Aktuelle Forschung Medizintechnik – Latest Research in Medical Engineering

Editor-in-Chief:

Th. M. Buzug, Lübeck, Deutschland

Unter den Zukunftstechnologien mit hohem Innovationspotenzial ist die Medizintechnik in Wissenschaft und Wirtschaft hervorragend aufgestellt, erzielt überdurchschnittliche Wachstumsraten und gilt als krisensichere Branche. Wesentliche Trends der Medizintechnik sind die Computerisierung, Miniaturisierung und Molekularisierung. Die Computerisierung stellt beispielsweise die Grundlage für die medizinische Bildgebung, Bildverarbeitung und bildgeführte Chirurgie dar. Die Miniaturisierung spielt bei intelligenten Implantaten, der minimalinvasiven Chirurgie, aber auch bei der Entwicklung von neuen nanostrukturierten Materialien eine wichtige Rolle in der Medizin. Die Molekularisierung ist unter anderem in der regenerativen Medizin, aber auch im Rahmen der sogenannten molekularen Bildgebung ein entscheidender Aspekt. Disziplinen übergreifend sind daher Querschnittstechnologien wie die Nano- und Mikrosystemtechnik, optische Technologien und Softwaresysteme von großem Interesse.

Diese Schriftenreihe für herausragende Dissertationen und Habilitationsschriften aus dem Themengebiet Medizintechnik spannt den Bogen vom Klinikingenieurwesen und der Medizinischen Informatik bis hin zur Medizinischen Physik, Biomedizintechnik und Medizinischen Ingenieurwissenschaft.

Editor-in-Chief:

Prof. Dr. Thorsten M. Buzug
Institut für Medizintechnik,
Universität zu Lübeck

Editorial Board:

Prof. Dr. Olaf Dössel
Institut für Biomedizinische Technik,
Karlsruhe Institute for Technology

Prof. Dr. Heinz Handels
Institut für Medizinische Informatik,
Universität zu Lübeck

Prof. Dr.-Ing. Joachim Hornegger
Lehrstuhl für Mustererkennung,
Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. Marc Kachelrieß
German Cancer Research
Center, Heidelberg

Prof. Dr. Edmund Koch
Klinisches Sensing und Monitoring,
TU Dresden

Prof. Dr.-Ing. Tim C. Lüth
Micro Technology
and Medical Device Technology,
TU München

Prof. Dr.-Ing. Dietrich Paulus
Institut für Computervisualistik,
Universität Koblenz-Landau

Prof. Dr.-Ing. Bernhard Preim
Institut für Simulation und Graphik,
Universität Magdeburg

Prof. Dr.-Ing. Georg Schmitz
Lehrstuhl für Medizintechnik,
Universität Bochum

Yavuz Selim Mutlu

Einstellung von Volumenströmen im Bereich der Nanofluidik

Entwicklung einer Fluid-Drossel aus
porösen Keramiken

Yavuz Selim Mutlu
Universität zu Lübeck, Deutschland

Dissertation Universität zu Lübeck, 2015

Aktuelle Forschung Medizintechnik – Latest Research in Medical Engineering
ISBN 978-3-658-11355-1 ISBN 978-3-658-11356-8 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-658-11356-8

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Vieweg

© Springer Fachmedien Wiesbaden 2016

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Fachmedien Wiesbaden ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media (www.springer.com)

Vorwort des Reihenherausgebers

Das Werk *Einstellung von Volumenströmen im Bereich der Nanofluidik. Entwicklung einer Fluid-Drossel aus porösen Keramiken* von Dr.-Ing. Yavuz Selim Mutlu ist der 21. Band der Reihe exzellenter Dissertationen des Forschungsbereichs Medizintechnik im Springer Vieweg Verlag. Die Arbeit von Dr. Mutlu wurde durch einen hochrangigen wissenschaftlichen Beirat dieser Reihe ausgewählt. Springer Vieweg verfolgt mit dieser Reihe das Ziel, für den Bereich Medizintechnik eine Plattform für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zur Verfügung zu stellen, auf der ihre Ergebnisse schnell eine breite Öffentlichkeit erreichen.

Autorinnen und Autoren von Dissertationen mit exzellentem Ergebnis können sich bei Interesse an einer Veröffentlichung ihrer Arbeit in dieser Reihe direkt an den Herausgeber wenden:

Prof. Dr. Thorsten M. Buzug
Reihenherausgeber Medizintechnik

Institut für Medizintechnik
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck

Web: www.imt.uni-luebeck.de
Email: buzug@imt.uni-luebeck.de

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Labor für medizinische Geräte- und Sensortechnik an der Fachhochschule Lübeck.

In erster Linie möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. Bodo Nestler für die wissenschaftliche Betreuung bedanken. Besonders bedanken möchte ich mich dabei für die mir gewährten Freiheiten bei der Entwicklung neuer Ideen und die angenehme Atmosphäre in der Arbeitsgruppe.

Daneben bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. Thorsten Buzug und Herrn Prof. Dr.-Ing. Andreas Guber für das Interesse und die Begutachtung meiner Arbeit. Bei Herrn Prof. Dr. Ing. Alfred Mertins bedanke ich mich für die Übernahme des Vorsitzes des Prüfungsausschusses.

Meinen Arbeitskollegen, insbesondere Prof. Dr.-Ing. Stephan Klein für die fachliche Betreuung aus der Ingenieursperspektive, Herrn Dr. rer. nat. Christian Damiani, Herrn Jörg Schroeter und Herrn Tobias Klepsch für die Ideen und Ratschläge bei alltäglichen Aufgaben gilt ebenfalls ein großer Dank. Ein weiterer Dank gilt meinen Studenten Verena Schmitz, Jennifer Leenen, Michael Ebner, Syrena Huynh, Dayana Marin-Morell, Erik Vogel, Michael Müller und Annie Wang, die durch ihr großes Engagement nicht nur mich stolz gemacht haben, sondern auch das Projekt im großen Maße vorangebracht haben. Die Realisierung von eigenen Ideen und die beiden Veröffentlichungen von Seiten meiner Studenten haben mich sehr erfreut.

Für die Zurverfügungstellung der Simulationssoftware „GeoDict“ und die Betreuung der Simulationsaufgaben bedanke ich mich bei Herrn Dr. Wiegmann und Herrn Dr. Glatt von der Math2Market GmbH, Kaiserslautern. Der intensive gedankliche Austausch trug in hohem Maße zu einer hinreichenden Abstützung des theoretischen Grundgerüsts meiner Arbeit bei. Ebenfalls zu Dank verpflichtet bin ich der Fa. Si Analytics (Mainz) für die kostenlosen Proben der Vollzylinder-Keramiken und dem Fraunhofer IKTS, Hermsdorf und Dresden, für die Herstellung der Röhren- und Beschichtungs-Proben. Bei Frau Maren Bobek bedanke ich mich für die zahlreichen CT-Aufnahmen und bei Herrn Christian Örun für die vielen Nachmittage zur Erzeugung der REM-Aufnahmen. Ihre Unterstützung, die Frau Bobek und Herr Örun neben ihren eigentlichen Aufgaben getätigt haben, schätze ich sehr. Ein Dank geht auch an die Werkstatt der Fachhochschule unter der Leitung von Herrn Jens Endruschat und dem Kollegen Herrn Stefan Bollman für die Fertigung der vielen Drosselkonstruktionen.

Über die Unterstützungen hinaus, die die Arbeit betreffen, möchte ich mich auch ganz herzlich bei meiner Familie für deren Fürsorge und Förderung in meinem bisherigen Lebensweg bedanken.

Kurzfassung

Poröse Materialien sind in der Filter-, Katalysator- und Dämmtechnik weit verbreitet und werden auch in der Medizintechnik, beispielsweise als Knochenersatzstoffe zur Förderung von Knochengewebe, verwendet. In dieser Arbeit werden poröse Keramiken für die Einstellung von Volumenströme im Bereich von einigen Nanoliter pro Minute eingesetzt. Realisiert sind zwei Systeme, wobei sich der Durchfluss anhand von Konstruktionen mit den porösen Keramiken variierbar einstellen lässt. Primär sollen diese beiden Systeme ihren Einsatz als Drosseln in implantierbaren Infusionspumpen des Industriepartners Fa. Tricumed Medizintechnik GmbH (Kiel) finden. Das Anwendungsspektrum kann auf verschiedene Bereiche ausgeweitet werden.

Im Vergleich zu den bisher vorhandenen technischen Systemen kann die Einstellung des Durchflusses mittels poröser Keramiken kostengünstiger und mit geringerem Energieverbrauch erzeugt werden, da die Materialien als Standardprodukte auf dem Markt vorhanden sind und Energie nur für den Veränderungsprozess des selber benötigt wird. Die beiden Drosselsysteme besitzen als Hauptkomponenten zum einen einen porösen Vollzylinder aus ZrO_2 mit einer durchschnittlichen Porengröße von $0,20\text{ }\mu\text{m}$, der in eine Glaskapillare eingeschmolzen wird, und zum anderen ein poröses Röhrchen aus Al_2O_3 , das in Porengrößen zwischen $0,11\text{ }\mu\text{m}$ und $0,80\text{ }\mu\text{m}$ erhältlich ist.

Im ersten Schritt werden mittels der Darcy-Gleichung die Permeabilitäten der Vollzylinder- und Röhrchen-Keramiken bestimmt. Dabei werden Permeabilitätswerte von einigen $1 \cdot 10^{-17}\text{ m}^2$ ermittelt. Noch bevor die Durchflussmessungen erfolgen, werden Flow-Simulationen mit der Software „GeoDict“ (Math2Market GmbH, Kaiserslautern) durchgeführt. Die Poren von einigen Zehntel Mikrometer Größe werden bei der Modellierung wegen des großen Rechenaufwands nicht aufgelöst. Stattdessen wird in der Simulation die Stokes-Brinkman-Gleichung verwendet und damit eine makroskopische Betrachtung des Drosselsystems berücksichtigt, in der Strömungsbereiche als freie und poröse Bereiche definiert werden. Die erzielten Flowergebnisse zeigen, dass ein großer Bereich des geforderten Durchflusses von 70 nl/min bis $2\,800\text{ nl/min}$ abgedeckt wird. Durch Änderungen der Keramikgeometrien und Permeabilitäten können die Flowraten die Anforderungen erfüllen. Das Simulationstool wird auch zur Abschätzung von maximalen Flowabweichungen in Worst-Case-Szenarien verwendet. Dabei wird festgestellt, dass aufgrund von Herstelltoleranzen der Proben und der Abweichungen von Fluideigenschaften (Viskosität, Druck) in Worst-Case-Fällen die Durchflüsse sich bis zu 200% unterscheiden können. Mit den Ergebnissen dieser Arbeit ist die Grundlage für die Entwicklung einer marktreifen Drossel geschaffen worden, wobei eine Optimierung für reproduzierbare Durchflüsse notwendig ist.

Abstract

Porous materials are commonly used as separation method (filters), process technique (catalysers), and sound and heat insulators. There are also a few applications in medical technology, such as bone-implants enabling the growth of bone tissue in the pores. In this thesis, porous ceramics are used to adjust a flow in the range of several nanoliters per minute, desirably between 70 nl/min and 2 800 nl/min. Two different systems, with a design that enables the adjustability of the flow, have been implemented with porous ceramics. One potential application is a throttle in implantable infusion pumps, for instance in the product portfolio of the industrial partner Tricumed Medizintechnik GmbH (Kiel, Germany).

Compared to current systems, the throttles in this thesis provide long term durability without the need for an external energy source as well as low-cost manufacturing. This is because the materials are standard products and energy is needed only in the case of changing the flowrate.

The single throttle holds a ZrO_2 -cylinder with a pore size of 0,20 μm , which is inserted into a glass capillary by means of heat shrinking, whereas the other throttle type contains a Al_2O_3 -tube with the pore sizes between 0,11 μm and 0,80 μm as main component.

First, the permeability as described in Darcy's law is determined of either material. Thereby, permeabilities in the range of several $1 \cdot 10^{-17} \text{ m}^2$ were investigated for both materials. Before the measurements, the simulation software "GeoDict" (Math2Market GmbH, Kaiserslautern, Germany) has been used to predict the flow of the measurements. Hereby, the pores with the size of several tenth of a micrometer are not modelled due to excessive computing time required. Instead, the Stokes-Brinkman equation is used in the simulations and thereby a macroscale of the throttle models has been generated. The measured flow rates fall in the desired range, but modifications of the materials are needed to fulfill the completely desired flow range.

Additionally, the simulations are also used for worst-case-estimations. Here, it was noticed that on account of manufacturing tolerances and deviation of the fluid conditions (temperature, viscosity) the flow can differ up to 200%.

With the achievement of this thesis, the foundation for a product ready to be launched into the market has been laid with the suggestions for optimization concerning repeatable flowrates.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis.....	xvii
--	------

1 Einleitung und Motivation	1
--	----------

1.1 Zielsetzung und Aufbau der Arbeit.....	2
1.2 Schmerztherapie und Spastik	2
1.3 Stand der Technik	8
1.3.1 Externe tragbare Pumpensysteme	8
1.3.2 Implantierbare, gasbetriebene Pumpen	8
1.3.3 Implantierbare Infusionspumpen mit elektronischer Steuerung	10
1.3.4 Gasbetriebene Pumpen mit keramischem Einstellsystem.....	10
1.3.5 Gegenüberstellung der Pumpen mit konstantem und variablem Durchfluss.....	11
1.3.6 Alternative technische Systeme zur Dosierung in der Mikrofluidik.....	12
1.4 Anforderungen an das Gesamtsystem.....	13
1.5 Die zwei Drosselkonzepte.....	14
1.5.1 Variante Vollzylinder.....	14
1.5.2 Variante Röhrchen	15

2 Grundlagen	17
---------------------------	-----------

2.1 Poröse Keramiken	17
2.2 Mathematische Grundlagen und Strömungssimulationen	22
2.2.1 Simulationsmodell	23
2.2.2 Einstellparameter und Randbedingungen	25
2.2.3 Das Rechnetz.....	25
2.2.4 Die Stokes-Brinkman Gleichung	29
2.2.5 Diskretisierung	35
2.2.6 Iterationsverfahren- der SIMPLE-Algorithmus	38
2.2.7 Abbruchkriterium.....	40
2.2.8 Postprocessing.....	42

3 Methoden	45
-------------------------	-----------

3.1 Drosselvariante Zylinder.....	48
3.1.1 Permeabilitätsmessung und Vergleich der Messung mit der Simulation	51
3.1.2 Simulationen in der Vollzylinder-Variante.....	52

3.1.3	Fertigungsspezifische Lösungsmethode: Die vier Bohrungsvarianten.....	55
3.1.4	Durchflussmessungen	59
3.1.5	Simulierung von Worst-Case Szenarien: Vollzylinder	63
3.2	Drosselvariante Röhrchen	64
3.2.1	Permeabilitätsmessung und Vergleich der Messung mit der Simulation	67
3.2.2	Simulationen in der Röhrchen-Variante	69
3.2.3	Fertigungsspezifische Lösungsmethode: Die Beklebung	72
3.2.4	Durchflussmessungen	73
3.2.5	Simulierung von Worst-Case-Szenarien: Röhrchen	75
3.3	Der Versuchsstand	76
4	Ergebnisse	81
4.1	Variante Vollzylinder.....	81
4.1.1	Permeabilitätsmessung und Vergleich der Messung mit der Simulation	81
4.1.2	Simulationsergebnisse in der Vollzylinder-Variante	83
4.1.3	Fertigungsspezifische Lösungsmethode: Die vier Bohrungsvarianten.....	88
4.1.4	Durchflussmessungen	91
4.1.5	Simulierung von Worst-Case-Szenarien: Vollzylinder.....	100
4.2	Variante Röhrchen	101
4.2.1	Permeabilitätsmessung und Vergleich der Messung mit der Simulation.....	101
4.2.2	Simulationsergebnisse in der Röhrchen-Variante	104
4.2.3	Fertigungsspezifische Lösungsmethode: Die Beklebung	107
4.2.4	Durchflussmessungen	109
4.2.5	Simulierung von Worst-Case-Szenarien: Röhrchen	120
5	Zusammenfassung, Diskussion und Ausblick	123
5.1	Variante Vollzylinder.....	123
5.1.1	Zusammenfassung.....	123
5.1.2	Diskussion.....	124
5.1.3	Ausblick	128
5.2	Variante Röhrchen	129
5.2.1	Zusammenfassung.....	130
5.2.2	Diskussion.....	131
5.2.3	Ausblick	136

5.3	Gesamtdiskussion.....	136
5.4	Nachwort: weitere anvisierte, aber unerfolgreiche Ideen	138

Anhänge

Anhang I	Aus dem Interview mit Herrn Dr. Dirk Rasche.....	143
Anhang II	Bisher entwickelte implantierbare Infusionspumpen	144
Anhang III	Auflösungsverhalten in der Software GeoDict.....	145
Anhang IV	Das Gesetz von Darcy aus dem Jahr 1856	148
Anhang V	Die effektive Viskosität in der Stokes-Brinkman Gleichung	150
Anhang VI	Die vier Fertigungsverfahren in der Vollzylinder-Variante	151
Anhang VII	Abmaße der Proben US10 bis US50	153
Anhang VIII	Quecksilberporosimetrie in der Röhren-Variante.....	158
Anhang IX	Defekte in der Röhren-Variante.....	159
Anhang X	Geometriebestimmung der Röhren.....	160
Anhang XI	Permeabilitätsmessung ZrO ₂ -Vollzylinder.....	163
Anhang XII	Messwerte der Proben US10 bis US50	165
Anhang XIII	Permeabilitätsmessung Röhren.....	167

Literaturverzeichnis.....	171
----------------------------------	------------

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ISDD	Intraspinal Drug Delivery
VAS	Visual Analog Scale
CMM	Conventional Medical Management
DDD	Defined Daily Dosis
SF36	Short Form (36) Health Survey
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
TTS	Transdermale Therapeutische Systeme
CFD	Computational Fluid Dynamics
NSG	Navier-Stokes-Gleichung
DGL	Differentialgleichung
KV	Kontrollvolumina
LCT	Liquid Crystal Templating
ITB	Intrathekale Baclofenbehandlung
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
HTSL	Hochtemperatursupraleiter
REM	Rasterelektronenmikroskop
FVM	Finite-Volumen-Methode
FEM	Finite Elementen Methode
FDM	Finite Differenzen Methode
EFV	Explicit Finite Volume
SIMPLE	Semi-Implicit Method for Pressure Linked Equations
Aqua Ad.	Aqua ad iniectabilia (Reinstwasser)
LCF	Lowest Calibrated Flow (Sensirion Flowsensoren)