



Stefan Schnegas (Autor)
Numerische Untersuchungen zu mechanischen Beanspruchungen von Chinese-Hamster-Ovary Zellen in Mikrokanälen



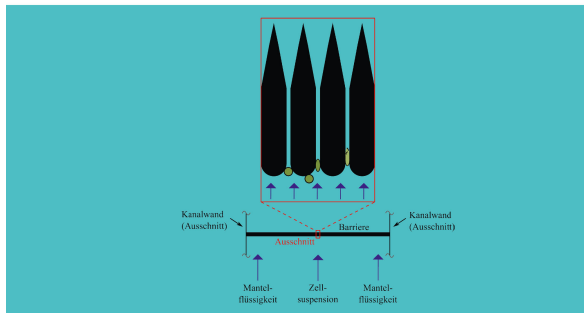
SPE-Schriftenreihe

2

Herausgegeben von Prof. Dr.-Ing. habil. Stefan Heinrich

Stefan Schnegas

**Numerische Untersuchungen
zu mechanischen Beanspruchungen von
Chinese-Hamster-Ovary Zellen in
Mikrokanälen**



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/6933>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>



1 Einleitung

Diese Arbeit entstand im Rahmen des Projektes SysCompart „Neue Technologien und Methoden für die Analyse und dynamische Modellierung des kompartimentierten Metabolismus in eukaryotischen Zellen“. Das SysCompart-Projekt war Teil des Programms SysTec „Neue Methoden in der Systembiologie“ und wurde vom deutschen Bundesministerium für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 0315555A-D finanziert. Als Kooperationsprojekt wurden die Arbeiten zwischen verschiedenen Forschungseinrichtungen aufgeteilt. Seitens der Technischen Universität Hamburg-Harburg (TUHH) waren die Institute der Bioprozess- und Biosystemtechnik, Mikrosystemtechnik, Feststoffverfahrenstechnik und Partikeltechnologie, Technische Biokatalyse und Chemische Reaktionstechnik beteiligt. Die Universität des Saarlandes war mit dem Institut für Technische Biochemie und die Universität Hannover mit dem Institut für Technische Chemie vertreten. Zudem war die Max-Planck-Gesellschaft mit dem Institut für Biophysikalische Chemie aus Göttingen präsent. Im Fokus des SysCompart-Projekts stand die Entwicklung eines Chip-Labors (engl. Lab-on-a-chip device) mit dem Ziel, eine möglichst zeitnahe Analyse spezieller Metabolismus-Sequenzen (Glykolyse und Zitratzyklus) in eukaryotischen Zellkompartimenten (Zytosol und Mitochondrien) nach dem Zellaufschluss durchführen zu können. Wichtige Parameter waren eine Minimierung der Zeitspanne zwischen Zellaufschluss und Metabolitenanalyse sowie der Erhalt der Kompartimente für diese Analysen. Die eigentlichen *in vivo*-Prozesse sollten hiermit möglichst wenig durch den Umstand des Zellaufschlusses beeinträchtigt werden.

Im entwickelten Chip-Labor (siehe Abbildung 1) wurden Zwischenschritte realisiert, die der entsprechenden Aufbereitung der aus dem Bioreaktor abgeführten Zellsuspension dienen. Die Zellsuspension durchquert dabei die Stationen Mischen, Quenchen, Zellaufschluss und Trümmerabtrennung, welche auch in (Wurm, 2011) beschrieben sind. Das Chip-Labor kann als ein mikrofluidisches System bezeichnet werden. Für die experimentellen Versuche wurde die Zelllinie CHO-K1 gewählt (CHO: Chinese Hamster Ovary), welche neben der Grundlagenforschung auch für die Pharmaindustrie von Bedeutung ist. Es lassen sich bekanntlich Antikörper zur Behandlung von zum Beispiel rheumatischen Erkrankungen, Brusttumoren oder chronischer Lymphozyten-Leukämie mit ihr herstellen (Zündorf, 2010). Aufgrund besserer Transporteigenschaften wurde die suspensions-adaptierte Variante dieser Zelllinie verwendet. Für die Kultivierung kam das Kulturmedium TC42 der Firma TeutoCell, dem noch Glutamin

zugesetzt war, zur Anwendung. Ausgehend vom Bioreaktor wird die Zellsuspension über das Chip-Labor in Richtung der Analytik gepumpt (Abbildung 1).

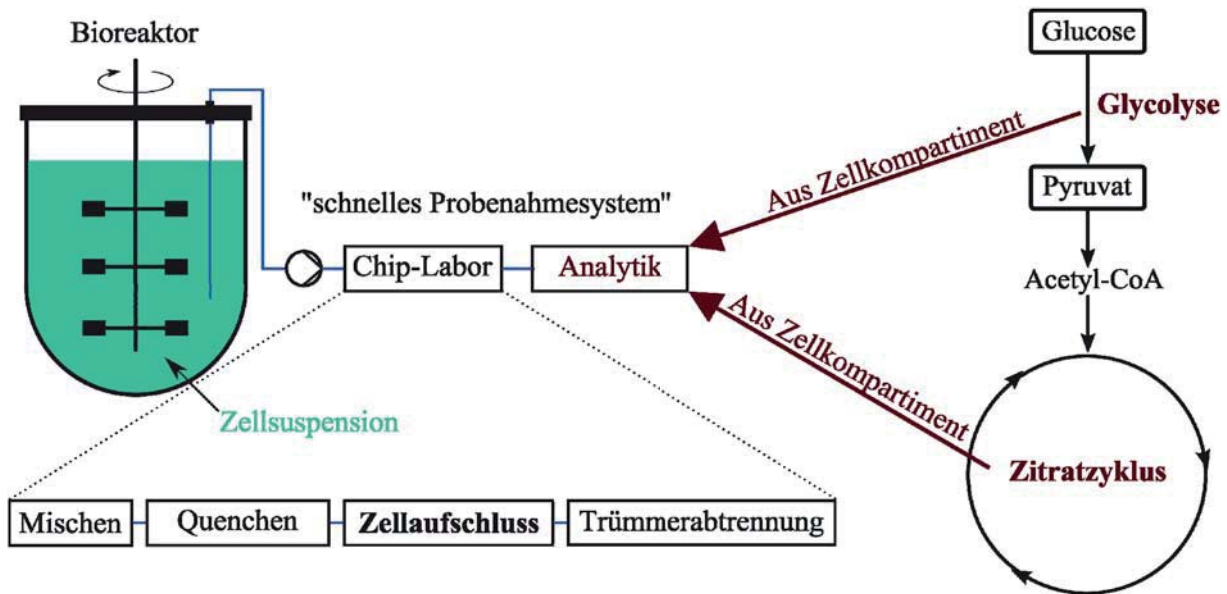


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Anlage im Labormaßstab. Die Glykolyse und der Zitratzyklus aus Zellkompartimenten sind das Ziel der analytischen Untersuchung.

Dabei durchquert die Zellsuspension ein Kanalsystem mit verschiedenen Durchströmungsquerschnitten. Währenddessen ist jede CHO-K1 Zelle mechanischen Belastungen ausgesetzt, die durch Druck- und Scherkräfte seitens des Trägermediums und am Zwischenschritt „Zellaufschluss“ entstehen. Ferner wirken thermische Belastungen im Bereich des Zwischenschrittes „Quenchen“ durch die rasche Abkühlung von 36 °C auf 0 °C. Für den Zwischenschritt *Zellaufschluss* wurde unter anderen eine mechanische Methode experimentell untersucht (Wurm, 2011), welcher das größte Potential gegenüber anderen Verfahren zur Probenverarbeitung in einem Chip-Labor eingeräumt wird (Wurm et al., 2010). Zur Realisierung der mechanischen Aufschlussmethode wurden siebartige Barrieren in einen Mikrokanal integriert, auf die die transportierten biologischen Zellen treffen. Der Metabolismus wird allein hiermit nicht durch etwa zugesetzte Moleküle oder Wärme nachteilig beeinflusst.

2 Zielsetzung

Diese Arbeit setzt sich zum Ziel, die mechanischen Belastungen auf die CHO-Zellen in Mikrokanälen in zwei signifikanten Situationen, die im Folgenden kurz beschrieben werden, numerisch und theoretisch zu untersuchen.

Zellaufschluss: Treffen von CHO-Zellen, die als Zellsuspension durch einen Mikrokanal strömen, auf räumliche Barrieren innerhalb eines Mikrokanals (Abbildung 2). Die Untersuchungen in dieser Arbeit orientieren sich dabei an den experimentellen Versuchen von Wurm (Wurm, 2011), bei denen Mantelflüssigkeit zur Fokussierung der Zellsuspension auf die Mitte des Mikrokanals verwendet wurde.

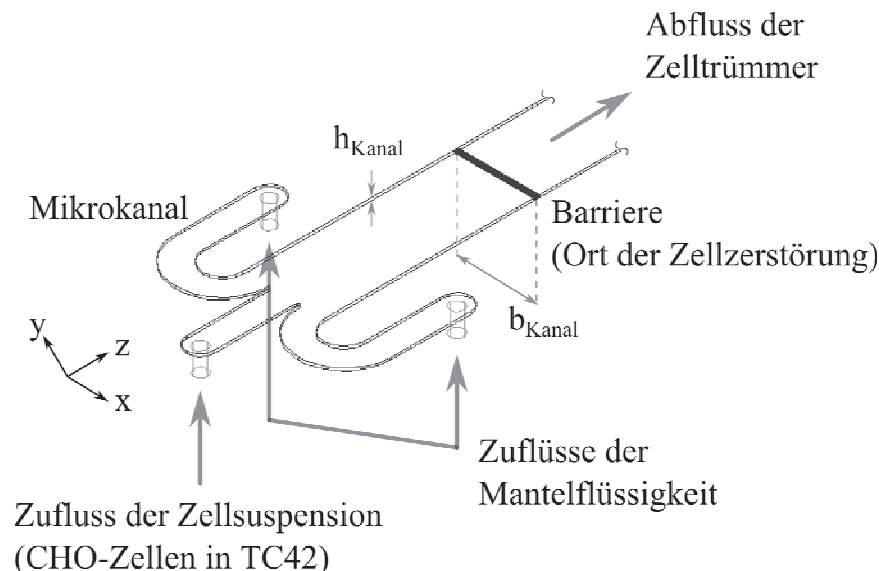


Abbildung 2: Mechanischer Aufschluss von CHO-Zellen einer Zellsuspension an einer Barriere in einem mikrofluidischen System.

Die durchlässige, siebartige Barriere füllt den Durchströmungsquerschnitt des Mikrokanals vollständig aus und besitzt damit die gleiche Höhe ($h_{\text{Barriere}} = h_{\text{Kanal}} = 50 \mu\text{m}$) und Breite ($b_{\text{Barriere}} = b_{\text{Kanal}} = 1750 \mu\text{m}$) wie der Mikrokanal selbst. Während der experimentellen Versuche von Wurm (Wurm, 2011) wurden zwei Varianten dieser Barriere getestet. Die Barriere bestand diesbezüglich entweder aus quader- oder düsenförmigen Elementen, die längsseitig in Flussrichtung ausgerichtet wurden.



Zellablösung: Ablösung haftender, suspensions-adaptierter CHO-Zellen von Kanalwänden (Abbildung 3). Die Untersuchungen in dieser Arbeit orientieren sich an experimentellen Versuchen von Zhang et al. (2008), die suspensions-adaptierte CHO-Zellen für ihre Experimente verwendeten.

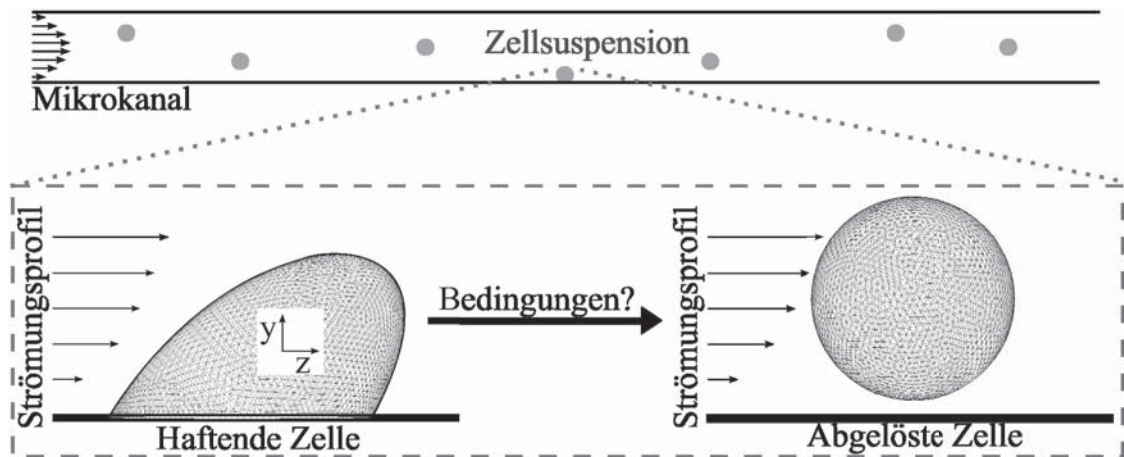


Abbildung 3: Illustration des Ablösevorganges einer modellierten, deformierten CHO-Zelle von einem Kanalboden (Schnegas et al., 2013).

Im Fokus stehen die extrazellulären, strömungsmechanischen Bedingungen nahe oder an der Plasmamembran, welche zum Ablösen einer haftenden, suspensions-adaptierten CHO-Zelle führen. Die gewonnenen Erkenntnisse wurden bereits in Schnegas et al. (2013) veröffentlicht und können für den oben beschriebenen Zellaufschluss nützlich sein, da die CHO-Zellen beim Treffen auf die Elemente der Barriere (Abbildung 2) diese signifikant berühren und somit auch Haftkräften ausgesetzt sind.

Zu den vorgestellten Situationen stehen im Wesentlichen die äußeren Belastungen der CHO-Zelloberflächen im Fokus. Das Antwortverhalten dieser Zellen wird durch Literaturdaten und grob-vereinfachte Deformationsmodelle abgeschätzt.

Weiterhin werden erste Ansätze einer DEM-Modellierung für die geometrischen und mechanischen Eigenschaften einer suspensions-adaptierten CHO-Zelle gezeigt, die für eine umfassende Modellierung genutzt werden können, um nach erfolgreicher Simulation das Deformations- und Berstverhalten dieser Zellen bildlich darzustellen und zu untersuchen.



3 Strömungsmechanische Grundlagen

In dieser Arbeit spielen einphasige Flüssigkeitsströmungen (Kapitel 7 und 8) und zweiphasige Systeme (Kapitel 9 und 10) in Bezug zur Mikrofluidik eine herausragende Rolle. Berechnete Größen und untersuchte Phänomene werden im Folgenden erklärt.

3.1 Mikrofluidik

Die Mikrofluidik ist ein relativ neues Forschungsgebiet und zeichnet sich durch sehr geringe zu behandelnde Eduktmengen von 10^{-9} bis 10^{-3} μl , Kanalbreiten zwischen 10 μm und 100 μm , laminare Strömungen, hohe Auflösung beim Nachweis von Vorgängen innerhalb des Systems und hohe Empfindlichkeit der Nachweismethode, geringe Analysezeiten und relativ geringe Gesamtkosten (Whitesides, 2006) aus. Bei Anwendungen für Zellsuspensionen spielt die Kontrolle der mechanischen und chemischen Parameter, die Möglichkeit zur Gradientenbildung als treibendes Gefälle, die Behandlung der Substratoberflächen mit zum Beispiel Fotolithografie oder Mikrokontakt-Printing, das gezielte Steuern von Flüssen, eine gezielte Temperaturkontrolle über das Strömungsprofil, die Integrationsmöglichkeit eines elektrischen Feldes und die direkte chemische, mechanische oder elektrische Beeinflussbarkeit von Zellen eine wesentliche Rolle (Velve-Casquillas et al., 2010).

Für die Beschreibung der Strömungszustände in mikrofluidischen Systemen ist die Methode der Kontinuumsmechanik bis zu Kanalbreiten von minimal 1 μm und für Flüssigkeiten noch uneingeschränkt nutzbar, da der mittlere Molekülabstand bei Flüssigkeiten ca. 0,3 nm beträgt (Ehrhard & Meisel, 2002). Bei Abständen in der Größenordnung von Molekülen würde die Molekulardynamik mit dem Lennard-Jones Potential zur Anwendung kommen. Im Vergleich zur Makroskala spielen Grenzflächenphänomene, wie Spannungen und die Viskosität, eine größere Rolle. Die Volumen-bezogenen Phänomene, wie Gravitation oder Trägheit, verlieren dabei an Bedeutung (Bruus, 2008). Für Scherraten gilt im Allgemeinen $\dot{\gamma} < 10^6 \text{ s}^{-1}$ (Ehrhard & Meisel, 2002). Das Kriterium für den Umschlag von laminarer zur turbulenter Strömung, in erster Linie die Reynoldszahl Re mit $Re = 2300$ für hydraulisch glatte Rohre, gerät bei mikrofluidischen Systemen ins Wanken. Es wurden angeblich schon Umschlagspunkte bei $Re = 200 \dots 700$ beobachtet, was mit einer höheren relativen Wandrauigkeit im Vergleich zu Makrokanälen erklärt wurde (Dittmeyer et al., 2003). Für rechteckige Kanäle wurde bereits eine Geometriefunktion vorgeschlagen, mit deren Hilfe die Reynoldszahl in Bezug auf den Zu-



3 Strömungsmechanische Grundlagen

sammenhang mit der Kanalreibungszahl über einen Faktor modifiziert werden kann (Jones jr., 1976).

In anderen Publikationen wird auf mögliche Abweichungen vom Hagen-Poiseuille-Gesetz hingewiesen, die jedoch in Bezug auf den Trend ($f \cdot Re < 64$ oder $f \cdot Re > 64$) nicht einheitlich bestätigt werden konnten. Eine Übersicht dazu ist in Judy et al. (Judy et al., 2002) zusammengestellt. Es wird vermutet, dass experimentelle Unsicherheiten zu den verschiedenen Abweichungen geführt haben (Kohl et al., 2005). Als Fazit einer aktuelleren Untersuchung wird die Gültigkeit des Hagen-Poiseuille-Gesetzes bei laminarer Strömung in rechteckigen Mikrokanälen bestätigt (Wibel, 2008). Es wird auch die Frage gestellt, ob an der Grenzfläche zwischen Flüssigkeit und Kanalwand tatsächlich kein Gleiten stattfindet (Park, 2010). Bei druckgetriebenen Strömungen soll das Gleitphänomen vernachlässigbar sein, jedoch bei elektroosmotischen Flüssen oder hydrophoben Kanalmaterial signifikant werden.

Die Einlauflänge spielt eine wesentliche Rolle in Bezug auf eine Modellierung der Kanalströmung. Um abzuschätzen, ob die Annahme eines voll ausgebildeten Geschwindigkeitsprofils in Kanälen mit quaderförmiger Querschnittsfläche gerechtfertigt ist, kann mit Gl. (1) eine entsprechende Berechnung (Durst et al., 2005) durchgeführt werden. Die Einlauflänge (l_{hydr}) hängt dabei vom hydraulischen Durchmesser (Wibel, 2008) des Kanals (d_h) nach Gl. (2) und der Reynolds-Zahl (Re_{hydr}) nach Gl. (3) ab.

$$l_{\text{hydr}} = d_h \left[0,631^{1,6} + (0,0442 Re_{\text{hydr}})^{1,6} \right]^{\frac{1}{1,6}} \quad (1)$$

$$d_h = \frac{2h_{\text{Kanal}} b_{\text{Kanal}}}{h_{\text{Kanal}} + b_{\text{Kanal}}} \quad (2)$$

$$Re_{\text{hydr}} = \frac{v_f d_h \rho_f}{\eta_f} \quad (3)$$

Die Reynolds-Zahl ist neben d_h auch von der Flüssigkeitsdichte ρ_f , der dynamischen Viskosität η_f und der mittleren Strömungsgeschwindigkeit v_f abhängig.

3.2 Einphasiges System: Laminares Strömungsprofil von flüssigen Strömungen

Die Beschreibung des Geschwindigkeitsfeldes einer Strömung basiert auf der Lösung eines partiellen Differentialgleichungssystems. Abgesehen von Idealfällen, wie z.B. den Strö-



3 Strömungsmechanische Grundlagen

mungsformen nach Hagen-Poiseuille oder Couette, muss das Gleichungssystem meist numerisch gelöst werden. Die hierfür wesentlichen Gleichungen der Massenbilanz nach Gl. (4) und der Impulsbilanz nach Gl. (5) wurden zur Darstellung aus Paschedag (Paschedag, 2004) entnommen. Die fettgedruckten Größen bezeichnen dreidimensionale Vektoren und Tensoren.

$$\frac{\partial \rho_f}{\partial t} = -\nabla(\rho_f \mathbf{v}_f) \quad (4)$$

$$\frac{\partial \rho_f \mathbf{v}_f}{\partial t} + \nabla(\rho_f \mathbf{v}_f \mathbf{v}_f) = -\nabla \boldsymbol{\tau} - \nabla p_f + \rho_f \mathbf{g} \quad (5)$$

$$\boldsymbol{\tau} = \eta \left[\nabla \mathbf{v}_f + (\nabla \mathbf{v}_f)^T \right] + \left(\lambda - \frac{2}{3} \eta_s \right) (\nabla \mathbf{v}_f) \mathbf{I} \quad (6)$$

Im Rahmen dieser Arbeit werden die flüssigen Phasen als inkompressible, Newtonsche Flüssigkeiten bei isothermen Bedingungen simuliert. Daher kann ρ_f als konstant und η_f als konstant und zudem als unabhängig vom Schergefälle behandelt werden. Der Tensor $\boldsymbol{\tau}$ wird nach dem Newtonschen Schubspannungsgesetz entsprechend Gl. (6) berechnet. In diesem stellen λ , η_s und \mathbf{I} Zähigkeitskoeffizienten sowie den Einheitstensor dar. Durch die Inkompressibilität $\nabla \mathbf{v}_f = 0$ verschwindet jedoch der Term mit letztgenannten Größen aus Gl. (6) (Landau & Lifschitz, 1991). Die Kontinuitätsgleichung und die Impulsbilanz vereinfachen sich zu Gln. (7) und (8) (Paschedag, 2004). Letztere Bilanz wird auch die Navier-Stokes-Gleichung genannt.

$$\nabla \mathbf{v}_f = 0 \quad (7)$$

$$\rho_f \frac{\partial \mathbf{v}_f}{\partial t} = -\rho_f \mathbf{v}_f \nabla \mathbf{v}_f + \eta_f \nabla^2 \mathbf{v}_f - \nabla p_f + \rho_f \mathbf{g} \quad (8)$$

Der verwendete Algorithmus für die numerischen Berechnungen des Geschwindigkeitsprofils, welche im Rahmen dieser Arbeit mit *ANSYS Fluent* (Version 12.0.16) durchgeführt wurden, ist im Theorie-Leitfaden (ANSYS, 2009) dargestellt. Eine analytische Lösung für ein vollausgebildetes laminares Geschwindigkeitsprofil in umwandeten Kanälen mit rechteckigem Durchströmungsquerschnitt ist in Gl. (9) dargestellt. Diese Gleichung wurde mit Hilfe der aus White (White, 1991) entnommen Gleichungen für das Geschwindigkeitsprofil und den Volumenstrom hergeleitet. Die Größe η_f in beiden Formeln konnte dabei weggekürzt werden. Die Variablen sind definiert als $a = b_{\text{Kanal}}/2$ und $b = h_{\text{Kanal}}/2$. Die Berechnungsvorschriften für die Funktionen $f_1(x,y,a,b)$ und $f_2(a,b)$ sind in den Gln. (10) und (11) gegeben. Für die Endwerte der Summen müssen natürliche Zahlen anstatt ∞ gewählt werden.



3 Strömungsmechanische Grundlagen

$$v_z = \frac{12\dot{V}}{ab\pi^3} \frac{f_1(a, b, x, y)}{f_2(a, b)} \quad (9)$$

$$f_1(a, b, x, y) = \sum_{i=1,3,5,\dots}^{\infty} \left((-1)^{\frac{i-1}{2}} \left[1 - \frac{\cosh\left(\frac{i\pi y}{2a}\right)}{\cosh\left(\frac{i\pi b}{2a}\right)} \right] \frac{\cos\left(\frac{i\pi x}{2a}\right)}{i^3} \right) \quad (10)$$

$$f_2(a, b) = 1 - \frac{192a}{b\pi^5} \sum_{i=1,3,5,\dots}^{\infty} \left(\frac{\tanh\left(\frac{i\pi b}{2a}\right)}{i^5} \right) \quad (11)$$

Bei quaderförmigen Kanälen mit $b_{\text{Kanal}} \gg h_{\text{Kanal}}$ lässt sich eine vereinfachte und analytisch berechenbare Beziehung für ein vollausgebildetes 2D-Geschwindigkeitsprofil finden, die eigentlich eine stationäre und laminare Strömung zwischen zwei unendlich großen und unbeweglichen Platten beschreibt. Die Vernachlässigung der Änderung der Strömungsgeschwindigkeit in lateraler Richtung (entlang $b_{\text{Kanal}} \rightarrow x$ -Koordinate) führt hier auch zu $dp/dx = 0$ Pa/m. Mit dem Wegfall von $\partial/\partial t$ und $\partial/\partial x$ vereinfacht sich die Navier-Stokes-Gleichung zu Gl. (12) (Landau & Lifschitz, 1991). Der rechte Term impliziert $dp/dy = 0$ Pa/m, womit der hydrostatische Druck vernachlässigt wird.

$$v_f = -\frac{1}{2\eta_f} \frac{dp}{dz} y(y - h_{\text{Kanal}}) \quad (12)$$

Die Ableitung dp/dz ist unabhängig von der axialen Koordinate z (Judy et al., 2002). Aufgrund der Annahme stationärer Strömungsbedingungen kann diese Ableitung zudem als $\Delta p/\Delta z$ beschrieben werden. Durch die Integration von v_f in Gl. (12) über y und anschließender Multiplikation mit b_{Kanal} ergibt sich der Volumenstrom \dot{V}_f . Durch das Gleichsetzen beider Gleichungen nach $\Delta p/\Delta z$ resultiert Gl. (13) (Simson, 1998).

$$v_f = -\frac{6\dot{V}}{b_{\text{Kanal}} h_{\text{Kanal}}^3} y(y - h_{\text{Kanal}}) \quad (13)$$

Um Strömungssituationen miteinander vergleichen zu können wird die Reynolds-Zahl verwendet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde diese Kennzahl für die Durchströmung von Kanälen nach Gl. (14) und die Umströmung eines kugelförmigen Objektes berechnet. Letztere wird nach Gl. (15) berechnet und enthält den Durchmesser einer kugelförmigen CHO-Zelle (d_{CHO}). Bei den Umströmungssituationen muss aufgrund von örtlichen Wandkontakten bedacht werden, dass das jeweilig umströmte Objekt nicht vollständig umströmt wird. Damit können die



berechneten Re_p -Werte nicht direkt mit der Umströmungssituation an vollständig umströmten, kugelförmigen Objekten verglichen werden.

$$Re = \frac{v_{f,M} d_h \rho_f}{\eta_f} \quad (14)$$

$$Re_p : Re_{CHO} = \frac{v_{f,A} d_{CHO} \rho_f}{\eta_f} \quad (15)$$

3.3 Zweiphasiges System: Kräfte auf die disperse Phase

Ist die Relativgeschwindigkeit von der dispersen Phase zur kontinuierlichen Phase von Null verschieden, so wirkt eine Widerstandskraft auf die Körper der dispersen Phase, die nach Gl. (16) berechnet werden kann (Paschedag, 2004):

$$F_W = \frac{3}{4} c_w (Re_{CHO}) \frac{\rho_f}{\rho_{CHO}} \frac{m_{CHO}}{d_{CHO}} |\mathbf{v}_f - \mathbf{v}_{CHO}| (\mathbf{v}_f - \mathbf{v}_{CHO}). \quad (16)$$

Diese Gleichung enthält einen Widerstandsbeiwert ($c_w(Re_{CHO})$), die durchschnittliche Masendichte (ρ_{CHO}) und Masse (m_{CHO}) einer CHO-Zelle. Für die Berechnung von $c_w(Re_{CHO})$ in den Kapiteln 8 und 9 wurden die Annäherungsgleichungen nach Stokes bei $Re_p < 0,25$ und nach Kürten et al. (Kürten, Raasch, & Rumpf, 1966) mit dem Gültigkeitsbereich $0,1 < Re_p < 4000$ für $Re_p \geq 0,25$ angewandt. Beide Annäherungsgleichungen wurden aus Stieß (Stieß, 2009) entnommen.

Ferner wirken Schergradienten durch das Strömungsprofil auf diese Körper, wodurch Drehmomente erzeugt werden. Neben der Translation entsteht auch eine Rotation dieser Körper, aus welcher eine angreifende Kraft im Schwerpunkt der CHO-Zelle in Richtung des niederen statischen Druckes resultiert (Paschedag, 2004):

$$\mathbf{F}_{Saffman} = \frac{6,46 d_{CHO}^2}{4} |\mathbf{v}_f - \mathbf{v}_{CHO}| \sqrt{\rho_f \eta_f} \left| \frac{\partial \mathbf{v}_f}{\partial \mathbf{x}} \right|. \quad (17)$$

Diese Saffmankraft $\mathbf{F}_{Saffman}$ wird ebenfalls dynamische Auftriebskraft genannt und kann in Abhängigkeit eines dynamischen Auftriebsbeiwertes dargestellt werden (Laurien & Oertel jr., 2009). Jedoch wirkt die Widerstandskraft durch das umgebene Medium der Kraft $\mathbf{F}_{Saffman}$ entgegen. Um festzustellen, ob die Kraft $\mathbf{F}_{Saffman}$ die Körperbewegung innerhalb des Kanalsys-



3 Strömungsmechanische Grundlagen

tems signifikant beeinflusst, wurde von Sommerfeld (Sommerfeld, 1996) eine Gleichung zur Abschätzung des Grenzdurchmessers $d_{\text{CHO,G}}$ aufgestellt:

$$d_{\text{CHO,G}} \approx 0,588 \left(\frac{\rho_f}{\eta_f} \right)^{-0,5} \left| \frac{\partial \mathbf{v}_f}{\partial \mathbf{x}} \right|^{-0,5}. \quad (18)$$

Gl. (18) ist gültig für kleine Re_{CHO} , wie auch die Gleichung für $\mathbf{F}_{\text{Saffman}}$ (Gl. (17)). Zudem wurde angenommen, dass der Quotient der Relativgeschwindigkeiten in axialer zu radialer Richtung den Wert 10 ergibt. Eine Abschätzung zur Signifikanz dieser Kraft ist in Kapitel 9 zu finden.

Neben den bereits genannten Kräften können weitere relevante Kräfte aufgrund unterschiedlicher Massendichten ($\mathbf{F}_{\Delta\rho}$) nach Gl. (19), relativer Beschleunigung (\mathbf{F}_{vm}) nach Gl. (20), verzögerter Ausbildung der Grenzschicht bei relativer Beschleunigung (\mathbf{F}_{B}) nach Gln. (21) - (22) und Eigenrotation des Körpers (in einer Schergradienten-freien Flüssigkeit: $\mathbf{F}_{\text{Magnus}}$) auf den Körper wirken (Paschedag, 2004). Die folgenden Gln. (19) - (22) beziehen sich auf kugelförmige Körper:

$$\mathbf{F}_{\Delta\rho} = \rho_{\text{CHO}} \frac{\pi d_{\text{CHO}}^3}{6} \left(1 - \frac{\rho_f}{\rho_{\text{CHO}}} \right) \mathbf{g}, \quad (19)$$

$$\mathbf{F}_{\text{vm}} = c_{\text{vm}} \rho_f \frac{\pi d_{\text{CHO}}^3}{6} \left(\frac{\partial \mathbf{v}_f}{\partial t} + \mathbf{v}_f \frac{\partial \mathbf{v}_f}{\partial \mathbf{x}} - \frac{\partial \mathbf{v}_{\text{CHO}}}{\partial t} - \mathbf{v}_{\text{CHO}} \frac{\partial \mathbf{v}_{\text{CHO}}}{\partial \mathbf{x}} \right), \quad (20)$$

$$\mathbf{F}_{\text{B}} = 9 \sqrt{\frac{\rho_f \eta_f}{\pi}} \frac{\pi d_{\text{CHO}}^2}{6} c_{\text{B}} \int_{-\infty}^t \frac{\left(\frac{\partial \mathbf{v}_f}{\partial \tau} + \mathbf{v}_f \frac{\partial \mathbf{v}_f}{\partial \mathbf{x}} - \frac{\partial \mathbf{v}_{\text{CHO}}}{\partial \tau} - \mathbf{v}_{\text{CHO}} \frac{\partial \mathbf{v}_{\text{CHO}}}{\partial \mathbf{x}} \right)}{(t - \tau)^{0,5}} d\tau, \quad (21)$$

$$c_{\text{B}} = 2,88 + \frac{3,12}{\left(\frac{|\mathbf{v}_f - \mathbf{v}_{\text{CHO}}|^2}{d_{\text{CHO}}} \left| \frac{d|\mathbf{v}_f - \mathbf{v}_{\text{CHO}}|}{dt} \right|^{-1} + 1 \right)^3}. \quad (22)$$

Die Kräfte \mathbf{F}_{vm} , \mathbf{F}_{B} und $\mathbf{F}_{\text{Magnus}}$ sind ebenfalls bekannt als die virtuelle Massenkraft, die Zähigkeitskraft (Basset-Term) und die Magnus-Kraft (Paschedag, 2004). Die Kraft \mathbf{F}_{vm} bewirkt eine zusätzliche Trägheit des Partikels, da Fluidteilchen für die Umströmung des beschleunigten Partikels zusätzlich beschleunigt werden müssen. Für kugelförmige Partikel existiert hierfür $m_v = \pi d_p^3 \rho_f / 12$ (Spurk & Aksel, 2006; White, 2011) als Ausdruck für die zusätzliche virtuelle Masse (m_v) des Partikels.