



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
WIEN  
Vienna University of Technology

DIPLOMARBEIT

# Simulation des Zellwachstums in einem Bioreaktor

Ausgeführt am Institut für

**Analysis und Scientific Computing**  
der Technischen Universität Wien

und am

**Research Center for Pharmaceutical Engineering GmbH**

unter Anleitung von **Ao. Univ. Prof. Dipl.Math. Dr.techn. Dirk Praetorius** und  
**Dipl.-Ing. Dr.techn. Dalibor Jajcevic**

durch

**David Pavlicek**

Hervicusgasse 4/1/6, 1120 Wien

**1. August 2013**

David Pavlicek



# Zusammenfassung

Bei der Erstellung von Therapiemitteln zur Behandlung verschiedener Krebsarten werden genetisch veränderte Säugetierzellen kultiviert. Dieser mehrere Tage andauernde Prozess geschieht in sogenannten Bioreaktoren. Um die Entwicklung der Zellkulturen möglichst effizient zu gestalten, wird versucht, mathematische Modelle zur Simulation des Zellwachstums zu erstellen, von deren Analyse man sich Wissen verspricht, das man sonst - wenn überhaupt - nur durch kostenaufwändige Experimente bekommt.

In der folgenden Diplomarbeit wird eine Herangehensweise für die Simulation des Zellwachstums in einem Bioreaktor beschrieben. Die Resultate der ausgeführten Simulationen werden mit schon vorhandenen, aus Experimenten gewonnenen Ergebnissen verglichen. Außerdem werden grundlegende chemische Prozesse, die beim Zellwachstum eine Rolle spielen, erläutert. Nachdem die verschiedenen Formen eines Bioreaktors vorgestellt werden, werden deren wichtigste Eigenschaften mit Hilfe von CFD-Simulationen berechnet. Die Grundlagen für diese Simulationen bilden die Navier-Stokes-Gleichungen 3.55

$$\frac{\partial \rho}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0 \quad (1)$$

$$\frac{\partial(\rho \mathbf{v})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{V} - \sigma)(t, \hat{\mathbf{x}}) = \rho \mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) - \nabla_{\hat{\mathbf{x}}} p(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (2)$$

$$\frac{\partial(\rho \epsilon_{\text{tot}})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \epsilon_{\text{tot}} \mathbf{v} - \sigma \mathbf{v} + p \mathbf{v} + \mathbf{E}_S)(t, \hat{\mathbf{x}}) = \rho (\mathbf{F}_V \cdot \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}), \quad (3)$$

die unter anderem zur Berechnung des Flusses durch den Bioreaktor verwendet werden. Diese Gleichungen werden physikalisch hergeleitet und mathematisch formuliert. Auch wird dargestellt, welche Rolle sie bei den nachfolgenden Simulationen spielen.

Schlussendlich wird in Abhängigkeit der zuvor ermittelten Eigenschaften des Bioreaktors ein Zellwachstumsmodell, welches Aufschluss über den Verlauf des Zellwachstums in einem Bioreaktor bringt, erstellt.

Diese Diplomarbeit wurde im Rahmen des Projekts „Entwicklung eines modularen Bioreaktorsystems mit integrierter Routine für Prozesssimulationen“ der FTI-Initiative Produktion der Zukunft, durchgeführt. Dieses Programm wird im Auftrag des Bundesministeriums für Verkehr, Innovation und Technologie durch die Forschungsförderungsgesellschaft abgewickelt.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Vorbemerkungen . . . . .	6
1.2	Problemstellung . . . . .	7
1.3	Überblick . . . . .	9
<b>2</b>	<b>Zellwachstum in einem Bioreaktor</b>	<b>10</b>
2.1	Zellkulturen . . . . .	10
2.1.1	Kultivierung . . . . .	10
2.1.2	Zellwachstumsphasen . . . . .	10
2.1.3	Zellstoffwechsel . . . . .	12
2.2	Bioreaktor . . . . .	14
<b>3</b>	<b>Einführung in CFD - Navier-Stokes-Gleichungen</b>	<b>17</b>
3.1	Notation . . . . .	17
3.2	Erhaltungssätze der Kontinuumsmechanik . . . . .	19
3.2.1	Transportsatz von Reynolds . . . . .	19
3.2.2	Massenerhaltung . . . . .	24
3.2.3	Impulserhaltung . . . . .	26
3.2.4	Energieerhaltung . . . . .	31
3.3	Navier-Stokes Gleichungen . . . . .	36
3.3.1	Navier-Stokes Gleichungen für kompressible Fluide . . . . .	37
3.3.2	Euler-Gleichungen für kompressible Fluide . . . . .	40
3.3.3	Navier-Stokes Gleichungen für inkompressible Fluide . . . . .	40
3.3.4	Euler-Gleichungen für inkompressible Fluide . . . . .	41
<b>4</b>	<b>Simulation der Bioreaktoreigenschaften</b>	<b>43</b>
4.1	Überblick . . . . .	43
4.2	Geometrie und Netzgenerierung . . . . .	44
4.3	Fluss durch das Gebiet . . . . .	46
4.4	Mischzeit . . . . .	47
4.4.1	Experiment . . . . .	48
4.4.2	Simulation . . . . .	50
4.5	Stofftransport . . . . .	55

4.5.1	Kla-Wert . . . . .	55
4.5.2	Experiment . . . . .	57
4.5.3	Simulation . . . . .	57
4.5.4	Resultate . . . . .	60
<b>5</b>	<b>Simulation des Zellwachstums</b>	<b>62</b>
5.1	Überblick . . . . .	62
5.2	Erstellen des Modells . . . . .	62
5.3	Implementierung und Resultate . . . . .	69
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>72</b>

# Kapitel 1

## Einleitung

### 1.1 Vorbemerkungen

In verschiedenen Bereichen der Medizin - insbesondere aber in der Onkologie - werden vermehrt monoklonale Antikörper als Therapiemittel verwendet. Monoklonale Antikörper sind immunologisch aktive Proteine, die von sogenannten B-Zellen produziert werden und sich gegen spezifische Epitope richten. Sie zeigen zum Beispiel bei der Behandlung von Krebsarten weniger Nebenwirkungen als traditionelle zytotoxische Medikamente, da sie extrem hohe Spezifität aufweisen und sie daher ihre Wirkung hauptsächlich an der gewünschten Stelle entfalten. Um solche monoklonale Antikörper kommerziell zu produzieren, werden Säugetierzellen kultiviert, die genetisch so verändert worden sind, sodass sie gewisse Antikörper übermäßig produzieren. Im Speziellen sind es meist Zellen von Eierstöcken des chinesischen Hamsters, die im Folgenden CHO-Zellen genannt werden. Diese werden deswegen genützt, weil sie ein sehr stabiler Wirt sind und weil sie eine große Adaptierungsfähigkeit haben.

Um kosteneffizient monoklonale Antikörper in großem Stile produzieren zu können, muss die Kultivierung der CHO-Zellen ebenfalls in großer Menge erfolgen. Dies geschieht für gewöhnlich in mit komplexen Medien auf wässriger Basis gefüllten zylinderförmigen Rühr-tankreaktoren. In diesen wird mit Impellern ein Fluss erzeugt, sodass eine homogene Mischung aus Zellen, Gasen und Nährstoffen entsteht. Durch dieses Mischen wird auch sichergestellt, dass die Zellen nicht am Boden des Reaktors liegen bleiben, sowie dass eine gleichförmige Temperatur innerhalb des Reaktors gehalten werden kann. Die Art des Mischens hängt von der Beschaffenheit des verwendeten Impellers ab. Werden beispielsweise sogenannte "Rushton Impeller" verwendet, so wird ein radialer Fluss im Reaktor erzeugt. Im Gegensatz dazu induzieren "Marine Impeller" einen axialen Fluss. Ein radialer Fluss bedeutet hierbei, dass die Flussrichtung der Flüssigkeit normal zur Achse des zylinderförmigen Reaktors verläuft, während bei axialem Fluss die Flussrichtung entlang der Achse des Zylinders verläuft. Siehe Abbildung 1.1.

Trotz der beachtlichen Fortschritte in den letzten Jahrzehnten in der Zellkulturentwicklung gibt es noch einige Probleme. Diese stammen einerseits aus den Verständnisproblemen in der Biologie und Physiologie der CHO-Zellen, andererseits aber gibt es auch noch keine

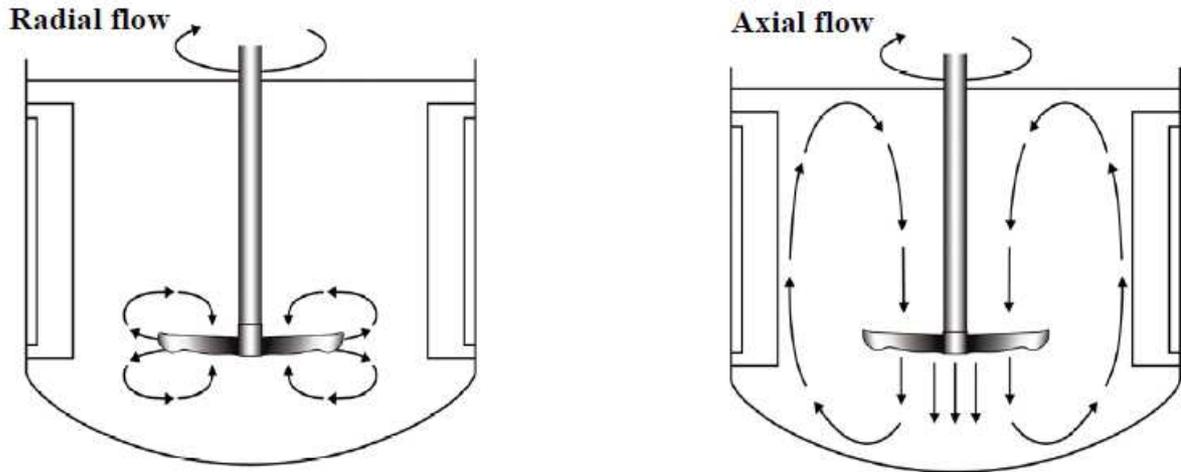


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung des radialen und axialen Flusses aus [San09].

verlässlichen Methoden um charakteristische Eigenschaften für das Zellwachstum in Bioreaktoren vorherzusagen. Um diesen Problemen entgegenzutreten kann man zum Beispiel die Überlebensfähigkeit der Zellen durch genetische Manipulationen verbessern. Man kann aber auch versuchen, Eigenschaften des Bioreaktors oder das Medium für die Zellkultur zu verändern. Während bei der ersten Herangehensweise genaues genetisches Wissen über die Organismen notwendig ist, bleibt die Zweite völlig empirisch, und man benötigt teilweise teure Experimente.

Daher ist es für die Vorhersage des Zellwachstums sehr bedeutend, mathematische Modelle zur Verfügung zu haben. Solche Modelle gewähren auch einen größeren Einblick in den Wachstumsprozess. So kann - auch wenn durch Experimente genaue Daten über das Wachstum der Zellen vorliegen - ohne Modelle keine Verbindung zwischen physiologischen Prozessen und Zellwachstum hergestellt werden. Siehe [San09] und [Car10].

Um kostspielige und zeitaufwändige Experimente zu vermeiden und dennoch den Prozess zu optimieren, sind Simulationen dieser Modelle notwendig. So kann man am effizientesten verstehen, inwiefern sich Eigenschaften des Bioreaktors auf das Zellwachstum auswirken. Um die mathematischen und biologischen Modelle zu validieren, werden die Simulationsergebnisse mit den experimentell gewonnenen Resultaten aus [San09] verglichen.

## 1.2 Problemstellung

Um die Effizienz der Produktion von Zellen in einem Bioreaktor steigern zu können, ist es von großer Bedeutung, den Wachstumsprozess in einem Bioreaktor analysieren zu können. Da diesbezügliche Experimente kostspielig sein können, ist es erforderlich mathematische Modelle für die Analyse des Zellwachstums in einem Bioreaktor zu erstellen. Dies geschieht für gewöhnlich mit CFD (Computational Fluid Dynamics)-Simulationen. Die größte Her-

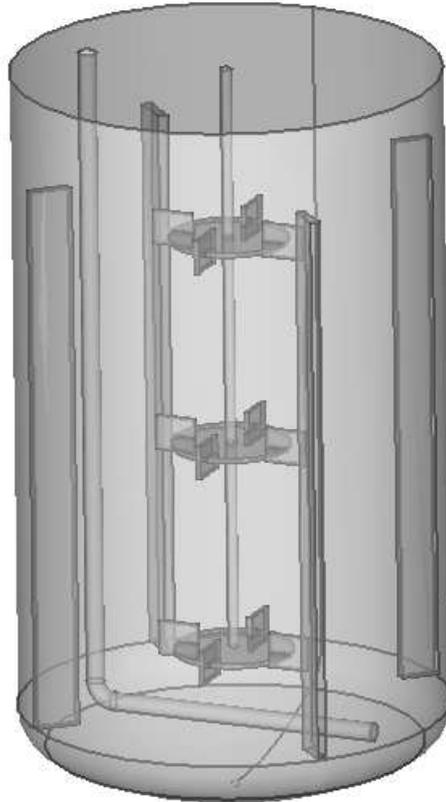


Abbildung 1.2: Darstellung des in [San09] verwendeten Bioreaktors.

ausforderung für das Erstellen eines solchen Modells ist die lange Rechendauer bei CFD Simulationen. So kann - bei einer Elementanzahl von  $10^5$  bis  $10^6$  - die Simulationszeit für eine 36-tel Umdrehung des Rotors bis zu einer Minute betragen. Da das bei entsprechender Umdrehungsgeschwindigkeit einer Zeitspanne von zirka  $10^{-2}$  Sekunden entspricht, können nur geringe Zeitspannen simuliert werden. Niemals aber der gesamte Wachstumsprozess. Deswegen werden zunächst nur die grundlegenden Bioreaktoreigenschaften mit Hilfe von CFD simuliert und dann wird – darauf aufbauend – ein Zellwachstumsmodell erstellt.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die bestehenden Modelle zur Simulation des Zellwachstums in einem Bioreaktor zu verbessern und anhand der in [San09] und [SPBR11] gegebenen Daten zu validieren, sowie die physikalischen und mathematischen Grundlagen, die für die CFD-Simulationen verwendet werden, zu erläutern.

Dazu müssen zunächst die chemischen Prozesse, die beim Zellwachstum auftreten, erforscht und verstanden werden. Außerdem ist es erforderlich die Beschaffenheit von Bioreaktoren und deren Eigenschaften zu kennen. Um verstehen zu können, wie solche CFD-Simulationen, die Aufschluss auf solche Eigenschaften geben können, funktionieren, ist es notwendig, sich

mit dem mathematischen Hintergrund dieser – also mit den Navier-Stokes Gleichungen – zu beschäftigen. Nachdem die Bioreaktoreigenschaften durch Simulationen berechnet worden sind, kann schlussendlich basierend auf den Ergebnissen ein Zellwachstumsmodell erstellt und gelöst werden. Diese Ergebnisse müssen dann mit den vorhandenen Daten verglichen werden.

## 1.3 Überblick

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über den Aufbau dieser Arbeit gegeben.

- In Kapitel 2 wird ein Einblick in die Zellkultivierung und den Wachstumsprozess in Bioreaktoren gegeben. Neben den chemischen Grundlagen des Zellwachstums wird auch ein Überblick über die verschiedenen Formen der Bioreaktoren gegeben.
- Kapitel 3 ist eine mathematische Einführung in die Strömungslehre. Es werden die Euler- sowie die Navier-Stokes-Gleichungen ausgehend von physikalischen Gesetzen hergeleitet, welche während den Simulationen, die im weiteren Verlauf dieser Arbeit vorkommen, gelöst werden.
- In Kapitel 4 werden die zwei wichtigsten Bioreaktoreigenschaften, die für das Zellwachstumsmodell essentiell sind, mittels CFD-Simulationen berechnet und mit den Daten in [SPBR11] verglichen. Diese zwei Eigenschaften sind die Mischzeit eines Bioreaktors sowie der Stofftransportkoeffizient - der sogenannte  $K_L$ -Wert. Um diese berechnen zu können, wird zunächst der in [SPBR11] verwendete Bioreaktor möglichst genau nachgebildet. Dann wird die Strömung im Inneren des Bioreaktors durch Lösen der Navier-Stokes-Gleichungen nachgestellt. Dabei wird eine Drehung des Rührers im Bioreaktor, die auf ein Geschwindigkeitsfeld führt, simuliert. Ausgehend von diesem Fluss durch den Bioreaktor wird die Zeit, die ein Stoff braucht, um sich nach Einführung gleichmäßig im Bioreaktor zu verteilen – also die Mischzeit – durch weitere CFD-Simulationen berechnet. Um die Richtigkeit des Strömungsfeldes zu überprüfen, werden diese Daten mit den experimentell Gewonnenen aus [SPBR11] verglichen. Ebenfalls ausgehend von der Strömung im Bioreaktor wird dann eine Simulation gestartet, in der Sauerstoff in den Bioreaktor geblasen wird. So kann der Stofftransportkoeffizient, also ein Maß wie gut Stoffe an das Medium im Bioreaktor abgegeben werden, berechnet werden. Diese Ergebnisse werden wiederum mit den Daten aus den Experimenten von [SPBR11] verglichen.
- In Kapitel 5 wird ausgehend von den chemischen Grundlagen des Zellwachstums, und basierend auf den in [Car10] und [San09] vorgestellten Modellen, ein Differentialgleichungssystem, das das Zellwachstum in Abhängigkeit des  $K_L$ -Wertes (also in Abhängigkeit des Bioreaktors) beschreibt, erstellt und gelöst. Die Ergebnisse werden wiederum mit den Versuchen von [SPBR11] verglichen.

# Kapitel 2

## Zellwachstum in einem Bioreaktor

### 2.1 Zellkulturen

In diesem Abschnitt werden die Vor- und Nachteile der Kultivierung von CHO-Zellen, deren Wachstum, sowie die biochemischen Vorgänge bei der Nährstoffaufnahme und der Nebenprodukterzeugung dieser Zellen behandelt.

#### 2.1.1 Kultivierung

Chinesische Hamster haben eine relativ geringe Anzahl von Chromosomen, was sie sehr nützlich für Gewebekulturstudien macht. 1957 wurde so zum ersten Mal eine Zelle der Eierstöcke von einem Chinesischen Hamster extrahiert und kultiviert. Auch danach wurden CHO-Zellen in vielen biomedizinischen Studien benützt, sodass sie als das säugetierische Äquivalent des Bakteriums *Escherichia Coli* gelten. Zunächst geschah die Kultivierung der CHO-Zellen hauptsächlich aus Forschungsgründen. Später erst wurde herausgefunden, dass diese Zellen die Fähigkeit besitzen, gewisse Proteine zu produzieren.

Das ist für pharmazeutische Unternehmen, die sich mit der Produktion von Therapiemitteln in großen Mengen beschäftigen, sehr wichtig. Für die kommerzielle Nutzung war es sehr bedeutend, dass sich CHO-Zellen genetisch sehr leicht verändern lassen. Außerdem sind sie sehr anpassungsfähig und können in großer Dichte in Kulturen, die in bis zu 10000 Liter großen Bioreaktoren gezüchtet werden, wachsen.

Ein Nachteil gegenüber der Nutzung von Mikroorganismen ist, dass die Proteingewinnung pro benötigtem Volumen bei Säugetierzellen ungefähr 10-100 mal geringer ist. (Siehe [Car10], Abschnitt 2.1.) Daher ist es zur Zeit notwendig, sehr große und kostenintensive Bioreaktoren zu verwenden. Aus diesem Grund ist das Zellwachstum und die Optimierung der Zellkultivierung in Bioreaktoren von großem Interesse.

#### 2.1.2 Zellwachstumsphasen

Das Zellwachstum ist in 4 zeitlich getrennte Phasen unterteilt. Die Verzögerungsphase, die exponentielle Phase, die stationäre Phase und die Abklingphase. Siehe Abbildung 2.1.

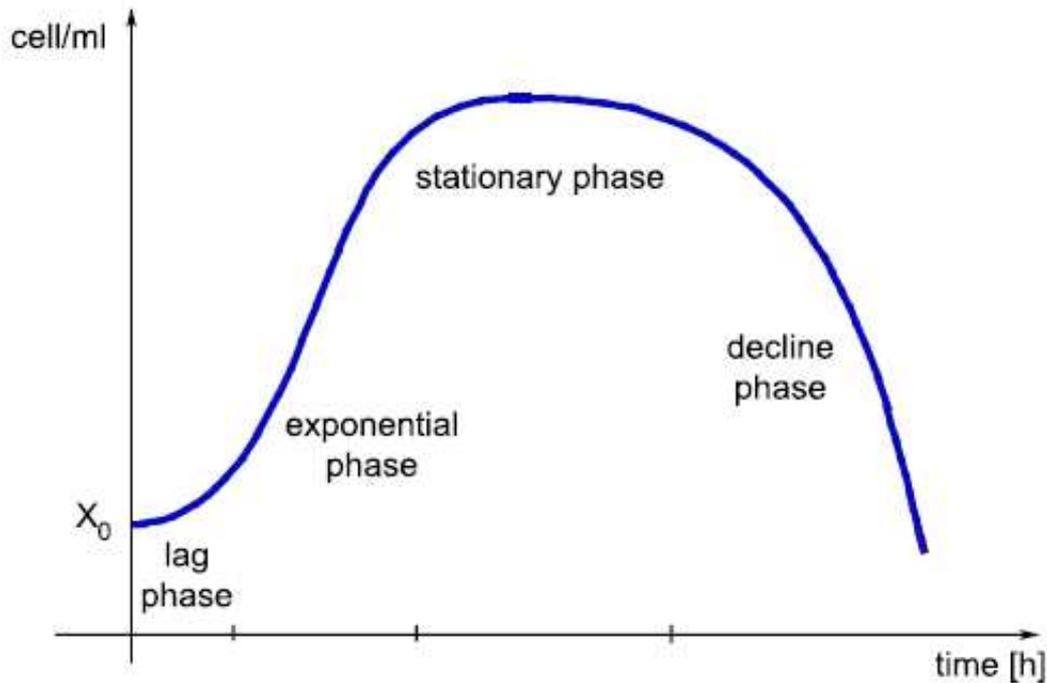


Abbildung 2.1: Die 4 Phasen des Zellwachstums sind in der sogenannten Zellwachstumskurve graphisch dargestellt. (Aus [Car10].)

**Verzögerungsphase** Nachdem die Zellen in den Bioreaktor gegeben worden sind, müssen sie sich erst an die neue Umgebung - beispielsweise eine andere Temperatur - anpassen. Dadurch werden die Stoffwechselprozesse und auch das Wachstum verzögert. Die Dauer dieser Phase kann von einigen Minuten bis zu wenigen Stunden variieren. Das hängt vor allem von der Anfangszellkonzentration im Medium und von der Veränderung der Umgebung der Zellen ab.

**Exponentielle Phase** Nachdem sich die Zellen an die neuen Umgebungsbedingungen angepasst haben, vervielfachen sie sich sehr schnell. Die Rate, mit der dieses Wachstum geschieht, ist nahezu unabhängig von der Konzentration der Nährstoffe, solange diese vorhanden sind. Die exponentielle Phase endet, wenn entweder Nährstoffe nicht mehr ausreichend vorhanden sind oder sich zu viele giftige Nebenprodukte angesammelt haben, oder wenn das Sättigungsniveau der Konzentration der Zellen erreicht worden ist.

**Stationäre Phase** Ab einem gewissen Zeitpunkt ist die Entwicklung giftiger Nebenprodukte hinderlich beim Zellwachstum und sogar schädlich für die Zellen. In dieser stationären Phase sterben durch die Entwicklung solcher Nebenprodukte ungefähr so viele Zellen wie durch das Zellwachstum entstehen. Das kann auch passieren, wenn den Zellen Nährstoffe extern zwar nicht zugeführt werden, aber solche durch die Lyse abgestorbener Zellen entste-

hen.

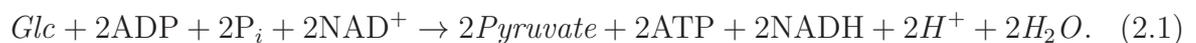
**Abklingphase** Wenn dann die Sterberate größer ist als die Wachstumsrate, befindet man sich in der Abklingphase.

Natürlich sind vor allem Verzögerungsphase und die Wachstumsrate während der exponentiellen Phase sowie der Zeitpunkt des Einsetzens der stationären Phase von speziellem Interesse. Daher wird im weiteren Verlauf kein Wert auf die Modellierung der Abklingphase gelegt.

### 2.1.3 Zellstoffwechsel

Der Zellstoffwechsel ist eine Abfolge von chemischen Reaktionen, die durch Umwandlung und Transport von Stoffen dafür sorgen, dass die Energieversorgung der Zellen konstant erhalten bleibt. Nur so kann Zellwachstum stattfinden. Diese Stoffwechselwege können in zwei Kategorien - anabolische und katabolische - unterteilt werden. Während anabolische Reaktionen meist Energie benötigen und zur Stoffsynthese führen, setzen katabolische Reaktionen Energie frei, die Moleküle in kleinere Bestandteile teilen. Die Gesamtheit der katabolischen Prozesse in der Zelle, in denen Moleküle zu Kohlendioxid und Wasser oxidieren, wird Zellatmung genannt. Hierbei wird Energie in Form von Adenosintriphosphat erzeugt. Zellatmung geschieht aber nicht nur durch aerobe Stoffwechselvorgänge, sondern auch durch anaerobe, bei denen kein Sauerstoff benötigt wird.

**Glykolyse** Der erste Schritt der Zellatmung ist die Glykolyse, eine Reihe chemischer Reaktionen, die Glukose ( $C_6H_{12}O_6$ ) in zwei Moleküle Pyruvat ( $C_3H_4O_3$ ) verwandelt:



Hierbei steht *Glc* für Glukose, ADP für Adenosindiphosphat ( $C_{10}H_{15}N_5O_{10}P_2$ ),  $P_i$  für anorganisches Phosphat ( $H_3PO_4$ ),  $NAD^+$  für die oxidierte Form von Nicotinamidadenindinukleotid ( $C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2$ ), ATP für Adenosintriphosphat ( $C_{10}H_{16}N_5O_{13}P_3$ ) und NADH für die reduzierte Form von Nicotinamidadenindinukleotid ( $C_{21}H_{29}N_7O_{14}P_2$ ).

**Anaerobe Zellatmung** Ist kein Sauerstoff vorhanden, so wird  $NAD^+$  durch NADH und Pyruvate generiert. Gleichzeitig entsteht Laktat ( $C_3H_6O_3$ ). Dieser Prozess wird Milchsäure- oder Laktatgärung genannt:



wobei mit *Lac* Laktat bezeichnet wird. Nimmt man an, dass sobald Pyruvate, NADH und  $H^+$  durch Glykolyse entstehen, diese sofort durch Milchsäuregärung in Laktat und  $NAD^+$  umgewandelt werden, so führen (2.1) und (2.2) auf die Reaktionsgleichung der anaeroben Atmung:



**Aerobe Zellatmung** Ist Sauerstoff vorhanden, so kann Glukose vollständig oxidieren und es kann im Gegensatz zur anaeroben Zellatmung eine viele größere Menge an Energie freigesetzt werden. Das Pyruvat, das durch die Glykolyse entsteht, wird in Präsenz von Sauerstoff zu den Mitochondrien gebracht und in verschiedenen Prozessen (Citratzyklus oder TCA-cycle) in  $CO_2$  und  $H_2O$  umgewandelt. Dabei entsteht auch Energie in Form von 38 ATP, welche aber auch für den Transport zu den Mitochondrien gebraucht wird. Vernachlässigt man die benötigten Enzyme und die benötigte Energie, so bekommt man mit (2.1) die vereinfachte Reaktionsgleichung für die anaerobe Zellatmung:



**Glutaminolyse** Glutamin ( $C_5H_{10}N_2O_3$ ) ist ebenso wie Glukose eine wichtige Energiequelle für die Zelle. Während der Glutaminolyse durchläuft es in Beisein von Sauerstoff drei verschiedene metabolische Reaktionen. Zwei von diesen drei Reaktionen, sind Zwei-Schritt-Reaktionen, die als Zwischenprodukt Alanin bzw Aspartat erzeugen. Wir nehmen aber an, das die Menge dieser Zwischenprodukte immer konstant ist und gelangen - wenn wir andere Enzyme sowie  $H_2O$  außer Acht lassen - zu folgenden Reaktionsgleichungen:



wobei *Gln* Glutamin und *Amm* Ammoniak ( $2NH_3$ ) bezeichnet.

Das Zellwachstum hängt aber nicht nur von den Stoffwechselfvorgängen ab, sondern auch von anderen Faktoren. So sind die einzelnen chemischen Vorgänge während der Stoffwechselfprozesse temperaturabhängig. Laut [Car10] haben Experimente gezeigt, dass die Temperatur auch das Zellwachstum insgesamt nicht unwesentlich beeinflusst. Die größte Wachstumsrate ergibt sich bei zirka 37° Celsius. Da unser Modell nicht temperaturabhängig ist, wird im weiteren Verlauf unserer Simulationen eine konstante Temperatur von 37° Celsius im Bioreaktor angenommen.

Ein weiterer Faktor ist die Sauerstoffkonzentration im Medium. Gibt es keine Sauerstoffzufuhr, so gibt es auch keine aerobe Zellatmung. Da die anaerobe Zellatmung wesentlich weniger Energie in Form von ATP freisetzt, schränkt dieser Fall das Zellwachstum sehr ein. Auch bei einer zu großen Konzentration von Sauerstoff stört laut [Car10] den Zellstoffwechsel. Daher wird meist versucht, eine Sauerstoffkonzentration von 5%-35% sicher zu stellen, die das Zellwachstum und die Überlebensfähigkeit der Zellen nicht einschränkt.

Neben der Sauerstoffkonzentration beeinflusst aber auch der pH-Wert das Zellwachstum. Dieser hängt hauptsächlich von der Menge an Nebenprodukten wie  $CO_2$  und Laktat ab. Sind zu viele davon vorhanden sinkt der pH-Wert und man beobachtet eine geringere Überlebensrate

der Zellen. Deswegen werden während der Zellkultivierung Bicarbonate ( $HCO_3$ ) hinzugefügt, um den pH-Wert weitgehend konstant zu halten. Da kein mathematisches Modell existiert, das Änderungen beim Zellwachstum aufgrund des pH-Wertes simuliert, und da der pH-Wert ohnehin konstant gehalten wird, verzichten wir darauf, den Einfluss des pH-Wertes zu modellieren.

## 2.2 Bioreaktor

Da die Rate der Nährstoffaufnahme und damit der Zellstoffwechsel und das Zellwachstum sehr von der Konzentration der Nährstoffe abhängt, ist es wichtig, den Bioreaktor und seine Eigenschaften genauer zu betrachten. Eine Veränderung des Systems - wie zum Beispiel eine Erhöhung der Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers im Bioreaktor - kann zu anderen Zellwachstumsraten führen.

Grundsätzlich ist ein Bioreaktor ein zylinderförmiger Behälter, in dessen Mitte sich ein Rührer befindet. Siehe Abbildung 1.2. Dieser Rührer besteht aus einem Stab, an dem meist 2-3 Impeller befestigt sind. Diese können - wie schön in Abschnitt 1.1 erwähnt - verschieden geformt sein. Je nachdem wird ein unterschiedlicher Fluss  $F : \Omega \subset \mathbb{R}^3 \mapsto \mathbb{R}^3$  induziert. Während der Zellkultivierung ist der Bioreaktor bis zu einem gewissen Füllstand mit Wasser gefüllt und Sauerstoff wird durch einen sogenannten Sparger eingeblasen, um eine konstant hohe Sauerstoffkonzentration sicher zu stellen. Sobald der Rührer zu rotieren anfängt, werden die Sauerstoffbläschen mit dem Wasser durchmischt. Dasselbe geschieht mit Nährstoffen wie Glukose oder Glutamin, wenn man diese zum Zwecke des Zellwachstums in den Bioreaktor einführt.

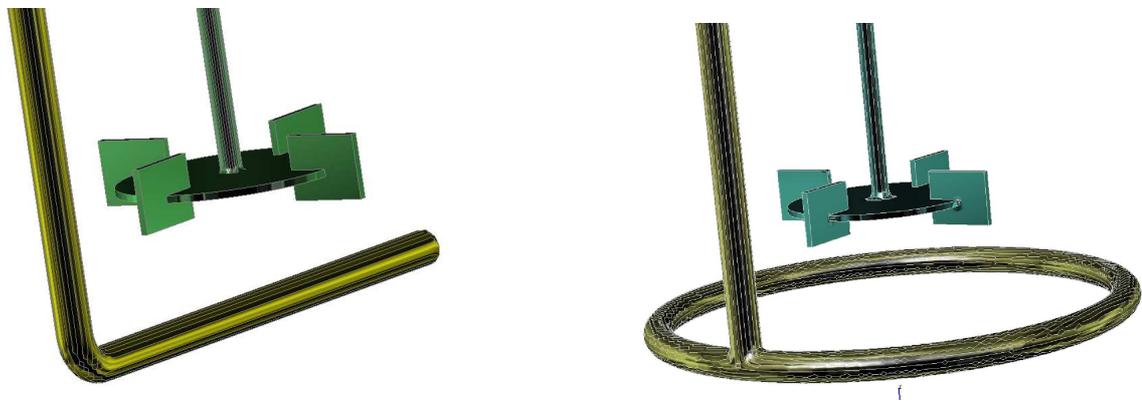


Abbildung 2.2: Vergleich eines drilled-tube spargers mit einem ring sparger. Die Löcher, wodurch Nährstoffe eingespeist werden, sind hier nicht zu sehen.

Das Einblasrohr, durch den der Einblasvorgang geschieht - im Englischen auch *sparger* genannt - kann verschiedene Formen haben. Im Wesentlichen wird zwischen einem *ring sparger* und einem *drilled-tube sparger* unterschieden. Ein ring sparger kann am besten als hohles Rohr, das sich vertikal im Bioreaktor befindet und an das unten ein hohler Torus anschließt,

beschrieben werden. An der Oberseite des Torus befinden sich einige Löcher, damit Sauerstoff eingeblasen werden kann. Diese Löcher sind meist gleichverteilt und haben einen Durchmesser von 0,5 mm - 1,0 mm. Bei einem drilled-tube sparger dagegen schließt an das vertikale Rohr ein Horizontales an, an dem sich (entweder auf der Ober- oder auf der Unterseite) in regelmäßigen Abständen Löcher befinden. Siehe Abbildung 2.2. Bei beiden Arten sind die Löcher meist gleichmäßig auf dem Rohr verteilt.

Der Rührstab wird von einem Motor angetrieben, daher ist er oben oder unten durch eine Halterung mit dem Bioreaktor verbunden. Der Fluss, den so ein rotierender Rührer erzeugt, hängt nicht nur von der Beschaffenheit der befestigten Impeller ab, sondern auch in welcher Höhe sie sich befinden. Wie schon erwähnt können die Impeller entweder einen axialen oder einen radialen Fluss induzieren. Je nachdem spricht man von Rushton Impellern oder Marine Impellern. Natürlich gibt es auch Mischvarianten. Siehe Abbildung 2.3.

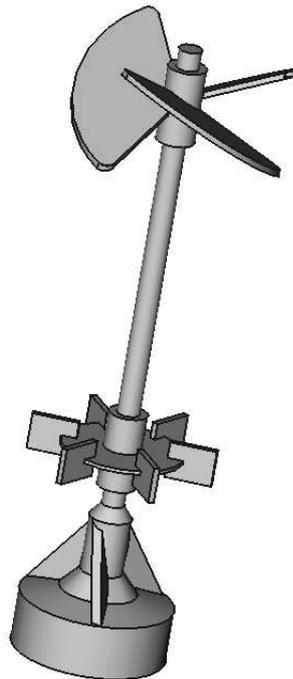


Abbildung 2.3: Ein Rührer mit einem Marine Impeller oben und einem Rushton Impeller unten.

Des Weiteren sind am Zylinder in regelmäßigen Abständen 3-4 dünne Ablenkbleche - sogenannte Baffles - angebracht. Diese dienen dazu, durch Verwirbelungen den Fluss im Wasser ungleichmäßiger werden zu lassen. Dadurch soll eine bessere Durchmischung sicher gestellt werden.

Auch die Größe des Bioreaktors spielt eine entscheidende Rolle. Der Bioreaktor, der für die Versuche in [San09] verwendet wurde, und den wir im Folgenden betrachten werden, hat ein Volumen von 20 Liter. Allerdings wurden die Experimente mit einem Arbeitsvolumen von lediglich 15L ausgeführt.

Die Umdrehungsgeschwindigkeit betrug bei den Zellwachstumsversuchen 95 Umdrehungen pro Minute (kurz: rpm - rotations per minute). Nur bei Versuchen zur Bestimmung der Mischzeit wurde die Umdrehungsgeschwindigkeit variiert. Allgemein gilt, dass bei zu hoher Umdrehungsgeschwindigkeit die Scherspannung zu groß wird und die darauf relativ empfindlichen CHO-Zellen während der Kultivierung beschädigt werden. Aus diesem Grund sind bei CHO-Zellkultivierungen - im Gegensatz zu Versuchen mit mikrobiologischen Organismen - die Umdrehungsgeschwindigkeiten mit ungefähr 50rpm bis 150rpm eher gering.

# Kapitel 3

## Einführung in CFD - Navier-Stokes-Gleichungen

Unter numerischer Strömungsmechanik (engl. Computational Fluid Dynamics - CFD) versteht man die Lösung und Analyse physikalischer Probleme, die mit Flüssigkeiten zu tun haben. Hierüber soll in diesem Kapitel eine Einführung gegeben werden. Dazu werden die physikalischen Grundlagen erläutert. Diese führen auf die Euler- bzw. Navier-Stokes Gleichungen, welche dann mit dem Programm AVL Fire gelöst werden.

### 3.1 Notation

Bevor wir uns den Erhaltungsgleichungen widmen, fassen wir kurz die wichtigsten Variablen und Schreibweisen dieses Kapitels zusammen.

Zunächst definieren wir folgende Schreibweisen, die wir im Verlauf dieses Kapitels verwenden werden.

**Definition 3.1.** Sei  $\hat{\mathbf{x}} = \begin{pmatrix} \hat{x}_1 \\ \hat{x}_2 \\ \hat{x}_3 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^3$ . Seien weiters  $v \in \mathbb{R}$ ,  $\mathbf{v}, \hat{\mathbf{v}} \in \mathbb{R}^3$  und sei  $\mathbf{V} \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$  eine symmetrische Matrix. Dann bezeichnet

- $(\mathbf{v} \cdot \hat{\mathbf{v}}) := \sum_{i=1}^3 v_i \hat{v}_i$  das innere Produkt zweier Vektoren,
- $\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} v := \begin{pmatrix} \frac{\partial v}{\partial \hat{x}_1} \\ \frac{\partial v}{\partial \hat{x}_2} \\ \frac{\partial v}{\partial \hat{x}_3} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^3$  den Gradienten,
- $\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v}^T := \begin{pmatrix} \frac{\partial v_1}{\partial \hat{x}_1} & \frac{\partial v_2}{\partial \hat{x}_1} & \frac{\partial v_3}{\partial \hat{x}_1} \\ \frac{\partial v_1}{\partial \hat{x}_2} & \frac{\partial v_2}{\partial \hat{x}_2} & \frac{\partial v_3}{\partial \hat{x}_2} \\ \frac{\partial v_1}{\partial \hat{x}_3} & \frac{\partial v_2}{\partial \hat{x}_3} & \frac{\partial v_3}{\partial \hat{x}_3} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$  den Gradienten eines transponierten Vektors,
- $\text{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v} := \sum_{i=1}^3 \frac{\partial v_i}{\partial \hat{x}_i} \in \mathbb{R}$  die Divergenz eines Vektors und

$$\bullet \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{V} := \left( \begin{array}{c} \sum_{i=1}^3 \frac{\partial \mathbf{V}_{i,1}}{\partial \hat{x}_i} \\ \sum_{i=1}^3 \frac{\partial \mathbf{V}_{i,2}}{\partial \hat{x}_i} \\ \sum_{i=1}^3 \frac{\partial \mathbf{V}_{i,3}}{\partial \hat{x}_i} \end{array} \right) \in \mathbb{R}^{3 \times 1} \text{ die Divergenz einer Matrix.}$$

Welche Größen vorkommen, wovon sie abhängig sind, ihre Bedeutung, die physikalische Einheit, in der sie gemessen werden, und wo im Kapitel eine Größe zum ersten Mal aufscheint ist in Tabelle 3.1 ersichtlich.

Variable	Bedeutung	Einheit	erstes Auftreten
$V_t \subset \Omega_t \subset \mathbb{R}^3$	Volumen	in $[\text{m}^3]$	siehe (3.2), Def. 3.7
$\mathbf{v} = \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}^3$	Geschwindigkeit	in $[\text{m s}^{-1}]$	siehe Def. 3.3
$\mathbf{V} = \mathbf{V}(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$	Matrix $v_i(t\hat{\mathbf{x}})v_j(t, \hat{\mathbf{x}})$	in $[\text{m}^2 \text{s}^{-2}]$	siehe (3.29)
$\rho = \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}$	Dichte	in $[\text{kg m}^{-3}]$	siehe Def. 3.7
$m = m(V_t) \in \mathbb{R}$	Masse	in $[\text{kg}]$	siehe Def. 3.7
$\mathbf{p} = \mathbf{p}(V_t) \in \mathbb{R}^3$	Impuls	in $[\text{kg m s}^{-1}]$	siehe Def. 3.11
$\mathbf{F} = \mathbf{F}(t) \in \mathbb{R}^3$	Kraft	in $[\text{kg m s}^{-2}]$	siehe (3.21)
$\mathbf{F}_V = \mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}^3$	Kraft pro Masse	in $[\text{m s}^{-2}]$	siehe (3.21)
$\mathbf{F}_S = \mathbf{F}_S(t, \hat{\mathbf{x}}, \mathbf{n}) \in \mathbb{R}^3$	Kraft pro Oberfläche	in $[\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-2}]$	siehe (3.21)
$p = p(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}$	Druck	in $[\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-2}]$	siehe (3.23)
$\sigma = \sigma(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$	Spannungstensor	in $[\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-2}]$	siehe Bem. 3.13
$\lambda = \text{const.} \in \mathbb{R}$	Volumensviskosität	in $[\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-1}]$	siehe Bem. 3.13
$\mu = \text{const.} \in \mathbb{R}$	Scherviskosität	in $[\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-1}]$	siehe Bem. 3.13
$\epsilon = \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}$	spez. innere Energie	in $[\text{m}^2 \text{s}^{-2}]$	siehe (3.37)
$P_S = P_S(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}$	Leistung d. inn. Kräfte	in $[\text{kg m}^2 \text{s}^{-3}]$	siehe (3.46)
$P_V = P_V(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}$	Leistung d. äuß. Kräfte	in $[\text{kg m}^2 \text{s}^{-3}]$	siehe (3.47)
$P_E = P_E(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}$	Leistung d. Energiefluss	in $[\text{kg m}^2 \text{s}^3]$	siehe (3.48)
$\mathbf{E}_S = \mathbf{E}_S(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}^3$	Energiefluss d. Oberfl.	in $[\text{kg s}^{-3}]$	siehe (3.48)
$E_{\text{tot}} = E_{\text{tot}}(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}$	totale Energie	in $[\text{kg m}^2 \text{s}^{-2}]$	siehe (3.49)
$\epsilon_{\text{tot}} = \epsilon_{\text{tot}}(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}$	spez. totale Energie	in $[\text{m}^2 \text{s}^{-2}]$	siehe (3.50)
$U \in \mathbb{R}$	innere Energie	in $[\text{kg m}^2 \text{s}^{-2}]$	siehe (3.36)
$W \in \mathbb{R}$	Arbeit	in $[\text{kg m}^2 \text{s}^{-2}]$	siehe (3.36)
$Q \in \mathbb{R}$	Wärme	in $[\text{kg m}^2 \text{s}^{-2}]$	siehe (3.36)
$V \in \mathbb{R}$	Volumen	in $[\text{m}^3]$	siehe (3.36)
$R \in \mathbb{R}$	Gaskonstante	in $[\text{m}^2 \text{s}^{-2} \text{K}^{-1}]$	siehe (3.59)
$T \in \mathbb{R}$	Temperatur	in $[\text{K}]$	siehe (3.59)
$c_v \in \mathbb{R}$	Wärmekap. b. konst. $V$	in $[\text{m}^2 \text{s}^{-2} \text{K}^{-1}]$	siehe (3.60)
$c_p \in \mathbb{R}$	Wärmekap. b. konst. $p$	in $[\text{m}^2 \text{s}^{-2} \text{K}^{-1}]$	siehe (3.61)
$\rho_\infty = \text{const.} \in \mathbb{R}$	konst. Dichte	in $[\text{kg m}^{-3}]$	siehe Def. 3.21

Tabelle 3.1: Zusammenfassung der in Kapitel 3 vorkommenden Variablen.

## 3.2 Erhaltungssätze der Kontinuumsmechanik

In diesem Abschnitt werden die Erhaltungssätze der Kontinuumsmechanik wie in [Eng02], [KL08] und [Kle12] erläutert.

In der Physik gibt es Aussagen, dass sich eine bestimmte Größe in einem kontinuierlichen Medium (wie z.B. Gas, Wasser) während eines physikalischen Prozesses nicht ändert. Diese Größen werden auch Erhaltungsgrößen genannt. Solche physikalischen Größen sind zum Beispiel Masse, Energie, Impuls, Drehimpuls oder elektrische Ladung.

Vernachlässigt man die molekulare Struktur des kontinuierlichen Mediums, so sind die Erhaltungssätze der Kontinuumsmechanik gültig. Das bedeutet, dass die verwendeten Längen um ein Vielfaches größer sind als die mittlere freie Weglänge (die Länge, die ein Teilchen durchschnittlich zurücklegt ohne dass Wechselwirkungen mit anderen Teilchen stattfinden) und dass die betrachteten Zeiten im Vergleich zu der Zeit, die durchschnittlich zwischen zwei Zusammenstößen eines Teilchens vergeht, ebenfalls sehr groß sind.

Im wesentlichen besagen die Erhaltungssätze, dass

- Masse weder erzeugt noch vernichtet wird,
- eine Impulsänderung nur durch äußere Kräfte geschieht,
- Energie weder erzeugt noch vernichtet wird.

### 3.2.1 Transportsatz von Reynolds

Eine zentrale Aussage für den Transport des Kontinuums bildet der Transportsatz von Reynolds. Für dessen Beweis benötigen wir folgenden Hilfssatz aus [Kal08].

**Lemma 3.2** (Satz über die Umkehrfunktion). *Sei  $f : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  stetig differenzierbar auf der offenen Menge  $D$ . Weiters sei  $a \in D$  und sei vorausgesetzt, dass*

$$\det df(a) \neq 0.$$

*Setze  $b := f(a)$ . Dann existieren offene Mengen  $U$  und  $V$  mit den folgenden Eigenschaften:*

(i)  $a \in U$  und  $b \in V$ .

(ii)  $f|_U$  ist eine Bijektion von  $U$  auf  $V$ .

(iii) Die inverse Abbildung  $g : V \rightarrow U$  von  $f|_U : U \rightarrow V$  ist stetig differenzierbar mit  $dg(f(x)) = df(x)^{-1}$ .

Wir gehen nun wie in [BMSR<sup>+</sup>11] vor.

Sei  $\Omega \subset \mathbb{R}^3$  ein beschränktes Gebiet und  $T > 0$ . Sei  $D := [0, T] \times \Omega$ , sei  $\overline{D} := [0, T] \times \overline{\Omega}$  und sei  $\mathbf{X} \in \mathcal{C}(\overline{D}, \mathbb{R}^3)$  eine Abbildung mit folgenden Eigenschaften:

(T1)  $\mathbf{X}(t, \cdot) : \overline{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}^3$  ist für alle  $t \in [0, T]$  injektiv.

- (T2) Die partiellen Ableitungen  $\frac{\partial \mathbf{X}}{\partial \mathbf{x}}$  nach  $\mathbf{x}$  existieren und sind stetig und beschränkt auf  $D$ .
- (T3) Es existiert ein  $\varepsilon > 0$ , sodass für die Jacobi-Matrix  $D_{\mathbf{x}}\mathbf{X}$  der partiellen Ableitungen nach  $\mathbf{x}$  gilt:  $\det D_{\mathbf{x}}\mathbf{X}(t, \mathbf{x}) > \varepsilon \quad \forall (t, \mathbf{x}) \in D$ .
- (T4) Die partielle Ableitung  $\frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t}$  existiert und ist stetig auf  $\overline{D}$ , wobei bei  $t = 0$  bzw  $t = T$  der rechts- bzw linksseitige Grenzwert betrachtet wird.

Sei eine Abbildung  $\Psi : \overline{D} \rightarrow \mathbb{R}^4$  durch

$$\Psi(t, \mathbf{x}) := (t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x}))$$

definiert. Aus (T1) folgt, dass  $\Psi$  injektiv ist. Klarerweise gilt:

$$\Psi \in \mathcal{C}(\overline{D}, \mathbb{R}^4) \cap \mathcal{C}^1((0, T) \times \Omega, \mathbb{R}^4).$$

Sei  $Q := \Psi((0, T) \times \Omega)$ . Da mit der Injektivität und Stetigkeit von  $\Psi$  gilt

$$\Psi(\overline{D}) = \overline{\Psi((0, T) \times \Omega)} = \overline{Q},$$

ist

$$\Psi : \overline{D} \rightarrow \overline{Q} \quad \text{ein Homöomorphismus.} \quad (3.1)$$

Folglich ist  $\Psi|_{(0, T) \times \Omega}$  eine offene Abbildung. Insbesondere ist  $Q$  eine offene Teilmenge von  $\mathbb{R}^4$ . Außerdem ist mit (T3) die Jacobi-Matrix  $D_{(t, \mathbf{x})}\Psi(t, \mathbf{x})$  für alle  $(t, \mathbf{x}) \in (0, T) \times \Omega$  regulär. Mit Lemma 3.2 folgt, dass  $\Psi^{-1} \in \mathcal{C}^1(Q)$  ist und dass gilt  $(D_{(t, \hat{\mathbf{x}})}\Psi^{-1})(t, \hat{\mathbf{x}}) = (D_{(t, \mathbf{x})}\Psi(t, \mathbf{x}))^{-1}$ , wobei  $(t, \mathbf{x}) = \Psi^{-1}(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad \forall (t, \hat{\mathbf{x}}) \in Q$ . Weiters ist dadurch, und mit (T2) und (T4)  $D_{(t, \hat{\mathbf{x}})}(\Psi^{-1})$  beschränkt auf  $Q$ .

Sei nun  $\Omega_t := \mathbf{X}(t, \Omega)$ . Da Projektionen und Einbettungen stetig sind, folgt aus (3.1) für alle  $t \in [0, T]$ , dass

$$\mathbf{X}(t, \cdot) : \overline{\Omega} \rightarrow \overline{\Omega}_t \quad \text{ein Homöomorphismus} \quad (3.2)$$

und  $\Omega_t$  eine offene Teilmenge von  $\mathbb{R}^3$  ist. Physikalisch betrachtet bezeichnet  $\overline{\Omega}$  das Ausgangsgebiet und  $\overline{\Omega}_t$  das Gebiet zum Zeitpunkt  $t$ . Die Abbildung  $\mathbf{X}(t, \cdot)$  gibt an, in welchem Punkt des Gebiets  $\overline{\Omega}_t$  sich ein Teilchen befindet, das im Ausgangszustand an einem gewissen Punkt in  $\overline{\Omega}$  gelegen ist.

Sei  $\mathbf{P}(t, \cdot) : \overline{\Omega}_t \rightarrow \overline{\Omega}$  die Inverse von  $\mathbf{X}(t, \cdot)$  für alle  $t \in [0, T]$ . Laut Lemma 3.2 ist die Abbildung  $\mathbf{P}(t, \cdot)$  in  $\mathcal{C}(\overline{\Omega}_t) \cap \mathcal{C}^1(\Omega_t)$  für alle  $t \in [0, T]$ . Es folgt mit (3.1) und (3.2), dass

$$\Psi^{-1} \in \mathcal{C}(\overline{Q}) \cap \mathcal{C}^1(Q) \quad (3.3)$$

für alle  $t \in [0, T]$  die Form

$$\Psi^{-1}(t, \hat{\mathbf{x}}) = (t, \mathbf{P}(t, \hat{\mathbf{x}})) \quad \forall (t, \hat{\mathbf{x}}) \in \overline{Q} \quad (3.4)$$

hat.

Da  $\frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t} \in \mathcal{C}(\overline{D})$  und  $\Psi^{-1}(\overline{Q}) = \overline{D}$  ist, können wir nun das Geschwindigkeitsfeld  $\mathbf{v}$  definieren.

**Definition 3.3.** Die Funktion  $\mathbf{v} \in \mathcal{C}(\overline{Q})$ , definiert durch

$$\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) := \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t}(\Psi^{-1}(t, \hat{\mathbf{x}})) = \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t}(t, \mathbf{P}(t, \hat{\mathbf{x}})) \quad \forall (t, \hat{\mathbf{x}}) \in \overline{Q} \quad (3.5)$$

wird Geschwindigkeitsfeld genannt. Sie kann auch wie folgt geschrieben werden:

$$\mathbf{v}(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) = \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t}(t, \mathbf{x}) \quad \forall (t, \mathbf{x}) \in \overline{D}. \quad (3.6)$$

Weiters benötigen wir die folgende Eigenschaft:

(T5) Die Ableitungen zweiter Ordnung  $\frac{\partial}{\partial t}(D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})$  sowie  $D_{\mathbf{x}}(\frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t})$  existieren und sind stetig auf  $D$ .

Laut dem Satz von Schwarz stimmen sie daher auf  $D$  überein. Mit (T5) existiert

$$\begin{aligned} D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) &\stackrel{(3.5)}{=} D_{\hat{\mathbf{x}}}\left(\frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t}(\Psi^{-1}(t, \hat{\mathbf{x}}))\right) \\ &\stackrel{\text{Kettenregel}}{=} D_{\hat{\mathbf{x}}}\left(\frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t}\right)(\Psi^{-1}(t, \hat{\mathbf{x}})) \cdot D_{\hat{\mathbf{x}}}\Psi^{-1}(t, \hat{\mathbf{x}}) \end{aligned}$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}})$ , für die  $\Psi^{-1}(t, \hat{\mathbf{x}}) \in D$  ist.

Das bedeutet,  $D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}$  existiert für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in Q^{[0,T]} := Q \cup (\{0\} \times \Omega_0) \cup (\{T\} \times \Omega_T)$  und ist wegen (3.3) auf  $Q$  stetig.

Außerdem erhält man mit der Vertauschbarkeit der Differentiale in (T5) analog zu obiger Rechnung, dass

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial}{\partial t}(D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})\right)(t, \mathbf{x}) &\stackrel{(T5)}{=} D_{\mathbf{x}}\left(\frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t}(t, \mathbf{x})\right) \\ &\stackrel{(3.6)}{=} D_{\mathbf{x}}(\mathbf{v}(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x}))) \\ &\stackrel{\text{Kettenregel}}{=} (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})(t, \mathbf{x}) \end{aligned} \quad (3.7)$$

für alle  $(t, \mathbf{x}) \in D$ . Man beachte, dass die rechte Seite von (3.7) aus einer Matrix-Matrix-Multiplikation besteht. Für einen Eintrag  $(\frac{\partial}{\partial t}(D_{\mathbf{x}}\mathbf{X}))_{i,j}(t, \mathbf{x})$  der  $3 \times 3$ -Matrix auf der linken Seite der Gleichung folgt daher:

$$\left(\frac{\partial}{\partial t}(D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})\right)_{i,j}(t, \mathbf{x}) = \sum_{k=1}^3 (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{i,k}(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{k,j}(t, \mathbf{x}) \quad (3.8)$$

für alle  $(t, \mathbf{x}) \in D$ . Für die die Zeitableitung der Determinante dieser Matrix gilt folgende Rechenregel.

**Satz 3.4** (Satz von Liouville). *Mit obiger Notation gilt für alle  $(t, \mathbf{x}) \in D$ :*

$$\left(\frac{\partial}{\partial t}(\det D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})\right)(t, \mathbf{x}) = (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) \cdot (\det D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})(t, \mathbf{x}). \quad (3.9)$$

*Beweis.* Sei  $(t, \mathbf{x}) \in D$ . Mit der Definition der Determinante und (3.8) gilt

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t}(\det D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})(t, \mathbf{x}) &= \left(\frac{\partial}{\partial t} \left(\sum_{\sigma \in S_3} \operatorname{sgn}(\sigma) \prod_{i=1}^3 (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{i,\sigma(i)}\right)\right)(t, \mathbf{x}) \\
&= \left(\sum_{\sigma \in S_3} \operatorname{sgn}(\sigma) \frac{\partial}{\partial t} \left(\prod_{i=1}^3 (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{i,\sigma(i)}\right)\right)(t, \mathbf{x}) \\
&\stackrel{\text{Produktregel}}{=} \left(\sum_{\sigma \in S_3} \operatorname{sgn}(\sigma) \frac{\partial}{\partial t} \left((D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{1,\sigma(1)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(2)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(3)}\right)\right) \\
&\quad + (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{1,\sigma(1)} \cdot \frac{\partial}{\partial t} \left((D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(2)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(3)}\right) \\
&\quad + (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{1,\sigma(1)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(2)} \cdot \frac{\partial}{\partial t} \left((D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(3)}\right)(t, \mathbf{x}) \\
&\stackrel{(3.8)}{=} \left(\sum_{\sigma \in S_3} \operatorname{sgn}(\sigma) \left(\sum_{k=1}^3 (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{1,k} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{k,\sigma(1)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(2)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(3)}\right)\right) \\
&\quad + (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{1,\sigma(1)} \cdot \left(\sum_{k=1}^3 (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{2,k} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{k,\sigma(2)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(3)}\right) \\
&\quad + (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{1,\sigma(1)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(2)} \cdot \left(\sum_{k=1}^3 (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{3,k} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{k,\sigma(3)}\right)(t, \mathbf{x}).
\end{aligned}$$

Durch Aufspalten der inneren Summen ergibt sich

$$\begin{aligned}
&= \left(\sum_{\sigma \in S_3} \operatorname{sgn}(\sigma) (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{1,1} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{1,\sigma(1)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(2)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(3)}\right) \\
&\quad + (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{1,\sigma(1)} \cdot (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{2,2} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(2)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(3)} \\
&\quad + (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{1,\sigma(1)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(2)} \cdot (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{3,3} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(3)}(t, \mathbf{x}) \\
&+ \left(\sum_{\sigma \in S_3} \operatorname{sgn}(\sigma) \left(\sum_{k=2}^3 (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{1,k} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{k,\sigma(1)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(2)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(3)}\right)\right) \\
&+ \sum_{\sigma \in S_3} \operatorname{sgn}(\sigma) (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{1,\sigma(1)} \cdot \left(\sum_{k=1,3} (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{2,k} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{k,\sigma(2)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(3)}\right) \\
&+ \sum_{\sigma \in S_3} \operatorname{sgn}(\sigma) (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{1,\sigma(1)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(2)} \cdot \left(\sum_{k=2}^3 (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{3,k} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{k,\sigma(3)}\right)(t, \mathbf{x}).
\end{aligned}$$

Die letzten 3 dieser 4 Summanden können wir wegen der Symmetrie der symmetrischen Gruppe  $S_3$  jeweils zu 0 umformen. Aus Symmetriegründen reicht es, diese Eigenschaft nur

für den ersten dieser 3 Summanden zu zeigen.

$$\begin{aligned}
& \sum_{\sigma \in S_3} \operatorname{sgn}(\sigma) \left( \sum_{k=2}^3 (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{1,k} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{k,\sigma(1)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(2)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(3)} \right) \\
&= \sum_{\sigma \in S_3} \operatorname{sgn}(\sigma) (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{1,2} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(1)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(2)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(3)} \\
& \quad + \sum_{\sigma \in S_3} \operatorname{sgn}(\sigma) (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{1,3} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(1)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{2,\sigma(2)} \cdot (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{3,\sigma(3)}.
\end{aligned}$$

Da es zu jedem  $\sigma \in S_3$  und  $k \in \{2, 3\}$  genau ein  $\tilde{\sigma} \neq \sigma \in S_3$  mit  $\operatorname{sgn}(\tilde{\sigma}) = -\operatorname{sgn}(\sigma)$  gibt, sodass  $\sigma(1) = \tilde{\sigma}(k)$  und  $\sigma(k) = \tilde{\sigma}(1)$  ist, sind sowohl der erste als auch der zweite Term in obiger Gleichung gleich 0. Daher folgt mit einer einfachen Umformung des ersten der 4 Summanden, dass

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t} (\det D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})(t, \mathbf{x}) &= ((D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{1,1} + (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{2,2} + (D_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})_{3,3}) \cdot \left( \sum_{\sigma \in S_3} \operatorname{sgn}(\sigma) \prod_{i=1}^3 (D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})_{i,\sigma(i)} \right)(t, \mathbf{x}) \\
&= (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) \cdot (\det D_{\mathbf{x}}\mathbf{X})(t, \mathbf{x}) \quad \forall (t, \mathbf{x}) \in D,
\end{aligned}$$

was (3.9) beweist.  $\square$

Um den Transportsatz von Reynolds beweisen zu können, benötigen wir noch folgende Annahme:

(T6) Für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in Q$  ist  $\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})$  beschränkt.

**Satz 3.5** (Transportsatz von Reynolds). *Wie schon im Verlauf dieses Abschnitts sei  $\Omega \in \mathbb{R}^3$  ein beschränktes Gebiet und  $T > 0$ . Sei ebenso  $\bar{D} := [0, T] \times \bar{\Omega}$  und  $\mathbf{X} \in \mathcal{C}(\bar{D}, \mathbb{R}^3)$  eine Abbildung, die die Annahmen (T1)-(T6) erfüllt, wobei  $\mathbf{v}$  wie in Definition 3.3 definiert ist. Sei  $\Psi(t, \mathbf{x}) := (t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x}))$  und  $Q := \Psi((0, T) \times \Omega)$ . Sei  $\sigma \in L^\infty(\Omega)$  und  $\bar{\sigma}$  auf  $\Psi([0, T] \times \Omega)$  durch  $\bar{\sigma}(t, \hat{\mathbf{x}}) := \sigma(\mathbf{x})$ , wobei  $\hat{\mathbf{x}} := \mathbf{X}(t, \mathbf{x})$ .*

*Sei  $\phi \in \mathcal{C}(\bar{Q}) \cap \mathcal{C}^1(Q)$ , sodass die partiellen Ableitungen  $\frac{\partial \phi}{\partial x_i}, i = 1, \dots, 3$  und  $\frac{\partial \phi}{\partial t}$  auf  $Q$  beschränkt sind. Dann gilt für Lebesgue-messbare Mengen  $V \subset \Omega$  und für alle  $t \in (0, T)$ , dass*

$$\frac{d}{dt} \int_{V_t} \phi(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} = \int_{V_t} \frac{\partial \phi}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}\phi)(t, \hat{\mathbf{x}}) \cdot \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \phi(t, \hat{\mathbf{x}}) (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad (3.10)$$

wobei  $V_t := \mathbf{X}(t, V)$ .

*Beweis.* Sei  $V \subset \Omega$  und  $t \in [0, T]$ . Mit  $V$  ist auch  $V_t := \mathbf{X}(t, V)$  eine Lebesgue-messbare Menge. Mit dem Transformationssatz erhält man, dass

$$\frac{d}{dt} \int_{V_t} \phi(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} = \frac{d}{dt} \int_V \phi(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) \det D_{\mathbf{x}}\mathbf{X}(t, \mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad \forall t \in [0, T].$$

Laut Voraussetzung sind für alle  $(t, \mathbf{x}) \in (0, T) \times \Omega$  die Terme  $\frac{\partial \phi}{\partial t}$  und  $\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \phi$  beschränkt, laut (T2), (T4) und (T6) sind auch  $\det D_{\mathbf{x}} \mathbf{X}$ ,  $\frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t}$  und  $\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v}$  beschränkt. Daher kann mit dem Satz von der beschränkte Konvergenz die Zeitableitung in das Integral hineingezogen werden, und es ergibt sich mit Satz 3.4

$$\begin{aligned}
&= \int_V \frac{d}{dt} (\phi(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) \det D_{\mathbf{x}} \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) d\mathbf{x} \\
&\stackrel{\text{Produktregel}}{=} \int_V \frac{d}{dt} (\phi(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x}))) \det D_{\mathbf{x}} \mathbf{X}(t, \mathbf{x}) \\
&\quad + \phi(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) \frac{d}{dt} (\det D_{\mathbf{x}} \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) d\mathbf{x} \\
&\stackrel{\text{Kettenregel}}{=} \int_V \left( \frac{\partial \phi}{\partial t}(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) + \nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \phi(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t}(t, \mathbf{x}) \right) \cdot \det D_{\mathbf{x}} \mathbf{X}(t, \mathbf{x}) \\
&\quad + \phi(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) \frac{d}{dt} (\det D_{\mathbf{x}} \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) d\mathbf{x} \\
&\stackrel{(3.9)}{=} \int_V \left( \frac{\partial \phi}{\partial t}(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) + \nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \phi(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t}(t, \mathbf{x}) \right) \cdot \det D_{\mathbf{x}} \mathbf{X}(t, \mathbf{x}) \\
&\quad + \phi(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v})(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) \cdot \det D_{\mathbf{x}} \mathbf{X}(t, \mathbf{x}) d\mathbf{x} \\
&= \int_V \left( \frac{\partial \phi}{\partial t}(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) + \nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \phi(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t}(t, \mathbf{x}) \right. \\
&\quad \left. + \phi(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v})(t, \mathbf{X}(t, \mathbf{x})) \right) \cdot \det D_{\mathbf{x}} \mathbf{X}(t, \mathbf{x}) d\mathbf{x} \\
&= \int_{V_t} \frac{\partial \phi}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \phi)(t, \hat{\mathbf{x}}) \cdot \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \phi(t, \hat{\mathbf{x}}) (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}},
\end{aligned}$$

wobei die letzte Gleichheit mit (3.6) und dem Transformationssatz folgt.  $\square$

**Bemerkung 3.6.** Laut [BMSR<sup>+</sup>11, Bemerkung 2] lässt sich (3.10) auch für  $t = 0$  und  $t = T$  zeigen, falls die ersten Ableitungen von  $\phi \in \mathcal{C}(\overline{Q})$  nicht nur auf  $Q = \Psi((0, T) \times \Omega)$ , sondern auf  $\Psi([0, T] \times \Omega)$  stetig und beschränkt sind.  $\square$

### 3.2.2 Massenerhaltung

In diesem Abschnitt werden wir die Massenerhaltungs- oder Kontinuitätsgleichung herleiten. Sie lautet:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0 \tag{3.11}$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega)$ .

Sei  $T > 0$ . Zu einem gegebenen Zeitpunkt  $t \in [0, T]$  ist die Masse  $m$  eines Kontinuums - gegeben in der physikalischen Einheit [kg] - definiert als das Integral seiner Dichte  $\rho(t, \hat{\mathbf{x}})$  (in  $[\text{kg m}^{-3}]$ ) über das Volumen  $V_t$  (in  $[\text{m}^3]$ ), das die Masse zu dem Zeitpunkt einnimmt.

**Definition 3.7.** Sei mit den Definitionen aus Abschnitt 3.2.1 die Dichte des Kontinuums  $\rho \in \mathcal{C}(\bar{Q}) \cap \mathcal{C}^1(Q)$  und das Volumen  $V_t := \mathbf{X}(t, V)$ , wobei  $V \subset \Omega$ . Dann ist die Masse  $m$  durch

$$m(V_t) := \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad (3.12)$$

definiert.

Der Erhaltungssatz für die Masse besagt nun, dass die Masse des Kontinuums über die Zeit konstant bleibt, das bedeutet, dass die zeitliche Ableitung verschwinden muss. Es gilt also

$$\frac{d}{dt} m(V_t) = 0. \quad (3.13)$$

Aus der Definition der Masse in Definition 3.7 ergibt sich mit Hilfe von Satz 3.5, also des Transportsatzes von Reynolds,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} m(V_t) &= \frac{d}{dt} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \\ &= \int_{V_t} \frac{\partial \rho}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \rho)(t, \hat{\mathbf{x}}) \cdot \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) (\text{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}}. \end{aligned} \quad (3.14)$$

Da  $\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \rho \cdot \mathbf{v} + \rho \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v} = \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v})$  ist, folgt

$$= \int_{V_t} \frac{\partial \rho}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad \forall t \in (0, T). \quad (3.15)$$

Aus (3.13) und (3.15) folgt

$$\int_{V_t} \frac{\partial \rho}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} = 0 \quad \forall t \in (0, T). \quad (3.16)$$

Da das Volumen  $V$  bzw.  $V_t$  des Kontinuums in Gleichung (3.16) beliebig gewählt werden kann, verschwindet der Integrand in (3.16) und es gilt

$$\frac{\partial \rho}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0 \quad \forall (t, \hat{\mathbf{x}}) \in Q. \quad (3.17)$$

Das ist aber Gleichung (3.11), die auch Massenerhaltungsgleichung oder Kontinuitätsgleichung in konservativer Form genannt wird.

Analog dazu ergibt sich mit dem totalen Differential  $\frac{d\rho}{dt} = \frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \rho \cdot \frac{d\hat{\mathbf{x}}}{dt}$  eingesetzt in (3.14) die nichtkonservative Form

$$\frac{d\rho}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0 \quad \forall (t, \hat{\mathbf{x}}) \in Q. \quad (3.18)$$

der Kontinuitätsgleichung.

**Bemerkung 3.8.** Falls die Forderungen aus Bemerkung 3.6 erfüllt sind, folgt, dass die Kontinuitätsgleichung (3.17) sowie (3.18) für alle für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega)$  gilt.  $\square$

Mit Bemerkung 3.8 folgt die Gültigkeit von Gleichung (3.11).

**Bemerkung 3.9.** Eine andere (“physikalischere“) Herleitung für die Kontinuitätsgleichung (3.11) ist in [Kle12] gegeben. Diese beruht auf einer Sichtweise eines (beliebigen), festen Volumens  $V_0 \subset \Omega$ , in dem die Veränderung der Masse  $\frac{d}{dt}m(t, \mathbf{x})$  aufgrund der Massenerhaltung gleich dem Fluss der Masse  $\rho(t, \mathbf{x})\mathbf{v}(t, \mathbf{x})$  durch den Rand des Gebiets  $\partial V_0$  sein muss. (Hierbei bezeichnet  $\mathbf{v}(t, \mathbf{x})$  den Geschwindigkeitsvektor am Punkt  $\mathbf{x}$  eines Teilchens zum Zeitpunkt  $t$ .) Es ist also für festes  $t \in [0, T]$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}m(t, \mathbf{x}) &= \frac{d}{dt} \int_{V_0} \rho(t, \mathbf{x}) d\mathbf{x} \\ &= \int_{\partial V_0} \frac{\partial \rho}{\partial t}(t, \mathbf{x}) d\mathbf{x} \\ &\stackrel{\text{Physik}}{=} - \int_{V_0} \rho(t, \mathbf{x})\mathbf{v}(t, \mathbf{x}) \cdot \mathbf{n} dS, \end{aligned}$$

wobei  $\mathbf{n}$  den äußeren Normalvektor bezeichnet. Mit dem Satz von Gauß ergibt sich dann

$$= - \int_{V_0} \operatorname{div}_{\mathbf{x}}(\rho(t, \mathbf{x})\mathbf{v}(t, \mathbf{x})) d\mathbf{x}.$$

Da das Volumen  $V_0$  beliebig gewählt werden kann, folgt die Kontinuitätsgleichung

$$\frac{\partial \rho}{\partial t}(t, \mathbf{x}) + \operatorname{div}_{\mathbf{x}}(\rho\mathbf{v})(t, \mathbf{x}) = 0 \quad \forall (t, \mathbf{x}) \in [0, T] \times \Omega$$

$\square$

**Bemerkung 3.10.** Die Sichtweise (eines für jedes  $t$  festen Standortes) in Bemerkung 3.9 wird auch Euler’sche Sichtweise genannt, während die Behandlung desselben Problems (als mitreisender Beobachter) in  $Q$  mit Koordinaten in  $[0, T] \times \Omega$  als Lagrange’sche Sichtweise bezeichnet wird.  $\square$

### 3.2.3 Impulserhaltung

In diesem Abschnitt leiten wir die Impulserhaltungsgleichung her. Sie lautet:

$$\frac{\partial(\rho\mathbf{v})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{V} - \sigma)(t, \hat{\mathbf{x}}) = \rho(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) - \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}p(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.19)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega)$ .

Wie in Abschnitt 3.2.2 sei  $T > 0$ . Zu einem gegebenen Zeitpunkt  $t \in [0, T]$  ist der Impuls  $\mathbf{p} \in \mathbb{R}^3$  eines Kontinuums - gegeben in der physikalischen Einheit  $[\text{kg m s}^{-1}]$  - definiert als das Integral von der Dichte  $\rho(t, \hat{\mathbf{x}})$  multipliziert mit der Geschwindigkeit  $\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})$  (aus Definition 3.3) über das Volumen  $V_t$ , das das Kontinuum zu dem Zeitpunkt einnimmt.

**Definition 3.11.** Sei wie in Abschnitt 3.2.2 die Dichte des Kontinuums  $\rho \in \mathcal{C}(\bar{Q}) \cap \mathcal{C}^1(Q)$  und das Volumen  $V_t := \mathbf{X}(t, V)$ , wobei  $V \subset \Omega$ . Dann ist der Impuls  $\mathbf{p}(V_t)$  im Bereich  $(V_t)$  durch

$$\mathbf{p}(V_t) := \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})d\hat{\mathbf{x}} \quad (3.20)$$

definiert.

**Bemerkung 3.12.** Die Definition des Impulses  $\mathbf{p}$  in (3.20) geht insofern mit der Physik einher, da in der Newton'schen Mechanik  $\mathbf{p} = m\mathbf{v}$  gilt.  $\square$

Das zweite Newton'sche Gesetz besagt, dass eine Veränderung der Geschwindigkeit eines Körpers nur durch eine einwirkende Kraft herbeigeführt werden kann. Das bedeutet, dass die Veränderung des Impulses in einem Gebiet gleich den äußeren Kräften auf das Gebiet sein muss.

Diese Kräfte  $\mathbf{F}(t) \in \mathbb{R}^3$  - gegeben in  $[\text{kg m s}^{-2}]$  können in Kräfte  $\mathbf{F}_S$ , die auf die Oberfläche einwirken, und in Kräfte  $\rho\mathbf{F}_V$ , die auf das Volumen wirken, aufgeteilt werden. Hierbei ist  $\mathbf{F}_S$  (in  $[\text{kg m}^{-1}\text{s}^{-2}]$ ) eine Kraft pro Flächeneinheit und  $\mathbf{F}_V$  (in  $[\text{m s}^{-2}]$ ) eine Kraft pro Masseneinheit. Die Gesamtkraft  $\mathbf{F}$ , die auf ein Kontinuum im Bereich  $V_t$  wirkt, ist also durch

$$\mathbf{F}(V_t) := \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}})d\hat{\mathbf{x}} + \int_{\partial V_t} \mathbf{F}_S(t, \hat{\mathbf{x}}, \mathbf{n})dS \quad (3.21)$$

gegeben.

Die Oberflächenkraft  $\mathbf{F}_S$  muss nicht nur normal auf die Oberfläche  $\partial V_t$  wirken, wie das bei Druck  $p$  (der nur senkrecht auf die Oberfläche wirkt) der Fall ist, wo  $\mathbf{F}_S(t, \hat{\mathbf{x}}, \mathbf{n}) = -p(t, \mathbf{x})\mathbf{n}$  gilt. (Das negative Vorzeichen entsteht dadurch, dass der Druck entgegen der Flächennormale wirkt.) Durch Viskosität (Zähflüßigkeit) des Kontinuums entstehen innere Spannungen, die durch den Cauchy'schen Spannungstensor  $\sigma(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$  ausgedrückt werden. Der  $(i, j)$ -te Eintrag  $\sigma_{i,j}$  des Spannungstensors bezeichnet dabei die  $j$ -te Komponente der Kraft, die auf das Oberflächenstück mit Normale in Richtung  $x_i$  wirkt. Siehe dazu Abbildung 3.1.

**Bemerkung 3.13.** Aus physikalischen Gründen ist der Spannungstensor symmetrisch, d.h. es gilt  $\sigma = \sigma^T$ . Außerdem ist er nur von der Ableitung der Geschwindigkeit abhängig und translations- sowie rotationsinvariant. Aus diesen Forderungen folgt, dass

$$\sigma(t, \hat{\mathbf{x}}) = \lambda(\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}))E_3 + \mu(\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}^T(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}^T(t, \hat{\mathbf{x}}))^T), \quad (3.22)$$

wobei  $E_3$  die Einheitsmatrix in  $\mathbb{R}^3$ ,  $\lambda$  die Volumensviskositätskonstante und  $\mu$  die Scherviskositätskonstante bezeichnet, eine allgemeine Form des Spannungstensors darstellt. Handelt es sich beim Kontinuum um ein inkompressibles Fluid, so ist  $\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0$  und die Volumensviskosität verschwindet.  $\square$

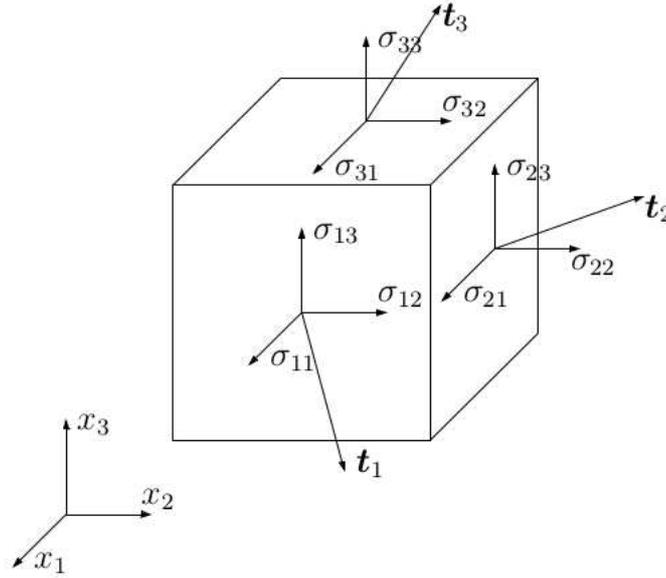


Abbildung 3.1: Graphische Darstellung der Einträge des Spannungstensors  $\sigma(t, \hat{\mathbf{x}})$ . Die Komponenten sind hier auf der Oberfläche eines infinitesimal kleinen Volumenelements dargestellt. Der erste Index beschreibt die Normale des Oberflächenstücks, der zweite die Richtung, in die die Kraft wirkt. Aus [Eng02].

Weil die Gesamtkraft aus Druck und inneren Spannungen besteht, gilt

$$\mathbf{F}_S(t, \hat{\mathbf{x}}, \mathbf{n}) = -p(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{n} + \sigma(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{n}$$

und damit

$$\int_{\partial V_t} \mathbf{F}_S(t, \hat{\mathbf{x}}, \mathbf{n}) dS = \int_{\partial V_t} -p(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{n} + \sigma(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{n} dS.$$

Mit dem Satz von Gauß wird daraus

$$= \int_{V_t} -\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}p(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\sigma(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad (3.23)$$

Mit (3.20), (3.21) und (3.23) lässt sich das zweite Newton'schon Gesetz als

$$\frac{d}{dt} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} = \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) - \nabla_{\hat{\mathbf{x}}} p(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \sigma(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}}. \quad (3.24)$$

für alle  $t \in [0, T]$  schreiben. Wir wenden nun auf jede Zeile der vektorwertigen linken Seite von (3.24) Satz 3.5, also den Transportsatz von Reynolds, an. Das ergibt für alle  $t \in (0, T)$ , dass

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) v_i(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} &= \int_{V_t} \frac{\partial(\rho v_i)}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho v_i)(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ &\quad + (\rho v_i)(t, \hat{\mathbf{x}}) (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad \text{für } i = 1, \dots, 3, \end{aligned} \quad (3.25)$$

was zu

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} &= \int_{V_t} \frac{\partial(\rho \mathbf{v})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v}^T)(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ &\quad + (\rho \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad \forall t \in (0, T) \end{aligned} \quad (3.26)$$

äquivalent ist. Man beachte dabei, dass  $\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v}^T)(t, \hat{\mathbf{x}})$  eine Matrix mit den Einträgen

$$(\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v}^T)(t, \hat{\mathbf{x}}))_{i,j} = \frac{\partial(\rho v_j)}{\partial x_i}(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad \forall i, j \in \{1, \dots, 3\}$$

ist. Mit der Produktregel gilt

$$\begin{aligned} &= \int_{V_t} \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) + \frac{\partial \rho}{\partial t} \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v}^T)(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ &\quad + (\rho \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad \forall t \in (0, T). \end{aligned}$$

Da  $\rho(t, \hat{\mathbf{x}}) (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) = \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) - \nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \cdot \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})$  folgt für alle  $t \in (0, T)$

$$\begin{aligned} &= \int_{V_t} \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) + \left( \frac{\partial \rho}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) \right) \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ &\quad - (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \cdot \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})) \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v}^T)(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}}. \end{aligned}$$

Laut (3.11) ist  $\frac{\partial \rho}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0$  für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in Q$ . Daraus folgt

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} &= \int_{V_t} \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v}^T)(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ &\quad - \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad \forall t \in (0, T). \end{aligned}$$

Da  $(\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v}^T)(t, \hat{\mathbf{x}}))^T = \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}))^T + \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v}^T(t, \hat{\mathbf{x}}))^T$  ist, folgt insgesamt

$$\frac{d}{dt} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} = \int_{V_t} \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) + \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v}^T(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad \forall t \in (0, T). \quad (3.27)$$

**Bemerkung 3.14.** Wie eine einfache Rechnung zeigt, kann in (3.27) mit der Notation

$\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x_1} \\ \frac{\partial}{\partial x_2} \\ \frac{\partial}{\partial x_3} \end{pmatrix}$  anstatt der Matrix-Vektor-Multiplikation  $(\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}^T(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})$  vereinfacht auch

$(\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}})\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})$ , wobei das innere Produkt  $(\mathbf{v} \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}) = \begin{pmatrix} v_1 \frac{\partial}{\partial x_1} \\ v_2 \frac{\partial}{\partial x_2} \\ v_3 \frac{\partial}{\partial x_3} \end{pmatrix}$  auf den Vektor  $\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})$

„angewandt“ wird, geschrieben werden.  $\square$

Mit Bemerkung 3.14 und mit Hilfe des totalen Differentials  $\frac{d\mathbf{v}}{dt} = \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + (\mathbf{v} \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}})\mathbf{v}$  lässt sich (3.27) auch als

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})d\hat{\mathbf{x}} &= \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}})\left(\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + (\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}})\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})\right)d\hat{\mathbf{x}} \\ &= \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}})\frac{d\mathbf{v}}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}})d\hat{\mathbf{x}} \quad \forall t \in (0, T) \end{aligned} \quad (3.28)$$

schreiben.

Sei  $\mathbf{V}_{i,j}(t, \hat{\mathbf{x}}) = \mathbf{v}_i(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{v}_j(t, \hat{\mathbf{x}})$ . Dann gilt  $(\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{v}^T)(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\rho\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}})(\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) = \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{V})(t, \hat{\mathbf{x}})$ , wobei die Divergenz der symmetrischen Matrix  $\mathbf{V}$  ein Vektor aus  $\mathbb{R}^{3 \times 1}$  ist, der spaltenweise berechnet wird. Damit kann man (3.26) zu

$$\frac{d}{dt} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})d\hat{\mathbf{x}} = \int_{V_t} \frac{\partial(\rho\mathbf{v})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{V})(t, \hat{\mathbf{x}})d\hat{\mathbf{x}} \quad \forall t \in (0, T) \quad (3.29)$$

umformen.

**Bemerkung 3.15.** Analog zu Bemerkung 3.8 gilt auch hier, dass falls die Forderungen aus Bemerkung 3.6 erfüllt sind, folgt, dass Gleichungen (3.26)–(3.29) für alle  $t \in [0, T]$  gelten.  $\square$

Mit Bemerkung 3.15, (3.24) und (3.28) (bzw. (3.29)) lässt sich das zweite Newton'sche Gesetz wie folgt anschreiben. Es gilt

$$\begin{aligned} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}})\frac{d\mathbf{v}}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}})d\hat{\mathbf{x}} \\ = \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) - \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}p(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\sigma(t, \hat{\mathbf{x}})d\hat{\mathbf{x}} \end{aligned} \quad (3.30)$$

bzw. äquivalent dazu

$$\begin{aligned} \int_{V_t} \frac{\partial(\rho\mathbf{v})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{V})(t, \hat{\mathbf{x}})d\hat{\mathbf{x}} \\ = \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) - \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}p(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\sigma(t, \hat{\mathbf{x}})d\hat{\mathbf{x}} \end{aligned} \quad (3.31)$$

für alle  $t \in [0, T]$ .

Da (3.30) und (3.31) für beliebige Volumen  $V_t$  gelten, fallen die Integrale weg und wir erhalten die Impulserhaltungsgleichung in nichtkonservativer Form

$$\frac{d\mathbf{v}}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) - \frac{1}{\rho}(t, \hat{\mathbf{x}})\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\sigma(t, \hat{\mathbf{x}}))(t, \hat{\mathbf{x}}) = \mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) - \frac{1}{\rho}(t, \hat{\mathbf{x}})\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}p(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.32)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega)$ , sowie in konservativer Form

$$\frac{\partial(\rho\mathbf{v})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{V} - \sigma)(t, \hat{\mathbf{x}}) = \rho(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) - \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}p(t, \hat{\mathbf{x}})$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega)$ . Das ist genau Gleichung (3.19).

**Bemerkung 3.16.** Sei folgende Eigenschaft von  $\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})$  gefordert

(T7) Die zweiten partiellen Ableitungen nach  $\hat{\mathbf{x}}$  von  $\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})$  existieren und sind stetig auf  $\overline{Q}$ .

Dann ist mit (3.22) aus Bemerkung 3.13 die Divergenz des Spannungstensors

$$\begin{aligned} \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\sigma(t, \hat{\mathbf{x}})) &= \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\lambda(\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}))E_3) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\mu\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}^T(t, \hat{\mathbf{x}})) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\mu(\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}^T(t, \hat{\mathbf{x}}))^T) \\ &= \lambda\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})) + \mu(\Delta_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})) + \mu\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})) \\ &= \mu(\Delta_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})) + (\mu + \lambda)\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})), \end{aligned} \quad (3.33)$$

wobei die Divergenz einer Matrix spaltenweise berechnet wird und  $\Delta_{\hat{\mathbf{x}}}$  den Laplace-Operator bezeichnet.  $\square$

**Bemerkung 3.17.** Mit (3.19) und (3.33) ergibt sich folgende Form der Impulserhaltungsgleichung

$$\begin{aligned} \frac{\partial(\rho\mathbf{v})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{V})(t, \hat{\mathbf{x}}) - \mu(\Delta_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})) + (\mu + \lambda)\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})) + \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}p(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ = \rho(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) \end{aligned} \quad (3.34)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega)$ .  $\square$

### 3.2.4 Energieerhaltung

In diesem Abschnitt leiten wir die Energieerhaltungsgleichung her. Sie lautet:

$$\frac{\partial(\rho\epsilon_{\text{tot}})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\epsilon_{\text{tot}}\mathbf{v} - \sigma\mathbf{v} + p\mathbf{v} + \mathbf{E}_S)(t, \hat{\mathbf{x}}) = \rho(t, \hat{\mathbf{x}})(\mathbf{F}_V \cdot \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.35)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega)$ .

In der Physik besagt der Energieerhaltungssatz, dass die Gesamtenergie (in  $[\text{kg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-2}]$ ) in einem abgeschlossenen System konstant bleibt. Daraus abgeleitet ist der erste Hauptsatz der Thermodynamik. Laut ihm kann die innere Energie  $U$  eines Systems nur durch Arbeit  $W$  oder Transport von Wärme  $Q$  von außen verändert werden. Es gilt also für die Veränderung  $dU$  der inneren Energie

$$dU = dQ + dW.$$

Wir betrachten nun ideale Flüssigkeiten. Hier herrscht überall der gleiche Druck. Außerdem gibt es weder innere Reibung noch thermische Zustandsänderungen. Das heißt, es gilt  $dQ = 0$ . Da  $dW$  durch die Veränderung des Volumens  $dV$  multipliziert mit dem Druck  $p$  ausgedrückt werden kann, gilt

$$dU = p dV. \quad (3.36)$$

Sei  $\epsilon := U/m$  (in  $[\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-2}]$ ) die spezifische innere Energie, also die innere Energie pro Masse, welche sich zeitlich nicht verändert. Dann folgt mit  $V = m/\rho$  aus (3.36)

$$m \frac{d\epsilon}{dt} = \frac{dU}{dt} = p \frac{dV}{dt} = p \frac{d(\frac{m}{\rho})}{dt} = pm \frac{d(\frac{1}{\rho})}{dt} = mp \frac{1}{\rho^2} \frac{d\rho}{dt}.$$

Mit der Kontinuitätsgleichung (3.18) folgt daher

$$\frac{d\epsilon}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) = \frac{p}{\rho^2}(t, \hat{\mathbf{x}}) \frac{d\rho}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) \stackrel{!}{=} -\frac{p}{\rho}(t, \hat{\mathbf{x}}) \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) = -\frac{1}{\rho}(t, \hat{\mathbf{x}}) \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(p\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.37)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega)$ . Die letzte Gleichheit in (3.37) gilt, da der Druck  $p$  in idealen Flüssigkeiten ortsunabhängig ist.

Um  $\frac{d\epsilon}{dt}$  darzustellen gehen wir genau so vor wie in Abschnitt 3.2.3, um von Gleichung (3.25) zu Gleichung (3.28) zu gelangen. Mit Satz 3.5 gilt

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{V_i} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} &= \int_{V_i} \frac{\partial(\rho\epsilon)}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\epsilon)(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ &\quad + (\rho\epsilon)(t, \hat{\mathbf{x}}) (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \end{aligned} \quad (3.38)$$

für alle  $t \in (0, T)$ . Die Produktregel auf (3.38) angewendet ergibt

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{V_i} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} &= \int_{V_i} \frac{\partial\epsilon}{\partial t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) + \frac{\partial\rho}{\partial t} \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\epsilon)(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ &\quad + (\rho\epsilon)(t, \hat{\mathbf{x}}) (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad \forall t \in (0, T). \end{aligned}$$

Da  $\rho(t, \hat{\mathbf{x}}) (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) = \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) - \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}\rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \cdot \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})$  folgt für alle  $t \in (0, T)$

$$\begin{aligned} &= \int_{V_i} \frac{\partial\epsilon}{\partial t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) + \left( \frac{\partial\rho}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) \right) \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ &\quad - (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}\rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \cdot \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})) \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\epsilon)(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}}. \end{aligned}$$

Laut (3.11) ist  $\frac{\partial \rho}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0$  für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in Q$ . Daraus folgt

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} &= \int_{V_t} \frac{\partial \epsilon}{\partial t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \epsilon)(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ &\quad - (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \cdot \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})) \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}}. \end{aligned}$$

Da  $(\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \epsilon)(t, \hat{\mathbf{x}}))^T = \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}})(\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}))^T + \rho(t, \hat{\mathbf{x}})(\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}))^T$  ist, folgt insgesamt

$$\frac{d}{dt} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} = \int_{V_t} \frac{\partial \epsilon}{\partial t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) + \rho(t, \hat{\mathbf{x}})(\nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad \forall t \in (0, T). \quad (3.39)$$

Analog zu Bemerkung 3.14 lässt sich mit Hilfe des totalen Differentials  $\frac{d\epsilon}{dt} = \frac{\partial \epsilon}{\partial t} + (\mathbf{v} \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}})\epsilon$  Gleichung (3.39) auch als

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} &= \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \left( \frac{\partial \epsilon}{\partial t} + (\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}) \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}) \right) d\hat{\mathbf{x}} \\ &= \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \frac{d\epsilon}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad \forall t \in (0, T) \end{aligned} \quad (3.40)$$

schreiben.

**Bemerkung 3.18.** Analog zu Bemerkung 3.8 und Bemerkung 3.15 gilt auch hier, dass falls die Forderungen aus Bemerkung 3.6 erfüllt sind, folgt, dass Gleichungen (3.38)–(3.40) für alle  $t \in [0, T]$  gelten.  $\square$

Wendet man die Produktregel auf die rechte Seite von (3.38) an, so erhält man

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} &= \int_{V_t} \frac{\partial(\rho \epsilon)}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \epsilon)(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ &\quad + (\rho \epsilon)(t, \hat{\mathbf{x}}) (\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \end{aligned} \quad (3.41)$$

$$\stackrel{!}{=} \int_{V_t} \frac{\partial(\rho \epsilon)}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \epsilon \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad (3.42)$$

für alle  $t \in (0, T)$ .

Aus (3.41) und (3.40) ergibt sich mit Bemerkung 3.18

$$\int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \frac{d\epsilon}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} = \int_{V_t} \frac{\partial(\rho \epsilon)}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \epsilon \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad \forall t \in [0, T]. \quad (3.43)$$

Da (3.43) für beliebige Volumen  $V_t$  gilt, erhalten wir

$$\rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \frac{d\epsilon}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) = \frac{\partial(\rho \epsilon)}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \epsilon \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad \forall (t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega). \quad (3.44)$$

Zusammen mit (3.37) ergibt sich die Energieerhaltungsgleichung für ideale Fluide

$$\frac{\partial(\rho\epsilon)}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\epsilon\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) = -\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(p\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.45)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega)$ , welche noch nicht Effekte wie Viskosität oder Wärmeleitung, sondern lediglich die durch Druck entstehende inneren Kräfte miteinbezieht.

Wir betrachten nun nicht mehr ideale Fluide, sondern auch durch Viskosität (innere Reibung) und Wärmeleitung entstehende Leistungsquellen. Diese Leistungen (in  $[\text{kg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-3}]$ ) sind

- durch innere Kräfte (wie Druck und Reibung) entstehende Leistungen  $P_S$ :  
Analog zu (3.23) gilt für die durch auf die Oberfläche wirkende Kräfte wie Druck und Spannungen entstehenden Leistungen  $P_S(t, \hat{\mathbf{x}})$ , dass sie entstehen, wenn man die Kräfte  $-p(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{n} + \sigma(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{n}$  komponentenweise mit der Geschwindigkeit multipliziert, also das innere Produkt bildet:

$$P_S(t, \hat{\mathbf{x}}) = \int_{\partial V_t} -((\mathbf{v}p(t, \hat{\mathbf{x}})) \cdot \mathbf{n}) + (\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \cdot \sigma(t, \hat{\mathbf{x}})\mathbf{n})dS.$$

Mit dem Satz von Gauß wird daraus

$$= \int_{V_t} -\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(p\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\sigma\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}))d\hat{\mathbf{x}}. \quad (3.46)$$

- durch äußere Kräfte entstehende Leistungen  $P_V$ :  
Wie schon bei der Impulsgleichung (3.21) gesehen, gibt es Kräfte  $\rho\mathbf{F}_V$ , die auf ein Kontinuum im Bereich  $V_t$  wirken. Werden diese Kräfte mit der Geschwindigkeit multipliziert, so ergibt sich die durch äußere, auf das Volumen einwirkende Kräfte entstehende Leistung

$$P_V(t, \hat{\mathbf{x}}) = \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}})(\mathbf{v} \cdot \mathbf{F}_V)(t, \hat{\mathbf{x}})d\hat{\mathbf{x}}. \quad (3.47)$$

- durch äussere Energiezufuhr (wie Strahlungs- oder Wärmetransport) durch die Oberfläche entstehende Leistungen  $P_E$ :  
Sei  $\mathbf{E}_S(t, \hat{\mathbf{x}})$  (in  $[\text{kg} \text{ s}^{-3}]$ ) der Energiefluss durch die Oberfläche  $\partial V_t$ . Mit dem Satz von Gauß ist die so entstehende Leistung  $P_E(t, \hat{\mathbf{x}})$  dann durch

$$\begin{aligned} P_E(t, \hat{\mathbf{x}}) &= \int_{\partial V_t} -(\mathbf{E}_S(t, \hat{\mathbf{x}}) \cdot \mathbf{n})dS \\ &= \int_{V_t} -\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{E}_S(t, \hat{\mathbf{x}})d\hat{\mathbf{x}} \end{aligned} \quad (3.48)$$

gegeben.

Mit diesen Energiequellen verändert sich die totale Energie  $E_{\text{tot}}$  in einem Volumen  $V_t$  zu

$$E_{\text{tot}} := \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \epsilon_{\text{tot}}(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}}, \quad (3.49)$$

wobei die spezifische totale Energie  $\epsilon_{\text{tot}}$  als spezifische innere Energie plus kinetische Energie durch

$$\epsilon_{\text{tot}}(t, \hat{\mathbf{x}}) := \epsilon(t, \hat{\mathbf{x}}) + \frac{1}{2} \|\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})\|_2^2 \quad (3.50)$$

definiert ist. So ergibt sich für die Ableitung der totalen Energie nach der Zeit mit Satz 3.5

$$\begin{aligned} \frac{dE_{\text{tot}}}{dt} &= \frac{d}{dt} \int_{V_t} \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \epsilon_{\text{tot}}(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \\ &= \int_{V_t} \frac{\partial(\rho \epsilon_{\text{tot}})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\nabla_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \epsilon_{\text{tot}})(t, \hat{\mathbf{x}}))^T \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ &\quad + (\rho \epsilon_{\text{tot}})(t, \hat{\mathbf{x}}) (\text{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \\ &= \int_{V_t} \frac{\partial(\rho \epsilon_{\text{tot}})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \epsilon_{\text{tot}} \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} \quad \forall t \in (0, T). \end{aligned} \quad (3.51)$$

Analog zu Bemerkung 3.18 gilt diese Gleichung unter gewissen Voraussetzungen für alle  $t \in [0, T]$ . Da die Veränderung der totalen Energie gleich der durch die Quellen entstandenen Leistung sein muss, gilt mit (3.46) – (3.48)

$$\begin{aligned} \int_{V_t} \frac{\partial(\rho \epsilon_{\text{tot}})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \epsilon_{\text{tot}} \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}} &= P_S(t, \hat{\mathbf{x}}) + P_V(t, \hat{\mathbf{x}}) + P_E(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ &= \int_{V_t} -\text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(p \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) + \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\sigma \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})) + \rho(t, \hat{\mathbf{x}})(\mathbf{v} \cdot \mathbf{F}_V)(t, \hat{\mathbf{x}}) - \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{E}_S(t, \hat{\mathbf{x}}) d\hat{\mathbf{x}}. \end{aligned} \quad (3.52)$$

Da (3.52) für beliebige Volumina gilt, folgt die Energieerhaltungsgleichung in konservativer Form

$$\frac{\partial(\rho \epsilon_{\text{tot}})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \epsilon_{\text{tot}} \mathbf{v} - \sigma \mathbf{v} + p \mathbf{v} + \mathbf{E}_S)(t, \hat{\mathbf{x}}) = \rho(t, \hat{\mathbf{x}})(\mathbf{F}_V \cdot \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}})$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega)$ .

Um zu einer nichtkonservativen Form zu gelangen, die nur  $\epsilon_{\text{tot}}$  als Erhaltungsgröße beinhaltet, benötigen wir einige weitere Umformungen. Mit Hilfe des totalen Differentials gilt

$$\begin{aligned} \frac{d\epsilon_{\text{tot}}}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) &= \frac{\partial \epsilon_{\text{tot}}}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\mathbf{v} \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \epsilon_{\text{tot}})(t, \hat{\mathbf{x}}) \\ &= \frac{1}{\rho}(t, \hat{\mathbf{x}}) \left( \frac{\partial(\rho \epsilon_{\text{tot}})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) - \frac{\partial \rho}{\partial t} \epsilon_{\text{tot}}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \rho(\mathbf{v} \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}} \epsilon_{\text{tot}})(t, \hat{\mathbf{x}}) \right). \end{aligned}$$

Und mit der Kontinuitätsgleichung (3.11) gilt weiter

$$= \frac{1}{\rho}(t, \hat{\mathbf{x}}) \left( \frac{\partial(\rho\epsilon_{\text{tot}})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{v})\epsilon_{\text{tot}}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \rho(\mathbf{v} \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}\epsilon_{\text{tot}})(t, \hat{\mathbf{x}}) \right).$$

Mit der Energieerhaltungsgleichung (3.35) folgt

$$= \frac{1}{\rho}(t, \hat{\mathbf{x}}) \left( -\text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\epsilon_{\text{tot}}\mathbf{v} - \sigma\mathbf{v} + p\mathbf{v} + \mathbf{E}_S)(t, \hat{\mathbf{x}}) + \rho(t, \hat{\mathbf{x}})(\mathbf{F}_V \cdot \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) \right. \\ \left. + \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{v})\epsilon_{\text{tot}}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \rho(\mathbf{v} \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}\epsilon_{\text{tot}})(t, \hat{\mathbf{x}}) \right).$$

Da  $\text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\epsilon_{\text{tot}}\mathbf{v}) = \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{v})\epsilon_{\text{tot}} + (\rho\mathbf{v} \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}\epsilon_{\text{tot}})$  ist, gilt weiter

$$= \frac{1}{\rho}(t, \hat{\mathbf{x}}) \left( -\text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(-\sigma\mathbf{v} + p\mathbf{v} + \mathbf{E}_S)(t, \hat{\mathbf{x}}) + \rho(t, \hat{\mathbf{x}})(\mathbf{F}_V \cdot \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) \right). \quad (3.53)$$

Insgesamt führt (3.53) auf die Energieerhaltungsgleichung in nichtkonservativer Form

$$\frac{d\epsilon_{\text{tot}}}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \frac{1}{\rho}(t, \hat{\mathbf{x}}) \left( \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(-\sigma\mathbf{v} + p\mathbf{v} + \mathbf{E}_S)(t, \hat{\mathbf{x}}) \right) = (\mathbf{F}_V \cdot \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.54)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega)$ .

**Bemerkung 3.19.** *Die hier gegebene Formulierung der Energieerhaltungsgleichung ist nur eine unter vielen. Oft wird auch die Temperatur oder die Enthalpie anstatt der totalen Energie als abhängiger Parameter verwendet. Auf diese Formen gelangt man unter Verwendung der Zustandsgleichung. Siehe Abschnitt 3.3.1. Wir werden aber nicht näher auf diese Varianten eingehen.*  $\square$

### 3.3 Navier-Stokes Gleichungen

Nachdem Leonhard Euler 1755 die Euler-Gleichungen formuliert hatte, leiteten George Gabriel Stokes und Claude-Louis Navier Mitte des 19. Jahrhunderts (1827 bzw. 1845) unabhängig von einander die Navier-Stokes-Gleichungen her, die die Strömung eines Newton'schen Fluids (also eines Fluids mit linearem Fließverhalten, d.h. die Scherspannung ist proportional zur Schergeschwindigkeit) beschreiben.

Eigentlich bezeichnet der Terminus „Navier-Stokes-Gleichungen“ lediglich die Impulsgleichungen, doch in der Literatur werden die Impulsgleichungen zusammen mit der Kontinuitäts- und der Energieerhaltungsgleichung fast immer als Navier-Stokes-Gleichungen bezeichnet. Für inkompressible Fluide vereinfachen sich die Gleichungen, und die Energieerhaltungsgleichung wird gar nicht mehr benötigt. Siehe Abschnitt 3.3.3.

Die Euler-Gleichungen sind ein Sonderfall der Navier-Stokes-Gleichungen und beschreiben die Strömung reibungsfreier Fluide. Im Gegensatz zu den Navier-Stokes-Gleichungen werden dabei die innere Reibung sowie die Wärmeleitung vernachlässigt.

Um das Strömungsproblem zu formulieren, wird wie folgt vorgegangen:

- Durch den Massenerhaltungs-, Impulserhaltungs- und Energieerhaltungssatz wird die Strömung des Kontinuums beschrieben und die dazugehörigen Erhaltungsgleichungen formuliert.
- Da diese miteinander gekoppelten Differentialgleichungen ein Gleichungssystem mit 5 Gleichungen, aber 6 Variablen sind, sind zur Lösung dessen weitere Beziehungen notwendig. Diese sind durch sogenannte Zustandsgleichungen, wie die kalorische oder die thermische Zustandsgleichung, gegeben.
- Schlussendlich werden Anfangs- und Randbedingungen benötigt, um die Problemstellung eindeutig festzulegen.

Die physikalische Herleitung der Erhaltungsgleichungen durch die Erhaltungssätze ist in Abschnitt 3.2 ausführlich beschrieben worden. Wir wollen diese Gleichungen nun für verschiedene Fälle zusammengefasst darstellen und die dazugehörigen Zustandsgleichungen sowie Anfangs- und Randbedingungen formulieren.

### 3.3.1 Navier-Stokes Gleichungen für kompressible Fluide

Grundsätzlich gibt es zwei Arten um die Navier-Stokes-Gleichungen zu formulieren. Das sind die konservative Form, die auch Divergenzform genannt wird, und die nichtkonservative Form.

**Konservative Form** In der konservativen Form schreiben sich die Kontinuitäts-, Impuls- und Energieerhaltungsgleichung wie in (3.11), (3.19) und (3.35). Da die in den Gleichungen gesuchten Variablen die konservierenden (d.h. erhaltenen) Größen  $\rho$ ,  $\rho\mathbf{v}$  und  $\rho\epsilon_{\text{tot}}$  sind, werden diese drei Differentialgleichungen als Navier-Stokes-Gleichungen für kompressible Fluide bezeichnet.

$$\frac{\partial\rho}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0 \quad (3.55a)$$

$$\frac{\partial(\rho\mathbf{v})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\mathbf{V} - \sigma)(t, \hat{\mathbf{x}}) = \rho \mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) - \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}p(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.55b)$$

$$\frac{\partial(\rho\epsilon_{\text{tot}})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho\epsilon_{\text{tot}}\mathbf{v} - \sigma\mathbf{v} + p\mathbf{v} + \mathbf{E}_S)(t, \hat{\mathbf{x}}) = \rho (\mathbf{F}_V \cdot \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.55c)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, t] \times \Omega)$ . Gegeben sind die sogenannten „Quellterme“  $\mathbf{F}_V$ ,  $\mathbf{E}_S$ , also die Volumenkraft und die Energie durch die Oberfläche, sowie die Viskositätskonstanten  $\lambda$  und  $\mu$ , mit denen sich wie in Bemerkung 3.13 der Spannungstensor  $\sigma$  schreiben lässt. Gesucht sind neben dem Geschwindigkeitsfeld  $\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})$ , die Dichte  $\rho(t, \hat{\mathbf{x}})$  sowie die spezifische totale Energie  $\epsilon_{\text{tot}}(t, \hat{\mathbf{x}})$ . Ebenfalls gesucht ist der Druck  $p(t, \hat{\mathbf{x}})$ , der mit einer Zustandsgleichung an die totale Energie gekoppelt ist. Siehe dazu (3.62).

Die Größen  $\rho$ ,  $\rho\mathbf{v}$  und  $\rho\epsilon_{\text{tot}}$  werden auch Erhaltungsgrößen genannt. Sehr oft wird in der Literatur auch der Druck in die Spannungsmatrix  $\sigma$  miteinbezogen. Daraus ergibt sich eine

leicht vereinfachte Form für die Navier-Stokes-Gleichungen. Sei  $\bar{\sigma} := \sigma - pE_3$ , wobei  $E_3 \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$  die Einheitsmatrix bezeichnet. Dann sind die Navier-Stokes-Gleichungen durch

$$\frac{\partial \rho}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0 \quad (3.56a)$$

$$\frac{\partial(\rho \mathbf{v})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{V} - \bar{\sigma})(t, \hat{\mathbf{x}}) = \rho \mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.56b)$$

$$\frac{\partial(\rho \epsilon_{\text{tot}})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \epsilon_{\text{tot}} \mathbf{v} - \bar{\sigma} \mathbf{v} + \mathbf{E}_S)(t, \hat{\mathbf{x}}) = \rho (\mathbf{F}_V \cdot \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.56c)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, t] \times \Omega)$ . gegeben.

**Nichtkonservative Form** Die nichtkonservative Form der Navier-Stokes-Gleichungen beruht auf einer anderen Wahl der Erhaltungsgrößen. Sind  $\rho, \mathbf{v}$  und  $\epsilon_{\text{tot}}$  die abhängigen Variablen, so treten Variable als Koeffizienten vor den Divergenzen auf. Außerdem tritt die zeitliche Ableitung als totales Differential  $\frac{d}{dt} = \frac{\partial}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}$  auf, was sich als “substantielle Ableitung in einem mit  $\mathbf{v}$  mitbewegten System” interpretieren lässt. Das so aus den Gleichungen (3.18), (3.32) und (3.54) gewonnene Differentialgleichungssystem

$$\frac{d\rho}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \rho \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0 \quad (3.57a)$$

$$\frac{d\mathbf{v}}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) - \frac{1}{\rho} \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\sigma(t, \hat{\mathbf{x}}) = \mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) - \frac{1}{\rho} \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}p(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.57b)$$

$$\frac{d\epsilon_{\text{tot}}}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \frac{1}{\rho} \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(-\sigma \mathbf{v} + p \mathbf{v} + \mathbf{E}_S)(t, \hat{\mathbf{x}}) = (\mathbf{F}_V \cdot \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.57c)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, t] \times \Omega)$  wird als nichtkonservative Form der Navier-Stokes-Gleichungen bezeichnet. Da es sich hierbei nur um eine andere Schreibweise der Navier-Stokes-Gleichungen in konservativer Form (3.55) handelt, sind die gegebenen und gesuchten Größen dieselben wie in (3.55). Mit der Definition von  $\bar{\sigma}$  verändert es sich zu

$$\frac{d\rho}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \rho \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0 \quad (3.58a)$$

$$\frac{d\mathbf{v}}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) - \frac{1}{\rho} \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}\bar{\sigma}(t, \hat{\mathbf{x}}) = \mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.58b)$$

$$\frac{d\epsilon_{\text{tot}}}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \frac{1}{\rho} \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(-\bar{\sigma} \mathbf{v} + \mathbf{E}_S)(t, \hat{\mathbf{x}}) = (\mathbf{F}_V \cdot \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.58c)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, t] \times \Omega)$ .

**Zustandsgleichung** Wie schon erwähnt, werden die Navier-Stokes Gleichungen durch eine Beziehung zwischen Druck  $p$  und Energie  $\epsilon_{\text{tot}}$  aus (3.50) ergänzt. Diese Beziehung ergibt sich aus

- der thermischen Zustandsgleichung

$$p = \rho RT, \quad (3.59)$$

wobei  $T$  die Temperatur (in [K]) und  $R$  die Gaskonstante (in [ $\text{m}^2 \text{s}^{-2} \text{K}^{-1}$ ]) bezeichnet,

- der kalorischen Zustandsgleichung

$$\epsilon = c_v T, \quad (3.60)$$

wobei  $c_v$  (in [ $\text{m}^2 \text{s}^{-2} \text{K}^{-1}$ ]) die Wärmekapazität bei konstantem Volumen bezeichnet,

- und der Beziehung

$$R = c_p - c_v, \quad (3.61)$$

wobei  $c_p$  (in [ $\text{m}^2 \text{s}^{-2} \text{K}^{-1}$ ]) die Wärmekapazität bei konstantem Druck bezeichnet.

Aus (3.59) – (3.61) und (3.50) ergibt sich der Zusammenhang zwischen Druck  $p$  und totaler Energie  $\epsilon_{\text{tot}}$

$$p(t, \hat{\mathbf{x}}) = \left(\frac{c_p}{c_v} - 1\right) \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) \left(\epsilon_{\text{tot}}(t, \hat{\mathbf{x}}) - \frac{1}{2} \|\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})\|_2^2\right) \quad (3.62)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega)$ .

**Anfangs- und Randbedingungen** Um das Strömungsproblem zu definieren, müssen zusätzlich noch Anfangs- bzw. Randbedingungen für die Erhaltungsgrößen gegeben werden. Sei  $U(t, \hat{\mathbf{x}})$  der Vektor der Erhaltungsgrößen. Dann ist eine Anfangsbedingung durch

$$U(0, \hat{\mathbf{x}}) = U_0(\hat{\mathbf{x}}) \quad \forall \hat{\mathbf{x}} \in \Omega$$

gegeben.

Die Randbedingungen können durch Dirichlet-Randbedingungen, Neumann-Randbedingungen, Linearkombinationen dieser beiden, oder auch durch periodische Randbedingungen gegeben sein. An einer Wand gibt es beispielsweise keinen Fluss und so entstehen Dirichlet-Randbedingungen

$$\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) = g_1(\hat{\mathbf{x}}) = 0 \quad \forall t \in [0, T].$$

Diese Bedingung wird auch “no-slip”- oder “wall”-Randbedingung genannt. Will man, dass der Fluss parallel zur Wand fließen kann, so kann man die Neumann-Randbedingungen

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{n}}(t, \hat{\mathbf{x}}) = g_2(\hat{\mathbf{x}}) = 0 \quad \forall t \in [0, T]$$

verwenden.

### 3.3.2 Euler-Gleichungen für kompressible Fluide

Die Euler-Gleichungen sind im Grunde genommen die Navier-Stokes-Gleichungen mit dem Spezialfall, dass  $\sigma = 0$  und  $\mathbf{E}_S = 0$  gilt. Das bedeutet, dass es die innere Reibung sowie der Wärmetransport vernachlässigt wird. Außerdem werden keine äußeren Volumenskräfte  $\mathbf{F}_V$  betrachtet. Das bedeutet  $\mathbf{F}_V = 0$ . Mit diesen Annahmen ergeben sich die Euler-Gleichungen in konservativer bzw. nichtkonservativer Form aus den Navier Stokes-Gleichungen (3.55) bzw. (3.57). In konservativer Form sind die Euler Gleichungen so durch

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) &= 0 \\ \frac{\partial(\rho \mathbf{v})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \mathbf{V} + p \mathbf{E}_3)(t, \hat{\mathbf{x}}) &= 0 \\ \frac{\partial(\rho \epsilon_{\text{tot}})}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\rho \epsilon_{\text{tot}} \mathbf{v} + p \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) &= 0 \end{aligned} \quad (3.63a)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, t] \times \Omega)$  gegeben, während die nichtkonservative Schreibweise

$$\begin{aligned} \frac{d\rho}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \rho \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) &= 0 \\ \frac{d\mathbf{v}}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \frac{1}{\rho} \nabla_{\hat{\mathbf{x}}} p(t, \hat{\mathbf{x}}) &= 0 \\ \frac{d\epsilon_{\text{tot}}}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \frac{1}{\rho} \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(p \mathbf{v})(t, \hat{\mathbf{x}}) &= 0 \end{aligned} \quad (3.64a)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, t] \times \Omega)$  ist. Gesucht ist das Geschwindigkeitsfeld  $\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})$ , die Dichte  $\rho(t, \hat{\mathbf{x}})$ , die spezifische totale Energie  $\epsilon_{\text{tot}}(t, \hat{\mathbf{x}})$  und der Druck  $p(t, \hat{\mathbf{x}})$ , der mit der Zustandsgleichung (3.62) an die totale Energie gekoppelt ist. Mit den Anfangs- und Randbedingungen ist das Strömungsproblem festgelegt.

Der wohl größte Unterschied zu den Navier-Stokes-Gleichungen (3.55) – (3.58) ist, dass bei den Euler-Gleichungen (3.63) – (3.64) durch das Fehlen der inneren Reibung keine zweiten (Orts-)Ableitungen der Geschwindigkeit  $\mathbf{v}$  vorkommen (siehe dazu (3.34)).

### 3.3.3 Navier-Stokes Gleichungen für inkompressible Fluide

Analog zu [KL08] unterscheiden wir zwischen inkompressiblen Strömungen und inkompressiblen Fluiden und betrachten dann — wie in [Hän08] — letztere.

**Definition 3.20** (Inkompressible Strömung). *Wir sprechen von einer inkompressiblen Strömung, wenn sich die Dichte bei konstanter Temperatur entlang ihrer Trajektorie nicht ändert. Das heißt, wenn*

$$\frac{d\rho}{dt}(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0 \quad \forall (t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega). \quad (3.65)$$

Das bedeutet nicht, dass alle Fluidpartikel die gleiche Dichte haben müssen. Diese Bedingung muss lediglich für jedes Fluidpartikel über die Zeit erfüllt sein. Anders ist das bei inkompressiblen Fluiden.

**Definition 3.21** (Inkompressible Fluide). *Ein Fluid, dessen Dichte konstant ist, bezeichnen wir als inkompressibles Fluid. Das bedeutet, dass für die Dichte*

$$\rho_\infty := \rho(t, \hat{\mathbf{x}}) = \text{const.} \quad \forall (t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega) \quad (3.66)$$

*gilt.*

Die Bedingung für ein inkompressibles Fluid ist also stärker als die für eine inkompressible Strömung. Es sei noch angemerkt, dass es im strengen Sinne keine inkompressiblen Fluide gibt, allerdings sind zum Beispiel bei Wasser unter Normalbedingungen die Dichteänderungen vernachlässigbar, weshalb es als inkompressibel betrachtet werden kann.

Bei inkompressiblen Fluiden ist also die Dichte  $\rho(t, \hat{\mathbf{x}})$  konstant und wird mit  $\rho_\infty$  bezeichnet. Daher folgt mit der Kontinuitätsgleichung (3.11), dass

$$\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0 \quad \forall (t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega) \quad (3.67a)$$

und mit (3.34) ist die Impulserhaltungsgleichung für inkompressible Fluide durch

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\mathbf{v} \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}) \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) - \mu \rho_\infty^{-1} (\Delta_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})) + \rho_\infty^{-1} \nabla_{\hat{\mathbf{x}}} p(t, \hat{\mathbf{x}}) = \mathbf{F}_V(t, \hat{\mathbf{x}}) \quad (3.67b)$$

für alle  $(t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega)$  gegeben. Gegeben sind die Volumenskraft  $\mathbf{F}_V$ , die Viskositätskonstante  $\lambda$  und die konstante Dichte  $\rho_\infty$ . Gesucht ist das Geschwindigkeitsfeld  $\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})$  und der Druck  $p(t, \hat{\mathbf{x}})$ . Die Gleichung (3.67b) gilt, da  $\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\mathbf{V}) = \mathbf{v} \operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v} + (\mathbf{v} \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}) \mathbf{v}$  ist. Der Druck ist nun nicht über eine Zustandsgleichung an die Dichte und innere Energie gekoppelt, wodurch die Energieerhaltungsgleichung von der Kontinuitäts- und Impulsgleichung entkoppelt ist und somit nicht Teil des Gleichungssystems ist. Da die Viskosität  $\mu$  eigentlich auch geringfügig von der Temperatur  $T$  abhängt, besteht nach wie vor eine gewisse Kopplung, welche wir aber vernachlässigt haben indem wir die Viskosität als konstant angenommen haben.

Die Gleichungen (3.67a) – (3.67b) werden zusammengefasst auch als Navier-Stokes-Gleichungen für inkompressible Fluide bezeichnet.

### 3.3.4 Euler-Gleichungen für inkompressible Fluide

Die Eulergleichungen für inkompressible Fluide erhält man, wenn wir die Navier-Stokes-Gleichungen für inkompressible Fluide (3.67) ohne äußere Volumenskräfte  $\mathbf{F}_V$  sowie ohne innere Reibung  $\sigma$  (bzw. Viskosität  $\mu$ ) betrachten. Mit  $\mathbf{F}_V = 0$  und  $\mu = 0$  ergibt sich aus (3.55) – (3.58) dann

$$\operatorname{div}_{\hat{\mathbf{x}}} \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0, \quad (3.68a)$$

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t}(t, \hat{\mathbf{x}}) + (\mathbf{v} \cdot \nabla_{\hat{\mathbf{x}}}) \mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}}) + \rho_\infty^{-1} \nabla_{\hat{\mathbf{x}}} p(t, \hat{\mathbf{x}}) = 0 \quad \forall (t, \hat{\mathbf{x}}) \in \Psi([0, T] \times \Omega). \quad (3.68b)$$

Gegeben ist nur die konstante Dichte  $\rho_\infty$ . Gesucht ist das Geschwindigkeitsfeld  $\mathbf{v}(t, \hat{\mathbf{x}})$  und der Druck  $p(t, \hat{\mathbf{x}})$ . Die Gleichungen (3.68) werden auch aus Euler-Gleichungen für inkompressible Fluide bezeichnet.

# Kapitel 4

## Simulation der Bioreaktoreigenschaften

### 4.1 Überblick

Ziel in diesem Kapitel ist es, die Erstellung der Simulationen zur Berechnung der zwei wichtigsten Bioreaktoreigenschaften zu dokumentieren und die Simulationen auszuführen, um sie dann mit den Ergebnissen der Versuche von [SPBR11] zu vergleichen. Diese zwei Bioreaktoreigenschaften sind die Mischzeit (siehe Abschnitt 4.4) und der Stofftransportkoeffizient (siehe Abschnitt 4.5).

Sie sind unter anderem wichtig, um die Geometrie des Bioreaktors analysieren und verbessern zu können und so den Zellwachstumsprozess effizienter gestalten zu können. Außerdem ist die Berechnung des Stofftransportkoeffizienten wesentlich für das Erstellen eines Zellwachstumsmodells. Das ist wirtschaftlich von großer Bedeutung, weil dadurch effizientere Bioreaktoren hergestellt werden können. Vor allem bei größeren Bioreaktoren verhält sich das Strömungsfeld anders als bei kleineren, weshalb ein einfaches Skalieren nach kostengünstigen Versuchen mit kleineren Bioreaktoren nicht möglich ist.

Um die zwei eben genannten Eigenschaften berechnen zu können, wird zunächst ein Netz auf Grundlage der Geometrie des für die Versuche in [SPBR11] verwendeten Bioreaktors erstellt. Man beachte, dass dieses Netz ist nur eine Approximation an den in [SPBR11] verwendeten Bioreaktor sein kann. Für genaue Berechnungen ist es natürlich dennoch erforderlich, den Bioreaktor hinreichend genau abzubilden. Auf diesem Netz werden dann die Strömung durch Lösen der Navier-Stokes Gleichungen (siehe Kapitel 3) mit geeigneten Randbedingungen, die ein Drehen des Rührers simulieren, gelöst, um so den Fluss im Bioreaktor zu berechnen.

Mit diesem Fluss als Anfangsbedingung werden dann Simulationen durchgeführt, die die Experimente über das Verhalten der Mischzeit bei verschiedenen Umdrehungsgeschwindigkeiten aus [SPBR11] widerspiegeln. Außerdem wird ausgehend von der berechneten Strömung eine Simulation zur Berechnung des Stofftransportkoeffizienten, der auch als  $K_L$ -Wert bezeichnet wird, gestartet.

Die Simulation der Bioreaktoreigenschaften gliedert sich also in 4 große Teilabschnitte:

- Erstellen eines Netzes auf dem Bioreaktor,
- Berechnung des Flusses durch den Bioreaktor,
- Berechnung der Mischzeiten,
- Berechnung des Stofftransportkoeffizienten.

## 4.2 Geometrie und Netzgenerierung

Ziel ist es, den Bioreaktor, der in [SPBR11] verwendet wurde, möglichst genau abzubilden. Der Bioreaktor ist ein 20L Biostat C-DCU (von Sartorius-BBI, Bethlehem,PA) mit einem Arbeitsvolumen von 15 Litern. Er war während der durchgeführten Versuche mit drei Rushton Impellern sowie drei Marine Impellern ausgestattet. Für unseren Zweck haben wir allerdings nur das Mischverhalten mit Rushton Impellern untersucht. Einerseits waren keine genauere Daten für die Abmessungen der Marine Impeller zu eruieren, andererseits unterscheiden sich die experimentell gewonnenen Resultate der verschiedenen Impeller ohnehin nur wenig. Die aus [SPBR11] übernommenen beziehungsweise aus Skizzen geschätzten Daten für die Geometrie des Bioreaktors mit Rushton Impellern sind in Tabelle 4.2 zu sehen. Diese Daten beschreiben bereits eine Approximation an den Bioreaktor, die für eine Netzgenerierung geeignet ist.

Der Wasserstand  $H$  des 20L Biostat C-DCU Bioreaktors bei den Versuchen beträgt 400mm. Da für die Berechnung der Strömung des Wassers und auch in weiterer Folge nur der untere Teil im Bioreaktor, in dem sich Wasser befindet, interessant ist und gezeichnet werden muss, ist das Gebiet oberhalb des Füllstandes nicht weiter beachtenswert. Diese Implikation geht davon aus, dass der Wasserstand im befüllten Bioreaktor nicht wesentlich ändert. Das passiert aber nur bei einer niedrigen Umdrehungsgeschwindigkeit, was aber bei unseren Versuchen der Fall ist.

Der Durchmesser  $T$  des Reaktors beträgt 115mm. Die Abrundung an der unteren Seite wurde wie in [ÖT06] erzeugt. Bis zu einer Höhe von  $h_1 = T/5$  wird dort die Rundung aus zwei Kreisbögen mit Radius  $r_1 = T/10$  und  $r_2 = T$  konstruiert. Um eine etwas glattere Oberfläche zu konstruieren, verwenden wir die Werte of  $h_1 = 46\text{mm} = T/5$ ,  $r_1 = 25.3\text{mm} \approx T/10$  and  $r_2 = 230\text{mm} = T$ .

Die 4 Baffles sind für unsere Berechnungen nicht durch Halterungen am Zylindermantel befestigt, sie schließen gleich an diesen an, und zwar in einer Höhe von  $h_2 = 47\text{mm} \approx T/5$ . Sie haben eine Länge von  $l_b = 22\text{mm} \approx T/10$ , eine Höhe von  $h_b = 300\text{mm}$  und ihre Breite beträgt  $w_b = 5\text{mm}$ . Sie sind außerdem in gleichen Abständen am Zylindermantel angebracht. Siehe die schematische Darstellung in Abbildung 4.1.

Das horizontale Einblasrohr des verwendeten drilled-tube spargers befindet sich in einer Höhe von  $h_3 = 38\text{mm}$  und ist  $l_s = 160\text{mm}$  lang. Der Radius beträgt  $r_s = 5\text{mm}$ . Das vertikale Rohr schließt abgerundet an das Horizontale an und geht bis über den Wasserfüllstand hinaus nach oben. Siehe die schematische Darstellung in Abbildung 4.1. Die 10 Einblaslöcher haben einen Radius von 0.25mm und befinden sich in einem Abstand von zirka 10mm an der Unterseite

Höhe des Bioreaktor	$H$	400mm
Durchmesser des Bioreaktor	$T$	230mm
Beginn der unteren Abrundung	$h_1$	46mm
Aufhängungshöhe der Baffles	$h_2$	47mm
Höhe der Baffles	$h_b$	300mm
Länge der Baffles	$l_b$	23mm
Breite der Baffles	$w_b$	5mm
Aufhängungshöhe des Spargers	$h_3$	38mm
Länge des Spargers	$l_s$	160mm
Radius des Spargers	$r_s$	5mm
Aufhängungshöhe des Rührers	$h_4$	75mm
Radius des Rohrs	$r_r$	3mm
Höhe der Scheibe	$h_d$	2mm
Radius der Scheibe	$r_d$	32mm
Höhe des Rotorblatt	$h_{bl}$	18mm
Länge des Rotorblatt	$l_{bl}$	22mm
Breite des Rotorblatt	$w_{bl}$	2mm
Abstand zwischen den Impellern	$d_i$	115mm
Radius der Impeller	$r_i$	42.5mm

Tabelle 4.1: Verwendete Daten für die Erstellung der Geometrie des Bioreaktors. Siehe dazu Abbildung 4.1.

des horizontalen Rohrs. Da sie erst für die Einblasung der Sauerstoffbläschen bei Berechnung des  $K_L$ -Wertes interessant sind, werden sie nicht in der Geometrie implementiert. Für die Berechnung der Mischzeit wurde ein ring sparger mit gleichem radius, der ebenfalls an das vertikale Rohr anschließt, verwendet. Der von oben angetriebene Rührer befindet sich in der Mitte des Bioreaktors in einer Höhe von  $h_4 = 75\text{mm}$ . Das Rohr, auf dem die drei Impeller angebracht sind, hat einen Radius von  $r_r = 3\text{mm}$ . Die drei Impeller haben einen Abstand von  $d_i = 115\text{mm}$  zueinander. Der Unterste befindet sich auf der Höhe  $h_r$ . Die Impeller bestehen jeweils aus einer Scheibe (engl. disk) mit Radius  $r_d = 32\text{mm}$  und Höhe  $h_d = 2\text{mm}$  sowie 4 Rotorblättern (engl. blade) mit Höhe  $h_{bl} = 18\text{mm}$ , Breite  $l_{bl} = 22\text{mm}$  und Dicke  $w_{bl} = 2\text{mm}$ . Sie sind so an der Scheibe befestigt, dass der Gesamtradius des Impellers  $r_i = 42.5\text{mm}$  beträgt. Siehe Abbildung 4.1.

Mit den beschriebenen Daten wird die Geometrie FreeCAD 012 gezeichnet und zu AVL Fire 2009.3 als .stl file exportiert. Mit dem in AVL Fire 2009.3 integrierten Mesh-Generator wird dann auf dem Gebiet  $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ , das das Innere des Bioreaktors bis zu der Höhe des Füllstandes darstellt, ein Netz generiert. Dieses wird in zwei Teilbereiche, die wir im folgenden mit  $\Omega_{Rotor}$  und  $\Omega_{Stator}$  bezeichnen werden, unterteilt. Hierbei gilt  $\Omega_{Rotor} \cup \Omega_{Stator} = \Omega$  und  $\Omega_{Rotor} \cap \Omega_{Stator} = \emptyset$ . Um die Rechenzeit zu minimieren, ist es dabei wichtig darauf zu achten, dass die Gesamtsumme der Elemente eine Anzahl von 1000000 nicht übersteigt. Au-

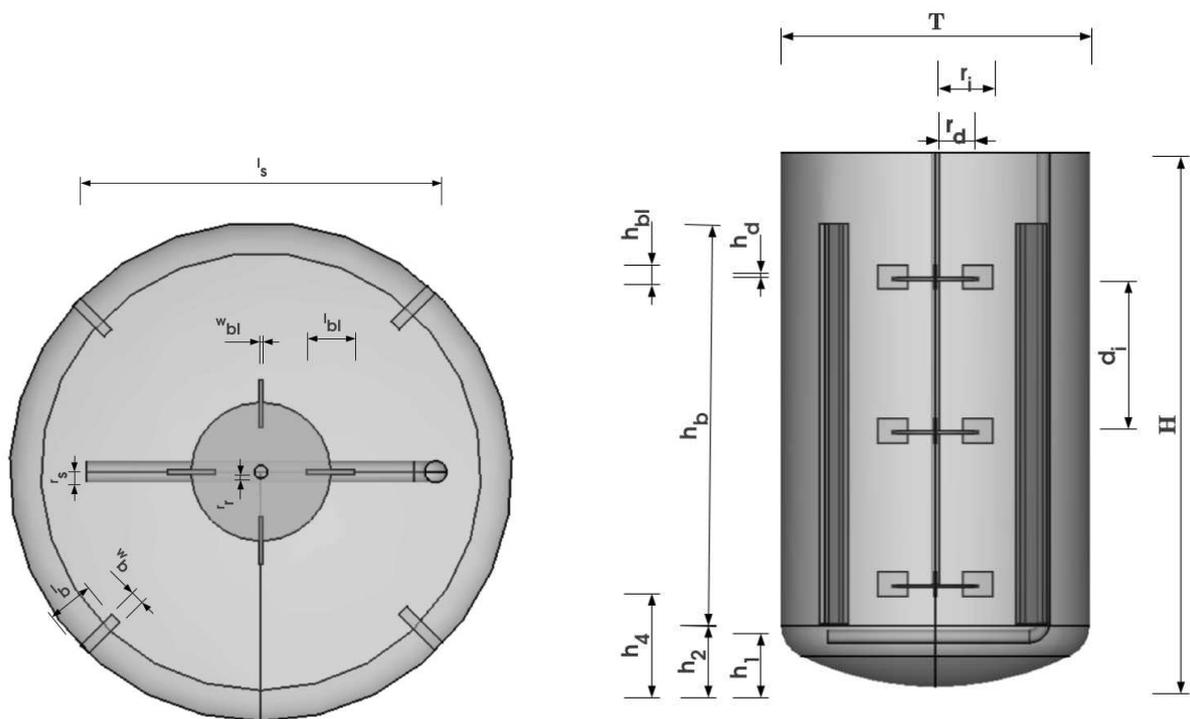


Abbildung 4.1: Ansicht von oben sowie von vorne auf den Bioreaktor. Die zu den Maßen gehörigen Werte sind in Tabelle 4.2 abzulesen.

ßerdem führen Elemente, deren Verhältnis von Innkreisradius zu Umkreisradius zu gering ist - die also zu "flach" sind - zu numerischen Instabilitäten. Die Generierung erfolgt dann - nach Einstellen von gewissen Kenngrößen wie der maximalen Kantenlänge eines Hexaeders auf der Oberfläche des Gebiets  $\partial\Omega$  - mit AVL Fire v2011.1. Da die Elemente automatisch generiert werden, muss bei der Generierung darauf geachtet werden, dass Fehler wie ein negatives Volumen oder Überschneidungen der Elemente nicht vorkommen. Deswegen werden auch nicht alle Details des Bioreaktors dargestellt. Das Gebiet  $\Omega$  ist aber eine geeignete Approximation an den Bioreaktor, da nur auf Kleinigkeiten, die für die weiteren Simulationen unbedeutend sind - wie zum Beispiel auf die Halterungen von den Baffles oder auf die Abrundung von Kanten - verzichtet wird.

### 4.3 Fluss durch das Gebiet

Nachdem das Netz generiert wurde, wird durch Lösen der Navier-Stokes-Gleichungen (siehe Abschnitt 3.3.3) für inkompressible Fluide auf dem Gebiet  $\Omega$  für jede Zelle das Strömungsfeld  $F$  berechnet. Dabei wird angenommen, dass der Teilbereich  $\Omega_{Rotor}$  im mathematisch positiven

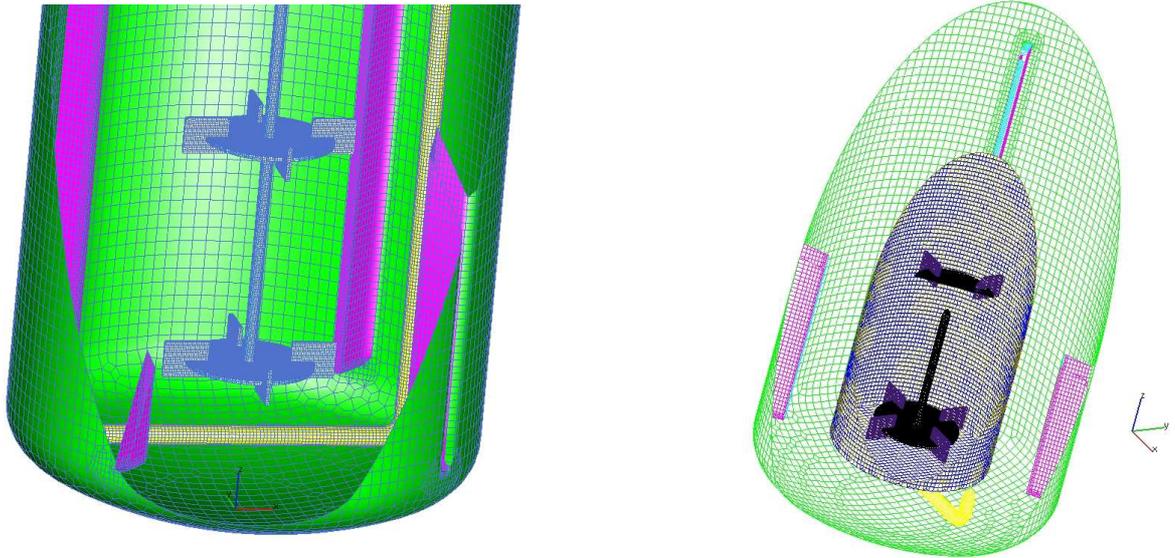


Abbildung 4.2: Die Abbildungen zeigen einen Schnitt durch den Bioreaktor. Links kann man das Netz auf der Oberfläche des Gebiets  $\Omega$  erkennen, rechts das auf den Oberflächen der disjunkten Gebiete  $\Omega_{Rotor}$  (innen) und  $\Omega_{Stator}$  (außen).

Sinn mit einer gewünschten Geschwindigkeit rotiert. Durch Iteration gelangt man zu einem quasi-stationären Zustand, der das Strömungsverhalten beschreibt, wenn sich der Rührer während einer Drehung, die lang genug ausgeführt wurde um einen stationäre Strömung zu erzeugen, im Ausgangszustand befindet. Diese quasistationären Strömungen werden als Ausgangszustände für die Berechnungen der Mischzeit und des Stofftransports genommen. Dieser quasi-stationäre Zustand des Flusses wird wie folgt berechnet: Sowohl auf dem Gebiet  $\Omega_{Rotor}$  als auch auf dem Gebiet  $\Omega_{Stator}$  werden die Navier-Stokes-Gleichungen für inkompressible Fluide (3.67) gelöst. Allerdings wirken auf das Gebiet  $\Omega_{Rotor}$  Volumenskräfte  $\mathbf{F}_V$ , die sich aus der Umdrehungsgeschwindigkeit des Rotors ergeben. An der Grenze zwischen den beiden Gebieten müssen geeignete Randbedingungen gegeben sein. Das Lösen der Gleichungen wird mit dem neuen Geschwindigkeitsfeld als Anfangsbedingung nun solange wiederholt, bis sich das Geschwindigkeitsfeld  $F$  nur mehr unwesentlich verändert. Der Zustand, zu dem man durch so eine Iteration gelangt, wird quasi-stationärer Zustand genannt. Die Methode, um zu diesem quasi-stationären Zustand zu gelangen ist als Multi-Reference-Frame Model bekannt.

## 4.4 Mischzeit

Während der Zellkultivierung werden Nährstoffe für die Zellen in den Bioreaktor gegeben. Auch Basen werden hinzugefügt, um den pH-Wert zu kontrollieren. All dies geschieht an

einer bestimmten Stelle, und es vergeht eine gewisse Zeit, bis diese Stoffe sämtliche Bereiche des Bioreaktors erreicht haben. Diese Zeit, die für ein Durchmischen benötigt wird, nennen wir Mischzeit. Da bei verschiedenen Umdrehungsgeschwindigkeiten auch die Flussgeschwindigkeiten und damit die Mischzeiten variieren, ist es wichtig zu sehen, ob dies auch bei unseren Simulationen der Fall ist. Dazu werden die Experimente aus [San09] mit CFD-Simulationen nachgespielt und es wird beobachtet, ob die Simulationen die experimentell gewonnenen Daten reproduzieren können.

#### 4.4.1 Experiment

Die Mischzeit wird als die Zeit, die benötigt wird um im Bioreaktor ein gewisses Niveau an Homogenität herzustellen, nachdem an einem einzelnen Punkt ein Impuls gesetzt wurde, definiert. Laut [San09] wurde schon gezeigt, dass verschiedene Bioreaktor- sowie Impellergeometrien zu unterschiedlichen Mischzeiten führen. Es stellt sich auch die Frage, was mit Impuls gemeint ist und wie die Homogenität genau gemessen wird.

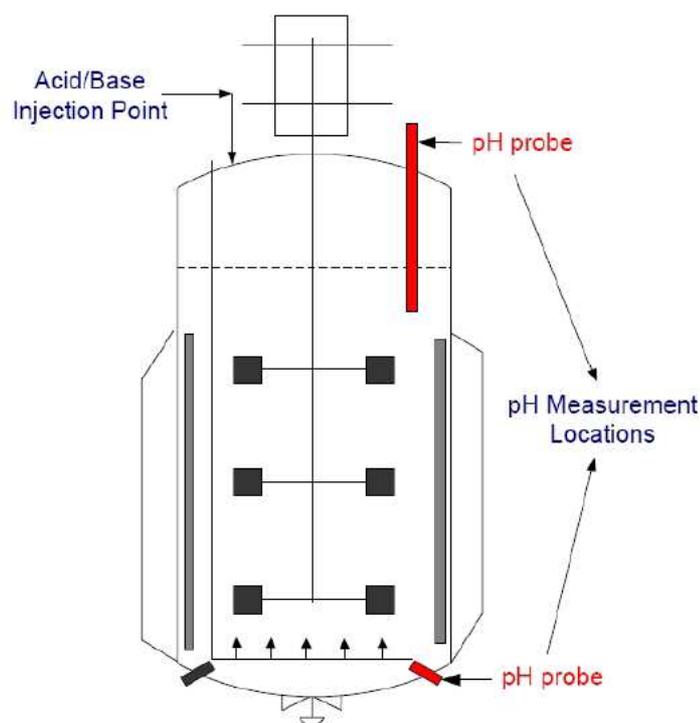


Abbildung 4.3: Schematische Darstellung des Mischzeitversuches aus [San09].

Bei den Versuchen, die in [[San09], Abschnitt 3.1] beschrieben werden, würde der Reaktor mit zwei Proben - eine am oberen und eine am unteren Ende des Reaktors (siehe Abbildung 4.3)

- ausgestattet. Die Mischversuche wurden dann ausgeführt, indem der pH-Wert verändert wurde. Dazu wurde zunächst ein Natrium Phosphat Dämpfer in den Reaktor eingeführt. Dieser dient dazu, dass der pH-Wert sich nicht über eine gewisse Schwankungsbreite hinaus verändert. Dann wurde an einem festgelegten Punkt an der Wasseroberfläche entweder 1mL Natriumhydroxid hinzugefügt um den pH-Wert zu erhöhen oder 1mL Essigsäure hinzugefügt um den pH-Wert zu senken. Der pH-Wert wurde dann mit den Proben gemessen. In jedem der so gemachten Versuche war eine Veränderung des pH-Wertes um 1-1.5 zu erkennen. Die Zeit, die benötigt wurde, um 95% der Differenz zwischen dem Anfangs- und dem Endwert zu erreichen, wurde als Mischzeit genommen. Diese Versuche wurden bei unterschiedlichen Umdrehungsraten des Rührers gemacht.

Da die erbrachte Leistung  $P$  (gemessen in Watt) des Rührers im Reaktor nicht nur von der Umdrehungsgeschwindigkeit  $N$  (gemessen in Umdrehungen pro Sekunde), sondern auch von der Anzahl der Impeller  $n$ , dem Durchmesser des Impellers  $D$  (gemessen in Meter), der Leistungszahl  $P_0 = 5$  (für Rushton Impeller) und der Dichte des Mediums  $\rho$  (gemessen in Kilogramm pro Kubikmeter) abhängt, wurde bei den Versuchen nicht die Umdrehungsanzahl, sondern die Leistung pro Volumen  $P/V$  als Maß für verschiedene Mischzeiten genommen. Der Zusammenhang ist wie folgt gegeben:

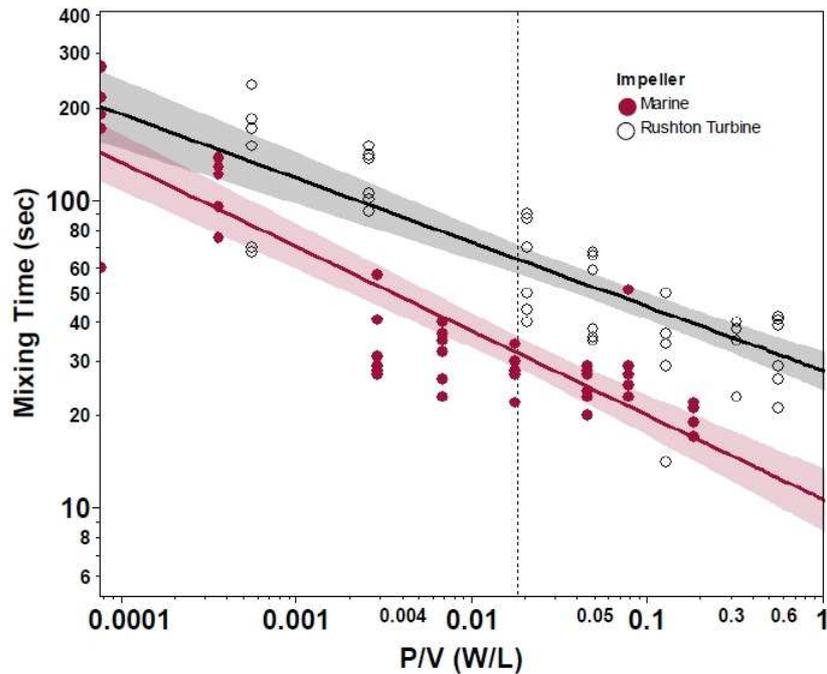


Abbildung 4.4: Resultate der Versuche aus [San09]. Für uns sind die Experimente, die mit einem Rushton-Impeller durchgeführt worden sind, von Interesse.

$$\frac{P}{V} = \frac{n\rho P_0 N^3 D^5}{V} \quad (4.1)$$

Wie in Abbildung 4.4 zu erkennen, wurden bei  $P/V$ -Werten von ca.  $0.5 * 10^{-6}$  bis ca.  $2 * 10^{-4}$   $W/m^3$  jeweils mehrere Versuche sowohl mit Rushton- als auch mit Marine Impeller durchgeführt. Man erkennt deutlich, dass die Mischzeit bei Rushton Impellern ein wenig höher ist als bei Marine Impellern, und dass bei geringerer Leistung eine längere Zeit für das Mischen benötigt wird. Für Rushton Impeller liegen die so gemessenen Mischzeiten je nach Rührgeschwindigkeit zwischen 20 und 200 Sekunden. Eine Auswertung der Experimente ist in Abbildung 4.4 ersichtlich. Leider gibt es keine genaueren Angaben über die Zeiten.

#### 4.4.2 Simulation

Um die Versuche aus Abschnitt 4.4.1 nachzustellen, wurde zunächst wie in Abschnitt 4.3 der quasistationäre Zustand des Flusses durch den Bioreaktor berechnet. Dies geschah für Umdrehungsgeschwindigkeiten von  $N = 37, 79, 95, 172$  und  $370$  Umdrehungen pro Minute, was (4.1)  $P/V$ -Werten von zirka  $10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$  und  $10^{-3}$   $W/m^3$  entspricht. Ausgehend von diesem Zustand wird dann in jedem Berechnungsschritt neben den Navier-Stokes-Gleichungen auch die skalare Gleichung (4.2) gelöst. Als Anfangsbedingung ist der skalare Variable  $\phi(\hat{\mathbf{x}}, t)$  in einem Bereich  $\Omega_{in} \subset \Omega$ , in dem das Eintropfen vermutet wird, gleich dem Wert 1 und im restlichen Gebiet gleich 0.

Die skalare Gleichung lautet wie folgt:

$$\frac{\partial \phi(\hat{\mathbf{x}}, t)}{\partial t} + \text{div}_{\hat{\mathbf{x}}}(\mathbf{v}(\hat{\mathbf{x}}, t)\phi(\hat{\mathbf{x}}, t)) = \rho_{\infty}^{-1} S_{\phi}(\hat{\mathbf{x}}, t), \quad \phi(\cdot, 0) = \chi_{\Omega_{in}} \quad (4.2)$$

wobei der  $S_{\phi}$  den Quellterm bezeichnet, der zum Anfangszeitpunkt im Gebiet des Eintropfens  $\Omega_{in}$  gleich Eins ist, und sonst immer verschwindet. Also ist  $S_{\phi}(\hat{\mathbf{x}}, t) = \chi_{t=0}\chi_{\Omega_{in}}$ . Die Werte für das Geschwindigkeitsfeld  $\mathbf{v}(\hat{\mathbf{x}}, t)$  sind in jedem Zeitpunkt aus der Lösung der Gleichungen (3.67) gegeben. Die Variable  $\rho_{\infty}$  bezeichnet die konstante Dichte des Mediums. Vergleicht man die skalare Gleichung (4.2) mit der Massenerhaltungsgleichung (3.11), so fällt auf, dass bei der Skalgleichung im Gegensatz zur Massenerhaltungsgleichung nicht die Dichte  $\rho(\hat{\mathbf{x}}, t)$ , sondern ein Skalar  $\phi(\hat{\mathbf{x}}, t)$  transportiert wird. Ansonsten sind diese Gleichungen - bis auf den Quellterm  $\xi_{\phi}$  - ident.

Durch den Mischvorgang konvergiert der skalare Wert an jeder Stelle des Gebiets gegen einen konstant Wert  $C_{avg}$ . Gemessen wird der skalare Wert an einer Stelle im unteren Bereich des Bioreaktors, wo auch im Experiment mit einem pH-Messgerät gemessen wurde. Man erkennt in Abbildung 4.5, dass bei 370 Umdrehungen pro Minute bereits nach einer halben Umdrehung die Werte an der Stelle, wo die Anfangsbedingung des Skalars 1 war, der Wert schon bis auf 0.02 gesunken ist. Die Skalarwerte nach 5, 10 und 20 Umdrehungen sind ebenfalls in Abbildung 4.5 zu sehen und zeigen den Mischvorgang bis zu einer Zeit von 3.24 Sekunden.

Für Umdrehungsgeschwindigkeiten von 370 sowie 95 Umdrehungen pro Minute sind die Werte des Skalars an dieser Stelle in den Abbildungen 4.6 bzw 4.7 im Verlauf der Zeit dargestellt. Man erkennt, dass der skalare Wert wie erwartet gegen  $C_{avg}$  konvergiert. Als Mischzeit wurde der Zeitwert genommen, an dem der skalare Wert 95% von  $C_{avg}$  erreicht.

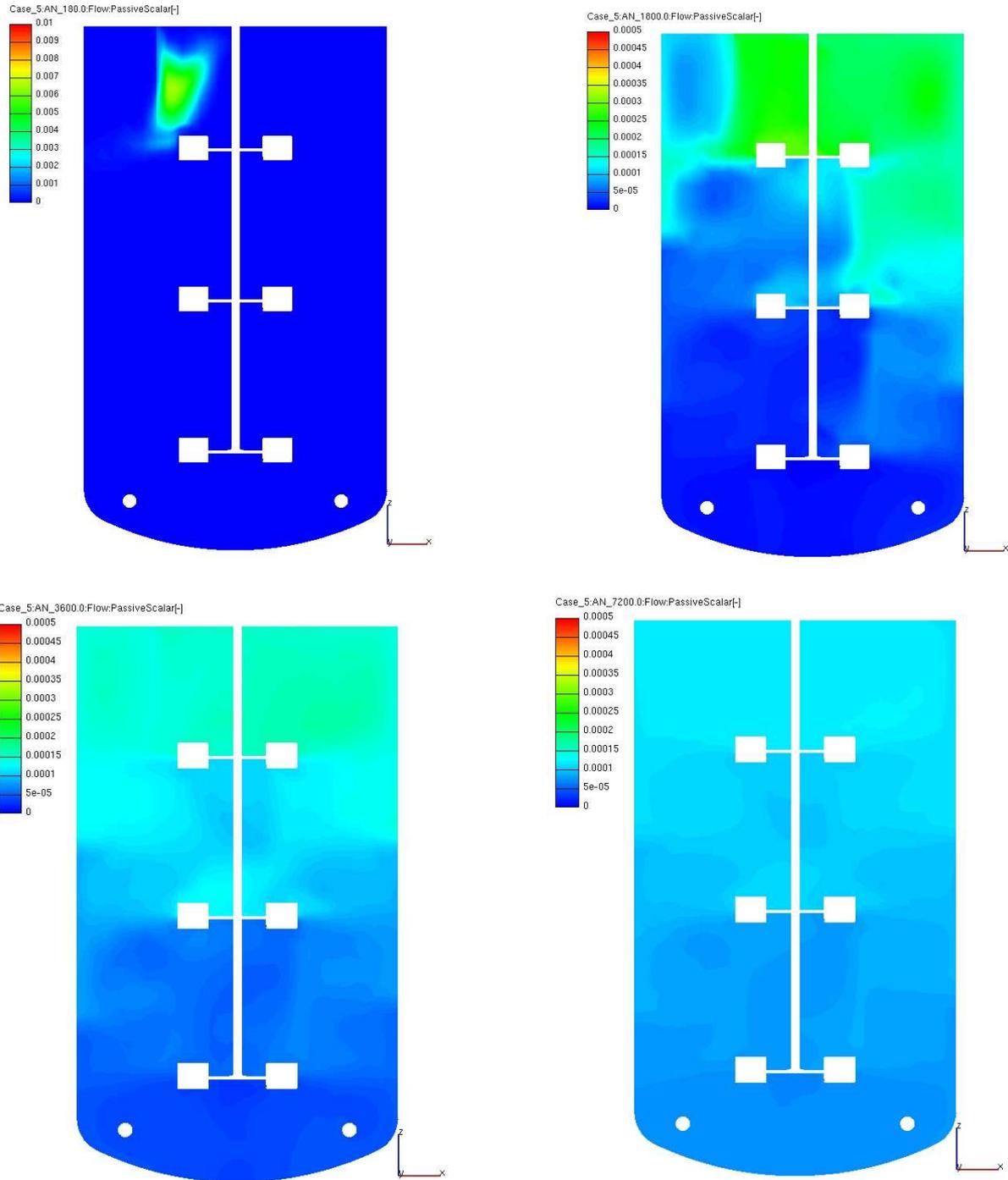


Abbildung 4.5: Die Werte des Skalars nach einer halben Umdrehung (links oben) sowie nach 5 (rechts oben), 10 (links unten) und 20 (rechts unten) Umdrehungen. Die Simulation der Mischzeit fand bei 370 Umdrehungen pro Minute in einem Bioreaktor mit ring sparger statt. 20 Umdrehungen entsprechen daher einer Zeit von 3.24s.

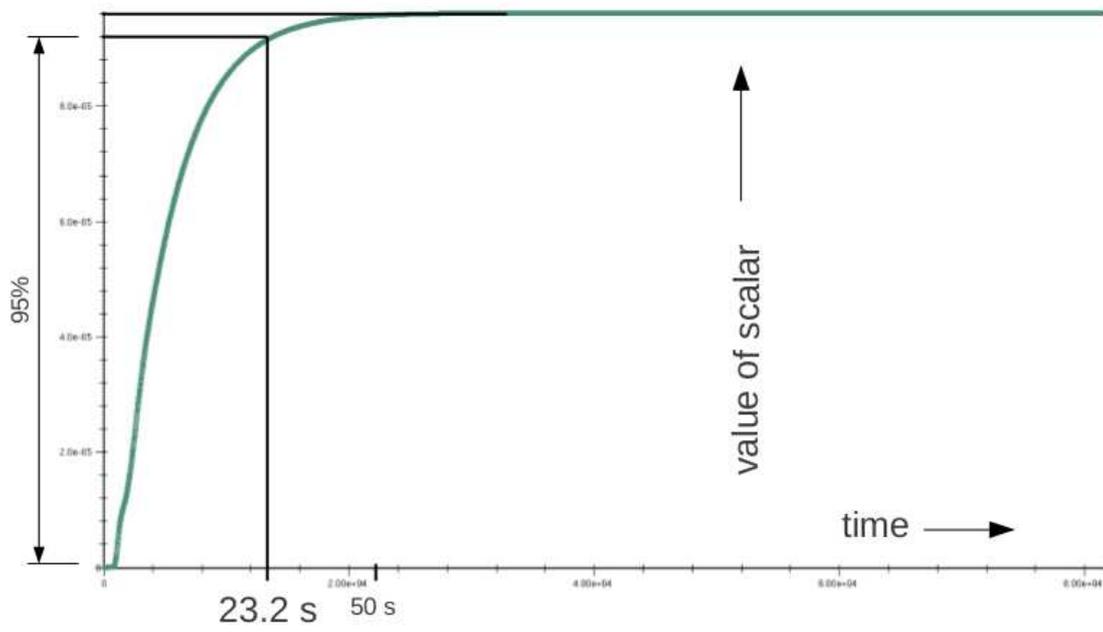


Abbildung 4.6: Der an der unteren Stelle gemessene Wert des Skalars im Verlauf der Zeit bei 79 Umdrehungen pro Minute.

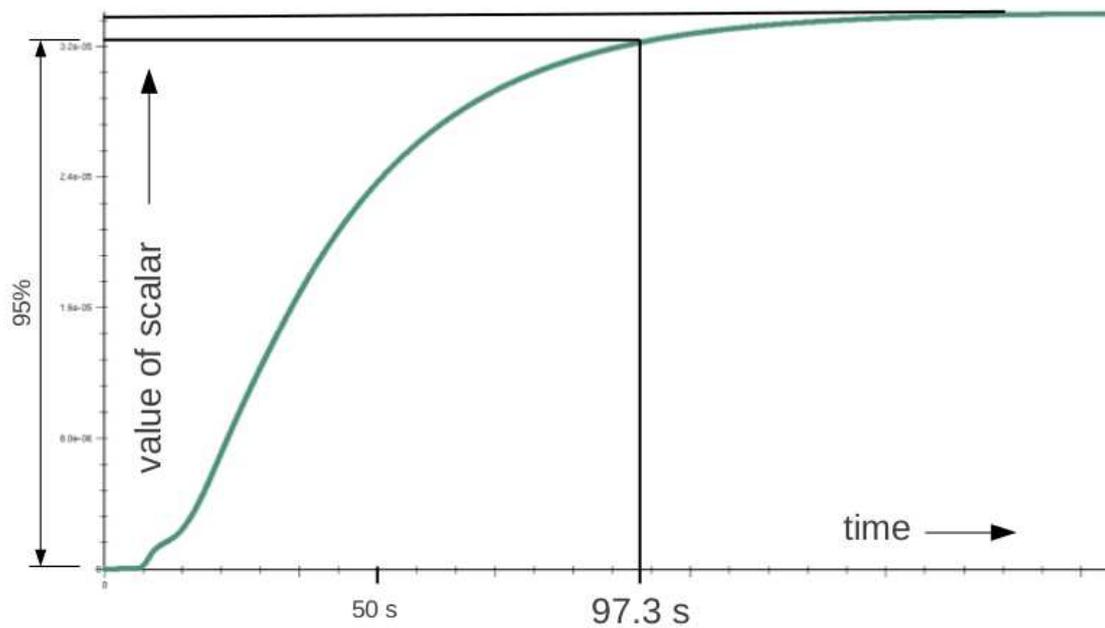


Abbildung 4.7: Der an der unteren Stelle gemessene Wert des Skalars im Verlauf der Zeit bei 95 Umdrehungen pro Minute.

Die Ergebnisse in Abhängigkeit der Umdrehungsgeschwindigkeit sind in Tabelle 4.4.2 zusammengefasst.

rpm	Mischzeit
370	23.2
172	45.5
95	97.3
79	128.4
37	318.3

Tabelle 4.2: Die Mischzeiten aus den Simulationen in Abhängigkeit der Umdrehungsgeschwindigkeit zusammengefasst.

Man erkennt, dass sie sich im Bereich der Ergebnisse aus [San09] befinden. Das wird in Abbildung 4.4.2 illustriert. Somit können die experimentell gewonnenen Daten reproduziert werden.

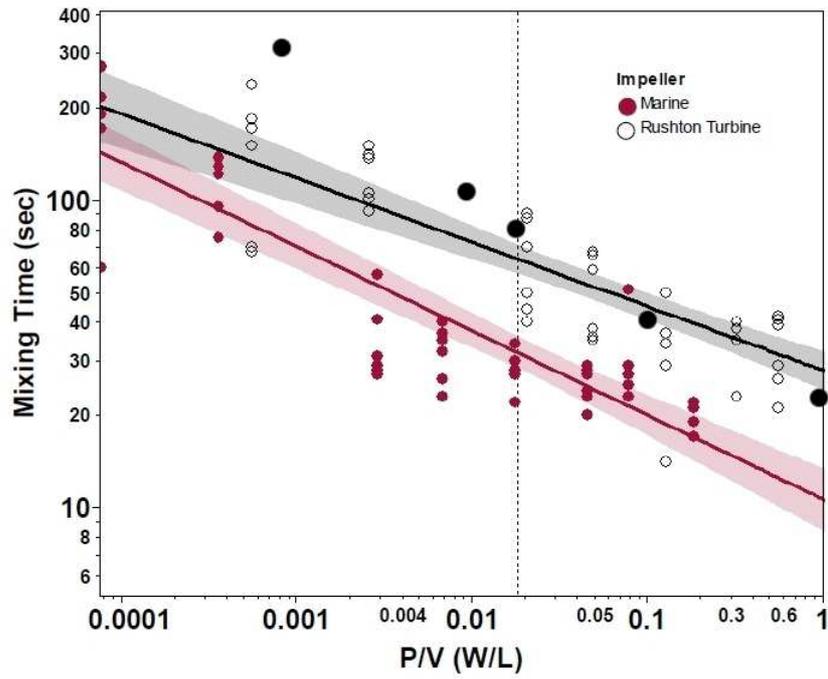


Abbildung 4.8: Die Resultate der Simulationen (schwarze Punkte) verglichen mit denen (weiße Punkte) der Versuche aus [San09].

## 4.5 Stofftransport

Um ermitteln zu können, wie schnell in einem Bioreaktor Stoffe zu den Zellen transportiert werden, wird als ein Maß dafür der  $K_L$ -Wert berechnet. Dies geschieht in einer CFD-Simulation, in der mit der sogenannten Euler-Lagrange Methode nach jedem Berechnungsschritt in einem Zwischenschritt die neuen Blasengrößen und Positionen angegeben werden. Die Blasengröße verändert sich deswegen, weil in jedem Schritt sich eine gewisse Masse des Sauerstoffs im Wasser auflöst. Die Größe dieser in Wasser übergehenden Masse ist im Wesentlichen ausschlaggebend für die Größe des  $K_L$ -Wertes. Siehe auch Abschnitt 4.5

### 4.5.1 $K_L$ -Wert

Da in einem Bioreaktor verschiedene Stoffe in mehreren Aggregatzuständen vorhanden sind, spielt der Stofftransport von einer Phase in eine andere eine entscheidende Rolle. Wir betrachten in diesem Kapitel die Auflösung von Sauerstoff in Wasser, also den Transport eines Stoffes von der Gasphase in die Flüssigphase. In welchem Maße dieser vor sich geht ist für die Aufnahme von Sauerstoff der Zellen sehr wichtig. Um die Auflösung von Sauerstoff zu untersuchen nehmen wir wie in der Zwei-Film Theorie von Lewis Withman (siehe [Car10]) an, dass der Stofftransport an der Grenzschicht zwischen den zwei Phasen nur durch molekulare Diffusion beschrieben werden kann. Es wird angenommen, dass es an beiden Seiten der Grenzschicht jeweils einen dünnen Film gibt. Dieser hat eine Dicke  $X_g$  (in m) auf Seite der Gasphase und Dicke  $X_\ell$  (in m) auf Seite der Flüssigphase. Das Fick'schen Gesetz sagt, dass der Fluss  $J_{O_2}$  (in [Mol/m<sup>2</sup>/s]) für die molekulare Diffusion des Sauerstoffs durch

$$J_{O_2} = -D \frac{dC_{O_2}}{dx} \quad (4.3)$$

gegeben ist, wobei  $D$  der molekulare Diffusionskoeffizient (in [m<sup>2</sup>/s]) und  $\frac{dC_{O_2}}{dx}$  der Gradient der Konzentration von Sauerstoff (in Mol/m<sup>4</sup>) im stationären Zustand ist. (4.3) auf den Massentransport durch die zwei Filme angewandt bedeutet

$$J_{O_2} = D_g \frac{C_g - C_{gi}}{X_g} = D_\ell \frac{C_\ell - C_{\ell i}}{X_\ell}, \quad (4.4)$$

wobei  $C_g$  (in Mol/m<sup>3</sup>) die Konzentration vom Sauerstoff in der Gasphase und  $C_{gi}$  die Sauerstoffkonzentration an der Grenzschicht des Gasfilms ist. Analoges gilt für  $C_\ell$  und  $C_{\ell i}$  in der Flüssigphase. Mit  $D_g$  und  $D_\ell$  werden die Diffusionskoeffizienten der verschiedenen Filme bezeichnet. Mit Definition der Stofftransportkoeffizienten  $k_g := D_g/X_g$  und  $k_\ell := -D_\ell/X_\ell$  wird aus (4.4)

$$J_{O_2} = k_g(C_g - C_{gi}) = k_\ell(C_{\ell i} - C_\ell). \quad (4.5)$$

Wird mit  $a$  die spezifische Grenzfläche (in [m<sup>2</sup>/m<sup>3</sup>]) - also die Größe der Grenzfläche pro Volumen) für den Stoffaustausch gegeben, so folgt aus (4.5) mit der Definition der gesamten Stoffaustauschrate  $\mathcal{Q} := J_{O_2}a$  (in Mol/m<sup>3</sup>/s)

$$\mathcal{Q} = J_{O_2}a = k_g a(C_g - C_{gi}) = k_\ell a(C_{\ell i} - C_\ell). \quad (4.6)$$

Da der Stofftransportkoeffizient  $k_\ell$  sowie die spezifische Grenzfläche  $a$  von den selben physikalischen Eigenschaften des Systems abhängen, werden diese Werte kombiniert und es wird vom  $k_\ell a$ -Wert gesprochen.

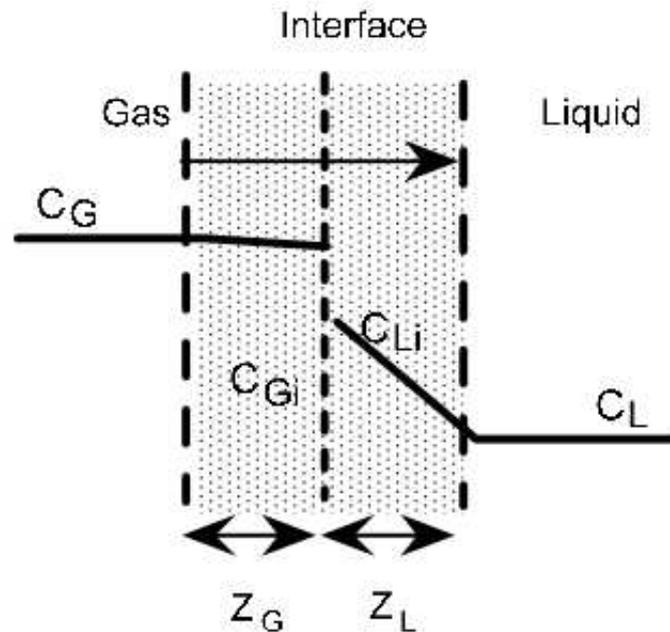


Abbildung 4.9: Skizze der Zwei-Film-Theorie. Die Konzentrationen von  $O_2$  sind im Gas- und Flüssigfilm aufgrund unterschiedlicher Diffusionskoeffizienten verschieden. Aus [Hei11].

Für Gase mit geringer Löslichkeit wie  $O_2$  oder  $CO_2$  in Wasser ist die Konzentration an der Grenzschicht des Gasfilms  $C_{gi}$  fast gleich der in der Gasphase  $C_g$ . Siehe Abbildung 4.9. Das geschieht, da die Diffusion in der Gasphase schneller als in der Flüssigphase abläuft, sich also der Widerstand für die Diffusion fast ausschließlich im Flüssigfilm findet. Daher wird anstelle des nicht berechenbaren Wertes der Konzentration an der Grenzschicht in der Flüssigphase  $C_{li}$  die Gleichgewichtskonzentration  $C^*$  verwendet und man bekommt

$$\mathcal{Q} = k_\ell a (C^* - C_\ell). \quad (4.7)$$

Da die Stoffaustauschrate  $\mathcal{Q}$  nichts anderes als die Veränderung der Konzentration von  $O_2$  pro Zeiteinheit (in  $\text{Mol/m}^3/\text{s}$ ) ist, gilt

$$\frac{dC_\ell}{dt} = \mathcal{Q} = k_\ell a (C^* - C_\ell). \quad (4.8)$$

Nach Weglassen des Subskripts ergibt sich

$$\frac{dC}{dt} = \mathcal{Q} = k_\ell a (C^* - C), \quad (4.9)$$

wobei  $C$  die Konzentration von  $O_2$  (in der Flüssigphase) und  $C^*$  die Sättigungskonzentration von  $O_2$  in Wasser bezeichnet. Im weiteren Verlauf werden wir für die Konzentration die Einheit  $\text{kg}/\text{m}^3$  verwenden. Die Sättigungskonzentration ist  $C^* = 6.71 * 10^{-3} \text{ kg}/\text{m}^3$ .

## 4.5.2 Experiment

In [SPBR11] wurde ebenfalls der Stofftransportkoeffizient für Sauerstoff experimentell untersucht. Dabei war von folgender Gleichung ausgegangen worden:

$$\frac{dC^{O_2}}{dt} = k_{\ell} a^{O_2} (C^* - C^{O_2}) + k_{\ell} a^{sO_2} (C^* - C^{O_2}) - our,$$

wobei  $our$  für die Sauerstoffaufbrauchsrate (engl: oxygen utilization rate) steht und  $k_{\ell} a^{sO_2}$  für den Stofftransport durch die Wasseroberfläche. Der Sauerstofftransport durch die Oberfläche ist so gering, dass er vernachlässigt werden kann. Außerdem wurden die Versuche ohne Zellen, die den Sauerstoff aufbrauchen könnten, durchgeführt. Daher kann nicht nur der voletzte, sondern auch der letzte Term weggestrichen werden, und (4.10) kürzt sich zu (4.9), die integriert

$$\ln(C^* - C) = k_{\ell} a t + const. \quad (4.10)$$

ergibt. Daher wurde der Kla-Wert durch Berechnung der Steigung von  $\ln(C^* - C)$  zu verschiedenen Zeitpunkten ermittelt.

Der Stofftransportkoeffizient hängt nicht nur von der Beschaffenheit des Mediums und der Umdrehungsgeschwindigkeit des Impellers, sondern vor allem auch von der Einspritzmenge ab. Die Experimente wurden zwar verschiedenen Impellern (Rushton und Marine) durchgeführt, aber die Leistung pro Volumen (siehe (4.1)) wurde stets konstant gehalten. Einzig die Einspritzrate wurde verändert. Außerdem wurden die Experimente wiederholt mit und ohne Schaumverhinderer durchgeführt. Es wurden auch die Koeffizienten des Transports anderer Stoffe – wie Stickstoff oder Luft – berechnet. Siehe dazu Abbildung 4.10. Diese Resultate sind auch in Abbildung 4.11 veranschaulicht. Dabei erkennt man klar, dass sowohl bei Verwendung eines Marine Impellers, sowie auch bei höherer Einspritzrate der Stofftransportkoeffizient größer ist.

## 4.5.3 Simulation

Für unsere Simulation betrachten wir wie schon früher erwähnt den Bioreaktor nur mit Rushton Impellern und einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 95 rpm. Die durch ein Rühren in gewissen Medien möglicherweise entstehende Schaumbildung wird dabei nicht simuliert. Dafür werden die Simulationen mit Einspritzmengen von Sauerstoff von 0.75, 1.875 und 3 lpm durchgeführt.

Um dazu zu gelangen, wird wie in Abschnitt 4.4 der durch die Lösung der Navier-Stokes-Gleichungen für inkompressible Fluide (3.67) entstandene quasi-stationäre Zustand des Strömungsfeldes  $\mathbf{v}(\hat{\mathbf{x}}, t)$  als Anfangszustand des Flusses angenommen. Es werden dann nochmals

Impeller	Gas	Sparge rate (sLPM)	Agitation (RPM)	$k_{LaO}$ (1/hr)	$k_{LaC}$ (1/hr)	Antifoam Present
Rushton Turbine	Air	0.75	95	-	1.1	No
Rushton Turbine	N <sub>2</sub>	0.75	95	1.7	0.9	No
Rushton Turbine	O <sub>2</sub>	0.75	95	2.1	0.9	No
Rushton Turbine	N <sub>2</sub>	3	95	3.4	2.1	No
Rushton Turbine	O <sub>2</sub>	3	95	4.5	2.1	No
Marine	Air	0.75	183	-	1.1	No
Marine	N <sub>2</sub>	0.75	183	1.9	0.8	No
Marine	O <sub>2</sub>	0.75	183	1.9	1	No
Marine	N <sub>2</sub>	3	183	4.4	2.6	No
Marine	O <sub>2</sub>	3	183	4.2	2.5	No
Rushton Turbine	Air	0.75	95	-	0.9	Yes
Rushton Turbine	N <sub>2</sub>	0.75	95	1.5	0.9	Yes
Rushton Turbine	O <sub>2</sub>	0.75	95	1.1	0.7	Yes
Rushton Turbine	N <sub>2</sub>	3	95	3.4	1.8	Yes
Rushton Turbine	O <sub>2</sub>	3	95	3.1	2.1	Yes
Marine	Air	0.75	183	-	1.0	Yes
Marine	N <sub>2</sub>	0.75	183	2.1	1.0	Yes
Marine	O <sub>2</sub>	0.75	183	1.6	0.9	Yes
Marine	N <sub>2</sub>	3	183	4.4	2.0	Yes
Marine	O <sub>2</sub>	3	183	5.6	2.5	Yes

Abbildung 4.10: Diese Tabelle aus [SPBR11] zeigt die Ergebnisse der gemachten Experimente für die Ermittlung des  $k_{La}$ -Wertes. Die für uns relevanten Daten sind die  $k_{LaO}$ -Werte bei Verwendung eines Rushton Impellers und bei Einspritzung von Sauerstoff. Diese betragen ohne Verwendung eines Antischaums bei einer Einspritzrate von 0.75 lpm (liters per minute) 2.1 1/h und bei einer Rate von 3 lpm 4.5 1/h. Bei Verwendung von Antischaum sinken die  $k_{La}$ -Werte auf 1.1 bzw. 3.1 1/h.

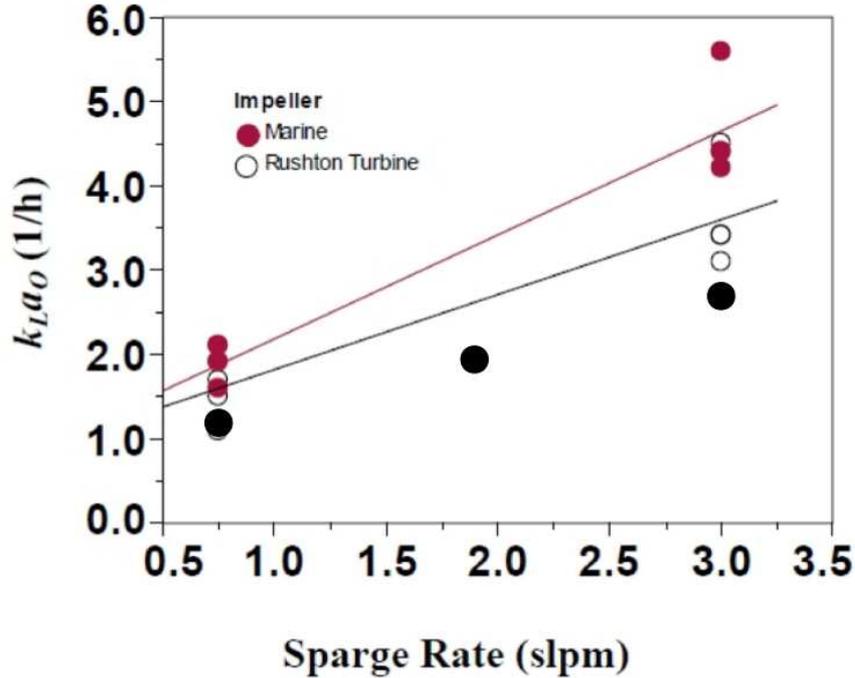


Abbildung 4.11: Die Ergebnisse aus [SPBR11] sind hier graphisch dargestellt und werden mit den Resultaten aus den Simulationen (schwarze Punkte) verglichen. Siehe Abbildung 4.10 sowie Tabelle 4.5.4.

die Gleichungen (3.67) auf den Gebieten  $\Omega_{Rotor}$  und  $\Omega_{Stator}$  gelöst, wobei sich der rotierende Teil  $\Omega_{Rotor}$  nun mit der in AVL Fire implementierten sliding-mesh-Methode in jedem Zeitschritt um einen bestimmten Winkel dreht.

Zwischen den Zeitschritten wird in einer diskreten Phase die Berechnungen für die Sauerstoffbläschen durchgeführt. Es werden in jedem Zeitschritt bei den Löchern des Spargers je nach Einspritzmenge eine gewisse Anzahl neuer Sauerstoffbläschen generiert. Außerdem wird von schon bestehenden Bläschen die Laufbahn berechnet. Dies geschieht mit Hilfe folgender Formel, die für jedes Bläschen  $p$  zu gegebenem Geschwindigkeitsfeld  $\mathbf{v}(\hat{\mathbf{x}}, t)$ , zu gegebener Dichte  $\rho_\infty$  des Wassers, und zu gegebener Dichte  $\rho_p$  des Bläschens die Geschwindigkeit  $\mathbf{v}_p(t)$  ermittelt:

$$\frac{\partial \mathbf{v}_p(t)}{\partial t} = \mathbf{F}_D \cdot (\mathbf{v}(\hat{\mathbf{x}}, t) - \mathbf{v}_p(t)) + g \frac{\rho_p - \rho_\infty}{\rho_p}, \quad (4.11)$$

wobei  $\mathbf{F}_D$  (in  $[s^{-1}]$ ) den Strömungswiderstand, der unter anderem von dem Durchmesser des Bläschens  $d_p$  und der dynamischen Viskosität  $\mu$  abhängt, ist und  $g = 9.81 \text{ m/s}$  die Gravitationskraft. Natürlich muss neben dem Durchmesser des Bläschens  $d_p$  auch die Anfangsgeschwindigkeit  $\mathbf{v}_p(0)$  in einer bestimmten Richtung gegeben sein. Grob gesagt besagt Gleichung (4.11), dass sich die Geschwindigkeit eines Bläschens durch den Strömungswiderstand

verringert und dass sich das Geschwindigkeitsfeld durch den (durch den Dichteunterschied entstehenden) Auftrieb verändert.

Zusätzlich wird in jedem Zeitschritt der Stofftransport von den Sauerstoffbläschen in das Wasser simuliert. Hierzu wird die abgegebene Masse berechnet, welche dann in die kontinuierliche Phase übergeht. Die Größe der Masse ist abhängig von der Blasengröße, weswegen die Anfangsgröße der Bläschen für die Berechnung des  $Kla$ -Wertes sehr wichtig ist. Auch wird der Radius für jedes Bläschen in jedem dieser Zwischenschritte je nach abgegebener Masse verringert. All diese Berechnungen werden in einem Userfile in AVL Fire gemacht. Durch die aufsummierte abgegebene Masse wird dann der  $Kla$ -Wert für jede Zelle wie in Gleichung (4.9) berechnet. Diskretisiert man Gleichung (4.9), so ergibt sich

$$k_{\ell}a = \frac{C^{n+1} - C^n}{\Delta t(C^* - C^n)}, \quad (4.12)$$

wobei  $C^n$  die Konzentration von  $O_2$  (in der Flüssigphase) im  $n$ -ten Zeitschritt,  $\Delta t$  die Zeitspanne zwischen zwei Zeitschritten, und  $C^*$  die Sättigungskonzentration von  $O_2$  in Wasser bezeichnet. Mit dieser Gleichung wird während der Simulation in AVL Fire in jedem Zwischenschritt für jede Zelle der  $kla$ -Wert berechnet. Die Konzentrationen sind hierbei als Variablen intern in AVL Fire gespeichert und es kann auf sie zugegriffen werden. Außerdem wird mit einer Gewichtung des Volumens der Zelle der durchschnittliche  $Kla$ -Wert des Bioreaktors berechnet.

Da für diese Berechnungen nicht ein festes Koordinatensystem verwendet wird, spricht man bei der diskreten Phase auch von einer Lagrang'schen Beschreibungsweise - im Gegensatz zu der Euler'schen Formulierungsweise bei den kontinuierlichen Berechnungen. Es wird daher allgemein von einer Euler-Lagrangen Beschreibung der Simulation gesprochen.

#### 4.5.4 Resultate

Die Verteilung des  $Kla$ -Wertes im Bioreaktor ist in 4.12 zu sehen. Hierbei war die Einspritzmenge 0.75 lpm. Man erkennt deutlich den erhöhten  $Kla$ -Wert entlang des Bläschenverlaufs. Die durchschnittlichen  $Kla$ -Werte in Abhängigkeit der Einspritzmengen, die bei den Simulationen berechnet wurden, sind in Tabelle 4.5.4 zusammengefasst.

lpm	$Kla$ -Wert
0.75	1.2
1.875	1.9
3	2.5

Tabelle 4.3: Die Mischzeiten aus den Simulationen in Abhängigkeit der Umdrehungsgeschwindigkeit zusammengefasst.

Vergleicht man diese Werte mit denen aus Abbildung 4.11, so stellt man fest, dass der  $Kla$ -Wert bei einer Einspritzmenge von 0.75 lpm (1.2 l/h) im Bereich der experimentell gewonnen

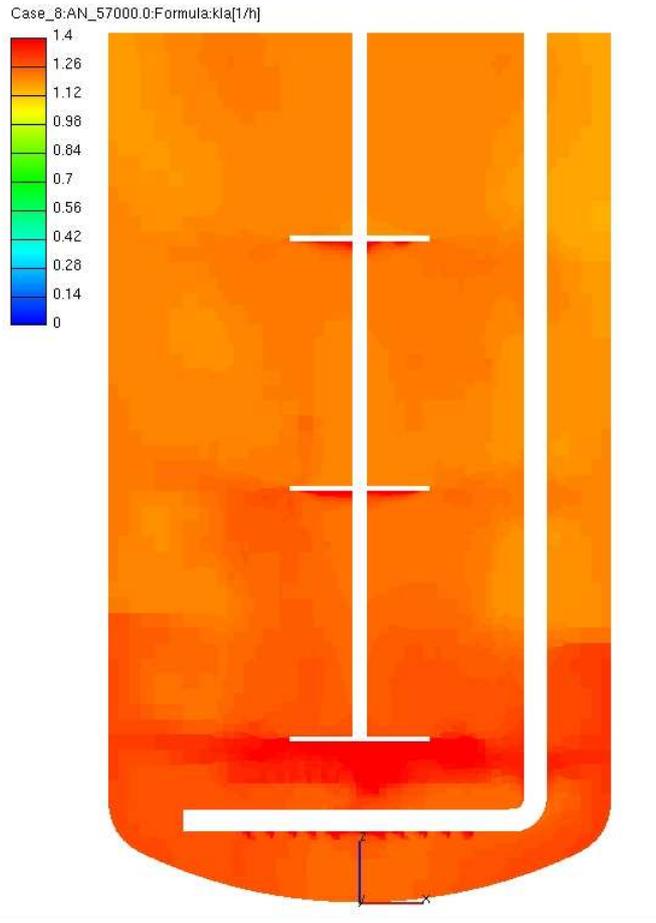


Abbildung 4.12: Die Verteilung des  $K_{La}$ -Wertes im Bioreaktor bei einer Einspritzmenge von 0.75 lpm wird in diesem Querschnitt veranschaulicht.

Werte (1.1 - 2.1 1/h) liegt. Ebenso tut dies der  $K_{La}$ -Wert bei einer Einspritzmenge von 3 lpm (2.5 1/h; Bereich 3.1 - 4.5 1/h). Somit konnten auch hier die experimentell gewonnenen Resultate aus [SPBR11] reproduziert werden.

# Kapitel 5

## Simulation des Zellwachstums

### 5.1 Überblick

Ziel dieses Kapitels ist es, ein Modell für das Zellwachstum im Bioreaktor zu erstellen, sodass die in [SPBR11] experimentell gewonnenen Wachstumsraten reproduziert werden können. Hierfür werden in Abschnitt 5.2 zunächst die in Abschnitt 2.1.3 beschriebenen Stoffwechselfvorgänge vereinfacht und so die für das Modell relevanten Nährstoffe und Nebenprodukte gefunden. Dann werden Funktionen für die Wachstumsraten dieser Nährstoffe und Nebenprodukte sowie für die Menge an Zellen im Bioreaktor abgeleitet. Das alles geschieht in Anlehnung an die in [Car10] und [SPBR11] präsentierten Modelle. Dabei wird die örtliche Komponente vernachlässigt. Das bedeutet, die Ortskoordinaten von Nährstoffen, Nebenprodukten und Zellen haben keinen Einfluss auf das Modell. Das so gewonnene Differentialgleichungssystem ist also nur zeitabhängig und wird deshalb auch 0D-Modell genannt.

Um nun zu berechnen wieviele Zellen im Verlaufe der Kultivierung im Bioreaktor neu entstehen muss das Differentialgleichungssystem, das aus 8 gekoppelten Gleichungen besteht, gelöst werden. Das geschieht mit dem Vorwärts-Euler Verfahren. In Abschnitt 5.3 wird die Implementierung beschrieben und es werden die numerisch gewonnenen Resultate mit den Experimenten aus [SPBR11] verglichen.

### 5.2 Erstellen des Modells

Das folgende 8-Gleichungs-Modell beruht auf dem 7-Gleichungs-Modell von [Car10] sowie auf den Annahmen von [SPBR11].

Zunächst ist festzustellen, dass das Verhalten von Organismen von 3 Faktoren abhängt: Der spezifischen Nährstoffaufnahme rate, der spezifischen Zellwachstumsrate und der spezifischen Rate für die Bildung der Nebenprodukte. Die Größe dieser Raten hängt sowohl von den Eigenschaften der CHO Zellen als auch von äußeren Bedingungen wie der Konzentration der Komponenten im Bioreaktor ab.

Die sogenannten *kinetischen Funktionen*, die beschreiben wie die Raten von den extrazellulären Bedingungen abhängen, basieren auf einigen natürliche Annahmen:

Wenn die Nährstoffkonzentration beispielsweise zurückgeht, so nimmt auch die Nährstoffaufnahme- und damit die Zellwachstumsrate ab. Außerdem gibt es bei geringerem Zellstoffwechsel auch eine geringere Produktion von Nebenprodukten, was zu einem Rückgang dieser Rate führt.

Außerdem gehen wir davon aus, dass die kinetischen Funktionen zwar von allen Konzentrationen der im Bioreaktor befindlichen Stoffen abhängen, die meisten aber während der Kultivierung konstant bleiben oder so hoch sind (wie zum Beispiel die Konzentration von Wasser) dass eine Einbettung dieser Faktoren in die kinetischen Funktionen vernachlässigbar ist.

Die nicht vernachlässigbaren, limitierten Nährstoffe für das Zellwachstum von CHO Zellen sind:

- Glukose  $Glc$ ,
- Glutamin  $Gln$ ,
- Sauerstoff  $O_2$ .

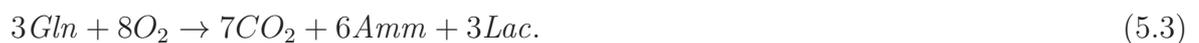
Unter der Annahme, dass alle anderen Substanzen, Enzyme und Stoffwechselprodukte aus Kapitel 2.1.3 nicht limitiert vorhanden sind, kann (2.4) für den aeroben Konsum von Glukose zu



und (2.3) für den anaeroben Verbrauch von Glukose zu



vereinfacht werden. Außerdem führt (2.5) für den aeroben Konsum von Glutamin unter den selben Voraussetzungen zu



Wasser ( $H_2O$ ) wurde in (5.3) vernachlässigt, da es im Bioreaktor im Verhältnis zu den Reaktionen quasi unbegrenzt davon gibt. Die für unser Modell relevanten Nebenprodukte sind demnach:

- Laktat  $Lac$
- Ammoniak  $Amm$
- Kohlenstoffdioxid  $CO_2$ .

Unser Modell muss also die Konzentrationen der 3 wichtigsten Nährstoffe ( $Glc$ ,  $Gln$  und  $O_2$ ) und der 3 durch den Zellstoffwechsel entstehenden Produkte ( $Lac$ ,  $Amm$  und  $CO_2$ ) beschreiben. Diese 6 Komponenten sind durch (5.1), (5.2) und (5.3) miteinander gekoppelt. Außerdem werden die Konzentrationen der lebenden und der toten Zellen im Bioreaktor ( $X_{viable}$  und  $X_{dead}$ ) beschrieben.

**Zellen** Die Konzentration der lebenden Zellen  $X_{\text{viable}}$  erhöht sich mit der spezifischen Wachstumsrate  $\mu$  und senkt sich mit einer Sterberate  $k_{\text{dead}}$ . Das führt zu folgender Gleichung:

$$\begin{aligned}\frac{dX_{\text{viable}}}{dt} &= \mu X_{\text{viable}} - k_{\text{dead}} X_{\text{viable}}, \\ X_{\text{viable}}(0) &= X_0.\end{aligned}\tag{5.4}$$

Die Konzentration der bereits gestorbenen Zellen  $X_{\text{dead}}$  nimmt klarerweise mit sterbenden lebendigen Zellen zu und senkt sich mit einer Lysisrate  $k_{\text{lys}}$ , was auf

$$\begin{aligned}\frac{dX_{\text{dead}}}{dt} &= k_{\text{dead}} X_{\text{viable}} - k_{\text{lys}} X_{\text{dead}}, \\ X_{\text{dead}}(0) &= 0\end{aligned}\tag{5.5}$$

führt. Die Konzentration aller Zellen - sowohl der Lebenden als auch der Toten - im Bioreaktor  $X_{\text{total}} = X_{\text{viable}} + X_{\text{dead}}$  erhöht sich, wenn sich die  $X_{\text{viable}}$  erhöht und senkt sich wenn sich  $X_{\text{dead}}$  senkt. Daraus folgt, falls man einen Überblick über die Gesamtanzahl der Zellen bekommen möchte

$$\begin{aligned}\frac{dX_{\text{total}}}{dt} &= \frac{dX_{\text{viable}}}{dt} + \frac{dX_{\text{dead}}}{dt} = \mu X_{\text{viable}} - k_{\text{lys}} X_{\text{dead}}, \\ X_{\text{total}}(0) &= X_{\text{viable}}(0) + X_{\text{dead}}(0) = X_0,\end{aligned}\tag{5.6}$$

wobei die spezifische Wachstumsrate  $\mu$ , die Sterberate  $k_{\text{dead}}$  und die Lysisrate  $k_{\text{lys}}$  noch sinnvoll definiert werden müssen.

Wie in [Car10] erläutert, sollte für die spezifische Wachstumsrate folgendes gelten:

- Falls Sauerstoff vorhanden ist, so nimmt die Zelle die Energie von den aeroben Reaktionen von Glukose und Glutamin. Dadurch wachsen die Zellen bei aerober Zellatmung schneller als bei anaeroben Vorgängen.
- Die anaerobe Zellatmung findet immer statt; auch wenn Sauerstoff vorhanden ist.
- Wenn die Nährstoffe ausgehen wachsen die Zellen nicht mehr.
- Die Wachstumsrate  $\mu$  ist nicht nur vom Sauerstoff, Glukose- und Glutamin-, sondern auch vom Laktat- und Ammoniakgehalt abhängig. Diese zwei Nebenprodukte behindern das Wachstum.

Wir nehmen daher an, dass aerobe und anaerobe Zellatmung auf verschiedene Wachstumsraten führen und spalten die Wachstumsrate  $\mu$  daher in eine Wachstumsrate  $\mu_{\text{aer}}$ , die mit dem Faktor  $\gamma_{\text{aer}}$  gewichtet ist, für aerobes Wachstum und in eine Wachstumsrate  $\mu_{\text{anaer}}$ , die mit dem Faktor  $\gamma_{\text{anaer}} := 1 - \gamma_{\text{aer}}$  gewichtet ist, für anaerobes Wachstum auf. Diese beiden Wachstumsraten, sowie die das Wachstum hemmenden Faktoren  $k_{\text{Lac}}$  und  $k_{\text{Amm}}$  können - wie

später ersichtlich wird - nur Werte im Intervall  $[0, 1]$  annehmen. Daher macht ein Koeffizient  $\mu_{\max}$ , der die maximale Wachstumsrate beschreibt, Sinn. Das führt auf

$$\mu := \mu_{\max} (\gamma_{\text{aer}} \mu_{\text{aer}} + \gamma_{\text{anaer}} \mu_{\text{anaer}}) k_{\text{Lac}} k_{\text{Amm}}, \quad (5.7)$$

wobei  $\mu_{\text{aer}}$ ,  $\mu_{\text{anaer}}$ ,  $k_{\text{Lac}}$  und  $k_{\text{Amm}}$  noch zu definieren sind. Die Wachstumsrate  $\mu_{\text{aer}}$  wird – da aerobe Zellatmung durch Glukose und Glutamin induziert wird – in einen (mit dem Faktor  $\gamma_{\text{Glc}}$  gewichteten) Teil für aerobes Wachstum durch Glukose und einen (mit dem Faktor  $\gamma_{\text{Gln}} := 1 - \gamma_{\text{Gln}}$  gewichteten) Teil für aerobes Wachstum durch Glutamin unterteilt. Die Wachstumsraten für aerobes Wachstum durch Glukose bzw Glutamin werden mit  $\mu_{\text{Glc}}$  bzw.  $\mu_{\text{Gln}}$  bezeichnet. Daher definieren wir  $\mu_{\text{aer}} := \gamma_{\text{Glc}} \mu_{\text{Glc}} + \gamma_{\text{Gln}} \mu_{\text{Gln}}$  und mit (5.7) gilt

$$\mu := \mu_{\max} (\gamma_{\text{aer}} (\gamma_{\text{Glc}} \mu_{\text{Glc}} + \gamma_{\text{Gln}} \mu_{\text{Gln}}) + \gamma_{\text{anaer}} \mu_{\text{anaer}}) k_{\text{Lac}} k_{\text{Amm}}, \quad (5.8)$$

wobei noch

$$\begin{aligned} \mu_{\text{Glc}} &:= \left( \frac{\text{Glc}}{K_{\text{Glc}} + \text{Glc}} \right) \left( \frac{O_2}{C_{O_2} + O_2} \right), \\ \mu_{\text{Gln}} &:= \left( \frac{\text{Gln}}{K_{\text{Gln}} + \text{Gln}} \right) \left( \frac{O_2}{K_{O_2} + O_2} \right), \\ \mu_{\text{anaer}} &:= \frac{\text{Glc}}{K_{\text{anaer}} + \text{Glc} + \frac{O_2^2}{K_{O_2}}}, \\ k_{\text{Lac}} &:= \frac{K_{\text{Lac}}}{K_{\text{Lac}} + \text{Lac}} \quad \text{und} \\ k_{\text{Amm}} &:= \frac{K_{\text{Amm}}}{K_{\text{Amm}} + \text{Amm}} \end{aligned}$$

zu definieren sind. Hierbei sind  $K_{\text{Glc}}$ ,  $K_{\text{Gln}}$ ,  $K_{\text{anaer}}$ ,  $K_{\text{Lac}}$  und  $K_{\text{Amm}}$  Affinitätsparameter für die jeweiligen Stoffe und  $K_{O_2}$  ist ein Beschränkungsparameter für Sauerstoff. Man bemerkt, dass wenn entweder Sauerstoff ausgeht oder Glukose auf ein gewisses Level  $K_{\text{Glc}}$  fällt, es kein Wachstum aufgrund von aerober Zellatmung durch Glukose gibt. Dass die Glukosekonzentration nicht unter den Wert  $K_{\text{Glc}}$  fällt, wird durch zusätzliche Einführung von Glukose zu gewissen Zeitpunkten (siehe Abschnitt 5.3) sicher gestellt. Analog dazu geht die aerobe Zellatmung durch Glutamin zurück, wenn dieses und Sauerstoff geringer werden. Ähnlich verhält es sich bei anaerober Zellatmung durch Glukose. Weiters ist die auf das Zellwachstum hemmende Wirkung von Ammoniak und Laktat ersichtlich. Je mehr es von diesen beiden Stoffen gibt, desto geringer ist die Wachstumsrate. Mit (5.8) ergibt sich so für die Wachstumsrate

$$\begin{aligned} \mu &:= \mu_{\max} \left( \gamma_{\text{aer}} \left( \gamma_{\text{Glc}} \left( \frac{\text{Glc}}{K_{\text{Glc}} + \text{Glc}} \right) \left( \frac{O_2}{C_{O_2} + O_2} \right) + \gamma_{\text{Gln}} \left( \frac{\text{Gln}}{K_{\text{Gln}} + \text{Gln}} \right) \left( \frac{O_2}{K_{O_2} + O_2} \right) \right) \right. \\ &\quad \left. + \gamma_{\text{anaer}} \left( \frac{\text{Glc}}{K_{\text{anaer}} + \text{Glc} + \frac{O_2^2}{K_{O_2}}} \right) \right) \left( \frac{K_{\text{Lac}}}{K_{\text{Lac}} + \text{Lac}} \right) \left( \frac{K_{\text{Amm}}}{K_{\text{Amm}} + \text{Amm}} \right). \end{aligned} \quad (5.9)$$

Wie in [SPBR11] definieren wir die Sterberate  $k_{\text{dead}}$  abhängig von der maximalen Wachstumsrate  $\mu_{\text{max}}$  und der Laktatkonzentration  $Lac$  als

$$k_{\text{dead}} := \frac{K_{d1}}{\mu_{\text{max}} - K_{d2}Lac}, \quad (5.10)$$

wobei  $K_{d1}$  und  $K_{d2}$  zwei noch zu bestimmende Parameter sind. Die Lysisrate wird abhängig von der Sterberate als

$$k_{\text{lys}} := K_{\ell1}k_{\text{dead}} - K_{\ell2} \quad (5.11)$$

definiert, wobei  $K_{\ell1}$  und  $K_{\ell2}$  ebenfalls noch zu bestimmende Parameter sind.

**Nährstoffe** Die Nährstoffaufnahme eines Stoffes  $S$  hängt stark von der Menge der lebenden Zellen  $X_{\text{viable}}$  sowie von einem sogenannten Yield-Koeffizienten  $Y_S$  ab, der die Menge an Zellen repräsentiert, die durch die Aufnahme einer Einheit des Stoffes  $S$  produziert werden. Daher gilt allgemein für die zeitliche Veränderung eines Stoffes

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{1}{Y_S}\mu_{X|S}X_{\text{viable}} \quad (5.12)$$

$$S(0) = S_0, \quad (5.13)$$

wobei  $S_0$  die Nährstoffkonzentration zur Startzeit  $t = 0$  ist, und  $\mu_{X_S}$  die spezifische Wachstumsrate durch den Nährstoff  $S$  ist.

Für die Veränderung von Glukose werden sowohl die aerobe als auch die anaerobe Zellatmung als Verbrauch einzelner Stoffe betrachtet, die dann addiert werden, womit man zu folgender Gleichung gelangt:

$$\frac{dGlc}{dt} = -\left(\frac{1}{Y_{\text{Glc}}}\mu_{\text{max}}\gamma_{\text{aer}}\gamma_{\text{Glc}}\mu_{\text{Glc}} + \frac{1}{Y_{\text{anaer}}}\mu_{\text{max}}\gamma_{\text{anaer}}\mu_{\text{anaer}}\right)X_{\text{viable}}, \quad (5.14)$$

$$Glc(0) = Glc_0,$$

wobei  $Glc_0$  die Anfangskonzentration von Glukose bezeichnet. Da Glutamin nur unter aerober Zellatmung aufgebraucht wird, vereinfacht sich die Gleichung für die Veränderung dieser Konzentration. Allerdings hat der natürliche Abbau von Glutamin im Medium einen großen Einfluss auf die Konzentration, weshalb der Glutaminabbau von der Abbaurrate  $k_{\text{dGln}}$  beeinflusst wird.

$$\frac{dGln}{dt} = -\frac{1}{Y_{\text{Gln}}}\mu_{\text{max}}\gamma_{\text{aer}}\gamma_{\text{Gln}}\mu_{\text{Gln}}X_{\text{viable}} - k_{\text{dGln}}Gln, \quad (5.15)$$

$$Gln(0) = Gln_0,$$

wobei  $Gln_0$  die Anfangskonzentration von Glutamin bezeichnet. Da der Verbrauch von Sauerstoff bei aerober Zellatmung bei Glukose- und Glutaminoxidation geschieht (siehe (2.4) und (2.5)), werden der Verbrauch von Sauerstoff durch Glukose und der Verbrauch von Sauerstoff durch Glutamin ähnlich wie in (5.14) als separate Verbräuche von Stoffen betrachtet,

die dann summiert zur Veränderung des  $O_2$ -Haushalts beitragen. Außerdem muss der Stofftransport  $K_L^{O_2} a(O_2^* - O_2)$  von  $O_2$  in das Wasser beachtet werden (siehe Abschnitt INSERT REF). Daher ist die Veränderung der Sauerstoffkonzentration durch

$$\begin{aligned} \frac{dO_2}{dt} &= - \left( \frac{1}{Y_{O_2|Glc}} \mu_{\max} \gamma_{aer} \gamma_{Glc} \mu_{Glc} + \frac{1}{Y_{O_2|Gln}} \mu_{\max} \gamma_{aer} \gamma_{Gln} \mu_{Gln} \right) X_{viable} \\ &\quad + K_L^{O_2} a(O_2^* - O_2), \\ O_2(0) &= O_{20} \end{aligned} \quad (5.16)$$

gegeben, wobei  $O_{20}$  die Sauerstoffkonzentration am Anfang bezeichnet und  $Y_{O_2|Glc}$  (bzw.  $Y_{O_2|Gln}$ ) die Menge von Zellen ist, die durch eine Einheit Sauerstoff durch Glukoseoxidation (bzw. Glutaminoxidation) entsteht. Bei genauerer Betrachtung der Glukoseoxidation in (5.1) bemerkt man, dass für ein Mol  $Glc$ , das konsumiert wird, 6 Mol  $O_2$  konsumiert werden. Das führt auf

$$Y_{O_2|Glc} = \frac{X_{viable} \text{ prod.}}{O_2 \text{ kons.}} \Bigg|_{Glc} = \frac{X_{viable} \text{ prod.} \cdot Glc \text{ kons.}}{Glc \text{ kons.} \cdot O_2 \text{ kons.}} = Y_{Glc} \frac{1M_{Glc}}{6M_{O_2}}, \quad (5.17)$$

wobei  $M_{Glc}$  und  $M_{O_2}$  die molare Masse von Glukose und Sauerstoff bezeichnen. Da während der Glutaminolyse in (5.3) für 3 Mol Glutamin 8 Mol Sauerstoff verbraucht werden, vereinfacht sich der yield-Koeffizient  $Y_{O_2|Gln}$  zu

$$Y_{O_2|Gln} = \frac{X_{viable} \text{ prod.}}{O_2 \text{ kons.}} \Bigg|_{Gln} = \frac{X_{viable} \text{ prod.} \cdot Gln \text{ kons.}}{Gln \text{ kons.} \cdot O_2 \text{ kons.}} = Y_{Gln} \frac{3M_{Gln}}{8M_{O_2}}, \quad (5.18)$$

wobei  $M_{Gln}$  die molare Masse von Glutamin bezeichnet.

Außerdem gehen wir davon aus, dass Yield-Koeffizienten  $Y_S$  nicht konstant sind, sondern dass sie sich im Laufe der Zeit verändern und auch von der Menge des Stoffes  $S$  abhängen. Siehe 6.22, Zeile 211-217.

**Nebenprodukte** So wie für die Aufnahme von Nährstoffen gilt für die daraus folgende Produktion von Nebenprodukten, dass diese stark von der Anzahl der Zellen sowie von einem yield-Koeffizienten  $Y_P$ , der angibt, wieviel Zellen  $X_{viable}$  produziert werden, wenn eine Einheit des Produkts  $P$  Produziert wird. Analog zu (5.12) ergibt sich für die Veränderung eines Produktes  $P$

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= - \frac{1}{Y_P} \mu_{X|P} X_{viable} \\ P(0) &= P_0, \end{aligned} \quad (5.19)$$

wobei  $P_0$  die Nährstoffkonzentration zur Startzeit  $t = 0$  ist, und  $\mu_{X|P}$  die zu dem Produkt  $P$  gehörige spezifische Wachstumsrate ist.

Die Produktion von Laktat geschieht sowohl durch die anaerobe Zellatmung, bei der Glukose verbraucht wird, als auch durch die aerobe Glutaminoxidation. Ähnlich wie in (5.14) werden

diese zwei Vorgänge als Produktion einzelner Stoffe betrachtet, die dann addiert werden. Mit (5.19) gelangt man zu folgender Gleichung:

$$\frac{dLac}{dt} = \left( \frac{1}{Y_{Lac|Glc}} \mu_{\max} \gamma_{\text{anaer}} \mu_{\text{anaer}} + \frac{1}{Y_{Lac|Gln}} \mu_{\max} \gamma_{\text{aer}} \gamma_{\text{Gln}} \mu_{\text{Gln}} \right) X_{\text{viable}}, \quad (5.20)$$

$$Lac(0) = Lac_0,$$

wobei  $Lac_0$  die Anfangskonzentration von Laktat bezeichnet. Analog zu (5.17) gilt für die yield-Koeffizienten  $Y_{Lac|Glc}$  und  $Y_{Lac|Gln}$  nach (5.1)

$$Y_{Lac|Glc} = \frac{X_{\text{viable}} \text{ prod.}}{Lac \text{ prod.}} \Bigg|_{Glc} = \frac{X_{\text{viable}} \text{ prod.}}{Glc \text{ prod.}} \frac{Glc \text{ prod.}}{Lac \text{ prod.}} = Y_{\text{anaer}} \frac{1M_{\text{Glc}}}{1M_{\text{Lac}}}, \quad (5.21)$$

wobei  $M_{\text{Lac}}$  die molare Masse von Laktat bezeichnet. Für  $Y_{Lac|Gln}$  gilt mit (5.3)

$$Y_{Lac|Gln} = \frac{X_{\text{viable}} \text{ prod.}}{Lac \text{ prod.}} \Bigg|_{Gln} = \frac{X_{\text{viable}} \text{ prod.}}{Gln \text{ prod.}} \frac{Gln \text{ prod.}}{Lac \text{ prod.}} = Y_{\text{Gln}} \frac{3M_{\text{Glc}}}{3M_{\text{Lac}}}. \quad (5.22)$$

Die Produktion von Ammoniak geschieht während des Glutaminabbaus. Da wir annehmen, dass dies nicht in gleichem Maße geschieht, werden Vorfaktoren  $K_{a1}$  und  $K_{a2}$  eingefügt. Daher gilt

$$\frac{dAmm}{dt} = K_{a1} \frac{1}{Y_{\text{Amm}|Gln}} \mu_{\max} \gamma_{\text{aer}} \gamma_{\text{Gln}} \mu_{\text{Gln}} X_{\text{viable}} + K_{a1} k_{\text{dgln}} Gln, \quad (5.23)$$

$$Amm(0) = Amm_0,$$

und mit (5.3)

$$Y_{\text{Amm}|Gln} = \frac{X_{\text{viable}} \text{ prod.}}{Amm \text{ prod.}} \Bigg|_{Gln} = \frac{X_{\text{viable}} \text{ prod.}}{Gln \text{ prod.}} \frac{Gln \text{ prod.}}{Amm \text{ prod.}} = Y_{\text{Gln}} \frac{3M_{\text{Glc}}}{6M_{\text{Amm}}}, \quad (5.24)$$

wobei  $M_{\text{Amm}}$  die molare Masse von Ammoniak bezeichnet. Analog zum Verbrauch von Sauerstoff gilt für die Produktion von Kohlenstoffdioxid

$$\frac{dCO_2}{dt} = - \left( \frac{1}{Y_{\text{CO}_2|Glc}} \mu_{\max} \gamma_{\text{aer}} \gamma_{\text{Glc}} \mu_{\text{Glc}} + \frac{1}{Y_{\text{CO}_2|Gln}} \mu_{\max} \gamma_{\text{aer}} \gamma_{\text{Gln}} \mu_{\text{Gln}} \right) X_{\text{viable}} + K_L^{CO_2} a(CO_2^* - CO_2), \quad (5.25)$$

$$CO_2(0) = CO_{20},$$

wobei  $CO_{20}$  die Anfangskonzentration von Kohlenstoffdioxid bezeichnet. Mit (5.1) und (5.3) gilt außerdem für die yield-Koeffizienten

$$Y_{\text{CO}_2|Glc} = \frac{X_{\text{viable}} \text{ prod.}}{CO_2 \text{ prod.}} \Bigg|_{Glc} = \frac{X_{\text{viable}} \text{ prod.}}{Glc \text{ prod.}} \frac{Glc \text{ prod.}}{CO_2 \text{ prod.}} = Y_{\text{Glc}} \frac{1M_{\text{Glc}}}{6M_{\text{CO}_2}}, \quad (5.26)$$

sowie

$$Y_{CO_2|Gln} = \frac{X_{viable \text{ prod.}}}{CO_2 \text{ prod.}} \Bigg|_{Gln} = \frac{X_{viable \text{ prod.}}}{Gln \text{ prod.}} \frac{Gln \text{ prod.}}{CO_2 \text{ prod.}} = Y_{Gln} \frac{3M_{Gln}}{7M_{CO_2}}, \quad (5.27)$$

wobei  $M_{CO_2}$  die molare Masse von Kohlenstoffdioxid bezeichnet.

### 5.3 Implementierung und Resultate

Das in 5.2 erstellte Modell wurde in C implementiert, wobei die Werte für  $X_{total}$  wie in Gleichung (5.6) berechnet wurden. Siehe Code 6.22. Dabei sind folgende Punkte zu beachten:

- Die Werte für die Anfangskonzentrationen wurden nach den im Experiment ersichtlichen Daten in [SPBR11] übergeben. Siehe Zeile 101-119. Die Anfangswerte für  $O_2$  und  $CO_2$  wurden auf die jeweiligen Sättigungslevel gesetzt. Der in Zeile 120 übergebene Wert für den Stofftransport ist der in Abschnitt 4.5 errechnete  $K_{La}$ -Wert.
- Die verschiedenen Parameter, deren Werte geschätzt wurden, sind in Zeile 123-149 zu finden.
- Die Berechnung erfolgt für eine Zeitspanne von 15 Tagen in Zeitschritten von einer halben Sekunde. Siehe Zeile 165-177.
- Wann welche Mengen an Glukose und Glutamin hinzugefügt wurden, ist in Zeile 189-209 zu sehen.
- Wie die Yield-Koeffizienten von Glukose und Glutamin sich in Abhängigkeit ihrer Konzentrationen und der Zeit verhalten, ist in Zeile 211-218 ersichtlich. Die Berechnung der Yield-Koeffizienten aus (5.17), (5.18), (5.21), (5.22), (5.24), (5.26) und (5.27) geschieht in Zeile 228-237.
- Das vorwärts Euler Verfahren wurde angewendet, um das Differentialgleichungssystem bestehend aus (5.4), (5.5), (5.14), (5.15), (5.16), (5.20), (5.23) und (5.25) zu lösen. Siehe Zeile 239-278.
- Die so gewonnenen Daten werden dann in Zeile 280-284 bzw. 291-389 in Dateien geschrieben.

Die so erstellten Daten werden dann mittels Matlab (siehe Code 6.23) graphisch dargestellt und mit den experimentellen Werten aus [SPBR11] verglichen. Siehe Abbildung 5.1. Ebenso sind in Abbildung 5.2 die Nährstoff- und Nebenproduktkonzentrationen im Verlauf der Zeit zu sehen. Bis auf kleinere Details kann unser Modell die Daten aus den Experimenten reproduzieren.

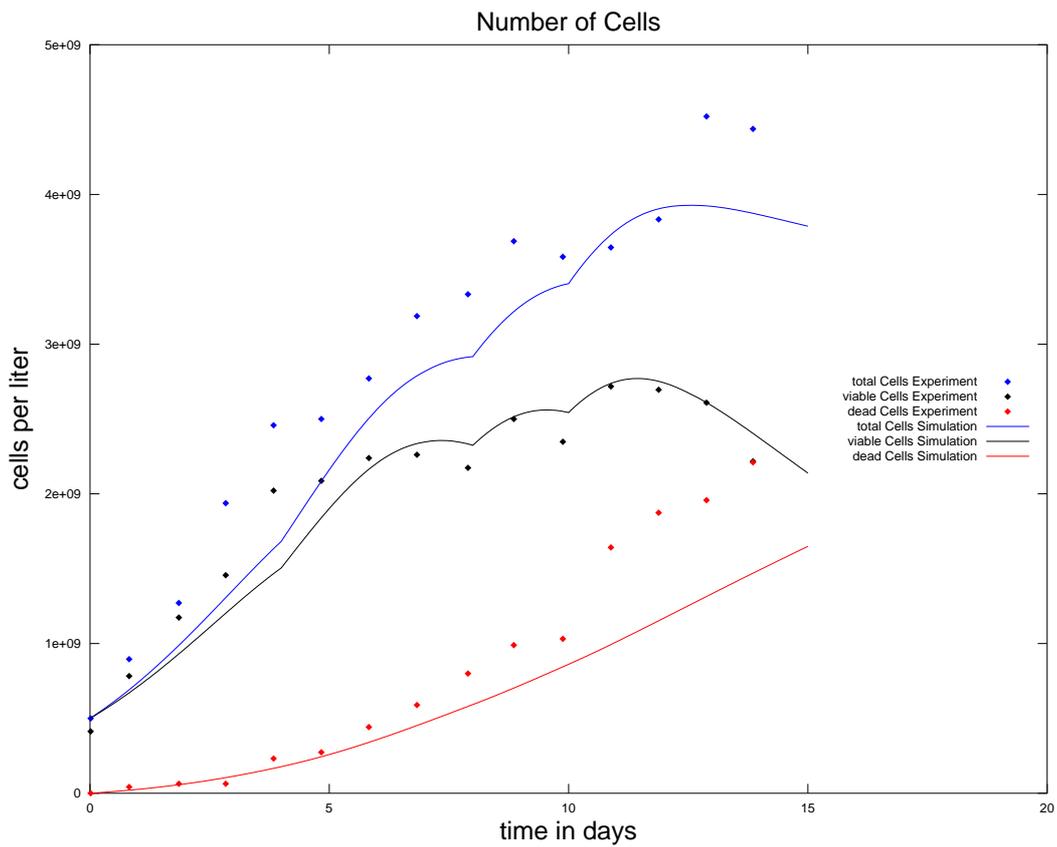


Abbildung 5.1: Die in [SPBR11] experimentell gewonnenen Werte sowie die Ergebnisse unseres Modells für die Gesamtanzahl von Zellen, den lebendigen Zellen, und den toten Zellen.

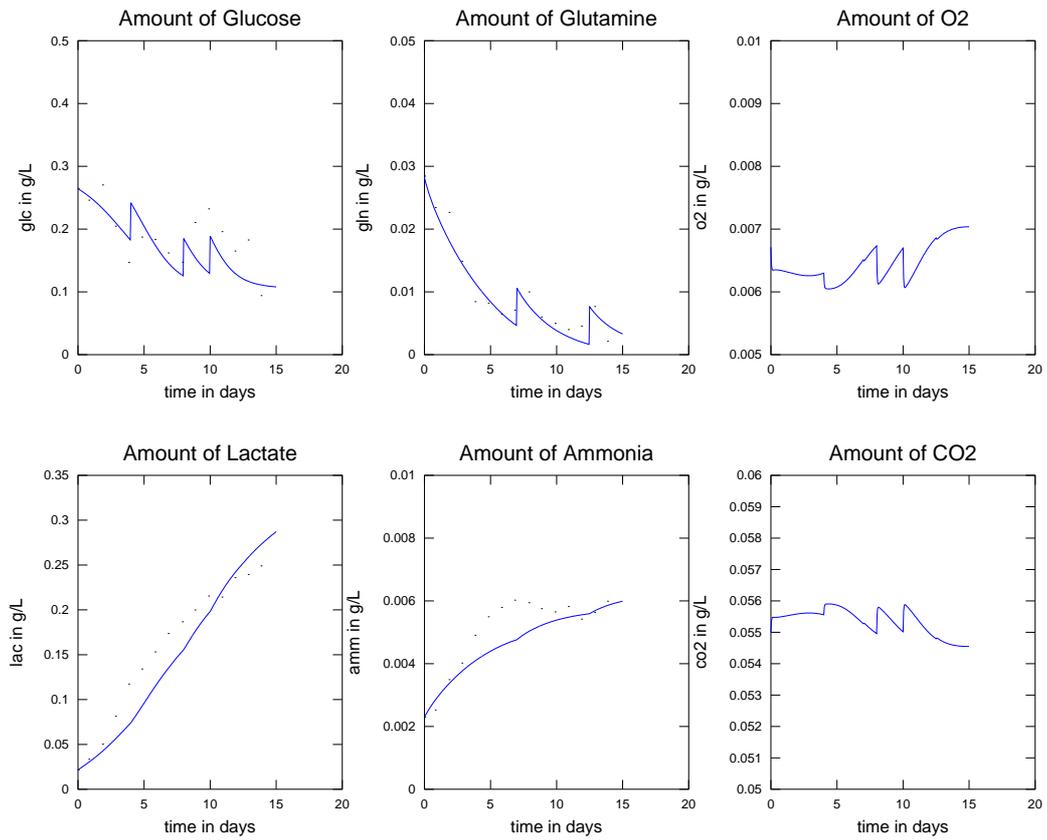


Abbildung 5.2: Die in [SPBR11] experimentell gewonnenen Werte sowie die Ergebnisse unseres Modells für die Nährstoffe und Nebenprodukte.

# Kapitel 6

## Anhang

CODE 6.22. (*0D-Code*):

```
1 #include <stdio.h>
2 #include <math.h>
3
4 void write_data(double time, int new);
5
6 int new_run;
7
8 double X;
9 double X_v;
10 double X_d;
11 double X_t;
12 double Glc;
13 double Gln;
14 double O2;
15 double Lac;
16 double Amm;
17 double CO2;
18 double Kla;
19
20 double muMax;
21 double gammaAer;
22 double gammaAnaer;
23 double gammaGlc;
24 double gammaGln;
25 double Kglc;
26 double Kgln;
27 double Kanaer;
28 double KI;
```

```
29 double KO2;
30 double Klac;
31 double Kamm;
32 double k_dgln;
33 double YGlcAer;
34 double YGlcAnaer;
35 double YGln;
36
37 double end_time_d;
38 double time_step;
39 double write_freq_sec;
40 double tsc;
41 int count_iter;
42 int count_freq;
43 double write_freq;
44 int end_iter;
45
46 double times;
47 double timeh;
48 double timed;
49
50 double muGlc;
51 double muGln;
52 double muAer;
53 double muAnaer;
54 double muX;
55
56 double M_Glc;
57 double M_Gln;
58 double M_O2;
59 double M_Lac;
60 double MAmm;
61 double M_CO2;
62
63 double YO2_Glc;
64 double YO2_Gln;
65 double YLac_Glc;
66 double YLac_Gln;
67 double YAmm_Gln;
68 double YCO2_Glc;
69 double YCO2_Gln;
70
```

```

71 double X_old;
72 double X_v_old;
73 double X_d_old;
74 double X_t_old;
75 double Glc_old;
76 double Gln_old;
77 double O2_old;
78 double Lac_old;
79 double Amm_old;
80 double CO2_old;
81
82 double S_X;
83 double k_d;
84 double k_lys;
85 double S_X_v;
86 double S_X_d;
87 double S_X_t;
88 double S_Glc;
89 double S_Gln;
90 double S_O2;
91 double S_Lac;
92 double S_Amm;
93 double S_CO2;
94
95 /*-----MAIN CODE-----*/
96 int main(){
97
98     printf(" CellGrowth_Calculation_started!\n");
99     new_run = 1;
100
101     //initializing data
102     X_v = 5.0e08;
103         // cells/L
104     X_d = 0.0;
105         // cells/L
106     X_t = 5.0e08;
107         // cells/L
108     Glc = 3.9634/15.0;
109         //g/L
110     Gln = 0.423806/15.0;
111         //g/L
112     O2 = 6.71e-03;

```

```

113         //g/L
114     Lac = 0.3232/15.0;
115         //g/L
116     Amm = 0.03438/15.0;
117         //g/L
118     CO2 = 0.055;
119         //g/L
120     Kla = 1.2/60.0/60.0;
121         //1/s
122
123     //set parameters
124     muMax = 2.68e-05;
125         //maximum growth rate in 1/s
126     gammaAer = 0.9;
127         //weight coefficient Aer
128     gammaAnaer = 1.0 - gammaAer;
129         //weight coefficient Anaer
130     gammaGlc = 0.9153;
131         //weight coefficient Glc
132     gammaGln = 1.0 - gammaGlc;
133         //weight coefficient Gln
134     Kglc = 0.18;
135         //affinity constant for aerobic consumption of glc in g/L
136     Kgln = 0.067;
137         //affinity constant for aerobic consumption of gln in g/L
138     Kanaer = 0.18;
139         //affinity constant for anaerobic consumption of glc in g/L
140     KO2 = 6.71e-03;
141         //affinity constant for O2 in g/L
142     KI = 0.000045;
143         //inhibition parameter
144     Klac = 0.562;
145         //affinity constant for lactate in g/L
146     Kamm = 0.031;
147         //affinity constant for ammonia in g/L
148     k_dgln = 6.95e-07;
149         //death rate for glutamine
150
151     //molar mass [g/mol]
152     M_Glc = 180.15588;
153         //molar mass of glucose
154     M_Gln = 146.15;

```

```

155         //molar mass of glutmine
156 M_O2 = 32.0;
157         //molar mass of O2
158 M_Lac = 90.08;
159         //molar mass of lactate
160 M_Amm = 17.031;
161         //molar mass of ammonia
162 M_CO2 = 44.01;
163         //molar mass of CO2
164
165 //set time and output frequency
166 end_time_d = 15.0;
167         //in days
168 time_step = 0.5;
169         //in seconds
170 write_fq_sec = 3600;
171         //in seconds
172
173 //set counters
174 count_iter = 0;
175 count_fq = 0;
176 write_fq = (int)(write_fq_sec/time_step);
177 end_iter = (int)(end_time_d *24 *60 *60 / time_step);
178
179 //loop over time steps
180 do{
181     count_iter++;
182     count_fq++;
183
184     //set time
185     times = count_iter * time_step;
186     timeh = times / 3600.0;
187     timed = timeh / 24.0;
188
189     //add glucose and glutamine at specific time steps
190     if(times >(4.0*24*60*60-time_step)&&\
191         times <(4.0*24*60*60+time_step)){
192         Glc=Glc+0.06;
193     }
194     if(times >(8.0*24*60*60-time_step)&&\
195         times <(8.0*24*60*60+time_step)){
196         Glc=Glc+0.06;

```

```

197     }
198     if (times > (10.0*24*60*60 - time_step) && \
199         times < (10.0*24*60*60 + time_step)) {
200         Glc = Glc + 0.06;
201     }
202     if (times > (7.0*24*60*60 - time_step) && \
203         times < (7.0*24*60*60 + time_step)) {
204         Gln = Gln + 0.006;
205     }
206     if (times > (12.5*24*60*60 - time_step) && \
207         times < (12.5*24*60*60 + time_step)) {
208         Gln = Gln + 0.006;
209     }
210
211     //set yield coefficients
212     YGlcAer = 35e9 * gammaAer + (0.4 - Glc) * (count_iter / end_iter) * 6e11;
213     //amount of cells produced per glc (aerobic) in #/g
214     YGlcAnaer = 35e9 * gammaAnaer + (0.4 - Glc) * \
215         (count_iter / end_iter) * 600e9;
216     //amount of cells produced per glc (anaerobic) in #/g
217     YGln = 1.0e09 + (0.03 - Gln) * 4e11;
218     //amount of cells produced per gln (aerobic) in #/g
219
220     //calculate values for cell growth rate (dX/dt = mu_X * X)
221     muGlc = ((Glc - 0.13) / (Kglc + (Glc - 0.13))) * (O2 / (KO2 + O2));
222     muGln = (Gln / (Kgln + Gln)) * (O2 / (KO2 + O2));
223     muAer = gammaGlc * muGlc + gammaGln * muGln;
224     muAnaer = Glc / (Kanaer + Glc + O2 * O2 / KI);
225     muX = muMax * (gammaAer * muAer + gammaAnaer * muAnaer) * \
226         (Klac / (Klac + Lac)) * (Kamm / (Kamm + Amm));
227
228     //calculate values for O2 uptake (dS/dt = -1/Y_S * mu_X | S * X)
229     YO2_Glc = 1.0 * M_Glc / (6.0 * M_O2) * YGlcAer;
230     YO2_Gln = 3.0 * M_Gln / (8.0 * M_O2) * YGln;
231
232     //calculate values for prod. form. (dP/dt = 1/Y_P * mu_X | P * X)
233     YLac_Glc = 1.0 * M_Glc / (2.0 * M_Lac) * YGlcAnaer;
234     YLac_Gln = 1.0 * M_Gln / (1.0 * M_Lac) * YGln;
235     YAmm_Gln = 1.0 * M_Gln / (2.0 * M_Amm) * YGln;
236     YCO2_Glc = 1.0 * M_Glc / (6.0 * M_CO2) * YGlcAer;
237     YCO2_Gln = 3.0 * M_Gln / (7.0 * M_CO2) * YGln;
238

```

```

239 //update old values
240 X_t_old=X_t;
241 X_v_old=X_v;
242 X_d_old=X_d;
243 Glc_old=Glc;
244 Gln_old=Gln;
245 O2_old=O2;
246 Lac_old=Lac;
247 Amm_old=Amm;
248 CO2_old=CO2;
249
250 //calculate differential
251 k_d = 1.79e-04/(0.1015-1.11e-02*Lac)/3600;
252 k_lys = 0.205*k_d-5.27e-07;
253 S_X_t = muX*X_v-k_lys*X_d;
254 S_X_v = muX*X_v-k_d*X_v;
255 S_X_d = k_d*X_v-k_lys*X_d;
256 S_Glc = -1.0*muMax*(1.0/YGlcAer*gammaAer*gammaGlc*muGlc+\
257 1.0/YGlcAnaer*gammaAnaer*muAnaer)*X_v;
258 S_Gln = -1.0*muMax*1.0/YGln*gammaAer*gammaGln*muGln*X_v-\
259 k_dgln*Gln;
260 S_O2 = -1.0*muMax*gammaAer*(1.0/YO2_Glc*gammaGlc*muGlc+\
261 1.0/YO2_Gln*gammaGln*muGln)*X_v+Kla*(6.71E-03-O2);
262 S_Lac = muMax*(1.0/YLac_Glc*gammaAnaer*muAnaer+\
263 1.0/YLac_Gln*gammaAer*gammaGln*muGln)*X_v;
264 S_Amm =0.25*muMax*1.0/YAmm_Gln*gammaAer*gammaGln*muGln*X_v+\
265 k_dgln*Gln*0.25;
266 S_CO2 = muMax*gammaAer*(1.0/YCO2_Glc*gammaGlc*muGlc+\
267 1.0/YCO2_Gln*gammaGln*muGln)*X_v+Kla*(0.055-CO2);
268
269 //update new values
270 X_t = X_t_old + time_step * S_X_t;
271 X_v = X_v_old + time_step * S_X_v;
272 X_d = X_d_old + time_step * S_X_d;
273 Glc = Glc_old + time_step * S_Glc;
274 Gln = Gln_old + time_step * S_Gln;
275 O2 = O2_old + time_step * S_O2;
276 Lac = Lac_old + time_step * S_Lac;
277 Amm = Amm_old + time_step * S_Amm;
278 CO2 = CO2_old + time_step * S_CO2;
279
280 //print data

```

```

281     if(count_fq == write_fq || count_iter==1){
282         write_data(timed , new_run);
283         new_run = 0;
284         count_fq = 0;
285     }
286 }
287 while(count_iter<=end_iter || count_iter <30);
288 return 0;
289 }
290
291 void write_data(double time , int new){
292     char file_name_x [255];
293     char file_name_x_v [255];
294     char file_name_x_d [255];
295     char file_name_x_t [255];
296     char file_name_Glc [255];
297     char file_name_Gln [255];
298     char file_name_O2 [255];
299     char file_name_Lac [255];
300     char file_name_Amm [255];
301     char file_name_CO2 [255];
302     FILE *fp;
303     sprintf(file_name_x , "cell_growth_X.dat" );
304     sprintf(file_name_x_v , "cell_growth_X_v.dat" );
305     sprintf(file_name_x_d , "cell_growth_X_d.dat" );
306     sprintf(file_name_x_t , "cell_growth_X_t.dat" );
307     sprintf(file_name_Glc , "cell_growth_Glc.dat" );
308     sprintf(file_name_Gln , "cell_growth_Gln.dat" );
309     sprintf(file_name_O2 , "cell_growth_O2.dat" );
310     sprintf(file_name_Lac , "cell_growth_Lac.dat" );
311     sprintf(file_name_Amm , "cell_growth_Amm.dat" );
312     sprintf(file_name_CO2 , "cell_growth_CO2.dat" );
313     if(new == 1){
314         // Cell concentration viable
315         fp = fopen(file_name_x_v , "w+" );
316         fprintf(fp , "%f_%.0f\n" , time , X_v);
317         fclose(fp);
318         // Cell concentration dead
319         fp = fopen(file_name_x_d , "w+" );
320         fprintf(fp , "%f_%.0f\n" , time , X_d);
321         fclose(fp);
322         // Cell concentration total

```

```

323     fp = fopen (file_name_x_t , "w+");
324     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, X_t);
325     fclose(fp);
326     // Glc
327     fp = fopen (file_name_Glc , "w+");
328     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, Glc);
329     fclose(fp);
330     // Gln
331     fp = fopen (file_name_Gln , "w+");
332     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, Gln);
333     fclose(fp);
334     // O2
335     fp = fopen (file_name_O2 , "w+");
336     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, O2);
337     fclose(fp);
338     // Lac
339     fp = fopen (file_name_Lac , "w+");
340     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, Lac);
341     fclose(fp);
342     // Amm
343     fp = fopen (file_name_Amm , "w+");
344     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, Amm);
345     fclose(fp);
346     // CO2
347     fp = fopen (file_name_CO2 , "w+");
348     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, CO2);
349     fclose(fp);
350 }
351 else{
352     // Cell concentration viable
353     fp = fopen (file_name_x_v , "a");
354     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, X_v);
355     fclose(fp);
356     // Cell concentration dead
357     fp = fopen (file_name_x_d , "a");
358     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, X_d);
359     fclose(fp);
360     // Cell concentration total
361     fp = fopen (file_name_x_t , "a");
362     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, X_t);
363     fclose(fp);
364     // Glc

```

```

365     fp = fopen(file_name_Glc,"a");
366     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, Glc);
367     fclose(fp);
368     // Gln
369     fp = fopen(file_name_Gln,"a");
370     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, Gln);
371     fclose(fp);
372     // O2
373     fp = fopen(file_name_O2,"a");
374     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, O2);
375     fclose(fp);
376     // Lac
377     fp = fopen(file_name_Lac,"a");
378     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, Lac);
379     fclose(fp);
380     // Amm
381     fp = fopen(file_name_Amm,"a");
382     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, Amm);
383     fclose(fp);
384     // CO2
385     fp = fopen(file_name_CO2,"a");
386     fprintf(fp, "%f_%f\n", time, CO2);
387     fclose(fp);
388     }
389 }

```

CODE 6.23.

```

1  clear all;
2  close all;
3
4  %loading data
5  load cell_growth_X_v.dat
6  X_v_time=cell_growth_X_v(:,1);
7  X_v_val=cell_growth_X_v(:,2);
8  load cell_growth_X_d.dat
9  X_d_time=cell_growth_X_d(:,1);
10 X_d_val=cell_growth_X_d(:,2);
11 load cell_growth_X_t.dat
12 X_t_time=cell_growth_X_t(:,1);
13 X_t_val=cell_growth_X_t(:,2);
14 load cell_growth_Glc.dat

```

```

15 Glc_time=cell_growth_Glc (: ,1);
16 Glc_val=cell_growth_Glc (: ,2);
17 load cell_growth_Gln.dat
18 Gln_time=cell_growth_Gln (: ,1);
19 Gln_val=cell_growth_Gln (: ,2);
20 load cell_growth_O2.dat
21 O2_time=cell_growth_O2 (: ,1);
22 O2_val=cell_growth_O2 (: ,2);
23 load cell_growth_Lac.dat
24 Lac_time=cell_growth_Lac (: ,1);
25 Lac_val=cell_growth_Lac (: ,2);
26 load cell_growth_Amm.dat
27 Amm_time=cell_growth_Amm (: ,1);
28 Amm_val=cell_growth_Amm (: ,2);
29 load cell_growth_CO2.dat
30 CO2_time=cell_growth_CO2 (: ,1);
31 CO2_val=cell_growth_CO2 (: ,2);
32 load zerodcode.dat
33 res_time=(1/24).*zerodcode (: ,1);
34 res_glc=(180.15588/1000/15).*zerodcode (: ,5);
35 res_gln=(146.15/1000/15).*zerodcode (: ,7);
36 res_lac=(90.08/1000/15).*zerodcode (: ,9);
37 res_amm=(17.031/1000/15).*zerodcode (: ,11);
38 res_cell=(1e9).*zerodcode (: ,15);
39 res_cell_dead=(1e9).*zerodcode (: ,17);
40 res_cell_tot=(1e9).*zerodcode (: ,3);
41
42 cellplot=figure (1);
43 plot (res_time , res_cell_tot , 'bd' , res_time , res_cell , 'kd' , ...
44 res_time , res_cell_dead , 'rd' , X_t_time , X_t_val , 'b-' , ...
45 X_v_time , X_v_val , 'k-' , X_d_time , X_d_val , 'r-' );
46 legend (" total Cells Experiment" ," viable Cells Experiment" , ...
47 " dead Cells Experiment" ," total Cells Simulation" , ...
48 " viable Cells Simulation" ," dead Cells Simulation" , ...
49 " location" ," east ");
50 title ("Number of Cells" ," FontSize" ,24);
51 xlabel (" time in days" ," FontSize" ,24);
52 ylabel (" cells per liter" ," FontSize" ,24);
53 print (cellplot ," fig_cell_plot.eps" , '-depsc ');
54
55 subplot (2,3,1);
56 subplot (2,3,1)

```

```

57 plot(Glc_time, Glc_val, 'b-', res_time, res_glc, 'k. ');
58 title("Amount of Glucose", "FontSize", 20);
59 xlabel("time in days", "FontSize", 16);
60 ylabel("glc in g/L", "FontSize", 16);
61 subplot(2,3,2)
62 plot(Gln_time, Gln_val, 'b-', res_time, res_gln, 'k. ');
63 title("Amount of Glutamine", "FontSize", 20);
64 xlabel("time in days", "FontSize", 16);
65 ylabel("gln in g/L", "FontSize", 16);
66 subplot(2,3,3)
67 plot(O2_time, O2_val, 'b-');
68 title("Amount of O2", "FontSize", 20);
69 xlabel("time in days", "FontSize", 16);
70 ylabel("o2 in g/L", "FontSize", 16);
71 subplot(2,3,4)
72 plot(Lac_time, Lac_val, 'b-', res_time, res_lac, 'k. ');
73 title("Amount of Lactate", "FontSize", 20);
74 xlabel("time in days", "FontSize", 16);
75 ylabel("lac in g/L", "FontSize", 16);
76 subplot(2,3,5)
77 plot(Amm_time, Amm_val, 'b-', res_time, res_amm, 'k. ');
78 title("Amount of Ammonia", "FontSize", 20);
79 xlabel("time in days", "FontSize", 16);
80 ylabel("amm in g/L", "FontSize", 16);
81 subplot(2,3,6)
82 plot(CO2_time, CO2_val, 'b-');
83 title("Amount of CO2", "FontSize", 20);
84 xlabel("time in days", "FontSize", 16);
85 ylabel("co2 in g/L", "FontSize", 16);
86 print(subsprodplot, "fig-substrate-product_plot.eps", '-depsec');

```

# Literaturverzeichnis

- [BMSR<sup>+</sup>11] Bermudez, Alfredo, Rafael Munoz-Sola, Carlos Reales, Rodolfo Rodriguez, and Pilar Salgada: *A proof of the reynolds transport theorem in the space  $W^{1,1}(Q)$ . extension to cylindrical coordinates*. Preprint, 2011.
- [Car10] Carcano, Susanna: *A model for cell growth in batch bioreactors*. Master's thesis, Politecnico di Milano, 2010.
- [Eng02] Engel, Martin: *Numerische Simulation von Strömungen in zeitabhängigen Gebieten und Anwendung auf Fluid-Struktur-Wechselwirkungsprobleme*. Diplomarbeit, Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2002.
- [Hän08] Hänel, D.: *Mathematische Strömungslehre*. Technischer Bericht, Aerodynamisches Institut, RWTH Aachen, 2008. Skript zur gleichnamigen Vorlesung.
- [Hei11] Heinzle, Elmar: *Gas-flüssig Stoffübergang in Schüttelkolben - Bestimmung des KLa-Wertes - Praktikum Technische Chemie*. Diplomarbeit, Universität des Saarlandes, 2011.
- [Jaj12] Jajcevic, Dalibor: *CFD-Simulation of High Performance 2-Stroke Engines Applying Multidimensional Coupling Methodologies*. PhD thesis, TU Graz, 2012.
- [Kal08] Kaltenbäck, M.: *Analysis 2, für Technische Mathematik*. Technischer Bericht, Institut für Analysis und Scientific Computing, TU Wien, 2008. Skript zur gleichnamigen Vorlesung.
- [KL08] Kleiser L., Rösgen, T.: *Fluiddynamik*. Technischer Bericht, ETH Zürich, 2008. Skript zur gleichnamigen Vorlesung.
- [Kle12] Kley, Wilhelm: *Theoretische Astrophysik*. Technischer Bericht, Universität Tübingen, 2012. Skript zur gleichnamigen Vorlesung.
- [ÖT06] Özcan-Taskin, Gül: *Effect of scale on the draw down of floating solids*. Chemical Engineering Science, 61:2871–2879, 2006.
- [San09] Sandadi, Sandeepa: *Mass transfer, mixing, Chinese hamster ovary cell growth and antibody production characterization using Rushton turbine and marine impellers*. PhD thesis, Rutgers, The State University of New Jersey, 2009.

- [SPBR11] Sandadi, Sandeepa, Henrik Pedersen, John S. Bowers, and Dennis Rendeiro: *A comprehensive comparison of mixing, mass transfer, chinese hamster ovary cell growth and antibody production using rushton turbine and marine impellers.* Bioprocess Biosyst Eng, 34:819–832, 2011.