenden Verteilungen. Wie bei der obigen Definition des γ -Indexes wird beim ϵ -Index aufgrund der fehlerbehafteten Bildregistrierung der Datensätze ebenso eine räumliche Abweichung, hier 2 Voxelbreiten, berücksichtigt.

3 Resultate

3.1 Granulares Material - Dosierwaage

3.1.1 Parameterdefinition

Die Simulationsparameter in Blender legen das Verhalten des Granulates in der Simulation fest. Sie werden so eingestellt, dass die zu messenden Fitparameter Böschungswinkel, Wandhaftreibung und die Scherkraftkoeffizienten der Wandreibung und der inneren Reibung im Rahmen der Messgenauigkeit mit denen des realen Experimentes übereinstimmen. Die Ergebnisse der Fitparameter werden in den folgenden drei Unterkapiteln präsentiert. Die Simulationsparameter werden beginnend bei einer beliebigen Einstellung iterativ angepasst, so dass nach und nach alle Fitparameter übereinstimmen.

3.1.1.1 Böschungswinkel

Das Ergebnis des Böschungswinkels von Hartweizengrieß im realen Experiment ist $\alpha_{exp} = 25,0^\circ \pm 1,6^\circ$. Nach Wahl der Simulationsparameter wird ein Böschungswinkel von $\alpha_{sim} = 23^\circ \pm 3^\circ$ gemessen. In diesem Fehlerbereich liegt der Messwert des realen Experimentes. Die Messungenauigkeit wird damit erklärt, dass der Schüttkegel keine perfekt glatte Oberfläche hat.

3.1.1.2 Wandreibung

Der Winkel des Versuchs zur Wandhaftreibung, bei der die Partikel anfangen auf der Oberfläche zu gleiten, beträgt für das reale Experiment $\phi = 25^\circ \pm 5^\circ$. Der Fehlerbereich dieses Wertes ist relativ groß. Dies liegt daran, dass die Partikel im Übergangsbereich zwischen Gleit- und Haftreibung teilweise zu unterschiedlichen Winkeln anfangen zu gleiten. Auch der simulativ erzeugte Messwert kann nicht mit einer wesentlich besseren Genauigkeit bestimmt werden, liegt aber stets im Fehlerbereich des experimentellen Wertes. Die Methode, den Winkel der Ebene zu bestimmen, für den die Partikel anfangen zu gleiten, ist daher nur bedingt geeignet, die Einstellung der Simulationsparameter bezüglich der Wandreibung festzulegen.

Tabelle 3.1 zeigt die Ergebnisse des Versuchs zur Analyse der Wandreibung mittels der Jenike Scherzelle für zwei verschiedene Vorgaben der Normalspannung. Der Bügel mit dem Scherdeckel ohne Zusatzgewichte hat hier eine Masse von 0,535 kg, wodurch die unrunde Masse für die Normalkraft zustande kommt. Die Zusatzgewichte haben je eine Masse von 1 kg.

Masse [kg]	$k_{W(exp)}$ [N s/m ³]	$k_{W(sim)}$ [N s/m ³]	$(k_{W(exp)} - k_{W(sim)}) / k_{W(sim)}$
3, 535	$(2, 24 \pm 0, 11) \cdot 10^7$	$(2, 29 \pm 0, 15) \cdot 10^7$	-2,0 %
4, 535	$(2, 88 \pm 0, 14) \cdot 10^7$	$(2, 95 \pm 0, 20) \cdot 10^7$	-2,4 %
5, 535	$(3, 55 \pm 0, 18) \cdot 10^7$	$(3, 52 \pm 0, 25) \cdot 10^7$	0,9 %

Tabelle 3.1: Ergebnis des Versuchs zur Analyse der Wandreibung mit der Jenike Scherzelle.

Der Quotient $k_W = \tau/v$ aus Tangentialspannung und Geschwindigkeit der oberen Scherzelle ist im Rahmen der Messgenauigkeit im realen Experiment gleich dem in der Simulation. Bezüglich der Eigenschaften der Wandreibung ist die Simulation folglich mit diesen Parametern an die realen Verhältnisse angepasst. Die Fehler werden in der Simulation durch Messungenauigkeiten bei der Ermittlung der Geschwindigkeit verursacht. Die Massen und damit die Kräfte werden exakt angegeben. Für die reale Messung wird ein Messfehler von 5 % angegeben, welcher aus Unge- nauigkeiten bei der Geschwindigkeitsvorgabe und bei der Kraftmessung resultiert.

3.1.1.3 Innere Scherkräfte

Die Messergebnisse des Versuchs zur inneren Reibung mit der Jenike Scherzelle sind in Tabelle 3.2 gezeigt. Hier hat der Bügel aufgrund eines leicht anderen Messaufbaus eine Leergewicht von 0,576 kg. Der Scherkraftkoeffizient k_G der inneren Scherkräfte des Granulates stimmt für verschiedene Normalspannungen in der Simulation mit dem Wert des realen Experimentes im Rahmen der Messgenauigkeit überein. Wie beim Versuch zur Wandreibung liegt der Messfehler hier bei ca. 5 %. Die Fehlerur- sachen sind die selben, da sich das Messprinzip nicht unterscheidet.

Masse [kg]	$k_{G(exp)}$ [N s/m ³]	$k_{G(sim)}$ [N s/m ³]	$(k_{G(exp)} - k_{G(sim)}) / k_{G(sim)}$
2, 576	$(4, 35 \pm 0, 22) \cdot 10^7$	$(4, 73 \pm 0, 25) \cdot 10^7$	-7, 9 %
3, 576	$(5, 93 \pm 0, 30) \cdot 10^7$	$(5, 63 \pm 0, 28) \cdot 10^7$	5, 4 %
4, 576	$(7, 26 \pm 0, 36) \cdot 10^7$	$(6, 92 \pm 0, 33) \cdot 10^7$	4, 8 %

Tabelle 3.2: Ergebnis des Versuchs zur Analyse der inneren Scherkräfte mit der Je- nike Scherzelle.

Die Materialeigenschaften wie die inneren Reibungskräfte aber auch die Effekte der Wandreibung werden durch die Simulation korrekt wiedergegeben. Es wurde ein Satz Simulationsparameter gefunden, welcher das Material Hartweizengrieß bezogen auf die für die Simulation der Dosierwaage nötigen Eigenschaften in der DEM korrekt beschreibt (siehe Tab. 3.3).

3.1.2 Experimentelle Validierung und weitere Untersuchungen

Nach erfolgreicher Anpassung der Simulationsparameter wird überprüft, inwieweit die Funktionalität des Systems in der Simulation abgebildet wird. Dazu ist es nötig

drag:	0,1	Luftwiderstandskoeffizient (vgl. c_L)
damping:	0,1	Dämpfungskoeffizient (vgl. c_D)
stiffness:	0,21	Definiert Breite des Potentials (vgl. S)
particle friction:	0,94	Reibungskoeffizient μ zwischen den Partikeln
collision damping:	0,97	Dämpfungskoeffizient im Potential (vgl. d_{dampH})
broken:	0,5	Einflussbereich des Potentials (vgl. r_{min}, r_{max})
wall friction:	0,80	Reibungskoeffizient μ Partikel-Innenwände
wall damping:	0,05	Reibungskoeffizient ν Partikel-Innenwände

Tabelle 3.3: Werte der Simulationsparameter in Blender nach Anpassung.

den Zweck des Systems, einen definierten Massenstrom zu produzieren, sowie andere beobachtbare Eigenschaften im realen Experiment zu analysieren und zu überprüfen, ob die Simulation diese Eigenschaften im Rahmen der Messfehler reproduziert. Die Ergebnisse dieser Validierungsmessungen werden im Folgenden präsentiert.

3.1.2.1 Massenstrom

Die Ergebnisse der Massenstrommessungen für die verschiedenen Winkelgeschwindigkeiten und unterschiedlichen Schraubengeometrien sind in Tabelle 3.4 dargestellt. Die Messfehler werden durch Bestimmen des Massenstroms für verschiedene Zeitpunkte im selben Schraubenwinkel ermittelt. Der Messwert wird in einem Zeitraum berechnet, in der das Schraubenrohr maximal mit Material gefüllt ist. Die Messzeit betrug im realen Aufbau ca. 2 bis 3 Minuten für alle Messungen und war abhängig von der Winkelgeschwindigkeit der Schraube. Der Füllvorgang der zu Beginn des Versuchs leeren Schraube dauerte jeweils etwa eine Minute. In dieser Zeit steigt der Massenstrom kontinuierlich an.

Nr.	Schraubentyp	ω [°/s]	\dot{m}_{exp} [g/s]	\dot{m}_{sim} [g/s]	$(\dot{m}_{exp} - \dot{m}_{sim}) / \dot{m}_{sim}$
1	symm. (E)	720	$2,50 \pm 0,15$	$2,60 \pm 0,18$	-3,8%
2	Referenz (A)	150	$0,202 \pm 0,021$	$0,212 \pm 0,015$	-4,7%
3	konisch (B)	300	$0,453 \pm 0,035$	$0,423 \pm 0,030$	7,1%
4	konisch (B)	150	$0,191 \pm 0,023$	$0,195 \pm 0,014$	-2,1%
5	Welle (D)	60	$0,077 \pm 0,008$	$0,071 \pm 0,005$	9,6%
6	Ganghöhe (C)	300	$0,544 \pm 0,021$	$0,438 \pm 0,031$	24,2%

Tabelle 3.4: Massenstrom \dot{m} für verschiedene Schrauben und Winkelgeschwindigkeiten ω .

Anhand der Messdaten wird geschlossen, dass der real gemessene Massenstrom durch die Simulation innerhalb der Messgenauigkeiten für die Messungen Nr. 1-5 gut reproduziert wird. Die maximale relative Abweichung beträgt 9,6% für Messung Nr. 5.

Die einzige Schraube, die größere Abweichungen zeigt, ist die mit kleiner werdender Ganghöhe (Messung Nr. 6). Die Ursache ist der gewählte DEM-Partikeldurchmesser von 1 mm in der Simulation. Er wurde an die konstante Ganghöhe aller anderen Schrauben angepasst. Die axiale Länge des Schaufelzwischenraumes beträgt etwa dem Sechsfachen eines Partikeldurchmessers. Dies garantiert einen guten Materialtransport durch die Schraube. Ein reduzierter Schaufelzwischenraum verursacht größere Totvolumina zwischen den Schaufeln, d. h. Volumina, welche nicht mit Material ausgefüllt sind. Dies bedingt einen geringeren Massenfluss. Um dieses Problem zu lösen, muss der Teilchendurchmesser reduziert werden. Daraus folgt allerdings ein größerer Rechenaufwand, da mehr Partikel zur Simulation des selben Volumens nötig sind. Die Ergebnisse der genaueren Analyse der notwendigen Teilchengröße zur korrekten Simulation werden in Kapitel 3.1.2.2 vorgestellt.

Zur Analyse der Linearität zwischen Massenstrom und Schraubengeschwindigkeit wird für alle Messergebnisse der Quotient gebildet und in Tabelle 3.5 aufgetragen. Es ist im Rahmen des Messfehlers für die Schrauben A-D ein konstanter Quotient festzustellen, wobei Schraube C, wie bereits in Tabelle 3.4, eine größere Abweichung zeigt. Schraube E hat aufgrund ihrer größeren Ganghöhe und dem damit verbundenen größerem Zwischenvolumen einen größeren Auswurf pro Schraubenumdrehung.

Nr.	Schraubentyp	ω [°/s]	\dot{m}_{exp}/ω [g/U]
1	symmetrisch (E)	720	$1,250 \pm 0,075$
2	Referenz (A)	150	$0,485 \pm 0,050$
3	konisch (B)	300	$0,544 \pm 0,042$
4	konisch (B)	150	$0,458 \pm 0,055$
5	Welle (D)	60	$0,462 \pm 0,048$
6	Ganghöhe (C)	300	$0,653 \pm 0,025$

Tabelle 3.5: Quotient aus Massenstrom und Schraubengeschwindigkeit für verschiedene Schrauben und Winkelgeschwindigkeiten ω .

Die relativen Fehler der Messwerte betragen für das reale Experiment 4% bis 12% und für die Simulation etwa 6% bis 8%. Gründe für die Messungenauigkeiten sind zum einen statistische Schwankungen, welche durch die körnige und partikuläre Struktur des Materials entstehen. Im Ausfluss, also an der Stelle, wo die Differenzmessung des Massenstroms erfolgt, bilden sich für kurze Zeiten leichte Materialklumpen und Überhänge bedingt durch die Wechselwirkung der Teilchen untereinander. Die Teilchen fallen daher diskontinuierlich über die Kante. Dies verursacht statistische Schwankungen in den Massendifferenzen, welche sich in den Wert des Massenstromes fortpflanzen. Dieser Sachverhalt gilt sowohl für das reale Experiment als auch für die Simulation.

Für die reale Messung gilt zudem, dass mechanische Schwingungen trotz Schwingungsdämpfer die präzise Messung der Waage stören können. Es wurde während

der Messung darauf geachtet, Störquellen zu minimieren. Dazu gehörte ein sauberes Laufen des Motors, der manchmal ins Stocken geriet (in diesem Fall musste die Messung wiederholt werden) sowie der Schraube im Rohr. Das Verhalten der Experimentatoren war auch entscheidend für eine möglichst störungsfreie Messung. Beispielsweise müssen Berührungen des Tisches oder gar des Aufbaus vermieden werden und keine oder vorsichtige Schritte getan werden, um Schwingungen nicht über den Boden zu übertragen. Aus diesem Grunde sind die Messfehler etwas größer als für die Simulation, weil hier solche Störungen ausgeschlossen werden können.

3.1.2.2 Partikelgröße

Wie im vorigen Kapitel bereits erwähnt, hängt der Massenstrom in der Simulation von der gewählten DEM-Partikelgröße ab. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 3.1 gezeigt. Die Messungen wurden mit der Referenzschraube (A) bei $\omega = 150^\circ$ durchgeführt. Die Messfehler sind die Standardabweichungen für jeden Messpunkt und sind in Form der Fehlerbalken aufgetragen. Zusätzlich ist der entsprechende Wert aus dem realen Versuch mit Fehlerangabe aufgetragen. Die simulierten Daten für einen Partikelradius von 0,77 mm oder kleiner zeigen eine gute Übereinstimmung mit dem experimentell ermittelten Wert. Folglich ist der mittlere Massenstrom in diesem Bereich kleiner Partikel im Rahmen der Messgenauigkeit konstant, fällt allerdings für größer werdende Partikel schnell ab. Der Partikelradius, ab dem die Partikel zu groß sind, liegt im Bereich zwischen 0,77 mm und 1,15 mm. Für Radien ab 1,5 mm ist gar kein Massendurchstrom mehr zu messen.

Dieses Ergebnis zeigt, dass der zuvor gewählte Partikelradius von 0,5 mm ein sinnvoller Wert hinsichtlich Genauigkeit und Rechenaufwand der Simulation darstellt.

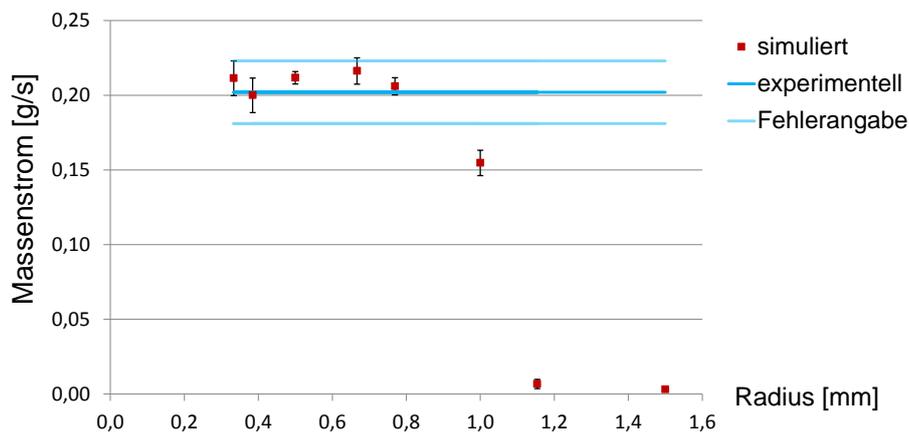


Abbildung 3.1: Massenstrom aufgetragen über Partikelradius r .

Linie: Messwert aus dem realen Experiment (mit Fehlerbereich).

Punkte: simulierte Daten.

3.1.2.3 Qualitative Betrachtungen

Sowohl im realen als auch im simulierten Versuch wird ein leicht pulsierendes Ausfließen des Granulates beobachtet, also ein Massenstrom als Funktion der Zeit $\dot{m}(t)$. Dies wird verursacht durch die Schraubengeometrie, welche am Ausflussende nicht rotationssymmetrisch ist (vgl. Abb. 2.8). Das bedeutet, die Schaufel hat für unterschiedliche Rotationswinkel unterschiedliche Distanzen zum Ausflussquerschnitt. Aufgrund der Schwerkraft fallen am Ende des Rohres die höheren Partikel im Rohr über die darunter liegenden zuerst aus dem Ausfluss heraus, wodurch ein kleiner Abhang im Material entsteht. Im unteren Bereich des Schraubenrohres befindet sich daher mehr Granulat. Dieses wird aus dem Ausfluss hinausgeschoben, wenn das Schaufelende den entsprechenden Winkel im unteren Bereich erreicht. Da im oberen Teil des Rohres weniger Material ist, befördert das Schaufelende in dieser Phase einer Schraubenumdrehung weniger Material aus dem Rohr. Dadurch entsteht das beschriebene schubweise Ausfließen des Materials.

Der periodisch ausfließende Massenstrom, dessen Periodendauer dem der Schraubenumdrehung von 2,4 s bei $\omega = 150^\circ$ entspricht, ist in Abbildung 3.2 für experimentelle und simulierte Daten aufgetragen. Im Rahmen der Messgenauigkeit ist eine gute Übereinstimmung festzustellen. Dies bestätigt die Vermutung, dass der periodische Auswurf durch die Schraubendrehung selbst verursacht wird und erweitert die Validierung der Simulation um einen weiteren Aspekt. Die Amplitude liegt bei ca. 30 % des Mittelwertes und ist vergleichbar mit Resultaten aus der Literatur [19].

Aufgrund der Rotationsbewegung der Schraube wird das Granulat auf der Seite,

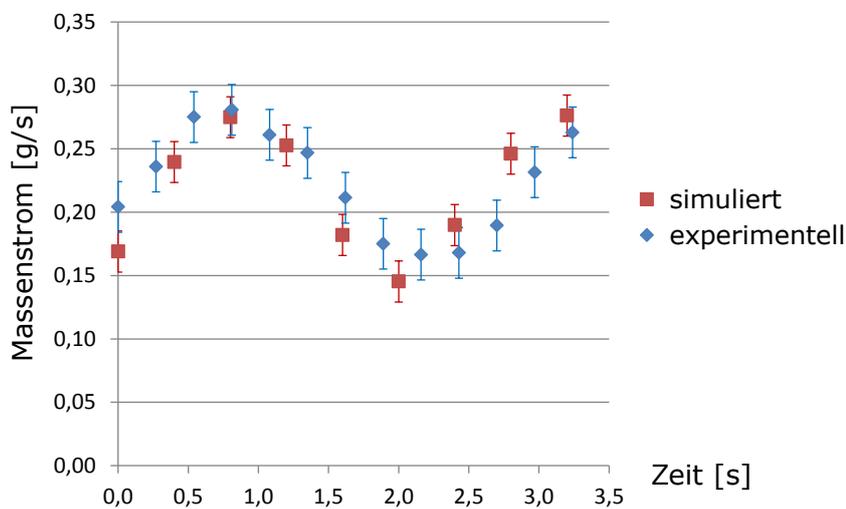


Abbildung 3.2: Zeitabhängiger Massenstrom am Ausflussende für das reale und das simulierte Experiment: schubweiser Ausfluss bedingt durch die Drehbewegung der Schraube. Der Zeitpunkt $t_0 = 0$ s ist ein definierter Zeitpunkt während einer Schraubendrehung. Es wird die Referenzschraube mit $150^\circ/\text{s}$ benutzt.

an der sich die Schaufeln nach unten bewegen in den Bereich unter der Schraube hinweg gedrückt. Auf der anderen Seite steigen die Schaufeln, und damit das Granulat wieder empor. Daher ist die Oberfläche des Materials nicht horizontal sondern in einer leichten Schräge mit geringerer Höhe auf der Seite des Abwärtstransportes ausgerichtet. Dies bedingt ein asymmetrisches Einzugsverhalten im Füllbehälter. Dieses Verhalten wird anhand der Oberflächenlinie bei Frontalansicht auch in der Simulation für alle Schrauben beobachtet (siehe exemplarisch Abb. 3.3).

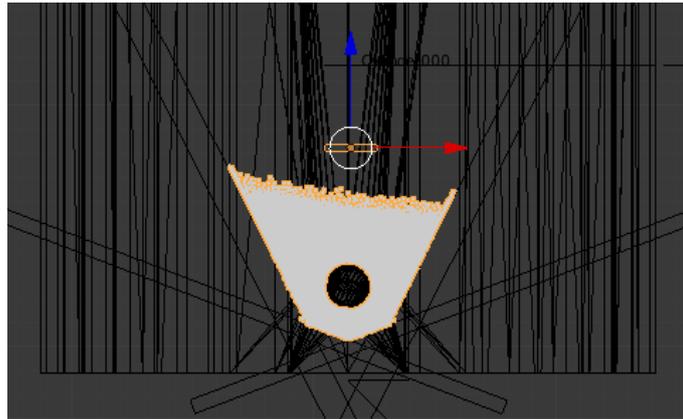


Abbildung 3.3: Momentaufnahme der Simulation, Frontalansicht, Blender. Asymmetrisches Einzugsverhalten ist erkennbar.

Der Füllgrad der Schraube ist sowohl im Experiment als auch in der Simulation am Maximum. D. h. es gibt keine größeren luftgefüllten Volumina.

Betrachtet man alle Ergebnisse der Massenstrommessungen und der Einzugs- und Auswurfeigenschaften, so ist eine erfolgreiche Validierung des Simulationsmodelles zu schlussfolgern.

3.2 Fluidsimulation - SIRT

3.2.1 ACT

Die kontrastverstärkten Blutgefäße sind gut erkennbar. Der Kontrast ergibt sich aus der Differenz der gemittelten Hounsfield-Einheiten in den Gefäßen (190 ± 10 HU) und im umliegenden Lebergewebe (125 ± 8 HU). Es ergibt sich eine mittlere Differenz von 65 ± 13 HU, was durch sinnvolles Justieren von Kontrast und Helligkeit mit dem bloßen Auge gut erkennbar ist. Programmcodes zum Segmentieren von Strukturen in solchen Bilddaten sind ebenso in der Lage, diese Kontrastunterschiede zu erkennen und entsprechend zu verarbeiten.

3.2.2 Zielvolumen

Das manuelle Einzeichnen der Leberumrisse war unproblematisch (vgl. Abb. 3.4). Die Leber ist ein Organ, das sich in CT-Aufnahmen von vielen umliegenden Geweberegionen abhebt. Grund dafür ist der erhöhte Gehalt an Blut und damit eine höhere Elektronendichte. Zudem ist die Form der Leber wenig komplex und auch bei geringen Kontrastunterschieden gut zu interpolieren. Aufgrund der einfachen Methodik innerhalb eines Standard-Bildverarbeitungsprogrammes dauerte das Einzeichnen relativ lange. Für einen routinemäßigen Einsatz in der Klinik wird daher, wie im Kapitel 2.3.2 über die Methoden erläutert, empfohlen, auf entsprechende Spezialsoftware zurückzugreifen. Der Vorteil der direkten manuellen Methode ist, dass dem Anwender die Genauigkeit direkt beim Einzeichnen ersichtlich ist und an bestimmten Stellen der Geometrie bei Bedarf entsprechend angepasst werden kann.



Abbildung 3.4: Das Einzeichnen der Leberumrisse erfolgt schichtweise mittels Polygonzüge in *ImageJ*. Die Gesamtheit aller Polygone definiert schichtweise das Zielvolumen.

3.2.3 Gefäßsegmentierung

Die Datei, welche die geometrische Information der erkennbaren Gefäßbaumstruktur enthält, wird ausgelesen. Es bestätigt sich, dass der Gefäßbaum eine zusammenhängende Struktur mit einem Ursprungspunkt darstellt. Jedes Segment hat keinen, ein oder zwei Tochtersegmente. Dementsprechend werden Verzweigungs- und Endpunkte definiert (vgl. Kap. 2.3.3). Die Endpunkte dieses so segmentierten Gefäßbaumes implizieren nicht, dass das Gefäß hier anatomisch auch tatsächlich endet. Vielmehr stößt das abbildende System hier auf die Auflösungsgrenze für kontrastmittelverstärkte Gefäße. Der minimale Radius der Endsegmente liegt bei 0,56 mm und wird gleichbedeutend als Auflösungsgrenze definiert. Daraus folgt der Wert für den Radius des Startsegmentes für die weiterführenden generierten Gefäßmodelle im nächsten Kapitel 3.2.4, welcher diesem Wert gleichgesetzt wird. Der Zweck dieser Gefäßmodelle ist ja gerade das Überwinden dieser Auflösungsgrenze.

3.2.4 Gefäßmodelle

3.2.4.1 Parameterbasierte Methoden

Im Ergebnis erhält man Baumstrukturen, welche aufgrund ihrer Selbstähnlichkeit an Fraktale erinnern. Da der Algorithmus stets einen Abbruch der Strukturerzeugung impliziert, sind die Strukturen allerdings keine Fraktale mit gebrochenrationaler Hausdorff-Dimension.

Zunächst werden in Abbildung 3.5 einige der erzeugten Baumstrukturen dargestellt. Es handelt sich um eine 2D-Projektion der 3D-Bäume, wodurch die Tiefeninformation zum Teil verloren geht. Dennoch erhält man einen ersten Eindruck über die Struktur der Bäume. Insbesondere lässt sich erahnen, dass die Endpunkteverteilung nur geringe Homogenität bzw. Gleichverteilung besitzt. Um dies zu veranschaulichen und auch ein breiteres Parameterspektrum darstellen zu können, ist in Abbildung 3.6 eine Messreihe von kumulativen Histogrammen der Endpunkteverteilungen aufgetragen, welche für $\alpha = 45^\circ$ und $l = 0,7$ bei verschiedenen Werten für β aufgetragen ist. Das Diagramm stellt dabei ein kumulatives Histogramm h dar, d. h. $h(x) = y$ bedeutet es gibt y Voxel, welche mindestens x Endpunkte enthalten. Werden die Linien im Farbspektrum von rot nach blau durchlaufen, so erhöht sich β von 5° bis 90° in Schritten von 5° . Eine homogene Verteilung würde eine steile Histogrammfunktion implizieren (Gleichverteilung hieße Theta-Funktion). Dies ist nicht der Fall. Allerdings wird aus den Daten ersichtlich, dass größere Winkel β dies tendenziell eher erfüllen als kleinere, wenngleich nur geringfügig.

Die Standardabweichung σ der Endpunkteverteilung in den definierten Unterquadern beschreibt mit einem einzigen Wert die Homogenität der Verteilung. Daher wird sie in Abbildung 3.7 als Funktion des Parameters β logarithmisch für Winkel von 5° bis 360° aufgetragen. Es ist ein deutlicher Peak bei 180° zu erkennen, wo alle Endpunkte in einer Ebene liegen, und daher eine Dimension komplett wegfällt. Die Endpunkte sind dann extrem inhomogen verteilt. Außerdem ist eine Symmetrie

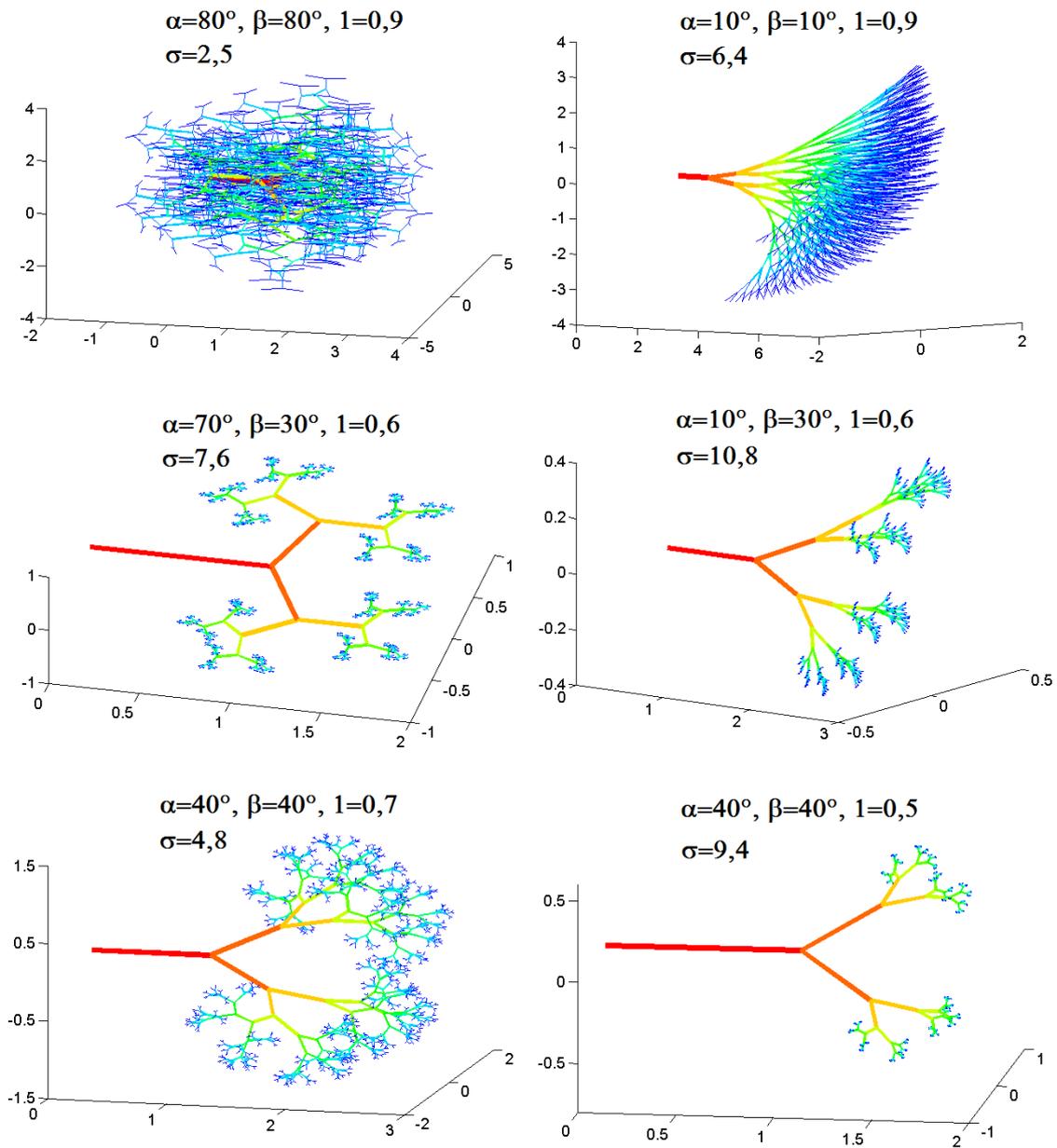


Abbildung 3.5: Parametrisch erzeugte Gefäßbäume für exemplarische Werte von α , β und l . Die Farben visualisieren die Segmentgeneration. Die Standardabweichung der Endpunkteverteilung σ ist angegeben.

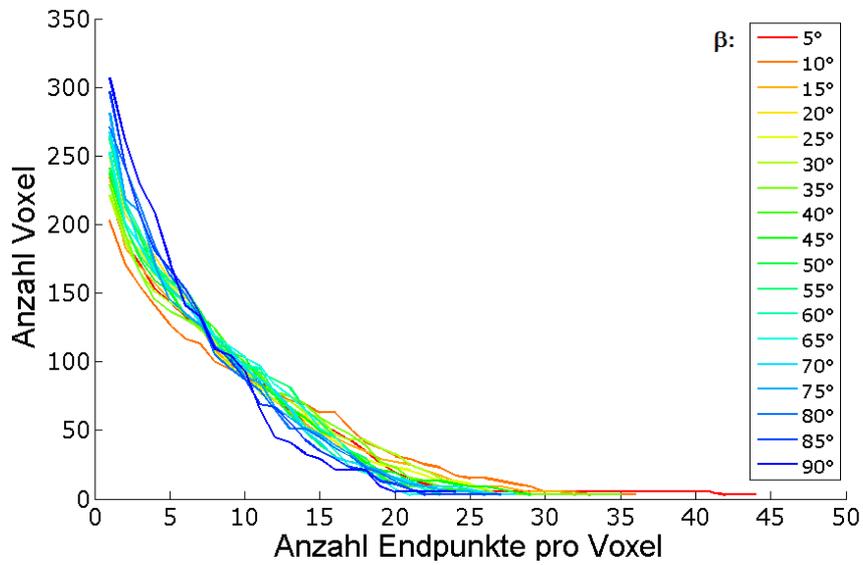


Abbildung 3.6: Histogramme der Endpunkteverteilung für $\alpha = 45^\circ$, $l = 0,7$ und verschiedene Werte von β .

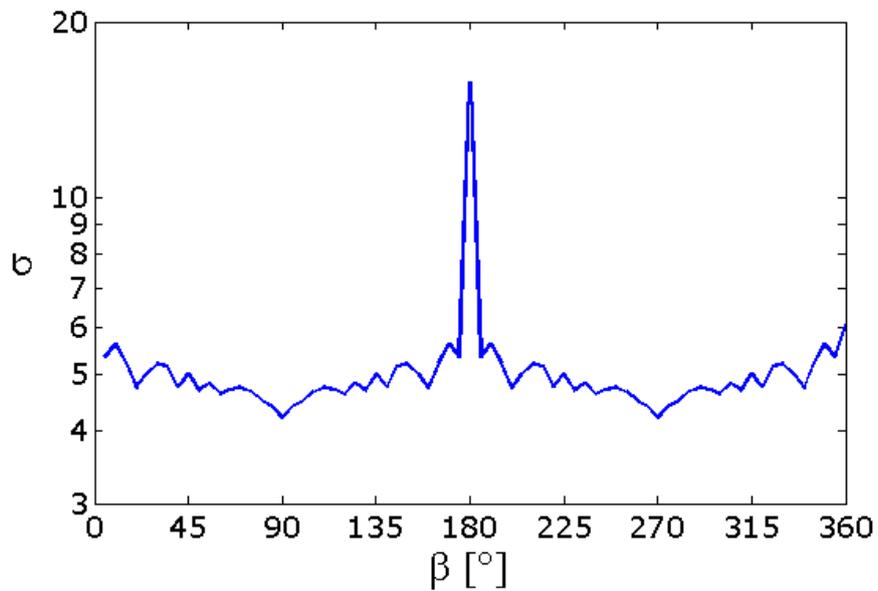


Abbildung 3.7: Standardabweichung σ der Endpunkteverteilung für $\alpha = 45^\circ$, $l = 0,7$ und verschiedene Werte von β . Logarithmische Skala.

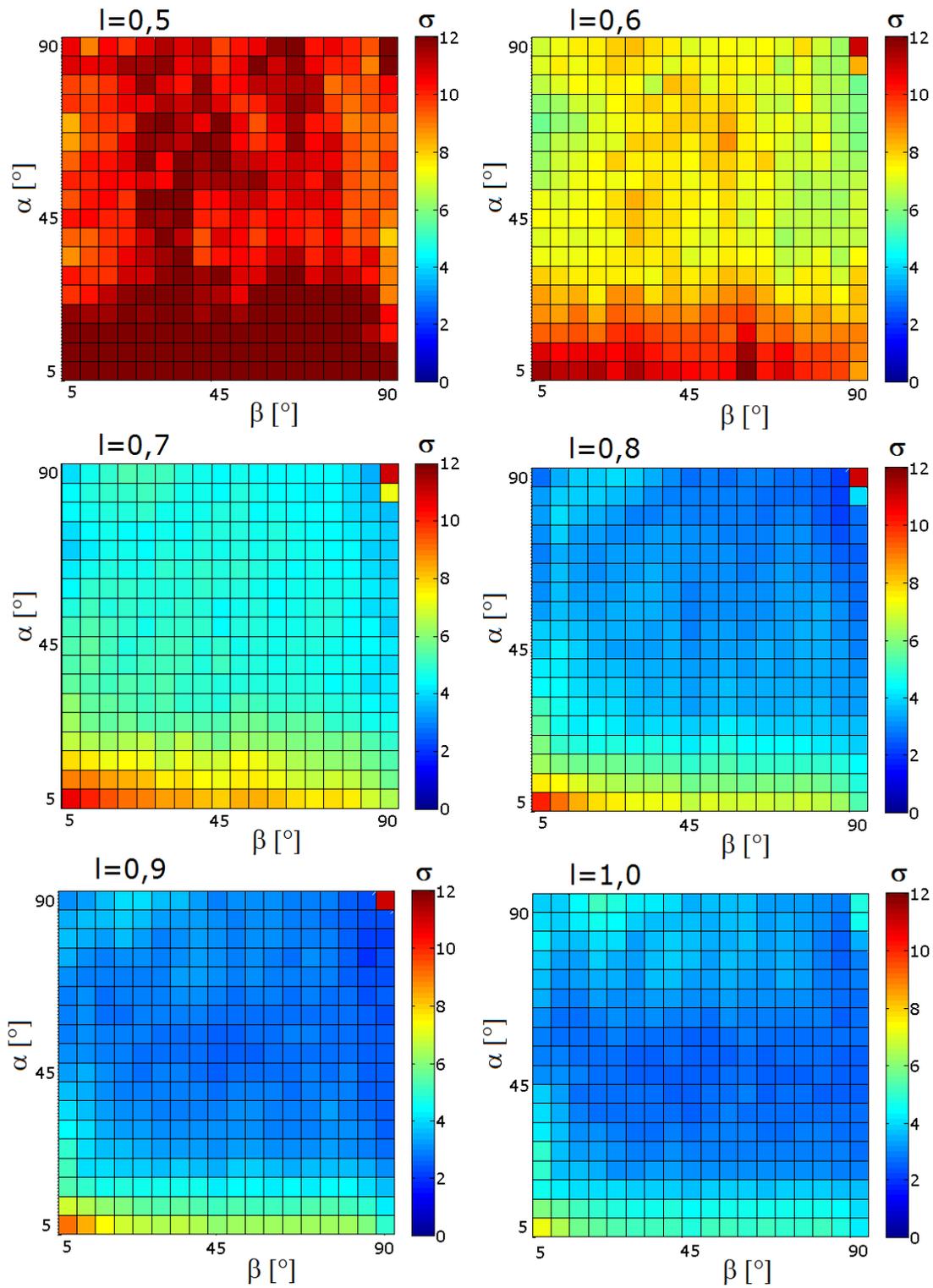


Abbildung 3.8: Standardabweichung σ der Endpunkteverteilung in Abhängigkeit von α und β für $l = 0,5$ bis $l = 1,0$. Der Farbcode für die Werte der Standardabweichungen ist jeweils gleich.

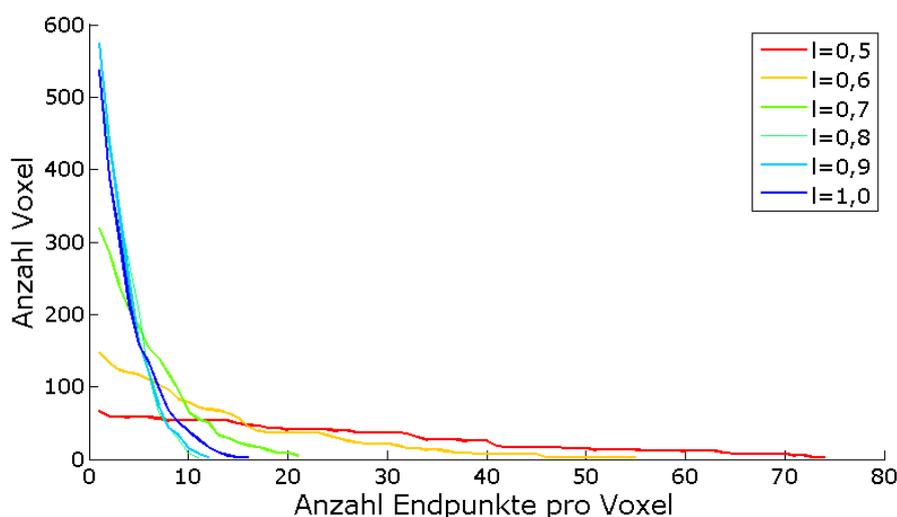


Abbildung 3.9: Histogramme der Endpunkteverteilung für $\alpha = 80^\circ$, $\beta = 80^\circ$ und verschiedene Werte von l .

der Funktion festzustellen, welche den Bereich $[0^\circ, 90^\circ]$ in andere Bereiche mit $[n \cdot 90^\circ, (n + 1) \cdot 90^\circ]$ und $n \in \mathbb{N}$ überführt. Daraus wird geschlussfolgert, dass sich die Untersuchung auf $\beta \leq 90^\circ$ beschränken kann. Die größte Homogenität ist dabei für Winkel β nahe bei 90° zu beobachten.

Um auch den zweiten Parameterwinkel α analysieren zu können, wird eine 2D Funktion der Standardabweichung $\sigma(\alpha, \beta)$ erstellt. Der Einfluss des Verkürzungsfaktors l wird über Darstellungen des Diagramms für verschiedene Werte von l gezeigt (Abb. 3.8). In den Diagrammen ist eine Abhängigkeit der Homogenität von l zu erkennen, weshalb in Abbildung 3.9 für den Parametersatz $\alpha = 80^\circ$ und $\beta = 80^\circ$ Histogramme wie in Abbildung 3.6 für verschiedene Werte von l aufgetragen sind. Es bestätigt sich eine größere Gleichverteilung bei höheren Werten von l (steilere Kurve). Die Parameterwerte $\alpha = 80^\circ$, $\beta = 80^\circ$ und $l = 0,9$ stellen eine Konfiguration dar, welche bezüglich der Daten in Abbildung 3.8 zu einem Wert von $\sigma = 2,5$ nahe dem Minimum führen. Der entsprechende Baum ist in Abbildung 3.5 dargestellt. Hier zeigt sich, dass sich die Segmente einzelner Unteräste stark überlappen. Bezogen auf reale Gefäßbaumstrukturen ist dies aufgrund einer anzunehmenden effizienten Baumstruktur unrealistisch. Trotz der hinsichtlich der Homogenität der Verteilung optimierten Parameter, muss dieses Ergebnis daher für weitere Nutzung ausgeschlossen werden. Zudem ist $\sigma = 2,5$ aufgrund der Zielvorgabe von 2 Punkten pro Quader kein zufriedenstellender Wert.

Der wichtige Aspekt der homogenen Verteilung der Endpunkte bei der Gefäßbaumerzeugung kann bei solchen Modellen nicht vollständig umgesetzt werden. Die Methodik der parametrischen Verkürzung der Segmente führt zwangsläufig zu einer Verdichtung der Endsegmente in Teilbereichen des auszufüllenden Raumes. Dies gilt

sowohl für das 2D- als auch für das 3D-Modell.

Diese Problematik taucht bei allen Parameterwerten auf, die manuell ausprobiert wurden. Durch intelligentes Suchen richtiger Parametereinstellungen konnte die Homogenität der Endpunkte nur geringfügig und bei Weitem nicht in hinreichender Weise erzielt werden.

Daher war es naheliegend, einen automatisierten Suchalgorithmus zu implementieren, der auf Basis einer Zielfunktion iterativ die optimale Parametereinstellung berechnet. Tabelle 3.6 zeigt die Startwerte und das Ergebnis des Downhill-Simplex-Verfahrens. Zunächst erkennt man, dass der Endwert sich in allen Parametern von den Startwerten unterscheidet. Das Optimierungsverfahren errechnet ein Minimum der Zielfunktion. Vergleicht man diesen Endwert mit den Diagrammen aus Abbildung 3.8 und sucht in den Diagrammen den Datenpunkt, der dem Endwert am nächsten kommt, so resultiert dies in einem Bereich mit kleiner Standardabweichung (blau, $\alpha = 85^\circ$, $\beta = 60^\circ$, $l = 0,8$, $\sigma = 2,84$). Das absolute Minimum zu finden ist mit dieser Methode allerdings relativ schwierig, da zum einen der Bereich der kleinen Standardabweichung ein relativ großes Volumen im Parameterraum einnimmt, für den die Werte der Standardabweichung nur geringfügig verschieden sind, und es daher auch nur sehr kleine Gradienten gibt. Zum anderen ist die Funktion, wie auch in den Diagrammen in Abbildung 3.8 ersichtlich, in diesem Bereich keine monotone Funktion. Daher wird geschlossen, dass die Anwendung des Downhill-Simplex-Suchalgorithmus keinen wesentlich besseren Minimalwert für die Standardabweichung der Endpunkteverteilung liefert, als die ohnehin schon berechneten Werte, welche in Abbildung 3.8 als diskrete Funktion aufgetragen sind.

	α	β	l	σ
Startwert 1	51,1°	44,4°	0,524	9,66
Startwert 2	71,2°	45,7°	0,753	3,59
Startwert 3	67,9°	57,8°	0,552	9,36
Startwert 4	65,8°	59,8°	0,611	7,25
Endwert	85,2°	60,8°	0,837	2,63

Tabelle 3.6: Ergebnis des Downhill-Simplex-Verfahrens.

Das in Kapitel 2.3.4.1 erläuterte Downhill-Simplex-Verfahren brachte somit auch keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Dies lässt den Schluss zu, dass die Methoden, welche auf einigen wenigen Parametern bestehen, zu unflexibel sind, um die gewünschten Eigenschaften zu reproduzieren. Daher wurde nach neuen Methoden gesucht, welche mehr Variation bei der Gefäßbaumerzeugung zulassen.

Ferner ist es für diese Arbeit notwendig, ein gegebenes Volumen vor der Gefäßherzeugung zu definieren, welches der Baum vollständig ausfüllen muss. Gleichzeitig dürfen aber keine Segmente außerhalb des Volumens erzeugt werden, da die Grenze des Volumens nicht durchschritten werden darf. Dies führt auf das auf einem Random Walk basierende Modell.

3.2.4.2 Random Walk Modell

Wie erwartet, füllt der mit dem Random Walk Modell erzeugte Gefäßbaum das definierte Volumen voll aus. Die Grenzen werden durch die Vorgabe der Gitterpunkte nicht überschritten. In Abbildung 3.10 sind Gefäßbäume dargestellt, welche in Kuben unterschiedlicher Anzahl an Gitterpunkten n pro Kantenlänge erzeugt wurden.

Die Farbskala stellt die relative Anzahl Segmentkanten zum Startpunkt dar. Für kleine Volumina ($n = 5$) erkennt man deutlich die kubische Struktur des Gitters. Für größere Volumina ($n = 20$, $n = 50$) ist anhand der Farbcodierung das radiale Wachstum der Gefäßsegmente ersichtlich. Nachteilige Gittereffekte wirken sich mit größer werdendem n geringer aus. Es wird allerdings beobachtet, dass sich parallele Gefäßsegmenteschlangen entlang einer Gitterrichtung ausbilden können (siehe Abb. 3.10, $n = 20$, insb. Perspektive 2 oder $n = 50$). Solche Strukturen erweisen sich

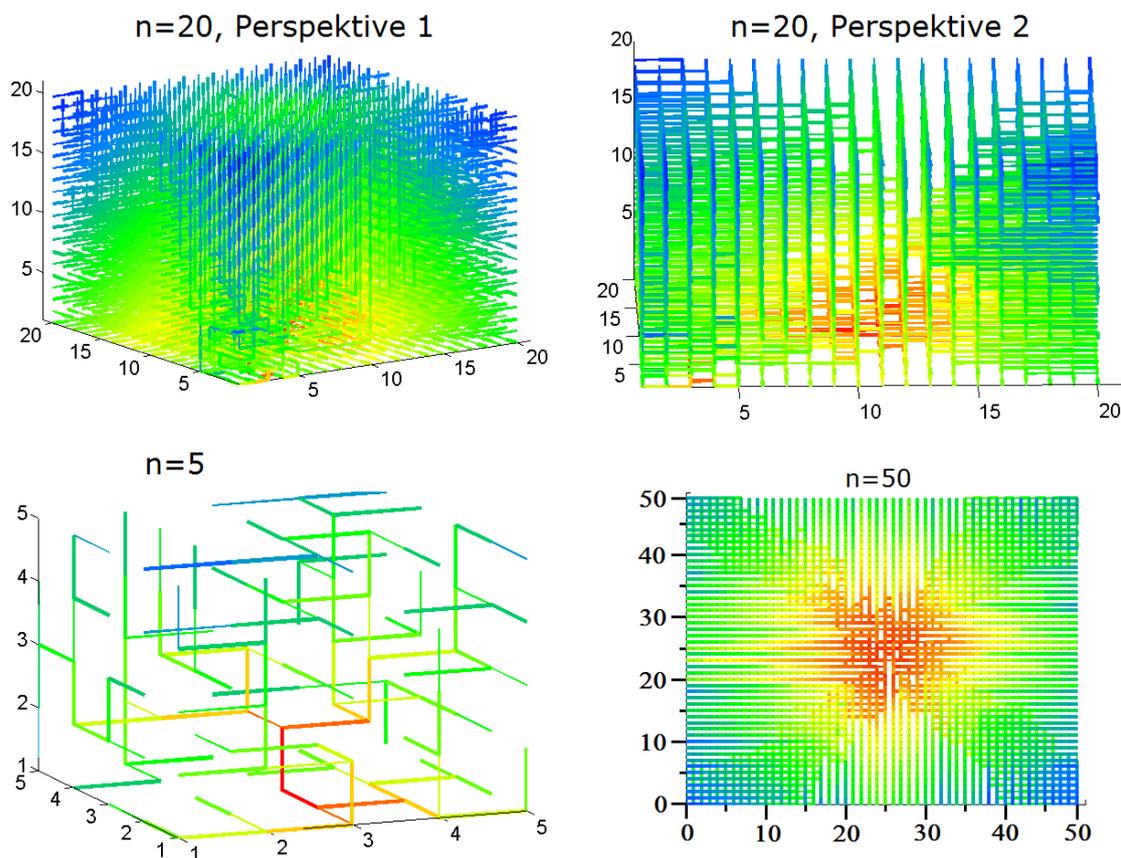


Abbildung 3.10: Gefäßbäume im Random Walk Modell für verschiedene Volumina (kubisch mit Kantenlänge n). Rote Segmente sind nahe am Ursprungssegment, blaue relativ weit weg.

als unrealistisch zur Modellierung von Blutgefäßsystemen. Sie entstehen bei der Generierung der Segmente, wenn für jeden Iterationsschritt durch Nachbarzweige des Baumes alle Nachbarpunkte in lateraler Richtung belegt sind und daher nur der Punkt in radialer Richtung frei zu besetzen ist. Auch ist es theoretisch möglich, dass sich Totvolumina ausbilden, in welchen der Baum nicht hineingewachsen ist. Es gibt daher keine Garantie, dass jeder Gitterplatz auch tatsächlich erreicht wird. Schließlich ist die Endpunkteverteilung nicht notwendigerweise homogen, da jeder besetzte Gitterplatz auch einen Verzweigungspunkt oder einen Verbindungspunkt zweier Segmente darstellen kann. Die Endpunkte liegen daher, ähnlich wie bei den parameterbasierten Modellen in den Randbereichen des Volumens.

3.2.4.3 CCO

Die CCO-Methode ist die einzige der vorgestellten Methoden, bei der die gleichmäßige Verteilung der Endpunkte des Gefäßbaumes vordefiniert und daher garantiert wird. Sie ist deshalb für die vorliegenden Zwecke die Methode der Wahl. Auch andere Anforderungen wie die Einhaltung der Volumengrenzen und das vollständige Ausfüllen des Volumens können gut erfüllt werden.

Aufgrund des Algorithmus entspricht die resultierende Struktur einem Binärbaum, ist ohne Zwischenverknüpfungen und hat einen gemeinsamen Ursprungspunkt. Es gibt daher keinen geschlossenen Kreislauf von Gefäßsegmenten. Abbildung 3.11 zeigt eine beispielhafte Struktur des Gefäßbaumes mit den Daten aus der Zielvolumen- definition (Kap. 2.3.2), der Gefäßsegmentierung (Kap. 2.3.3) und der CCO (Kap. 2.3.4.3). Hier wurde zur besseren Übersichtlichkeit eine größere Auflösung des Endpunktegitters von $10 \times 10 \times 15$ mm gewählt. Die tatsächlich verwendete Auflösung war $1 \times 1 \times 1,5$ mm. Die Radien der Segmente sind im Plot in Form der Dicke der gezeigten Segmentstrukturen im Diagramm gezeigt.

Basis der gesamten Struktur ist der segmentierte Gefäßbaum aus der angiografischen CT-Aufnahme. Für jeden Endpunkt dieses ACT-Baumes wird ein Unterbaum erzeugt. Die Anzahl der Endpunkte N_e , die Anzahl Verzweigungspunkte N_v und die Anzahl Segmente N_s eines jeden mit der CCO-erzeugten Unterbaumes können ineinander umgerechnet werden. Dem Algorithmus folgend erhält man für jeden neu verknüpften Endpunkt einen neuen Verzweigungspunkt und zwei neue Segmente (bzw. drei neue Segmente, wobei ein bestehendes im selben Schritt gelöscht wird). Daraus folgt (vgl. [170]):

$$N_v = N_e - 1, \quad N_s = 2N_e - 1. \quad (3.1)$$

Die Gesamtlänge des Baumes λ wird als charakteristische Größe im Optimierungsalgorithmus aus Kapitel 2.3.4.3 verwendet. Wenn der Schwerpunkt des Dreiecks als neuer Verknüpfungspunkt gewählt wird, so ist $f = 0,667$. Für die ersten Iterationsschritte des Optimierungsalgorithmus sinkt die Gesamtlänge λ , da die extremen Segmentkanten geglättet werden. Für genügend große Anzahl an Iterationsschritten konvergiert λ gegen einen Wert und ändert sich dann nicht weiter signifikant. Daher wird der Optimierungsprozess nach etwa 20 Wiederholungen abgebrochen.

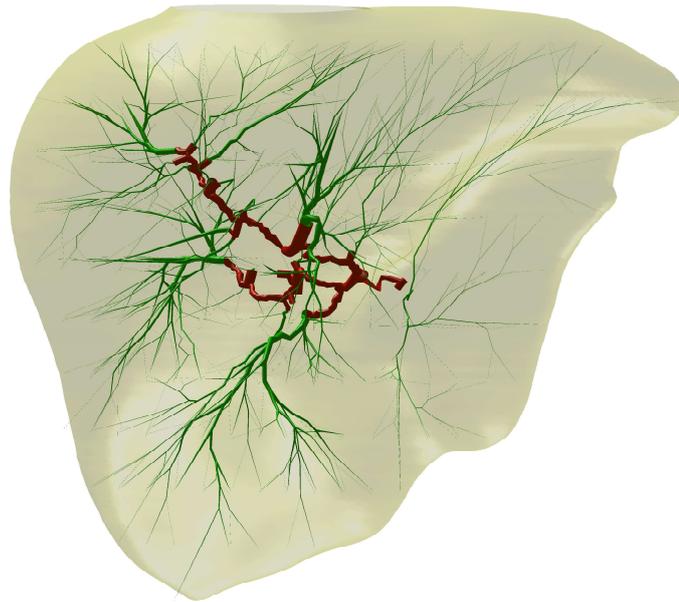


Abbildung 3.11: Gefäßbaum mit segmentierten Gefäßen aus der angiografischen CT (rot) und im CCO-Modell (grün); Leberumriss (blassgelb).

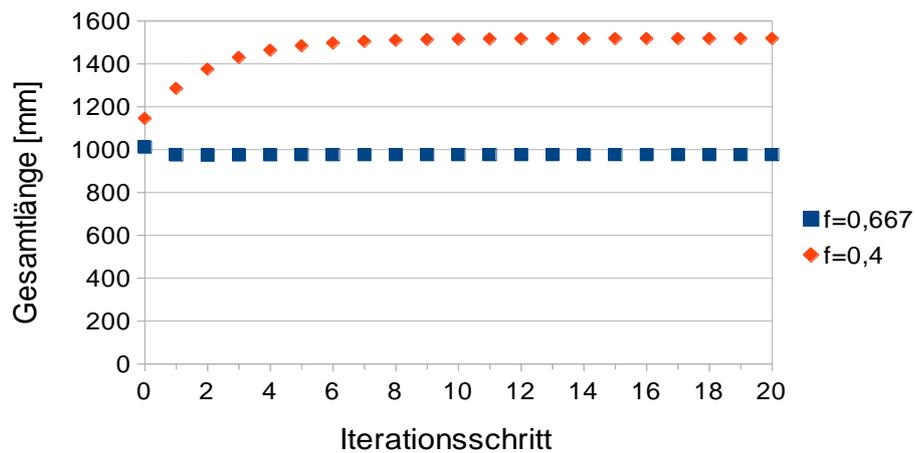


Abbildung 3.12: Gesamtlänge eines Gefäßbaumes während der Optimierung.

Verwendet man einen anderen Punkt im Dreieck für die Positionierung des Verknüpfungspunktes, so wird nicht auf minimale Gesamtlänge optimiert. Beispielsweise wird durch die Wahl von $f = 0,4$ der Verknüpfungspunkt innerhalb des Dreieckes des Mutterpunktes und der beiden Tochterpunkte näher an den Mutterpunkt herangezogen. Daher konvergiert λ während des Iterationsprozesses zwar etwa genauso schnell wie für $f = 0,667$, doch gegen einen höheren Wert (vgl. Abb. 3.12).

Die Untersuchung der Segmentvolumina ergab in allen betrachteten Fällen ein geringeres Volumen für $f = 0,4$ gegenüber dem Fall für $f = 0,667$.

Als weiterer charakteristischer Parameter wird die Anzahl Segmente eines Pfades vom Ursprungspunkt zu einem Endpunkt für jedes Endsegment bestimmt. In Abbildung 3.13 sind einige Histogramme der Segmentsummen für verschiedene Untervolumina gezeigt. Die Histogramme der linken Spalte wurden durch einen Algorithmus erzeugt, bei dem die Endpunkte in zufälliger Reihenfolge ausgewählt und verknüpft wurden (Fall A). Die Histogramme der rechten Spalte wurden mit dem selben Untervolumen erzeugt, allerdings erfolgte die Verknüpfung der Endpunkte nach Reihenfolge des Abstandes zum Ursprungspunkt (Fall B). Alle anderen Simulationsparameter sind unverändert. Es zeigt sich, dass die Histogramme aus Fall A deutlich mehr lokale Minima und Maxima aufweisen als die aus Fall B. Letztere haben eine glattere und häufig auch konstantere Histogramm-Funktion.

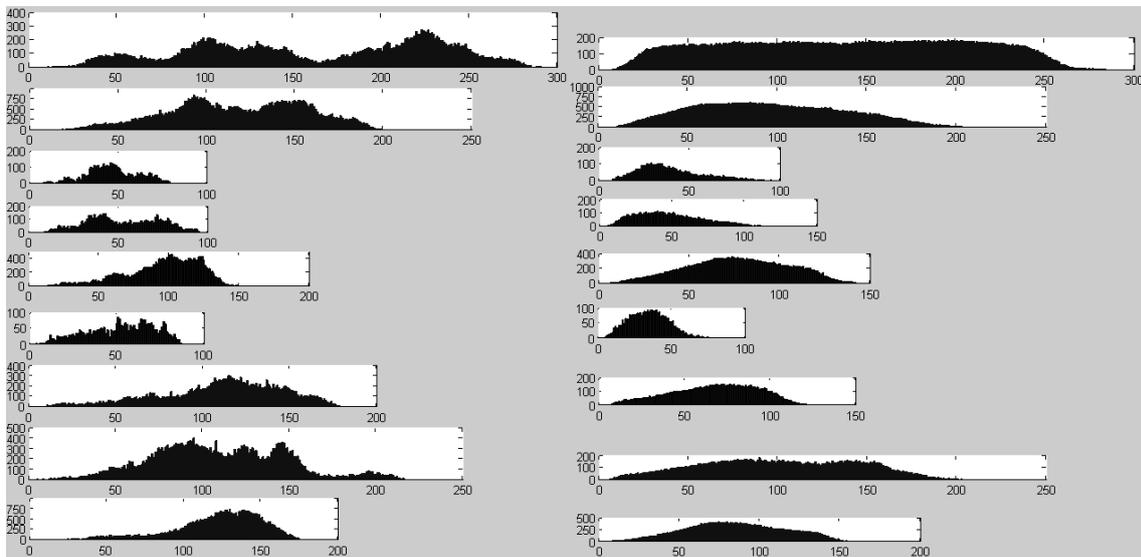


Abbildung 3.13: Histogramme der Segmentsummen aller Ursprungspunkt-Endpunkte-Pfade für statistisch (links) und deterministisch (rechts) erzeugte Unterbäume innerhalb des selben Voronoi-Volumens.

3.2.5 Flussmodell

Nach einer kurzen Begründung in Kapitel 3.2.5.1, warum bei den SPH-Simulationen PhysX die bessere Wahl der zu Grunde liegenden Software ist als Blender, werden in Kapitel 3.2.5.2 zunächst die Ergebnisse der Konsistenzüberprüfungen präsentiert. Danach wird das eigentliche Ergebnis der 3D-Flusssimulation (Kap. 3.2.5.3) und die daraus folgende Adaption des HPK-Modells erläutert (Kap. 3.2.5.4). Betrachtungen des Volumenstroms (Kap. 3.2.5.5) und der Rechenzeit (Kap. 3.2.5.6) schließen das Kapitel ab.

3.2.5.1 Vorversuche mit Blender

Trotz vieler Versuche mit dem SPH-Simulationstool in Blender, die Parameter entsprechend anzupassen, zeigen sich in Tests Instabilitäten, welche eine objektive Messbarkeit erschweren. Selbst bei der Erzeugung der Partikel kann kein kontinuierlicher Ausfluss erzielt werden, der für die vorliegenden Zwecke geeignet wäre. Weitere Ausführungen, detaillierte Erläuterungen diverser Testreihen und Probleme finden sich in der Arbeit von *Richter (2014)* [301]. Die SPH-Implementierung in der PhysX SDK ist die Methode der Wahl, insbesondere weil ein Fluid und sein kontinuierlicher Fluss deutlich stabiler zu erzeugen sind.

3.2.5.2 Konsistenzüberprüfungen

Test des 1D-Modells. Auf Grundlage einer Testbaumeometrie werden die Widerstände und Volumenströme sowohl analytisch (per Hand) als auch mittels des eindimensionalen Flussmodells berechnet. Die Ergebnisse waren exakt identisch. Im Vergleich mit den Flussraten von *Basciano et. al (2010)* [295] zeigen die Ergebnisse des Strömungsmodells keinen signifikanten Unterschied.

Test des 3D-Modells. Der Ergebnisparameter im 3D-Flussmodell (SPH) ist die relative Aufteilung ν der Partikel im rechten und linken Ast. Es sei n_1 bzw. n_2 die Menge der Partikel, die innerhalb eines bestimmten Zeitfensters durch den ersten bzw. zweiten Ast laufen. Dann ist die relative Verteilung gegeben durch $\nu = n_1/n_2$, wobei immer $\alpha_1 \leq \alpha_2$ vorausgesetzt wird.

In Tabelle 3.7 sind die Ergebnisse der ersten beiden Konsistenz-Checks gezeigt. Ein Vergleich zwischen den Werten ohne (A) und mit (B) mitschwimmenden Festkörpersphären zeigt innerhalb der Fehlerbereiche keinen signifikanten Unterschied. Es zeigt sich somit, dass die Festkörpersphären das Flussverhalten des Fluids, insbesondere hinsichtlich der für die SIRT entscheidenden relativen Verhältnisse, nicht signifikant beeinflussen.

Zweig	A	B
symmetrisch	$1,03 \pm 0,04$	$1,05 \pm 0,06$
asymmetrisch	$1,15 \pm 0,03$	$1,13 \pm 0,03$

Tabelle 3.7: Relative Verteilungen der Fluidpartikel ν_F für den symmetrischen und den asymmetrischen Fall sowie für ohne (A) und mit (B) beteiligte Festkörperpartikel.

Symmetrische Geometrie. Tabelle 3.7 zeigt Ergebnisse von Simulationen mit symmetrischer Verzweigungsgeometrie. Wie zu erwarten, liegen die Werte im Rahmen der Messgenauigkeit bei $\nu = 1$, also einer gleichmäßigen Verteilung auf beide Tochtersegmente. Im Vergleich hierzu sind noch die Ergebniswerte einer Messung an

einer asymmetrischen Geometrie gezeigt, welche sich wie erwartet signifikant von 1 unterscheiden.

Geschwindigkeitsprofil. Das Geschwindigkeitsprofil der Fluidteilchen im Mutterrohr wurde ausgewertet. Dafür wurden die Geschwindigkeiten v_i jedes Fluidpartikels i sowie deren radialer Abstand r_i zur Rohrmitte zu einem geeigneten Zeitpunkt mit stabiler, stationärer Strömung ausgelesen. Die Geschwindigkeitsquerverteilung ist in Abbildung 3.14 dargestellt. Ein quadratischer Fit wurde als Funktion $v(r) = p_3 + p_2r + p_1r^2$ mit den Fitparametern p_1 , p_2 und p_3 erstellt und mit den Messdaten in Abbildung 3.15 grafisch aufgetragen. Das Bestimmtheitsmaß liegt bei $R^2 = 97,8\%$. Im Ergebnis wird folglich ein parabelförmiges Profil festgestellt, was im Rahmen des Toleranzbereiches gut mit der Theorie übereinstimmt. In Übereinstimmung mit der Theorie verschwindet der lineare Term der quadratischen Gleichung ($p_2 = -0,075 \pm 0,13$), da das Maximum der Geschwindigkeitsverteilung bei $r = 0$ liegt.

In den Messdaten ist in beiden Grafen eine Nahordnung der Partikel in Wandnähe zu erkennen. Die Partikel direkt an der Wand halten ihre nächsten Nachbarn auf einer inneren Schicht auf Distanz. Erst 1-2 Partikeldurchmesser im Innern des Rohres ist diese Nahordnung aufgehoben. Für die Zwecke der vorliegenden Arbeit stellt dies allerdings kein Problem dar. Der paraboloidale Verlauf der Geschwindigkeitsverteilung ist bestätigt.

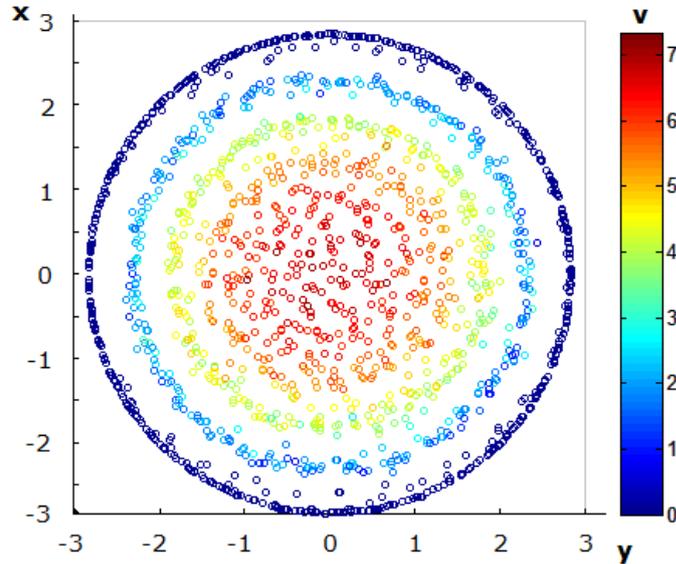


Abbildung 3.14: Geschwindigkeitsquerverteilung für die Strömung im Rohr. Die Zunahme der Geschwindigkeit zur Rohrmitte hin und eine Nahordnung der Partikelverteilung in Wandnähe sind deutlich zu erkennen. Willkürliche Einheiten (PhysX-Definition).

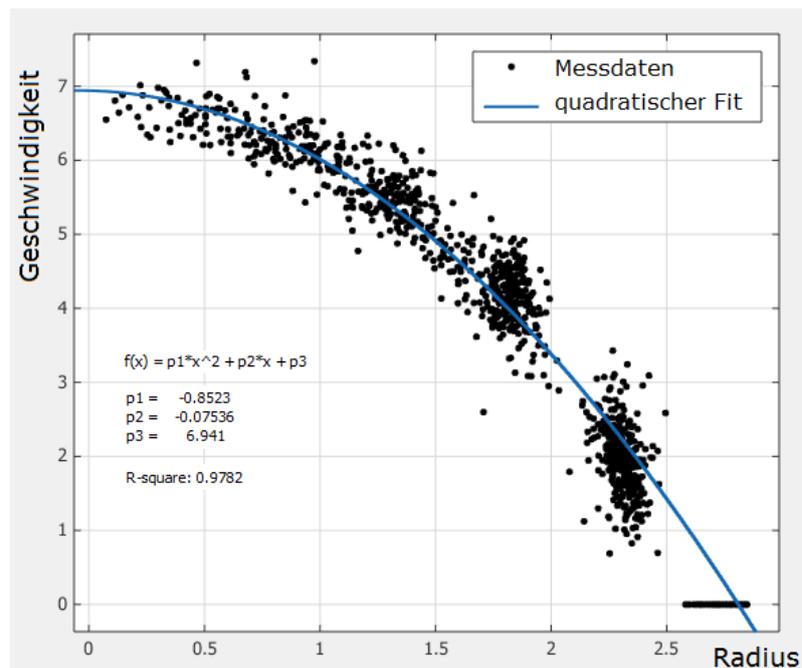


Abbildung 3.15: Messdaten des Geschwindigkeitsquerprofils für die Strömung im Rohr. Eine Parabel mit verschwindendem linearen Term wurde gefittet.

3.2.5.3 Aufteilung des Fluids und der Sphären

Für die verschiedenen Werte von $\beta = \frac{|\alpha_1 - \alpha_2|}{2}$ wurde die relative Aufteilung des Fluids ν_F und der Sphärenzahlen ν_S bestimmt und in Abbildung 3.16 grafisch aufgetragen. Wie anhand der Fehlerbalken erkennbar ist, sind die Fehler bei den Werten für das Fluid kleiner als für die Festkörperpartikel. Dies liegt daran, dass die Anzahl der Fluidpartikel deutlich größer ist als die der Sphären.

Eine Versuchsreihe, in der das Ergebnis einer Simulation unter Einbeziehung der Gravitation verglichen wurde mit dem Ergebnis einer Simulation ohne Gravitation, ergab keine signifikanten Unterschiede (vgl. Erläuterungen zu Gl. 2.25).

3.2.5.4 Adaption des HPK-Modells

Es wird geschlussfolgert, dass das HPK-Modell in seiner eindimensionalen Formulierung adaptiert werden kann. Dies ist möglich, da die Sphären das Geschwindigkeitsfeld des Fluids gemäß der ersten Konsistenzüberprüfung (Kap. 3.2.5.2) nicht wesentlich ändern. Das HPK-Modell basiert nämlich gerade auf der Annahme eines Newtonschen Fluids und dem daraus folgenden Geschwindigkeitsprofil und Volumenstrom. Würde eine Zugabe von Festkörperpartikeln eine wesentliche Beeinflussung des Geschwindigkeitsfeldes und damit des Volumenstroms nach sich ziehen, würde eine Adaption wie im Folgenden beschrieben daher zu falschen Resultaten führen.

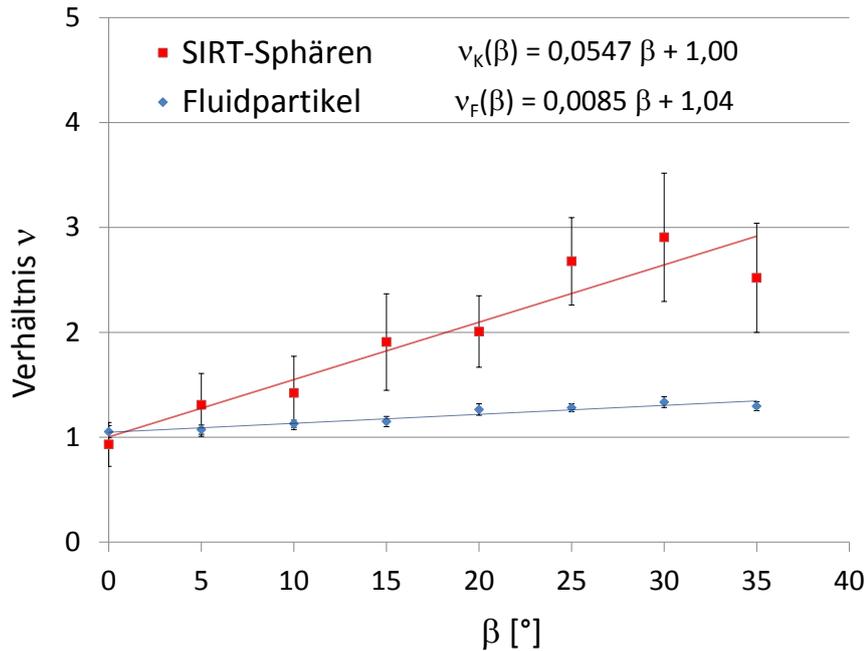


Abbildung 3.16: Relative Verhältnisse ν der Anzahl Partikel in den Tochtersegmenten 1 und 2 für die Fluid- und Festkörperpartikel aufgetragen über β . Für beide Fälle wurde eine lineare Funktion gefittet.

Unter der Annahme eines linearen Zusammenhanges zwischen den relativen Partikelverhältnissen ν und dem Winkel β wird jeweils eine lineare Funktion an die Messwerte für das Fluid $\nu_F(\beta)$ und für die Festkörperkugeln $\nu_K(\beta)$ gefittet (Abb. 3.16). Die Messpunkte weichen im Rahmen ihrer Fehlerbereiche nicht signifikant von der Fitfunktion ab. Die Verhältnisse ν sind sowohl für das Fluid als auch für die Festkörperpartikel für asymmetrische Geometrien signifikant größer als 1. Das bedeutet, es fließt mehr in den Tochterzweig, der weniger stark abzweigt. Da diese Verhältnisse die Strömung in 3D beschreiben, die entsprechenden Werte im 1D-HPK-Modell allerdings 1 sind, muss das HPK-Modell aus Kapitel 2.3.5.2 entsprechend angepasst werden, um das korrekte Verhalten der Festkörperpartikel bei der SIRT an einer Gefäßverzweigung richtig zu modellieren. Daher werden die Verhältnisse des Volumenstroms an einer Verzweigung multipliziert mit dem relativen Verhältnis $\nu_K(\beta)$ der Partikel im 3D-Modell. Es sei \dot{V} die Flussrate im 1D-HPK-Modell und \dot{K} die zu berechnende relative Anzahl Festkörperpartikel, so gilt für die Adaption:

$$\frac{\dot{K}_1}{\dot{K}_2} = \frac{\dot{V}_1}{\dot{V}_2} \cdot \nu_K(\beta) \quad \text{mit } \alpha_2 \geq \alpha_1 \quad \text{per Definition.} \quad (3.2)$$

Die Anzahl Festkörperpartikel im Muttersegment ist gegeben als $\dot{K}_M = \dot{K}_1 + \dot{K}_2$. Daher wird die entsprechende Anzahl in den beiden Tochtersegmenten wie folgt

berechnet:

$$\dot{K}_2 = \frac{\dot{K}_M}{\frac{\dot{V}_1}{\dot{V}_2} \cdot \nu_K(\beta) + 1}, \quad \dot{K}_1 = \dot{K}_M \cdot \frac{\frac{\dot{V}_1}{\dot{V}_2} \cdot \nu_K(\beta)}{\frac{\dot{V}_1}{\dot{V}_2} \cdot \nu_K(\beta) + 1}. \quad (3.3)$$

Dieses Ergebnis wird als Erweiterung des HPK-Modells mit Schritt 3 b) in Kapitel 2.3.5.2 implementiert. Somit wird die Sphärenzahl \dot{K} in jedem Segment mittels des Volumenstroms \dot{V} berechnet. Die Winkel α_1 und α_2 jeder Verzweigung werden anhand der Positionsdaten der Segmente bestimmt. Die relative Anzahl an Festkörperpartikeln \dot{K} im Ursegment des Baumes wird 1 gesetzt. Somit erhält man im Ergebnis eine dreidimensionale Verteilung der relativen Anzahl an SIRT-Kügelchen in den Endsegmenten der Gefäßstruktur.

3.2.5.5 Volumenstrom

Zunächst wird in einem Vergleich zu Literaturwerten der Volumenstrom nach Hagen-Poiseuille auf Plausibilität überprüft. Für den Druckunterschied zwischen dem Ursprungspunkt und den Endpunkten wird der Wert $\Delta p = 80$ Torr gewählt, was eine realistische Abschätzung des Druckabfalls der Leberarterien ist. Dieser Wert hat keinen Einfluss auf die relative Verteilung der Volumenströme oder Sphärenzahlen in den Endsegmenten und damit auch nicht auf die Dosisverteilung.

Über das Gesetz von Hagen-Poiseuille wird mit dem Strömungswiderstand der gesamten Baumgeometrie ein Volumenstrom durch das erste Segment von $4,43 \pm 0,05$ ml/s berechnet. Als physiologischer Wert für den gesamten Blutfluss durch die Leber wird 1-1,5l/min der Literatur entnommen [107], wobei lediglich 25 % hiervon arterielles Blut ist und der Rest über die Pfortader kommt. Daraus wird ein Bereich von 4,1-6,25 ml/s bestimmt. Der Wert des Modells stimmt gut mit dieser Literaturangabe überein. Es ist festzustellen, dass das Modell hier zu physiologisch sinnvollen Ergebnissen führt.

3.2.5.6 Rechenzeit

Die Rechenzeit zur Ermittlung aller Widerstände sowie der Volumen- und Partikelströme durch jedes Segment und somit deren Verteilung im gesamten Zielvolumen beträgt etwa 2 h. Dabei besteht der Gefäßbaum aus etwa 1,42 Mio. Segmenten und etwa 709.000 Endsegmenten. Für den gesamten Gefäßbaum ist Gleichung 3.1 lediglich näherungsweise erfüllt, da sie nur für Segmentstrukturen gilt, welche mit dem CCO-Algorithmus erzeugt wurden. Im gesamten Gefäßbaum ist jedoch auch die ursprüngliche Segmentierung der ACT enthalten, für welche die Gleichung nicht gilt.

3.2.6 Dosisverteilung

Wie in Kapitel 2.3.6 erläutert, wird aus der relativen Sphärenverteilung, der in der Leber applizierten Aktivität und der Aktivität pro Sphäre mittels des Dosiskerns

einer Mikrosphäre die resultierende Dosisverteilung berechnet. Daraus werden Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) für definierte Volumina berechnet. Im vorliegenden Fall wird das mittlere DVH der Leber aus den 10 berechneten Sphärenverteilungen erzeugt (Abb. 3.17). Die Werte haben eine maximale Standardabweichung des relativen Volumenwertes von 0,79. Es zeigt einen steilen Abfall für niedrige Dosen bis ca. 50 Gy. Für größer werdende Dosiswerte wird der Kurvenabfall immer flacher. Dies ist ein typischer Verlauf eines DVHs für ein mit SIRT-Mikrosphären behandeltes Volumen [298, 146, 147, 149]. Begründet wird dies mit den im nächsten Kapitel 3.2.7 erwähnten Inhomogenitäten in der Verteilung der Mikrosphären und der daraus resultierenden inhomogenen Dosisverteilung. Unterschiede im Verlauf des DVHs zu denen in den zitierten Publikationen präsentierten DVHs werden mit unterschiedlicher verschriebener Aktivität, verschiedenen Größen und Formen der Zielvolumina und anderen individuellen anatomischen Gegebenheiten erklärt.

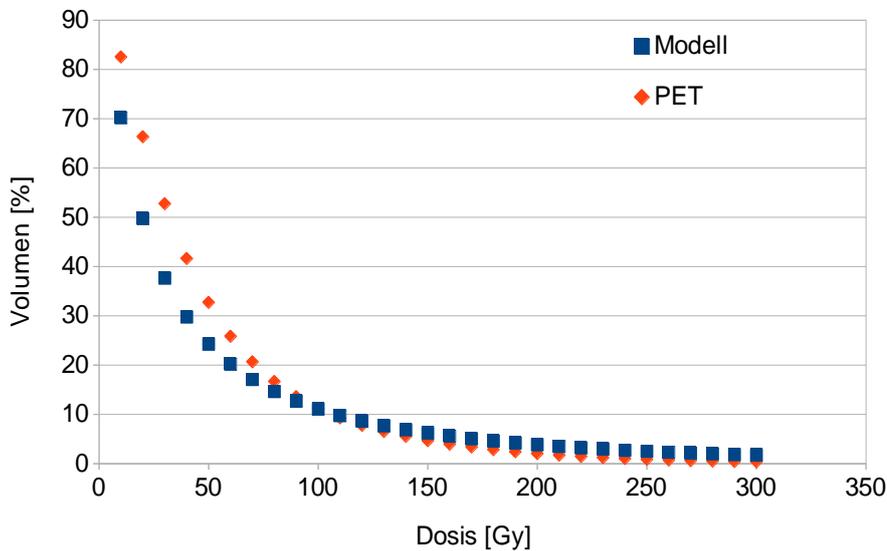


Abbildung 3.17: DVH des Zielvolumens für die simulierte und die gemessene Sphärenverteilung.

Die beispielhafte axiale Dosis-schicht in Abbildung 3.18 belegt die inhomogene Gestalt der Dosisverteilung. Vorarbeiten von *Torres (2014)* [302] zeigten bereits, dass auch bei homogener Verteilung der Sphären eine inhomogene Dosisverteilung resultiert. Der maximale Dosiswert dieser repräsentativen Schicht liegt bei mehreren hundert Gray, in der Gesamtverteilung bei über 1000 Gy, was im Vergleich zu Literaturwerten im erwarteten Bereich liegt [303, 147]. Burton et al. [304] untersuchten Biopsieproben und ermittelten die spezifische Aktivität, um die absorbierte Dosis im Zielvolumen zu berechnen. Als Ergebnis für den maximalen Dosiswert wird 1474 Gy angegeben. Andere Ergebnisse von Untersuchungen nach Leberresektion sind 1240 Gy mit einer mittleren Dosis von 47 Gy [305]. Die Resultate der Arbeit passen gut zu den publizierten Ergebnissen.

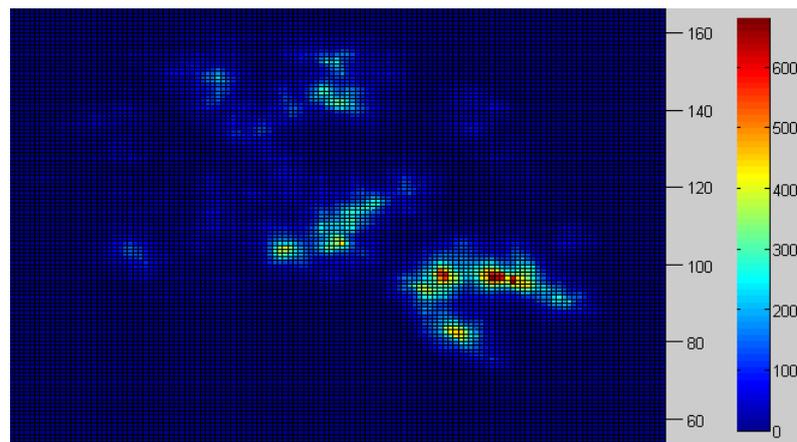


Abbildung 3.18: Beispielhafte Dosisverteilung einer axialen Schicht.

3.2.7 Vergleich mit PET-Daten

Die PET-Daten zeigen zunächst, dass die SIRT-Sphären alle innerhalb der Leber positioniert sind. Es gibt somit keine Kurzschlussverbindungen (Shunts) in andere Organe oder Gewebe. Dies zeigte sich insbesondere auch in der SPECT-Aufnahme. Die komplette verschriebene Aktivität ist daher innerhalb des Lebervolumens.

In erster Betrachtung der PET-Daten fällt auf, dass die Verteilung inhomogen ist und viele kleinere Bereiche enthält, die deutlich höhere Bildwerte aufzeigen als deren unmittelbare Umgebung. Sie werden im Folgenden als Spot bezeichnet (Abb. 3.19). Diese Spots befinden sich allerdings in der kompletten Leber, was sich gut mit der Tatsache erklären lässt, dass die komplette Leber als Zielvolumen behandelt werden soll. Der Release-Punkt wurde entsprechend an der Leberpforte gewählt, so dass die SIRT-Mikrosphären die gesamte Leber erreichen können. Dargestellt ist das Resultat aus der CCO-Variante, in der die Endpunkte nach zufälliger Reihenfolge gezogen werden (vgl. Kap. 2.3.4.3, erster Schritt im Algorithmus). Eine vergleichbare Darstellung mit der CCO-Variante, bei der die Endpunkte in Reihenfolge nach Abstand zum Startpunkt gezogen werden, ergibt eine hohe Sphärendichte in unmittelbarer Umgebung des Startpunktes und einen Abfall der Sphärendichte mit größer werdendem Abstand vom Endpunkt (Abb. 3.20).

Die gleichmäßige Verteilung der Endgefäße führt letztendlich nicht zu einer ebenfalls homogenen Verteilung der SIRT-Sphären. Bei genauerer Betrachtung gibt es keine exakte quantitative Übereinstimmung der Verteilungsfunktionen des Modells mit den experimentellen Daten. Die Lokalisation der Spots korreliert nicht und scheint jeweils zufällig verteilt. Dies bestätigt sich bei der weiteren Analyse mit dem Parameter ϵ (Kap. 3.2.8).

Wie für die berechnete Sphärenverteilung wird auch für die PET-Verteilung ein DVH berechnet (Abb. 3.17). Der Korrelationskoeffizient zwischen beiden DVHs liegt bei 99,4%. Die mittlere Dosis der simulierten Dosisverteilung beträgt 45,0 Gy, die der gemessenen ist 47,1 Gy. Beide Werte sind in guter Übereinstimmung.

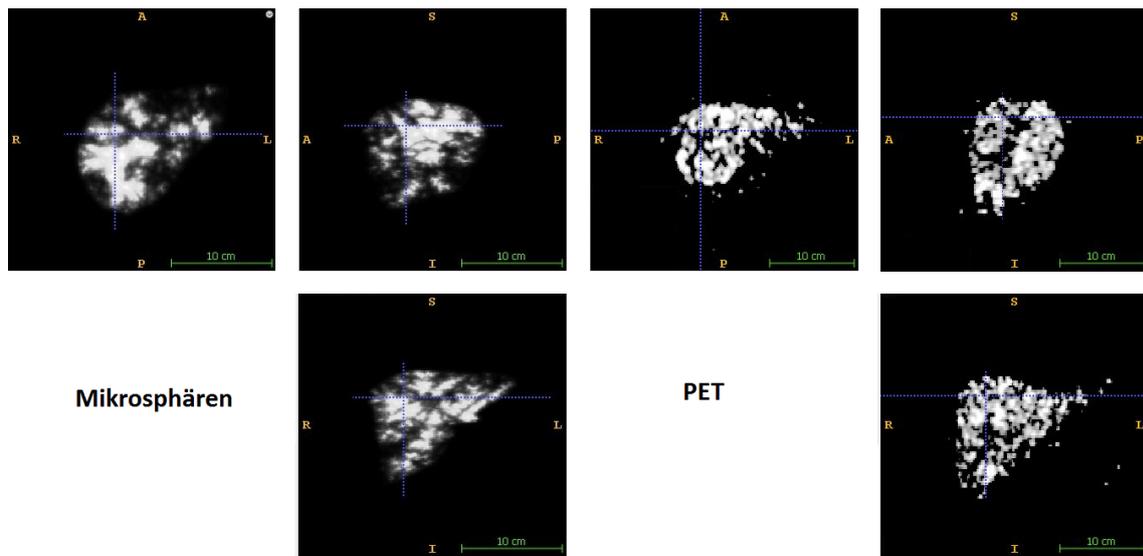


Abbildung 3.19: Vergleich der PET Daten mit der berechneten Sphärenverteilung in drei repräsentativ ausgewählten Schichten (axial, sagittal und koronal). Die Sphärenverteilung hat eine höhere Auflösung (dargestellt mit ITK-SNAP).

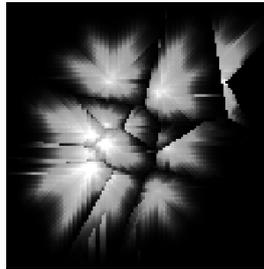


Abbildung 3.20: Deterministisch simulierte Sphärenverteilung; Reihenfolge der gezogenen Endpunkte nach Abstand zum Ursprung bei der CCO. Ein deutlicher Abfall der Sphärendichte mit zunehmendem Abstand zum Ursprungspunkt ist erkennbar.

Insbesondere mit Vergleichen zu Literaturangaben zur Qualität der Dosisverteilung bei der SIRT (Kap. 3.2.6) wird geschlussfolgert, dass die grundlegenden Charakteristika der SIRT-Dosisverteilung durch die hier vorgestellte Arbeit rechnerisch modelliert und korrekt wiedergegeben werden. Allerdings kann im Rahmen der Messgenauigkeit keine exakte Übereinstimmung im Detail der Dosisverteilung festgestellt werden. Die vorliegende Methode mit den verwendeten Input-Parametern ist folglich nicht geeignet für eine Therapieplanung, da man aus der Lokalisation der Spots in der berechneten Verteilung keine Rückschlüsse ziehen kann, ob bei einer tatsächlich applizierten Aktivität das Erscheinen dieser Spots real auch so eintritt. Die Methode

selbst produziert allerdings im Rahmen des Machbaren angemessene und optimale Resultate. Es wird geschlussfolgert, dass der wichtigste Grund der fehlenden Korrelation die Auflösungsgrenze der Gefäßdarstellung bei der angiografischen CT ist. Diese Daten dienen als Input für die Methode der Gefäßerzeugung und der daran anschließenden Flussberechnung und beeinflussen somit maßgeblich die Genauigkeit der Dosisberechnung.

Grund für diese Schlussfolgerung ist der zufällige Charakter des Gefäßbaumalgorithmus. Wie bei der Besprechung des CCO-Modells in Kapitel 2.3.4.3 erläutert, ist die Reihenfolge, mit der die Endpunkte des Zielvolumens gezogen werden, zufällig. Das bedeutet, dass man zwei verschiedene Baumstrukturen erhält, wenn man den Algorithmus zweimal hintereinander ausführt. Da aber die genaue Struktur der Baumgeometrie aufgrund der Teilströmungswiderstände maßgeblich den Volumenstrom in den Endsegmenten beeinflusst, werden hierdurch insbesondere die Spot-Strukturen beeinflusst. Die große Unbekannte ist dabei die genaue Struktur der kleinen Gefäße unterhalb der Auflösungsgrenze. Solange diese Hürde nicht überwunden wird, wird es unmöglich bleiben, die exakte Verteilung der Mikrosphären bei einer SIRT-Behandlung und damit die Dosisverteilung vorherzusagen.

Um dies zu belegen, muss die Methode tiefer gehend analysiert werden. Die Fragestellung dabei ist, inwiefern eine bessere Auflösung der Gefäße eine größere Korrelation der Daten zur Folge hätte. Falls eine solche Verbesserung erzielt werden kann, muss idealerweise quantifiziert werden, unter welchen Bedingungen die Gefäßdaten für die Methode der Fluss- und Dosisberechnung und damit für die SIRT-Therapieplanung verwendet werden können. Diese Ergebnisse können dann den Nutzen weiterführender zukünftiger Arbeiten, welche das technische Problem der Bildauflösung in der 3D Gefäßbildgebung lösen, unterstreichen und begründen.

3.2.8 Analyse der Datenqualität

Aktuell gibt es keine bildgebenden Verfahren zur Darstellung von 3D Blutgefäßdaten inklusive Durchmesserangabe, welche für die Verwendung in den Lebergefäßen geeignet wäre und eine deutlich höhere Auflösung haben als die der vorliegenden Methode. Es wird nun analysiert, inwieweit sich die Ergebnisse hinsichtlich der Planbarkeit der Therapie verbessern, wenn sich die Auflösung der segmentierten Gefäßdaten vergrößern ließe.

Standardgeometrie. Zur besseren Reproduzierbarkeit wird ein Würfel als Standardvolumen gewählt, in welchem die folgenden Tests durchgeführt werden. Er steht beispielhaft für ein Volumen, das mittels des CCO-Algorithmus mit einem entsprechenden Gefäßbaum ausgefüllt wird. Der Würfel hat eine Kantenlänge von 5 cm und ist wie das oben verwendete Zielvolumen mit einem Punktgitter gefüllt, welches die Endpunkte des zu erzeugenden Baumes repräsentieren. Das Gitter habe einen Punktabstand von 1 mm. Für die Ausgangslage der Untersuchung ist als Startpunkt der Gefäßbaumerzeugung lediglich ein einzelnes Segment gegeben, dessen Endpunkt

wie im oben vorgestellten Algorithmus zugleich Startpunkt für die Erzeugung einer einzigen Baumstruktur ist. Diese Geometrie repräsentiert die aktuelle Auflösung der Gefäße. Um verbesserte Auflösungen zu simulieren, werden weitere Baumstrukturen vorgegeben, welche sich im Wesentlichen vom ersten darin unterscheiden, dass sie die Baumstruktur fortsetzen, in dem weitere Verzweigungen hinzugefügt werden. Dies wird schrittweise durchgeführt, sodass jeweils eine Verzweigungsgeneration hinzugefügt wird. Die Verzweigungsgenerationen werden nummeriert und mit Y bezeichnet. Zur Veranschaulichung sind in Abbildung 3.21 die Gefäßstartgeometrien für verschiedene Y im zuvor definierten Würfelvolumen dargestellt.

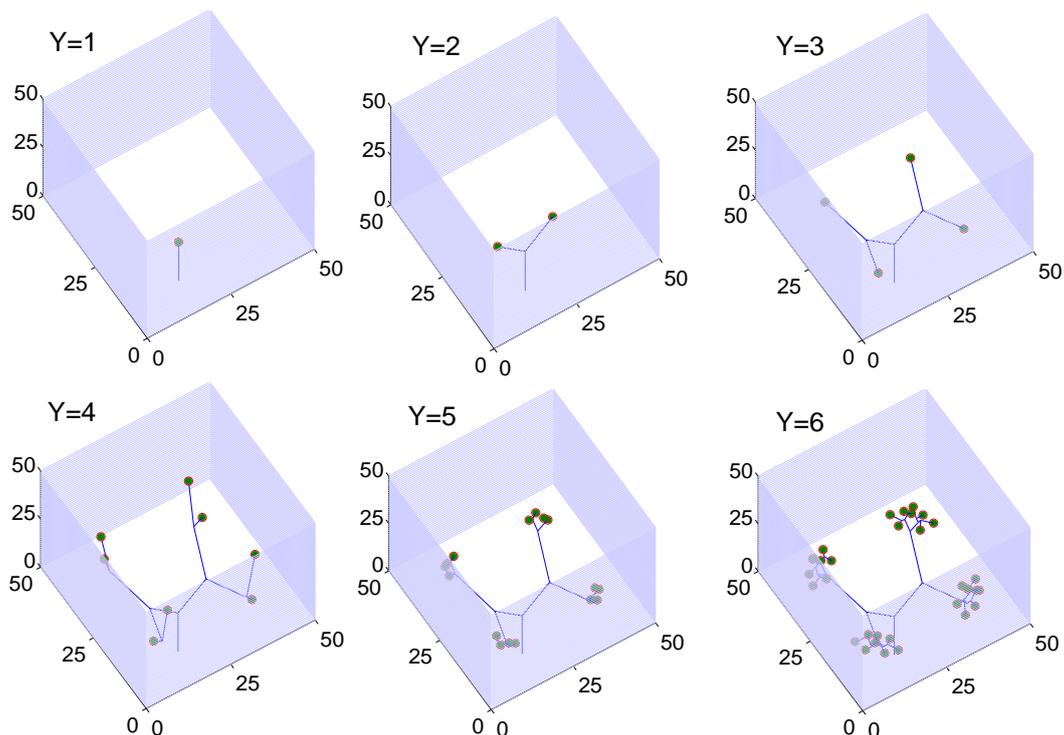


Abbildung 3.21: Verschiedene Generationen Y von Gefäßbäumen, welche als Ausgangspunkt für die CCO-Methode der Gefäßbaumerzeugung innerhalb einer Würfelgeometrie definiert werden. Für $Y \geq 5$ ist die Größe des Voronoi-Untervolumens nicht gleich für alle Startpunkte.

Für die Flussberechnung ist es notwendig, die Radien für alle Segmente zu definieren. Als Radius der in der ACT-Gefäßbildung noch gut zu erkennenden Gefäße wird für das Segment in der ersten Generation ($Y = 1$) $r = 700 \mu\text{m}$ gesetzt (vgl. Resultat in Kap. 3.2.3). Für die nachfolgenden Segmente der höheren Verzweigungsgenerationen werden die Radien r_s schrittweise verringert, um ein steigendes Auflösungsvermögen zu simulieren. Dabei wird sich am Gesetz von Murray orientiert (vgl. Gl. 2.15 und Tab. 3.8).

Schließlich wird der CCO-Algorithmus verwendet, um für alle Endpunkte jedes dieser Startgeometrien einen Gefäßbaum innerhalb des entsprechenden Voronoi-Volumens zu generieren. Bei der Definition der Startgeometrien wurde die Größe der verschiedenen Voronoi-Volumina zunächst nicht berücksichtigt, so dass diese für $Y \geq 5$ unterschiedlich groß sind. Da die statistische Natur des Modell analysiert werden soll, werden 100 Sätze von Gefäßstrukturen erzeugt, welche sich statistisch in der zufälligen Reihenfolge der Wahl der Endpunkte unterscheiden. Schließlich wird zum quantitativen Vergleich die Flussverteilung durch die jeweilige Segmentgeometrie und insbesondere der Sphärenstrom durch die Endsegmente innerhalb der Würfelgeometrie mittels des adaptierten HPK-Flussmodells berechnet.

γ -Analyse. Um die verschiedenen Verteilungen miteinander zu vergleichen, wird das in Kapitel 2.3.8 vorgestellte Gamma-Kriterium angewandt, wobei der γ -Index als Qualitätsfaktor für das Maß der Übereinstimmung zweier 3D-Verteilungen verstanden wird. Einer der erzeugten Gefäßbäume wird repräsentativ herausgegriffen und mit allen anderen verglichen und deren Übereinstimmung quantifiziert. Mittelwert und Standardabweichung aller Vergleichswerte des γ -Indexes einer Generation wurden ermittelt, um ein Maß für die Korrelation der Gefäßbäume und deren Flussverteilungen untereinander zu erhalten. In Abbildung 3.22 sind die Resultate für die verschiedenen Verzweigungsgenerationen $Y = 1$ bis $Y = 6$ für das Gamma-Kriterium mit $\Delta x = 5 \text{ mm}$ und $\Delta B = 5 \%$ dargestellt. Die Werte sind über die Dichte der Startpunkte n aufgetragen, welche sich pro Verzweigungsgeneration verdoppelt.

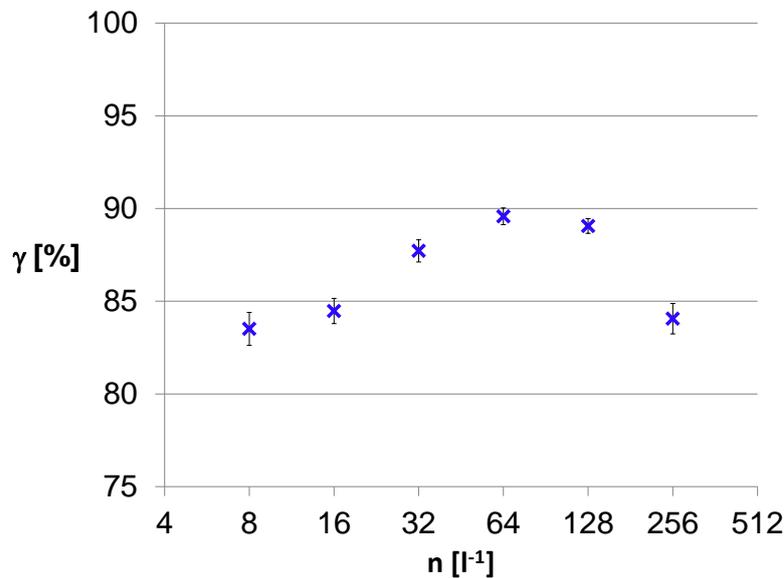


Abbildung 3.22: Ergebnisse der γ -Analyse. Die γ -Werte sind über die Dichte der Startpunkte n aufgetragen.

Bei den Ergebnissen der γ -Analyse fällt auf, dass die Werte für γ von $Y = 1$ bis $Y = 4$ kontinuierlich ansteigen. Ab $Y \geq 5$ fallen die Werte wieder. Die Ursache sind die bereits angesprochenen unterschiedlichen Größen der Voronoi-Subvolumina der Startpunkte und deren Verteilung. Bei genauerer Betrachtung werden im Gefäßbaum mit $Y = 5$ und $Y = 6$ die Startpunkte so positioniert, dass die resultierenden Voronoi-Volumina nicht mehr alle etwa gleich groß sind, was für $Y \leq 4$ der Fall ist. Die Startpunkte sind mit zum Teil hoher lokaler Dichte an bestimmten Stellen lokalisiert und haben dadurch geringen Abstand zu benachbarten Punkten. Die kleinen Voronoi-Volumina fallen bei der γ -Analyse statistisch kaum ins Gewicht, so dass sich die Ausgangslage und damit das Resultat letztendlich nicht gegenüber dem von $Y = 4$ verbessert. Bei $Y = 6$ ist der Effekt der hohen lokalen Startpunktdichte noch verstärkt. Bei den kleineren Verzweigungsgenerationen $Y < 4$ sind die Punkte jeweils so verteilt, dass sich die Voronoi-Volumina bei Übergang von Y nach $Y + 1$ in ihrer Größe jeweils etwa halbieren und mit größeren Abständen zueinander im Gesamtvolumen verteilt sind. Dies ist letztendlich der Grund für die steigende Genauigkeit der Ergebnisse für größer werdende Gefäßauflösung.

Um diese Unstimmigkeiten zu beheben und die Begründung der nicht mehr weiter steigenden Werte zu belegen, werden für $Y = 5$ und $Y = 6$ Gefäßstartgeometrien erzeugt, bei denen nun darauf geachtet wird, dass jedes Voronoi-Untervolumen etwa gleich groß ist und daher etwa die gleiche Anzahl an Endpunkten versorgt. Außerdem werden die Startpunkte weiter im Volumen verteilt positioniert, so dass größere Distanzen zu anderen Startpunkten entstehen. Diese neuen Geometrien sind in Abbildung 3.23 gezeigt. Sie enthalten jetzt Verzweigungen, die stark von einer symmetrischen Verzweigung abweichen, um in verschiedene Ebenen der Tiefe des Würfel vorzudringen. Die Radien werden an diesen Stellen entsprechend so angepasst, dass die Strömungswiderstände für beide Zweige etwa gleich bleiben. Dadurch wird eine ungleiche Verteilung der Flüsse durch große Längen- und somit Widerstandsunterschiede vermieden (vgl. Tab. 3.8).

Mit den neuen Geometrien werden die Flusssimulationen mit anschließender γ -Analyse nochmals durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.24 dargestellt. Die logarithmische Fitfunktion $\gamma_c(n)$ wird berechnet und ist in Abbildung 3.24 aufgetragen. Die Ergebnisse zeigen wie erwartet im Rahmen der Fehlertoleranzen einen fortschreitend linearen Verlauf bis zu $Y = 6$. Dieses Ergebnis bestätigt die Notwendigkeit der gleichmäßigen Verteilung der Startpunkte im Zielvolumen zur Verbesserung der Planbarkeit der SIRT. Zielvorgabe ist somit nicht nur die Anzahl Startpunkte zu vergrößern, sondern diese auch möglichst gleichförmig verteilt vorliegen zu haben. Dies ist beides bei einer Vergrößerung der Gefäßauflösung gegeben.

Um eine methodische Brücke zu den Ergebnissen in der Leber zu schlagen, werden 10 Gefäßbaumstrukturen mit den jeweiligen Dosisverteilungen in der Lebergeometrie erzeugt. Diese werden wie in der Testgeometrie repräsentativ gegen eines der Resultate verglichen und ein Wert $\gamma_L = 86,3 \pm 0,8\%$ bestimmt. Um das Ergebnis der Lebergeometrie in das der Testgeometrie einordnen zu können, wird die Startpunktdichte aus der ACT $n_L = 22,6 \text{ l/l}$ ermittelt. Das Ergebnis passt mit der erstellten

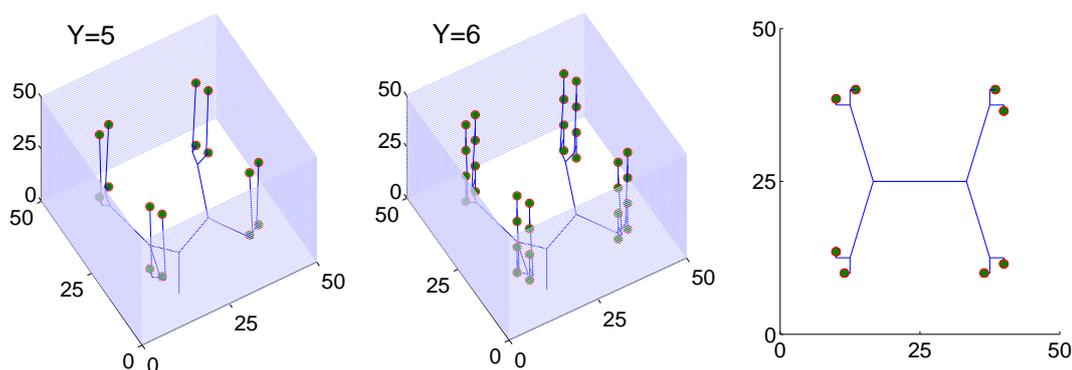


Abbildung 3.23: Verbesserte Gefäßstartgeometrien für die Verzweigungsgenerationen $Y = 5$ und $Y = 6$. Die Startpunkte sind bezüglich der Voronoi-Zerlegung gleichmäßig verteilt. Rechts: Projektionsansicht in x-y-Ebene für beide Fälle, $Y = 5$ und $Y = 6$.

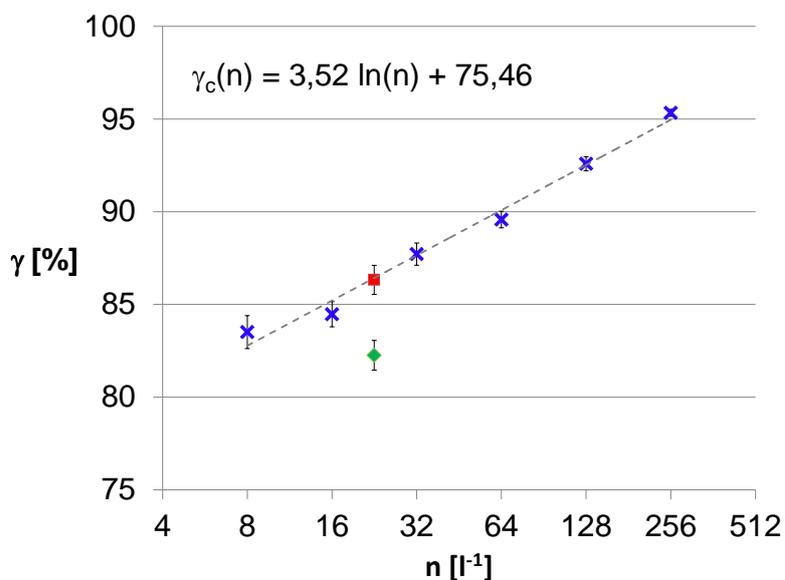


Abbildung 3.24: Ergebnisse der γ -Analyse für verbesserte Startgeometrie bei $Y = 5$ und $Y = 6$ (blaue Kreuze). Die Fitfunktion $\gamma_c(n)$ ist angegeben und gezeichnet. Zudem sind γ_L (rotes Quadrat) und γ_{PET} (grüne Raute) bei $n_L = 22,6$ $1/l$ aufgetragen.

Fitfunktion $\gamma_c(n)$ gut überein (vgl. Abb. 3.24). Aus der Fitfunktion wird ein Wert $\gamma_c(n_L) = 86,4\%$ bestimmt. Die Differenz $\gamma_c(n_L) - \gamma_L = 0,1\%$ zeigt keine signifikante Abweichung des Lebermodells im Vergleich zu den Testgeometrien.

Zudem werden die erzeugten Verteilungen mit der gemessenen Verteilung verglichen um den entsprechenden Wert $\gamma_{PET} = 82,3 \pm 0,8\%$ zu bestimmen. Dies

zeigt eine größere Abweichung der experimentellen Daten von denen des Modells im Allgemeinen sowie eine geringe Differenz im γ -Wert zu den Ergebnissen der Testgeometrie. Diese Differenz $\gamma_L - \gamma_{PET} = 4,0\%$ wird mit intrinsischen Fehlern des experimentellen Datensatzes erklärt (Kap. 4.2.4).

Alle γ -Werte sind in Tabelle 3.8 aufgelistet und in Abbildung 3.24 grafisch aufgetragen.

Y	1	2	3	4	5	6	(γ_L)	(γ_{PET})
V [cm ³]	125	62,5	31,25	15,63	7,81	3,91	44,2	44,2
n [1/l]	8	16	32	64	128	256	22,6	22,6
r_s [μ m]	700	500	400	300	150-300	150	560	560
γ [%]	83,5	84,5	87,7	89,6	92,6	95,3	86,3	82,3

Tabelle 3.8: Resultate der γ -Werte sowie Verzweigungsgeneration Y , Größe der Voronoi-Untervolumina V , Dichte der Startpunkte der Startgeometrie n und Radien der Startsegmente r_s . Unterschiedliche Radien für $Y = 5$ sind in der großen Gefäßlängendifferenz bei der asymmetrischen Verzweigung begründet, wodurch der Strömungswiderstand für alle Äste etwa gleich bleibt.

ϵ -Analyse. Eine weitere Vergleichsanalyse mit dem Konformitätsindex ϵ wird durchgeführt, welche die Idee der Beschreibung der Spots (vgl. Kap. 3.2.7) weiterführt, in dem ein unterer (τ_1) und ein oberer (τ_2) Schwellwert definiert werden. Diese Analyse wurde mit den Schwellwerten $\tau_1 = 0,5$ und $\tau_2 = 0,6$ durchgeführt. Die Segmentstrukturen werden aus vorherigem Abschnitt übernommen. Für $Y = 5$ und $Y = 6$ werden die verbesserten Strukturen aus Abbildung 3.23 verwendet. In Abbildung 3.25 sind entsprechend dieser Analyse für einen Vergleich zweier Verteilungen exemplarisch alle Endpunkte grafisch aufgetragen, welche die Bedingung $\tau_1 < B/B_{max} < \tau_2$ für die Bildfunktion B erfüllen. Eine deutliche Zunahme der Korrelation der Verteilungen mit steigendem Y ist zu erkennen. Um dies zu quantifizieren, sind in Tabelle 3.9 die Ergebnisse der jeweiligen ϵ -Analyse dargestellt, wobei wieder 100 Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt wurden. Ein deutlicher Anstieg von ϵ , welches ein Maß für die Überlappung beider Endpunkt-Strukturen darstellt, mit der Verzweigungsgeneration Y ist zu erkennen. Dies wird mit dem kleiner werdenden Voronoi-Volumen erklärt, welches jeder der Zweige zu versorgen hat. Auch hier ist daher eine verbesserte Korrelation bei steigendem Auflösungsvermögen zu erwarten.

Abschlussresultat. Es ist festzuhalten, dass die Größe der Untervolumina und damit die Dichte bzw. Anzahl der Endpunkte der Startgeometrie für die erzeugten CCO-Gefäßbäume ein wichtiger Parameter darstellt, um die Genauigkeit der Vorhersage der Partikelverteilung zu bestimmen. Daher ist diese Volumengröße und die entsprechende Dichte der Endpunkte der Startgeometrie in Tabelle 3.8 aufgelistet.

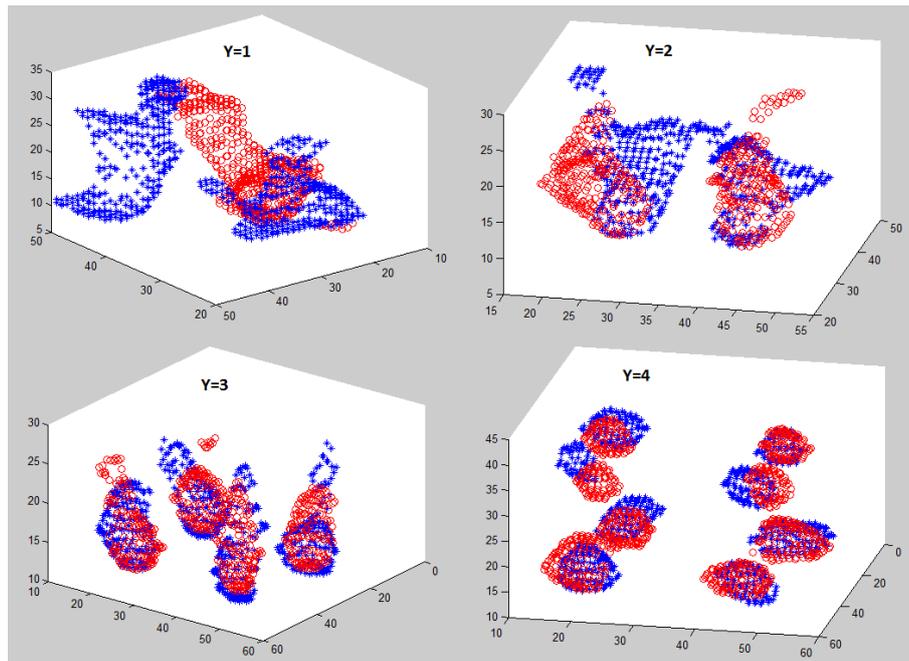


Abbildung 3.25: Ergebnis der ϵ -Analyse für Geometrien mit $Y = 1$ bis $Y = 4$ und zwei verschiedenen Gefäßbäumen (blaue Kreuze, rote Kreise). $\tau_1 = 0,5$, $\tau_2 = 0,6$.

τ_1	τ_2	Y	1	2	3	4	5	6
0,5	0,6	ϵ	15,9 %	46,2 %	68,6 %	81,8 %	92,5 %	95,8 %
		$\Delta\epsilon$	10,3 %	7,5 %	5,3 %	3,9 %	2,2 %	1,3 %

Tabelle 3.9: Konformitäts-Index ϵ mit Standardabweichung $\Delta\epsilon$ für die Schwellwert-Analyse.

Zudem ist der abgeschätzte Radius, der für die entsprechende Verzweigungsgeometrie als Auflösungsgrenze angenommen wurde, eingetragen. Mittels der Resultate der Analyse der Datenqualität können Anforderungen an das angiografisch bildgebende System abgeleitet werden (Kap. 4.2.1).

4 Diskussion

4.1 Granulares Material - Dosierwaage

4.1.1 Parameterdefinition

Zunächst ist festzustellen, dass die Methoden zum Einstellen der Simulationsparameter in der Software eine gute Wahl sind. Es ist ein passender Arbeitsvorgang, um die Simulation insofern anzupassen, dass die Eigenschaften und das Verhalten des Granulates innerhalb der Dosierwaage in der Simulation abgebildet werden. Die Fitparameter zum Vergleich beider Messungen sind geeignet gewählt und im Gegensatz zu den Simulationsparametern messtechnisch gut zu erfassen.

Im Ergebnis stimmen die Fitparameter aus Kapitel 3.1.1 im Rahmen der Messgenauigkeit für die Simulation mit denen des realen Aufbaus überein. Dieser Vorgang ist prinzipiell auch mit anderen granularen Materialien durchführbar. Ein kompletter Satz an Simulationsparametern definiert die Eigenschaften des granularen Materials in der Software (Tab. 3.3).

Bei den Versuchen zur Untersuchung des Böschungswinkels wird festgestellt, dass die Partikel sowohl im realen Experiment als auch in der Simulation den entstehenden Schüttkegel aufgrund ihres Impulses im oberen Teil deformieren, wenn sie von größerer Höhe auf den Kegel fallen. Daher ist es ratsam die Partikel von geringer Höhe über der Kegelspitze fallen zu lassen. Dieser Effekt reduziert sich für größer werdende Kegel, sodass der Böschungswinkel schließlich trotzdem bestimmt werden kann. Allerdings müssen für einen größeren Schüttkegel die Materialmenge, die Messzeit und insbesondere bei der Simulation der Rechenaufwand unnötig vergrößert werden.

Dass es sinnvoll ist, mehrere Methoden zum Anpassen eines physikalischen Sachverhaltes zu definieren, zeigt sich bei den Versuchen zur Wandreibung. Der anfängliche Versuch mit der schräg gehaltenen Oberfläche hat zu große Messungenauigkeiten. Die Wandreibung mit einer Jenike Scherzelle zu untersuchen ist erheblich präziser. Auch bei der Analyse der inneren Scherkräfte erweist sich die Jenike Scherzelle als Methode der Wahl. Der Literatur ist zu entnehmen, dass sie sich im Bereich der Schüttguttechnik bereits vor einigen Jahrzehnten durchgesetzt hat [284, 6].

Bei gleicher Normalspannung ist der Scherkraftwiderstand für den Versuch zur inneren Reibung größer als für den Wandreiberversuch (vgl. Tab. 3.1 und Tab. 3.2). Dies ist damit zu erklären, dass die Scherkräfte der Partikel untereinander größer sind, weil sie sich stärker ineinander verhaken. Zwei gedachte Partikelflächen in der Scherebene wirken wechselseitig wie ein Kontakt vergleichbar mit einer rauen Ober-

fläche. Beim Wandreibeversuch ist der eine Kontaktpartner die glatte Oberfläche der metallischen Wand. Hier gibt es für die Partikel weniger Angriffsfläche zum Verhaken und damit weniger ungeordnete Bewegungen und Kollisionen.

Die Messungenauigkeiten beim Wandreibeversuch mit der Jenike Scherzelle sind kleiner als beim Versuch zur Untersuchung der inneren Kräfte. Die Abweichungen der Werte des Scherkoeffizienten sind daher kleiner als beim Versuch zur inneren Reibung (vgl. Tab. 3.1 bis zu 2,4% und Tab. 3.2 bis zu 7,9%). Grund dafür ist eine präzisere Messung mit geringeren Störungen beim Gleiten über die glatte Oberfläche der Wand. Die Kraftaufnahme über den Kraftmesser erfolgt mit einem geringeren Rauschsignal, da weniger störende Mikroschwingungen auftauchen. Aus ähnlichem Grund ist die Geschwindigkeitsmessung in der Simulation präziser, da die innere Bewegung der Teilchen in der Scherzelle beim Versuch der inneren Reibung höher ist. Hinzu kommt, dass für die Geschwindigkeits- und Kraftmessung beim Versuch zur inneren Reibung lediglich eine Strecke zur Verfügung steht, die der doppelten Ringdicke entspricht, da der obere Ring auf dem unteren hinweggleitet. Sobald diese maximale Strecke überschritten wird, tritt das Material zwischen den Ringen hervor, wodurch das Messergebnis verfälscht würde. Beim Wandreibeversuch hingegen gleitet der Ring auf einer ebenen Fläche, sodass die Messstrecke prinzipiell unbegrenzt ist. Dadurch wird die Messgenauigkeit vergrößert.

4.1.2 Experimentelle Validierung und weitere Untersuchungen

Die Ergebnisse der Funktionalitätsanalyse der Dosierwaagensimulation aus Kapitel 3.1.2 belegen eine gute Übereinstimmung der wesentlichen Messgrößen und qualitativen Beobachtungen des Systems. Deshalb ist eine erfolgreiche Validierung der Computersimulation durchgeführt. Das Ziel, eine Simulation zur Weiterentwicklung und Optimierung einer Dosierwaage zu implementieren, wurde erreicht.

Der simulierte Massenfluss für die vorgestellten Schraubengeometrien stimmt innerhalb der ermittelten Messfehler mit den Daten des realen Versuchs überein. Dabei wurden verschiedene Winkelgeschwindigkeiten getestet um die Variabilität des Systems zu demonstrieren. Das periodische Ausflussverhalten wurde ebenfalls bestätigt. Leichte Abweichungen werden durch minimale Unterschiede im geometrischen Aufbau erklärt. Beispielsweise sind Kanten, über denen die Partikel hinabfallen in der Simulation perfekte Kanten zweier Flächen. In Realität kann es hier minimale Abrundungen geben, welche das Fließverhalten beeinflussen. Die Abweichungen und statistischen Fehler bei der Bestimmung der Simulationsparameter in Kapitel 3.1.1 pflanzen sich letztlich in untersuchte Messgrößen in Kap. 3.1.2 fort.

Eine wichtige Rolle spielt die Teilchengröße. Die Ergebnisse aus Tabelle 3.4 und Abbildung 3.1 belegen eine Abhängigkeit der Funktionalität des Systems von der Wahl der Teilchengröße. Ist der Teilchendurchmesser größer als ein bestimmter Grenzwert, wird das Verhalten des Granulates in den kleinsten Kavitäten nicht mehr korrekt dargestellt. Umgekehrt wird geschlussfolgert, dass der gewählte Teilchendurchmesser für die DEM-Simulation nicht notwendigerweise dem der realen Granulatpartikel entsprechen muss, solange er kleiner ist als der erwähnte Grenz-

wert. Die Simulation liefert für alle Teilchengrößen, die kleiner als der Grenzwert sind, korrekte Ergebnisse. Es gibt aber immer eine geometrische Obergrenze. Die Geometrie des Systems, hier die der Schraube, ist also über den minimalen Wand-zu-Wand-Abstand maßgebend für die Wahl des Teilchendurchmessers und damit auch für die benötigte Rechenleistung. Die Anzahl der zu berechnenden Teilchen steigt kubisch mit kleiner werdendem Durchmesser, wenn die gleiche Menge des Granulates simuliert werden soll.

Der minimale Wand-zu-Wand-Abstand ist für die Referenzschraube der Abstand zwischen der Schraubenwelle und der Innenwand des Schraubenrohres. Dieser ist 4,5 mm nach Tabelle 2.1. Der größte gemessene Teilchendurchmesser, bei dem die Funktionalität des Systems nicht mehr korrekt wiedergegeben wird, ist 2,0 mm nach Tabelle 3.1. Das Verhältnis liegt bei 2,25 und darf daher nicht kleiner sein.

Die Messfehler in Tabelle 3.4 beziehen sich auf eine Messung, in der ein theoretisch konstanter Massenstrom gemessen wird. Wenn beliebige Zeitpunkte gewählt würden, um den Messfehler zu bestimmen, erhielte man auch bei präziser Messung relative Fehler von 20-30 %, da über eine reale Schwankung gemittelt werden würde (vgl. Abb. 3.2).

Die qualitativen Betrachtungen in Kapitel 3.1.2.3 ergänzen den Befund der Übereinstimmung von Experiment und Simulation und zeigen, dass die erwähnten Effekte aus dem komplexen System der Vielzahl an DEM-Partikeln innerhalb der Geometrie bei definierten physikalischen Parametern resultieren.

4.2 Fluidsimulation - SIRT

4.2.1 Allgemeines

Das Ziel der Arbeit wurde erreicht. Die 3D-Strömungssimulation wurde erfolgreich eingesetzt, um die vorgestellte Methode zu erstellen und zu optimieren. Dadurch wird aufgezeigt, in welcher Weise die Bildgebung verbessert werden muss, um die genaue Dosisberechnung für eine klinische Bestrahlungsplanung bei SIRT-Patienten einsetzen zu können.

Die prinzipielle Nutzbarkeit der entwickelten Methode als Therapieplanungsmodul bei der SIRT wurde aufgezeigt. Das qualitative Ergebnis, das DVH (Abb. 3.17) und typische Werte wie die mittlere Dosis sind wie erwartet und vergleichbar mit Resultaten aus der Literatur (vgl. Kap. 3.2.6 und 3.2.7). Die statistische Schwankungsbreite aufgrund der Variation der erzeugten Gefäßstrukturen ist gering. Der gesamte Volumenstrom durch die Gefäßgeometrie, welcher durch die Druckdifferenz und den Gesamtwiderstand definiert ist, stimmt ebenso mit Literaturwerten überein (Kap. 3.2.5.5).

Das Auftreten von Inhomogenitäten in der Dosisverteilung wird in der erstellten Methode reproduziert (siehe Abb. 3.18 und Kap. 3.2.7). Die Bereiche niedriger und höherer Dosis (Spots) werden prinzipiell modelliert. Eine Schlussfolgerung daraus ist, dass sie durch die Verteilung und den Aufbau der Gefäße im Organ festgelegt werden. Bei den aktuell klinisch verwendeten, auf dem MIRD-Konzept basierenden Methoden wird für ein betrachtetes Volumen eine konstante Dosis impliziert, was für die SIRT eine nicht korrekte und zu verbessernde Annahme darstellt. Die in dieser Arbeit erstellte Methode stellt folglich auch unter diesem Aspekt eine Weiterentwicklung der bisherigen Verfahren dar.

Dennoch zeigt ein detaillierter Vergleich auf, dass das Resultat nicht präzise genug ist, die Dosisverteilung für eine klinisch nutzbare Bestrahlungsplanung zu berechnen. Insbesondere die Lokalisation der Spots der Verteilung wird nicht korrekt reproduziert. Als Grund dafür wird die mangelnde Auflösung der angiografischen Bildgebung ausgemacht. Das statistische Verhalten der CCO-Methode ist eine unvermeidbare Eigenschaft, welche aus dem Fehlen der Information über die exakte Geometrie der kleineren Blutgefäße resultiert. Daher beschränkt sich die Hauptaussage auf die Frage, inwieweit die Eingangsparameter der Methode verbessert werden müssen, damit die Methode für die Vorhersage der SIRT-Dosisverteilung effizient genutzt werden kann.

Bislang ergeben sich größere Unterschiede zwischen den erzeugten Verteilungen und dem der PET als Referenz. Diese sind auf die statistische Natur der Gefäßbaumerzeugung zurückzuführen, welche eine relativ große Skalierungslücke von etwa $500\ \mu\text{m}$ auf $50\ \mu\text{m}$ überbrücken. Für eine größere Auflösung des angiografischen Systems ergeben sich detailliertere Strukturen des initialen Gefäßbaumes, was die Lücke verkleinert und in der Analyse in Kapitel 3.2.8 simuliert wurde. Die Korrelation der simulierten Verteilungen mit der PET wird dadurch verbessert und die

Methode präziser.

Entscheidende Parameter sind hierbei die Anzahl N und die Verteilung der Endpunkte des Gefäßbaumes, welcher angiografisch aufgelöst werden kann. Diese hängen wesentlich vom Auflösungsvermögen des bildgebenden Systems ab. Die beiden Indizes γ und ϵ zeigen eine klare Verbesserung der Qualität der Resultate mit zunehmendem N (vgl. Tab. 3.8 und Tab. 3.9). Ein wesentlicher Aspekt hierbei ist die geringere Variabilität der Sphärenverteilung für statistisch verschieden erzeugte Gefäßbäume, gleichbedeutend mit einem hohen γ - und ϵ -Index. Allerdings führt eine Vergrößerung der Anzahl Endpunkte alleine nicht immer zu einer Qualitätsverbesserung, was an den nicht weiter steigenden γ -Werten im Falle der ungünstig, d. h. nicht homogen verteilten Endpunkte deutlich wird (vgl. Abb. 3.22). Ein zusätzlicher Endpunkt, der ein vergleichsweise geringes Untervolumen versorgt, verbessert die Korrelation nicht wesentlich. Daher muss neben einer Vergrößerung der Endpunktzahl N eine gleichmäßige Verteilung der Endpunkte des angiografisch abgebildeten Gefäßbaumes erzielt werden. Beide Anforderungen müssen durch eine bessere Auflösung der Gefäßbildgebung erreicht werden.

Es wird nun die benötigte Auflösung der angiografischen Bildgebung aus den Resultaten der Analyse in Kapitel 3.2.8 abgeschätzt. Der γ -Wert in Tabelle 3.8 ist ab der Generation $Y = 5$ kleiner als 7, 5% Abweichung. Gleiches gilt für den ϵ -Wert in Tabelle 3.9. Für $Y = 6$ zeigen beide Indizes sogar eine kleinere Abweichung als 5%. Für eine gute Übereinstimmung der Verteilungen wird daher mindestens die Auflösung der Generation $Y = 5$ benötigt. Es werden drei Bedingungen von den in Tabelle 3.8 vorgestellten Resultaten abgeleitet:

1. Die Dichte der Endpunkte des abgebildeten Gefäßbaumes muss mindestens 128 1/l sein. Dies entspricht einem zugeordneten Volumen von $7,8 \text{ cm}^3$ pro Endpunkt.
2. Die Endpunkte müssen gleichmäßig über das gesamte Zielvolumen verteilt sein.
3. Es gibt keine direkte Bedingung für den minimal aufzulösenden Gefäßradius. Aber mittels der Bedingungen 1. und 2. und Tabelle 3.8 wird ein Wert von etwa $150 \mu\text{m}$ abgeleitet.

Werden diese Bedingungen erfüllt, so liefert die Methode im Resultat eine deutlich stabilere Dosisverteilung.

Eine Standardprozedur für die SIRT-Therapieplanung im klinischen Gebrauch, welche die vorliegende Methode der Gefäßsegmentierung und -generierung mit anschließender 3D-Dosisberechnung aufgrund von Fluss- und Strömungssimulationen verwendet, wird in Abbildung 4.1 vorgestellt. Das Schaubild ist angelehnt an dasjenige, welches den inhaltlichen Aufbau der Arbeit beschreibt (vgl. Abb. 2.9). Es unterscheidet sich als erstes darin, dass der Definition der Behandlungsparameter nicht anschließend die SIRT-Sphärenapplikation folgt. Die Parameterdefinition wird

vielmehr verwendet, um eine erste Sphären- und Dosisverteilung mittels der vorliegenden Methoden zu generieren. Als zweite große Neuerung können die Behandlungsparameter mittels der Flusssimulation so lange iterativ optimiert werden, bis eine Dosisverteilung generiert wurde, welche am besten mit dem Therapieziel der Tumorbekämpfung übereinstimmt. Bei diesem Optimierungsprozess können Lokalisation und Anzahl der Release-Punkte oder die applizierte Aktivität virtuell variiert und ausprobiert werden. Die Tumordosis muss dabei einen medizinisch definierten Mindestwert erreichen, wobei gesundes Gewebe geschont werden soll. Diese Möglichkeit eines rechnerischen Optimierungsverfahrens ist ein weiterer Vorteil der präsentierten Methode im Vergleich zur prä-therapeutischen Behandlungsplanung auf Basis von MAA-SPECT-Aufnahmen (vgl. Kap. 1.3.5.1), welche nur einmal oder in sehr geringer Anzahl durchgeführt werden können. Auch kann mit der vorgestellten Methode die Dosissumme von verschiedenen Aktivitätsabgaben an mehreren Release-Punkten ermittelt werden, um die individuell beste Behandlung für den Patienten zu erreichen.

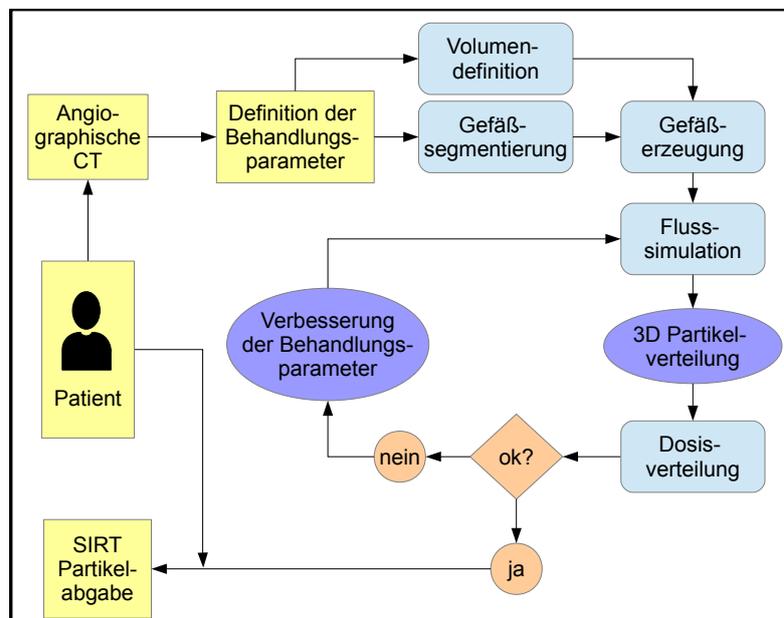


Abbildung 4.1: Verbesserte SIRT Standardprozedur mit Planung der 3D-Dosisverteilung.

4.2.2 Gefäßmodelle

4.2.2.1 Vorversuche

Das Ziel der Gleichverteilung der Endsegmente bei der parametrischen Generierung von Gefäßbäumen wird tendenziell durch einen größeren Verkürzungsfaktor l erreicht. Ursache dafür ist eine größere Streuung der Endpunkte. Bei kleineren l kon-

zentrieren sich die Endpunkte rasch auf einen beschränkten Bereich um den Gefäßast herum (z. B. $l \leq 0,6$ in Abb. 3.5). Für große Verkürzungsfaktoren (z. B. $l = 0,9$ in Abb. 3.5) gilt umgekehrt, dass benachbarte Endzweige sich gegenseitig überlappen, was keine realistische Geometrie für Blutgefäße darstellt. Daher sind Gefäßgeometrien mit einem Verkürzungsfaktor von etwa $l = 0,7$ bis $l = 0,8$ realistisch, was auch mit dem steilen Abfall der entsprechenden Histogramme in Abbildung 3.9 belegt wird. Ebenso führen zu kleine Werte für α und β ebenso zu geringen Streuungen der Endpunkte, was in einem optimalen Bereich der beiden Winkel von etwa 60° bis 85° resultiert (vgl. Bereiche mit kleinem σ in den Diagrammen in Abb. 3.7 und Abb. 3.8 sowie steilere Histogrammfunktionen in Abb. 3.6). Es ist anzumerken, dass das Volumen, welches zur Berechnung der Verteilung der Endpunkte definiert wurde, für jede erzeugte Baumgeometrie von der Verteilung selbst abhängt. Gibt man ein festes Volumen vor, sind die Ergebnisse noch schlechter, da es mehr Voxel gibt, in denen gar keine Endpunkte definiert sind, oder Segmente gar außerhalb des Volumens definiert sind. Dies hat zur Folge, dass die wichtige Anforderung an das aufzustellende Modell, nämlich dass der darin erzeugte Gefäßbaum sich an ein beliebig geformtes Volumen anpassen muss, nicht erfüllt werden kann. Der Gefäßbaum soll beliebige Volumina idealerweise vollständig ausfüllen, aber Segmente auch nicht über den Volumenrand hinaus generieren.

Da trotz der Versuche der manuellen und algorithmischen Optimierung keine Baumstruktur mit zufriedenstellender Gleichverteilung der Endpunkte gefunden wurde, wurde nach weiteren Möglichkeiten der Gefäßherzeugung gesucht. Auch die Random Walk Methode konnte den Anforderungen der gleichförmigen Endpunktverteilung nicht genügen, wenngleich der Forderung nach Ausfüllen beliebig geformter Volumina ohne Überschreiten der Volumengrenzen nachgekommen werden kann.

Da die Gleichverteilung eine wesentliche Forderung der zu erzeugenden Strukturen ist, die Winkel- und Längenverhältnisse aber weitestgehend ohne Einschränkungen definiert werden können, ist es sinnvoller ein Modell zu verwenden, welches die Vorgabe der Endpunktverteilung als Input verwendet. Dies führte zur Implementierung der CCO.

4.2.2.2 CCO

Für die Gefäßsegmentierung wurde herausgearbeitet, dass die CCO-Methode die Methode der Wahl ist. Sie ist flexibel genug, um sich an individuelle Eigenheiten eines jeden Volumens anzupassen, garantiert ein komplettes Ausfüllen des Zielvolumens mit Gefäßen ohne Überschreiten von dessen Grenzen (zumindest bei konvexen Volumina), ist geeignet für anschließende Flusssimulationen und benötigt in der vorliegenden Implementierung mit Matlab eine akzeptable Rechenzeit. Bei vergleichbaren Modellen berichten die Autoren von 3h Rechenzeit bei ca. 25.000 Knotenpunkten [175]. In der vorliegenden Arbeit konnten in etwa der selben Zeit Baumstrukturen mit etwa 250.000 Knotenpunkten berechnet werden. Die Arbeit stammt allerdings aus dem Jahr 2003 und es wurde ein Rechner mit 600 MHz verwendet, was im Ver-

gleich zum hier verwendeten deutlich langsamer ist (vgl. Kap. 2.1). Bemerkenswert dabei ist, dass die Rechenzeit nicht linear mit der Anzahl der Endpunkte steigt, sondern exponentiell wächst. Dies liegt daran, dass jeder gezogene Endpunkt zunächst mit dem bestehenden Baum, welcher durch das Verknüpfen in jedem Schritt größer wird, bezüglich des kürzesten Abstandes zu den Segmenten verglichen werden muss. Ein solcher Verknüpfungsschritt dauert umso länger, je größer der Baum bereits ist. Das bedeutet, dass der Algorithmus mehr Zeit benötigt, wenn er ein Volumen V mit einem Startpunkt füllt, als wenn N Volumina des Volumens V/N mit N Startpunkten gefüllt werden. Dies deckt sich interessanterweise mit der Forderung nach möglichst vielen Startpunkten aus der ACT-Baumgeometrie. Wenn dies durch eine bessere Auflösung realisiert wird, sinkt somit auch die Rechenzeit, die benötigt wird, ein bestimmtes Zielvolumen zu berechnen. Im vorliegenden Fall wurde die komplette Leber des Patienten behandelt. In manchen Fällen wird nur ein Teilvolumen behandelt, wodurch die Rechenzeit sinkt. Der vorgestellte Fall stellt somit einen Extremfall besonders langer Rechenzeiten und daher eine Abschätzung nach oben dar.

Für einen klinischen Gebrauch sind einige Stunden Rechenzeit einerseits relativ lange. Andererseits werden die Bilddaten einige Tage vor der Behandlung aufgenommen, sodass eine Berechnung über Nacht auch kein Problem darstellt. Zudem können, falls für die klinische Routine nötig, mit den angesprochenen Geschwindigkeitssteigerungen, der Verwendung deutlich schnellerer Rechenmaschinen als die des hier verwendeten Rechners und möglicherweise effizienterer Quellcodestruktur weitere Leistungssteigerungen erzielt werden.

Die Grundstruktur der erzeugten Gefäßbäume ist bedingt durch den Algorithmus die eines Binärbaumes. Es gibt lediglich Verzweigungen mit zwei Tochtersegmenten. Verzweigungen sind direkt verknüpft, so dass keine gebogenen Gefäße modelliert werden. Zwischenverbindungen, welche einen geschlossenen Schleifenumlauf innerhalb der Gefäßstruktur ermöglichen würden, sind strukturbedingt ausgeschlossen. Solche Gefäßstrukturen treten aber hauptsächlich in krankhaft veränderten Gefäßen in Form von Anastomosen oder in kleinsten Kapillargefäßen auf [175].

Die Variabilität der Segmentsummen der Ursprung-zu-Endpunkt-Pfade ergibt sich zufallsbedingt und hängt maßgeblich von der Geometrie des Zielvolumens ab. Daher erhält man eine größere Streuung der Segmentsummen, wenn der zufällige Algorithmus verwendet wird. Wiederholt man eine Berechnung mit gleichen Parametern, so entstehen nicht nur anders strukturierte Bäume, diese haben auch eine andere Histogrammfunktion. Die Verteilung im Histogramm zeigt inhomogene Eigenschaften. Es entstehen Teilgebiete, die über eine längere oder kürzere Gefäßverbindung mit dem Ursprungspunkt verbunden sind. Natürlicherweise versorgen längere Pfade Regionen welche in größerer Distanz zum Ursprungspunkt liegen. Werden die Endpunkte nach Reihenfolge zum Ursprungspunkt gezogen, sortieren sich die Segmentsummen auch entsprechend, womit die glatte und homogene Histogrammfunktion erklärt wird (vgl. Abb. 3.13). Beide Ansätze führen zu Segmentsummenverteilun-

gen, welche relativ breit gestreut sind. Signifikant hohe Werte reichen meist von etwa 20 % bis 80 % der maximalen Segmentsummen im Baum. Die Inhomogenität der Sphärenverteilung hängt mit dieser Inhomogenität in der Pfadlängenverteilung zusammen.

Die Dichte der Sphärenverteilung in den Endgefäßen fällt bei der deterministischen Methode vom Ursprungspunkt zu den Endgefäßen ab (vgl. Abb. 3.20). Bei der statistischen Methode sind die Sphären derart im Raum verteilt, dass es keine Präferenz zum Ursprungspunkt gibt (vgl. Abb. 3.19). Die Sphärendichte beinhaltet keine Tendenz, mit größer werdendem Abstand zum Ursprungspunkt innerhalb des Voronoi-Volumens zu fallen. Dies ist eine notwendige Eigenschaft der Methode. Andernfalls, wie bei der deterministischen Reihenfolge der Fall, wäre ein Startpunkt ein hervorgehobener Zentralpunkt, welcher deutlich in der Sphärenverteilung zu erkennen wäre (vgl. Abb. 3.20). Dies ist allerdings verboten, da die Startpunkte keine physiologisch herausragenden Punkte für die Blutrheologie oder Sphärenverteilung darstellen, sondern technisch durch die Auflösung des bildgebenden Systems definiert werden.

Es wird daher geschlussfolgert, dass die deterministische Version der CCO-Methode nicht geeignet ist, um sinnvolle Resultate zu erzielen. Die statistische Methode hingegen ist brauchbar, wie in den Kapiteln 3.2.6 und 3.2.7 aufgezeigt.

Der zweite Schritt der Optimierung, in dem die neu erzeugten Punkte in die Ebene ihrer direkt verknüpften Nachbarpunkte geschoben werden, zielt auf eine Minimierung der Gesamtlänge des Gefäßbaumes hin. Dies wird insbesondere als Optimierung der physiologischen Eigenschaften hinsichtlich optimal eingesetzter Ressourcen in der Natur betrachtet. Das Argument der Darwinschen Evolutionstheorie impliziert eine natürlich entstandene optimale Funktionsweise und damit einen optimalen strukturellen Aufbau biologischer Systeme über Millionen von Jahren. Die durch computergestützte Berechnungen durchgeführte Optimierung ist methodisch eine gänzlich andere, welche jedoch durch den Einsatz der selben Zielvorgaben zu Ergebnissen führt, die mit denen der Natur vergleichbar und damit im Rahmen der zu Grunde liegenden Annahmen übertragbar sind. Die Bedeutung der Computersimulation wird anhand dieses Beispiels deutlich und wird in Kapitel 4.3.6 weiter ausgeführt.

Dieser Schritt wurde eingefügt, um unnatürlich spitze Winkel bei den Verzweigungen zu vermeiden, welche durch den initialen Algorithmus entstehen können. Bezogen auf die totale Pfadlänge werden weniger als 20 Iterationen zur Konvergenz benötigt (vgl. Abb. 3.12). Wird allerdings $f = 0,4$ verwendet, so werden die Bäume mit einer größeren Gesamtlänge erzeugt. Dies ist mittels der Definition des Punktes L zu erklären, bei dem die Summe der Abstände von L zu allen Eckpunkten des Dreiecks minimal wird. Die Verwendung von L bei der Definition einer neuen Verzweigung wäre daher optimal zur Minimierung der Gesamtlänge. Dieser Punkt wird allerdings nicht als neuer Verzweigungspunkt verwendet, weil er für Dreiecke mit einem Winkel größer 120° mit dem entsprechenden Eckpunkt identisch ist. Dies hätte

ungünstige Folgen wie beispielsweise zwei Verzweigungspunkte oder ein Verzweigungspunkt und ein Endpunkt an exakt gleicher Position (siehe auch Bemerkung zu Schritt 4 in Kap. 2.3.4.3.). Da L aber meist nahe am Dreiecksschwerpunkt liegt, wird für $f = 0,667$ auf die Gesamtlänge optimiert. Dies erklärt, warum der zweite Schritt der Optimierung die Gesamtlänge bei $f = 0,667$ nicht sehr verändert, mit $f = 0,4$ allerdings schon.

Mit $f = 0,4$ wird das Muttersegment allerdings hervorgehoben. Dieses Vorgehen wird damit begründet, dass neben der Optimierung auf die Gesamtlänge auch die Optimierung des Gesamtvolumens des Gefäßbaumes eine Rolle spielt [170]. Ein Muttersegment hat stets einen größeren Durchmesser als deren Tochtersegmente und fällt daher bei der Ermittlung des Gesamtvolumens stärker ins Gewicht. Durch das geringe Verschieben des Punktes C in Richtung des Mutterpunktes P_1 mittels $f = 0,4$ wird das Volumen des Muttersegmentes durch seine dann geringere Länge verkleinert auf Kosten größerer Längen der Tochtersegmente. Durch dieses Vorgehen wird bei der Argumentation der Optimierung neben der Betrachtung der Gesamtlänge auch das Gesamtvolumen berücksichtigt.

Auf Modellierung von gekrümmten Segmenten wird verzichtet. Jede Krümmung vergrößert die Gesamtlänge des Baumes. Allerdings kann sie zu einem effizienteren physiologischen Fluss führen. Dies wird jedoch durch die Annahme einer Poiseuille'schen Strömung bereits impliziert. Insbesondere stellt die zusätzliche Modellierung von gekrümmten Segmenten für Blutgefäße, die ohnehin künstlich erzeugt werden müssen, einen weiteren unbekanntem Faktor dar, dessen Optimierung schwierig oder gar nicht zu realisieren wäre. So sind die ungekrümmten Segmente als repräsentative Verbindungsstücke mit gleichen parametrischen Eigenschaften zu betrachten.

Die rechnerische Implementierung auf einem quadratischen Gitter, bzw. mittels quaderförmiger Voxel trotz hexagonaler Mikrostruktur stellt kein Problem dar. Zum einen wird mit der entsprechenden Gitterkonstanten von 1 mm gerechnet, was dem ungefähren Wert der Größe eines Leberläppchens entspricht. Mikroanatomisch definieren die Leberläppchen die Position der Endpunkte des Gefäßbaumes in den Eckpunkten ihrer hexagonalen Struktur, bevor das Blut in der Zentralvene wieder gesammelt wird (vgl. Kap. 1.3.1.3). Des Weiteren sind in der zu berechnenden makroskopischen Dosisverteilung ohnehin keine Gittereffekte festzustellen, da die Reichweite des Dosiskeims die Ausdehnung dieser mikroskopischen Strukturen überschreitet. Die mittlere Reichweite der β^- -Partikel in Gewebe ist etwa 2,5 mm und die maximale Reichweite beträgt etwa 11 mm (vgl. Anhang A.2, [306, 307]).

4.2.2.3 Radienextrapolation

Das vorgestellte Modell zur Extrapolation der unbekanntem Radien beruht auf der Annahme, dass der Widerstand eines Muttersegmentes gleich dem Ersatzwiderstand der parallelgeschalteten Tochtersegmente ist. Dies ist in der Natur sicher nicht immer korrekt, sondern unterliegt einer Häufigkeitsverteilung. Da es sich bei der vor-

gestellten Methode aber um das Abschätzen von unbekanntem Werten eines künstlich erzeugten Baumes handelt, sind die Annahmen in erster Näherung plausibel und gerechtfertigt. Sie sind, wie in Kapitel 2.3.4.3 vorgestellt, über die Gesetze von Hagen-Poiseuille begründet.

Geometrisch sind die Endpunkte mit $r_{end} = 20 \mu\text{m}$ auf einem 1 mm Gitter verteilt, was ungefähr den Abständen der Gefäße in den Leberläppchen entspricht (vgl. Abb. 1.12). An dieser Stelle ist $20 \mu\text{m}$ ein guter Schätzwert für den Radius der arteriellen Gefäße. Im Anschluss an dieses letzte simulierte Gefäßsegment folgen die Kapillargefäße der hexagonalen Struktur. Diese sind zu klein, um die SIRT-Sphären aufzunehmen [299]. Somit ist ein Gitterabstand von etwa 1 mm für die finalen Positionen der SIRT-Sphären gerechtfertigt.

4.2.3 Flussmodell

4.2.3.1 Konsistenzüberprüfung

Die Ergebnisse der Konsistenzüberprüfung in Kapitel 3.2.5.2 liefern alle eine gute Übereinstimmung der Strömungssimulation mit der Theorie stationärer Strömungen. Daher ist die 3D-Strömungssimulation validiert und wird zur Optimierung des Flussmodells verwendet.

Die Konsistenzüberprüfung des parabelförmigen Strömungsprofils zeigt eine deutliche Schwankungsbreite der Messwerte (Abb. 3.15). Das Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,98$ bestätigt aber eine gute Übereinstimmung der Messwerte mit der Theorie. Statistische Schwankungen im Strömungsprofil sind in der endlichen Zahl an simulierten Partikeln begründet. Eine größere Anzahl würde die statistische Genauigkeit verbessern, und den systematischen Fehler des Effektes der Nahordnung in Abbildung 3.14 verringern. Allerdings würde die benötigte Rechenzeit steigen. Zudem müsste das Verhältnis aus Partikelgröße zu SPH-Glättungslänge überprüft und gegebenenfalls neu justiert werden. Für die Bestätigung des paraboloiden Strömungsprofils ist die präsentierte Methode allerdings ausreichend.

4.2.3.2 3D-Strömungssimulation

Die für die 3D-Fluidsimulation erstellten Rohrgeometrien in Y-Form sind so konstruiert, dass alle drei Teilsegmente stets in einer Ebene liegen. Ein zusätzlicher Winkel, welcher eines der Segmente aus der Ebene der anderen beiden heraushebt, ist somit nicht vorhanden. Dieses Vorgehen wird damit begründet, dass die Segmente in der zweiten Phase der Optimierung der CCO-Methode so angeordnet werden, dass möglichst alle drei Segmente in einer Ebene liegen. Dies wird nicht exakt realisiert. Allerdings wird daraus abgeleitet, dass es in der Geometrie keine großen Abweichungen vom ebenen Fall gibt. Zudem wird angenommen, dass der Fehler, der auftritt, wenn mit dem ermittelten Wert des Abknickwinkels gerechnet wird, nicht sehr groß ist, wenn nicht alle drei Segmente in einer Ebene liegen, da die Argumentation der Axialmigration in gleicher Weise angebracht werden kann.

Die theoretische Überlegung, die Strömungen im kompletten Gefäßbaum mit dem partikelbasierten 3D-Modell (SPH) zu simulieren, wurde aufgrund folgender Überlegungen schnell verworfen.

Um ein Gefäßsegment sinnvoll mit der SPH simulieren zu können, ist eine Mindestzahl an Fluidteilchen nötig. Man betrachte die kleinsten Gefäße, welche mit ca. 10 Fluidteilchen im Durchmesser gefüllt werden, um beispielsweise das Geschwindigkeitsprofil realistisch abzubilden. Soll nun der komplette Querschnitt eines solchen Segmentes mit Fluidteilchen gefüllt werden, benötigte man folglich bereits ca. 100 SPH-Teilchen (es sei an dieser Stelle lediglich die Größenordnung von Interesse). Für das ganze Segment brauche man derer bereits etwa 10.000. Dies ist sicher gut durchführbar und entspricht in der Größenordnung der Anzahl simulierter Fluidteilchen in den Versuchen aus Kapitel 2.3.5.3. Berücksichtigt man allerdings, dass es etwa 10^6 Endsegmente in den Gefäßgeometrien gibt, steigt die geschätzte Zahl der nötigen Teilchen alleine für die Endsegmente bereits auf 10^{10} . Alle anderen Segmente sind zwar pro Verzweigungsgeneration in geringerer Anzahl vorhanden, allerdings steigt deren Volumen und damit die Anzahl notwendiger Fluidpartikel pro Segment an. In einer geschlossenen Simulation wäre die Teilchengröße in den großen Gefäßen somit unsinnig klein. Dies würde die Anzahl zu simulierender SPH-Partikel und damit die nötige Rechenleistung in Bereiche treiben, die für den klinischen Einsatz viel zu hoch wären. Möglicherweise ist die verwendete Software PhysX für eine solch hohe Teilchenzahl gar nicht ausgelegt. Hinweise darauf gab ein erster Versuch, granulare Materialien mittels einer großen Zahl fester Körper mit PhysX zu simulieren, welcher scheiterte (vgl. Kap. 2.2.2).

4.2.3.3 Adaption des HPK-Modells

Die Ergebnisse der 3D-Fluidsimulation erlauben die Adaption des HPK-Modells mittels der gemessenen relativen Sphärenzahlen in Abbildung 3.16. Das Verhältnis ν_f des Fluids ist nicht konstant für verschiedene Winkel β . Der Grund hierfür ist, dass beim stärker abknickenden Tochtersegment ein größerer Impulsübertrag zur Umlenkung auf die neue Richtung nötig ist als beim Segment mit geringerem Abknickwinkel α . Hier kommt es folglich zu einem größeren Rückstau und daher zu einer Geschwindigkeitsreduktion der Fluidteilchen. Der größere Verhältnisfaktor ν_K für die festen Körper entsteht daher korrekterweise aus einer Kombination der Axialmigration und des reinen Effektes des größeren Impulsübertrags, welcher für das umgebende Fluid beobachtet wurde. Die Rohrströmung von festen Partikeln aufgelöst in einer viskosen Flüssigkeit und deren Bewegung zur Rohrachse hin wurde beschrieben und ist experimentell nachgewiesen [308, 309]. Der Effekt wird für rote Blutkörperchen mit etwa $7\ \mu\text{m}$ als auch für Festkörperpartikel mit 1 mm Durchmesser experimentell beobachtet [309]. Es ist daher davon auszugehen, dass die Axialmigration auch bei den SIRT-Sphären stattfindet, welche einen Durchmesser zwischen den beiden genannten Werten haben. Wie in Kapitel 2.3.5.3 beschrieben, ist der Separationspunkt für $\beta > 0^\circ$ nicht auf der Zentralachse des Muttersegmentes, so-

dass mehr Teilchen in das Tochtersegment mit dem kleineren Abknickwinkel fließen. Dieser Effekt vergrößert sich für die SIRT-Sphären, wenn diese sich in Achsennähe konzentrieren, im Vergleich zu einer im Querschnitt homogenen Verteilung. Wird dieses Prinzip zum Extremum erweitert, bei dem der Separationspunkt nahe der Wand des Muttersegmentes lokalisiert ist, so erhält man den bekannten Skimming-Effekt [110], bei dem fast keiner der Konstituenten in den abknickenden Gefäßast fließt, sondern ausschließlich Fluidteilchen. Daher kann der beobachtete Effekt auch als partieller Skimming-Effekt bezeichnet werden.

Die Umrechnung des HPK-Modells auf die Adaption erfolgt mittels der Funktion $\nu_K(\beta)$ (vgl. Gl. 3.3). Dadurch wird die relative Verteilung der SIRT-Sphären pro Verzweigung ermittelt. Dies führt schließlich zur Bestimmung der relativen Sphärenverteilung in den Endsegmenten des Gefäßbaumes. Diese zu ermitteln war Ziel der Strömungssimulation und stellt gleichsam mit der Multiplikation mit der gesamten applizierten Aktivität den Übergang zur Bestimmung der Dosisverteilung dar.

Die Kombination aus einem 1D-Flussmodell, welche mittels eines detaillierteren 3D-Modells für die gegebene Fragestellung adaptiert wird, erweist sich als praktikable Lösung des Problems der Berechenbarkeit eines sehr großen und daher komplexen Systems von Gefäßdaten. Das 1D-Modell als Basisalgorithmus kann mittels entsprechender mathematischer Modellierung an die Fragestellung angepasst werden.

Dem HPK-Modell und seiner Anwendung für die Lebergefäßgeometrie bei der SIRT liegt die Annahme zu Grunde, dass alle SIRT-Sphären gleichzeitig ihren Endpunkt erreichen. Neben der Dosisabgabe ist die Embolisation, also das Verstopfen der Kapillargefäße, ein weiterer therapeutisch nutzbarer Effekt. Allerdings verändern ungleichmäßig verteilte Embolisationen die Druck- und Strömungsverhältnisse im Gefäßbaum, was die Verteilung der SIRT-Sphären und damit die Dosisverteilung beeinflusst. Durch erwähnte Annahme ist eine solche Rückkopplung und Neuberechnung der Druckverhältnisse nicht nötig. Eine theoretische Berechnung der exakten Reihenfolge, in der die Endpunkte besetzt werden, ist aufgrund mangelnder Information nicht möglich. Es können allenfalls statistische Aussagen getroffen werden. Es kann beispielsweise angenommen werden, dass die embolisierenden Prozesse die Gefäße in gleichförmiger Weise blockieren, so dass die relativen Druck- und Stromverhältnisse unverändert bleiben. Dennoch muss dieser Aspekt bei der Betrachtung der Genauigkeit der vorliegenden Methode berücksichtigt werden.

4.2.3.4 Volumenstrom

Das vorliegende Modell behandelt Gefäße bis zu einem Durchmesser der Endpunkte von $40 \mu\text{m}$. Dieser Bereich kann als Beginn des Kapillarbereiches aufgefasst werden. Der Radius der modellierten Endsegmente $r_{end} = 20 \mu\text{m}$ wird dementsprechend gleich gesetzt mit dem mittleren Radius der SIRT-Sphären. Die Gefäße enden hier jedoch nicht, sondern führen erst bei noch kleineren Radien von etwa $5 \mu\text{m}$ bis $10 \mu\text{m}$ endgültig ins Kapillarbett. Die Gesamtdruckdifferenz von $\Delta p = 80 \text{ Torr}$ berücksichtigt entsprechend den Abschnitt des Gefäßbaumes, der tatsächlich modelliert wird

und ist daher plausibel. Der gesamte Gefäßbaum stellt somit einen Bereich des Blutkreislaufes dar, in dem ein großer Teil des physiologischen Gesamtblutdruckes abfällt (siehe Tab. 1.1).

4.2.4 Vergleich mit PET-Daten

Die PET-Daten haben im Vergleich zu den CT-Daten eine geringere Auflösung, was allerdings für die vorliegende Arbeit zunächst kein Problem darstellt. Falls zukünftig mit genaueren Daten gearbeitet werden soll, ist die Nutzung von bildgebenden Systemen mit höherer räumlicher Auflösung anzustreben. Eine Angleichung der Auflösung beider Datensätze kann durch Interpolation der Daten erreicht werden. Die Qualität der PET-Daten ist ein Ansatzpunkt zur Verbesserung der Qualität der Resultate. So kann zukünftig untersucht werden, inwiefern das Bildrauschen verringert werden kann. Zudem können Fehler bei der Bildregistrierung und bei der Dateninterpolation entstanden sein, welche durch eine höhere Bildauflösung und ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis verringert werden können.

4.2.5 Analyse der Datenqualität

Die Schwellwert-Methode zur Charakterisierung der Verteilung mit einem bzw. zwei Schwellwerten und dem ϵ -Index hat sich als hilfreiche Methode bei der Ergebnispräsentation erwiesen. Die Inhomogenität und die Spots der Verteilung sind gut zu lokalisieren und zu beurteilen. Auch der γ -Index aus der Strahlentherapie hat sich als aussagekräftiger Parameter bewährt. Insbesondere die Berücksichtigung von lokalen Ungenauigkeiten ist ein wichtiger Aspekt bei der Beurteilung der Verteilungen.

Letztendlich ist das Schlussresultat, die Bedingungen für die Durchführbarkeit der SIRT Therapiedosisplanung aus Kapitel 4.2.1, der Analyse mittels dieser Parameter entnommen.

4.3 Vergleichende Diskussion

4.3.1 Softwarevergleich

Im Vergleich der beiden verwendeten Softwaretools sind Präferenzen ausgearbeitet worden, welche sich auf den jeweiligen Zweck beziehen. Eine größere Menge an Granulat in PhysX zu modellieren ist nicht möglich, weil es kein spezielles Softwaremodul gibt, welche die große Zahl an Partikeln integriert. Der Versuch, jedes granulare Partikel als fester Körper (engl. *rigid body*) zu modellieren, schlug fehl, da die Menge der Teilchen und die daraus resultierende Menge an zu berechnenden Kontakten von der Software nicht gehandhabt werden kann. Interne Speicher liefen voll und eine genaue Analyse des Problems ist nicht möglich, da der Quellcode der Middleware nicht einsehbar ist.

Das in Blender integrierte Partikelsystem ist hingegen zum Zwecke der Simulation granularer Materialien insbesondere mit dem verwendeten Add-On geeignet, die vorliegenden Fragestellungen zu bearbeiten und zu beantworten.

Bei der Simulation von Fluiden zeigte Blender bei genauer Betrachtung Instabilitäten, die eine exakte wissenschaftliche Analyse unmöglich machen. Die SPH-Implementierung im PhysX SDK konnte allerdings erfolgreich installiert und angewandt werden, um die nötigen Parameter zur Optimierung des Flussmodells zu liefern. Die Simulation war bei korrekter Parametereinstellung stabil, reproduzierbar und präzise.

4.3.2 Modellvergleich

Granulare Materialien und Fluide sind zwei physikalisch verschiedene Sachverhalte. Bei deren partikelbasierter Simulation mittels der DEM bzw. der SPH sind jedoch einige Gemeinsamkeiten festzustellen. Die partikuläre Betrachtung reduziert das Problem auf die Analyse der Dynamik eines einzelnen Teilchens und deren Wechselwirkung mit anderen Teilchen sowie Objekten seiner unmittelbaren Umgebung. Hierbei wird Newtons Gesetz angewandt. Dabei müssen alle auftretenden Kräfte ermittelt und aufsummiert werden. Beiden Ansätzen ist die zeitliche Integration der kinematischen Grundgrößen Beschleunigung, Geschwindigkeit und Position in jedem Zeitschritt gleich, um die korrekten Trajektorien jedes Teilchens und somit die Dynamik des gesamten Systems zu berechnen. Durch die genaue Definition der wirkenden Kräfte und Parameter wird ein weites Spektrum an möglichen makroskopischen Verhaltensweisen des Materials im Kontinuum erzielt. Dies macht beide Methoden einsetzbar zur Simulation in einem weiten Feld an Materialien. Falsch eingestellte Parameter führen allerdings zu unphysikalischen Ergebnissen. Parameterwerte müssen im konkreten Anwendungsfall mit Bedacht gewählt und validiert werden, wenn die genaue Dynamik eines speziellen Systems und Materials wiedergegeben werden soll.

Die zeitliche Auflösung bestimmt in beiden Methoden die Genauigkeit und die Rechenintensität der Simulation ebenso wie die räumliche Auflösung. Die Zeit pro

Integrationsschritt und die Teilchengröße sind in beiden Fällen entscheidende Kenngrößen der Simulation. Insbesondere ist die relative Partikelgröße in Bezug zu typischen Größenskalen der Problemstellung von Bedeutung. Je kleiner die Teilchen in einem solchen Modell definiert sind, desto mehr Teilchen sind zur Berechnung nötig, um das zu untersuchende Volumen zu beschreiben. Da der Berechnungsaufwand mit der Partikelzahl steigt, entwickelt sich die Leistungsfähigkeit und die Genauigkeit der Simulation solcher Sachverhalte zusammen mit der steigenden Rechenleistung moderner Computer.

Fluide Eigenschaften, wie die des Wassers, werden mittels eines reinen DEM-Ansatzes nicht gut reproduziert. Erst der Ansatz eines aufgeweichten (verschmier-ten) Kerns bei der rechnerischen Handhabung des Partikelsystems, wie sie im SPH-Formalismus enthalten sind, führt zu guten Ergebnissen.

Hervorzuheben ist auch die Stellung der partikelbasierten 3D-Strömungssimulationen im Entwicklungskontext des jeweiligen Gesamtprojektes. So wird bei der Entwicklung eines Planungssystems für die SIRT aufgrund der komplexen Gefäßstruktur ein eindimensionales Modell für den Volumenstrom erstellt. Zentraler Baustein des Prozesses ist dabei die Adaption dieses Modells mit Daten, welche durch eine 3D-Modellierung einer repräsentativen Geometrie mittels SPH gewonnen werden. In ähnlicher Weise wird die dreidimensionale Modellierung des Granulates in der Dosierwaage auf den Parameter Massenstrom durch den Rohrausfluss reduziert. Da nur ein Rohr ohne Verzweigung vorliegt, ist das Resultat auch nur ein Größenwert. Allerdings werden mittels der 3D-Simulation zeitliche Variationen untersucht. Der treibende Parameter ist dabei die Schraubengeschwindigkeit, welche den Wert des Massenstroms maßgeblich beeinflusst. Das Analogon hierzu bei der Blutfluss-simulation ist der vorgegebene Blutdruck.

Eine anschließende Frage ist, ob der Ausflussparameter linear zum treibenden Parameter ist. Im Falle der granularen Partikel stellt man für gleiche bzw. ähnliche Schraubengeometrie für nicht zu große Winkelgeschwindigkeiten einen linearen Zusammenhang zwischen Massenstrom und Schraubengeschwindigkeit fest (vgl. Tab. 3.5). Für zu große Geschwindigkeiten ist dies aufgrund dissipativer Kräfte zu verneinen. Im Modell der laminaren Strömungen wird von einem linearen Zusammenhang zwischen vorgegebenen Blutdruck und dem Volumenstrom ausgegangen. Dies zeigt sich in der Formulierung nach Hagen-Poiseuille bei konstantem Strömungswiderstand. Allerdings ist auch dieses Modell in Grenzen zu sehen. Für größer werdende Druckdifferenzen steigt auch die Reynoldszahl zur Charakterisierung der Strömung. Treten ab einem bestimmten Druckwert turbulente Strömungen auf, so kann nicht mehr von einem einfachen linearen Zusammenhang ausgegangen werden, da dann auch hier dissipative Verluste erscheinen. Außerdem kann der Druck über den Gefäßtonus reguliert werden, wobei der Gefäßradius und damit der Strömungswiderstand variiert wird. Beide Effekte werden im vorgestellten Modell vernachlässigt und stellen somit die Grenze des Modell bezüglich der treibenden Kraft dar. Natürlich ist das Modell entsprechend erweiterbar. So kann der Gefäßradius als Funktion der Zeit betrachtet werden oder Faktoren einbezogen werden, die die dissipativen Prozesse

modellieren. Für die hier interessierenden Prozesse ist dies aber nicht nötig, da die Annahme laminarer Strömung für gesunde Blutgefäße korrekt ist.

4.3.3 Fehlerquellen und Vorteile der Strömungssimulation

Als typische Fehlerquelle ist zunächst der Diskretisierungsfehler zu nennen, welcher mit allen numerischen Methoden einhergeht. Er entsteht durch die Näherung eines Kontinuums durch eine endliche Anzahl kleiner Einheiten in Raum und Zeit. Dabei ist die Größe der Teilchen, für die SPH insbesondere die Glättungslänge, von entscheidender Bedeutung, was im folgenden Kapitel 4.3.4 diskutiert wird. Fehler der Input-Daten beinhalten Ungenauigkeiten bei der Definition der Geometrie oder der Fluidparameter. In beiden Fällen wird dieser Fehler durch präzise Vorversuche und Konsistenz- oder Validierungstests minimiert. Speziell bei der Definition des angiografischen Gefäßbaumes stellt das Auflösungsvermögen des abbildenden Systems den limitierenden Faktor dar. Zudem sind abweichende Input- und Randbedingungen mögliche Fehlerquellen der Simulation. Schließlich kann das Modell selbst Fehlerursachen beinhalten, wenn physikalische Phänomene im realen Versuch auftreten, welche durch die verwendete Methodik nicht adäquat abgebildet werden wie beispielsweise Rollreibung, Kohäsion, thermodynamische Effekte oder Turbulenzen. Bei der Auswahl des richtigen Rechenmodells müssen daher stets die Zielsetzung und alle relevanten involvierten Prozesse berücksichtigt werden [184]. Bei den in dieser Arbeit vorgestellten Methoden wurde auf die Reduktion der erwähnten Fehlerquellen Wert gelegt.

Neben der bereits im Grundlagenteil beschriebenen Eigenschaft der Strömungssimulation, kostengünstig und relativ schnell durchgeführt werden zu können, werden weitere Vorteile ausgearbeitet. Das einfache Austauschen von Parameterwerten beschleunigt den Optimierungsprozess und die Produktion von Ergebnissen unter verschiedenen Bedingungen. Zudem ist man mit Methoden der Strömungssimulation in der Lage, Versuchsaufbauten unter realistischen Bedingungen für Fragestellungen durchzuführen, welche im experimentellen Aufbau nur bedingt oder gar nicht durchführbar sind. Hier ist die Wahl der korrekten Skalierung zu erwähnen, beispielsweise bei Atmosphärenströmungen. Ebenso sind Versuche möglich, deren Durchführung im realen Experiment aufgrund von großer Gefahr für Mensch und Umwelt nicht erlaubt oder zu gefährlich sind (Brände, Explosionen, Tsunamis, Geröll- oder Schneelawinen, Tests mit radioaktivem Material). Die Anpassung des verwendeten Modells an die untersuchte Fragestellung, beispielsweise durch Wahl idealer Bedingungen oder Ausschluss bestimmter Terme der grundlegenden physikalischen Gleichungen, vereinfacht oftmals den Aufwand ohne Verlust an Genauigkeit des Ergebnisses (vgl. [201]). Schließlich erzeugen Strömungssimulationen vollständige Information über das Verhalten des Materials und der beteiligten Objekte in Raum und Zeit und ermöglichen so detaillierte Analysen und Auswertungen, welche im realen Experiment oftmals nur eingeschränkt möglich sind. Die Flexibilität der Simulation im Vergleich zu realen Messaufbauten ist hier ein entscheidender Vorteil [184].

4.3.4 Kontinuum und Partikel

Im einführenden Kapitel 1.1 wurde die unterschiedliche Betrachtung eines rheologischen Materials als Kontinuum oder partikulär hervorgehoben. Wie in beiden Untersuchungen beobachtet wurde, spielt dabei für die Genauigkeit der Simulation das Verhältnis zweier Dimensionskenngrößen eine wichtige Rolle (vgl. Kap. 2.2.4.2 und 2.3.5.3). Die eine Größe l ist die mittlere Größe bzw. der mittlere Abstand der beteiligten Partikel, die zweite eine typische Länge L des Systems, beispielsweise der Innendurchmesser des Gefäßes, in dem das Material aufbewahrt ist. Unterscheiden sich diese beiden Größen hinreichend stark voneinander, so geht das Verhalten des Systems von einem aus singulären Objekten bestehenden über in das eines Kontinuums.

Im Extremfall des Wasserglases von ca. $L = 0,1$ m sind die Konstituenten die Wassermoleküle mit ca. $l = 0,3$ nm. Aus diesem großen Unterschied folgt die Betrachtung und Wahrnehmung als makroskopisches Kontinuum im Sinne der Rheologie. Wenige Würfel mit $l = 0,01$ m in einem Würfelbecher mit $L = 0,1$ m dagegen füllen zusammen mit der umschließenden Luft in den Zwischenräumen den Raum inhomogen aus. Es sind diskrete Festkörperobjekte, die aufgrund ihrer geringen Anzahl nicht als Kontinuum betrachtet werden dürfen. Füllt man dagegen einen großen Tank mit $L = 10$ m mit Würfeln aus ($l = 0,01$ m), so treten ähnliche strömungsmechanische Eigenschaften auf, wie die bei granularer Materie in der Dosierwaage, da das Verhältnis $l/L = 1/1000$ entsprechend kleiner wird. Die genauen Eigenschaften hängen natürlich von den Eigenschaften der Partikel und den Kräften zwischen ihnen ab und sind somit materialspezifisch.

Entsprechende Überlegungen wurden in ähnlicher Weise bei der Simulation des granularen Materials durchgeführt, als die Größe der Partikel definiert wurde. Der hinreichend kleine Durchmesser der realen Granulatpartikel ist dabei eine notwendige Voraussetzung für das Fließverhalten des Materials. Für die Simulation gelten entsprechend ähnliche Argumente, die zur korrekten Beschreibung des Fließverhaltens eine maximale Teilchengröße postulieren, die geometrisch vom System vorgegeben ist und nicht überschritten werden darf. Eine wichtige Konsequenz ist allerdings, dass die gewählte Partikelgröße in der Simulation dabei aber nicht derjenigen der realen Partikel entsprechen muss (siehe Ergebnisse in Kap. 3.1.2.2).

SPH-Partikel bei der Fluidsimulation müssen aufgrund obiger Argumentation ebenso hinreichend klein gewählt werden. So ist garantiert, dass die Kontinuität des fluiden Verhaltens nicht signifikant beeinträchtigt wird. Der zentrale Gedanke, der der SPH dabei zu Grunde liegt, ist, dass das Verhältnis l/L , welches, wie oben gezeigt, bei molekularphysikalischer Betrachtung einer Flüssigkeit extrem klein ist, soweit vergrößert werden kann, dass die Eigenschaften des Fließverhaltens nicht gestört werden. Dieses Vorgehen beschreibt eine Komplexitätsreduktion ohne wesentlichen Informationsverlust.

4.3.5 Vergleich der Zielsetzung

Das übergeordnete Ziel der vorliegenden Arbeit, die Nutzen und Grenzen von partikelbasierter Strömungssimulation aufzuzeigen, wurde erreicht.

Den beiden vorgestellten Arbeiten, welche distinkten Forschungs- und Entwicklungsgebieten zugeordnet sind, ist die Zielsetzung, bestehende Systeme zu verbessern und zu optimieren bzw. deren Effizienz zu steigern, vom Grundsatz her gleich. Klassische Vorgehensweisen wie empirische, einfach zugängliche und relativ leicht entwickelbare Modelle, welche in erster Näherung auf Symmetrien oder eindimensionalen Kenngrößen und Erfahrungswerten beruhen, zeigen oft suboptimale Eigenschaften bei der Vorhersage physikalischer Sachverhalte, auch wenn sie im Vergleich zum Stand der Technik fortgeschrittene Implementierungen mit verbesserten Resultaten darstellen. So ist eine Dosierwaage als solches ein hilfreiches Werkzeug zum präzisen Abfüllen und Wägen geeigneter Materialien. Bei genauerer Betrachtung stellt sich allerdings heraus, dass Verbesserungen der Präzision wünschenswert aber mittels konventioneller Berechnung unmöglich sind. Ausgehend von der Symmetrie der ersten Schraube können durch Computersimulation leicht eine Vielzahl anderer Formen zur Prozessoptimierung analysiert werden. Parameterwerte können zeit- und ressourcensparend zum Auffinden der optimalen Einstellungen variiert werden.

Ähnlich verhält es sich mit den empirischen Modellen zur Vorhersage der zu applizierenden Aktivität und der daraus resultierenden Dosis bei der SIRT. Diese einfache Vorgehensweise berücksichtigt nur bedingt die spezifischen anatomischen Unterschiede. Gerade diese Unterschiede sind es aber, die eine individuelle Therapieplanung erforderlich machen, welche in der personalisierten Medizin angestrebt wird. Das Erstellen eines individuellen dreidimensionalen Bestrahlungsplans auf Grundlage patienten-spezifischer Bilddaten kennzeichnet ein hohes Maß an Optimierung, welches aufgrund der Komplexität und der großen anfallenden Datenmenge nur durch Computersimulationen effizient zu leisten ist.

Entscheidend für die Qualität der Simulation ist in beiden Fällen die initiale Validierung der Software durch einen Vergleich mit experimentellen oder analytischen Ergebnissen geeigneter Testmessungen. Oftmals sind dies Standardverfahren, welche sich im jeweiligen Fachgebiet zu diesem Zwecke etabliert haben.

4.3.6 Aspekte der Computersimulation

In allgemeiner Betrachtung stelle ein Modell nach Lenhard [310] ein Vermittler zwischen Theorien, Gesetzen, Phänomenen, Daten und Anwendungen dar. Dabei sei die Computersimulation nicht einfach eine extrem schnell durchgeführte mathematische Modellierung großer Datenmengen, sondern überführe die mathematische Modellierung in einen neuen Modus der Simulationsmodellierung. Lenhard betont, dass die Simulation aus diesem Grunde von der bekannten Aufteilung naturwissenschaftlicher Anschauung in Experiment und Theorie als dritter Bereich abzugrenzen sei. Ziel sei nicht unbedingt eine Reduktion der Komplexität der Sachverhalte, was die mathematische Modellierung häufig anstrebt, sondern vielmehr der sichere Umgang

mit ihr. Dabei spiegele sich die Komplexität der Computermodelle in der Komplexität des physikalischen Vorganges wider. Eine quantitative Definition der Komplexität eines Sachverhaltes, die Kolmogorow-Komplexität, verwendet demgemäß die kleinstmögliche Länge eines hypothetischen Computerprogrammes, welches das Problem löst. Dieses Programm werde als Umwandlung des Naturgeschehens in die Sprache der Computersimulation begriffen und transportiert daher auch die Komplexität vom Objekt zum Instrument. Lenhard spricht dabei von einer Konvergenz der Natur- und Ingenieurwissenschaften, welche durch Fragestellungen der Optimierung und Mathematisierung ähnliche Lösungswege einschlagen. Diese Ausführungen lassen sich gut auf die Gesamtheit der vorliegenden Arbeit übertragen.

Bei der Übersetzung der Realität in die Sprache der Computersimulation kann allerdings stets nur das abgebildet werden, was auch im Modell enthalten ist. So können Effekte das Ergebnis beeinflussen und verfälschen, wenn sie in Realität auftauchen, im Modell aber nicht enthalten sind (vgl. Kap. 4.3.3). Vor diesem Hintergrund muss jedes Simulationsergebnis hinterfragt werden, um nicht Gefahr zu laufen, blind allen Ergebnissen zu vertrauen. Beispielsweise kann durch eine sehr hohe Rotationsgeschwindigkeit der Schraube bei der Dosierwaage für bestimmte Materialien durch innere Reibungskräfte so viel Wärmeenergie freigesetzt werden, dass die Temperatur an bestimmten Stellen des Systems signifikant ansteigt, was wiederum die Fließeigenschaften des Materials verändern kann. Modelliert man die Simulation ohne thermodynamische Effekte, stimmen die Simulationsergebnisse dann nicht mit den realen Verhältnissen überein. Mittels Ergebnissen einer Computersimulation können daher nur Aussagen innerhalb der Grenzen der Modellierung getroffen werden.

Eine Simulation ist oft eine Gesamtheit aus vielen zusammengesetzten Komponenten. Lehnard betont, dass sich einzelne Verhaltensmerkmale u. U. nicht auf einzelne Modellierungsverfahren zurückverfolgen lassen. Dies unterstreicht das Vorgehen bei der Modellierung der Dosierwaage: Neben den Einzelmessungen zum Anpassen der Parameter wurde anschließend der gesamte Massenfluss untersucht. Ebenso wird beim Strömungsmodell in den Blutgefäßen neben den anfänglichen Konsistenzchecks die resultierende Sphärenverteilung mit realen Messdaten verglichen.

Die Computersimulation wird im Hinblick auf die prinzipielle Vorgehensweise mit dem des klassischen Experimentes verglichen. Der lateinische Begriff *experimentum* bedeutet soviel wie Probe, Versuch oder Beweis. Zunächst muss sowohl die grundlegende Fragestellung als auch die Vorgehensweise zur experimentellen Beantwortung definiert werden. Dabei müssen neben der Machbarkeit der Aufbau, die Durchführung und die Datengewinnung und -auswertung sowie die Interpretation der Resultate realisiert und analysiert werden. Auch die Anforderung der prinzipiellen Reproduzierbarkeit und der Quantifizierung der Ergebnisse findet sich in beiden Herangehensweisen wieder. Unter diesem Aspekt kann die Computersimulation daher auch als *Computereperiment* im Sinne eines Experimentes mit dem mächtigen Werkzeug Computer bezeichnet werden.

Allerdings sind der Simulation intrinsisch und zwangsläufig auch die theoretischen

Gesetze enthalten, mit denen der Algorithmus formuliert wird, damit die Simulation als das Abbild der Realität (im Rahmen der Genauigkeit, der Annahmen und verwendeten Gesetze sowie der Eingangsparameter) diese möglichst ohne Verlust an Äquivalenz widerspiegelt. Nicht zuletzt sind die Formulierung des Algorithmus und die maschinelle Umsetzung selbst Teil einer Theorie der technischen und praktischen Informatik, sodass auch hier ein enger Bezug der beiden Begriffe Simulation und Theorie besteht. Das Wort *Theorie* bedeutet dem griechischen Ursprung nach die Betrachtung der Wahrheit unabhängig von der Realisierung. Unter diesem Aspekt wird im Falle der Computersimulation diese daher auch als Loslösung vom realen Messaufbau verstanden.

Als Fazit wird geschlussfolgert, dass die Computersimulation sich als dritte Säule der Naturwissenschaft neben Theorie und Experiment etabliert hat. Allerdings ist sie stets in enger Verzahnung mit den anderen beiden Begriffen zu sehen, genauso wie das Experiment und die Theorie nie als distinkte Sachverhalte sondern immer im wechselseitigen Bezug betrachtet werden müssen.

Eine gute Theorie ist eben das Praktischste, was es gibt (Gustav Robert Kirchhoff, 1824-1887).

5 Ausblick

5.1 Dosierwaage

Die entwickelte Dosierwaagensimulation kann verwendet werden, um bestehende Dosierwaagensysteme zu verbessern, zu optimieren und weiterzuentwickeln. Das Verhalten des Granulates für verschiedene Rotationsgeschwindigkeiten und Schrauben-geometrien kann berechnet werden, ohne das reale System zu untersuchen oder die Schraube zu produzieren. Die Schraubenform kann mit der Zielsetzung verbessert werden, das periodische Auslaufen des Materials zu verhindern oder zu reduzieren oder das Einzugverhalten im Füllbehälter zu optimieren, um beispielsweise Brückenbildung bei bestimmten Materialien zu verhindern. Ein maximaler Füllgrad des Schraubenrohres bis zum Ausfluss muss hierbei angestrebt werden. Andere Parameter, die zur Optimierung untersucht werden können, sind der Neigungswinkel des Schraubenrohres, oder die Anzahl parallel arbeitender Schrauben, um die Präzision oder die maximale Durchflussmenge zu vergrößern.

Anstatt neue Modalitäten wie Änderungen an der Schraube, den Rohren und Gefäßen oder der Motorsteuerung im System zu implementieren, können die resultierenden Messgrößen und zu untersuchenden Parameter am Computer berechnet werden. Dies reduziert Kosten und Zeitaufwand bei der Entwicklung. Weitere mögliche Verbesserungen betreffen das Wägesystem, um präzisere Messungen zu ermöglichen. Käufer des Systems haben Interesse an einer präzisen Abfüllung des Materials mit einem möglichst geringen Messfehler. Einsetzbar ist die Dosierwaage beispielsweise in der Pharma- oder Nahrungsmittelindustrie und überall, wo ein granulares Material transportiert oder exakt abgewogen werden muss und komplexe Prozesse durchgeführt werden. Andere Systeme, Anwendungen oder Geometrien, welche Granulate bearbeiten, behandeln oder transportieren, können mit der vorgestellten Methode implementiert und analysiert werden, um bestehende Probleme zu lösen und Fragestellungen zu beantworten. Künftige Nutzer oder Kunden der Methode arbeiten z. B. in der Chemieindustrie, der Landwirtschaft oder im Bergbau, fokussieren sich auf steigende Ansprüche an die Qualität ihrer Produkte und stehen im Wettbewerb in der Herausforderung der wachsenden Digitalisierung und Vernetzung.

Die Form der Partikel und deren Einfluss auf relevante Systemparameter kann untersucht werden. Sie kann Reibungseigenschaften des Granulates beeinflussen. Da diese aber im Prozess des Anpassens der Simulationsparameter am realen System angeglichen wird, wird der Einfluss anderer Teilchenformen hier direkt auf das Simulationsmodell übertragen, obwohl dort mit kugelförmigen Partikeln gerechnet wird. Hier zeigt sich wieder, dass die makroskopischen Fragestellungen und Messparameter entsprechend in der Simulation analysiert und übertragen werden, ohne die

mikroskopischen Eigenschaften 1:1 modellieren zu müssen. Die selbe Schlussfolgerung gilt auch für die Diskussion der DEM-Teilchengröße. Es bietet sich daher an, bei Hartweizengrieß mit sphärischen DEM-Partikeln zu rechnen, da der Anspruch an die Rechenleistung deutlich geringer ist, als wenn eine beliebige oder gar variable Form der Partikel simuliert werden soll. Haben die Partikel nicht einheitliche Größe, so wirkt sich dies auch auf das Verhalten des Granulates aus und kann mittels der Simulation untersucht werden.

5.2 SIRT

Für die weitere Entwicklung der Therapieplanung durch 3D-Dosisberechnung ist es nach den vorliegenden Ergebnissen ein folgerichtiger Schritt, das Bestreben der Verbesserung der arteriellen Gefäßauflösung in der Leber voranzutreiben. Anforderungen an die erzeugten Bilddaten sind zum einen die dreidimensionale Darstellung der Positionen der arteriellen Gefäße innerhalb der menschlichen Leber. Eine Objektiefe von bis zu 60 cm sollte erzielt werden, um auch bei korpulenteren Patienten die Therapieplanung zu ermöglichen. Die Methode darf keine große zusätzliche Belastung für den Patienten darstellen, da die physische Verfassung von SIRT-Patienten meist nicht gut ist. Insbesondere müssen bei Bildgebungen mit ionisierender Strahlung die Strahlenbelastungen gemäß der deutschen Strahlenschutzverordnung möglichst gering gehalten werden. Wichtig für die vorliegende Methode ist eine Angabe des Gefäßdurchmessers, welche idealerweise bei erfolgter Gefäßsegmentierung direkt aus den Bilddaten gewonnen wird.

Erste Ideen gehen dahin, die Bildgebung mittels MRT zu analysieren [311]. Durch die benötigte hohe Auflösung sind Feldstärken von 7 T oder mehr anzustreben [312]. Studien mit mehreren Patienten können weitere Erkenntnisse darüber liefern, ob eine angestrebte Auflösung von 150 μm Gefäßdurchmesser erreicht werden kann. Die Verwendung von Holmium-166 statt Yttrium-90 wurde vorgeschlagen und zeigt in ersten Patientenstudien erfolgreiche Resultate. Das Radionuklid ^{166}Ho ist aufgrund seiner paramagnetischen Eigenschaften gut geeignet für eine MR-Bildgebung und hat einen höheren Anteil an Bremsstrahlung [313, 314]. Dadurch ist eine Verifikation der Partikelabgabe noch während der Intervention möglich.

Andere Ansätze verfolgen hochauflösende Bildgebung mittels Ultraschall, deren Auflösung bislang auch nicht besser ist als die in dieser Arbeit erzielten 0,5 mm [315]. Mittels mit Gas gefüllten Mikrokügelchen als Kontrastmittel konnte eine Auflösung sonografischer Aufnahmen der Mikrovaskulatur von unter 100 μm erzeugt werden, allerdings für die geringe Eindringtiefe des Ohres einer Maus [316]. Vielversprechend ist eine ähnliche Methode mit hoher Framerate, bei welcher ein Auflösungsvermögen von unter 10 μm in einer Eindringtiefe von 10 mm erreicht wurde [317].

Es gibt Bestrebungen, Blutgefäße mittels Infrarotstrahlung abzubilden [318]. Auch dieser Ansatz ist aufgrund der geringen Eindringtiefe für die Leber ungeeignet.

Auch die angiografische Bildgebung mittels CT wird aktuell weiterentwickelt, um bessere Aufnahmen zu generieren. Der Einsatz dualer Röhrenenergie, bessere Detek-

toren und höhere Rotationsgeschwindigkeiten sind entscheidende Parameter. Limitierender Faktor hierbei ist u. a. die applizierte Dosis pro Aufnahme, die zum Schutz des Patienten möglichst gering gehalten werden muss. Niedrige Röhrenspannungen bis 70 kV werden angestrebt, da diese das Maximum des Bremsstrahlspektrums in den Bereich der K-Absorptionskante des am häufigsten eingesetzten Kontrastelementes Iod verschiebt (33 keV) [319]. Der Kontrast der Blutgefäße wird durch solche Systeme verbessert, das Auflösungsvermögen bleibt jedoch bei ca. 0,5 mm und die Eindringtiefe verringert sich.

Höhere Auflösung ist mit einer post mortem durchgeführten Bildgebung mittels spezieller Kontrastmittel möglich [270]. Zwar sind diese für SIRT natürlich nicht geeignet, können allerdings zu Validierungszwecken herangezogen werden.

Messungen der Blutflussgeschwindigkeit mittels Phasenkontrast-MR-Angiographie oder Doppler-Sonografie können weitere allgemeine Erkenntnisse und individuelle Informationen über die Widerstandswerte und Druckverhältnisse der an der SIRT beteiligten Blutgefäße liefern [320, 312].

Kombinationen aus den genannten Techniken werden untersucht, um die Bildgebung weiter zu verbessern [321, 322].

Für manche SIRT-Patienten erfolgt die SIRT-Partikelabgabe nicht bereits in der Leberpforte, sondern tiefer in der Baumstruktur, um bestimmte Teilvolumina selektiv zu behandeln. Basierend auf dem vorliegenden Modell können entsprechende Volumina eingezeichnet und jeweils mit Blutgefäßstrukturen gefüllt werden. Man erhält getrennte Dosisverteilungen die zu einer Gesamtverteilung aufsummiert werden können.

Zudem ist es möglich, die Leber bezüglich ihrer Anatomie geometrisch virtuell weiter zu unterteilen. Beispielsweise können die acht Lebersegmente eingezeichnet werden, falls die anatomische Kenntnis darüber vorhanden ist. Ein Vergleich mit dem aufgenommenen ACT-Bilddatensatz besserer Auflösung kann weitere Erkenntnisse über die individuell vorliegenden Versorgungswege geben, welche Rückschlüsse auf etwaige Untervolumina zulassen. So kann der anschließend folgende Algorithmus zur Gefäßbaumerzeugung mit zusätzlichen Informationen bezüglich Volumengrenzen versorgt werden.

Gerade bei lokalen Metastasen, welche in der Leber noch nicht weit gestreut haben, kann es Sinn machen, einen weiteren Effekt zu modellieren. Tumore haben die Eigenschaft, Blutgefäße zum Wachsen anzuregen, um deren Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr zu verbessern. Mit einer Volumensegmentierung des Tumors kann eine höhere Blutgefäßkonzentration durch höhere Endpunktdichte simuliert werden.

Die einzelnen Softwarekomponenten, wie sie in der Übersicht in Abbildung 4.1 aufgelistet sind, können in ein eigenes Softwarepaket mit ansprechender Nutzeroberfläche integriert werden, um den Umgang mit den Daten zu erleichtern und zu beschleunigen (vgl. [323]).

Wenn klinisch erwünscht, kann eine Funktion zur Berechnung der biologisch wirksamen Dosis implementiert werden. Hierfür werden strahlungs- und gewebespezifi-

sche Faktoren bestimmt, welche mit der physikalisch errechneten Dosis multipliziert werden [324]. Es werden auch unterschiedliche Modalitäten wie Dosisrate und Fraktionierungen berücksichtigt und TCP/NTCP-Modelle für die SIRT entwickelt, in denen die Wahrscheinlichkeit für die Tumorwachstumkontrolle (TCP) und die Wahrscheinlichkeit der Normalgewebekomplikation (NTCP) zur Behandlungsoptimierung analysiert wird [179, 158].

5.3 Computersimulation im Allgemeinen

Wie diese Arbeit gezeigt hat, sind die Grenzen der Rechenleistung moderner Computer wesentlich für die Effizienz und Durchführbarkeit von Partikelsimulationen. Je komplexer die vorgegebene Geometrie und je größer die Menge des Materials, die simuliert werden soll, desto umfangreicher wird der Anspruch an die Rechenleistung. Ein moderner Lösungsansatz dieses Problems ist die Parallelisierung der Rechenmodelle. Anwendungen hiervon finden sich bereits in üblichen Arbeitsrechnern in Form von Mehrfachprozessoren oder der Nutzbarkeit der eingebauten Grafikkarte. Moderne Großrechenanlagen und Supercomputer sind jedoch auf die Parallelisierung mittels mehrerer hunderttausend Prozessorkernen gleichzeitig spezialisiert und bieten daher eine nutzbare Alternative zum Lösen von komplexen Problemen der Strömungsmechanik. Das HLRS (Höchstleistungsrechenzentrum Stuttgart) ist beispielsweise mit 185.088 Prozessorkernen und über 5,000 TFlop/s aktuell der viertschnellste Supercomputer Europas (Stand: November 2016, [325]). DEM-Partikelsimulationen für Granulate wurden bereits erfolgreich für paralleles Rechnen implementiert, um die Anzahl der simulierten Partikel im System auf mehrere Millionen deutlich zu vergrößern [326].

6 Zusammenfassung

Die Arbeit der partikelbasierten Simulation des Transportprozesses in der Dosierwaage zeigt, dass die verwendete Software Blender mit der Erweiterung für DEM-Simulationen ein nützliches Werkzeug für das Verständnis und die Verbesserung der prozesstechnischen Vorgänge mit granularen Materialien darstellt. Das Potential geht dabei über das reine Abbilden und Modellieren bestehender Vorgänge hinaus, und trägt zur zielorientierten Weiterentwicklung und Optimierung des verwendeten Systems bei. Jede denkbare Änderung am System kann zunächst am Computer analysiert werden, bevor ein realer Versuch implementiert werden muss. Dadurch werden Kosten gesenkt und Zeit eingespart.

Ein wichtiger Schritt bei der Simulation eines bestimmten Granulates ist die Anpassung der Parameter der Simulation in der Software, insbesondere der Partikelgröße, um das korrekte Verhalten des Materials zu garantieren. Mehrere Experimente zur Charakterisierung der Materialeigenschaften wurden implementiert. Deren Ergebnisse zeigen die korrekte Definition der Simulationsparameter für das verwendete Material. Der Simulationsprozess wurde anhand wesentlicher messbarer Eigenschaften im Rahmen der erzielten Messgenauigkeit validiert. Der Nutzen und die Machbarkeit der Simulation wurden bewiesen.

Da die dosimetrische Planung der SIRT bislang noch auf empirischen Modellen beruht und lediglich die zu applizierende Aktivität ermittelt, ist der neuartige Ansatz des zweiten Projektes, eine dreidimensionale Dosisberechnung als Planung im Vorfeld der SIRT-Intervention zu realisieren. Dabei sollen weder szintigrafische Aufnahmen, welche die SIRT-Sphärenverteilung beeinträchtigen, noch eine Planung nach der Intervention zum Einsatz kommen.

Die Volumen- und Gefäßsegmentierung mittels einer angiografischen CT sind implementiert worden und genügen sowohl den Anforderungen an die vorliegende Arbeit als auch dem Stand der Technik. Aufgrund limitierter Auflösung der Gefäße wurde ein Modell implementiert, welches die Lücke von dieser Auflösungsgrenze bis zum Segmentdurchmesser der Kapillargefäße überbrückt. Verschiedene Modelle wurden auf ihre Tauglichkeit untersucht. Die CCO-Methode war schließlich die Methode der Wahl. Die für den weiteren Ablauf nötigen Segmentradien wurden mittels eines geeigneten Modells interpoliert.

Kern des Arbeitsprozesses bildet eine Strömungssimulation, in welcher der Blutstrom von den großen bis zu den kleinsten Gefäßen aufgrund unterschiedlicher Skalierung zunächst als Strömungsmodell implementiert wurde, das die Kenngrößen der Strömung wie den Volumenstrom in jedem Gefäßsegment eindimensional prozessiert. Grundlage hierfür sind die Gesetze von Hagen-Poiseuille und Kirchhoff. Der

Fähræus-Lindqvist-Effekt wird berücksichtigt, in dem die Viskosität in Abhängigkeit vom Segmentdurchmesser adaptiert wird. Für die Verteilung der SIRT-Sphären an jeder Gefäßverzweigung wird die Verteilung der Volumenströme als Ausgangswert ermittelt und anschließend als Funktion der Segmentwinkel angepasst. Grundlage hierfür war eine detaillierte Analyse mittels einer Strömungssimulation basierend auf der dreidimensionalen geglätteten Teilchen-Hydrodynamik (SPH) unter Verwendung von Netzgeometrien dreidimensionaler Verzweigungen. Die Dynamik der festen SIRT-Partikel wurde so untersucht und zur Adaption des eindimensionalen Strömungsmodells quantifiziert.

Die resultierende Verteilung der SIRT-Sphären im Zielvolumen wird verwendet, um die Aktivitäts- und Dosisverteilung zu bestimmen. Diese wurden mit Resultaten aus der Literatur verglichen. Es zeigte sich eine Übereinstimmung der für die SIRT typischen Charakteristik der Verteilung. Unmittelbar nach der SIRT-Behandlung wurden PET-Aufnahmen der applizierten Aktivität der SIRT-Sphären aufgenommen. Allerdings konnte keine exakte Übereinstimmung der Resultate des Modells mit diesen experimentellen Daten erreicht werden. Mit einer weitergehenden Analyse wurde herausgearbeitet, dass der Grund hierfür die zu große Lücke der Werte der Segmentradien ist, welche mittels der CCO überbrückt werden muss. Dieser Mangel an Information kann durch zukünftige Arbeiten zur Verbesserung der Gefäßbilddaten der Leber behoben werden, sodass die vorgestellte Methode einen wichtigen Beitrag zur Implementierung der dreidimensionalen Prä-Dosisplanung liefert, welche bislang noch nicht in Angriff genommen wurde. Die einzelnen Schritte des Gesamtlaufes wurden vorgestellt, analysiert und erfolgreich implementiert.

Die beiden Projekte werden als Anwendungen der partikelbasierten Strömungssimulation mit strömungsmechanischen Fragestellungen betrachtet. Allgemeine Erkenntnisse über die optimale Partikelgröße oder die verwendeten Modelle und Softwaretools werden erlangt. Vorteile und Grenzen wurden ermittelt und diskutiert. Eine detaillierte Simulation auf Computern mit angebrachter Rechenleistung ermöglicht oft erst den sicheren Umgang mit den komplexen Vorgängen zur Lösung der Problemstellung.

A Anhang

A.1 Gefilterte Rückprojektion bei einer Tomografie

Sei $f(\vec{r})$ eine zweidimensionale Funktion (in der CT beispielsweise die Verteilung des linearen Absorptionskoeffizienten $\mu(x, y)$) mit den Parallelprojektionen

$$\lambda(p, \alpha) = \int_A f(\vec{r}) \delta(p - \vec{r} \cdot \vec{n}_\alpha) d^2r := \mathfrak{R}[f(\vec{r})], \quad (\text{A.1})$$

mit dem Abstand p der Projektionsgeraden zum Ursprung und dem Einheitsvektor senkrecht zur Projektionsrichtung \vec{n}_α unter dem Winkel α . Diese Operation wird auch Radon-Transformation \mathfrak{R} genannt. Ziel ist die Herleitung der Rücktransformation \mathfrak{R}^{-1} für die Berechnung von $f(\vec{r})$ aus den Projektionen $\lambda(p, \alpha)$.

Für eine einfache Rückprojektion als Streifenbild setze man $p = \vec{r} \cdot \vec{n}_\alpha$. Das resultierende 2D-Bild $f_b(\vec{r})$ ergibt sich durch Integration über α und ist verschmiert. Diese Rückprojektion und Integration über α wird im Operator \hat{B} zusammengefasst:

$$f_b(\vec{r}) = \int_0^\pi \lambda(\vec{r} \cdot \vec{n}_\alpha, \alpha) d\alpha = \hat{B}[\lambda(p, \alpha)] = \hat{B} \mathfrak{R}[f(\vec{r})]. \quad (\text{A.2})$$

Aufgrund der Umkehrbarkeit der Projektionsrichtung genügt eine Integration bis π .

Es wird sogleich die allgemeine Beziehung $\delta(g(x)) = \sum_i \frac{1}{g'(x_i)} \delta(x - x_i)$ mit den Nullstellen x_i von $g(x)$ verwendet. Es sei $g(\alpha) = |\vec{r} - \vec{r}'| \cdot \cos(\beta - \alpha)$. Dann folgt für die Ableitung $g'(\alpha) = |\vec{r} - \vec{r}'| \cdot \sin(\beta - \alpha)$. Die Nullstelle von $g(\alpha)$ zwischen 0 und π ist $\alpha_0 = \beta \pm \pi/2$. Daraus folgt mit $\sin(\pm\pi/2) = \pm 1$:

$$\delta(|\vec{r} - \vec{r}'| \cdot \cos(\beta - \alpha)) = \frac{\delta(\alpha - \alpha_0)}{|\vec{r} - \vec{r}'| \cdot |\sin(\beta - (\beta \pm \pi/2))|} = \frac{\delta(\alpha - \alpha_0)}{|\vec{r} - \vec{r}'|}. \quad (\text{A.3})$$

Es werden nun die Projektionen $\lambda(p, \alpha)$ aus Gleichung A.1 in Gleichung A.2 eingesetzt. Hierbei wird der Winkel β als Winkel zwischen $(\vec{r} - \vec{r}')$ und der x-Achse eingeführt, so dass $(\beta - \alpha)$ der Winkel zwischen $(\vec{r} - \vec{r}')$ und \vec{n}_α bei der Ausführung

des Skalarproduktes ist. Zudem wird im dritten Schritt Gleichung A.3 benutzt:

$$\begin{aligned}
 f_b(\vec{r}) &= \int_0^\pi \int_A f(\vec{r}') \delta((\vec{r} - \vec{r}') \cdot \vec{n}_\alpha) d^2 r' d\alpha \\
 &= \int_A f(\vec{r}') \left[\int_0^\pi \delta(|\vec{r} - \vec{r}'| \cos(\beta - \alpha)) d\alpha \right] d^2 r' \\
 &= \int_A f(\vec{r}') \left[\int_0^\pi \frac{\delta(\alpha - \alpha_0)}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\alpha \right] d^2 r' \\
 &= \int_A f(\vec{r}') \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^2 r' \\
 &= \hat{B}[\lambda(p, \alpha)] = \hat{B} \mathfrak{R}[f(\vec{r})].
 \end{aligned} \tag{A.4}$$

Es zeigt sich also, dass das ungefilterte Rückprojizieren nicht die korrekte Lösung für die inverse Radon-Transformation ist [$f_b(\vec{r}) \neq f(\vec{r})$], da im Term von f_b noch der Faltungskern $h(\vec{r}) = \frac{1}{|\vec{r}|}$ enthalten ist:

$$f_b(\vec{r}) = (f * h)(\vec{r}). \tag{A.5}$$

Dieser kann allerdings im 2-dimensionalen Fourierraum eliminiert werden, da eine Faltung im Ortsraum einer Multiplikation im Fourierraum entspricht. Wenn \hat{F}_2 der Fourier-Transformationsoperator in 2D ist, und $\hat{F}_2[h(\vec{r})] = \frac{1}{|\vec{\rho}|}$ so erhält man die gesuchte Verteilung $f(\vec{r})$ wie folgt:

$$\begin{aligned}
 \hat{F}_2[f_b(\vec{r})] &= \hat{F}_2[h(\vec{r})] \cdot \hat{F}_2[f(\vec{r})] \\
 &= \frac{1}{|\vec{\rho}|} \cdot \hat{F}_2[f(\vec{r})], \\
 \Rightarrow f(\vec{r}) &= \hat{F}_2^{-1} |\vec{\rho}| \hat{F}_2 \cdot f_b(\vec{r}) \\
 &= \underbrace{\hat{F}_2^{-1} |\vec{\rho}| \hat{F}_2 \hat{B}}_{\mathfrak{R}^{-1}} \mathfrak{R}[f(\vec{r})].
 \end{aligned} \tag{A.6}$$

$$\Rightarrow \mathfrak{R}^{-1} \lambda(p, \alpha) = \hat{F}_2^{-1} |\vec{\rho}| \hat{F}_2 \hat{B} \lambda(p, \alpha). \tag{A.7}$$

Dies wird als erstes Ergebnis der Rückprojektion festgehalten. Jedoch hat dieser Algorithmus den Nachteil, dass zuerst alle Projektionen $\hat{B}f(\vec{r})$ bekannt sein müssen, um mit dem eigentlichen Filtern anfangen zu können, was die Rechenzeit u.U. unnötig verlängert. Abhilfe verschafft dem die Anwendung des Central Slice Theorems. Es setzt die zweidimensionale Fourier-Transformation von $f(\vec{r})$ in Bezug zur eindimensionalen Fourier-Transformation der Projektion $\lambda(p, \alpha) = \mathfrak{R}_\alpha[f(\vec{r})]$:

$$\begin{aligned}
 \hat{F}_2[f(\vec{r})] &= \hat{F}_1[\mathfrak{R}_\alpha[f(\vec{r})]](\nu), \quad \text{mit } \vec{\rho} = \nu \cdot \vec{n}_\alpha, \\
 \hat{F}_2 &= \hat{F}_1 \mathfrak{R}, \\
 \Rightarrow \mathfrak{R}^{-1} &= \hat{F}_2^{-1} \hat{F}_1, \\
 \Rightarrow \hat{F}_2^{-1} &= \mathfrak{R}^{-1} \hat{F}_1^{-1}.
 \end{aligned} \tag{A.8}$$

Werden die Relationen aus Gleichung A.8 in Gleichung A.7 eingesetzt, so ergibt sich:

$$\begin{aligned} \mathfrak{R}^{-1} \lambda(p, \alpha) &= \mathfrak{R}^{-1} \hat{F}_1^{-1} |\vec{\rho}| \hat{F}_1 \mathfrak{R} \hat{B} \lambda(p, \alpha), \\ \Rightarrow f(\vec{r}) &= \mathfrak{R}^{-1} \lambda(p, \alpha) = \hat{B} \hat{F}_1^{-1} |\vec{\rho}| \hat{F}_1 \lambda(p, \alpha). \end{aligned} \tag{A.9}$$

Damit wird die zweidimensionale Funktion $f(\vec{r})$ mittels der Radon-Rücktransformation \mathfrak{R}^{-1} direkt durch eindimensionale Fourier-Transformation der Parallelprojektionen $\lambda(p, \alpha)$ berechnet. Somit kann mit der Filterung der Daten noch während der Bildaufnahme begonnen werden [102].

A.2 Exkurs: Strahlenschutz bei der SIRT

Da bei der SIRT offene radioaktive Stoffe verwendet werden, müssen Regeln des Strahlenschutzes eingehalten werden. Detaillierte Vorgaben hierzu finden sich in der deutschen Strahlenschutzverordnung (StrlSchV [327]). Aus ihr werden Verfahrensweisen abgeleitet, die den Schutz des Patienten, des Personals, der allgemeinen Bevölkerung und der Umwelt sicherstellen.

Die Äquivalentdosis H für eine bestimmte Strahlenart r ist definiert als Produkt aus Energiedosis und einem dimensionslosen Qualitätsfaktor Q zur Berücksichtigung der biologischen Wirksamkeit. Für Photonen und β -Teilchen gilt $Q = 1$. Zur Unterscheidung der Energiedosis definiert man als Einheit für die Äquivalentdosis das Sievert (1 Sv). Die Organdosis für ein bestimmtes Organ t ist definiert als Produkt aus mittlerer Energiedosis und einem Strahlungswichtungsfaktor w_r . Die effektive Dosis ist definiert als Summe aller mit einem Gewebewichtungsfaktor w_t gewichteten Organdosen und ist daher ein Maß für die Gefährdung des Menschen durch Strahlenexposition. Die Summe aller Gewebewichtungsfaktoren ergibt per Definition 1 (§ 3 Abs. 2 S. 9 StrlSchV [327], [99]).

Schutz des Personals

Die β^- -Teilchen haben eine geringe maximale Eindringtiefe in Weichgewebe von etwa 11 mm bei einer mittleren Reichweite von 2,5 mm und können daher mit einfachem Plexiglas abgeschirmt werden [306]. Daher befindet sich die Sphärensuspension vor der Behandlung in einem Gefäß, das durch eine Plexiglasbox umschlossen ist. Nach Applikation der Aktivität in den Patienten gelangt ebenso wenig β^- -Strahlung aus dem Patienten heraus, da diese vollständig vom Patienten abgeschirmt wird. Eine größere Eindringtiefe haben die Bremsstrahlphotonen. Sie können allerdings aufgrund ihrer niedrigen Intensität und mittleren Energie von 0,94 MeV durch eine Bleischürze stark abgeschwächt werden. [135, 115]

Die größte Gefahr für das Personal besteht in einer Kontamination mit der radioaktiven Suspension, welche z. B. bei der Applikation durch undichte Anschlüsse der Rohrleitungen eintreten kann. Daher müssen nach Abschluss der Operation gemäß § 44 StrlSchV alle beteiligten Personen und Utensilien mit einem Kontaminationsnachweisgerät freigemessen, d. h. auf Kontamination überprüft werden. Im Falle einer Kontamination müssen die entsprechenden Kleidungsstücke oder Gegenstände zum Abklingen einige Wochen speziell eingelagert werden, bis die Aktivität soweit abgeklungen ist, dass sie keine Gefahr mehr darstellt. Zum weiteren Schutz des Personals schreibt der Gesetzgeber das Tragen eines Personendosimeters im Kontrollbereich (d. h. im OP-Saal) vor, mit welchem die Strahlenexposition aller Personen überwacht und dokumentiert wird (§ 40 StrlSchV [327]).

Schutz des Patienten

Zu den Risiken für den Patienten gehören, wie bei jeder Behandlung, diejenigen einer falschen Behandlung. Hier ist im Wesentlichen eine falsche Applikation der Sphären zu nennen, verursacht durch eine falsch gewählte Release-Position oder einen übersehenen Shunt. Diese Risiken sind allerdings sehr klein, da innerhalb des erwähnten Ablaufes einige Schritte, insbesondere Kontrollen mittels bildgebender Verfahren, enthalten sind, die solche Fehler ausschließen sollen.

In Kapitel 1.3.4 wurden zugelassene Methoden der Bestrahlungsplanung vorgestellt. Sie haben zum Ziel, die gesamte zu applizierende Verschreibungsaktivität zu bestimmen. Zudem wird zur Selektion bestimmter Volumina die Release-Position definiert. Von großem Interesse für die Bestrahlungsplanung ist es allerdings, die genaue dreidimensionale Dosisverteilung innerhalb des Patienten vor der Intervention zu kennen und dadurch die gesamte Bestrahlungsplanung zu optimieren. Eine genauere Risikoabschätzung bezüglich Tumorkontrolle und Schonung von gesundem Gewebe und Risikoorganen ist dadurch möglich. Dies trägt dazu bei, die Behandlung effektiver und für den Patienten sicherer zu gestalten. Die Entwicklung einer Methode zur Berechnung der 3D-Dosisverteilung basierend auf Bilddaten, die vor der Applikation der Sphären zur Verfügung stehen, aber keine zusätzliche szintigrafische Aufnahme benötigt, ist ein Ziel dieser Arbeit.

Schutz des Umfeldes des Patienten

Die Strahlung der SIRT-Sphären im Patienten klingt mit einer Halbwertszeit von 2,67 Tagen ab. Dadurch dauert es abhängig von der Applikation der Aktivität bei der Behandlung aber auch von der Körperfülle des Patienten bis zu 2 Wochen, bis die Dosisleistung in 1 m Entfernung vom Patienten unter die natürliche Hintergrundstrahlung fällt und daher kaum noch nachzuweisen ist. Direkt an der Leber gemessen kann dies auch mehr als 3 Wochen dauern. Sie ist unmittelbar nach der Behandlung zwar einigermaßen ungefährlich aber dennoch so hoch, dass eine weitere Beobachtung im Hinblick auf den Strahlenschutz notwendig wird, um den Patienten ohne Gefahr für die Umwelt oder andere Menschen aus der klinischen Überwachung zu entlassen.

Gemäß §9 der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin [328] muss bei Entlassung von Patienten nach Anwendung offener radioaktiver Stoffe die Strahlenexposition für andere Personen im Umfeld des Patienten abgeschätzt werden. Dabei sind die möglichen Personenkontaktzeiten zu berücksichtigen. Ein definierter Grenzwert, bei dessen Unterschreitung der Patient entlassen werden kann, ohne dabei eine Gefahr für andere Personen darzustellen, muss dabei eingehalten werden. Dieser basiert auf dem allgemeinen Grenzwert der effektiven Dosis für Einzelpersonen der Bevölkerung von 1 mSv/a für eine Strahlenexposition, welche durch zivilisatorischen Nutzen verursacht wird (§46 Abs. 1 StrlSchV, [327] und europäische Richtlinie 2013/59/EURATOM Art. 12, [329]). Der Grenzwert bezieht explizit die natürliche Hintergrundstrahlung nicht mit ein.

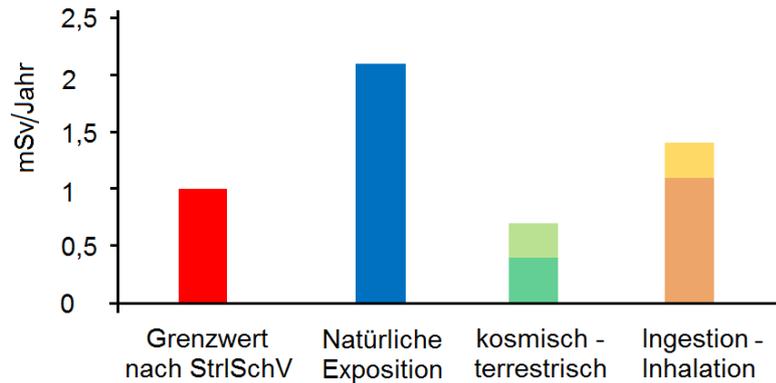


Abbildung A.1: Strahlenexposition: Grenzwert bei gezielter Nutzung; zum Vergleich die natürliche Strahlenbelastung, aufgeteilt in deren Anteile.

Die durchschnittliche natürliche Strahlenbelastung pro Person in Deutschland liegt bei 2,1 mSv/a, also in der selben Größenordnung wie der Grenzwert der Strahlenbelastung aus zivilisatorischer Nutzung. Sie setzt sich zusammen aus äußerer Strahlenexposition durch kosmische (Anteil: 0,3 mSv/a, in Meereshöhe) und terrestrische Strahlung (0,4 mSv/a) und innerer Exposition durch Inhalation von Radonfolgeprodukten (1,1 mSv/a) und Ingestion von natürlichen radioaktiven Stoffen (0,3 mSv/a). Die Werte sind in Abbildung A.1 grafisch aufgetragen. Die tatsächliche Strahlenbelastung in Deutschland kann allerdings abhängig vom geografischen Aufenthaltsort und von der Lebensweise zwischen ca. 1 und 10 mSv/a liegen [330].

Um den Zeitpunkt zu bestimmen, an dem ein SIRT-Patient nach erfolgter Behandlung aus Sicht des Strahlenschutzes entlassen werden kann, wird die Dosisleistung an definierten Referenzpunkten des Patienten gemessen. Hierfür eignet sich beispielsweise ein Abstand von 1 m frontal vor dem Patienten. Die Aktivität einer radioaktiven Substanz ist proportional zur Dosisleistung gemessen an einem Punkt in einer bestimmten Entfernung von der Quelle. Daher gilt der exponentielle Abfall auch für den zeitlichen Verlauf der Dosisleistung $D(t)$. Durch deren Integration wird die gesamte in einem bestimmten Zeitraum absorbierte Dosis ermittelt. Dieser Ansatz wird verwendet, um die Wartezeit bis zum Zeitpunkt t_E der Entlassung des Patienten zu bestimmen:

$$D_{ges} = \int_{t_E}^{\infty} \dot{D}(t) dt = \int_{t_E}^{\infty} \dot{D}_0 \cdot e^{-\frac{t}{\tau}} dt = \dot{D}_0 \tau \cdot e^{-\frac{t_E}{\tau}}. \quad (\text{A.10})$$

D_{ges} ist also die gesamte ab dem Zeitpunkt t_E im Referenzpunkt applizierte Dosis. \dot{D}_0 ist die gemessene Dosisleistung im Referenzpunkt zum Messzeitpunkt $t_0 = 0$. Daraus folgt für den Zeitpunkt der Entlassung:

$$t_E = \tau \ln \left(\frac{\dot{D}_0 \tau}{D_{ges}} \right). \quad (\text{A.11})$$

Es gilt $\tau = \frac{T_{1/2}}{\ln(2)}$ mit einer Halbwertszeit für ^{90}Y von $T_{1/2} = 64,1$ h. Der Grenzwert D_{ges} kann beispielsweise auf $250 \mu\text{Sv}$ festgelegt werden. Dies entspricht einem Viertel der zugelassenen Jahresdosis einer Person der allgemeinen Bevölkerung.

Natürlich ist es möglich, dass eine Person eine höhere Dosisleistung erhält, wenn sie näher an den Patienten heranrückt. Aber zum Einen wird im Gespräch mit dem Patienten auf diese Problematik der höheren Dosisleistung z. B. direkt an der Haut in Höhe der Leber hingewiesen, insbesondere hinsichtlich Personen, die des besonderen Strahlenschutzes bedürfen wie Kinder und Schwangere (§ 9 *Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin* [328]). Zum Anderen geht das Modell von einem Kontakt einer Person von 24 h/Tag im Abstand von 1 m aus, wodurch es eine starke obere Abschätzung für die tatsächliche Dosis darstellt. Es sei darauf hingewiesen, dass selbst bei Erreichen oder leichten Überschreitens des in der Strahlenschutzverordnung festgelegten Grenzwertes noch keine gesundheitliche Gefahr besteht. Das dargelegte Modell zum Abschätzen der Strahlenexposition für Personen im Umfeld des Patienten sichert allerdings den bedenkenlosen Umgang mit dem Patienten und folgt dem ALARA-Prinzip des Strahlenschutzes (engl. *as low as reasonably achievable*). Es verpflichtet bei Umgang mit ionisierender Strahlung, insbesondere mit radioaktiven Stoffen, jede Strahlenexposition oder Kontamination von Mensch und Umwelt auch unterhalb der Grenzwerte so gering wie möglich zu halten (§ 6 StrlSchV [327]).

Spezielle Kontaktszenarien verschiedener Personengruppen (Haushaltsmitglied, Ehepartner, Pflegekraft, Schwangere) wurden unter Berücksichtigung US-amerikanischer Strahlenschutzbestimmungen erstellt und an 143 SIRT-Patienten angewandt. In jedem der Fälle konnten die Patienten ohne spezielle Restriktionen entlassen werden [331, 332]. Es wurde auf Basis des Grenzwertes der Jahresdosis von 1 mSv gerechnet, was von der nationalen Behörde (NRC, Nuclear Regulatory Commission) festgelegt wird und dem Grenzwert der deutschen Strahlenschutzverordnung entspricht. Der in dieser Arbeit verwendete Grenzwert von $250 \mu\text{Sv}$ ist also um das 4-fache restriktiver.

Unmittelbar nach der SIRT-Intervention wurde die Dosisleistung \dot{D}_0 in 1 m Abstand vor dem Patienten gemessen, um den Zeitpunkt zu bestimmen, wann der Patient unter Berücksichtigung des Strahlenschutzes bedenkenlos entlassen werden kann. Das Resultat war $\dot{D}_0 = 2,2 \mu\text{Sv/h}$. Gemäß Gleichung A.11 folgt daraus eine Wartezeit bis zum Entlasszeitpunkt von $t_E = -19$ h. Das negative Vorzeichen bedeutet, die Wartezeit war zum Messzeitpunkt bereits überschritten und der Patient kann aus Sicht des Strahlenschutzes unmittelbar nach der Behandlung bedenkenlos entlassen werden.

B Listen

B.1 Abbildungsverzeichnis

1.1	Böschungswinkel α für ein granulares Material.	15
1.2	Skizze der Jenike Scherzelle.	15
1.3	Aufbau einer Dosierwaage mit Schraube.	16
1.4	Doppelschraube.	17
1.5	Darstellung einiger Superellipsoide, Quelle: http://regular-polygon.com/plugins/superellipsoid/ .	20
1.6	Kontaktmodell.	22
1.7	Normalkraft im Hysterese-Modell.	24
1.8	Liquidbrücke zwischen zwei granularen Partikeln.	30
1.9	Zerfallsschema von ^{90}Y	34
1.10	Radon-Transformation.	36
1.11	Leberanatomie (aus <i>Gray's Anatomy</i> , [113]).	42
1.12	Mikroanatomie der Leber.	42
1.13	Glättungsfunktionen.	63
2.1	Aufbau der Dosierwaage mit Schraube und Messzubehör.	74
2.2	Dosierwaage mit DEM-Partikel.	75
2.3	Impulskomponenten vor (1) und nach (2) der Kollision.	77
2.4	Potential $V(r)$ für zwei wechselwirkende Partikel im Abstand r	78
2.5	Messung des Böschungswinkels eines Schüttkegels.	80
2.6	Aufbau der Jenike Scherzelle.	81
2.7	Kalibration des Kraftfeldes.	82
2.8	Verschiedene Schraubengeometrien.	84
2.9	Gliederung des Arbeitsablaufes.	86
2.10	Winkel der parameterbasierten Methoden.	92
2.11	Erzeugung einer neuen Verzweigung.	95
2.12	Normierte dynamische Blutviskosität $\mu_0(r)$ für kleine Blutgefäße.	103
2.13	Geometrie der Verzweigung.	105
2.14	Mesh der Geometrie der Verzweigung.	106
3.1	Massenstrom aufgetragen über Partikelradius.	117
3.2	Zeitabhängiger Massenstrom am Ausflussende.	118
3.3	Momentaufnahme der Simulation.	119
3.4	Einzeichnen der Leberumrisse.	120
3.5	Parametrisch erzeugte Gefäßbäume.	122
3.6	Histogramme der Endpunkteverteilung für verschiedene β	123

3.7	Standardabweichung der Endpunkteverteilung für verschiedene β .	123
3.8	Standardabweichung der Endpunkteverteilung für variable α und β .	124
3.9	Histogramme der Endpunkteverteilung für verschiedene l .	125
3.10	Gefäßbäume im Random Walk Modell.	127
3.11	Gefäßbaum mit segmentierten Gefäßen.	129
3.12	Gesamtlänge eines Gefäßbaumes während der Optimierung.	129
3.13	Histogramme der Segmentsummen.	130
3.14	Geschwindigkeitsquerverteilung.	132
3.15	Geschwindigkeitsquerprofil.	133
3.16	Relative Verhältnisse der Anzahl Partikel in den Tochtersegmenten.	134
3.17	DVH des Zielvolumens.	136
3.18	Beispielhafte Dosisverteilung einer axialen Schicht.	137
3.19	Vergleich der PET Daten mit der berechneten Sphärenverteilung.	138
3.20	Deterministisch simulierte Sphärenverteilung.	138
3.21	Verschiedene Generationen Y von Gefäßbäumen.	140
3.22	Ergebnisse der γ -Analyse.	141
3.23	Verbesserte Gefäßstartgeometrien.	143
3.24	Ergebnisse der γ -Analyse für die verbesserte Gefäßgeometrie.	143
3.25	Ergebnis der ϵ -Analyse.	145
4.1	Verbesserte SIRT Standardprozedur.	151
A.1	Strahlenexposition.	178

B.2 Tabellenverzeichnis

1.1	Einige Parameter verschiedener Blutgefäßtypen.	39
1.2	Physikalische Eigenschaften der SIRT-Mikrosphären.	44
1.3	Empirisches Faktorenmodell.	47
2.1	Geometrische Parameter der Dosierwaage.	75
2.2	Simulationsparameter in Blender.	78
2.3	Geometrische Parameter der Jenike Scherzelle.	81
2.4	Simulationsparameter in PhysX.	108
3.1	Ergebnis des Versuchs zur Analyse der Wandreibung.	114
3.2	Ergebnis des Versuchs zur Analyse der inneren Scherkräfte.	114
3.3	Werte der Simulationsparameter in Blender nach Anpassung.	115
3.4	Massenstrom \dot{m} .	115
3.5	Quotient aus Massenstrom und Schraubengeschwindigkeit.	116
3.6	Ergebnis des Downhill-Simplex-Verfahrens.	126
3.7	Relative Verteilungen der Fluidpartikel.	131
3.8	Resultate der γ -Werte.	144
3.9	Konformitäts-Index ϵ für die Schwellwert-Analyse.	145

C Literaturverzeichnis

- [1] Kretz D, Callau-Monje S, Hitschler M, Hien A, Raedle M, Hesser J. Discrete element method (DEM) simulation and validation of a screw feeder system. *Powder Technol.* 2016;287:131–138.
- [2] Kretz D, Hesser J, Glatting G, Diehl S, He W, Zheng L. Selective internal radiation therapy (SIRT) planning with Navier-Stokes solvers - To fathom the limitations and opportunities. zur Veröffentlichung eingereicht. 2017.
- [3] Industrie 4.0 - Innovationen für die Produktion von morgen. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). 2015;2.
- [4] Marigo M, Stitt EH. Discrete element method (DEM) for industrial applications: Comments on calibration and validation for the modelling of cylindrical pellets. *Kona Powder and Particle.* 2015;32:236–252.
- [5] Ketterhagen WR, Am Ende MT, Hancock BC. Process modeling in the pharmaceutical industry using the discrete element method. *J Pharm Sci.* 2009;98:442–470.
- [6] Schulze D. *Pulver und Schüttgüter - Fließigenschaften und Handhabung.* 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2009.
- [7] Florian-Algarin M, Méndez R. Blend uniformity and powder phenomena inside the continuous tumble mixer using DEM simulations. *Am Inst Chem Eng.* 2015;61:792–801.
- [8] Thomasberger F, Allenberg B. Boxen-Stopp am Extruder. *Chemie-Technik.* 2005 Oktober;p. 8–10.
- [9] Bortolamasi M, Fottner J. Design and sizing of screw feeders. In: *International Congress for Particle Technology.* 069. PARTEC; 2001.
- [10] Owen PJ, Cleary PW. Prediction of screw conveyor performance using the discrete element method (DEM). *Powder Technol.* 2009;193:274–288.
- [11] Erdmenger R. Mehrwellen - Schnecken in der Verfahrenstechnik. *Chem Ing Tech.* 1964;36:175–185.
- [12] Djuric D, Kleinebudde P. Impact of screw elements on continuous granulation with a twin-screw extruder. *J Pharm Sci.* 2008;97:4934–4942.

- [13] Dai J, Cui H, Grace JR. Biomass feeding for thermochemical reactors. *Prog Energ Combust.* 2012;38:716–736.
- [14] Rackl M, Günther WA. Experimental investigation on the influence of different grades of wood chips on screw feeding performance. *Biomass Bioenerg.* 2016;88:106–115.
- [15] Uchida K, Okamoto K. Measurement of powder flow in a screw feeder by X-ray penetration image analysis. *Meas Sci Technol.* 2006;17:419–426.
- [16] Uchida K, Okamoto K. Measurement technique on the diffusion coefficient of powder flow in a screw feeder by X-ray visualization. *Powder Technol.* 2008;187:138–145.
- [17] Cundall PA, Strack ODL. A discrete numerical model for granular assemblies. *Géotechnique.* 1979;29:47–65.
- [18] Cundall P. The measurement and analysis of accelerations in rock slopes [Dissertation]. University of London; 1971.
- [19] Cleary PW. Large scale industrial DEM modelling. *Eng Computation.* 2003;21:169–204.
- [20] Vidyapati V, Langroudi MK, Sun J, Sundaresan S, Tardos GI, Subramaniam S. Experimental and computational studies of dense granular flow: Transition from quasi-static to intermediate regime in a Couette shear device. *Powder Technol.* 2012;220:7–14.
- [21] Richards K, Bithell M, Dove M, Hodge R. Discrete-element modelling: methods and applications in the environmental sciences. *Philos T Roy Soc A.* 2004;362:1797–1816.
- [22] Salciarini D, Tamagnini C, Conversini P. Discrete element modeling of debris-avalanche impact on earthfill barriers. *Phys Chem Earth.* 2010;35:172–181.
- [23] Nicot F. From constitutive modelling of a snow cover to the design of flexible protective structures Part I—Mechanical modelling. *Int J Solids Struct.* 2004;41:3317–3337.
- [24] Heald J, McEwan I, Tait S. Sediment transport over a flat bed in a unidirectional flow: simulations and validation. *Philos T Roy Soc A.* 2004;362:1973–1986.
- [25] Hopkins MA. On the mesoscale interaction of lead ice and floes. *J Geophys Res.* 1996;101:18315–18326.
- [26] Hopkins MA, Shen HH. Simulation of pancake-ice dynamics in a wave field. *Ann Glaciol.* 2001;33:355–360.

- [27] Finch E, Hardy S, Gawthorpe R. Discrete-element modelling of extensional fault-propagation folding above rigid basement fault blocks. *Basin Res.* 2004;16:489–506.
- [28] Wu CY. Special issue on discrete element modelling. *Powder Technol.* 2013;248:1–2.
- [29] Rhodes MJ, Wang XS, Nguyen M, Stewart P, Liffman K. Onset of cohesive behaviour in gas fluidized beds: a numerical study using DEM simulation. *Chem Eng Sci.* 2001;56:4433–4438.
- [30] Roskilly SJ, Colbourn EA, Alli O, Williams D, Paul KA, Welfare EH, et al. Investigating the effect of shape on particle segregation using a Monte Carlo simulation. *Powder Technol.* 2010;203:211–222.
- [31] Bharadwaj R, Ketterhagen WR, Hancock BC. Discrete element simulation study of a Freeman powder rheometer. *Chem Eng Sci.* 2010;65:5747–5756.
- [32] Hogue C. Shape representation and contact detection for discrete element simulations of arbitrary geometries. *Eng Computation.* 1998;15:374–390.
- [33] Gethin DT, Ransing RS, Lewis RW, Dutko M, Crook AJL. Numerical comparison of a deformable discrete element model and an equivalent continuum analysis for the compaction of ductile porous material. *Comput Struct.* 2001;79:1287–1294.
- [34] Pirker S, Kahrmanovic D, Kloss C, Popoff B, Braun M. Simulating coarse particle conveying by a set of Eulerian, Lagrangian and hybrid particle models. *Powder Technol.* 2010;204:203–213.
- [35] Walton OR. chap. 25. In: *Numerical simulation of inelastic, frictional particle-particle interactions.* Stoneham, MA: Butterworth-Heinemann; 1993.
- [36] Zhu HP, Zhou ZY, Yang RY, Yu AB. Discrete particle simulation of particulate systems: Theoretical developments. *Chem Eng Sci.* 2007;62:3378–3396.
- [37] Bertrand F, Leclaire LA, Levecque G. DEM-based models for the mixing of granular materials. *Chem Eng Sci.* 2005;60:2517–2531.
- [38] Schäfer J, Dippel S, Wolf DE. Force schemes in simulations of granular materials. *J Phys I.* 1996;6:5–20.
- [39] Mitra E, Hazell PJ, Ashraf M. A discrete element model to predict the pressure-density relationship of blocky and angular ceramic particles under uniaxial compression. *J Mater Sci.* 2015;50:7742–7751.
- [40] Malone KF, Xu BH. Determination of contact parameters for discrete element method simulations of granular systems. *Particuology.* 2008;6:521–528.

-
- [41] Tsuji Y, Tanaka T, Ishida T. Lagrangian numerical simulation of plug flow of cohesionless particles in a horizontal pipe. *Powder Technol.* 1992;71:239–250.
- [42] Johnson KL. *Contact mechanics*. Cambridge: Cambridge University Press; 1985.
- [43] Di Renzo A, Di Maio FP. Comparison of contact-force models for the simulation of collisions in DEM-based granular flow codes. *Chem Eng Sci.* 2004;59:525–541.
- [44] Di Renzo A, Di Maio FP. An improved integral non-linear model for the contact of particles in distinct element simulations. *Chem Eng Sci.* 2005;60:1303–1312.
- [45] Thornton C, Cummins SJ, Cleary PW. An investigation of the comparative behaviour of alternative contact force models during elastic collisions. *Powder Technol.* 2011;210:189–197.
- [46] Ludinga S, Clément E, Blumen A, Rajchenbach J, Duran J. Onset of convection in molecular dynamics simulations of grains. *Phys Rev E.* 1994;50:1762–1765.
- [47] Maw N, Barber JR, Fawcett JN. The oblique impact of elastic spheres. *Wear.* 1976;38:101–114.
- [48] Walton OR, Braun RL. Stress calculations for assemblies of inelastic spheres in uniform shear. *Acta Mech.* 1986;63:73–86.
- [49] Luding S. Introduction to discrete element methods - Basics of contact force models and how to perform the micro-macro transition to continuum theory. *Eur J Environ Civ En.* 2008;12:785–826.
- [50] Walton OR. Numerical simulation of inclined chute flows of monodisperse, inelastic, frictional spheres. *Mech Mater.* 1993;16:239–247.
- [51] Vu-Quoc L, Lesburg L, Zhang X. An accurate tangential force–displacement model for granular-flow simulations: Contacting spheres with plastic deformation, force-driven formulation. *J Comput Phys.* 2004;196:298–326.
- [52] Bardet JB, Huang Q. Numerical modelling of micropolar effects in idealized granular materials. *Mech Gran Mat Pow Sys.* 1992;37:85–92.
- [53] Zhou YC, Xu BH, Yu AB, Zulli P. Numerical investigation of the angle of repose of monosized spheres. *Phys Rev.* 2001;64:021301.
- [54] Zhou YC, Xu BH, Yu AB, Zulli P. An experimental and numerical study of the angle of repose of coarse spheres. *Pow Technol.* 2002;125:45–54.

- [55] Morgan JK. Capturing physical phenomena in particle dynamics simulation of granular fault gouge. Melbourne and Brisbane: 3rd ACES workshop proceedings; 2003. p. 23–30.
- [56] Tordesillas A, Peters J, Muthuswamy M. Role of particle rotations and rolling resistance in a semi-infinite particulate solid indented by a rigid flat punch. *Anziam J.* 2005;46:C260–C275.
- [57] Zhu HP, Yu AB. A theoretical analysis of the force models in discrete element method. *Powder Technol.* 2006;161:122–129.
- [58] Ai J, Chen JF, Rotter JM, Ooi JY. Assessment of rolling resistance models in discrete element simulations. *Powder Technol.* 2011;206:269–282.
- [59] Iwashita K, Oda M. Rolling resistance at contacts in simulation of shear band development by DEM. *J Eng Mech.* 1998;124:285–292.
- [60] Zheng QJ, Zhu HP, Yu AB. Finite element analysis of the rolling friction of a viscous particle on a rigid plane. *Powder Technol.* 2011;207:401–406.
- [61] Plassiard JP, Belheine N, Donzé FV. A spherical discrete element model: calibration procedure and incremental response. *Granul Matter.* 2009;11:293–306.
- [62] Brilliantov NV, Pöschel T. Rolling friction of a viscous sphere on a hard plane. *Europhys Lett.* 1998;42:511–516.
- [63] Zhou YC, Wright BD, Yang RY, Xu BH, Yu AB. Rolling friction in the dynamic simulation of sandpile formation. *Physica A.* 1999;269:536–553.
- [64] Wensrich CM, Katterfeld A. Rolling friction as a technique for modelling particle shape in DEM. *Powder Technol.* 2012;217:409–417.
- [65] Jiang MJ, Yu HS, Harris D. A novel discrete model for granular material incorporating rolling resistance. *Comput Geotech.* 2005;32:340–357.
- [66] Jiang M, Leroueil S, Zhu H, Yu HS, Konrad JM. Two-dimensional discrete element theory for rough particles. *Int J Geomech.* 2009;9:20–33.
- [67] Yen KZY, Chaki TK. A dynamic simulation of particle rearrangement in powder packings with realistic interactions. *J Appl Phys.* 1992;71:3146–3173.
- [68] Lian G, Thornton C, Adams MJ. A theoretical study of the liquid bridge forces between two rigid spherical bodies. *J Colloid Interf Sci.* 1993;161:138–147.
- [69] Mikami T, Kamiya H, Horio M. Numerical simulation of cohesive powder behavior in a fluidized bed. *Chem Eng Sci.* 1998;53:1927–1940.

- [70] Nase ST, Vargas WL, Abatan AA, McCarthy JJ. Discrete characterization tools for cohesive granular material. *Powder Technol.* 2001;116:214–223.
- [71] Johnson KL, Kendall K, Roberts AD. Surface energy and the contact of elastic solids. *Proc R Soc Lond A.* 1971;324:301–313.
- [72] Savkooor AR, Briggs GAD. The effect of tangential force on the contact of elastic solids in adhesion. *Proc R Soc Lond A.* 1977;356:103–114.
- [73] G Lian. Computer simulation of moist agglomerate collisions [Dissertation]. The University of Aston, Birmingham; 1994.
- [74] D’Addetta GA, Kun F, Ramm E. On the application of a discrete model to the fracture process of cohesive granular materials. *Granular Matter.* 2002;4:77–90.
- [75] Moreno R, Ghadiri M, Antony SJ. Effect of the impact angle on the breakage of agglomerates: a numerical study using DEM. *Powder Technol.* 2003;130:132–137.
- [76] Pahl M, Gleißle W, Laun HM. *Praktische Rheologie der Kunststoffe und Elastomere.* 4th ed. VDI-Verlag; 1995.
- [77] Hu G, Chen J, Jian B, Wan H, Liu L. Modeling and simulation of transportation system of screw conveyors by the discrete element method. *Mechanic Automation and Control Engineering, IEEE.* 2010;1:927–930.
- [78] Moysey PA, Thompson MR. Investigation of solids transport in a single-screw extruder using a 3-D discrete particle simulation. *Polym Eng Sci.* 2004;44:2203–2215.
- [79] Moysey PA, Thompson MR. Modelling the solids inflow and solids conveying of single-screw extruders using the discrete element method. *Powder Technol.* 2005;153:95–107.
- [80] Han Y, Jia F, Zeng Y, Jiang L, Zhang Y, Cao B. Effects of rotation speed and outlet opening on particle flow in a vertical rice mill. *Powder Technol.* 2016;297:153–164.
- [81] Han Y, Jia F, Zeng Y, Jiang L, Zhang Y, Cao B. DEM study of particle conveying in a feed screw section of vertical rice mill. *Powder Technol.* 2017;311:213–225.
- [82] Fernandez JW, Cleary PW, McBride W. Effect of screw design on hopper drawdown of spherical particles in a horizontal screw feeder. *Chem Eng Sci.* 2011;66:5585–5601.

- [83] Hou QF, Dong KJ, Yu AB. DEM study of the flow of cohesive particles in a screw feeder. *Powder Technol.* 2014;256:529–539.
- [84] Dhenge RM, Washino K, Cartwright JJ, Hounslow MJ, Salman AD. Twin screw granulation using conveying screws: Effects of viscosity of granulation liquids and flow of powders. *Powder Technol.* 2012;62:77–90.
- [85] Thompson MR, Sun J. Wet granulation in a twin-screw extruder: Implications of screw design. *J Pharm Sci.* 2009;99:2090–2103.
- [86] Qi F, Heindel TJ, Wright MM. Numerical study of particle mixing in a lab-scale screw mixer using the discrete element method. *Powder Technol.* 2017;308:334–345.
- [87] Jovanović A, Pezo L, Stanojlović S, Kosanić N, Lević L. Discrete element modelling of screw conveyor-mixers. *Hem Ind.* 2015;69:96–101.
- [88] Pezo L, Jovanović A, Pezo M, Čolocić R, Lončar B. Modified screw conveyor-mixers – Discrete element modeling approach. *Adv Powder Technol.* 2015;26:1391–1399.
- [89] Metzger MJ, Remy B, Glasser BJ. All the Brazil nuts are not on top: Vibration induced granular size segregation of binary, ternary and multi-sized mixtures. *Powder Technol.* 2011;205:42–51.
- [90] Imole OI, Krijgsman D, Weinhart T, Magnanimo V, Chávez Montes BE, Ramaioli M, et al. Experiments and discrete element simulation of the dosing of cohesive powders in a simplified geometry. *Powder Technol.* 2016;287:108–120.
- [91] Sakai M. How should the discrete element method be applied in industrial systems?: A review. *Kona Powder and Particle.* 2016;33:169–178.
- [92] Shigeto Y, Sakai M. Arbitrary-shaped wall boundary modeling based on signed distance functions for granular flow simulations. *Chem Eng J.* 2013;231:464–476.
- [93] Michelangeli OP, Gaspar-Cunha A, Covas JA. The influence of pellet-barrel friction on the granular transport in a single screw extruder. *Powder Technol.* 2014;264:401–408.
- [94] McBride W, Cleary PW. An investigation and optimization of the ‘OLDS’ elevator using discrete element modeling. *Powder Technol.* 2009;193:216–234.
- [95] Rozbroj J, Zegzulka J, Nečas J. Use of DEM in the determination of friction parameters on a physical comparative model of a vertical screw conveyor. *Chem Biochem Eng.* 2015;29:25–34.

-
- [96] Qiu Z, Luo Z, Zhou H, Chen R, Wang F, Zou Z. Effect of screw casing structure on descending of burdens in COREX shaft furnace. *J Iron Steel Res Int.* 2017;24:18–26.
- [97] Selwyn RG, Nickels RJ, Thomadsen BR, DeWerd LA, Micka JA. A new internal pair production branching ratio of ^{90}Y : The development of a non-destructive assay for ^{90}Y and ^{90}Sr . *Appl Radiat Isotopes.* 2007;65:318–327.
- [98] Magill J, Pfennig G, Galy J. *Karlsruher Nuklidkarte.* European Communities, Nucleonica. 2006;7.
- [99] Krieger H. *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes.* vol. 4. Wiesbaden: Vieweg+Teubner; 2012.
- [100] Radon J. Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten. *Ber Sächs Akad Wiss.* 1917;69:262–277.
- [101] Goldyn GL, Hohl C, Mommertz G, Schubert H, Wien B, Wildberger JE. *Praxishandbuch Angiographie.* 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2014.
- [102] Schlegel W, Bille J, editors. *Medizinische Physik 2.* Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2002.
- [103] Demtröder W. *Experimentalphysik 3 - Atome, Moleküle und Festkörper.* 5th ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2016.
- [104] Anger HO. Sensitivity, resolution, and linearity of the scintillation camera. *IEEE T Nucl Sci.* 1966;13:380–392.
- [105] Saha GB. *Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine.* 4th ed. New York: Springer Science+Business Media; 2013.
- [106] Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie.* 7th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
- [107] Zilles K, Tillmann BN. *Anatomie.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010.
- [108] Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, editors. *Physiologie des Menschen.* vol. 31. Heidelberg: Springer; 2010.
- [109] Ernst E. *Hämorrhologie - Theorie, Klinik, Therapie.* Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft; 1989.
- [110] Palmer AA. Axial drift of cells and partial plasma skimming in blood flowing through glass slits. *Am J Physiol.* 1965;206:1115–1122.
- [111] Huppelsberg J, Walter K, editors. *Kurzlehrbuch Physiologie.* 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.

- [112] Fåhræus R, Lindqvist T. The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. *Am J Physiol.* 1931;96:562–568.
- [113] Gray H, Carter HV, Lewis WH. *Anatomy of the human body.* vol. 20. Philadelphia: Lea & Febinger; 1918.
- [114] Schiebler TH, Korf HW. *Anatomie.* 10th ed. Steinkopff Verlag; 2010.
- [115] Sirtex Medical, Package Insert for SIR-Spheres[®] Y-90 resin microspheres, <http://www.sirtex.com/us/clinicians/package-insert/>. 2016.
- [116] Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee RC, Leung TW, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;82:401–407.
- [117] Krebs war 2013 die zweithäufigste Todesursache, Pressemitteilung 34/15. Wiesbaden; 2015. Statistisches Bundesamt.
- [118] Die blauen Ratgeber 01: Ihr Krebsrisiko - Sind Sie gefährdet? 2015. Deutsche Krebshilfe e.V.
- [119] Die blauen Ratgeber 15: Krebs der Leber und Gallenwege; 2013. Deutsche Krebshilfe e.V.
- [120] Park W, Lim DH, Paik SW, Koh KC, Choi MS, Park CK, et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:1143–1150.
- [121] Emami B. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Reports of Radiotherapy and Oncology.* 2013;1:35–48.
- [122] Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17:131–140.
- [123] Helmberger T. Overview of selective internal radiation therapy: from work-up to follow-up. *EJC supplements.* 2012;10:48–50.
- [124] Bilbao JI, Reiser MF, et al., editors. *Liver Radioembolisation with ⁹⁰Y Microspheres.* Berlin Heidelberg: Springer; 2008.
- [125] Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, et al. Randomised trial of SIR-Spheres[®] plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol.* 2001;12:1711–1720.
- [126] Stubbs R, Wickremesekera S. Selective internal radiation therapy (SIRT) a new modality for treating patients with colorectal liver metastases. *HPB.* 2004;6:133–139.

-
- [127] Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres[®] plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2004;88:78–85.
- [128] Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, Berry DP, Blanshard K, Price D, et al. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:1099–1106.
- [129] Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, Gordon SC, Gates VL, Barakat O, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011;140:497–507.
- [130] Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Inarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2015;35:1715–1721.
- [131] Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ, Cohn M, Coldwell DM, Drooz A, et al. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for ⁹⁰Y resin microspheres. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6:134–142.
- [132] Gibbs P, Do C, Lipton L, Cade DN, Tapner MJ, Price D, et al. Phase II trial of selective internal radiation therapy and systemic chemotherapy for liver-predominant metastases from pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2015;15:802.
- [133] Jubilant DraxImage Inc., Draximage[®] Kit for the preparation of technetium Tc 99m albumin aggregated injection. 2011.
- [134] Ahmadzadehfar H, Sabet A, Biermann K, Muckle M, Brockmann H, Kuhl C, et al. The significance of ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for ⁹⁰Y-microsphere selective internal radiation treatment. *J Nucl Med*. 2010;51:1206–1212.
- [135] TheraSphere[™]. Yttrium-90-Mikroglassperlen Gebrauchsanleitung, BTG plc, (2016) https://www.btg-im.com/getattachment/Therasphere/Products/-Indications/10093506-Rev8_German-searchable.pdf.aspx. 2005;8.
- [136] Welsh JS, Kennedy AS, Thomadsen B. Selective internal radiation therapy (SIRT) for liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:62–73.

- [137] Klingensmith WC. ^{99m}Tc -mercaptoacetyltriglycine camera-based measurement of renal clearance: Should the result be normalized for body surface area? *J Nucl Med Technol.* 2013;41:279–282.
- [138] Cosolo WC, Morgan DJ, Seeman E, Zimet AS, McKendrick JJ, Zalcborg JR. Lean body mass, body surface area and epirubicin kinetics. *Anticancer Drugs.* 1994;5:293–297.
- [139] Ratain JM. Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth or habit? *J Clin Oncol.* 1998;16:2297–2298.
- [140] Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer.* 2002;38:1677–1684.
- [141] Verbraecken J, Van de Heyning P, De Backer W, Van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism.* 2006;55:515–524.
- [142] Berman M. MIRD pamphlet no. 12 - Kinetic models for absorbed dose calculations. Society of Nuclear Medicine. 1977;p. 12.
- [143] Kassis AI. The MIRD approach: remembering the limitations. *J Nucl Med.* 1992;33:781–782.
- [144] Gulec SA, Mesoloras G, Stabin M. Dosimetric techniques in ^{90}Y -microsphere therapy of liver cancer: The MIRD equations for dose calculations. *J Nucl Med.* 2006;47:1209–1211.
- [145] Prompers L, Bucurius J, Brans B, Temur Y, Berger L, Mottaghy FM. Selective internal radiation therapy (SIRT) in primary or secondary liver cancer. *Methods.* 2011;55:253–257.
- [146] Sarfaraz M, Kennedy AS, Lodge MA, Li XA, Wu X, Yu CX. Radiation absorbed dose distribution in a patient treated with yttrium-90 microspheres for hepatocellular carcinoma. *Med Phys.* 2004;31:2449–2453.
- [147] Dieudonné A, Garin E, Laffont S, Rolland Y, Lebtahi R, Leguludec D, et al. Clinical feasibility of fast 3-dimensional dosimetry of the liver for treatment planning of hepatocellular carcinoma with ^{90}Y -microspheres. *J Nucl Med.* 2011;52:1930–1937.
- [148] Großer OS, Nultsch M, Laatz K, Ulrich G, Seidensticker R, Pethe A, et al. Radioembolisation mit ^{90}Y -markierten Mikrosphären: Posttherapeutische Therapievalidierung mit Bremsstrahlungs-SPECT. *Z Med Phys.* 2011;21:274–280.
- [149] Petitguillaume A, Bernardini M, Hadid L, de Labriolle-Vaylet C, Franck D, Desbrée A. Three-dimensional personalized Monte Carlo dosimetry in ^{90}Y

- resin microspheres therapy of hepatic metastases: nontumoral liver and lungs radiation protection considerations and treatment planning optimization. *J Nucl Med.* 2014;55:405–413.
- [150] Palmowski M, Goedicke A, Vogg A, Christ G, Mühlenbruch G, Kaiser HJ, et al. Simultaneous dual-isotope SPECT/CT with ^{99m}Tc - and ^{111}In -labelled albumin microspheres in treatment planning for SIRT. *Eur Radiol.* 2013;23:3062–3070.
- [151] Van de Wiele C, Maes A, Brugman E, D’Asseler Y, De Spiegeleer B, Mees G, et al. SIRT of liver metastases: physiological and pathophysiological considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1646–1655.
- [152] Haste P, Tann M, Persohn S, LaRoche T, Aaron V, Mauxion T, et al. Correlation of technetium-99m macroaggregated albumin and yttrium-90 glass microsphere biodistribution in hepatocellular carcinoma: A retrospective review of pretreatment single photon emission CT and posttreatment positron emission tomography/CT. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28:722–730.
- [153] Wondergem M, Smits MLJ, Elschot M, de Jong HWAM, Verkooijen HM, van den Bosch MAAJ, et al. ^{99m}Tc -macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of ^{90}Y resin microspheres in hepatic radioembolization. *J Nucl Med.* 2013;54:1294–1301.
- [154] Chiesa C, Mira M, De Nile M, Maccauro M, Spreafico C, Zanette C, et al. Discrepancy between Tc-99m-MAA SPECT and Y-90 glass microspheres PET lung dosimetry in radioembolization of hepatocarcinoma. In: *Eur J Nucl Med Mol.* vol. 43. Springer; 2016. p. S406.
- [155] Maughan NM, Fowler KJ, Laforest R, Sharma A, Olsen J, Speirs CK, et al. Correlation between pre-treatment Tc-99m-MAA SPECT and post-radioembolization Y-90 PET. In: *Eur J Nucl Med Mol.* vol. 43. Springer; 2016. p. S11–S12.
- [156] Ilhan H, Goritschan A, Paprottka P, Jakobs TF, Fendler WP, Todica A, et al. Predictive value of ^{99m}Tc -MAA SPECT for ^{90}Y -labeled resin microsphere distribution in radioembolization of primary and secondary hepatic tumors. *J Nucl Med.* 2015;56:1654–1660.
- [157] Knešaurek K, Machac J, Muzinic M, DaCosta M, Zhang Z, Heiba S. Quantitative comparison of yttrium-90 (^{90}Y)-microspheres and technetium-99m (^{99m}Tc)-macroaggregated albumin SPECT images for planning ^{90}Y therapy of liver cancer. *Technol Cancer Res Treatment.* 2010;9:253–261.
- [158] Strigari L, Sciuto R, Rea S, Carpanese L, Pizzi G, Soriani A, et al. Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with ^{90}Y -SIR spheres: radiobiologic considerations. *J Nucl Med.* 2010;51:1377–1385.

- [159] Song YS, Paeng JC, Kim HC, Chung JW, Cheon GJ, Chung JK, et al. PET/CT-based dosimetry in ^{90}Y -microsphere selective internal radiation therapy: Single cohort comparison with pretreatment planning on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA imaging and correlation with treatment efficacy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e945.
- [160] Gnesin S, Canetti L, Adib S, Cherbuin N, Monteiro MS, Bize P, et al. Partition model based $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT predictive dosimetry compared to ^{90}Y TOF PET/CT post-treatment dosimetry in radioembolisation of hepatocellular carcinoma: A quantitative agreement comparison. *J Nuc Med*. 2016;57:1672–1678.
- [161] Sanders J, Kuwert T, Vija A, Ritt P. Impact of data-driven respiratory gating on pre-therapeutic Tc99-MAA-based SIRT dose estimations. *J Nucl Med*. 2016;57:1956.
- [162] Lhommel R, van Elmbt L, Goffette P, Van den Eynde M, Jamar F, Pauwels S, et al. Feasibility of ^{90}Y TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-Spheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1654–1662.
- [163] D'Arienzo M, Chiamida P, Chiacchiararelli L, Coniglio A, Cianni R, Salvatore R, et al. ^{90}Y PET-based dosimetry after selective internal radiotherapy treatments. *Nucl Med Commun*. 2012;33:633–640.
- [164] Fourkal E, Veltchev I, Lin M, Koren S, Meyer J, Doss M, et al. 3D inpatient dose reconstruction from the PET-CT imaging of ^{90}Y microspheres for metastatic cancer to the liver: Feasibility study. *Med Phys*. 2013;40:081702.
- [165] Goedicke A, Berker Y, Verburg F, Behrendt F, Winz O, Mottaghy FM. Study-parameter impact in quantitative 90-yttrium PET imaging for radioembolization treatment monitoring and dosimetry. *IEEE Trans Med I*. 2013;32:485–492.
- [166] Martí-Climent JM, Prieto E, Elosúa C, Rodríguez-Fraile M, Domínguez-Prado I, Vigil C, et al. PET optimization for improved assessment and accurate quantification of ^{90}Y -microsphere biodistribution after radioembolization. *Med Phys*. 2014;41:092503.
- [167] Willowson KP, Tapner M, Bailey DL. A multicentre comparison of quantitative ^{90}Y PET/CT for dosimetric purposes after radioembolization with resin microspheres. *Eur J Nucl Med Mol I*. 2015;42:1202–1222.
- [168] Ng SC, Lee VH, Law MW, Liu RK, Ma VW, Tso WK, et al. Patient dosimetry for ^{90}Y selective internal radiation treatment based on ^{90}Y PET imaging. *J Appl Clin Med Phys*. 2013;14:212–221.
- [169] Elschot M, Vermolen BJ, Lam MGEH, de Keizer B, van den Bosch MAAJ, de Jong HWAM. Quantitative comparison of PET and bremsstrahlung SPECT

- for imaging the in vivo yttrium-90 microsphere distribution after liver radioembolization. *Plos One*. 2013;8:e55742.
- [170] Schreiner W, Buxbaum PF. Computer-optimization of vascular trees. *IEEE T Bio-Med Eng*. 1993;40:482–491.
- [171] Karch R, Neumann F, Neumann M, Schreiner W. A three-dimensional model for arterial tree representation, generated by constrained constructive optimization. *Comput Biol Med*. 1999;29:19–38.
- [172] Schwen LO, Preusser T. Analysis and algorithmic generation of hepatic vascular systems. *Int J Hepatol*. 2012;2012:357687.
- [173] Schwen LO, Preusser T. Modeling flow through realistic, algorithmically generated vascular structures in the liver. *International Symposium on Mathematical Programming ISMP*; 2012.
- [174] Karch R, Neumann F, Neumann M, Schreiner W. Staged growth of optimized arterial model trees. *Ann Biomed Eng*. 2000;28:495–511.
- [175] Kretowski M, Rolland Y, Bézy-Wendling J, Coatrieux JL. Fast algorithm for 3-D vascular tree modeling. *Comput Meth Prog Bio*. 2003;70:129–136.
- [176] Hamareh G, Jassi P. VascuSynth: simulating vascular trees for generating volumetric image data with ground-truth segmentation and tree analysis. *Comput Med Imag Graph*. 2010;34:605–616.
- [177] Georg M, Preusser T, Hahn HK. Global constructive optimization of vascular systems. *Washington University in St Louis*. 2010;2010-11:1–13.
- [178] Bui AV, Manasseh R, Liffman K, Šutalo ID. Development of optimized vascular fractal tree models using level set distance function. *Med Eng Phys*. 2010;32:790–794.
- [179] Walrand S, Hesse M, Jamar F, Lhommel R. A hepatic dose-toxicity model opening the way toward individualized radioembolization planning. *J Nucl Med*. 2014;55:1317–1322.
- [180] Selle D, Preim B, Schenk A, Peitgen HO. Analysis of vasculature for liver surgical planning. *IEE T Med Imaging*. 2002;21:1344–1357.
- [181] Karch R, Neumann F, Neumann M, Szawlowski P, Schreiner W. Voronoi polyhedra analysis of optimized arterial tree models. *Ann Biomed Eng*. 2003;31:548–563.
- [182] Olufsen MS, Peskin CS, Kim WY, Pedersen EM, Nadim A, Larsen J. Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions. *Ann Biomed Eng*. 2000;28:1281–1299.

- [183] Wolschin G. Hydrodynamik. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2016.
- [184] P K Kundu IC, editor. Fluid Mechanics. vol. 4. Oxford, UK: Elsevier Inc; 2008.
- [185] Sutura SP, Skalak R. The history of Poiseuille's law. *Annu Rev Fluid Mech.* 1993;25:1–19.
- [186] Liu MB, Liu GR. Smoothed particle hydrodynamics (SPH): an overview and recent developments. *Arch Comput Methods E.* 2010;17:25–76.
- [187] Gingold RA, Monaghan JJ. Smoothed particle hydrodynamics: theory and application to non-spherical stars. *Mon Not R Astron Soc.* 1977;181:375–389.
- [188] Lucy LB. A numerical approach to the testing of the fission hypothesis. *Astron J.* 1977;82:1013–1024.
- [189] Monaghan JJ. Smoothed particle hydrodynamics. *Rep Prog Phys.* 2005;68:1703–1759.
- [190] Monaghan JJ. Smoothed particle hydrodynamics. *Annu Rev Astron Astrophys.* 1992;30:543–574.
- [191] Morris JP, Fox JP, Zhu Y. Modeling low Reynolds number incompressible flows using SPH. *J Comput Phys.* 1997;136:214–226.
- [192] Gingold RA, Monaghan JJ. Kernel estimates as a basis for general particle methods in hydrodynamics. *J Comput Phys.* 1982;46:429–453.
- [193] Monaghan JJ. Particle methods for hydrodynamics. *Comput Phys Rep.* 1985;3:71–124.
- [194] Hongbin J, Xin D. On criteria for smoothed particle hydrodynamics kernels in stable field. *J Comput Phys.* 2005;202:699–709.
- [195] Harris M. CUDA fluid simulation in NVIDIA PhysX. In: *ACM SIGGRAPH Asia*; 2008.
- [196] Shadloo MS, Zainali A, Yildiz M, Suleman A. A robust weakly compressible SPH method and its comparison with an incompressible SPH. *Int J Numer Meth Eng.* 2011;89:939–956.
- [197] Takeda H, Miyama SM, Sekiya M. Numerical simulation of viscous flow by smoothed particle hydrodynamics. *Prog Theor Phys.* 1994;92:939–960.
- [198] Monaghan JJ. Simulating free surface flows with SPH. *J Comput Phys.* 1994;110:399–406.

- [199] Morris JP. Simulating surface tension with smoothed particle hydrodynamics. *Int J Num Meth Fluids*. 2000;33:333–353.
- [200] Becker M, Teschner M. Weakly compressible SPH for free surface flows. In: *SIGGRAPH Symposium on Computer Animation*. Eurographics; 2007.
- [201] Van Liedekerke P, Smeets B, Odenthal T, Tijssens E, Ramon H. Solving microscopic flow problems using Stokes equations in SPH. *Comput Phys Commun*. 2013;184:1686–1696.
- [202] Monaghan JJ. An introduction to SPH. *Comput Phys Commun*. 1988;48:89–96.
- [203] Monaghan JJ, Gringold RA. Shock simulation by the particle method SPH. *J Comput Phys*. 1983;52:374–389.
- [204] Feldmann J, Bonet J. Dynamic refinement and boundary contact forces in SPH with applications in fluid flow problems. *Int J Numer Meth Eng*. 2007;72:295–324.
- [205] Yildiz M, Rook RA, Suleman A. SPH with the multiple boundary tangent method. *Int J Numer Meth Eng*. 2008;77:1416–1438.
- [206] Monaghan JJ, Kajtar JB. SPH particle boundary forces for arbitrary boundaries. *Comput Phys Commun*. 2009;180:1811–1820.
- [207] Oh S, Kim Y, Roh BS. Impulse-based rigid body interaction in SPH. *Comp Anim Virtual Worlds*. 2009;20:215–224.
- [208] Akinci N, Ihmsen M, Akinci G, Solenthaler B, Teschner M. Versatile rigid-fluid coupling for incompressible SPH. *ACM T Graphic*. 2012;31:62.
- [209] Monaghan JJ. Smoothed particle hydrodynamics and its diverse applications. *Annu Rev Fluid Mech*. 2012;44:323–346.
- [210] Müller M, Charypar D, Gross M. Particle-based fluid simulation for interactive applications. In: *SIGGRAPH Symposium on Computer Animation*. Eurographics; 2003.
- [211] Solenthaler B, Bucher P, Chentanez N, Müller M, Gross M. SPH based shallow water simulation. In: *Workshop on Virtual Reality Interaction and Physical Simulation VRIPHYS*. Eurographics; 2011.
- [212] Yang M, Li X, Liu Y, Yang G, Wu E. A novel surface tension formulation for SPH fluid simulation. *Vis Comput*. 2016;p. 1–10.
- [213] Monaghan JJ, Kocharyan A. SPH simulation of multi-phase flow. *Comput Phys Commun*. 1995;87:225–235.

- [214] Landrini M, Colagrossi A, Tulin MP. A novel SPH formulation for 2-phase flows. In: 17th International Workshop on Water Waves and Floating Bodies. Cambridge, UK; 2002.
- [215] Hu XY, Adams NA. A multi-phase SPH method for macroscopic and mesoscopic flows. *J Comput Phys*. 2005;213:844–861.
- [216] Grenier N, Antuono M, Colagrossi A, Le Touzé D, Alessandrini B. An Hamiltonian interface SPH formulation for multi-fluid and free surface flows. *J Comput Phys*. 2009;228:8380–8393.
- [217] Solenthaler B, Schläfli J, Pajarola R. A unified particle model for fluid-solid interactions. *Computer Animation and Virtual Worlds*. 2007;18:69–82.
- [218] Omidvar P, Stansby PK, Rogers BD. SPH for 3D floating bodies using variable mass particle distribution. *Int J Numer Meth Fluids*. 2012;72:427–452.
- [219] Ladický L, Jeong S, Solenthaler B, Pollefeys M, Gross M. Data-driven fluid simulations using regression forests. *ACM T Graphic*. 2015;34:199.
- [220] Solenthaler B, Gross M. Two-scale particle simulation. In: ACM SIGGRAPH. 30. ACM T Graphic; 2011.
- [221] Horvath CJ, Solenthaler B. Mass preserving multi-scale SPH. Pixar Technical Memo; 2013. 13-04.
- [222] Chui YP, Heng PA. A meshless rheological model for blood-vessel interaction in endovascular simulation. *Prog Biophys Mol Bio*. 2010;103:252–261.
- [223] Kumar K. Learning Physics Modeling with PhysX. vol. 1. Birmingham, UK: Packt Publishing Ltd; 2013.
- [224] Escudeiro de Aguiar JM. Phenomenological numerical modelling of a mineral jig using parallel processing [Dissertation]. Universität Porto, Fakultät der Ingenieurwissenschaft; 2015.
- [225] Monaghan JJ, Kos A. Scott Russell’s wave generator. *Phys Fluids*. 2000;12:622–630.
- [226] Panciroli R, Abrate S, Minak G, Zucchelli A. Hydroelasticity in water-entry problems: Comparison between experimental and SPH results. *Compos Struct*. 2012;94:532–539.
- [227] Sun P, Ming F, Zhang A. Numerical simulation of interactions between free surface and rigid body using a robust SPH method. *Ocean Eng*. 2015;98:32–49.

-
- [228] Chandra B, Asai M. Verification and validation of the fluid-rigid body interaction simulation by the smoothed particle hydrodynamics method. In: Proceedings of Computational Engineering Conference. Japan Society for Computational Engineering and Science (JSCES); 2016.
- [229] Robinson M, Luding S, Ramaioli M. Fluid-particle flow and validation using two-way-coupled mesoscale SPH-DEM. *Int J Multiphas Flow*. 2013;59:121–134.
- [230] Anderson TB, Jackson R. A fluid mechanical description of fluidized beds. *Ind Eng Chem Fund*. 1967;6:527–536.
- [231] Hashemi MR, Fatehmi R, Manzari MT. A modified SPH method for simulating motion of rigid bodies in Newtonian fluid flows. *Int J Nonlinear Mech*. 2012;47:626–638.
- [232] Crespo AJC, Domingueza JM, Rogers BD, Gomez-Gesteira M, Longshaw S, Canelas R, et al. DualSPHysics: Open-source parallel CFD solver based on smoothed particle hydrodynamics (SPH). *Comput Phys Commun*. 2015;187:204–216.
- [233] Kajtar J, Monaghan JJ. SPH simulations of swimming linked bodies. *J Comput Phys*. 2008;227:8568–8587.
- [234] Bouscasse B, Colagrossi A, Marrone S, Antuono M. Nonlinear water wave interaction with floating bodies in SPH. *J Fluids Struct*. 2013;42:112–129.
- [235] Canelas RB, Crespo AJC, Domínguez JM, Ferreira RML. SPH-DCDEM model for arbitrary geometries in free surface solid–fluid flows. *Comput Phys Commun*. 2016;202:131–140.
- [236] Alastruey J, Khir AW, Matthys KS, Segers P, Sherwin SJ, Verdonck PR, et al. Pulse wave propagation in a model human arterial network: Assessment of 1-D visco-elastic simulations against in vitro measurements. *J Biomech*. 2011;44:2250–2258.
- [237] Delestre O, Lagrée PY. A ‘well-balanced’ finite volume scheme for blood flow simulation. *J Numer Meth Fluids*. 2013;72:177–205.
- [238] Huang PG, Muller LO. Simulation of one-dimensional blood flow in networks of human vessels using a novel TVD scheme. *Int J Numer Meth Biomed Eng*. 2015;31.
- [239] Liang FY, Takagi S, Himeno R, Liu H. Biomechanical characterization of ventricular–arterial coupling during aging: A multi-scale model study. *J Biomech*. 2009;42:692–704.

- [240] Müller LO, Toro EF. A global multiscale mathematical model for the human circulation with emphasis on the venous system. *Int J Numer Meth Biomed Eng.* 2014;30:681–725.
- [241] Akbar NS, Nadeem S. Simulation of variable viscosity and Jeffrey fluid model for blood flow through a tapered artery with a stenosis. *Commun Theor Phys.* 2012;57:133–140.
- [242] Nallapu S, Radhakrishnamacharya G. Flow of Jeffrey fluid through narrow tubes. *IJSER.* 2014.
- [243] Stergiopoulos N, Young DF, Rogge TR. Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses. *J Biomech.* 1992;25:1477–1488.
- [244] Sherwin SJ, Franke V, Peiró J, Parker K. One-dimensional modelling of a vascular network in space-time variables. *J Eng Math.* 2003;47:217–250.
- [245] Perdikaris P, Grinberg L, Karniadakis GE. An effective fractal-tree closure model for simulating blood flow in large arterial networks. *Ann Biomed Eng.* 2015;43:1432–1442.
- [246] Ku DN. Blood flow in arteries. *Annu Rev Fluid Mech.* 1997;29:399–434.
- [247] Ponalagusamy R. Blood flow through an artery with mild stenosis: A two-layered model, different shapes of stenoses and slip velocity at the wall. *J Appl Sci.* 2007;7:1071–1077.
- [248] Formaggia L, Nobile F, Quarteroni A, Veneziani A. Multiscale modelling of the circulatory system: A preliminary analysis. *Comput Visual Sci.* 1999;2:75–83.
- [249] Shim EB, Kamm RD, Heldt T, Mark RG. Numerical analysis of blood flow through a stenosed artery using a coupled multiscale simulation method. *Comput Cardiol.* 2000;27:219–222.
- [250] Laganà K, Balossino R, Migliavacca F, Pennati G, Bove EL, de Leval MR, et al. Multiscale modeling of the cardiovascular system: application to the study of pulmonary and coronary perfusions in the univentricular circulation. *J Biomech.* 2005;38:1129–1141.
- [251] Kulp S, Gao M, Zhang S, Qian Z, Voros S, Metaxas D, et al. Practical patient-specific cardiac blood flow simulations using SPH. In: *IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging*; 2013.
- [252] Kulp S. Ventricular blood flow simulation and analysis for cardiovascular diagnostics [Dissertation]. Graduate School - New Brunswick, Rutgers, The State University of New Jersey; 2015.

- [253] Al-Saad M, Kulasegaram S, Bordas SPA. Blood flow simulation using smoothed particle hydrodynamics. In: UK Conference of the Association for Computational Mechanics in Engineering; 2016.
- [254] Oshima M, Torii R, Kobayashi T, Taniguchi N, Takagi K. Finite element simulation of blood flow in the cerebral artery. *Comput Methods Appl Mech Eng.* 2001;191:661–671.
- [255] Fu SC, So RMC, Leung WWF. A Lattice Boltzmann and immersed boundary scheme for model blood flow in constricted pipes: Part 2 - Pulsatile Flow. *Commun Comput Phys.* 2013;14:126–152.
- [256] Fu SC, Leung WWF, So RMC. A Lattice Boltzmann and immersed boundary scheme for model blood flow in constricted pipes: Part 1 – steady flow. *Commun Comput Phys.* 2013;14:153–173.
- [257] Sousa L, Castro C, António C, Chaves R. Computational techniques and validation of blood flow simulation. *WSEAS Transa Biol Biomed.* 2011;8:145–155.
- [258] Crosetto P, Reymond P, Deparis S, Kontaxakis D, Stergiopoulos N, Quarteroni A. Fluid–structure interaction simulation of aortic blood flow. *Comput Fluids.* 2011;43:46–57.
- [259] Bartesaghi S, Colombo G. Embedded CFD simulation for blood flow. *Computer-Aided Design & Applications.* 2013;10:685–699.
- [260] Tanaka N, Takano T. Microscopic-scale simulation of blood flow using SPH method. *Int J Comput Meth.* 2005;2:555–568.
- [261] Soares JS, Gao C, Alemu Y, Slepian M, Bluestein D. Simulation of platelets suspension flowing through a stenosis model using a dissipative particle dynamics approach. *Ann Biomed Eng.* 2013;41:2318–2333.
- [262] Guillard H, Farhat C. On the significance of the geometric conservation law for flow computations on moving meshes. *Comput Methods Appl Mech Eng.* 2000;190:1467–1482.
- [263] Farhat C, Geuzaine P, Grandmont C. The discrete geometric conservation law and the nonlinear stability of ALE schemes for the solution of flow problems on moving grids. *J Comput Phys.* 2001;174:669–694.
- [264] Figueroa CA, Vignon-Clementel IE, Jansen KE, Hughes TJR, Taylor C. A coupled momentum method for modeling blood flow in three-dimensional deformable arteries. *Comput Methods Appl Mech Eng.* 2006;195:5685–5706.

- [265] Xiong G, Figueroa CA, Xiao N, Taylor CA. Simulation of blood flow in deformable vessels using subject-specific geometry and spatially varying wall properties. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2011;27:1000–1016.
- [266] Kung EO, Les AS, Figueroa CA, Medina F, Arcaute K, Wicker RB, et al. In vitro validation of finite element analysis of blood flow in deformable models. *Ann Biomed Eng.* 2011;39:1947–1960.
- [267] Meier S, Hennemuth A, Friman O, Bock J, Markl M, Preusser T. Non-invasive 4D blood flow and pressure quantification in central blood vessels via PC-MRI. *Computing in Cardiology.* 2010;37:903–906.
- [268] Otani T, Nakamura M, Fujinaka T, Hirata M, Kuroda J, Shibano K, et al. Computational fluid dynamics of blood flow in coil-embolized aneurysms: effect of packing density on flow stagnation in an idealized geometry. *Med Biol Eng Comput.* 2013;51:901–910.
- [269] Feng R, Xenos M, Girdhar G, Kang W, Davenport JW, Deng Y, et al. Viscous flow simulation in a stenosis model using discrete particle dynamics: a comparison between DPD and CFD. *Biomech Model Mechanobiol.* 2011;11:119–129.
- [270] Guibert R, Fonta C, Plouraboué F. Cerebral blood flow modeling in primate cortex. *J Cerebr Blood F Met.* 2010;30:1860–1873.
- [271] Grinberg L, Cheever E, Anor T, Medsen JR, Karniadakis GE. Modeling blood flow circulation in intracranial arterial networks: A comparative 3D/1D simulation study. *Ann Biomed Eng.* 2010;39:297–309.
- [272] Kim HJ, Figueroa CA, Hughes TJR, Taylor KEJCA. Augmented Lagrangian method for constraining the shape of velocity profiles at outlet boundaries for three-dimensional finite element simulations of blood flow. *Comput Methods Appl Mech Eng.* 2009;198:3551–3566.
- [273] Formaggia L, Gerbeau JF, Nobile F, Quarterioni A. On the coupling of 3D and 1D Navier-Stokes equations for flow problems in compliant vessels. *INRIA.* 2001;3862:4.
- [274] Blanco PJ, Feijóo RA, Urquiza SA. A unified variational approach for coupling 3D–1D models and its blood flow applications. *Comput Methods Appl Mech Eng.* 2007;196:4391–4410.
- [275] Malossi ACI, Blanco PJ, Crosetto P, DeParis S, Quarteroni A. Implicit coupling of one-dimensional and three-dimensional blood flow models with compliant vessels. *Multiscale Model Simul.* 2013;11:474–506.
- [276] The MathWorks. Matlab R2013a; 2013. <http://www.mathworks.de>.

-
- [277] Nvidia. PhysX SDK 3.3.2; 2015. <https://developer.nvidia.com/-gameworksdownload>.
- [278] Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*. 2006;31(3):1116–1128.
- [279] Ferreira T, Rasband W. ImageJ User Guide. 2012 10;IJ 1.46r.
- [280] Blender Foundation. Blender 2.68a; 2014. <http://www.blender.org/>.
- [281] Gallant JF. Molecular Script v1.01; 2014. <http://pyroevil.com/molecular-script-docs/>.
- [282] Szilási-Nagy M, Mátyási G. Analysis of STL files. *Math Comput Model*. 2003;38:945–960.
- [283] Marcam Engineering GmbH and Marterialise GmbH. VisCAM View; 2010. <http://marcam-engineering.software.informer.com/>.
- [284] Einwirkungen auf Tragwerke - Teil 4: Einwirkungen auf Silos und Flüssigkeitsbehälter [Norm]; 2010. DIN EN 1991-4.
- [285] Pianyk OS. Digital imaging and Communications in medicine (DICOM). vol. 2. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.
- [286] Dance DR, Christofides S, Maidment ADA, McLean ID, Ng KH, editors. Diagnostic Radiology Physics - A handbook for teachers and students. Wien: IAEA; 2014.
- [287] Pham DL, Xu C, Prince JL. Current methods in medical image segmentation. *Annu Rev Biomed Eng*. 2000;2:315–337.
- [288] Rohlfing T, Brandt R, Menzel R, Russakoff DB, Maurer, Jr CR. Quo Vadis, Atlas-Based Segmentation? In: *The Handbook of Medical Image Analysis: Segmentation and Registration Models*. vol. 3. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishing; 2005.
- [289] Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP. Numerical Recipes - The Art of Scientific Computing. vol. 3. New York: Cambridge University Press; 2007.
- [290] Madras N, Slade G. The self-avoiding walk. Boston: Birkhäuser; 1993.
- [291] Griffith TM, Edwards DH. Basal EDRF helps to keep the geometrical configuration of arterial bifurcations close to the Murray optimum. *J Theor Biol*. 1990;146:545–573.

- [292] Sherman TF. On connecting large vessels to small - The meaning of Murray's law. *J Gen Physiol.* 1981;78:431–453.
- [293] Kamiya A, Togawa T. Optimal branching structure of the vascular tree. *B Math Biophys.* 1972;34:431–438.
- [294] Murray CD. The physiological principle of minimum work: I. The vascular system and the cost of blood volume. *P Natl Acad Sci.* 1926;12:207–214.
- [295] Basciano C, Kleinstreuer C, Kennedy A, Dezarn W, Childress E. Computer modeling of controlled microsphere release and targeting in a representative hepatic artery system. *Ann Biomed Eng.* 2010;38:1862–1879.
- [296] NVIDIA PysX SDK 3.3.2 Documentation.
- [297] Russell JL, Carden JL, Herron HL. Dosimetry calculations for yttrium-90 used in the treatment of liver cancer. *Endocuriether Hyperther Oncol.* 1988;4:171–186.
- [298] Fox RA, Klemp PFB, Egan G, Mina LL, Burton MA, Gray BN. Dose distribution following selective internal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol.* 1991;21:463–467.
- [299] Walrand S, Hesse M, Chiesa C, Lhommel R, Jamar F. The low hepatic toxicity per gray of ^{90}Y glass microspheres is linked to their transport in the arterial tree favoring a nonuniform trapping as observed in posttherapy PET imaging. *J Nucl Med.* 2014;55:135–140.
- [300] Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys.* 1998;25:656–661.
- [301] Richter D. Analyse von Fluid-Simulationen für die Selektive Interne Strahlentherapie mit Blender. Fakultät für Physik, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; 2014. Bachelorarbeit.
- [302] González Torres MJ. Simulation of Selective Internal Radiation Therapy (SIRT). Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg; 2014. Masterarbeit.
- [303] Campbell AM, Bailey IH, Burton MA. Tumour dosimetry in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol.* 2001;46:487–498.
- [304] Burton MA, Gray BN, Jones C, Coletti A. Selective internal radiation therapy: Distribution of radiation in the liver. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989;25:1487–1491.

- [305] Högberg J, Rizell M, Hultborn R, Svensson J, Henrikson O, Mölne J, et al. Increased absorbed liver dose in Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) correlates with increased sphere-cluster frequency and absorbed dose inhomogeneity. *EJNMMI physics*. 2015;2:10.
- [306] Gulec SA, Mesoloras G, Dezarn WA, McNeillie P, Kennedy AS. Safety and efficacy of Y-90 microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer: The tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio. *J Transl Med*. 2007;5:15.
- [307] Empfehlungen zum Strahlenschutz bei der Radiosynoviorthese (RSO). Bundesamt für Strahlenschutz. 2013.
- [308] Starkey TV. The laminar flow of suspensions in tubes. *Brit J App Phys*. 1955;6:34–37.
- [309] Sergé G, Silberberg A. Radial particle displacements in Poiseuille flow of suspensions. *Nature*. 1961;189:209–210.
- [310] Lenhard J. Mit allem rechnen - zur Philosophie der Computersimulation. Berlin Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2015.
- [311] Klepaczko A, Szczypiński P, Deistung A, Reichenbach JR, Materka A. Simulation of MR angiography imaging for validation of cerebral arteries segmentation algorithms. *Comput Meth Prog Bio*. 2016;137:293–309.
- [312] Kang CK, Park CA, Lee DS, Lee YB, Park CW, Kim YB, et al. Velocity measurement of microvessels using phase-contrast magnetic resonance angiography at 7 Tesla MRI. *Magnet Reson Med*. 2016;75:1640–1646.
- [313] Smits ML, Elschot M, van den Bosch MAAJ, van de Maat GH, van het Schip AD, Zonnenberg BA, et al. In vivo dosimetry based on SPECT and MR imaging of ^{166}Ho -microspheres for treatment of liver malignancies. *J Nucl Med*. 2013;54:2093–2100.
- [314] Schulz F, Friebe M. SIRT and its unresolved problems - Is imaging the solution? A review. *J Cancer Ther*. 2016;7:505–518.
- [315] Masuda K, Bossard A, Sugano Y, Kato T, Onogi S. Reconstruction and error detection of blood vessel network from ultrasound volume data. In: 26th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems; 2013.
- [316] Christensen-Jeffries K, Browning RJ, Tang MX, Dunsby C, Eckersley RJ. In vivo acoustic super-resolution and super-resolved velocity mapping using microbubbles. *IEEE T Med Imaging*. 2015;34:433–440.

- [317] Errico C, Pierre J, Pezet S, Desailly Y, Lenkei Z, Couture O, et al. Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging. *Nature*. 2015;527:499–504.
- [318] Fuksis R, Greitans M, Nikisins O, Pudzs M. Infrared imaging system for analysis of blood vessel structure. *Electronics and Electrical Engineering*. 2015;97:45–48.
- [319] Meyer M, Haubenreisser H, Schoepf UJ, Vliegenthart R, Leidecker C, Allmendinger T, et al. Closing in on the K edge: Coronary CT angiography at 100, 80, and 70 kV - Initial comparison of a second- versus a third- generation dual-source CT system. *Radiology*. 2014;273:373–382.
- [320] Liang HD, Blomley MJK. The role of ultrasound in molecular imaging. *Brit J Radiol*. 2003;76:140–150.
- [321] Kutty BS, Rahmat RW, Kassim S, Madzin H, Hamdan H. A review of 3D reconstruction of coronary arteries based on the co - registration of IVUS and coronary angiogram. In: *IEEE International Conference on Computer Assisted System in Health (CASH)*; 2015.
- [322] Carvalho DD, Lorza AMA, Niessen WJ, de Bruijne M, Klein S. Automated registration of freehand B-mode ultrasound and magnetic resonance imaging of the carotid arteries based on geometric features. *Ultrasound Med Biol*. 2016.
- [323] Kalantzis G, Leventouri T, Apte A, Shang C. A computational tool for patient specific dosimetry and radiobiological modeling of selective internal radiation therapy with ^{90}Y microspheres. *Appl Radiat Isotopes*. 2015;105:123–129.
- [324] Bentzen SM, Dörr W, Gahbauer R, Howel RW, Joiner MC, Jones B, et al. Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology – Terminology, quantities and units. *Radiother Oncol*. 2012;105:266–268.
- [325] TOP500 list of the world’s top supercomputers; 2016. www.top500.org/lists/2016/11/.
- [326] Radeke CA, Glasser BJ, Khinast JG. Large-scale powder mixer simulations using massively parallel GPU architectures. *Chem Eng Sci*. 2010;65:6435–6442.
- [327] Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung) vom 20. Juli 2001 (BGBl. I S. 1714; 2002 I S. 1459), zuletzt geändert durch Artikel 5 der Verordnung vom 11. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2010).
- [328] Strahlenschutz in der Medizin - Richtlinie zur Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. 2011.

- [329] Richtlinie 2013/59/EURATOM des Rates vom 5. Dezember 2013 zur Festlegung grundlegender Sicherheitsnormen für den Schutz vor den Gefahren einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung. 2013.
- [330] Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung - Jahresbericht 2013. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB). 2015;p. 8.
- [331] Gulec SA, Siegel JA. Posttherapy radiation safety considerations in radiomicrosphere treatment with ⁹⁰Y-microspheres. *J Nucl Med.* 2007;48:2080–2086.
- [332] McCann JW, Larkin AM, Martino LJ, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Brown DB. Radiation emission from patients treated with selective hepatic radioembolization using yttrium-90 microspheres: Are contact restrictions necessary? *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23:661–667.

D Danksagung

- Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. Jürgen Hesser dafür danken, dass ich diese überaus interessante und lehrreiche Arbeit in seiner Arbeitsgruppe durchführen durfte, und dass er mich stets mit angenehmer und konstruktiver Betreuung unterstützte.
- Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Michael Hausmann für die Übernahme des Zweitgutachtens bedanken.
- Bei Herrn Prof. Dr. Gerhard Glatting möchte ich mich für die Unterstützung und Kooperation beim SIRT-Projekt und der konstruktiven Beteiligung an der Publikation bedanken.
- Großer Dank geht auch an externe Kooperationspartner von der Hochschule Mannheim Herrn Prof. Dr. Matthias Rädle, Simon Callau Monje, Michael Hitschler und Andreas Hien sowie der Firma Ballweg GmbH für die gelungene Zusammenarbeit bei der Generierung der experimentellen Resultate der Versuche zur Dosierwaage und der granularen Materialien. Bei Herrn Prof. Rädle möchte ich mich insbesondere auch für seinen Beitrag zur Publikation sowie für die freundliche Genehmigung der Verwendung der Abbildungen 1.4, 2.1, 2.5 und 2.6 in dieser Arbeit bedanken. In diesem Zusammenhang danke ich auch Doug Herrmann von Regular Polygon für die ebenso freundliche Genehmigung der Verwendung der Abbildung 1.5 in dieser Arbeit.
- Spezieller Dank geht an meine Kollegen der Arbeitsgruppe, welche zum Gelingen der Arbeit beitrugen. Ich danke in diesem Zusammenhang Lei Zheng insbesondere für die Unterstützung bei der Gefäßsegmentierung mittels ACT-Daten. Zudem möchte ich besonders Benny Bürger, Sascha Bettinghausen, Manuel Blessing, Dima Stsepankou und Christiane Glasbrenner für kleine und große inhaltliche und organisatorische Hilfestellungen, Hinweise und Ratschläge danken.
- Auch bei meinen Studenten, die mit ihren Beiträgen hilfreiche Vorarbeit leisteten, möchte ich mich bedanken. Die Masterarbeit von Maria Gonzales Torres und die Bachelorarbeit von Dima Richter lieferten hilfreiche Erkenntnisse und sind an den entsprechenden Stellen im Text referenziert. Beim Erstellen der STL-Daten und beim ersten Implementieren der Strömungssimulation in Kap. 2.3.5.3 assistierte Wanji He gewinnbringend als wissenschaftliche Hilfskraft.
- Ein besonderer Dank geht auch an die gesamte Gruppe der Medizinphysiker der Abteilung für Strahlentherapie des Uniklinikums Mannheim, allen voran

an den leitenden Physiker Herrn Volker Steil und von klinischer Seite an Herrn Prof. Dr. Frederik Wenz, für die stete Unterstützung und lehrreichen Erklärungen sowie für die Erfahrungen, die ich dort bei meiner Ausbildung zum fachkundigen Medizinphysik-Experten machen durfte, welche mir einen intensiven Weitblick über den Tellerrand des eigenen Projektes hinaus ermöglichte.

- Bedanken möchte ich mich vielmals bei den fleißigen Korrekturlesern dieser Arbeit und der Publikationen, Regina, Andi und meinem Vater, für die hilfreichen Hinweise und Anmerkungen.
- Schließlich danke ich meiner Familie und ganz besonders meinen Eltern, für die Unterstützung und Förderung, und dafür, dass sie mir diesen Weg ermöglicht haben. Zu guter Letzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei Regina für die Unterstützung in all den Jahren bedanken.

Hinweis:

Geschützte Warennamen (Warenzeichen ®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Erklärung:

Ich versichere, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Heidelberg, den 15. Mai 2017

.....