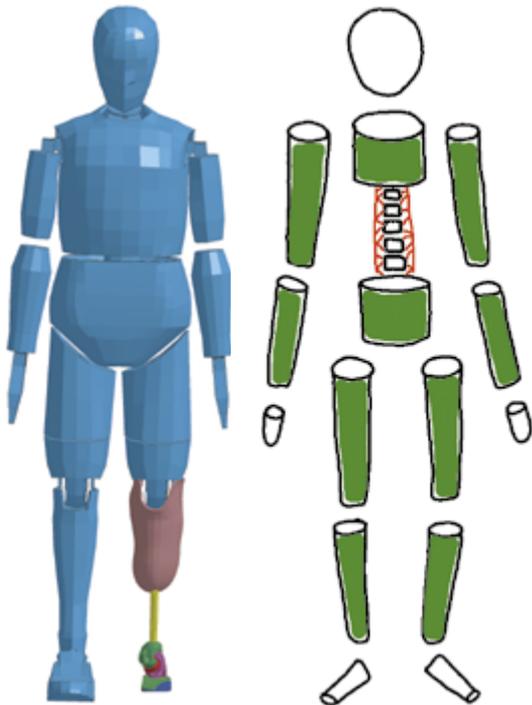


Muskelspiele

Wie biomechanische Simulationen helfen, Belastungen im Körper sichtbar zu machen



In der rechnergestützten Biomechanik und der Systembiologie liefern neue Simulationswerkzeuge und -methoden bereits heute einen entscheidenden Beitrag zur Berechnung wichtiger Kennzahlen, die es erlauben, komplexe Mechanismen zu analysieren und zu verstehen.

1. Einleitung

Für die meisten ist der Griff zur Tasse Kaffee am Morgen unverzichtbar, und dieser funktioniert in der Regel auch problemlos. Die Komplexität, die sich hinter dieser scheinbar trivialen Bewegung verbirgt, wird von uns allerdings oftmals nicht wahrgenommen. Tatsächlich aber stellt jede zielgerichtete Bewegung im Raum, die eine Orts-, Geschwindigkeits- oder Beschleunigungsänderung unter der Einwirkung von Kräften zur Folge hat, eine kleine choreographische Meisterleistung dar, erfordern doch bereits geringste Bewegungen des Körpers das koordinierte Zusammenspiel vieler verschiedener Komponenten. Die Einflüsse reichen hierbei von den physikalischen und biochemischen Eigen-

schaften und Vorgängen in Zellen, über das Verhalten eines Gewebes bis hin zur Funktion von Organen. Die Erforschung einzelner, isolierter Vorgänge sowie deren Zusammenspiel stellt letztlich die Grundlage dar, um krankhafte Vorgänge zu identifizieren und zu verstehen, Schmerzen zu lindern und im Idealfall sogar Krankheiten zu heilen. Je größer das Wissen und je komplexer die Zusammenhänge, desto schwieriger wird es, diese ohne technische Hilfsmittel im richtigen Kontext zu analysieren.

Eine große Herausforderung liegt dabei in der validen Erfassung der oben genannten Kennzahlen. So sind zum Beispiel innere Kräfte sowie die Belastungen, die aus inneren und äußeren Kräften resultieren, oft gar nicht oder nur sehr bedingt am leben-

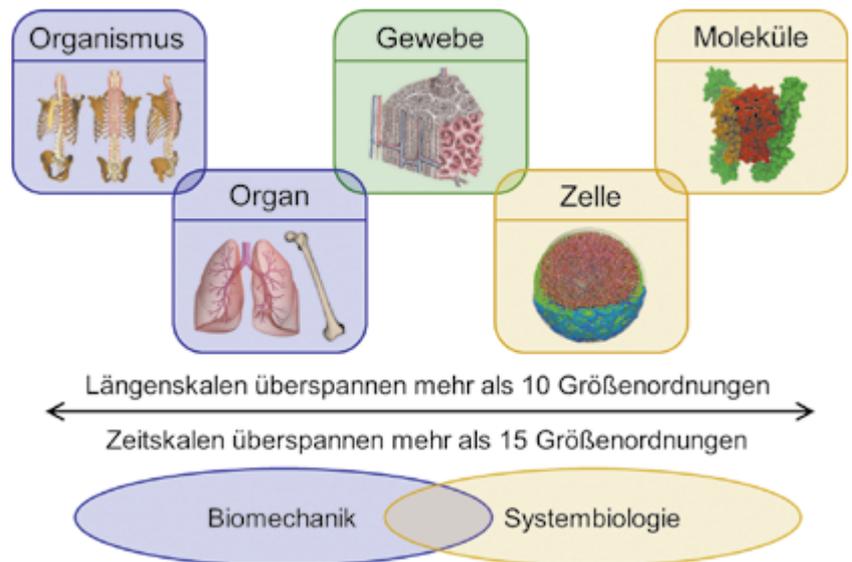
den Körper experimentell zu bestimmen – nicht zuletzt auch aus ethischen Gründen. Zum Teil lassen sich wichtige Kennzahlen jedoch indirekt bestimmen. Und hier kommt die Simulationstechnik ins Spiel: Gepaart mit neuen methodischen Grundlagen der Mechanik, insbesondere der Kontinuumsmechanik in Kombination mit der konstitutiven Materialtheorie bietet sie einen methodischen Rahmen für die Lösung des Erhebungsproblems. Dieser methodische Rahmen ermöglicht eine problemspezifische Abbildung (Abstraktion und Modellierung) und darauf aufbauend valide Vorhersagen (Simulationen) des Verhaltens der jeweils untersuchten biologischen Systeme.

Um relevante, biomechanische Größen bestimmen zu können, müssen Prozesse auf verschiedenen Skalen berücksichtigt und miteinander gekoppelt werden – (01). Die einzukalkulierenden Phänomene erstrecken sich über zeitliche und räumliche Skalen mehrerer Größenordnungen – von einzelnen Molekülen über Zellen, Gewebe und Organe bis hin zum Gesamtorganismus. Nach heutigem Wissensstand und in Anbetracht der derzeit zur Verfügung stehenden Rechnersysteme ist ein solch komplexes Modell noch mehr Wunschtraum als in greifbarer Nähe. So fungiert die Vision eines ganzheitlichen Menschmodells – das sogenannte Overall Human Model – dem SimTech-Projektnetzwerk „Coupled Problems in Biomechanics and Systems Biology“ zwar als inspirierendes Leitbild, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt aber noch nicht oder nur sehr unvollkommen umgesetzt werden. Daher ist es auch nicht das Ziel aktueller Forschungsarbeiten, ein ganzheitliches Modell zu schaffen, sondern mehrere Menschmodelle mit verschiedenen Abstraktionsgraden zu untersuchen, die unterschiedliche Komplexitäten aufweisen. Dadurch können bereits heute bestimmte Teilaspekte analysiert, Teilfragen beantwortet und das Verhalten für spezielle Szenarien vorhergesagt werden. Die Grundlage für diese Computermodelle bilden neue Simulationmethoden, verbesserte geometrische Modelle und ausreichend Rechenleistung, aber vor allem der interdisziplinäre Austausch. Ausgehend hiervon können virtuelle Untersuchungen durchgeführt werden, um so neue Einsichten in

SUMMARY

While in the past, most researchers tried to understand the complex structure and its functions by carrying out (bio-) physical experiments, simulation technology can provide nowadays new tools to gain a much deeper and systematic understanding of cells, organs, or the entire body. This is particular true for phenomena that cannot be directly measured within a living human due to ethical reasons. Hence, the Cluster of Excellence pursues the vision of developing an overall human model to study, for example, the underlying mechanisms responsible for performing everyday tasks such as walking, to investigate and to design new surgical procedures like the injection of bone cement into vertebra for regaining mechanical functionality of the spine, or to analyse methodological concepts and strategies for cancer treatment.

die zugrunde liegenden Mechanismen eines bestimmten biologischen Systems und dessen Verhalten bei komplexen Randbedingungen wie etwa Kräfte, die während des Gehens auf eine Bandscheibe wirken, zu erhalten. Ein allumfassendes Menschmodell ist nicht unbedingt erforderlich, da je nach Problemstellung unterschiedliche Effekte und Prozesse auf anderen Größenordnungen (Skalen) dominieren. So spielen auf der Körper- und Organebene hauptsächlich (bio-) mechanische Gesetzmäßigkeiten eine Rolle, wohingegen auf den darunter liegenden Skalen vermehrt systembiologische Aspekte zum Tragen kommen.



In diesem Sinne ist das Forschungsfeld „Biomechanik“ ein transdisziplinäres Fach, das weitestgehend alle klassischen und ingenieurwissenschaftlichen Disziplinen miteinander verbindet. Das wird deutlich, wenn

Verschiedene örtlich und zeitlich gekoppelte Skalen, die bei der Modellbildung zur Betrachtung bestimmter Phänomene im menschlichen Körper berücksichtigt oder vereinfacht werden müssen.

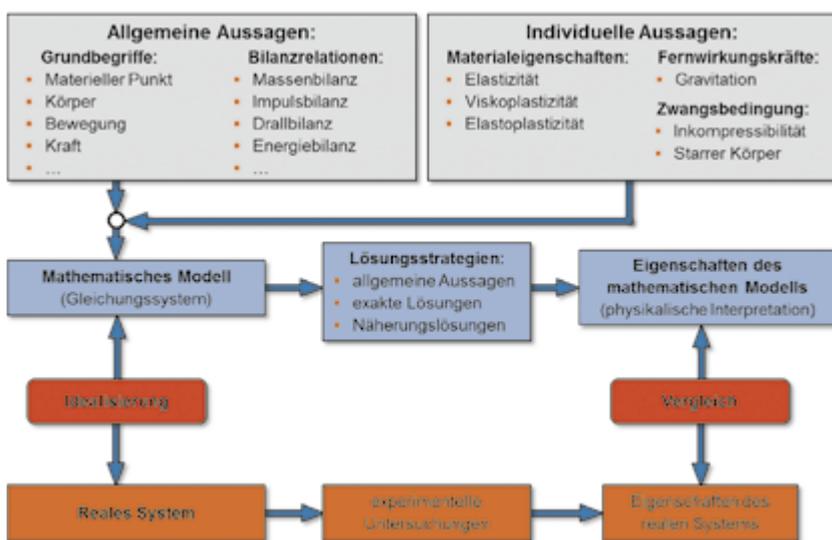
man den sehr komplexen und mehrphasigen mikroskopischen Aufbau von gewachsenem biologischem Gewebe betrachtet. Klassische (kontinuums-) mechanische Ansätze müssen hier in der Regel durch Mehrskalen- und Mischungstheorien erweitert werden. Zudem fließen u. a. Elemente aus der Elektrodynamik, der Thermodynamik und der Systembiologie in die Betrachtungen mit ein.

Entscheidend für sichere und vor allem richtige Aussagen ist die Modellvalidierung. Mit Hilfe der Validierung wird überprüft, ob ein entwickeltes Modell die Realität korrekt abbildet und wirklichkeitstreuere Ergebnisse liefert. Nur wenn die Ergebnisse aus Realexperiment und Computersimulation übereinstimmen, kann ein Modell zur Vorhersage, Untersuchung und Berechnung von Größen verwendet werden, die ansonsten nicht messbar wären – (02). Relevante medizinische Fragestellungen lassen sich mithin nur durch die kontinuierliche, interdisziplinäre Zusammenarbeit mit (System-) Biologen und Medizinern beantworten und setzen voraus, dass einzelne isolierte, validierte Modelle zu größeren und anwendungsspezifischen Menschmodellen zusammengeführt werden.

Entwicklung abgestufter, integrierter und anwendungsbezogener Gesamtmodelle – (03). Realisiert werden kann solch eine konsistente Kopplung beispielsweise mit Hilfe wissenschaftlicher Workflow-Verfahren (definierte Abfolge von Prozessen), durch skalenüberbrückende Techniken oder geeignete Homogenisierungsmethoden (virtuelle Mittelungsansätze), wie dies z. B. an einem mehrskaligen Bandscheibenmodell [1] gezeigt wurde.

Beim Einsatz skalenüberbrückender Techniken und Homogenisierungsmethoden können die Ergebnisse eines übergeordneten Modells als Eingangsgrößen für benachbarte feinere Modelle verwendet werden. Umgekehrt kann ein übergeordnetes Modell von homogenisierten Ergebnissen profitieren, welche auf kleineren Skalen ermittelt werden. Neuartige Simulationsansätze zu entwickeln, die mehrskalige und multiphysikalische Modelle sinnvoll miteinander verknüpfen können, bleibt mithin ein dringendes Forschungsanliegen. Da die Lösung der aus einzelnen Simulationsaufgaben resultierenden mathematischen Probleme oftmals numerisch sehr aufwendig ist, können zudem Reduktionsmethoden in Erwägung gezogen werden, um eine möglichst schnelle Antwort (bis hin zur Echtzeit) auf eine konkrete Fragestellung erhalten zu können. Nicht zuletzt ist die Verwendung patientenspezifischer Eingabewerte von immenser Bedeutung, um die personalisierte Gesundheitsversorgung zukünftig auf ein neues Level zu heben. Hier gilt es noch große Herausforderungen zu meistern, schließlich ist ein biologisches System doch eben gerade nicht als Baukasten zu verstehen, sondern basiert auf den verschlungenen Wechselwirkungen aller Teile miteinander. Einzuzurechnen sind hier etwa auch hormonelle Schwankungen, die sich auf die mechanischen Parameter auf Gewebeebene auswirken können und somit auch Auswirkungen auf die Leistung des Gesamtorganismus hat. Dies gilt es zukünftig ebenso zu berücksichtigen wie Umwelteinflüsse oder die Interaktion von Psyche und Physis.

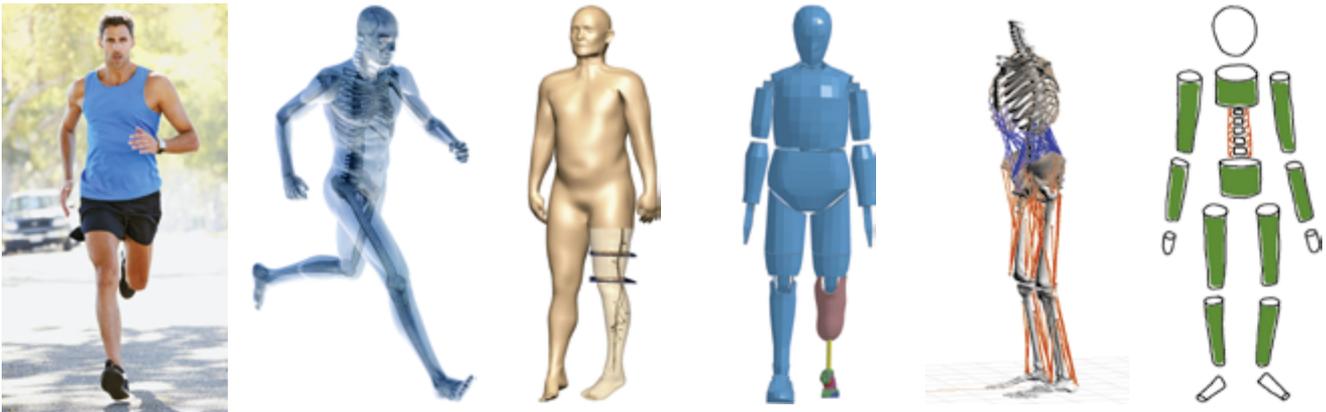
Im Folgenden werden beispielhaft einige anwendungsspezifische Menschmodelle präsentiert, die aus isolierten numerischen Modellansätzen entstanden sind. Im Einzelnen werden eine durch Muskelkontraktion induzierte Bewegung, ein Wachstumsmodell für biologisches Gewebe,



02

Idealisierung und Abgleich von real beobachtbaren Größen mit Simulationsergebnissen liefern gleichermaßen Bestätigung und neue Erkenntnisse.

Anwendungsspezifische Menschmodelle entstehen idealerweise durch die Verknüpfung von verschiedenen existierenden aber isolierten Teilmodellen unterschiedlicher Körperteile und Organe. Die einzelnen Modelle mit unterschiedlichen Auflösungen lassen sich baukastenartig zusammensetzen und ermöglichen so die



03

sowie als klinische Anwendung die Vertebroplastie, d. h. die Stabilisierung der Wirbelsäule mit Hilfe von injiziertem Knochenzement bei Osteoporose, betrachtet. Der Überblick über die so unterschiedlichen Menschmodelle wird durch die Beschreibung methodischer Konzepte zur Untersuchung neuartiger Behandlungsstrategien von Tumorerkrankungen abgerundet.

2. Muskuloskeletale Bewegungsmodelle

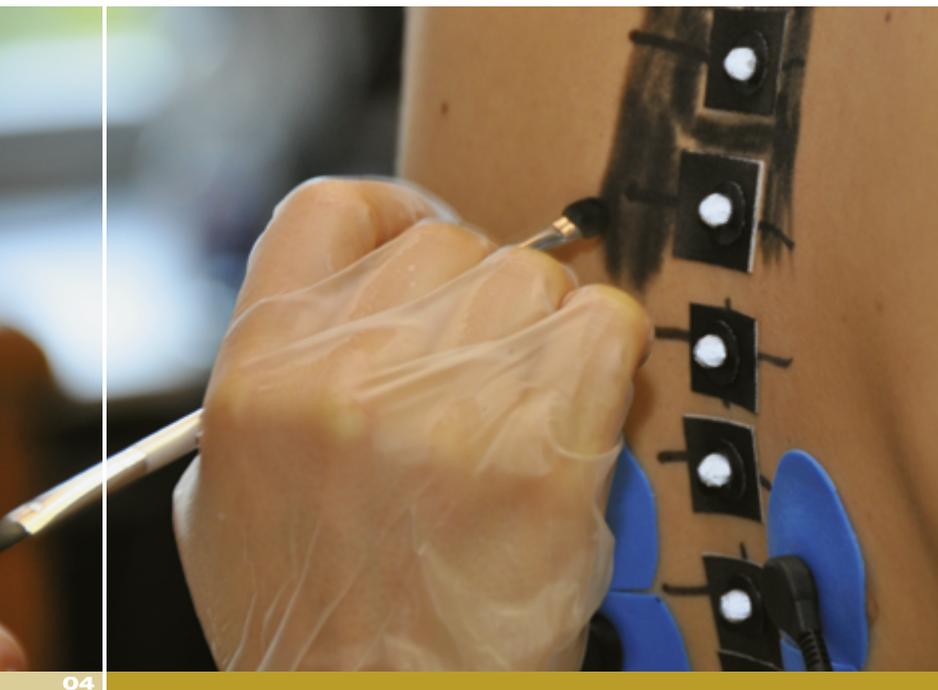
Computermodelle, die darauf abzielen, die menschliche Bewegung besser zu verstehen, basieren auf der Größenskala des gesamten Organismus. Dabei ist es irrelevant, ob der gesamte Mensch abgebildet wird oder nur Teile davon, wie beispielsweise ein Arm. Die Modellansätze dafür sind sogenannte Mehrkörpermodelle, mit deren Hilfe man biologische Bewegungen untersuchen kann, um physikalische Gesetzmäßigkeiten zu entdecken. Dabei interessieren insbesondere die Kräfte, die innerhalb des Körpers wirken. Die mathematische Grundlage dieser biomechanischen Mehrkörpermodelle bildet die Starrkörpermechanik. Bei diesem Modellierungsansatz werden starre, nichtelastische Körper durch Gelenke (Scharnier-, Kardan-, Kugelgelenk usw.) miteinander verbunden.

Bei einem Mehrkörpermodell eines Menschen werden die Starrkörper zudem durch weitere Strukturen, wie z. B. Muskeln, Bänder und Bandscheiben, verknüpft. Diese Elemente werden als Teilmodelle entwickelt und in das Menschmodell integriert. Grundsätzlich kann hier zwischen passiven und aktiven Kraft-

elementen unterschieden werden. Zur ersten Gruppe gehören die Bänder und Bandscheiben, die eine rücktreibende Kraft erzeugen, sobald sie aus ihrer Ausgangsposition ausgelenkt werden. Während Bänder dafür ausgelegt sind, Widerstand gegenüber Zugkräften zu leisten, müssen Bandscheiben Dehnung, Druck, Verschiebung und Verdrehung aushalten. Zu den aktiven Kraftelementen zählen hingegen die Muskeln [2]. Sie werden durch ein Stimulationssignal aktiviert, erzeugen eine Zugkraft (Kontraktion) und ziehen sich zusammen. Das Menschmodell bewegt beispielsweise seinen Arm – analog zum echten Menschen – indem verschiedene Armmuskeln aktiviert werden. Welche Stimulationssignale die einzelnen Muskeln erreichen müssen, in welcher Signalstärke und zu welchem Zeitpunkt, ist Gegenstand der Motorikforschung. Die dort entwickelten Regelungsansätze orientieren sich an Beobachtungen aus der Natur. Sie werden daher als physiologisch motivierte Regelungsansätze bezeichnet und in der Modellierung eingesetzt. Der Regelungsansatz koordiniert die Muskelsteuerung und versetzt das Modell in Bewegung – sei es sitzend, hüpfend oder stehend.

Als Simulationsergebnis können beispielsweise die Kräfte, die beim Sitzen in und auf eine Bandscheibe wirken, bestimmt werden – Kräfte, die aus ethischen und technischen Gründen nicht oder zumindest nicht in der Genauigkeit experimentell gemessen werden können. Wie bei allen Computersimulationen ist die Modellvalidierung entscheidend für eine sichere und richtige Aussage und erfolgt für die biomechanischen Mehrkörpermodelle auf zwei Ebenen: So müssen einmal die einzelnen Teilmodelle (Bänder, Muskeln, Band-

Verschiedene anwendungsspezifische Menschmodelle mit unterschiedlichem Detailgrad. Links der Mensch in Wirklichkeit und rechts das erweiterte Hanavan-Modell.



04

Experiment zur Validierung des Mehrkörpermodells.

scheibe) für sich genommen validiert werden, und einmal das gesamte Menschmodell. Im ganz konkreten Fall der Validierung unseres Wirbelsäulenmodells führten zehn Probanden im Labor Alltagsbewegungen aus. Zwei Hochgeschwindigkeitskameras nahmen die Bewegung auf – (04). Reflektierende Marker auf den einzelnen Wirbeln sorgten dafür, dass in der nachträglichen Betrachtung des Videos die Bewegung der einzelnen Wirbelkörper genau bestimmt werden konnte. Die so gemessene Bewegung konnte anschließend direkt mit der Wirbelkörperbewegung im Modell verglichen werden. Zusätzlich lieferten Elektroden, die für die Validierung auf die Haut geklebt worden waren, elektrische Signale, mit der sich die Aktivität der darunterliegenden Muskeln angeben lässt (Elektromyografie). Die so gemessenen Signale wurden mit den Aktivierungssignalen aus dem Modell verglichen, die dort dafür sorgen, den Muskeln die Befehle zur Kontraktion und Bewegung zu senden. Zusätzlich bot eine Kraftmessplatte weitere Vergleichswerte zwischen Mensch und Modell. So erhebt die Kraftmessplatte in der Validierung die Bodenreaktionskräfte, welche dann mit den entsprechenden Werten des Modells verglichen werden können. Je höher die Übereinstimmung zwischen Real- und Computerexperiment, desto vielseitiger lässt sich das Modell anwenden.

2.1 Das Menschmodell in der Anwendung

Mit Hilfe der Simulationen lassen sich also ohne ethisch bedenkliche und zudem kostenintensive Experimente die Kräfte bestimmen, die im Inneren des Körpers wirken. Wie gezeigt, lassen sich beispielsweise die auf die Bandscheibe wirkenden Alltagsbewegungen so berechnen. Der ähnlich strapazierte Hüftgelenkkopf wäre ein weiteres Beispiel für die Simulation von Kraftanstrengungen. Therapieansätze bei Verschleiß- oder Überbeanspruchungserscheinungen können folglich mit Blick auf die weitere Gelenkbeanspruchung besser verglichen und so Therapieempfehlungen ausgesprochen werden. Langfristig könnte das Menschmodell helfen, individuelle Untersuchungen durchzuführen. Das setzt allerdings voraus, dass das entwickelte Modell patientenspezifisch angepasst wird. Hierbei werden relevante Parameter wie Größe, Gewicht, Geschlecht, Wirbelsäulenkrümmung usw. vorher bestimmt und im Menschmodell integriert.

Eine weitere zukunftsweisende Einsatzmöglichkeit der Menschmodelle ist die Erprobung von Implantaten, die so bereits in der Entwicklungsphase getestet werden können. Die virtuellen Experimente liefern Aufschluss, ob ein Implantat den späteren Belastungen des Alltags standhalten wird. Durch die detaillierte strukturelle Auflösung des Menschmodells mit einzelnen modellierten Muskeln, Bändern und Bandscheiben kann untersucht werden, wie diese einzelnen Strukturen sich in ihrem Zusammenspiel mit dem jeweiligen Implantat für bestimmte Bewegungen verhalten.

2.2 Die Muskelkraft kontrollieren

In der Mehrkörperdynamik ist die mittlere Aktivität von Muskeln von Interesse, die notwendig ist, um eine bestimmte Bewegung durchzuführen. Diese durchschnittliche Anstrengung sagt jedoch wenig darüber aus, wie genau eine vordefinierte Kraft reguliert wird. So kann ein Muskel einerseits eine sehr hohe Kraft erzeugen, andererseits auch sehr präzise Bewegungen erlauben. Um zu verstehen, wie diese enorme Variabilität zustande kommt, wird statt der Bewegung des gesamten Organismus' die Aktivität eines einzelnen Muskels betrachtet, beispielsweise einen Skelett-

muskel des Armes. Im ganzheitlichen Menschmodell, dem bereits beschriebenen Mehrkörpermodell, ist dieser lediglich als einfacher Massenpunkt und einer Kraft-richtung modelliert, besteht in der Realität aber aus tausenden parallel zueinander verlaufenden Muskelfasern, die in Querrichtung durch das extrazelluläre Bindegewebe miteinander verbunden sind. Jede Muskelfaser ist eine biologische Zelle, die im Querschnitt rund 0,01 mm bis 0,1 mm misst und je nach Art und Länge des Muskels mehrere Zentimeter lang sein kann. Im Inneren der Muskelfasern wiederum befinden sich Proteinstrukturen, die miteinander interagieren und sich relativ zueinander verschieben können. An ihrer sogenannten motorischen Endplatte sind die Muskelfasern jeweils mit einer Nervenzelle verbunden. Diese Nervenzellen werden als Motoneuronen bezeichnet. Der Zellkörper der Motoneuronen befindet sich im zentralen Nervensystem des Rückenmarks. Die Verbindung der Motoneuronen mit den Muskelfasern erfolgt über einen langen, dünnen Nervenzellfortsatz, dem sogenannten Axon. Während eine Muskelfaser immer nur mit exakt einem Motoneuron verbunden ist, kann ein Motoneuron mit einigen wenigen oder auch mehreren tausend Muskelfasern verbunden sein. Das Axon eines Motoneurons verzweigt sich dabei auf dem Weg zum Muskel immer mehr und jedes Ende versorgt eine Muskelfaser mit Signalen aus dem Nervensystem. Die Einheit aus einem Motoneuron und den mit ihm verbundenen Muskelfasern wird als motorische Einheit bezeichnet. Die motorische Einheit stellt eine funktionale Einheit des neuromuskulären Systems dar.

Die Motoneuronen sind also für die Regelung und Steuerung eines Muskels zuständig. Die Ansteuerung einer motorischen Einheit erfolgt über elektrische Signale, die aus dem zentralen Nervensystem entlang des Axons zu den Muskelfasern der motorischen Einheit übertragen werden. In den stimulierten Muskelfasern löst das elektrische Signal eine Kontraktion, d. h. eine Kräftezeugung, aus. Der Signalweg von der elektrischen Erregung zur Kontraktion in den Muskelfasern ist überaus komplex und beinhaltet eine Vielzahl an Zwischenschritten, die sich mit Methoden aus der Systembiologie erforschen lassen. Angetrieben wird die Kontraktion durch die Umwandlung von chemisch gebundener

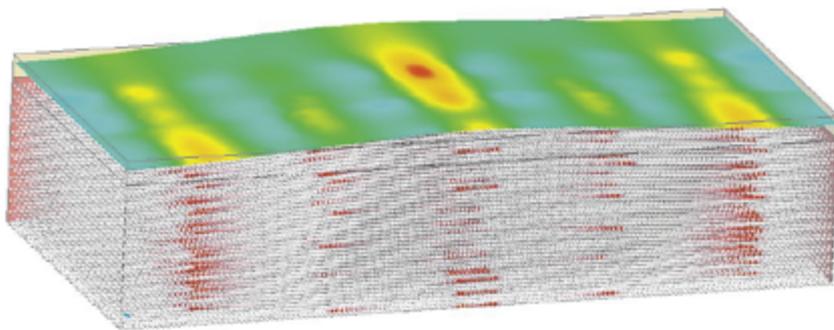
Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) in mechanische Energie. Bei einer Kontraktion interagieren die im Inneren der Muskelfasern gelagerten Proteinstrukturen miteinander. Verschieben sich diese Strukturen zueinander, kommt es zur Kontraktion, d. h., der Muskel verkürzt sich zeitweilig und erzeugt so eine Zugkraft.

2.3 Präzisionsarbeit: Kräfte messen und kontrollieren

Um die Kraft, die von einem Muskel produziert wird, zu kontrollieren, stehen dem zentralen Nervensystem zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Zum einen können mehr oder weniger motorische Einheiten mit der Kontraktion „beauftragt“ werden, zum anderen kann die Frequenz, mit der die Motoneuronen elektrische Impulse an die Muskeln senden, variieren. In der Neurophysiologie werden nun vor allem die Mechanismen des zentralen Nervensystems untersucht, die zur Steuerung des Muskels beitragen. Alan L. Hodgkin und Andrew F. Huxley entwickelten 1952 ein biologisch fundiertes Modell zur Simulation eines Neurons und erhielten für ihre Entdeckungen 1963 den Nobelpreis für Medizin. Ihr Modell beschreibt die Entstehung und Ausbreitung von elektrischen Signalen in der Zellmembran von Neuronen. In erweiterter Form wird das Modell heute in Simulationen von neuronalen Netzwerken eingesetzt. Die Ausbreitung von elektrischen Signalen entlang der Muskelfasern funktioniert dabei ähnlich wie in den Neuronen, ist allerdings deutlich langsamer. In allen Muskelfasern einer stimulierten motorischen Einheit breitet sich ein elektrisches Signal von der motorischen Endplatte entlang der Muskelfasern zu deren Enden hin aus. Ähnlich dem Elektrokardiogramm (EKG) am Herzen, kann durch die Elektromyografie (EMG) die elektrische Aktivität des Muskels bestimmt werden. Werden die elektrischen Signale an der Oberfläche abgegriffen, spricht man von einem Oberflächen-EMG. Das elektrische Signal kann auch an einzelnen Positionen im Muskel mittels spezieller Nadelelektroden gemessen werden. Der Vorteil dieser Nadel-EMG-Messungen ist, dass sie präziser als Oberflächen-EMG-Messungen sind. Allerdings kann nur von einigen wenigen motorischen Einheiten gleichzeitig ein Signal

erfasst werden, da für jede motorische Einheit eine weitere Nadel in den Muskel eingebracht werden muss.

Das Oberflächen-EMG bildet im Gegenzug ein zusammengesetztes Signal ab, bei dem sich die elektrischen Signale verschiedener Fasern und motorischer Einheiten überlagern und der Ursprungsort des Signals sich daher oft nicht genau bestimmen lässt. Häufig werden bei Oberflächen-EMG-Messungen mehrere Elektroden nebeneinander angeordnet, um durch einen Vergleich der zeitlichen Aufzeichnungen der einzelnen Elektroden zusätzliche Informationen über die Aktivitäten der motorischen Einheiten gewinnen zu können. Ein Hauptproblem bei der experimentellen Bestimmung von EMG-Signalen ist ausgerechnet die Bewegung des Muskels bei



05

Berechnetes EMG-Signal an der Hautoberfläche (Spektrum links) und die Ausbreitung von Aktionspotentialen entlang von einzelnen Muskelfasern (Spektrum rechts).

der Kontraktion: So bewegen sich die Elektroden, die auf der Haut aufgebracht werden, bei einer Kontraktion nicht im gleichen Maße wie der kontrahierende Muskel. Vor allem bei dynamischen Kontraktionen, d. h., wenn eine Änderung der Muskellänge auftritt, sind EMG-Messungen oft unzuverlässig. Dennoch bilden experimentell bestimmte EMG-Signale derzeit die Grundlage, um Rückschlüsse auf die Kontrollmechanismen einzelner Skelettmuskeln zu ziehen. Die experimentell gewonnenen Erkenntnisse fließen dabei in neurophysiologische Modelle ein, die das koordinierte Verhalten der motorischen Einheiten eines Muskels und insbesondere der Motoneuronen simulieren.

2.4 Modellklassen

In der Biomechanik werden nun Skelettmuskelmodelle entwickelt, die die Kraft-erzeugung und Verformung eines Muskels bei der Kontraktion beschreiben. Grundlage hierfür sind insbesondere Methoden

der Kontinuumsmechanik [3], die es erlauben, die Ausbreitung elektrischer Signale entlang einzelner Muskelfasern in den Modellen zu berücksichtigen [4, 6]. Zusätzlich kann bei der biomechanischen Modellierung die Bewegung der Muskelfasern in einem sich verformenden Muskel sowie die systembiologische Beschreibung des Erregung-Kontraktion-Signalwegs einbezogen werden [4, 5, 6].

Werden nun die beschriebenen neurophysiologischen Neuronenmodelle mit biomechanischen Skelettmuskelmodellen gekoppelt, kann der gesamte Signalweg des neuromuskulären Systems, vom zentralen Nervensystem bis zur Kontraktion des Muskels, simuliert werden. Diese Synergie aus zwei bisher getrennten Forschungsgebieten erlaubt die Untersuchung einer Vielzahl von Fragestellungen, die bisher nicht betrachtet werden konnten, wie z. B. die Bestimmung virtueller EMG-Signale, die auf berechneten elektrischen Signalen in den Motoneuronen und der Ausbreitung der elektrischen Signale in den Muskelfasern beruhen – (04). In der Simulation kann nun auch die Bewegung des Muskels während der Kontraktion einberechnet werden, was mit neurophysiologischen Modellen allein nicht möglich ist. Damit ermöglichen Simulationen zum ersten Mal eine systematische Überprüfung der Methoden und biophysikalischen Modelle, die in der computerbasierten Neurophysiologie aus experimentell gewonnenen Daten abgeleitet werden.

3. Von Muskelkraftberechnungen zur Stabilisierung osteoporotischer Wirbelkörper

Um also Bewegungen durchzuführen, erzeugen Muskelkontraktionen wie beschrieben innere Kräfte, die ihrerseits auf das Skelett (Knochen) wirken. Dabei entstehen wiederum Belastungen auf die Knochen, die deren Gewebestruktur verändern. Hierbei wird altes Knochenmaterial abgebaut und durch neu aufgebautes Gewebe ersetzt. Steht dieser Prozess nicht im Gleichgewicht und wächst Knochengewebe in nicht ausreichender Menge nach, kommt es zu Knochenschwund und zur Abnahme der Knochendichte. Diese häufig im Alter auftretende Krankheit wird Osteoporose genannt und kann zu massiven Einschränkungen der Stabilität des gesamten Skeletts führen – nicht sel-

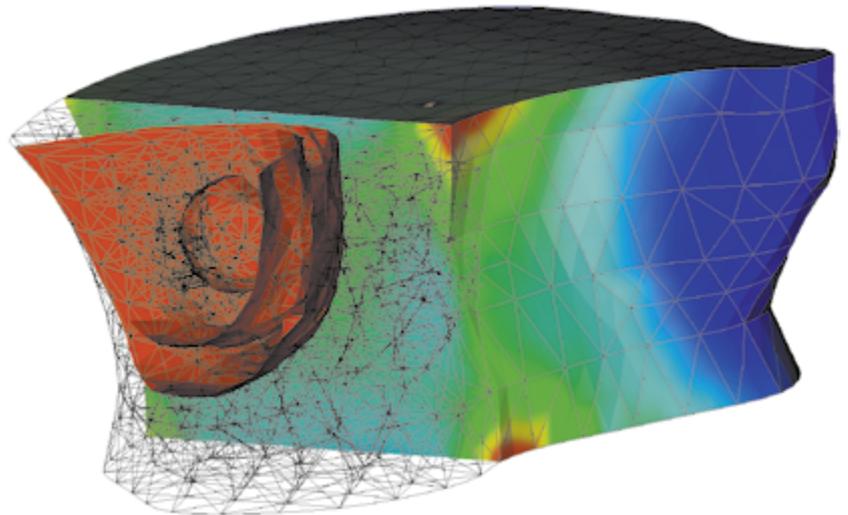
ten verbunden mit einer stark erhöhten Frakturanfälligkeit. Im Bereich der Wirbelsäule können die Schwächungen der Knochenstruktur etwa zu sogenannten Sinterungsbrüchen der Wirbelkörper und zu schwerwiegenden Beschwerden der Betroffenen führen.

Eine Therapiemaßnahme zur Stabilisierung osteoporotischer Knochen der Wirbelsäule ist die Vertebroplastie, eine minimalinvasive Operation, bei der Knochenzement in den Wirbelkörper injiziert wird. Nach dem Aushärten des flüssigen Knochenzements festigt dieser den osteoporotischen Wirbelkörper. Bei der Operation muss insbesondere darauf geachtet werden, dass kein Injektionsmaterial aus dem Wirbelkörper austritt, da dies gravierende Folgen, wie z. B. eine Schädigung des Rückenmarks, haben könnte.

Die numerische Simulation der Vertebroplastie [7] kann dabei helfen, derartige Komplikationen während des Eingriffs zu vermeiden und die Ausbreitung des Knochenzements innerhalb des Wirbelkörpers besser vorherzusagen. Ziel ist es hierbei, den Operationsablauf zu optimieren, indem Faktoren wie die Lage der Injektionsnadel, die Wahl des Knochenzements und der notwendige Injektionsdruck in präoperativen Simulationen getestet werden können. Dies bietet den operierenden Ärzten die Möglichkeit, einerseits Risiken schon im Vorfeld realistisch abzuschätzen und andererseits das bestmögliche Therapieergebnis zu erreichen. Ein weiteres Ziel bei der Simulation von Vertebroplastie ist es, ein tiefgehendes Verständnis über die entstehenden Kräfte und Drücke innerhalb des Wirbelkörpers während der Knochenzementinjektion zu erfahren. Damit lassen sich Vorhersagen treffen, ob die vorhandene trabekuläre Knochenstruktur durch die entstehenden Spannungen deformiert oder zerstört wird.

Wie effektiv und allgemeingültig solche Simulationen sind, hängt nicht zuletzt vom gewählten Modellierungsansatz ab. So kann die Simulation der Vertebroplastie wahlweise auf der Mikro- oder Makroskala erfolgen. Ein makroskopischer, kontinuumsmechanischer Modellierungsansatz auf der Basis der Finite-Elemente-Methode bietet hierbei große Vorteile hinsichtlich der Rechengeschwindigkeit. Dies ist ein entscheidender Schritt in Richtung Echtzeitsimulationen, mit denen der operierende Arzt während des Eingriffs jeder-

zeit neue Szenarien, wie das Verändern der Injektionsnadelposition oder das Variieren der Knochenzementviskosität, durchspielen und so das Operationsergebnis optimieren könnte. Momentan benötigen die Computersimulationen noch mehrere Stunden, wodurch der Fokus der Berechnungen darauf liegt, zuverlässige Vorhersagen zu treffen. Hierfür ist neben der korrekten Modellformulierung vor allen Dingen die genaue Kenntnis von Materialparametern gefragt, was insbesondere bei der Simulation biologischer Materialien



Zementausbreitungsfrent für einen bestimmten Zeitpunkt (in rot) und Spannungszustände im restlichen Wirbelkörper, die durch die Zementinjektion entstanden sind.

eine große Herausforderung darstellt. Für eine operationsbegleitende Computerberechnung werden zudem Kenntnisse über die ganz spezifischen Materialeigenschaften der individuellen Patienten benötigt. In einer kontinuumsmechanischen Strömungssimulation der Vertebroplastie sind dies vor allem die Permeabilitäten (Durchlässigkeiten) des Wirbelkörpers. Die trabekuläre Knochenstruktur ist stark anisotrop, d. h., ihre Eigenschaften sind richtungsabhängig und variieren besonders im Fall von Osteoporose und individuell abgebauter Knochenstruktur stark. Daher reicht es auch nicht aus, allein Literaturwerte zu verwenden, sondern die Materialeigenschaften müssen personenspezifisch für den Einzelfall ermittelt werden. Mit Hilfe der Theorie Poröser Medien (TPM) [8] lässt sich nun ein umfangreiches Kontinuumsmodell aufbauen, welches die genannten Anforderungen an eine aussagekräftige Simulation der Knochenzement-einspritzung sehr gut erfüllt. In diesem Ansatz werden beschreibende Gleichun-

gen für drei Konstituierende aufgestellt: Das Festkörperskelett des Knochens, den eingespritzten Knochenzement sowie das Knochenmark, welches den Knochen zu Beginn ausfüllt. Diese Gleichungen werden vollständig gekoppelt gelöst, was eine Betrachtung von Interaktionen zwischen den „Flüssigkeiten“ – also dem Mark bzw. Zement – sowie zwischen Festkörper (Knochen) und Fluiden erlaubt. Es können hiermit Verdrängungsvorgänge der beiden Fluide gemeinsam mit den resultierenden Spannungen und Deformationen des Knochenskeletts simuliert werden.

Die eingangs beschriebenen Bewegungssimulationen dienen in einem erweiterten Menschmodell (Kombination aus Mehrkörper- und Vertebroplastiemodell) der Bestimmung von Belastungen auf die Wirbelkörper. Die genaue Kenntnis über (mögliche) auftretende Belastungen ist essenziell für eine erfolgreiche Vertebroplastie. Daher kann das erweiterte Menschmodell eine Entscheidungshilfe für die Durchführung und den Erfolg einer bestimmten Operationsmethode liefern. Die größten Hürden, die es bis zum routinisierten Einsatz im OP zu überwinden gilt, sind hierbei die Rechenzeit, die Bestimmung von patientenspezifischen Materialparametern und die Validierung.

Für ein besseres Verständnis der Remodellierungsprozesse in der Knochenstruktur, die eventuell zu Osteoporose im Wirbelkörper führen, müssen verschiedene Modelle von der Zellebene bis zur Organebene gekoppelt werden. Wie ausgeführt, passt sich die interne Knochenstruktur permanent den lokal wirkenden Belastungen an: So wird die Knochenmatrix in Bereichen mit hoher Belastung auf-, und in Bereichen mit niedriger Belastung abgebaut. Bereits 1892 erforschte Julius Wolff dieses Prinzip auf der Organebene und begründete damit die moderne Orthopädie. Auf der Gewebeebene wiederum dient das Prinzip heute als Grundlage für die Simulation von Knochenstrukturänderungen. Darüber hinaus können aber auch zelluläre Prozesse, die die Zusammenarbeit mehrerer verschiedener Zellarten beschreiben, in Simulationen der Knochenremodellierung berücksichtigt werden. Dabei wird zunächst die vorhandene Zellmatrix durch mehrkernige Zellen, sogenannte Osteoklasten, entfernt, und anschließend neues Gewebe von den speziell hierfür verantwortlichen Osteoblasten aufgebaut. Die Zusammen-

arbeit wird durch die Ausschüttung spezifischer Signalmoleküle reguliert. Diese Signalmoleküle aktivieren intrazelluläre Prozesse, die ihrerseits für die Steuerung der Remodellierung verantwortlich sind. Die wissenschaftliche Disziplin der Systembiologie konzentriert sich auf die Erforschung der zugrundeliegenden Signalwege. Das Versagen einzelner Signalwege kann fatale Folgen für den Organismus haben und Krankheiten auslösen. Die Synthese von zu wenig Knochenmatrix kann im Knochen selbst zu Osteoporose führen, ein Zuviel an Knochenmatrix, d. h. die unkontrollierte Synthese, kann indes zu Knochentumoren führen. Fallen zudem Signalwege aus, die für die Regulierung der Zellteilung verantwortlich sind, begünstigt dies die Entstehung von Tumoren.

4. Methodische Konzepte zur Untersuchung neuartiger Behandlungsstrategien von Tumorerkrankungen

Neben dem besseren Verständnis von Bewegungsabläufen, der daran beteiligten Prozesse und Komponenten sowie der entstehenden inneren Kräfte und Belastungen sind Erkenntnisse über die Strömungs- und Transportprozesse im menschlichen Körper von großer Bedeutung für die Entwicklung eines ganzheitlichen Menschmodells. Über die Blut- und Lymphgefäße sowie die Gewebsflüssigkeit werden Sauerstoff, Nährstoffe, Hormone und Medikamente im Organismus verteilt. Um Vorhersagen über die Ausbreitungsprozesse und Wirkungsweisen verschiedener Therapeutika zu treffen, werden Methoden der Strömungsmechanik mit systembiologischen Ansätzen kombiniert.

Nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen Tumor-Erkrankungen die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern dar. Noch immer werden praktisch alle Tumorpatienten chirurgisch und/oder chemo- bzw. strahlentherapeutisch behandelt. Eines der Hauptmerkmale neuer therapeutischer Ansätze ist eine zielgerichtete, selektive Wirkung des Therapeutikums unter weitgehender Vermeidung der oft therapielimitierenden, allgemeinen Toxizität konventioneller Therapieverfahren. Dazu werden innerhalb von SimTech zwei verschiedene Ansätze für Gehirntumore und Lungentumore verfolgt.

Eine vielversprechende Methode zur Behandlung von tiefsitzenden und besonders bösartigen Gehirntumoren stellt die invasive, extravaskuläre therapeutische Infusion dar (Convection-Enhanced Drug Delivery). Im Vergleich zu einer intravasculären Verabreichung hat dieses neuartige Verfahren den Vorteil, dass Medikamente mittels eines Katheters gezielt verabreicht werden können. Außerdem wird es mit diesem Vorgehen möglich, die sogenannte Blut-Hirn-Schranke, die eine äußerst restriktive Begrenzung für den Transport therapeutischer Makromoleküle durch die Blutgefäßwände in das Hirngewebe darstellt, zu umgehen. Die Simulation, wie sich das einzelne Medikament im Hirngewebe verteilt, ist äußerst anspruchsvoll, da die Ausbreitung stark durch den komplexen Aufbau des Gewebes beeinflusst wird. In diesem Zusammenhang werden in einem makroskopischen TPM-Modell [8] u. a. die zugrundeliegenden mikrostrukturellen Eigenschaften berücksichtigt, aus denen sich räumlich variierende, anisotrope Durchlässigkeiten ergeben. Diese Informationen lassen sich aus bildgebenden Verfahren (z. B. Diffusion-Tensor Imaging) im Vorfeld für den Einzelfall ermitteln und fließen in die Berechnungen ein. Im Gegensatz zum vorher besprochenen Vertebroplastie-Modell besitzt dieses Modell neben einem elastisch deformierbaren Festkörper (bestehend aus Nerven- und Stützzellen sowie Gefäßwänden) noch zwei mobile aber voneinander getrennte flüssige Konstituierende. Dabei handelt es sich um das Blut im Blutgefäßsystem und die interstitielle Flüssigkeit im Interstitium, also die im Zwischenraum des Gewebes vorkommende Flüssigkeit. Diese Interstitium-Flüssigkeit wird für die hier betrachtete Problemstellung als reales Zweikomponentengemisch eines flüssigen Lösungsmittels und des gelösten therapeutischen Medikaments behandelt. Numerische Studien zur Medikamentenverteilung im Gehirngewebe – (07) – können im Vorfeld von geplanten Operationen eine erfolgreiche Durchführung unterstützen. Das Gehirn ist aufgrund der besonders undurchlässigen Blut-Hirn-Schranke ein Sonderfall unter den Organen. In anderen Organen, wie z. B. der Lunge, sind Therapieansätze basierend auf der intravasculären Injektion von Medikamenten durchaus erfolgsversprechend. Besonders aussichtsreich ist dabei die Applikation

ZUSAMMENFASSUNG

Seit über tausend Jahren ist der Mensch auf der Suche nach einem besseren Verständnis seines eigenen Körpers. Während sich Forscherinnen und Forscher in der Vergangenheit vor allem mit (bio-) physikalischen Experimenten der komplexen Struktur und Funktionsweise des Körpers zu nähern versuchten, bietet die Simulationstechnologie heute gänzlich neue Möglichkeiten, um ein tiefer gehendes Verständnis von Zellen, Organen oder gar dem ganzen Körper zu erarbeiten. Dies gilt insbesondere für die Phänomene, die aus ethischen Gründen nicht direkt am lebenden Menschen untersucht werden können. Daher verfolgt der Exzellenzcluster SimTech die Vision, ein umfassendes Menschmodell zu entwickeln, mithilfe dessen sich z. B. die zu Grunde liegenden Mechanismen für alltägliche Bewegungsabläufe wie dem Gehen untersuchen lassen. Mithilfe so eines Menschmodells ist gleichfalls die Entwicklung neuer chirurgischer Verfahren denkbar, wie etwa die Injektion von Knochenzement in den Rückenwirbel um so die mechanische Funktionalität der Wirbelsäule wiederherzustellen. Ein weiterer Fokus der hier vorgestellten Arbeiten liegt auf der Analyse methodischer Konzepte und Strategien für die Krebsbehandlung.



Zeitlicher Verlauf der Ausbreitungsfreie des therapeutischen Wirkstoffes bei der invasiven Tumorbehandlung im Gehirn infolge einer direkten Verabreichung mit Hilfe eines Katheters.

wachstumshemmender und/oder zelltod-induzierender Substanzen, die direkt auf die Tumorzelle oder aber auf das einen soliden Tumor versorgende Blutgefäßsystem oder Stroma wirken. Weltweit arbeiten Forscherinnen und Forscher an der Entwicklung eines ganzheitlichen mathematischen Modells, das das Verhalten eines Proteinwirkstoffs im Körper von der Applikation bis hin zum molekularen Wirkmechanismus beschreibt. Und nicht nur das: So ein Modell soll zudem prädiktiven Charakter besitzen und so dazu beitragen, schneller eine gezielte Verbesserung des Therapeutikums bzw. der Behandlungsstrategie zu erreichen.

Ein mathematisches Modell, das die Verteilung und Wirkung eines tumorselektiven Antikörpers in einem Gesamtorganismus zu beschreiben vermag, muss eine hierarchisch aufgebaute, modulare Mehrskalenstruktur aufweisen. Die drei wesentlichen Skalen eines solchen Menschmodells sind:

1. die Ebene des Organismus mit unterschiedlichen Kompartimenten, in die die Wirkstoffsubstanz ein- und wieder austreten kann, wie Blutsystem, Tumor, Organe;

2. die **Organebene** mit unterschiedlichen Kompartimenten, wie z. B. dem vaskulären System, dem Interstitium und möglicherweise eingelagerten Karzinomen;
3. die **Zellebene** mit z. B. malignen Tumorzellen, Stromazellen oder Tumorendothelzellen, an deren spezifische Membranrezeptoren der eigentlich Wirkstoff im Therapeutikum bindet und so seine Wirkung entfaltet.

Auf den verschiedenen Skalen können Modelle mit unterschiedlichem Abstraktionsgrad verwendet werden. Erkenntnisse, Informationen und Parameter, die auf den jeweiligen Skalen ermittelt werden, finden

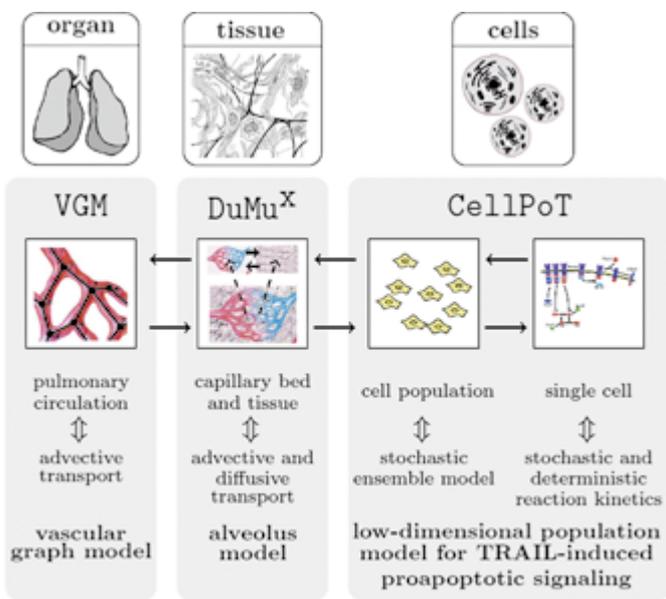
Eingang in die Modelle anderer Ebenen. Die Implementierung und die methodischen Kopplungen, die innerhalb von SimTech vorangetrieben werden, sind beispielhaft für die Lunge in (08) dargestellt. Gezeigt wird die Entwicklung eines Mehrskalenmodells zur

(scFv-TRAIL) [9]. Auf der Organebene wird die Ausbreitung des Medikaments im Blutgefäßsystem simuliert. Dazu wird das komplizierte System der größeren Blutgefäße in einem Graphenmodell vereinfacht. In den kleinsten Gefäßen, den Kapillaren, tritt das Medikament in das umliegende Gewebe über, wo es sich weiter ausbreitet. (09) und (10) zeigen die Fluss-, Transport- und Reaktionsprozesse in einem möglichen Lungensystem. Die Konzentrationsverteilung im Tumorgewebe ist das Ergebnis der Modelle auf Organ- und Gewebesebene und gleichzeitig eine Eingangsgröße für Modelle, die das Verhalten auf der nächstkleineren Skala beschreiben. Mit systembiologischen Einzelzellmodellen wird die Reaktion einzelner Zellen auf das Therapeutikum vorhergesagt. Dabei werden der Bindungsprozess des Therapeutikums an die entsprechenden Rezeptoren sowie der Signaltransduktionsweg innerhalb der Zelle modelliert. Mit Hilfe eines Zellpopulationsmodells kann darauf basierend die Sterberate einer heterogenen Population von Tumorzellen vorhergesagt werden.

Wegen des großen medizinischen Bedarfs an besseren Therapeutika bei gleichzeitig extrem langwieriger und aufwendiger Prüfung neuer Wirkstoffe ist das Interesse an prädiktiven mathematisch-numerischen Modellen nicht nur aus Sicht der Patienten und der behandelnden Ärzte, sondern auch von Seiten der pharmazeutischen Industrie sehr groß.

Die beschriebenen, anwendungsspezifischen Menschmodelle konnten nur durch die Verknüpfung von verschiedenen Teilmodellen verwirklicht werden. Um das Verhalten eines Organs oder gar des Organismus adäquat zu beschreiben, müssen mehrere Ebenen betrachtet und zu Multiskalenmodellen zusammengeschlossen werden. Anwendungsspezifische Multiskalenmodelle, wie sie in diesem Beitrag dargestellt wurden, sind der erste Schritt zu einem ganzheitlichen Menschmodell. Auf diesem Weg nähern sich Forscherinnen und Forscher in SimTech nach und nach der Vision des „Overall Human Model“.

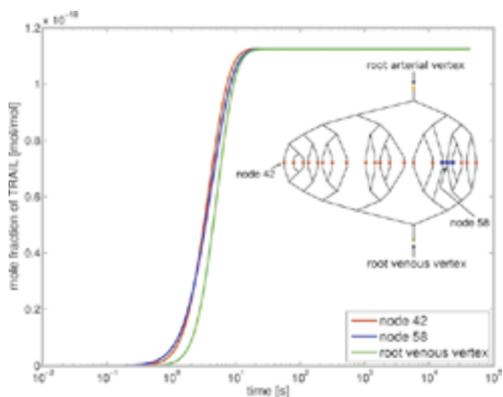
Oliver Röhrle, Syn Schmitt,
Arndt Wagner, Tille Rupp,
Thomas Heidlauf, Christian Bleiler,
Katherina Baber, Rainer Helmig,
Wolfgang Ehlers



08

Mehrskalenmodell zur Beschreibung der Fluss-, Transport- und Reaktionsprozesse eines Therapeutikums in der menschlichen Lunge.

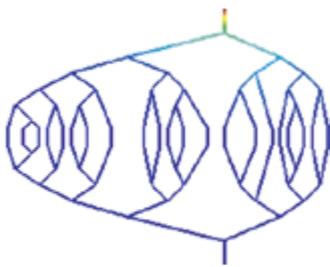
Beschreibung der Fluss-, Transport- und Reaktionsprozesse in der menschlichen Lunge zur Behandlung eines Alveolarkarzinoms mit einem tumorselektiven zytostatischen Therapeutikum



09

Zeitliche Entwicklung der Medikamentenkonzentration am Übergang von Kapillare zu Gewebe.

Ausbreitung des Medikaments im schematischen Modell des Blutgefäßsystems.



10

Literaturverzeichnis

- [1] Karajan, N., O. Röhrle, W. Ehlers und S. Schmitt (2013). „Linking continuous and discrete intervertebral disc models through homogenisation.“ *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 12 (2013), 453-466.
- [2] Günther, M. und S. Schmitt (2010). „A macroscopic ansatz to deduce the Hill relation.“ *Journal of Theoretical Biology* 263(4): 407-418.
- [3] Röhrle, O. und A. J. Pullan (2007). „Three-dimensional finite element modelling of muscle forces during mastication.“ *Journal of Biomechanics* 40(15): 3363-3372.
- [4] Röhrle, O., J. B. Davidson und A. J. Pullan (2012). „A physiologically based, multi-scale model of skeletal muscle structure and function.“ *Front Physiol* 3: 358.
- [5] Röhrle, O., M. Sprenger, E. Ramasamy und T. Heidlauf (2013). *Multiscale Skeletal Muscle Modeling: From Cellular Level to a Multi-segment Skeletal Muscle Model of the Upper Limb. Computer Models in Biomechanics.* G. A. Holzapfel und E. Kuhl, Springer Netherlands: 103-116.
- [6] Heidlauf, T. und O. Röhrle (2013) „Modeling the chemoelectromechanical behavior of skeletal muscle using the parallel open-source software library OpenCMISS.“ *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, doi 10.1155/2013/517287.
- [7] Wagner, A., C. Bleiler, V. Stadelmann, M. Windolf, B. Gueorguiev-Rüegg, H. Köstler, A. Boger, O. Röhrle und W. Ehlers. „Porous-media simulation of bone-cement spreading during vertebroplasty.“ *Proceedings in Applied Mathematics and Mechanics*.
- [8] Ehlers, W. und A. Wagner (2013). „Multi-component modelling of human brain tissue - a contribution to the constitutive and computational description of deformation, flow and diffusion processes with application to the invasive drug-delivery problem.“ *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, online first.
- [9] Erbertseder, K., J. Reichold, B. Flemisch, P. Jenny und R. Helmig (2012). „A Coupled Discrete/Continuum Model for Describing Cancer-Therapeutic Transport in the Lung.“ *PloS one* 7 (3): e31966.

Kontakt

Universität Stuttgart
 Institut für Mechanik (Bau)
 Pfaffenwaldring 5
 D-70569 Stuttgart
 Tel.: +49 (0)711 685-66284
 Fax: +49 (0)711 685-66347
 E-Mail: roehrle@simtech.uni-stuttgart.de
 Internet: www.mechbau.uni-stuttgart.de/
 ls2/jrg/

DIE AUTOREN

**PROF. OLIVER RÖHRLE,
PHD,**

studierte an der Universität Ulm Wirtschaftsmathematik und promovierte an der University of Colorado at Boulder im Bereich der Angewandten Mathematik. Vor seiner Berufung nach Stuttgart arbeitete er

als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Auckland Bioengineering Institute an der University of Auckland in Neuseeland. In Stuttgart war er zunächst SimTech-Juniorprofessor für „Continuum Biomechanics and Mechanobiology“, ehe er 2013 zum Professor berufen wurde.

**JUN.-PROF. DR. RER. NAT.
SYN SCHMITT**

studierte Physik und Sport an der Universität Stuttgart. Nach seinem Diplom in Physik wurde er von der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Tübingen mit einer Arbeit über die Biomechanik der

Muskeln promoviert. Seit 2012 ist Schmitt Juniorprofessor und Leiter der Abteilung für Modellierung und Simulation im Sport.

ARNDT WAGNER

studierte von 2001 bis 2006 an der Universität Stuttgart Bauingenieurwesen. Seitdem ist er als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Kontinuumsmechanik des Instituts für Mechanik (Bauwesen) ange-

stellt, wo er seit Oktober 2013 als Akademischer Rat tätig ist.

TILLE RUPP

ist gebürtige Hanseatin. Sie studierte Elektrotechnik an der Dualen Hochschule Baden-Württemberg in Kooperation mit der Robert Bosch GmbH sowie Mathematik, Physik und Sportwissenschaft an der Uni-

versität Stuttgart. Nach dem erfolgreichen Abschluss beider Studiengänge begann sie 2009 ihre Promotion im Bereich der Computersimulation in der Biomechanik. Hierbei entwickelt sie ein Mehrkörpermodell der menschlichen Wirbelsäule.

THOMAS HEIDLAUF

studierte an der Universität Stuttgart Umweltschutztechnik und ist seit 2009 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der SimTech-Forscherguppe „Continuum Biomechanics and Mechanobiology“. Er beschäftigt

sich mit der mathematischen Modellierung des neuromuskulären Systems.

CHRISTIAN BLEILER

studierte bis 2012 Bauingenieurwesen an den Universitäten Karlsruhe und Stuttgart und promoviert seit 2013 in der SimTech-Forschungsgruppe „Continuum Biomechanics and Mechanobiology“.

KATHERINA BABER

studierte Umweltschutztechnik an der Universität Stuttgart und promoviert seit 2009 am Lehrstuhl für Hydromechanik und Hydrosystemmodellierung. Sie entwickelt Modelle für Austauschprozesse zwischen Blutgefäßsystem und Gewebe sowie für die Tropfenbildung in Brennstoffzellen.

an der TU Braunschweig. Anschließend übernahm er den Lehrstuhl für Hydromechanik und Hydrosystemmodellierung an der Universität Stuttgart, wo er heute noch tätig ist.

**PROF. DR.-ING.
RAINER HELMIG**

ist gebürtiger Westfale. Er studierte und promovierte in Bauingenieurwesen an der Universität Hannover. Nach der Habilitation in Stuttgart leitete er bis 2000 das Institut für Computeranwendungen im Bauwesen

an der TU Braunschweig. Anschließend übernahm er den Lehrstuhl für Hydromechanik und Hydrosystemmodellierung an der Universität Stuttgart, wo er heute noch tätig ist.

**PROF. DR.-ING.
WOLFGANG EHLERS**

ist seit März 1995 als ordentlicher Professor für Kontinuumsmechanik an der Universität Stuttgart tätig. Seit 2007 ist er der Geschäftsführende Direktor des „Stuttgart Research Centre for Simulation Techno-

logy“ und Sprecher des Exzellenzclusters „Simulation Technology“. Seit 2013 ist er der Präsident der Internationalen Gesellschaft für Poröse Medien (InterPore) und seit 2014 der Präsident der Gesellschaft für Angewandte Mathematik und Mechanik (GAMM).