

**Simulation tropfenbasierter mikrofluidischer
Netzwerke für die Entwicklung von Lab-on-a-Chip
Systemen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

vorgelegt dem Rat der Fakultät für Mathematik und Informatik der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Dipl. Inf. Nils Gleichmann
geboren am 18. April 1979 in Jena, Thüringen

Gutachter:

1. Prof. Dr. Wilhelm R. Rossak, Friedrich-Schiller Universität Jena
2. Prof. Dr. Stephanus Büttgenbach, Technische Universität Braunschweig
3. Dr. Thomas Henkel, Institut für photonische Technologien Jena

Tag der öffentlichen Verteidigung: 23.05.2013

Kurzzusammenfassung

In dieser Arbeit wird ein effizientes Vorgehen zur Entwicklung von anwendungsspezifischen Lab-on-a-Chip-Systemen untersucht. Die steigenden Anforderungen an den anwendungsgetriebenen Entwicklungsprozess aufgrund neuer, komplexerer und vom Anwender geforderten Funktionalitäten, können durch die derzeitigen Vorgehensweisen nicht erfüllt werden. Kernelement ist ein neu entwickelter, effizienter Simulationsalgorithmus, der es erstmals ermöglicht, das Verhalten tropfenbasierter Lab-on-a-Chip-Systeme schnell zu simulieren. Diese Simulation erfolgt auf der Grundlage der mikrofluidischen Netzwerke, ein in dieser Arbeit vorgestelltes, netzwerk-basiertes Modell der tropfenbasierten Mikrofluidik. Das Modell und der Simulationsalgorithmus werden durch Entwicklungswerkzeuge für den effektiven Systementwurf und dessen Validierung implementiert. Anhand eines speziellen Validationsexperiments wird ihre Einsatzfähigkeit für die applikationsgetriebene Entwicklung in dem neuen Entwicklungsprozess gesichert. In das neue Entwicklungsvorgehen als Kommunikations- und Designplattform integriert, ermöglichen sie eine Entwicklung vom „Konzept zum Detail“, von der Anwendungs idee zum Lab-on-a-Chip-System. Dieser neue Entwicklungsprozess für die Microfluidic Design Automation implementiert bekannte und erprobte Konzepte aus der Electronic Design Automation für die Mikrofluidik.

Diese neue Methode stellt damit die Anforderungen an die Lab-on-a-Chip-Anwendung in die Mitte der Entwicklung. Mit dem Einsatz der Entwicklungswerkzeuge erfolgt eine enge, interaktive Zusammenarbeit zwischen dem Anwender und dem Entwickler, um präzise Anforderungen herauszuarbeiten und korrekt in einem Lab-on-a-Chip-System zu implementieren. Dabei führt die schnelle Simulation der Entwürfe zu einer Einsparung von gefertigten Labormustern gegenüber der herkömmlichen Methode, was in einer deutlichen Zeit- und Kosteneinsparung resultiert.

Der Simulationsalgorithmus ist eine Systemsimulation. Ähnlich dem Modell der Schaltkreise in der EDA dient das Modell der mikrofluidischen Netzwerke als Grundlage für die Verhaltensvorhersage. Die Simulation von Entwürfen für Lab-on-a-Chip-Anwendung basiert auf der Auswertung der Netzwerktopologie, der Transportmodelle für die Fluide sowie der Funktionsregeln der Elemente des mikrofluidischen Netzwerkes.

Mit einer Validierung des Simulationswerkzeuges ist dessen Anwendbarkeit für das neue, leistungsfähige und anwendungsgetriebene Entwicklungsverfahren gesichert.

Das neu entwickelte Modell der mikrofluidischen Netzwerke ermöglicht den neuen Simulationsalgorithmus. Durch ihn ist es erstmals möglich, das Verhalten tropfenbasierter Lab-on-a-Chip-Systementwürfe schnell vorherzusagen. Daraus sind Entwicklungswerkzeuge für den Entwurf und dessen Validierung entstanden. Auf deren Grundlage basiert ein neuer Entwicklungsprozess, der eine schnelle, erfolgreiche und zufriedenstellende Entwicklung ermöglicht. Damit werden die existierenden Hindernisse für die Verbreitung der Lab-on-a-Chip-Technologie für eine freie Entfaltung ihres Potentials ausgeräumt.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. An erster Stelle danke ich meinem Betreuer am IPHT Dr. Thomas Henkel für die umfassende Unterstützung während der gesamten Promotionszeit. Ebenso danke ich meinem zweiten Betreuer Prof. Dr. Wilhelm Rossak für seine zahlreichen und hilfreichen Hinweise sowie die beständige Unterstützung, mein Promotionsvorhaben umzusetzen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Stephanus Büttgenbach für seine Bereitschaft, als Gutachter zu fungieren.

Weiterhin möchte ich für die Bereitstellung der, zur Durchführung der Validation notwendigen, mikrofluidischen Chips und des Labors dem Institut für Photonische Technologie, speziell den Arbeitsgruppen Mikrofluidik und Mikrosystemtechnik danken.

Ich danke allen meinen Kollegen und Freunden am Institut für die kooperative Atmosphäre, die Forschung zu einer spannenden und angenehmen Tätigkeit macht. Insbesondere möchte ich Dipl.-Ing. Peter Horbert, Dipl.-Phys. Daniell Malsch und Dipl.-Ing. Mark Kiełpinski für die vielen fruchtbaren Diskussionen und fachkundigen Kommentare danken. Ich danke auch allen Freunden, die immer die richtigen Worte und Wege zur Motivation fanden.

Ganz besonders herzlich danke ich meiner Familie für ihre ununterbrochene Unterstützung und insbesondere meinen Eltern, die mich stets in meinem Weg bestärkten.

Inhaltsverzeichnis

Nomenklatur	1
1 Einleitung	3
2 Grundlagen	7
2.1 Lab-on-a-Chip	7
2.1.1 Definition	7
2.1.2 Miniaturisierung von Laboruntersuchungen	8
2.1.3 Vorteile	8
2.2 Mikrofluidik	10
2.2.1 Definition	10
2.2.2 Mikrofluidische Basisoperationen	10
2.2.3 Mikrofluidische Plattformen	11
2.2.4 Druckgetriebene tropfenbasierte Mikrofluidik	12
2.3 Das Modell der „tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerke“	14
2.3.1 Einschränkungen des Modells	15
2.3.2 Transportmodell	16
2.3.3 Vorgehen der Modellierung	19
2.3.4 Das Modell	21
2.3.5 Darstellung	26
2.3.6 Beispiel	28
3 Neue Entwicklungsmethode	31
3.1 Vorhandene Entwicklungsverfahren	33
3.2 Herleitung des neuen applikationsgetriebenen Entwicklungsverfahrens	35
3.3 Entwicklungsverfahren für druckgetriebene tropfenbasierte Lab-on-a- Chip-Systeme	41
3.3.1 Anforderungsanalyse	43
3.3.2 Anwendungsentwurf	50
3.3.3 Implementierung	53
3.3.4 Test- und Integration	54
3.4 Vorteile des Entwicklungsprozesses	56
3.4.1 Wiederverwendung	57
3.4.2 Kommunikation	61
3.5 Notwendige Voraussetzungen	62

4	Simulationsalgorithmus für tropfenbasierte Mikrofluidik	63
4.1	Simulationsverfahren im Hinblick auf die Anwendung für die tropfenbasierte Mikrofluidik	65
4.1.1	Problembeschreibung	65
4.1.2	Numerische Strömungsberechnung	67
4.1.3	Systemsimulation	68
4.2	Simulationsalgorithmus	70
4.2.1	Das Modell - mikrofluidische Netzwerke unter dem Aspekt der Simulation	70
4.2.2	Gemeinsamkeiten mit dem Modell für elektronische Schaltkreise	72
4.2.3	Vorgehen zur Berechnung elektronischer Schaltkreise	75
4.2.4	Unterschiede zum Modell der elektronischen Schaltkreise	78
4.2.5	Knotenanalyse für tropfenbasierte mikrofluidische Netzwerke	81
4.2.6	Das Simulationsmodell	83
4.2.7	Regeln der mikrofluidischen Operationseinheiten	91
4.2.8	Der Algorithmus	98
4.3	Zusammenfassung	117
5	Validierung	119
5.1	Anforderungen an die Simulation	119
5.2	Methode	121
5.2.1	Experimentelle Methode	121
5.2.2	Simulation	124
5.2.3	Das Vergleichssystem	126
5.2.4	Die Implementation in ein mikrofluidisches Netzwerk	134
5.3	Experimente und Simulationen	136
5.3.1	Charakterisierung des Validierungssystems	138
5.3.2	Berechnung des hydrodynamischen Widerstandes	145
5.3.3	Test der Tropfenprozessierung im Validierungschip	150
5.3.4	Verhaltensmuster der Tropfen	154
5.3.5	Auswertung für die direkte Validierung mit dem Simulationsalgorithmus	162
5.4	Zusammenfassung der Validierungsexperimente	165
5.5	Geschwindigkeit des Simulationswerkzeuges	167
6	Zusammenfassung	177
	Literaturverzeichnis	187

Nomenklatur

Lateinische Buchstaben

ΔP	Druckabfall
Δt	Zeitschritt
\dot{V}	Volumenstrom
A	Schnittfläche des Kanals
b	Tropfengeschwindigkeitsfaktor
C_{fluid}	hydrodynamische Kapazität
Ca	Kapillarzahl
d	Abstand
D_h	hydraulische Durchmesser
ed	Äztiefe
G	Leitwert
h	Benetzungsschichtdicke
I_{fluid}	hydrodynamische Induktivität
K	Anzahl der Kombinationen
l	Länge des Kanals
m	Anzahl von Operationseinheiten
mw	Maskenweite
n	Anzahl von Segmenten
$p1$	Druckanteil Poiseuille
$p2$	Druckanteil Bretherton
pmi	polares Trägheitsmoment
Po	Poiseuille-Zahl
r	Radius des Kanals
r_k	hydrodynamischer Kanalradius
R_{hydro}	hydrodynamischer Widerstand
t	Zeit
u	Strömungsgeschwindigkeit
V	Volumen
I_i	elektrischer Strom
U, u	elektrischer Spannung
CCD	Charge Coupled Device

Griechische Buchstaben

η	dynamische Viskosität
--------------	-----------------------

Γ	Druckimpuls
μ	magnetischen Permeabilität
Ψ	Flussverkettung
ρ	Dichte
σ	Standardabweichung
γ	Grenzflächenspannung

Abkürzungen

CAD	Computer Aided Design
CFD	Computational Fluid Dynamics
EDA	Electronic Design Automation
EWOD	Electrowetting on Dielectric
FEM	Finite Elemente Methode
IEEE	Institute of Electrical and Electronics Engineers
IMCV	Ideal Minimal Compartment Volume
IPHT	Institut für Photonische Technologien Jena
LED	Light Emitting Diode
LoC	Lab-on-a-Chip
MDA	Microfluidic Design Automation
MEMS	Micro-Electro-Mechanical Systems
mLSI	Microfluidic Large Scale Integration
PEEK	Polyetheretherketon
SPICE	Simulation Program with Integrated Circuit Emphasis
UML	Unified Modeling Language
XML	Extensible Markup Language

1 Einleitung

Der Wunsch nach steigender Leistung und Geschwindigkeit, bei gleichzeitiger Reduzierung von Masse und Energieverbrauch, treibt die Miniaturisierung in verschiedenen Bereichen voran. Die rasante Entwicklung der Mikroelektronik ist der Beweis, wie die Fertigung von immer kleineren Strukturen zu einem Fortschreiten in Wissenschaft und Technik und zu einer Veränderung im Leben jedes Einzelnen führt. Unter der Bezeichnung Lab-on-a-Chip [26] wird das Konzept der Miniaturisierung auf chemische und biologische Verfahren angewandt, um auch diesem Zweig der Wissenschaft ein derartiges Voranschreiten zu ermöglichen. Lab-on-a-Chip bedeutet, teure und aufwändige Laborverfahren in einem integrierten Chipsystem zu implementieren und damit neue, innovative Werkzeuge für die Life Science, die klassische Chemie und die Katalyseforschung bereitzustellen.

Dieses Aufstreben der durch die Lab-on-a-Chip Systeme unterstützten Bereiche in Wissenschaft und Technik ist ohne eine effiziente Entwicklungsstrategie, wie sie die Methoden der Electronic Design Automation (EDA) für die Mikroelektronik bieten, nicht möglich. Denn der Aufwand für die Entwicklung der Systeme steigt mit der Komplexität der Anwendungen, die mit dem Minaturisierungsgrad zunimmt [78]. Infolgedessen sind Entwicklungsmethoden, die diese Komplexität bewältigen können, der Schlüssel für die Beherrschung dieser Technologie. Diese Arbeit stellt ein solches Entwicklungsverfahren im Kontext mit der technologischen Grundlage der Lab-on-a-Chip-Systeme vor.

Als technische Grundlage für die Miniaturisierung von Laborverfahren zu Lab-on-a-Chip-Systemen dient die Mikrofluidik. Sie beschreibt das Verhalten von Flüssigkeiten in Systemen im Mikrokosmos[113], also genau jene Dinge, die bei miniaturisierten biologisch-chemischen Verfahren auftreten und bewältigt werden müssen. Es gibt verschiedene Technologieplattformen, die mikrofluidisch Proben manipulieren und prozessieren, wie Zengerle in [50] beschreibt. Eine universell einsetzbare mikrofluidische Plattform für die Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen ist die druckgetriebene tropfenbasierte Mikrofluidik. Sie bietet viele Vorteile gegenüber anderen mikrofluidischen Plattformen in Hinblick auf den Einsatz in Lab-on-a-Chip-Systemen, wie im Kapitel 2 „Grundlagen“ genauer erläutert wird. Grundlage für den Einsatz der Mikrofluidik sind die Mikrofabrikationstechnologien, deren Fortschritt den Weg für immer komplexere integrierte Systeme ebnet [96]. Die damit entstehenden Möglichkeiten der mikrofluidischen Prozessierung von Proben durch immer neue Strukturen, erhöhen das Potential der Lab-on-a-Chip-Anwendungen. Da aus einer ähnlichen Situation heraus die außergewöhnliche Entwicklung der Mikroelektron-

ik begann, sind die Erwartungen an die Lab-on-a-Chip-Systeme entsprechend hoch [42].

Whitesides fragt in seiner 2006 erschienenen Veröffentlichung jedoch zu recht :

“As a technology, microfluidics seems almost too good to be true: it offers so many advantages and so few disadvantages (at least in its major applications in analysis). But it has not yet become widely used. Why not? Why is every biochemistry laboratory not littered with ‘labs on chips’? Why does every patient not monitor his or her condition using microfluidic home-test systems?”[113]

Eine klare Antwort bleibt er schuldig. Erfahrungen aus der Praxis in der Anwendung des Lab-on-a-Chip-Konzeptes am IPHT und bei anderen Entwicklern [85] zeigen, dass das Vorgehen bei der Entwicklung und damit einhergehend die Zeitspanne zwischen der Anwendungsidee und dem nutzbaren Lab-on-a-Chip-System, die entscheidende Rolle für die Akzeptanz der Technologie spielt. Um die Erwartungen der Anwender an Entwicklungszeit und Funktionalität zu erfüllen, muss ein optimaler, effizienter Entwicklungsprozess eingesetzt werden. Ohne ihn ist es nicht möglich, mit der steigenden Komplexität der Anwendungen mitzuhalten. Denn am Beispiel der Mikroelektronik zeigt sich, dass durch die Anforderungen an die Funktionalität die Komplexität der Anwendungen steigt und damit die Integrationsdichte von Bauteilen [79]. Damit wird auch das Verhalten der Systeme immer komplexer. Die daraus folgenden, erhöhten Anforderungen an den Entwurf neuer Anwendungen führen zu der Feststellung, dass die Entwicklungsmethoden zu den Schlüsseltechnologien bei der Miniaturisierung zählen.

Was für die Mikroelektronik gilt, ist im gleichen Maße auch für die Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen entscheidend, da auch hier jedes System individuell nach seinen Anforderungen mit einer hohen Integrationsdichte an Funktionsstrukturen entwickelt wird. Die fundamentalen physikalischen Effekte ändern sich mit der Miniaturisierung der Fluidik stärker als die der Elektronik [100].

Aus diesen Gründen wird in Kapitel 3 dieser Arbeit unter dem Begriff Mikrofluidic Design Automation (MDA) ein, auf einem neu geschaffenen und im Kapitel 4 beschriebenen, effizienten Simulationsalgorithmus basierendes Entwicklungsverfahren vorgestellt. Es bietet die Schlüsseltechnologie für das Fortschreiten der Miniaturisierung von tropfenbasierten mikrofluidischen Anwendungen im Speziellen und der Lab-on-a-Chip-Technologie im Allgemeinen an.

Das Laborprotokoll, dessen Funktion der Anwender gern in ein Lab-on-a-Chip-System integrieren möchte, ist die Basis aller Entwicklungsarbeit. Es bietet die Informationen über die Anforderungen an das System, die durch den Entwickler mit einem planvollen, strukturierten und effizienten Verfahren, wie in Kapitel 3 erläutert, in ein Lab-on-a-Chip-System transformiert wird. Dieses iterative Entwicklungsverfahren ist für die Herstellung vieler Prototypen unumgänglich, da nur so die Entwürfe ausgehend von den Funktionsstrukturen auf ihre funktionelle Übereinstimmung mit den Anforderungen überprüft werden können. Viele Prototypen be-

deuten eine zeit- und kostenaufwendige Entwicklung. Um dies zu vermeiden, wurden in Analogie zu den elektronischen Schaltkreisen mikrofluidische Netzwerke aus den mikrofluidischen Strukturen der Lab-on-a-Chip-Systeme abstrahiert. Mit Hilfe dieser semiformalen Darstellung eines Lab-on-a-Chip-Systems können computergestützte Entwurfswerkzeuge (CAD-Tools) geschaffen werden, die den Entwicklungsprozess unterstützen. Durch den Top-Down-Entwicklungsprozesses, der von den Anforderungen (Top) ausgeht und zu einer Lab-on-a-Chip-Anwendung (Down) führt, müssen weniger Entwicklungszyklen durchgeführt werden. Dennoch zwingt die Überprüfung der Funktionsweise der Entwürfe und der Ergebnisse der Entwicklungsschritte zur Fertigung von Prototypen, wenn auch in geringerem Umfang. Jeder der aus einem Entwicklungsschritt hervorgegangenen Prototypen verlängert durch seine Herstellung, die Entwicklung um einige Monate. Mit der einzigartigen schnellen Simulation von tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerken, die in Kapitel 4 beschrieben wird, kann auf den größten Teil der Prototypen verzichtet werden. Die Simulation kann die Funktionsweise eines Entwurfes virtuell in Sekunden überprüfen. Damit ist das volle Potential des Verfahrens für eine effiziente Entwicklung verfügbar. Das Ergebnis der Validation des Simulationsalgorithmus in Kapitel 5 zeigt, dass damit die Werkzeuge und Methoden für die effiziente Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen auf Basis der tropfenbasierten Mikrofluidik, ähnlich den Werkzeugen in der Mikroelektronik, vorhanden sind.

Dies ist ein großer Schritt bei dem Übergang zur applikationsgetriebenen Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen. Denn nun können die Systeme entsprechend den Anforderungen der Anwender schnell, effizient und sicher entwickelt werden, was die Akzeptanz der Technologie unter den Anwendern erhöht. Teure, aufwendige Laborverfahren können nun in Lab-on-a-Chip-Systeme übertragen und damit schnell und leistungsfähig mit geringen Proben- und Reagenzienbedarf auf kleinstem Raum durchgeführt werden, was in seinen Auswirkungen zu einer Revolution in den biologisch- chemischen Technologien führt, wie Figey's in [42] beschreibt.

2 Grundlagen

In diesem Kapitel werden die Grundlagen der Lab-on-a-Chip-Technologie vorgestellt. Zunächst wird das Konzept der Lab-on-a-Chip-Systeme beschrieben. Darauf folgen die mikrofluidischen Grundlagen. Aus diesen Informationen wird ein Modell für die Lab-on-a-Chip-Systeme abgeleitet.

2.1 Lab-on-a-Chip

2.1.1 Definition

Das Lab-on-a-Chip Konzept wird von Chow wie folgt definiert:

„Lab-on-a-chip is becoming an increasingly familiar term used to connote the miniaturization of chemical, biological and biochemical analyses.“ [26]

In [55] wird bei der Definition auf den technischen Aspekt eingegangen:

„Lab-on-a-chip (LOC) devices integrate and scale down laboratory functions and processes to a miniaturized chip format.“

Somit beschreibt der Begriff „Lab-on-a-Chip“ die Miniaturisierung und Automatisierung von Laboruntersuchungen in einem Chipformat. Das Ergebnis der Miniaturisierung ist ein Chip, der aus nahtlos integrierten Operationen besteht, analog zum Vorgehen im Labor. Diese Technologie basiert auf der Mikrofluidik. Oft wird der Begriff Lab-on-a-Chip auch synonym für die Mikrofluidik genutzt [108]. Die Mikrofluidik ist definiert als Technologie, die sich mit dem Prozessieren und der Manipulation von kleinen Mengen von Flüssigkeiten im Bereich von Mikro- bis Nanolitern befasst. In Unterabschnitt 2.2.1 erfolgt eine detailliertere Definition.

Das Synonym Lab-on-a-Chip beschreibt eine Teilmenge der MEMS, der Technologie von elektromechanischen Systemen mit Strukturgrößen im Maßstab von einigen Nanometern bis Millimetern. Der Begriff „MEMS“ umfasst Technologien der Mikroelektronik, Mikrosensorik, Mikroaktorik und Mikrofluidik, die oft gemeinsam zum Einsatz kommen.

Die Größe von typischen Lab-on-a-Chip-Systemen reicht von einigen Quadratzentimetern bis zu wenigen Quadratmillimetern. Die verwendeten Volumen sind daher sehr klein (von Mikro- bis zu wenigen Pikolitern) im Vergleich zur Untersuchung im Labor.

2.1.2 Miniaturisierung von Laboruntersuchungen

Die Schritte des Laborprotokolls bilden die Grundlage für die Übertragung von biologischen oder chemischen Anwendungen aus dem Labor in ein Lab-on-a-Chip-System. Das Laborprotokoll beschreibt Schritt für Schritt, wie eine Untersuchung im Labor durchgeführt wird, um das gewünschte Ergebnis zu erhalten. Jeder dieser Schritte wird während der Miniaturisierung in seine Entsprechung in den Strukturen auf dem Chip transformiert. Von den Standardvorgehensweisen im Labor lassen sich Basisoperationen, wie Probentransport, Durchmischung, Filtration oder Detektion ableiten und ihre Entsprechungen in Strukturen des Lab-on-a-Chip übertragen. Die sich daraus ergebenden, funktionsäquivalenten Strukturen werden in einem Chiplayout nahtlos integriert. Damit führt der für diese Anwendung geschaffene Chip die gleiche Funktion im Mikromaßstab wie die zugrundeliegende Untersuchung im Labor durch.

2.1.3 Vorteile

Die Miniaturisierung führt zu steigender Leistung und Geschwindigkeit, bei gleichzeitiger Reduzierung von Masse und Energieverbrauch, wie das Beispiel der Mikroelektronik zeigt. Mit der Miniaturisierung einer Laboruntersuchung zu einem Lab-on-a-Chip in einer Gerätelösung werden diese Vorteile auch für chemische und biologische Untersuchungen erwartet.

Größe und Einsatzort

Durch die Integration in einen Chip kann das Laborverfahren unabhängig von der speziellen Laborinfrastruktur durchgeführt werden. Damit kann das Verfahren direkt in kompakte, mobile Gerätesysteme für die Anwendung adaptiert werden. Die dadurch entstehenden, transportablen und leichten Geräte, können am Ort der Probenentnahme die notwendigen Untersuchungen durchführen. Damit entfällt der Transport der Proben und das Ergebnis der Untersuchung liegt sofort am Ort der Probenentnahme (on-line Verfügbarkeit) vor[2]. Damit steigt auch die Qualität und die Sicherheit der Ergebnisse.

Ebenso ist es möglich die Geräte in einen Produktionsprozess einzubinden, so dass eine ständige Überwachung wichtiger Prozessparameter erfolgt[26]. Der geringe Verbrauch an Reagenzien ermöglicht bei einer kontinuierlichen Prozessüberwachung eine lange, autonome Laufzeit. Die Überschreitung eines Grenzwertes kann zu automatisiert durchgeführten Gegenmaßnahmen führen - schneller, effizienter und ausdauernder als es mit einer Überwachung durch Menschen möglich wäre.

Reagenz- und Probenvolumen

Viele Vorteile gegenüber den herkömmlichen Verfahren im Labor resultieren auf der Reduzierung der Reagenz- und Probenvolumina. Die geringe Größe der Chips mit üblichen Strukturgrößen von einigen Mikrometern ermöglicht das geringe Volumen der Proben, im Bereich von Piko- bis Nanolitern.

Die herkömmlichen, auf der Mikrotiterplattform basierenden Untersuchungen, können aufgrund von Benetzungs-, Vermischungs- und Verdunstungsproblemen nicht mit so kleinen Volumina umgehen.

Daher ermöglicht der Einsatz der Lab-on-a-Chip-Technologie die Ersparnis an Reagenzien und einen geringen Verbrauch von Probenmaterial. Damit einher gehen Kosten- und Zeitersparnis, beispielsweise bei der Durchführung von Hochdurchsatz-Analysen. Weiterhin ist die Durchmischung der Proben und Reagenzien in einem mikrofluidischen System effizienter und schneller möglich - wichtig für Reaktionen, bei denen es auf eine gleichmäßige Reaktion ankommt, wie bei der Herstellung von Nanopartikeln [65].

Die geringe Wärmekapazität kleiner Volumina führt zu einer schnellen Aufnahme bzw. Abgabe von Wärme. Das erlaubt die genaue Regulierung der Temperatur der Proben oder den schnellen Transfer von Reaktionswärme [91]. Kleine Volumina speichern wenig Energie, deren plötzliche Freisetzung daher lediglich geringen Schaden verursachen kann. Durch die Verwendung kleiner Volumina sinkt im Allgemeinen das Risikopotential von Untersuchungen mit gefährlichen, giftigen oder radioaktiven [84] Stoffen.

Geschwindigkeit

Unter anderem durch die geringen Volumina und die hohe Integrationsdichte ermöglichen Lab-on-a-Chip-Technologien höhere Prozessgeschwindigkeiten als die herkömmlichen Untersuchungsmethoden im Labor.

Der geringe Probenmaterialverbrauch ermöglicht es zudem, parallel mehrere Untersuchungen [74] an einer Probe durchzuführen. Dies führt zur Integration mehrerer Lab-on-a-Chip-Anwendungen in eine Gerätelösung.

Sind für viele Proben gleiche Untersuchungen durchzuführen, kann ein Lab-on-a-Chip-System diese sequentiell in einem Hochdurchsatzverfahren [104] prozessieren. All dies führt zu einer beschleunigten Durchführung von Untersuchungen, die im Labor mehr Aufwand und mehr Zeit benötigt hätten. Durch die daraus resultierenden schnellen Antwortzeiten der Systeme ist beispielsweise eine bessere Prozesskontrolle möglich.

Der Einsatz von miniaturisierten Laboruntersuchungen spart dem Anwender Aufwand, Kosten und Zeit. Er kann das Risiko der Untersuchung und mögliche Fehlerquellen durch die Automatisierung mit Lab-on-a-Chip-Systemen senken.

Dabei ist das Einsatzgebiet der Lab-on-a-Chip-Systeme weit. Sie können bei analytischen Schnelltests, wie sie in Teststreifen realisiert sind, bei der Proteinanalyse

und -charakterisierung, der chemischen Synthese, der Analyse klinischer Proben oder dem Screening von Arzneikandidaten [33] eingesetzt werden. All diese Anwendungen basieren auf der Prozessierung von Flüssigkeiten.

Daher ist die Grundlage der Lab-on-a-Chip-Technologie, die Manipulation von Flüssigkeiten im Mikromaßstab, zusammengefasst unter dem Begriff Mikrofluidik.

2.2 Mikrofluidik

2.2.1 Definition

Whitesides definiert den Begriff Mikrofluidik wie folgt:

„It is the science and technology of systems that process or manipulate small (10^{-9} to 10^{-18} litres) amounts of fluids, using channels with dimensions of tens to hundreds of micrometres.“[113]

Die Mikrofluidik befasst sich demnach mit der Kontrolle, der Manipulation und dem Verhalten von Flüssigkeiten in Strukturen im Mikromaßstab. Die Skalierung von Makro- auf Mikrostrukturen führt durch die Überschreitung von Skalierungsgrenzen zu einer veränderten Gewichtung von Einflussgrößen, was zu einem veränderten Verhalten der Flüssigkeiten führt[17]. Unter anderem bestimmen die Kräfte der Reibung, die durch Grenzflächen generierten Kräfte, die Kapillarkraft, die Eigenschaften der Fluide und der Kanalquerschnitt das Transportverhalten, die Stabilität und den hydrodynamischen Widerstand. Der Einfluss der Kräfte unterscheidet sich damit stark gegenüber der Makrofluidik. So hat zum Beispiel die Reibung in der Mikrofluidik einen großen Einfluss, während sie in der Makrofluidik nur einen geringen Einfluss auf das Verhalten der Flüssigkeiten hat. Umgekehrt verhält es sich mit der Trägheit der Flüssigkeiten, deren Einfluss in der Mikrofluidik im Gegensatz zur Makrofluidik lediglich gering ausfällt. Hinsichtlich der Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen muss daher beachtet werden, dass Entwurfsintuitionen aus dem makrofluidischen Bereich oft nicht mehr gültig sind.

2.2.2 Mikrofluidische Basisoperationen

Oft wird der Begriff „Lab-on-a-Chip“ mit dem Begriff „Mikrofluidik“ gleichgesetzt [108]. Die Prinzipien der Mikrofluidik sind maßgeblich für alle Lab-on-a-Chip-Anwendungen, da Flüssigkeiten in Mikrokanälen manipuliert und prozessiert werden. Die mikrofluidischen Eigenschaften der Kanäle und deren Anordnung bestimmen die Art der Manipulation. Die Kreuzung von Mikrokanälen ermöglicht die Durchmischung von Flüssigkeiten und damit ihre Reaktion miteinander. Diese komplexen Mikrostrukturen, die durch die Kombination aus Kanälen und Mikroreaktionsräumen entstehen, ermöglichen die mikrofluidischen Basisoperationen, wie zum

Beispiel Probenerzeugung, Probenmischung oder Probenteilung. Durch die nahtlose Kombination dieser Substrukturen kann die Funktionalität von Laboruntersuchungen im Sinne des Lab-on-a-Chip Konzeptes abgebildet werden. Die Kombination der Funktionen der mikrofluidischen Basisoperationseinheiten entsprechen den Möglichkeiten, die auch im Labor vorhanden sind.

Die Untersuchungen im Labor können in grundlegende Aufgaben, wie Probenentnahme, Mischung oder Probenteilung zerlegt werden. Funktional äquivalent zu diesen grundlegenden Laboraufgaben lassen sich die Basisoperationen der Lab-on-a-Chip-Systeme bestimmen, wie in [52] für die mikrofluidischen Operationen, die am IPHT entwickelt wurden, beschrieben ist. Auf diese Weise lassen sich die mikrofluidischen Basisoperationen für eine Lab-on-a-Chip-Anwendung aus den Laboraufgaben und aus dem Laborprotokollen ableiten. Die Mikrofluidik zeichnet sich durch eine Vielzahl von Technologien aus, mit denen die Flüssigkeiten manipuliert werden[50]. Jede dieser Technologien unterstützt dabei eine bestimmte Menge von mikrofluidischen Basisoperationen. Daher werden mikrofluidische Technologieplattformen gebildet, die sich durch eine bestimmte Fertigungstechnologie auszeichnen und jeweils Vor- und Nachteile kombinieren.

2.2.3 Mikrofluidische Plattformen

Die Mikrofluidik beschreibt, wie sich Flüssigkeiten in Mikrokanälen verhalten. Dies lässt sich auf vielfältige Weise mit verschiedenen Technologieplattformen realisieren [50]. Diese mikrofluidischen Plattformen unterscheiden sich vor allem durch die Art des Stofftransportes, den Aufbau der Chips und der Fertigungstechnologie. Beispielsweise wird für die Plattform Teststreifen[35, 88] die Kapillarkraft zum passiven Transport der Proben und Reagenzien mittels eines Mikrovlies oder einer mikrostrukturierten Schicht genutzt. Bei der Plattform der „microfluidic large scale integration“ (mLSI)[106, 100] werden die Flüssigkeiten durch von Mikropumpen erzeugten Druck in einem System von Kanälen und Mikroventilen prozessiert. In einer weiteren mikrofluidischen Plattform, der „Electrowetting on Dielectrics“, werden die Tropfen mittels eines elektrischen Feldes in dem Chip geführt. Die Zentrifugale Mikrofluidik-Plattform erzeugt die notwendige Bewegung der Flüssigkeiten durch die Rotation des Lab-on-a-Chip-Systems. Trotz der Unterschiede in der Ausführung der mikrofluidischen Anwendungen ist ihnen jedoch gemein, dass sie die grundlegenden mikrofluidischen Basisoperationen in einer ihrer Technologie angepassten Weise unterstützen. Jede dieser Plattformen hat ihre Vor- und Nachteile bezüglich der Anwendung für biologische und chemische Untersuchungen. Für die Implementierung von Lab-on-a-Chip-Systemen muss die Plattform mindestens alle Basisoperationen unterstützen, deren Laboraufgabenäquivalente von den Mikropipettiersystemen im Labor unterstützt werden, wie Probenerzeugung, Probenteilung, Zudosierung, Inkubation und Mischen. In dem Fall sind diese Plattformen für Lab-on-a-Chip-Systeme universell einsetzbar. Eine Übersicht über die möglichen Plattformen gibt Zengerle in seinem Review[50].

2.2.4 Druckgetriebene tropfenbasierte Mikrofluidik

Eine der universell einsetzbaren Plattformen ist die druckgetriebene tropfenbasierte Mikrofluidik, die unter anderem am IPHT untersucht wird. Sie dient als Grundlage für das neu entworfene und im Kapitel 3 beschriebene Entwicklungsvorgehen und für den ebenfalls neu geschaffenen und im Kapitel 4 beschriebenen Simulationsalgorithmus. Deshalb sind in diesem Abschnitt die notwendigen grundlegenden Informationen dieser mikrofluidischen Plattform dargelegt.

Die tropfenbasierte Mikrofluidik befasst sich mit flüssig/flüssig Zweiphasensystemen, also dem Verhalten von Flüssigkeiten in Mikrokanälen, die miteinander nicht mischbar sind und Phasengrenzen ausbilden. Haberle beschreibt die zentrale Idee der tropfenbasierten Mikrofluidik wie folgt:

„The principal idea behind droplet based or digital microfluidic systems is the use of single droplets as reaction confinements for biological assays or chemical reactions.“ [50]

Diese Tropfen agieren als eigenständiger individueller Probenraum und bestehen aus der sogenannten dispergierten Phase. Das Separationsfluid bestehend aus der kontinuierlichen Phase befindet sich zwischen den Tropfen und isoliert sie voneinander. Die Flüssigkeit der konvexen Probentropfen hat im Idealfall keinen Kontakt zu der Kanalwand. Abbildung 2.1 stellt diese Art der Strömung symbolisch dar. Da sich der Strom der Flüssigkeiten im Mikrokanal durch die Phasengrenzen segmentiert, werden die so getrennten Volumina auch als Segmente bezeichnet. Es gibt Segmente mit Flüssigkeit, die konvexe Phasengrenzen ausbilden. Diese Segmente werden als Tropfen bezeichnet. Die Segmente zwischen den Tropfen, die aus dem kontinuierlich strömenden Fluid bestehen werden als Separationssegmente bezeichnet.

Bei der hier vorgestellten druckgetriebenen tropfenbasierten Mikrofluidik werden die Tropfen in einem System von Mikrokanälen durch das Einwirken eines externen Drucks prozessiert. Bei dem Transport und der Prozessierung spielen die Grenzflächenkräfte und die Oberflächenspannung eine wichtige Rolle. Sie ermöglichen präzise generierbare, stabil transportierbare und damit individuelle Tropfen, die ideal als Probenraum nutzbar sind. Die Bewegung der Tropfen wird durch den Druckunterschied erzeugt, der an den verschiedenen Stellen des Kanalnetzwerk herrscht. An speziellen Strukturen können die Grenzflächen der Phasengrenzen lokale Kräfte erzeugen, die eine Wirkung auf das gesamte System entfalten.



Abbildung 2.1: Symbolische Darstellung der Flüssig/flüssig Zweiphasenströmung im Mikrokanal

Vorteile

Durch die Kapselung einer Probe in einen Tropfen wird erreicht, dass diese Probe während der Prozessierung und Manipulation in einem mikrofluidischen Lab-on-a-Chip ihre Individualität behält. Die Probe wird nicht durch andere Proben kontaminiert, da sie selbst keinen Kontakt zur Kanalwand erhält wie auch Abbildung 2.2 zeigt. Ein unbeabsichtigtes Hängenbleiben von Probenvolumen ist damit weitgehend ausgeschlossen.

Dies ermöglicht es, viele verschiedene Proben in einem System der gleichen Untersuchung zu unterziehen, wie es beim Screening beispielsweise von chemischen Substanzen für die Suche nach neuen Medikamenten notwendig ist [77]. Da die Proben einander nicht kontaminieren, sind die Untersuchungen über eine lange Zeit stabil. In Langzeituntersuchungen können ständig Proben aus dem laufenden Produktionsprozess entnommen und analysiert werden.

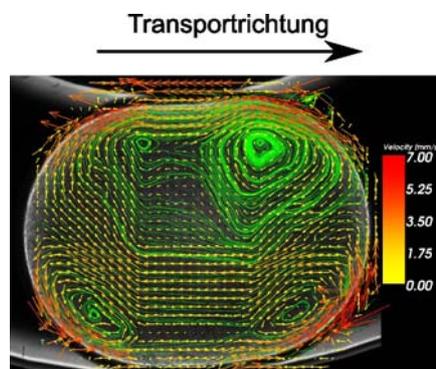


Abbildung 2.2: Strömung in einem Tropfen dargestellt mit μ -PIV[28]

Ein weiterer Vorteil, den die druckgetriebene tropfenbasierte Mikrofluidik von anderen Plattformen absetzt, ist die gute Durchmischung der Proben [43]. Durch die in den Tropfen vorherrschende Strömung (siehe Abbildung 2.2) [28], werden die Inhalte der Tropfen schnell und effizient miteinander vermischt, ohne dass komplizierte Strukturen auf dem Chip notwendig sind.

Einer der größten Vorteile sind die, auch als Smart-Operation-Units bezeichneten, selbstregulierenden Operationseinheiten [61]. Durch ihre autonome Funktionsweise, die sich aus dem komplexen Zusammenwirken von Druck, Phasengrenzen und Mikrostrukturen auf dem Chip ergibt, kann auf externe Prozesskontrolle verzichtet werden. So sind einfachere, sichere und kompaktere Gerätelösungen für eine Untersuchung möglich. Beispiele sind hierfür die selbstkontrollierende eins zu eins Fusion von Tropfen, die Teilung von Tropfen in zwei gleichgroße Teiltropfen oder die alternierende Erzeugung von gleich großen, aus unterschiedlichen Flüssigkeiten bestehenden Tropfen.

Nachteile

Gleichzeitig ist dieses komplexe Zusammenspiel vieler Faktoren, das zur gewünschten Funktionalität führt, ein Problem bei der Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen. Der Entwickler kann nicht alle auftretenden Nebeneffekte voraussehen, die sich durch das Zusammenspiel aller Tropfen im Kanalnetzwerk ergeben. Daher sind während des Entwicklungsprozesses viele Tests und damit die Herstellung vieler Labormuster notwendig.

Deren Herstellung erfolgt mittels aufwändiger Mikrofabrikationsprozesse, die eine Fertigungszeit von mehreren Wochen in Anspruch nehmen. Der so erstellte Entwurf wird in Hinblick auf die Anforderungen getestet und optimiert, bis die Anwendung den Erwartungen des Anwenders entspricht. Dies führt zu hohen Entwicklungszeiten von 6-12 Monaten und aufwändigen Wartungsarbeiten [85].

Neben kleineren technologischen Problemen, wie das Einbringen der Proben und Reagenzflüssigkeiten in den Chip ist dies das Hauptproblem für die Akzeptanz und die Verbreitung der tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Technologie. Daher wird in den folgenden Kapiteln ein Ansatz zur Lösung dieses Problems präsentiert.

2.3 Das Modell der „tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerke“

Für den strukturierten, effizienten Entwurf von anwendungsspezifischen tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen ist es notwendig, das System und die ihm innewohnenden physikalischen Vorgänge besser zu verstehen, um dessen Verhalten vorhersagen zu können. Dazu dient die Modellierung des Systems als mikrofluidisches Netzwerk auf dem Fundament der tropfenbasierten Mikrofluidik. Mit der Modellierung entsteht ein vereinfachtes Abbild der Strukturen und Prozesse des mikrofluidischen Systems, mit dessen Hilfe die Entwicklung der Anwendung und die Kommunikation zwischen dem Anwender und dem Entwickler stattfindet.

Das neu entwickelte und hier vorgestellte Modell für eine tropfenbasierte mikrofluidische Lab-on-a-Chip-Anwendung stellt diese vereinfacht, auf das Wesentliche reduziert dar. Ohne störende Details ist der Anwender in die Lage versetzt, die Struktur und die Funktionsweise durch die abstrakte graphische Repräsentation des Modells zu verstehen. Die durch das Modell vorgegebene Begriffsdefinition gibt dem Anwender und dem Entwickler eine gemeinsame Sprache. Missverständnisse aufgrund unterschiedlicher Begriffe und Sichtweisen auf Objekte der Lab-on-a-Chip-Anwendung und daraus resultierende Fehler in der entwickelten Anwendung reduzieren sich.

Die in-silico Modellierung des Entwurfes dient der Vorhersage des Verhaltens des Systems. Damit können viele Fehler im Entwurf bereits frühzeitig in der Entwurfsphase des Entwicklungsprozesses erkannt und korrigiert werden, ohne dass eine

aufwendige Fertigung von Prototypen notwendig wird. Zusätzlich erzeugt die Untersuchung des Modells Informationen, die durch Experimente mit einem Labormuster nicht erzeugt werden, wie beispielsweise die Druckwerte in den Funktionsstrukturen. Die experimentelle Ausführung des Modells der mikrofluidischen Netzwerke steht im Zentrum des Kapitels „Simulation von tropfenbasierten mikrofluidischen Systemen“. Diese dient vor allem dem schnellen, effizienten Erkenntnisgewinn über den Entwurf um Schlussfolgerungen zu ziehen, wie dieser verbessert werden kann.

Die mikrofluidischen Operationseinheiten wurden am IPHT von der Arbeitsgruppe Mikrofluidik für ihre Anwendung in Lab-on-a-Chip-Systemen nach Bedarf entwickelt und charakterisiert. Das Transportmodell für den tropfenbasierten Fluss wurde von D. Malsch entwickelt und in [73] vorgestellt. Auf diesen Arbeiten beruht das neu entwickelte und hier vorgestellte Modell der mikrofluidischen Netzwerke.

2.3.1 Einschränkungen des Modells

Ein Modell abstrahiert einen bestimmten Ausschnitt aus der physikalischen Realität, was zu einem vereinfachten, eingeschränkten Abbild dieser führt. Daraus ergeben sich immer Einschränkungen für die Anwendbarkeit des Modells zur Vorhersage des Verhaltens reeller Objekte.

Ein Modell für die Strömung von newtonschen Fluiden, wie sie bei der Mikrofluidik vorkommen, sind die Navier-Stokes-Gleichungen wie sie unter anderem in [68] erläutert werden. Es ist jedoch noch nicht gelungen die Existenz einer globalen Lösung für dieses Differentialgleichungssystem nachzuweisen. Mittels Einschränkungen der Anwendbarkeit der dem Modell zugrundeliegenden Gleichung kann das Problem jedoch vereinfacht und eine Lösung gefunden werden. Für die Randbedingungen, die das Modell der mikrofluidischen Netzwerke vorgibt, vereinfachen sich die Navier-Stokes Gleichungen zu der sogenannten „Stokes-Form“ [63]. Die sich daraus ergebende Strömung nennt man Stokesströmung.

Das Modell der mikrofluidischen Netzwerke geht davon aus, dass die Reibungskräfte sehr viel größer sind als die Trägheitskräfte. Dies ist der Fall wenn die Reynoldszahl [93], die das Verhältnis von Trägheits- zu Zähigkeitskräften beschreibt, klein ist. Die Reynoldszahl ist abhängig von der Dichte ρ und der dynamischen Viskosität η der strömenden Flüssigkeit, sowie der Transportgeschwindigkeit u und der charakteristischen Länge l , wie die Gleichung $Re = \frac{\rho ul}{\eta}$ abbildet. Bei den tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Anwendungen ist die Reynoldszahl gewöhnlich kleiner 10 und es bildet sich eine laminare Strömung aus, da der hydraulische Durchmesser sehr klein ($D_h \leq 1 \text{ mm}$) ist und die Fließgeschwindigkeiten moderat ($u \ll 1 \frac{\text{m}}{\text{s}}$) bleiben. Daraus folgt, dass die Trägheit der Flüssigkeiten nur einen sehr geringen Einfluss auf die Strömungsverhältnisse hat und im Modell nicht mit in Betracht gezogen werden muss, was den Einsatz der Stokes-Form der Navier-Stokes Gleichung als Basis für die Berechnung des Transportverhaltens rechtfertigt.

Die Inkompressibilität der eingesetzten Fluide und die Inelastizität des Systems

sind weitere Eigenschaften, die bei den mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen auftreten. In Anbetracht dieser Bedingungen wurden die Gleichungen für den Transport der Flüssigkeiten in einem segmentierten Fluss von D. Malsch am IPHT entwickelt, was in [73] beschrieben ist. Die Eigenschaften des Modells des Stofftransportes, die in das Modell der tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerke integriert sind, qualifizieren es für seine Anwendung im Entwurf von druckgetriebenen tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Anwendungen. Gleichzeitig ergibt sich daraus das Einsatzgebiet des Modells, da es nur für unelastische Systeme mit segmentierter Stokesströmung und inkompressiblen Fluiden erstellt worden ist.

2.3.2 Transportmodell

Um den Stofftransport in Mikrokanälen zu berechnen, benötigt man physikalische Parameter, mit denen sich das System beschreiben lässt. Der Transport wird über das Volumen angegeben, das in einer bestimmten Zeit eine Stelle im Kanal durchfließt. Diese Bewegung wird durch den Druckgradienten in dem Kanal angetrieben. Gleichzeitig steht der Bewegung ein hydrodynamischer Widerstand entgegen. Das Transportmodell beschreibt damit die Abhängigkeit des Volumenstroms von dem hydrodynamischen Widerstand und dem Druckabfall über dem Kanal. Beeinflusst wird der hydrodynamische Widerstand durch die Eigenschaften der Segmente und ihrer Position im Kanal und der Geometrie des Kanals[17]. Für den hier betrachteten hydrodynamischen Widerstand spielt die Reibung der Flüssigkeit an der Wand des Kanals und die Reibung innerhalb der Flüssigkeiten eine Rolle. Durch die kleinen Reynoldszahlen sind die Effekte, die durch die Reibung hervorgerufen werden, sehr viel größer als die Effekte der Trägheit der Flüssigkeiten. Daher kann die Trägheit vernachlässigt werden [68]. Auch die elastischen Effekte sind für den hydrodynamischen Widerstand, der hier betrachtet wird, nicht von Belang, da nur inkompressible Fluide eingesetzt werden und die Kanäle in den Chips unelastisch sind.

Segmente und Segmentkomplexe

Die Tropfenströmung ist von der Periodizität der Segmente, einer Separationssegment - Tropfen Folge, gekennzeichnet. Daher bietet es sich an, die Tropfenströmung in elementare Einheiten für die Berechnung aufzuteilen. Es ergibt sich daraus die in Abbildung 2.3 dargestellte Aufteilung. Die Einheit aus Tropfen und Separationssegment ist für die Berechnung des hydrodynamischen Widerstandes des einzelnen Segmentkomplexes optimal. In einer leicht abgewandelten Form wird sie in dem im Kapitel 4 vorgestellten Algorithmus für die Simulation tropfenbasierter Mikrofluidik eingesetzt.

Eine wichtige Größe des Transportmodells, das den tropfenbasierten Fluss beschreibt, ist der hydrodynamische Widerstand. Er bestimmt die Änderung des Drucks über

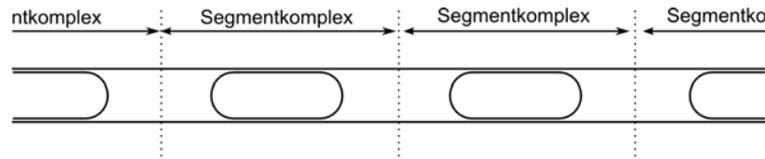


Abbildung 2.3: Ideale Aufteilung des Tropfenstroms aus Tropfensegmenten und Separationssegmenten in Segmentkomplexe

eine Strecke im Mikrokanal. Er ist von der Umgebung des einzelnen Tropfens abhängig. Das bedeutet einen Einfluss der viskosen Reibung, den Grenzflächenkräften und den Fluideigenschaften auf das Transportverhalten. Die Druckschwankungen, die durch Strukturen auf dem mikrofluidischen Chip in Verbindung mit den durch die Phasengrenzen generierten Kräften auftreten, breiten sich im ganzen System aus. Sie beeinflussen benachbarte Kanäle und die enthaltenen Tropfen, die wiederum Einfluss auf weitere Kanäle nehmen.

Berechnung

Die Hydrodynamik von Strömungen in Mikrokanälen [10, 31, 102] wird durch die Kontinuitätsgleichung und die inkompressible Form der Navier-Stokes Gleichung bestimmt. Eine analytische Lösung für die Navier-Stokes Gleichung, wie die Gleichung von Hagen-Poiseuille für die einphasige Strömung, kann nur für ausgewählte vereinfachte Fälle aufgrund der starken Nichtlinearität der Navier-Stokes Gleichung angegeben werden. So lässt sich beispielsweise für die laminare Stokes-Strömung die Gleichung $R_{hydro} = \frac{8\eta * l}{\pi * r^4}$ für den hydrodynamischen Widerstand in einem runden Kanal ableiten. Sie enthält die Abhängigkeiten des Widerstandes von der dynamischen Viskosität des Fluides η und der Geometrie des kreisrunden Kanals gegeben durch die Länge l und den Radius r . Für die tropfenbasierte Mikrofluidik ist der hydrodynamische Widerstand zusätzlich von der Anzahl und der Position der Segmente in den Kanälen abhängig.

Das Transportmodell für die tropfenbasierte Mikrofluidik, das komplexere Strömungen beschreibt, muss sich auf experimentelle und numerische Lösungsansätze für die Navier-Stokes Gleichung beschränken. Die Herleitung der folgenden Formel (siehe Abbildung 2.5) im Transportmodell des Algorithmus zur Berechnung von mikrofluidischen Netzwerken ist von D. Malsch entwickelt und in [73] beschrieben worden. Sie gilt unter den oben beschriebenen Einschränkungen für die Art der Strömung, sowie für die Kanalgeometrie, wie sie am IPHT für Lab-on-a-Chip-Systeme verwandt wird (Abbildung 2.10 auf Seite 23).

Die Variablen, die der Gleichung übergeben werden und von denen der Druckabfall Δp bei einem bestimmten Volumenstrom \dot{V} abhängt, sind die dynamischen Viskositäten η der beiden beteiligten Flüssigkeiten, die geometrischen Parameter Maskenweite mw und Ätztiefe ed des Kanals (vgl. Abbildung 2.10 auf Seite 24) und die Längen l der beiden Segmente des Segmentkomplexes. Der hydrodynamische

$$\begin{aligned}
Ca &= \eta_k * \frac{\dot{V} * 0.05}{A}; \\
A &= (\pi * ed^2 + 2 * mw * ed) \\
pmi &= \frac{1}{12} * ed * (24 * ed^2 * mw + 2 * mw^3 + 6 * ed^3 * \pi + 3 * ed * mw^2 * \pi) \\
Po &= 32 * \pi^2 * pmi * \frac{\sqrt{A}}{(2 * (mw + ed * \pi) * A^2) * 1000} \\
rk &= 2 * ed * \frac{(2 * ed + mw)}{(4 * ed + mw)} \\
h &= 1.34 * rk * Ca^{\frac{2}{3}} \\
b &= h * \left(\frac{1}{ed} + \frac{\pi}{(\pi * ed + 2 * mw)} \right) \\
p2 &= 4.52 * 1.1 * 4^{\frac{2}{3}} * (3Ca)^{\frac{2}{3}} * 0.05 / rk \\
p1 &= 2 * Po / A * \frac{\dot{V}}{A} * ((l_{gesamt} - l_{tropfen}) * \eta_{sep} + \alpha * l_{tropfen} * \eta_{tropfen} * 1 / (1 - b)) \\
\Delta P &= (p1 + p2) / 100
\end{aligned}$$

Abbildung 2.4: Formel zur Berechnung des Druckabfalls ΔP für ein Segmentkomplex, die in [73] vorgestellt wird; die Variablen sind ed - Ätztiefe, mw - Maskenweite, $\eta_{tropfen}$ - dynamische Viskosität des Tropfenfluids, η_{sep} - dynamische Viskosität der Flüssigkeit des Separationssegmentes, η_k - minimale dynamische Viskosität ($\min(\eta_{tropfen}, \eta_{sep})$), l - Länge, \dot{V} - Volumenstrom

Widerstand R_{hydro} eines Segmentkomplexes kann durch die Formel $R_{hydro} = \frac{\Delta P}{\dot{V}}$ bei gegebenen \dot{V} und ΔP bestimmt werden. Da es sich um eine analytisch gewonnene Formel handelt, ist diese Formel für verschiedene Kanalgeometrien, Flüssigkeiten und Volumenströme geeignet. Ihre Genauigkeit wird in Kapitel 6 durch den Vergleich von Simulation und Experiment bewertet.

Eine weitere Gleichung den Druckabfall ΔP zu bestimmen, liefert die Ableitung einer empirischen Formel aus Messwerten durch Regression [73]. Bei den Messungen in einem Kanal wurde die Volumenstrom \dot{V} , der Tropfenabstand l_{gesamt} und die Tropfenlänge $l_{tropfen}$ variiert. Diese Größen sind folglich die variablen Parameter der gewonnenen Gleichung. Diese Formel ist in Abbildung 2.5 dargestellt. Wie auch aus den Parametern dieser Gleichung hervorgeht ist sie auf die Kanalgeometrie (Ätztiefe(ed) und Maskenweite(mw)) beschränkt, die bei den Messungen verwendet wurde. Weiterhin liefert sie nur korrekte Werte für einen bestimmten Bereich der Parameter \dot{V} , l_{gesamt} und $l_{tropfen}$. Daher ist die Gleichung aus Abbildung 2.4 für die meisten Anwendungen vorzuziehen. Im Kapitel 5 in Abschnitt 5.3.2 auf Seite 147 werden beide Methoden zur Berechnung an einem Beispiel verglichen.

$$\begin{aligned}a_1 &= 0,02612 \\b_1 &= 0,46232 \\c_1 &= 1,32832 \\a_2 &= 0,02695 \\b_2 &= 0,27384 \\c_2 &= 0,88044 \\ \Delta P &= \left((a_1 + b_1 * \left(\frac{l_{\text{tropfen}}}{l_{\text{gesamt}}} \right)^{c_1}) * (1 - e^{-6 * \dot{V}}) + (a_2 + b_2 * \left(\frac{l_{\text{tropfen}}}{l_{\text{gesamt}}} \right)^{c_2}) * \dot{V} \right) * l_{\text{gesamt}}\end{aligned}$$

Abbildung 2.5: Formel aus [73] zur Berechnung von ΔP [mbar] für eine Kanalgeometrie mit $ed = 130\mu m$ und $mw = 300\mu m$, gewonnen aus den Messwerten von Experimenten; $a_1, a_2 \dots c_2$ sind vorgegebene Konstanten, $l_{\text{tropfen}}, l_{\text{gesamt}}$ [mm] und \dot{V} [$\frac{\mu l}{s}$] sind die Parameter

Nach [73] werden die Druckabfälle der Segmentkomplexe eines Kanals addiert, um den Druckabfall eines Kanals zu bestimmen.

2.3.3 Vorgehen der Modellierung

Mithilfe eines Metamodells können konkrete tropfenbasierte mikrofluidische Lab-on-a-Chip-Anwendungen in ein Modell überführt werden. Das Vorgehen, das zur Bildung dieses Modells führt, wird im Folgenden vorgestellt.

Abgrenzung

Der Zweck des Modells, also der Entwurf, seine Beurteilung und die Kommunikation darüber, grenzt den zu modellierenden Bereich ein. Durch die Abgrenzung der wesentlichen Objekte von den nebensächlichen, enthält das Modell nur die notwendigen Objekte zur Beschreibung der mikrofluidischen Anwendungen. Dadurch konzentriert sich das Modell auf die Kernelemente und wird so aussagekräftiger. Beispielsweise werden die Anwendung umgebende Elemente, wie die Pumpen um das Fluid zu fördern oder das optische Auswertesystem um die Proben zu analysieren, nicht mit in das Modell integriert.

Dekomposition

Die Aufteilung des Systems in Objekte, die für das Modell von Bedeutung sind, erfolgt durch die Dekomposition des tropfenbasierten mikrofluidischen Systems. Die

sinnvolle Dekomposition verlangt, das die Objekte genügend eigenständige Eigenschaften aufweisen, um sich von einander zu unterscheiden, dürfen aber nicht zu viele Informationen beinhalten, um den Zweck der Aufteilung des Systems nicht zu gefährden. Damit wird das Modell übersichtlich, bleibt aber dennoch vollständig.

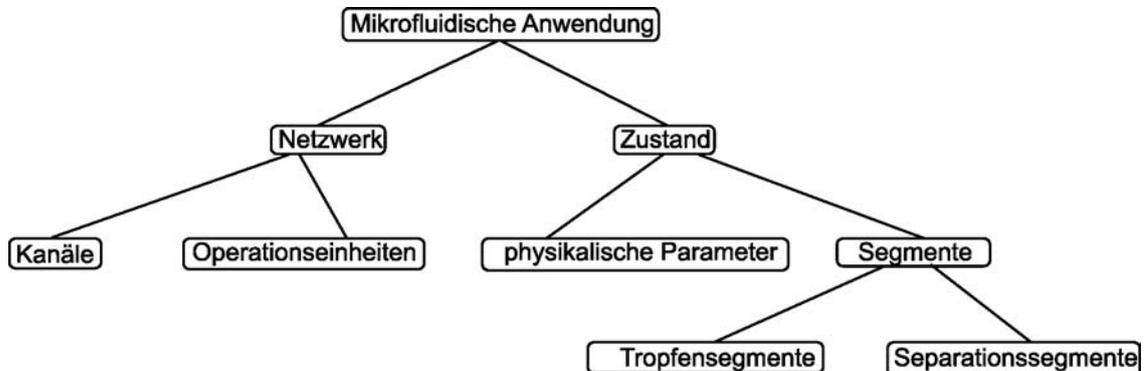


Abbildung 2.6: Dekomposition einer mikrofluidischen Anwendung

Die mikrofluidischen Anwendungen werden in ein Netzwerk und in einen Zustand zerlegt, wie Abbildung 2.6 zeigt. Das Netzwerk wird durch die Kanäle und die Operationseinheiten gebildet. Sie sind die grundlegenden, funktions- und strukturdefinierenden Einheiten in dem Modell der mikrofluidischen Netzwerke.

Der Zustand des Systems wird durch die Segmente in den Kanälen definiert. Daher sind die Segmente neben den Werten der physikalischen Parameter die zustandsbeschreibenden Elemente im Modell.

Abstraktion

Mit Hilfe der Abstraktion lassen sich aus den Objekten mit gemeinsamen Eigenschaften Klassen bilden. So fasst die Klasse der mikrofluidischen Operationseinheiten alle Objekte zusammen, die an den Kreuzungen von Kanälen liegen und auf Basis einer Regelmenge der Manipulation von Segmenten dienen. Die Repräsentationen der Kanäle im Modell bilden ebenfalls eine Klasse. Sie haben einen ähnlichen Aufbau und die gemeinsame Funktion, die Flüssigkeiten zu transportieren. Über die Variation von Parametern können verschiedene Kanalarten bezüglich Querschnitt und Länge gebildet werden. Die Segmente sind die dritte Klasse von Objekten im Modell der mikrofluidischen Netzwerke. Diese Klasse besteht aus den Tropfen- und Separationssegmenten, die sich durch die Flüssigkeit, aus der sie bestehen, unterscheiden.

Reduktion

Durch die Reduktion von Details, die für die zu untersuchenden Verhaltensweisen keine Informationen liefern, oder die für alle Objekte einer Klasse gleich sind, wird

das Modell übersichtlicher. Beispielsweise ist die Form der Phasengrenzen in dem verwendeten Transportmodell und den Funktionsmodellen der Operationseinheiten impliziert und muss deshalb nicht separat betrachtet werden. Die genaue Positionierung der Operationseinheiten auf dem Chip ist für das untersuchte Verhalten der Segmente in dem Kanalsystem nicht von Bedeutung und muss ebenfalls nicht im Modell berücksichtigt werden. Das ermöglicht eine Darstellung der tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Anwendung, die dem Verständnis der Struktur und der Vorgänge im Netzwerk dient.

2.3.4 Das Modell

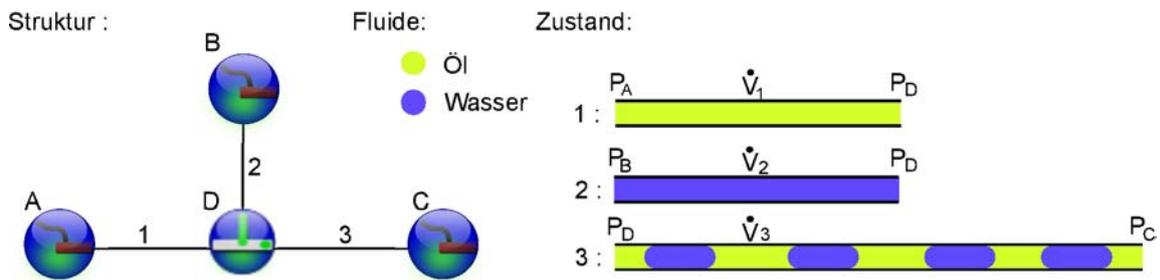


Abbildung 2.7: Beispiel eines mikrofluidischen Netzwerkes: A,B,C,D - Operationseinheiten 1,2,3 - Kanäle ; Kanal 1 und 2 einphasig mit Flüssigkeit gefüllt, Kanal 3 zweiphasig gefüllt

Die Beschreibung solcher Anwendungen liefert das neu entwickelte Modell der mikrofluidischen Netzwerke. Wie Abbildung 2.7 zeigt, besteht es aus den physikalischen Variablen, der Beschreibung der Flüssigkeiten, des Netzwerkes und der Entitäten, die den Zustand des Netzwerkes zu einer bestimmten Zeit beschreiben.

Physikalische Parameter

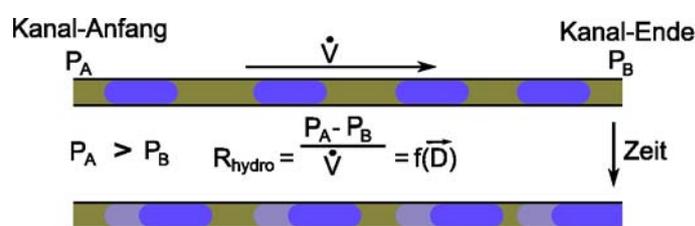


Abbildung 2.8: Physikalische Parameter des mikrofluidischen Netzwerkes; p - Druck, \dot{V} - Volumenstrom, R_{hydro} - hydrodynamischer Widerstand, \vec{D} - Eigenschaften der Tropfen im Kanal

Die physikalischen Parameter, die zur Beschreibung der Vorgänge in einem mikrofluidischen Netzwerk dienen, sind der *Druck* p und der *Volumenstrom* \dot{V} . Abbildung 2.8 zeigt die Parameter und ihren Zusammenhang. Andere Einflüsse, wie Gravitations- oder Zentrifugalkräfte sind so gering, dass auf ihre Beschreibung im Rahmen des Modells verzichtet werden kann. Die Bedeutung des Drucks zeigt sich, wenn ein Unterschied zwischen zwei verbundenen Stellen im Netzwerk besteht. Dieser Druckabfall wird durch die Bewegung der Segmente im Kanal ausgeglichen. Er beschreibt also das Potential der Bewegung, dem nur der hydrodynamische Widerstand und die Summe der an Phasengrenzen generierten Drücke entgegensteht. Unterschiedliche Drücke im System werden durch die an den Systemgrenzen vorgegebenen Drücke erwirkt. Die unterschiedlichen Drücke sind damit die Ursache für die Dynamik im Modell.

Diese Dynamik beschreibt der physikalische Parameter Volumenfluss. Es ist die Menge an Volumen, die in einer bestimmten Zeit den Querschnitt des Kanals passiert hat. Druckabfall und Volumenstrom sind über den hydrodynamischen Widerstand in Beziehung gesetzt, der sich auch aus den Eigenschaften des Kanals und der Tropfen errechnen lässt. Das Volumen ist die zentrale Größe zur Beschreibung der Segmente und damit der Vorgänge im mikrofluidischen Netzwerk. Das Modell betrachtet alle Flüssigkeiten als inkompressibel. Diese Näherung ermöglicht dieses Vorgehen, da damit das Volumen immer konstant ist und sich nicht aufgrund von Druckänderungen verändert. Druck und Volumenstrom sind an jedem Punkt des mikrofluidischen Netzwerkes definiert.

Fluide

Alle Flüssigkeiten, die bei der Lab-on-a-Chip-Anwendung vorkommen, können durch die Beschreibung ihrer Parameter modelliert werden. Die eindeutige Bezeichnung der Flüssigkeit schafft Klarheit zwischen dem Entwickler und dem Anwender. Die Menge der Parameter der Flüssigkeiten sind auf die für die Beschreibung ihres Verhaltens im System notwendigen reduziert.

Die *Viskosität* und die *Dichte* sind Parameter, die für die Berechnung der Reibung in den Flüssigkeiten und zwischen der Wand und der Flüssigkeit notwendig sind. Ein weiterer Parameter, die *Mischbarkeit* beschreibt welche Flüssigkeiten miteinander mischen. Der Parameter selbst ordnet die Flüssigkeiten in Mischbarkeitsklassen ein. Flüssigkeiten gleicher Mischbarkeitsklassen können miteinander vermischt werden. Folgen zwei Flüssigkeiten in einem Kanal aufeinander, die verschiedenen Mischbarkeitsklassen angehören, bilden sich Phasengrenzen zwischen ihnen aus.

Die *Form der Phasengrenzen* gibt ein vierter Parameter an. Er legt fest, ob die Flüssigkeit konvexe Phasengrenzen ausbildet, also zu einem Tropfensegment wird, oder konkave Phasengrenzen ausbildet und demzufolge zu einem Separationssegment wird. Diese Angaben über die Flüssigkeiten genügen, um den Beitrag der Eigenschaften der Flüssigkeiten zum Verhalten des Systems zu beschreiben und finden daher Eingang in das Modell der mikrofluidischen Netzwerke.

Netzwerk

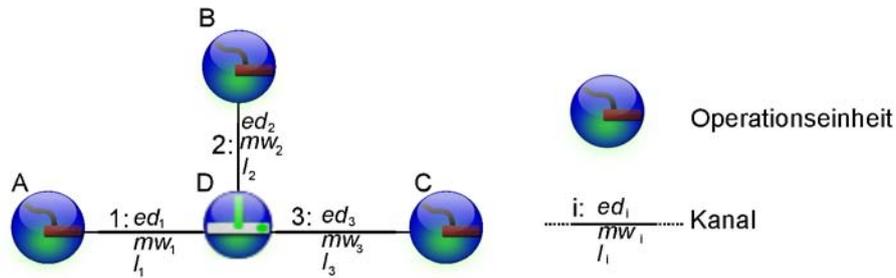


Abbildung 2.9: Struktur des mikrofluidischen Netzwerkes; mw_i - Maskenweite, ed_i - Ätztiefe, l_i - Länge des i -ten Kanals

Ein wesentlicher Teil des Modells ist die Beschreibung der Struktur der Anwendung, die modelliert werden soll. Die Struktur bestimmt die Funktionalität der Anwendung und dient der Visualisierung und Nachvollziehbarkeit. Wie schon die Bezeichnung des Modells nahelegt, wird die Struktur als Netzwerk dargestellt. Wie Abbildung 2.9 zeigt, zerlegt das Modell das System in ein *Netzwerk*, das Operationseinheiten und Verbindungskanäle in einer bestimmten Topologie anordnet.

Die *Kanäle* dienen dem Flüssigkeitstransport zwischen den Operationseinheiten. Das Modell ordnet ihnen das gesamte Volumen der Flüssigkeiten im mikrofluidischen Netzwerk zu. Außerhalb der Kanäle existiert keine Flüssigkeit und damit keine Segmente. Daher enthalten die Kanäle die Informationen, die ihre geometrische Form beschreiben und ihnen damit ein Volumen zuordnet. Abbildung 2.10 zeigt,

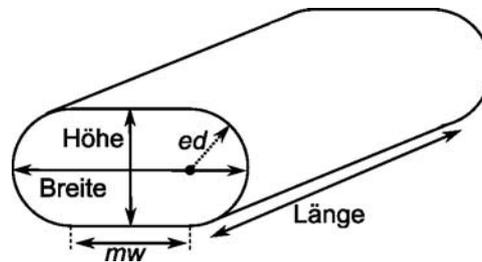


Abbildung 2.10: Kanalform in einer tropfenbasierten Anwendung mit den geometrischen Parametern Höhe und Breite, die sich aus den Herstellungsparametern Ätztiefe (ed) und Maskenweite (mw) ergeben.

wie die Parameter Ätztiefe ed und Maskenweite mw die Geometrie bestimmen. Die Höhe des Kanals berechnet sich aus $h_{kanal} = ed * 2$, die Breite ergibt sich aus $b_{kanal} = 2 * ed + mw$. Der Parameter Länge l vervollständigt die Informationen, um das Volumen zu bestimmen, das die Kanäle enthalten. Dabei gilt in den Kanälen, dass das Flüssigkeitsvolumen erhalten bleibt, da die Flüssigkeiten inkompressibel sind. Nur an den Grenzen des Systems, die durch spezielle Operationseinheiten modelliert sind, kann Flüssigkeit in Form eines bestimmten Volumens pro Zeiteinheit in

das System hinein oder heraus gebracht werden. Daher ist der Wert des Volumenstroms an jeder Stelle des Kanals gleich. Alle Segmente in einem Kanal bewegen sich mit der gleichen Geschwindigkeit, sofern die Querschnittsfläche des Kanals konstant bleibt. Die Bewegung erfolgt immer von dem Ende des Kanals mit dem höheren Druck zu dem Ende des Kanals mit dem geringeren Druck. Daher wird das Ende mit dem höheren Druck als Anfang des Kanals bezeichnet, das Ende mit dem niedrigeren Druck folglich als Ende des Kanals. Dies findet sich in der Darstellungsart wieder wie Abbildung 2.8 zeigt.

An diesen Enden befinden sich immer *Operationseinheiten*. Diese dienen zur Prozessierung der Segmente und beinhalten keine Flüssigkeiten, da sie keine Geometrie besitzen und damit kein Volumen verwalten. Alle Volumina befinden sich in den Verbindungskanälen. Für jede Art von Operationseinheiten existiert eine funktionale Beschreibung, die ein Regelwerk wiedergibt. Dieses Regelwerk beschreibt, unter welchen Voraussetzungen eine bestimmte Manipulation der Segmente stattfindet. Für jede Konfiguration von Flüssigkeiten, die sich in den Kanälen befinden können und jede Kombination von Richtungen der Volumenströme in den Kanälen, existiert eine Regel, die das Verhalten der Operationseinheit in diesem Fall beschreibt. Der Bedingungsteil einer Regel gibt an, in welcher Kombination die Segmente in den angebotenen Kanälen anliegen, welche Volumenstromrichtungen herrschen und gegebenenfalls, welche inneren Zustände der Operationseinheit vorhanden sein müssen, damit der Ausführungsteil der Regel in Kraft tritt. Dieser beschreibt, wie die Flüssigkeiten, die in einen Knoten einfließen, verarbeitet und wieder ausgegeben werden bzw. welche Folgen sich für die Volumenstromwerte an den angeschlossenen Kanälen ergeben. Damit wird das beobachtbare und berechenbare Verhalten der Operationseinheiten auf dem Chip nachgebildet. In Unterabschnitt 4.2.7 wird beschrieben, wie die Regeln formal definiert sind, wie sie funktionieren und wie sie in den Simulationsalgorithmus integriert sind. Die Kombination des Verhaltens der Operationseinheiten beschreibt das gesuchte Verhalten des anwendungsspezifischen, tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systems. Hergestellt wird diese Kombination durch die Topologie des Netzwerkes, die wiederum das Resultat der Verbindung der Operationseinheiten mit den Kanälen ist.

Die Regeln für die Operationseinheiten wurden durch Experimente mit gefertigten Chips und Computational-Fluid-Dynamics-Simulationen gewonnen. Als Grundlage dient die Charakterisierung, die für jedes Bauteil von der Arbeitsgruppe Mikrofluidik des IPHT durchgeführt wird [61, 52]. Aus diesen Informationen werden die formalen Regeln für die Operationseinheiten des mikrofluidischen Netzwerkes gewonnen. Sie beschreiben die Wirkung der Operationseinheiten auf den Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes.

Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes

Die Belegung der Kanäle mit Segmenten und die *physikalischen Parameter* an den Operationseinheiten und in den Kanälen beschreiben den Zustand des mikrofluidis-

chen Netzwerkes. Jede Operationseinheit bekommt daher einen Druckwert zugeordnet, da sie einen Punkt im Netzwerk repräsentiert, an dem ein definierter Druck herrscht. Jede Verbindung von der Operationseinheit zu einer anderen wird durch einen Kanal realisiert. Zwischen diesen Operationseinheiten bzw. Punkten im Netzwerk kann ein Druckgefälle entstehen. Dies zieht einen Volumenstrom nach sich, wie Abbildung 2.8 zeigt. Daher ist jedem Kanal im Netzwerk ein Volumenstrom zugeordnet. Dieser Volumenstrom repräsentiert die Bewegung der Segmente in den Kanälen. Durch diese Bewegung verändert sich die Belegung der Kanäle mit den Segmenten mit der Zeit. Deshalb beschreibt auch die Belegung der Kanäle mit den Segmenten den Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes zu einem Zeitpunkt.

Jedem Kanal sind ein oder mehrere *Segmente*, mit einem definierten Volumen und einer Flüssigkeitsart, zugeordnet. Ist es mehr als ein Segment, befindet sich zwischen ihnen eine Phasengrenze. Der Parameter *Position* des Segmentes im Kanal definiert sich durch die maximale Ausdehnung der konvexen Phasengrenze, wie in Abbildung 2.11 dargestellt ist. Da es wichtig ist festzustellen, wann ein Tropfenseg-

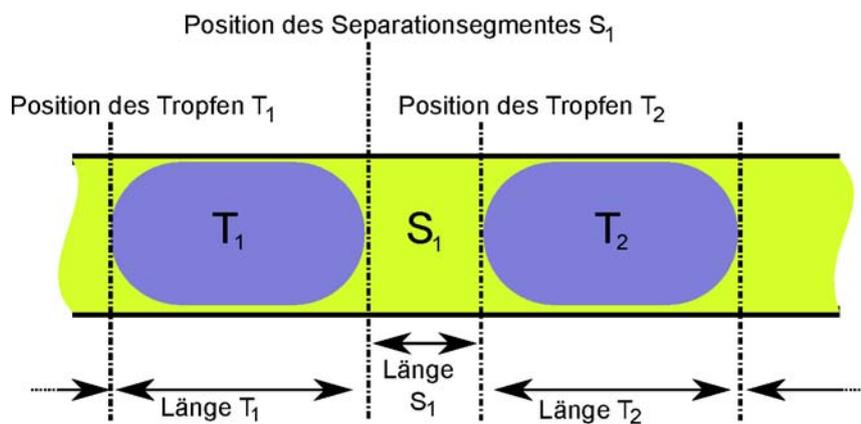


Abbildung 2.11: Länge und Position der Segmente

ment das Ende des Kanals erreicht, ist diese Festlegung für das Modell getroffen worden. Neben der Position ist die Länge des Segments ein wichtiger Parameter im Modell. Da das Volumen als Bezugsgröße für alle Segmente im Modell dient, wird die Länge als Funktion des Volumens des Segmentes festgelegt. Die Berechnung erfolgt nach dem Modell, das in Abbildung 2.12 dargestellt ist. Es muss die verschiedenen geometrischen Formen des Tropfen- und des Separationssegmentes unterscheiden. Die Aufteilung des Kanalsystems in einzelne Kanäle, unterbrochen von Operationseinheiten, bedingt, dass Segmente am Anfang und am Ende des Kanals unvollständig sind. Dies erfordert eine gesonderte Berechnung der Länge der Segmente, wie in den beiden unteren Fällen in Abbildung 2.12 abgebildet ist.

Ein Kanal kann ein Segment enthalten, dann existiert keine Phasengrenze, sondern das Segment füllt den gesamten Kanal aus. Enthält der Kanal eine Folge von Segmenten, so bilden sich zwischen den Segmenten Phasengrenzen aus. Am Anfang und am Ende des Kanals füllen die Segmente jedoch den gesamten Kanal. Dies

$$l = \frac{V}{A}$$

$$l = \frac{V - IMCV}{A} + 2 * \left(\frac{mw}{2} + ed \right)$$

$$l = \frac{V + IMCV}{A} - 2 * \left(\frac{mw}{2} + ed \right)$$

$$l = \frac{V + \frac{IMCV}{2}}{A} - \frac{mw}{2} - ed$$

$$l = \frac{V - \frac{IMCV}{2}}{A} + \frac{mw}{2} + ed$$

Abbildung 2.12: Gleichungen zur Berechnung der Segmentlänge aus dem Volumen des Segmentes und den geometrischen Parametern des Kanals; Das rote Rechteck markiert das Segment, für welches die rechts danebenstehende Gleichung gilt.; l -Länge, V -Volumen, ed -Ätztiefe, mw -Maskenweite, $IMCV$ (ideal minimal compartment volume) kleinstes mögliches Volumen eines Tropfens im Kanal

muss bei der Berechnung der Segmentlänge aus dem Volumen in Abhängigkeit der Segmentposition im Kanal beachtet werden.

2.3.5 Darstellung

Um die Vorteile des mikrofluidischen Netzwerkes für die Entwicklung tropfenbasierter mikrofluidischer Lab-on-a-Chip-Anwendungen nutzen zu können, ist die Darstellung des Netzwerkes sowie seines Zustandes im Kontext des jeweiligen Verwendungszwecks notwendig. Für den Entwurf des mikrofluidischen Netzwerkes, für die Auswertung seines Verhaltens und für die Kommunikation zwischen Entwickler und Anwender wird die graphische Visualisierung des Netzwerkes und seines Zustandes verwendet.

Graphische Darstellung

Für das Netzwerk bietet sich die Darstellung als Graph an. Wie Abbildung 2.13 zeigt, repräsentieren seine Knoten die Operationseinheiten, seine Kanten die Kanäle. Somit wird nur die Struktur des Netzwerkes dargestellt, ohne auf die geometrischen Parameter einzugehen. Die Länge der Kanäle, ihre Breite oder Höhe wird nicht mit dargestellt. Diese Informationen sind in einer begleitenden Dokumentation enthalten. Die graphische Darstellung des mikrofluidischen Netzwerkes enthält ebenso keine Informationen über den Zustand des Netzwerkes. Dieser wird durch die Darstellung der Kanäle mit den enthaltenen Segmenten visualisiert, wie in Abbildung 2.14 dargestellt ist.

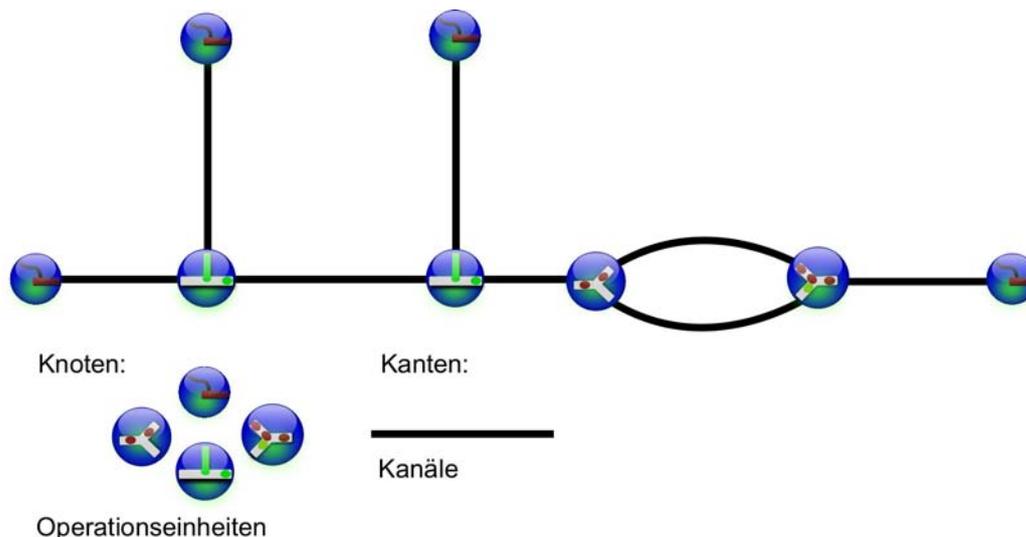


Abbildung 2.13: Darstellung der Struktur des mikrofluidischen Netzwerkes als Graph bestehend aus Knoten und Kanten. Die Knoten repräsentieren die Operationseinheiten die Kanten die Kanäle

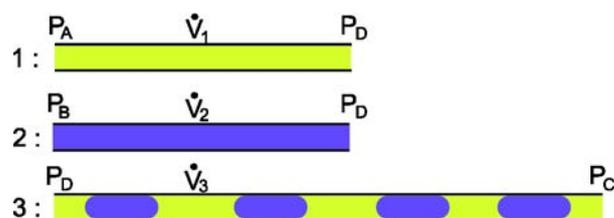


Abbildung 2.14: Graphische Darstellung des Zustands eines Netzwerkes zu einem bestimmten Zeitpunkt

Die Veranschaulichung enthält die Kanäle mit ihrer entsprechenden Länge. In ihr sind die Segmente eingezeichnet. Handelt es sich um Tropfen, sind diese durch ein Objekt mit konvexen Grenzen repräsentiert, Separationssegmente folglich mit konkaven Grenzen. Ihre Position wird aus der Darstellung ersichtlich. Die Farbe kennzeichnet die Flüssigkeit, aus der die Segmente bestehen. Für das Verständnis der Vorgänge in dem mikrofluidischen Netzwerk ist es wichtig, dass der Maßstab der Kanäle in der graphischen Darstellung gleich ist und damit die Segmente über verschiedene Kanäle miteinander verglichen werden können. Andernfalls ist die Veränderung der Segmente, die sich durch die Prozessierung im System ergeben, nicht intuitiv erkenntlich.

Datenstruktur

Damit ein Computerprogramm das Netzwerk als Graph darstellen kann, muss es die Informationen intern repräsentieren. Diese Funktion übernimmt die Datenstruktur.

Sie wird bei dem computergestützten Entwurf verwendet, um die Eingaben des Anwenders zu speichern und wiederzugeben. Ebenso wird sie als Repräsentation des mikrofluidischen Netzwerkes bei der Simulation eingesetzt.

Wie die Abbildung 2.16 auf Seite 30 mit dem Klassendiagramm zeigt, besteht die Datenstruktur aus einer Menge von Klassen. Die davon instanziierten Objekte enthalten die Daten des konkreten Entwurfes. Ihre Beziehungen untereinander beinhalten die Struktur des mikrofluidischen Netzwerkes. Die Funktionen, die sie anbieten, dienen der Berechnung von Parametern nach dem Modell, wie zum Beispiel der Länge eines Segmentes aus seinem Volumen.

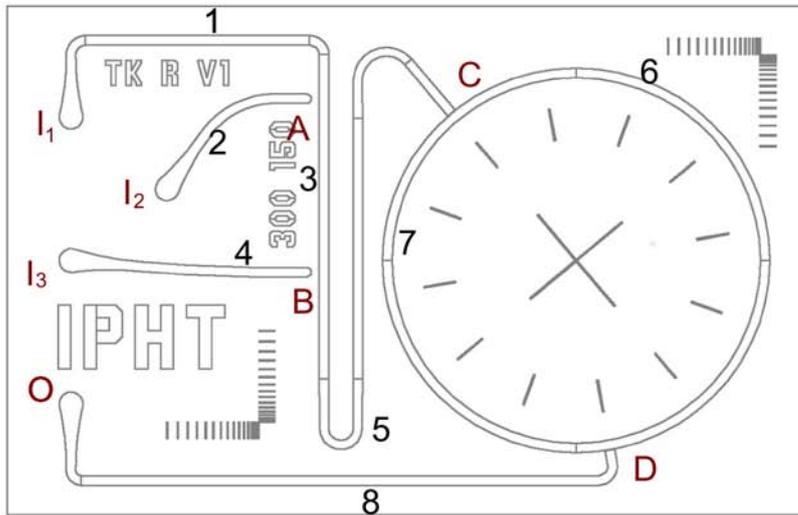
XML Darstellung

Für das Speichern und die Übergabe des Entwurfes zwischen den Softwarewerkzeugen ist die Darstellung des mikrofluidischen Netzwerkes als Text besser geeignet. Speziell die XML-Repräsentation ist durch ihre Formalität und die Lesbarkeit für Computerprogramme zweckmäßig. Die Struktur des Netzwerkes wird durch die Objekte der Operationseinheiten und der Kanäle erzeugt. Die Identität der Kanäle ist in den Verbindungen der Operationseinheiten enthalten und in den Kanälen ist die Identität der Operationseinheiten enthalten, die mit den Kanälen verbunden sind. Neben der Struktur sind die im Modell enthaltenen Informationen über die Fluide ebenfalls vorhanden. Für jede vorkommende Flüssigkeit ist ein Eintrag angelegt, der die Parameter wie Dichte, Viskosität und Mischbarkeitsklasse enthält. Die Identität der Flüssigkeit ist wiederum in den Informationen über die Segmente enthalten. Für jeden Zeitpunkt, für den ein Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes bekannt ist, enthält die XML-Datei seine Repräsentation. Zunächst ist die Zeit enthalten, für die der folgende Zustand gültig ist. Dann folgt die Belegung der Kanäle mit den Segmenten. Neben der Zuordnung zu den Kanälen enthalten sie die Parameter wie Volumen, Position und Fluididentität. Ebenso enthalten sind die Druckwerte am Anfang sowie am Ende jedes Segmentes und der Volumenstrom im Kanal. Damit ist der Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes zu einem Zeitpunkt beschrieben.

2.3.6 Beispiel

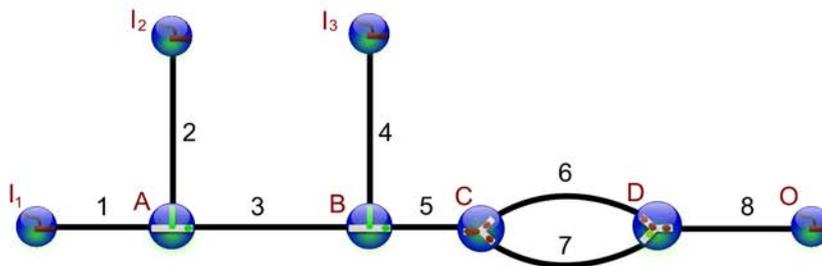
Das folgende Beispiel zeigt eine mikrofluidische Anwendung und ihr mikrofluidisches Netzwerk als Modell. Ebenso ist ein beispielhafter Zustand dargestellt. Es wird die graphische Darstellung in Abbildung 2.15 verwendet.

Mikrofluidische Anwendung als Fertigungslayout:



Mikrofluidisches Netzwerk:

Graphische Darstellung :



$$P_{I_1} = 6.5548 \text{ mbar} \quad \dot{V}_1 = 0.05 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$$

$$P_{I_2} = 6.5757 \text{ mbar} \quad \dot{V}_2 = 0.05 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$$

$$P_A = 6.5519 \text{ mbar}$$

$$P_B = 6.1829 \text{ mbar} \quad \dot{V}_3 = 0.1 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$$

$$P_{I_3} = 6.3709 \text{ mbar} \quad \dot{V}_4 = 1.5 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$$

$$P_C = 2.7288 \text{ mbar} \quad \dot{V}_5 = 1.6 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$$

$$P_D = 1.9752 \text{ mbar} \quad \dot{V}_6 = 0.6888 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}} \quad \dot{V}_7 = 0.9112 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$$

$$P_O = 0 \text{ mbar} \quad \dot{V}_8 = 1.6 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$$

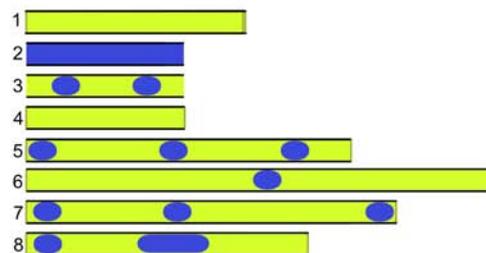


Abbildung 2.15: Beispiel einer mikrofluidischen Anwendung gegeben als Fertigungslayout und eines mikrofluidischen Netzwerkes in graphischer Darstellung

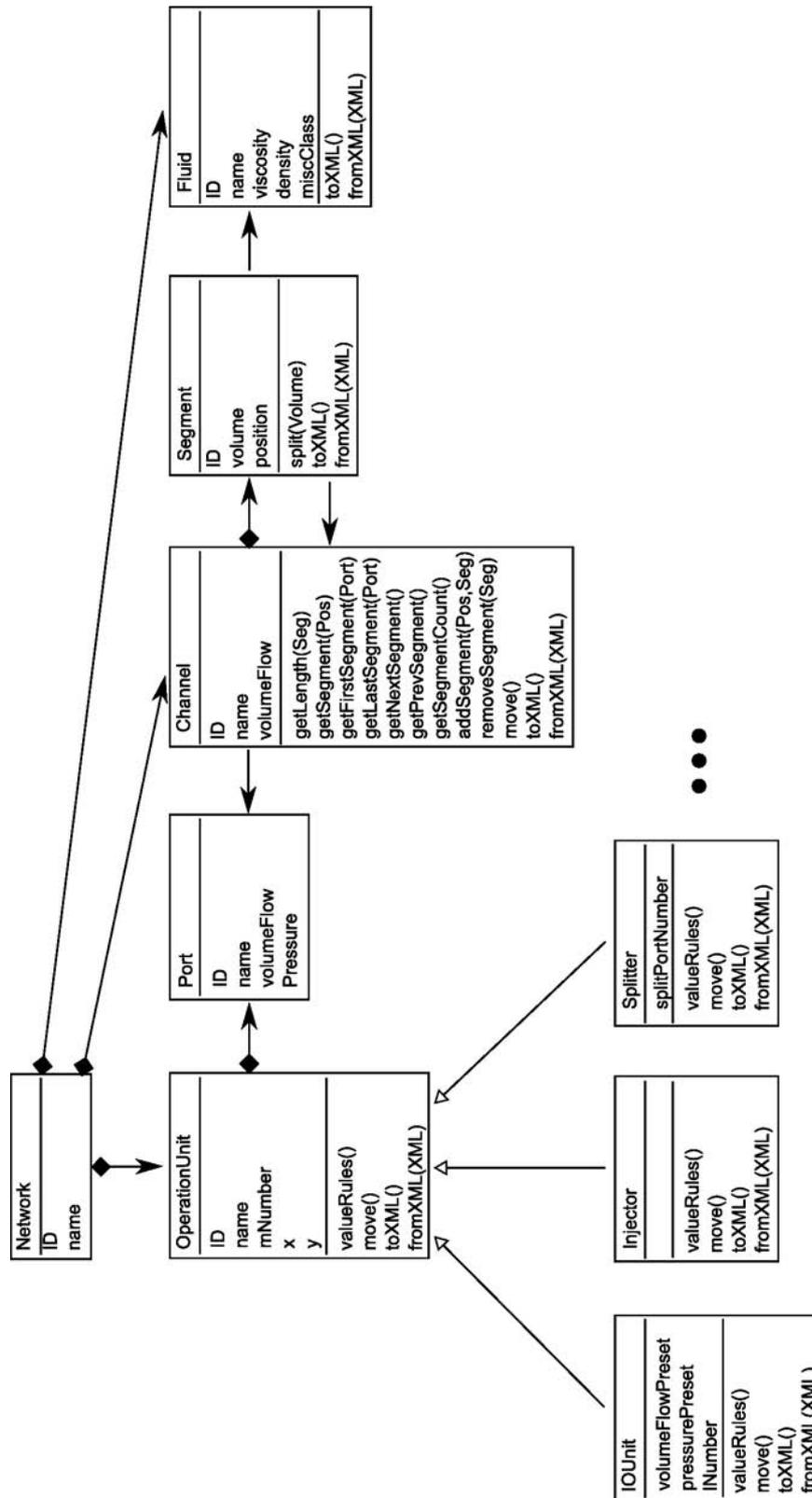


Abbildung 2.16: Darstellung der Datenstruktur in UML-Notation

3 Neue Entwicklungsmethode

Bedienerfreundlichkeit, einfache Handhabung, zuverlässige, hochpräzise Testergebnisse, ein gleichzeitiges Auslesen einer Vielzahl von Parametern sowie eine permanente Verfügbarkeit sind Anforderung an moderne Analysesysteme. Hier können mikrofluidische Lab-on-a-Chip-Systeme ihre Vorteile in Hinblick auf Automatisierung, Hochdurchsatzverfahren, geringen Verbrauch von Proben bzw. Reagenzien und Raumbedarf voll ausspielen. Mit ihnen sind viele verschiedene Untersuchungs- und Herstellungsmethoden mit bisher ungekannter Effizienz durchführbar [53]. Auf der anderen Seite nehmen die Anforderungen an die Entwicklung von mikrofluidischen Systemen stetig zu [23, 15, 20]. In [95] beschreibt M.C. Roco diesen Sachverhalt wie folgt:

„A rapid pace of microfluidic research not only expands the range of possible application of the technology but also increases the complexity of these devices.“ [95]

Um an diese Entwicklung Anschluss zu halten, müssen moderne Entwicklungsverfahren eingesetzt werden [5, 22]. Aus diesem Grund wurde ein Verfahren für anwendungsspezifische, druckgetriebene und tropfenbasierte Lab-on-a-Chip-Systeme neu entwickelt, das dieses Kapitel vorgestellt.

Anwendungsspezifisch bedeutet, dass die Ideen des zukünftigen Anwenders für eine biologisch-chemische Untersuchung in einem dafür speziell hergestellten Chip umgesetzt werden. Wie bereits erläutert, eignet sich besonders die druckgetriebene tropfenbasierte Mikrofluidik durch ihre Möglichkeiten zur Miniaturisierung und Automatisierung. Die Vorteile, die sich durch die selbstregulierenden Eigenschaften dieser Systeme für die Anwendungen ergeben, führen durch die starken Abhängigkeiten der einzelnen Operationseinheiten untereinander zu einer hohen Komplexität des Systems. Daraus resultieren die höheren Anforderungen an die neue Entwicklungsmethode. Anforderungen, die durch die eingangs erwähnte Zunahme der Anwendungskomplexität bereits auf einem hohen Niveau sind. Dieses hohe Niveau ist das Resultat einer Entwicklung, die immer mehr und immer komplexere Prozesse in einem Chip integrieren möchte und damit zur Zunahme der Integrationsdichte der Operationseinheiten führt. Zudem wird erwartet, dass die Entwicklungszeiten immer kürzer werden [12, 1].

Für eine Akzeptanz durch die potentiellen Anwender und eine hohe Verbreitung der Lab-on-a-Chip-Technologie muss der Entwicklungsaufwand möglichst gering sein. Hohe Kosten und ein hoher zeitlicher Aufwand bei der Entwicklung heben die Vorteile der Technologie wieder auf. Gerade bei Entwicklungen für Forschungsan-

wendungen werden oft mehrere Evolutionsstufen des Chipentwurfs benötigt, um die gewünschte Funktionalität zu erreichen. Neue Anforderungen an ein System ergeben sich oft erst aus den Ergebnissen der Versuche mit dem bereits entwickelten System. Damit sich mikrofluidische Lab-on-a-Chip-Systeme gegenüber der Durchführung im Labor durchsetzen können, ist die Reduzierung des Zeit- und Ressourcenverbrauchs bei der Entwicklung entscheidend. Denn die Kosten der Entwicklung entscheiden bei den Lab-on-a-Chip-Systemen die Gesamtkosten maßgeblich. Gegenüber den Entwicklungskosten sind die Kosten für die Fertigung des einzelnen Chips für die Untersuchung vernachlässigbar. Dem gegenüber bestimmt der einzelne Versuch die Kosten bei dem herkömmlichen Vorgehen im Labor. Deshalb muss auch bei wenigen produzierten Chips der Kostenfaktor pro Untersuchung gering sein.

Nathan Blow zitiert Abraham Lee in [12]

“Academics are doing the fundamental development,” says Lee, “but they tend to be random and not focused. The commercial people can tell you that these are the key bottlenecks and hurdles we are facing when it comes to commercialization.” [12]

Das bisherige Verfahren zur Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen erfolgt durch eine unstrukturierte Entwicklung. Es zeichnet sich durch eine projektbezogene, ad-hoc erzeugte Abwicklung vom Entwurf bis zum Produkt aus wie die Studie von Panikowska 2011 belegt [85]. Dabei wird weder auf Wiederverwendung von Teilen des Entwurfes, noch auf die Wartung nach dem Abschluss der Entwicklung Wert gelegt. Das Hauptaugenmerk liegt auf den Strukturen, die auf dem Chip die mikrofluidischen Funktionen ausführen.

Im Zuge des ersten Entwurfes wählt der Entwickler auf Grund seines Wissens und seiner Erfahrung manuell die Strukturen aus, die für die gewünschten Funktionen am besten geeignet sind und bringt diese in das Layout ein. Damit findet die Entwicklung direkt auf den Mikrostrukturen statt. Erfahrungswerte der Entwickler am IPHT belegen, dass dieser erste Entwurf bei der Entwicklung anwendungsspezifischer Lab-on-a-Chip-System im günstigsten Fall zwei Monate benötigt. Der Funktionstest zur Validation des Entwurfes ist nur mit einem Labormuster möglich, das in einem kosten- und zeitaufwendigen Fertigungsprozess hergestellt werden muss. Dieser Prozess benötigt im Durchschnitt einen Monat. Die komplexen Verhaltensweisen bedingen die Herstellung vieler der Labormuster während der Optimierung. Jeder Optimierungsschritt, der einen erneuten Entwurf und dessen Test erfordert, benötigt mindestens zwei Monate. Am Ende der Optimierung muss der Entwurf auch den Anforderungen des Anwenders entsprechen. Eine nicht abgedeckte oder falsch implementierte Anforderung führt zu einem erneuten Entwurfsprozess und einer darauffolgenden Optimierung. Die Herstellung der vielen Labormuster aufgrund der Optimierungen und Ausräumung der Fehler verzögern die Entwicklung enorm. Die typische Entwicklungszeit einer Lab-on-a-Chip-Anwendung beträgt am IPHT aufgrund der Herstellung der Prototypen derzeit zwischen 12 und 18 Monate. Die hohe Entwicklungszeit und die Kosten pro Labormuster steigern die Kosten eines Lab-on-a-Chip-Projektes enorm, so dass die Entwicklung meist nur unter besonderen

Voraussetzungen, die zum Beispiel eine konventionelle Realisierung nicht zulassen, durchgeführt wird.

Eine effiziente Entwicklung, so wird deutlich, ist nur durch eine Minimierung der Anzahl von iterativen Entwicklungsschritten und der damit einhergehenden Herstellung von Labormustern erreichbar. Das herkömmliche Entwicklungsverfahren, basierend auf der Herstellung von Labormustern, verhindert damit die Akzeptanz der Technologie bei den Anwendern durch zu hohe Entwicklungszeiten und -kosten. Dieser Nachteil überwiegt bei weitem die Vorteile der neuen Technologie für den Anwender. Daher muss ein neues Entwicklungsverfahren etabliert werden.

Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über die vorhandenen in der Literatur beschriebenen Verfahren, um das Entwicklungsproblem zu lösen. Im Vordergrund stehen hier die Anforderungen der mikrofluidische Plattform der druckgetriebenen tropfenbasierten Mikrofluidik an eine Entwicklungsmethode. Diese Plattform wird am IPHT eingesetzt, um anwendungsspezifische Lösungen für biologische und chemische Problemstellungen zu schaffen. Da für die druckgetriebene tropfenbasierte Mikrofluidik kein Verfahren existiert, das die Entwicklungsproblematik löst, wird auch auf das Wissen und die Erfahrung anderer Ingenieursdisziplinen Bezug genommen. Mit Hilfe dieser Erkenntnisse und deren Anwendung auf die druckgetriebene tropfenbasierte Mikrofluidik wird das neue Entwicklungsverfahren für druckgetriebene tropfenbasierte Lab-on-a-Chip-Systeme auf Grundlage des am IPHT bisher genutzten Workflows aufgebaut. Aufgrund seiner generellen Einsatzmöglichkeiten ist das damit geschaffene Verfahren auch auf viele weitere mikrofluidische Plattformen übertragbar und anwendbar.

3.1 Vorhandene Entwicklungsverfahren

Eine Studie, die von Panikowska durchgeführt und deren Ergebnisse in [85] zusammengefasst sind, zeigt, dass die hauptsächlich bisher angewendete Entwicklungsmethode für mikrofluidische Anwendungen unstrukturiert ist. Auch die Erfahrungen am IPHT bei der zeitaufwendigen Entwicklung und Herstellung von Labormustern belegen dies. Die Nachteile für die Akzeptanz und Verbreitung der Lab-on-a-Chip-Technologie durch diese projektbezogene Abwicklung der Entwicklungen und ähnlich unstrukturierter Methoden wurden im vorherigen Abschnitt erläutert. In [40] wird dieses Vorgehen für die allgemein gefasste Entwicklung von mikroelektromechanischen Systemen beschrieben und die Nachteile dargelegt.

Demgegenüber beschreibt Chakrabarty in [20] sein Vorgehen für die Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen, wobei er besonders auf die Möglichkeiten der Automatisierung von Entwicklungsprozessen eingeht. Der Fokus seiner Überlegungen richtet sich auf die elektroosmotische mikrofluidische Plattform, bei der die Proben in Tropfenform mittels Elektroosmose in einem Chip beliebig bewegt werden können. Chakrabarty entwickelt diese Plattform in die Richtung von universellen Lab-on-a-Chip-Systemen, die dynamisch für eine bestimmte Aufgabe konfiguriert werden kön-

nen. Auch in [42] wird auf diese Art von Entwicklungsverfahren eingegangen. Ziel dieser Entwicklungsverfahren ist der Steuerungsprozess der Tropfen durch lokale elektrische Felder, die dynamisch in dem Chip erzeugt werden.

Im Gegensatz zu diesen Systemen besitzen anwendungsspezifische Lab-on-a-Chip-Systeme eine unveränderliche Kanalstruktur. Diese Struktur bestimmt die Funktion des Chips und ist daher Ziel der Entwicklung. Aufgrund der grundlegend verschiedenen Ansätze sind die vorgenannten Entwicklungsverfahren nicht auf die anwendungsspezifische Entwicklung von allgemeinen Lab-on-a-Chip-Systemen anwendbar. Speziell die Komplexität der druckgetriebenen tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systeme basiert vor allem auf der selbstregulierenden Steuerung der Tropfenprozessierung ohne externen Einfluss.

Panikowska beschäftigt sich mit dem Service-Aspekt der Entwicklung von mikrofluidischen Systemen [85]. Im Vordergrund der serviceorientierten Entwurfsmethode steht das Verwenden von Standards, das Entwerfen für die Wiederverwendung und die Komposition des Systems aus Komponenten. Ziele, die auch für die Entwicklung von tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systemen zu erreichen sind. Die Betrachtung konzentriert sich auf die Dienste, die der Hersteller von mikrofluidischen Chips zur Verfügung stellt und deren effizienten Einsatz bei der Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen. Der vorgestellte Entwicklungsprozess adressiert die steigende Komplexität der mikrofluidischen Anwendungen. Die speziellen Anforderungen der tropfenbasierten Mikrofluidik erfordern jedoch einen erweiterten, spezialisierten Ansatz. Der Komplexitätsfaktor, der durch die selbstkontrollierenden und regulierenden Eigenschaften der tropfenbasierten Mikrofluidik in den Entwurf eingebracht wird, kann der in [85] vorgestellte Entwicklungsprozess nicht mindern.

Papautsky schlägt in [83] ein Rapid-Prototyping Entwicklungsverfahren vor. Es basiert auf der schnellen Herstellung von Prägestempeln. Mit Hilfe dieser Stempel können Prototypen mittels Prägung der Strukturen in Kunststoff Chips hergestellt werden. Damit sinkt der Kosten und der Zeitaufwand für die Herstellung eines Prototypen. Durch die Herstellungstechnologie der Prägestempel in Kunststoff ist dieses Verfahren auf ein Material für die Chips festgelegt. Zudem ist bei der tropfenbasierten Mikrofluidik die Präzision der Kanäle für die Funktion der selbstregelnden Operationseinheiten sehr wichtig [61]. Die steigende Komplexität der Lab-on-a-Chip-Anwendungen wird durch diesen Ansatz ebenfalls nicht bewältigt.

[111, 76] stellen fest, dass ein Entwicklungsprozess für die Entwicklung von mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen nicht verfügbar ist. Die in [85] und [20] beschriebenen Prozesse können aufgrund ihres abweichenden Entwicklungsziels nicht für die Entwicklung von druckgetriebenen tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systemen eingesetzt werden. Ziel muss es daher sein, ein Verfahren zu beschreiben, das die Komplexität des Entwurfes adressiert, um die Ansprüche der Anwender an eine schnelle, erfolgreiche Entwicklung von druckgetriebenen tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systemen zu erfüllen. Im Folgenden werden bestehende Entwicklungsstrategien anderer ingenieurstechnischer Disziplinen in Hinblick auf ihre Verwendung und ihre Kombination zu einem neuen, auf die druckgetriebene tropfenbasierte Mikrofluidik spezialisierten

Entwicklungsprozess kurz erläutert.

3.2 Herleitung des neuen applikationsgetriebenen Entwicklungsverfahrens

Die bei der applikationsgetriebenen Entwicklung von elektronischen Schaltkreisen [56] bzw. in der Softwareentwicklung [71] etablierten, effizienten Entwicklungsverfahren strukturieren die Entwicklung durch die Aufteilung des Prozesses in überschaubare, inhaltlich und zeitlich begrenzte Phasen. Ein Vorgehensmodell bestimmt die inhaltliche Gestaltung und die Reihenfolge der Phasen - also das Vorgehen bei der Entwicklung.

Diese Modelle, die in anderen ingenieurstechnischen Bereichen, wie die Entwicklung von elektronischen Schaltkreisen [80, 110] oder von Software [71] angewandt und erprobt sind, können auf die Entwicklung applikationsspezifischer Lab-on-a-Chip-Systeme auf Basis der Mikrofluidik übertragen werden [3]. Die Herausforderungen, vor denen die Entwicklung von Schaltkreisen, Software oder von tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen stehen, ähneln sich stark. In all diesen Bereichen werden komplexe Systeme entwickelt, deren Verhalten und Funktion nicht trivial und sofort aus den Anforderungen ersichtlich sind. Die Auswahl von Aspekten der Vorgehensmodelle und deren Ausrichtung auf die Eigenheiten der druckgetriebenen tropfenbasierten Mikrofluidik, schafft ein neues Vorgehensmodell für die Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen. Im folgenden werden die Eigenschaften der ausgewählten, applikationsgetriebenen Entwicklungsverfahren beschrieben und die Auswahl begründet.

Die Methoden zur Entwicklung von Systemen lassen sich nach ihren Eigenschaften in die folgenden Kategorien einordnen.

- unstrukturierte Entwicklungskonzepte [40]
- strukturierte Entwicklungskonzepte [40]
 - Bottom-Up Methoden [41]
 - Top-Down Methoden [41]

Sie fassen die Art und Weise der Entwicklung und die Eigenschaften der dazugehörigen Entwicklungsmethoden zusammen.

Ein Beispiel für die *unstrukturierte Entwicklung* ist die Art und Weise der bisherigen Entwicklung von druckgetriebenen tropfenbasierten Systemen. Die Nachteile sind bereits dargelegt.

Die *strukturierte Entwicklung* löst die Entwicklung vom Projekt. Die Entwicklungsaktivitäten werden nicht mehr individuell für jedes Projekt nach den anstehenden Aufgaben durch den Entwickler durchgeführt, sondern in Entwicklungsschritten bzw. -phasen zusammengefasst, organisiert und geplant. Es entsteht eine Struktur in der

Entwicklung, die auf alle Projekte angewendet werden kann. Die in [40] dargestellten Argumente legen nahe, dass das neue Verfahren strukturiert sein muss, um die beschriebenen Nachteile des bisherigen Verfahrens zu beseitigen.

Die *Bottom-Up* wie auch die *Top-Down* Methoden sind weiterentwickelte strukturierte Verfahren. Sie unterscheiden sich in dem Aspekt, der bei der Entwicklung im Fokus liegt. Daraus ergibt sich der Ablauf der Entwicklung, der durch die Reihenfolge der Phasen organisiert ist.

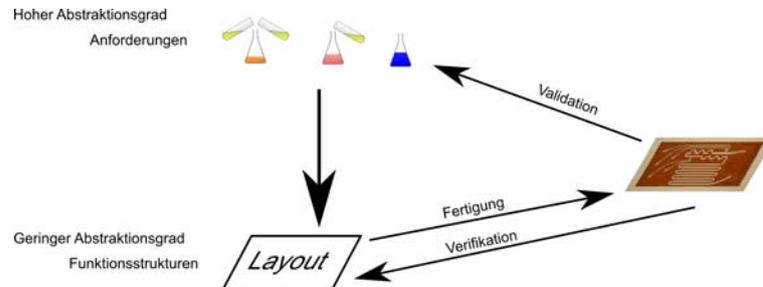


Abbildung 3.1: Skizze des Bottom-Up-Vorgehens für Lab-on-a-Chip-Anwendungen. Der erste Entwurf eines Layouts wird intuitiv auf Grundlage der Anforderungen durchgeführt. Daraus wird ein Chip gefertigt, dessen Funktionalität zunächst verifiziert und später validiert wird. Jede, sich daraus ergebenden Änderung am Layout erfordert die zeit- und kostenaufwändige Fertigung eines Labormusters. Die gesamte Entwicklung findet auf der Ebene der Funktionsstrukturen mit geringen Abstraktionsniveau statt.

Die *Bottom-Up-Entwicklung*, wie sie für die Entwicklung mikrofluidischer Lab-on-a-Chip-Systeme aussehen könnte, ist in Abbildung 3.1 skizziert. Der Entwurf des Systems beginnt mit der Entwicklung und Konstruktion einzelner Funktionsstrukturen auf dem Chip, also auf der Ebene des Layouts mit einem sehr geringen Abstraktionsgrad nahe dem Produkt. Dabei überträgt der Entwickler die Anforderungen des Anwenders nach und nach in funktionelle Strukturen, die auf dem Chip für das Prozessieren der Flüssigkeiten sorgen. Die Anordnung der Strukturen bestimmt die Funktionalität des Gesamtsystems und sollte den Anforderungen des Anwenders entsprechen.

Die Validation und Verifikation während und am Ende des Prozesses erfolgt über die Herstellung von Labormustern. Wie bereits beschrieben, sollte ein effizientes Entwicklungsverfahren mit möglichst wenigen Labormustern auskommen. Doch wie bei der herkömmlichen unstrukturierten Entwicklung bestimmt auch hier die Erfahrung und die Umsicht des Entwicklers die Anzahl der gefertigten Labormuster. Er legt die gesamte Funktionsweise des Chips im Layoutentwurf mit einem Mal fest. Dabei muss er die komplexen, wechselseitigen Wirkungen der Tropfen in selbstregulierenden Systemen, wie sie bei der druckgetriebenen tropfenbasierten Mikrofluidik auftreten, überblicken. Dies erfordert schon bei Systemen aus wenigen Funktionsstrukturen viel Erfahrung.

Um die Anzahl der hergestellten Labormuster zu reduzieren, könnte die Simulation des Verhaltens der Flüssigkeiten in dem Chip, basierend auf dem Layout, eine Alternative sein. Die vorliegenden Informationen zu diesem Zeitpunkt der Entwicklung sind die Basis der Simulation des Layouts. Es handelt sich um die Beschreibung der dreidimensionalen Strukturen, die durch das Layout vorgegeben werden. Damit können sie als Grundlage für eine „computational fluid dynamics“ CFD-Simulation dienen. Jedoch ist diese Methode nur für kleine Ausschnitte des Systems möglich. Eine Anwendung der CFD-Simulation auf das Gesamtsystem ist aus Zeitgründen nicht sinnvoll [20], sie würde mehr Zeit und Ressourcen in Anspruch nehmen als die Fertigung eines Labormusters.

Das strukturierte *Bottom-Up* Vorgehen durch die Einteilung des Entwicklungsprozesses in Phasen erhöht die Qualität der Entwicklung und mindert den Aufwand. Die Komplexität des druckgetriebenen tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systems und die darausfolgenden Probleme werden durch diese Entwicklungsmethode jedoch nicht gelöst.

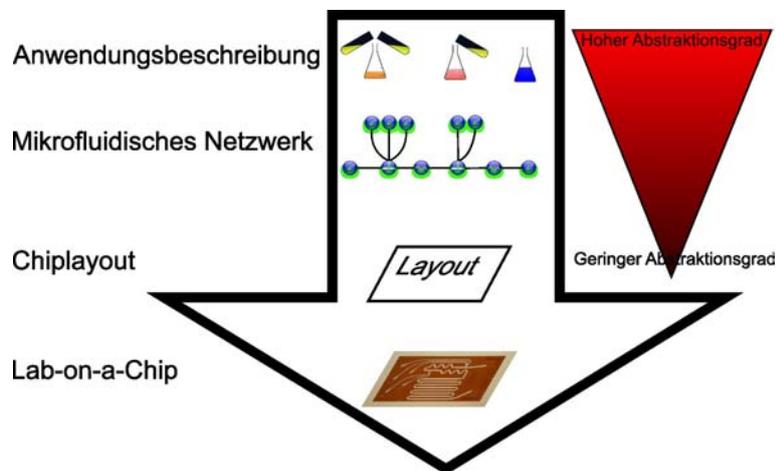


Abbildung 3.2: Skizze eines Top-Down Entwicklungsprozess.

Aus den vorangegangenen Betrachtungen lässt sich schließen, dass ein höherer Abstraktionsgrad des Entwurfobjektes eine entscheidende Rolle bei der Lösung des Entwicklungsproblems darstellt. Daher verspricht der Entwurf auf einem hohen Abstraktionsniveau größeren Erfolg. Abbildung 3.2 zeigt das Schema eines *Top-Down-Entwicklungsprozesses* für Lab-on-a-Chip-Systeme. Die Entwicklung beginnt mit den Anforderungen, die als Beschreibung des Systems den höchsten Abstraktionsgrad besitzen. Sie beschreiben die spezifische Funktionalität und die spezifischen Eigenschaften der zu entwickelnden Applikation. Auf ihrer Basis wird die nächste Abstraktionsebene entwickelt, die im Zentrum des Entwurfes steht. Für die tropfenbasierte Mikrofluidik sind dies die mikrofluidischen Netzwerke. In einem weiteren Entwicklungsschritt folgt das Chiplayout mit einem geringem Abstraktionsniveau. Am Ende steht das Produkt - der fertige Chip, der die anwendungsspezifische miniaturisierte Laboranwendung repräsentiert. Der *Top-Down-Entwicklungsprozess führt*

„vom Konzept zum Detail“, wie es auch Feynman allgemein in [41] beschreibt.

Das Entwurfsmodell, auf dem dieser Prozess basiert, sind im Fall der tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systeme die mikrofluidischen Netzwerke. Sie basieren direkt auf den Informationen der Anwendungsbeschreibung des Anwenders, denn sie sind die gemeinsame Sprache, die Anwender und Entwickler sprechen. Die darauf folgenden Ebenen mit geringerer Abstraktionsebene werden von dem mikrofluidischen Netzwerk abgeleitet und dabei mit zusätzlichen Informationen aus der Anforderungsbeschreibung angereichert. Optimal wäre der Entwurf direkt auf der Ebene der Anwendungsbeschreibung, dies ist jedoch für die tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systeme nicht möglich. Die Anwendungsbeschreibung ist dafür zu heterogen und nicht formal genug.

Damit gibt das *Top-Down-Prinzip* ein Rahmenwerk für ein strukturiertes Entwicklungsverfahren vor, das die Anforderung des Anwenders an das zu entwickelnde System in den Vordergrund stellt. In dieses Rahmenwerk werden die Phasen, die eine schrittweise Transformationen der Informationen mit höherer Abstraktion zu Informationen mit geringerem Abstraktionsniveau durchführen, eingepasst.

Die Vorteile eines Vorgehens nach der Top-Down-Methode für die Entwicklung der tropfenbasierten Mikrofluidik liegen vor allem in der Möglichkeit den Entwurf schon frühzeitig mit Simulationen zu verifizieren und zu validieren. Denn im Gegensatz zum Bottom-Up-Verfahren, liegt mit der Ebene der mikrofluidischen Netzwerke eine abstrakte Beschreibung des Systems vor und ist damit übersichtlicher, verständlicher und vor allem zugänglich für eine schnelles Simulationsverfahren, wie es in Kapitel 5 vorgestellt wird. Damit ist gesichert, dass die Entwicklung eines anwendungsspezifischen tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systems mit wenigen Labormustern auskommt und somit das Zeit- und Ressourcenproblem lösen kann. Generell mindert das Vorgehen nach der Top-Down-Methode auch die Komplexität des Entwurfes. Es wird auf einer höheren Abstraktionsebene gearbeitet, die viele Details verdeckt, die aber später aus den Anforderungen oder den Definitionen der Elemente der mikrofluidischen Netzwerke ergänzt werden.

Um die Vorteile, wie

- die frühzeitige und aktive Einbindung des Anwenders in den Entwicklungsprozess
- die Wiederverwendung von Teilen des Entwurfes in anderen Systemen,
- die Vermeidung von Problemen, die durch systemweite Rückkopplungen von Änderungen entstehen,
- der frühe Test des Entwicklungsobjektes,
- die automatische Transformation von einer Ebene in die andere,
- eine bessere Dokumentation und vor allem die Möglichkeit,
- Entwicklungsfehler früh zu erkennen und zu vermeiden

für die Entwicklung von druckgetriebenen tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen nutzen zu können, wird aus der allgemeinen Top-Down-Methode

ein spezifisches Vorgehen im folgenden abgeleitet und in Abschnitt 3.3 formuliert. Der Blick auf die existierenden Top-Down-Entwicklungsmethoden auf dem Gebiet anderer Ingenieurwissenschaften in Bezug auf die mikrofluidische Lab-on-a-Chip-Technologie liefert Vorlagen und deren Bewertung für einen spezialisierten Entwicklungsprozess.

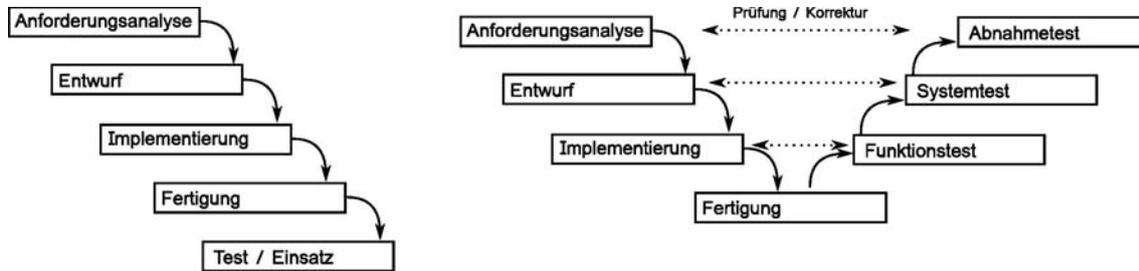


Abbildung 3.3: Links das Wasserfallmodell nach [13] Rechts das V-Modell [4] angewendet auf die Mikrofluidik

Eines dieser Entwicklungsmodelle ist das Wasserfallmodell, das Boehm für die Entwicklung von Software entwarf und in [13] vorgestellt wird. Übertragen auf die Entwicklung von mikrofluidischen Systemen, erfolgen die einzelnen streng voneinander getrennten Phasen nacheinander, wie in Abbildung 3.3 dargestellt wird. Es ist ein einfaches strukturiertes Verfahren, das die Anforderungen des Anwenders in den Vordergrund stellt.

Jedoch führt der späte Test des Entwurfes und die starke Sequenzialität zu Nachteilen, die in [27] beschrieben sind. Weiterentwicklungen, wie das V-Modell[4] versuchen diese Nachteile zu überwinden, indem sie die Verifikation der Ergebnisse der einzelnen Schritte in den Mittelpunkt stellen. Im Hinblick auf die Entwicklung von druckgetriebenen tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen sind diese Modelle jedoch ungenügend. Sich variierende Anforderungen und das schwer vorhersehbare komplexe Verhalten des Systems im Detail machen es notwendig, den Entwurf schrittweise zu verbessern. Der Entwurfsprozess von tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systemen zeichnet sich durch die ständige Optimierung des Entwurfes aus.

Im neuen Entwicklungsprozess muss die ständige Optimierung des Entwurfes in seiner Struktur enthalten sein. Diese zyklische Natur der Entwicklung, ist in [98] beschrieben. Es ist ein Modell, das die Vorteile des Top-Down-Ansatzes mit der schrittweisen Optimierung verbindet. Darauf baut der Entwicklungsprozess des „Prototyping“ auf, das in [11, 105] für die Softwareentwicklung beschrieben ist. Bei diesem Prozess wird die Entwicklung durch Prototypen vorangetrieben. Das Prototyping kann auf verschiedene Weisen erfolgen, die sich durch das Ziel, das durch den Prototypen erreicht werden soll, und mit dessen Umgang während der Entwicklung unterscheiden. Der „throw away“ Ansatz nutzt die Prototypen um die Implementation der Funktion zu testen und zu erforschen, wobei die geschaffenen Prototypen nicht weiter genutzt werden. Es dient der Verdeutlichung der Anforderungen. Der endgültige Entwurf erfolgt auf Basis der gesicherten Anforderungen grundlegend neu. Dieser

Ansatz wird für die Entwicklung und Erforschung einer neuen Operationseinheit für den Einsatz in einer Lab-on-a-Chip-Anwendung verwandt. Hierfür wird eine Reihe von Prototypen hergestellt, die nur diese Operationseinheit beinhalten. Diese werden getestet und die Ergebnisse zur Optimierung verwandt. Gleichzeitig dienen die Testergebnisse als Grundlage für die Beschreibung des Verhaltens der Operation mittels eines Regelsatzes im Modell der mikrofluidischen Netzwerke. Die Entwicklung einer neuen Operationseinheit benötigt ca. 12 Monate, danach kann die Operationseinheit in einem Lab-on-a-Chip-Entwurf eingesetzt werden.

Für die Entwicklung des Gesamtsystems ist diese Art von Prototyping jedoch nicht geeignet. Zwischen den Funktionen, die in das Lab-on-a-Chip-System integrierten Funktionseinheiten, gibt es eine starke wechselseitige Abhängigkeit. Nur ein Test der Gesamtfunktionalität führt zu einer Aussage über die Qualität des Entwurfes. Daher ist es besser die Prototypen schrittweise, ausgehend von einer gesicherten Funktionalität des Entwurfes, um weitere Funktionen zu erweitern.

Dies leistet ein anderer, für die Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen geeigneter Prozess, das „evolutionäre Prototyping“. Zunächst wird ein robuster Prototyp entworfen. Im Verlaufe der Entwicklung wird zusammen mit dem zukünftigen Anwender des Lab-on-a-Chip-Systems die Funktionalität schrittweise bis zu den geforderten Eigenschaften erweitert. Aus einem solchen Vorgehen ergibt sich jedoch die häufige Herstellung von Prototypen. Was für die Entwicklung von Software relativ zeit- und kostengünstig möglich ist, bedeutet für die tropfenbasierte Mikrofluidik eine aufwändige zeitkonsumierende Fabrikation von Chips.

Eine Lösung dieses Problems kann die Automatisierung der Entwicklung, die von Goldenberg in [48] beschrieben wird, bieten. Er empfiehlt die Anwendung von Softwaretools im Zusammenhang mit der steigenden Komplexität für die Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen. Insbesondere die Simulation des mikrofluidischen Entwurfs ermöglicht die Beurteilung eines Entwurfes genauso wie die Fabrikation eines Prototypen.

Das große Ziel der Automatisierung von Entwicklungsprozessen ist die vollautomatische Erzeugung von Systemen aus den Anforderungen. Ein erster Schritt ist die „Microfluidic Design Automation“, wie sie in [20, 103] beschrieben wird. Sie beschreibt die Entwicklung von mikrofluidischen Systemen durch die Anwendung von Werkzeugen mit Bezug auf die mikrofluidische EWOD-Plattform [25, 114]. Das Konzept der Automatisierung kann auch auf die druckgetriebene tropfenbasierte Mikrofluidik angewendet werden, da es verspricht, viele Entwicklungsprobleme effizient zu lösen.

Die hier vorgestellten Entwicklungsvorgehen aus verschiedenen Ingenieursdisziplinen haben, isoliert betrachtet, in der Kombination mit der druckgetriebenen tropfenbasierten Mikrofluidik, die oben beschriebenen Nachteile. Die optimale Entwicklungsmethode für tropfenbasierte Lab-on-a-Chip-Systeme kombiniert die Aspekte der vorgestellten Entwicklungsmethoden, die zur Lösung des Entwicklungsproblems beitragen und die Möglichkeiten, die das Modell der mikrofluidischen Netzwerke bietet. Das Ergebnis dieser Kombination ist die in dieser Arbeit neu aufgestellte und untersuchte Entwicklungsmethode. Sie basiert auf der strukturierten Entwick-

lung nach einer Top-Down-Methode, indem sie das Kreislaufmodell [98] bzw. das Prototyping [30] auf die tropfenbasierte Mikrofluidik anwendet und dies mit der Automatisierung durch computergestützte Werkzeuge [20, 103] kombiniert. Daraus ergibt sich ein neues Entwicklungsvorgehen, wie es in Abbildung 3.6 dargestellt ist, das die Eingangs beschriebenen Anforderungen erfüllt.

3.3 Entwicklungsverfahren für druckgetriebene tropfenbasierte Lab-on-a-Chip-Systeme

Das neue Entwicklungsverfahren integriert die Vorteile mehrerer der vorgestellten Methoden durch die Anwendung auf die tropfenbasierte Mikrofluidik in Kombination mit dem Modell der mikrofluidischen Netzwerke. Das bisher angewendete unstrukturierte Entwicklungsvorgehen entspricht in seinen Grundzügen dem Prototyping, da es auf der iterativen Optimierung von Entwürfen basiert. Wie bereits festgestellt, ist es jedoch zu zeit- und ressourcenaufwändig, um die zukünftigen Herausforderungen der mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Entwicklung effektiv zu bewältigen [23, 15, 20]. Der bisherige Entwicklungsworkflow dient als Ausgangsbasis für die Entwicklung eines effizienten Entwicklungsverfahrens, denn er enthält die wesentlichen Schritte, die bei der Entwicklung von anwendungsspezifischen Lab-on-a-Chip-Systemen durchgeführt werden müssen. Abbildung 3.4 zeigt den bisherigen Entwicklungsablauf, der sich in 4 Phasen gliedert. Seine Nachteile wurden eingangs beschrieben.

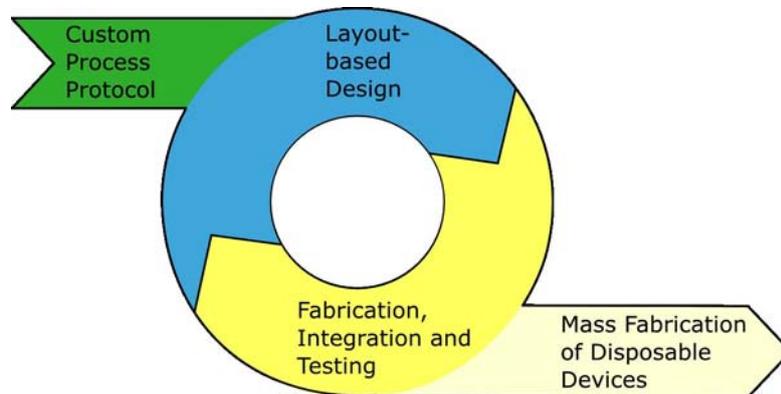


Abbildung 3.4: Ineffizienter Entwicklungsworkflow auf Layoutbasis

Durch den Einsatz von Methoden der Designautomatisation wird dem Entwickler bei komplexen, unübersichtlichen Aufgaben geholfen und er verbessert den Wissensstand über das zu entwickelnde System. Unterstützende Werkzeuge für den Entwicklungsprozess sind bisher für die Mikrofluidik nicht vorhanden [7, 19, 6, 90]. Wie z.B. die, die dem Entwurf (CAD) der mikrofluidischen Anwendungen, für die Wiederverwendung in Form von Komponentenbibliotheken [5] oder der Simulation dienen.

Im besonderen dient die Simulation der Informationsgewinnung über das System und ist für die Entwicklung unverzichtbar [48]. Ein schnelles Simulationsverfahren stellt die Ergebnisse der Simulation zur sofortigen Nutzung, d.h. Überprüfung des Entwurfes und dessen Optimierungsplanung, zur Verfügung. Da die numerische Strömungssimulation (CFD) dies nicht leisten kann, ist eine schnelle Simulation der druckgetriebenen tropfenbasierten Mikrofluidik nur auf der Grundlage einer Simulation auf einer höheren Abstraktionsebene, der Systemebene möglich. Ein neues Simulationsverfahren auf dieser Ebene, das die Modelle von tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen erstmals mit der notwendigen Geschwindigkeit simulieren kann, wird im folgenden Kapitel vorgestellt. Diese Abstraktionsebene folgt direkt auf die Anforderungen bei der Entwicklung nach einem Top-Down-Verfahren und ist daher sehr früh im Prozess verfügbar. In Abbildung 3.5 wird

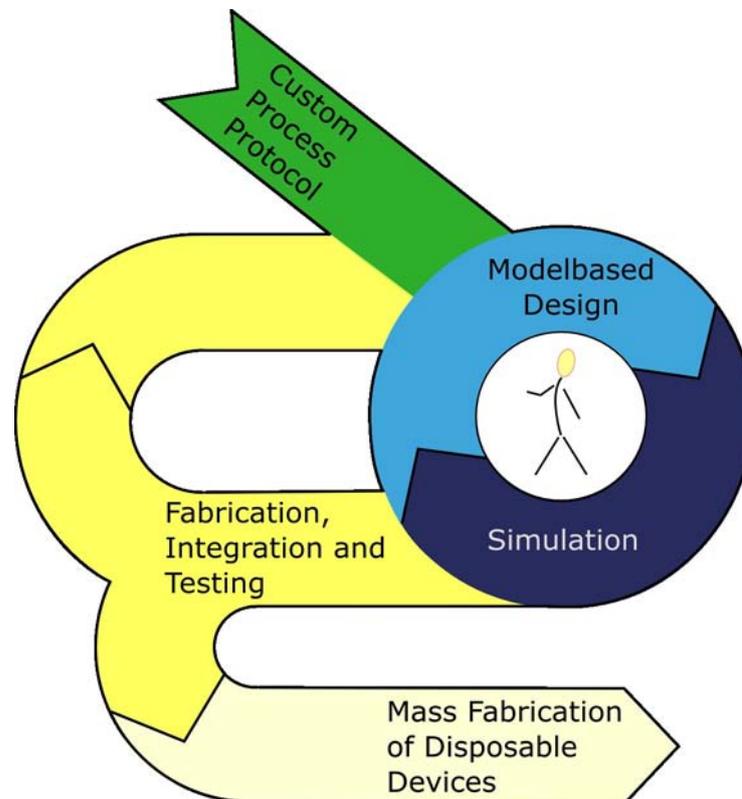


Abbildung 3.5: Neuer Entwicklungsprozess angelehnt an die Struktur des bisherigen Entwicklungworkflows

der neue Entwicklungsprozess angelehnt an Abbildung 3.4 dargestellt. Die Phasen des bisherigen Workflows lassen sich im neuen wiederfinden. Die in der Abbildung dargestellten Veränderungen beziehen sich auf die Verwendung des Simulationstools, was zu einer, der Fertigung und Überprüfung von Labormustern vorgeschalteten, Optimierungsschleife führt. Damit kann eine Vielzahl von Fertigungszyklen eingespart werden. Ein detaillierteres Bild zeigt die Abbildung 3.6. Da,

wie bereits beschrieben, das Top-Down-Verfahren für die Entwicklung von tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systemen viele Vorteile mit sich bringt, führt der neue Entwicklungsprozess vom Konzept, über die Anforderungen, zum Detail, dem Chiplayout bzw. dem gefertigten Chip. Weitere Automatisierungswerkzeuge nehmen dem Entwickler viele der administrativen Verwaltungstätigkeiten ab. Durch ihren Einsatz kann sich der Entwickler auf das Entwerfen der Anwendungen konzentrieren und den Großteil der administrativen Arbeit mit den Werkzeugen automatisieren.

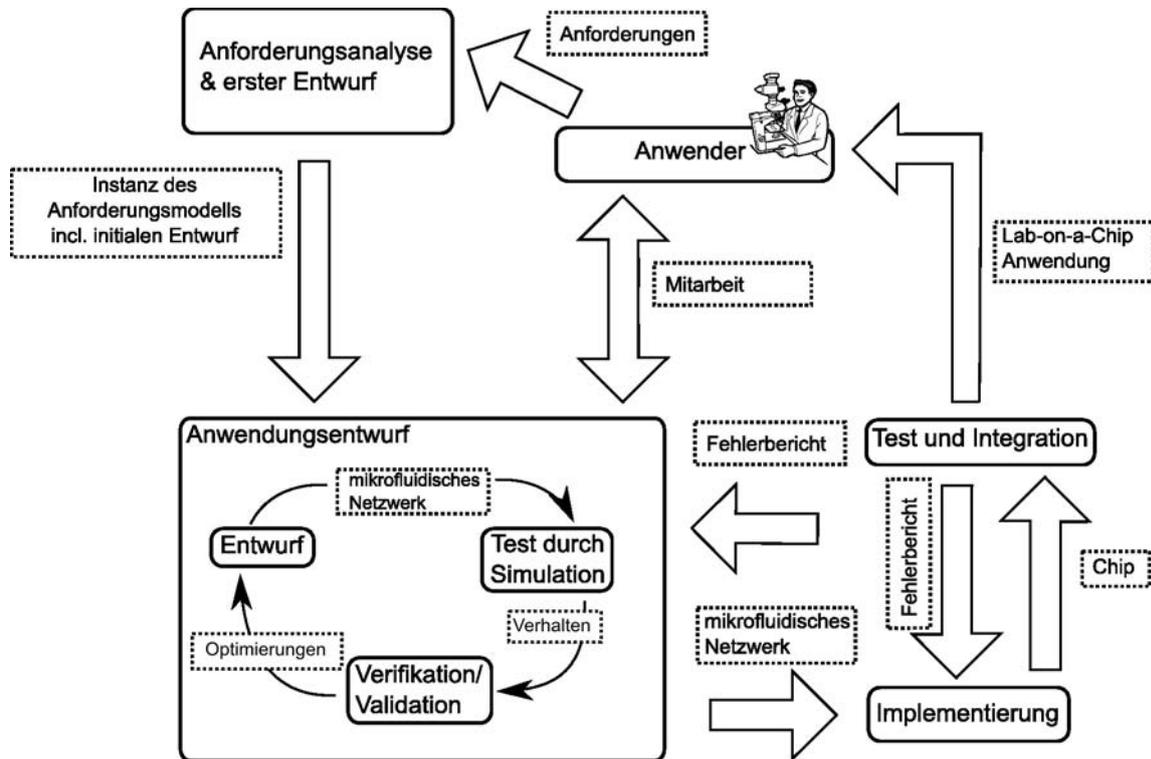


Abbildung 3.6: Gesamtübersicht über den verbesserten Entwicklungsprozess

Abbildung 3.6 zeigt eine Übersicht des neu entwickelten Entwicklungsverfahrens. Der Prozess ist dem bisher angewandten Verfahren des Prototyping angelehnt, denn die hohe Komplexität des Anwendungsverhaltens erfordert eine häufige Beurteilung des Entwurfes durch eine Verifikation und Validation. Dies findet in der Anwendungsentwurfsphase statt. Auf Grund des Einsatzes der schnellen Simulation können die Auswirkungen von Optimierungen am Entwurf sofort visualisiert werden, was die enge Zusammenarbeit des Entwicklers mit dem Anwender ermöglicht.

3.3.1 Anforderungsanalyse

Der wichtigste Aspekt bei der applikationsgetriebenen Entwicklung eines Lab-on-a-Chip-Systems besteht darin, dass an dessen Ende ein Produkt steht, welches

den Anforderungen des Anwenders entsprechen muss. Daher stehen sie immer im Mittelpunkt jedes Entwicklungsschrittes. Die Vorstellung des Anwenders werden in der Anforderungserfassung gesammelt und zu den Anforderungen zusammengefasst. Ein Anforderungsmodell strukturiert die Informationen und gibt Fragestellungen und Hinweise zu Anforderungen, die im Gebiet der mikrofluidischen Anwendungen auftreten, vor. Damit wird eine diffuse, unscharfe Erfassung vermieden und die an der Entwicklung Beteiligten erfassen die Anforderungen vollständig und richtig. Eine solches strukturiertes Vorgehen und Verarbeitung der Anforderungen war bisher nicht üblich, was zu ungenauen Anforderungen führte.

Mit Hilfe dieses Anforderungsmodells vervollständigen und verifizieren Anwender und Entwickler gemeinsam die Anforderungen. Die gewonnenen Informationen bilden die Grundlage für den Entwurf und die darauf folgenden Entwicklungsphasen.

Der fehlerhafte Umgang mit den Anforderungen ist bei applikationsgetriebenen Entwicklungen die wesentliche Ursache für Projektfehlschläge oder Zeit- und Budget Überschreitungen wie Erfahrungen zeigen [47]. Damit ist die effiziente Anforderungserfassung der erste Schritt bei einer effizienten Entwicklung von mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen.

Anforderungserfassung

Mit dem Erfassen der spezifischen Anforderungen beginnt der Entwicklungsprozess. Das Ziel ist es, in guter Qualität die Anforderungen des Anwenders möglichst vollständig zu dokumentieren. Das „IEEE Standard Glossary of Software Engineering Terminology“ (IEEE Std 610.12.-1990) definiert die Anforderung wie folgt:

1. a condition or capability needed by a user to solve a problem or achieve an objective
2. a condition or capability that must be met or possessed by a system or system component to satisfy a contract, standardspecification, or other formally imposed document
3. a documented representation of a condition or capability as in (1) or (2)

Diese Definition trifft auch für die Anforderungen, die bei der Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen auftreten, zu. Der Anwender verfügt zunächst eine Beschreibung seiner Anwendungsidee oder ein Laborprotokoll. Anforderungen in Form eines Laborprotokolls beschreiben die eingesetzten Stoffe sowie den Ablauf der Anwendung in standardisierten Laboraufgaben detaillierter. Weitere Informationen die notwendig sind, um aus der Anwendungsidee eine tropfenbasierte, mikrofluidische Anwendung zu entwickeln, müssen hinzugefügt werden. Das schließt Anforderungen ein, die Forderungen an das System beschreiben, die nicht die Hauptfunktion betreffen. Solche Informationen, die beispielsweise den Platz, den das Gerät einnehmen darf, die Sicherheitsbedingungen oder zeitliche Einschränkungen betreffen werden als nichtfunktionale Anforderungen bezeichnet. Diese Informationen und die funktionalen Anforderungen müssen aus der Anwendungsidee und dem Wissen, über

das der Anwender verfügt, gewonnen werden. Zur Unterstützung dient ein Modell das Fragestellungen und Hinweise über die Anforderungen gibt, die häufig bei einer mikrofluidischen Anwendung auftreten.

Anforderungsmodellierung

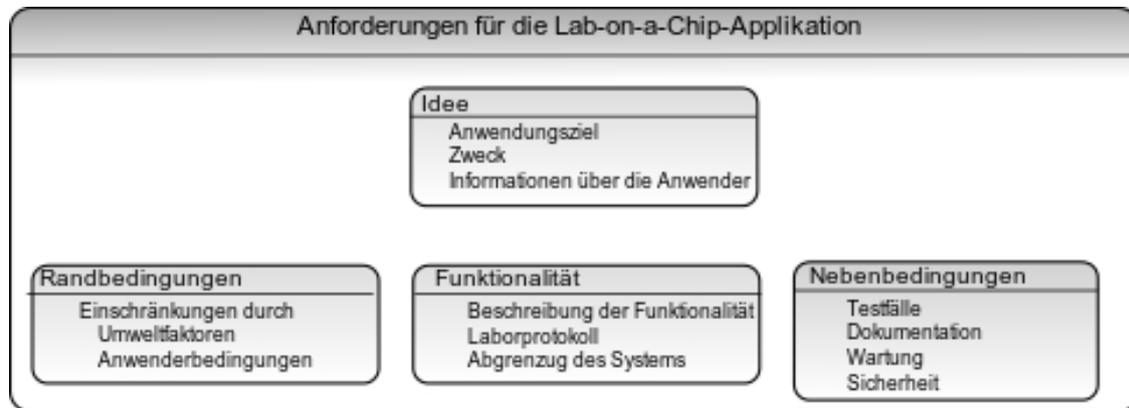


Abbildung 3.7: Schematische Übersicht über die Aufgliederung der Anforderungen

Um die Anforderungen aller Beteiligten korrekt und vollständig zu erfassen, ist eine systematische Vorgehensweise sinnvoll. Dies wird durch ein Anforderungsmodell erreicht, wie Abbildung 3.7 darstellt. Die Anforderungen werden in vier Gruppen eingeteilt. Der *Anwendungsidee*, auf der die Lab-on-a-Chip-Anwendung basiert, der *Funktionalität*, die sie erbringen muss und den *Rand-* und *Nebenbedingungen*, die Einschränkungen und weitere Einflüsse auf das System beschreiben. Das Erfassen der Anforderungen nach diesem System verringert die Unsicherheit, die sich bei einer freien Sammlung der Anforderungen zwangsläufig ergibt. Das Anforderungsmodell bietet ein Kriterium für die Vollständigkeit der Anforderungen, das andernfalls nicht vorliegt.

Eine formelle Systematik zur Erfassung und Dokumentation der Anforderungen bietet den Grad an Formalität und Eindeutigkeit, der für eine erfolgreiche und effiziente Anforderungsanalyse benötigt wird. Die gewonnenen Informationen können anhand des Modells auf ihre Vollständigkeit überprüft werden. Das Anforderungsmodell organisiert und priorisiert die Funktionen, Fähigkeiten, Einschränkungen und Abhängigkeiten der mikrofluidischen Anwendung in einer semiformalen Dokumentation. Dieser Vorgang kann durch ein Automatisationswerkzeug unterstützt werden. Beispielsweise kann dies eine Entwicklungsplattform sein, mit der der Anwender seine Anwendungsidee definiert und mit dem Entwickler diskutiert. Kollaborativ können Anwender und Entwickler damit die notwendigen Informationen anhand des implementierten Anforderungsmodells ergänzen. Es wird ausgeschlossen, dass es, wie bisher oft, zu fehlenden oder falsch verstandenen Anforderungen kommt. Die

daraus resultierenden Fehler, die erst bei dem Test mit Prototypen im Beisein der Anwender auffallen, benötigen besonders viel Zeit und Kosten, um sie zu beseitigen.

Anwendungsidee

Die Anwendungsidee fasst die zentralen Eigenschaften des Projekts prägnant zusammen. Sie ist die abstrakteste Beschreibung des Lab-on-a-Chip Systems. Sie besteht aus der Definition des Zwecks, der Anwendung und ihres Ziels. Der Zweck hilft dem Anwender den Beweggrund für die Entwicklung der mikrofluidische Anwendung herauszufinden. Daraus leiten sich weitere Anforderungen an das System ab. Ebenso verhält es sich mit der expliziten Definition des Ziels der Anwendung. An diesen Informationen muss sich die Entwicklung in den folgenden Phasen ausrichten. Genauso grundlegend sind Informationen über die zukünftigen Anwender des mikrofluidischen Systems. Die Erfahrung im Umgang mit mikrofluidischen Systemen hat Einfluss auf die weiteren Anforderungen bezüglich der Benutzerfreundlichkeit des Systems. So kann bei erfahrenen Anwendern mehr Wert auf Möglichkeiten zur individuellen Anpassung gelegt werden als bei Anwendern, die bisher keinen Kontakt zur Mikrofluidik hatten und eine einfach funktionierende Möglichkeit für ihre Untersuchung mit den Vorteilen der Mikrofluidik erwarten.

Randbedingungen

Die Randbedingungen die sich bei mikrofluidischen Systemen aus Informationen wie zum Beispiel der Einsatzumgebung, der Größe der Gerätelösung, der Probenart oder den verwendeten Fluiden zusammensetzen, definieren die Rahmenbedingungen für die Entwicklung. Diese mehrheitlich nicht funktionalen Anforderungen setzen sich aus den Eigenschaften der Anwendung und der Umgebung, in der die Anwendung ausgeführt wird, zusammen. Aus ihnen folgen weitere Anforderungen, die auf die Art und Weise, wie die Funktionalität durch das zu entwickelnde System erbracht wird, großen Einfluss haben.

Beispielsweise führt die Anforderung nach einer mobilen Verwendbarkeit des Systems zu einer kompakteren und robusteren Konzeption des Systems. Untersuchungen an verschiedenen Orten durch nicht besonders geschulte Anwender, im Sinne der Point-of-Care Diagnostik erfordern eine kompakte und einfache Bedienbarkeit. Diese Anforderungen ergeben sich aus den Umständen des Einsatzes des Systems und beschreiben keine Funktion, die das System erbringen soll. Diese Funktion übernehmen die funktionalen Anforderungen.

Funktionalität

Die funktionalen Anforderungen, die sich beispielsweise aus dem Laborprotokoll oder der Anwendungsidee ergeben, beschreiben die Fähigkeiten des Systems. Sie

sind somit in die Gruppe der Anforderungen einzuordnen, die den Funktionsumfang definieren. Viele Anforderungen folgen schon aus der Analyse der zuvor definierten Anwendungsidee. Das Laborprotokoll, das einer Anwendung unter Umständen zugrundeliegt, ist auch eine gute Quelle von Funktionen des Systems. Durch das strukturierte Erarbeiten der Anforderungen nach dem Modell präzisiert der Anwender seine Vorstellungen von seinem Lab-on-a-Chip-System.

Mit der funktionellen Abgrenzung wird definiert, wo die Grenzen der Anwendung hinsichtlich der möglichen Funktionen liegen. Damit beschränkt sich die Entwicklung auf die wesentlichen Funktionalitäten, die der Anwender benötigt, um sein Problem mit mikrofluidischen Mitteln zu lösen. Es verhindert, dass Funktionalitäten entwickelt und damit Probleme aufgeworfen werden, die gar nicht benötigt oder gewünscht sind. Zumeist ergeben sich solche Fehlentwicklungen durch die unterschiedliche Perspektive auf das zu lösende Problem. Maßgeblich für die Entwicklung der Lab-on-a-Chip-Anwendung sind jedoch die Anforderungen des zukünftigen Anwenders.

Mit dem Festlegen der funktionalen Anforderungen ist sichergestellt, was das System leisten soll und wofür es entwickelt wird. Bei der späteren Überprüfung, ob die Entwicklung noch zielgerichtet und erfolgreich verläuft, kann auf die gemeinsam, verbindlich entwickelten Anforderungen verwiesen werden.

Nebenbedingungen

Weitere Anforderungen, die sich nicht aus der Funktionalität oder den Randbedingungen ableiten lassen, werden in den Nebenbedingungen zusammengefasst. Diese Anforderungen treten bei jeder Entwicklung regelmäßig auf und können daher gut formal erfasst und abgefragt werden.

Zum Beispiel gehört die Frage nach der Wartung des Entwurfes dazu. Während des Einsatzes der tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systeme können Probleme auftreten oder Verbesserungen vorgeschlagen werden, die eine Überarbeitung des Entwurfes notwendig machen können. Die Entwickler haben das Expertenwissen, wie auftretende Probleme am effizientesten gelöst werden können. Daher ist es wichtig, von vornherein in den Anforderungen an das System festzuhalten, wie die spätere Wartung des Systementwurfes auszuführen ist.

Auch Sicherheitsaspekte sind ein Teil der Nebenbedingungen. Sie halten fest, wie gefährliche chemische oder biologische Stoffe relativ sicher verarbeitet bzw. chemische Reaktionen durchgeführt werden können.

Nachdem die Anforderungen systematisch gewonnen wurden und anhand des Anforderungsmodells für tropfenbasierte mikrofluidische Anwendungen auf Vollständigkeit geprüft wurden, können die Anforderungen analysiert werden, um weitere Informationen für den Entwicklungsprozess zu gewinnen.

Analyse der Anforderungen

Eine Analyse der gewonnenen Informationen über die Anwendung ermöglicht, zusammen mit einem ersten Prototypen, Entscheidungen über die weiteren Schritte im Projekt zu treffen. So kann zum Beispiel der Arbeitsumfang für die weitere Entwicklung der Anwendung ermittelt werden. In Kombination mit der Komplexität der Anforderungen, führt er zu einer Bewertung des Aufwands der kommenden Arbeitsschritte bis zum fertigen Lab-on-a-Chip. Der Anwender, der die Ergebnisse der Entwicklung nutzen will, kann überprüfen, ob die Kosten der Entwicklung durch den Nutzen gerechtfertigt werden.

Neben den projektbeschreibenden Aspekten ist die Ausarbeitung von Testfällen, die das endgültige System positiv absolvieren muss, auf Basis der Anforderungen möglich. Diese Testfälle beschreiben, wann das mikrofluidische System die Anforderungen des Anwenders an die Anwendung erfüllt. Am Ende sind sie der Prüfstein, an dem gemessen werden kann, wie erfolgreich die Entwicklung war. Die Ergebnisse der Auswertung der Testfälle bestimmen damit den Zeitpunkt, an dem die Entwicklung endet.

Während der Ausarbeitung der Anforderungen wird ein erster Entwurf erzeugt, der zur Absicherung dient. Er enthält die wesentlichen Funktionen und wird zusammen im Dialog dem zukünftigen Anwender vom Entwickler interaktiv unter Einbindung der Automatisierungswerkzeuge angelegt. Dieser initiale Systementwurf enthält die Kernfunktionalität des Systems. Er erfolgt mit dem Modell der mikrofluidischen Netzwerke. Sie ermöglichen es, die gesammelten Anforderungen auf die Mikrofluidik abzubilden.

Mit diesem ersten Prototypen in Form eines Modells ist sichergestellt, dass die Idee des Anwenders korrekt durch die Anforderungen wiedergespiegelt werden. Im Resultat entsteht ein, mit dem Anwender abgestimmter Erstentwurf, der die wichtigsten Aspekte der Anwendung beinhaltet. Dieser wird in dem folgenden Entwurfsschritt verfeinert und erweitert. Dabei helfen die, in der Analyse der Anforderungen, extrahierten Informationen.

Zur Erzeugung des Entwurfes dient ein Werkzeug, das die Kommunikation zwischen dem Entwickler und dem zukünftigen Anwender erleichtert. Dieses Werkzeug unterstützt den Entwurf der anwendungsspezifischen Lab-on-a-Chip-Anwendungen, ermöglicht die verteilte Zusammenarbeit zwischen den Beteiligten und kann die Funktionalität durch Simulation des mikrofluidischen Netzwerkes vorhersagen. So kann der Anwender in den Entwurf des Lab-on-a-Chip-Systems transparent eingebunden werden. Die Planung eines Projektes erfolgt erst, wenn die Anforderungen gesichert und die Kernpunkte der Entwicklung bestimmt sind. Dies ermöglicht eine direkte Antwort des Entwicklers auf die Problemstellung des Anwenders und eine schnelle Klärung der Anforderungen.

Nachdem die Anforderungen analysiert und der erste Prototyp entworfen ist kann mit den gewonnenen Informationen ein Projekt geplant werden, wie im Folgenden beschrieben wird.

Projektplanung

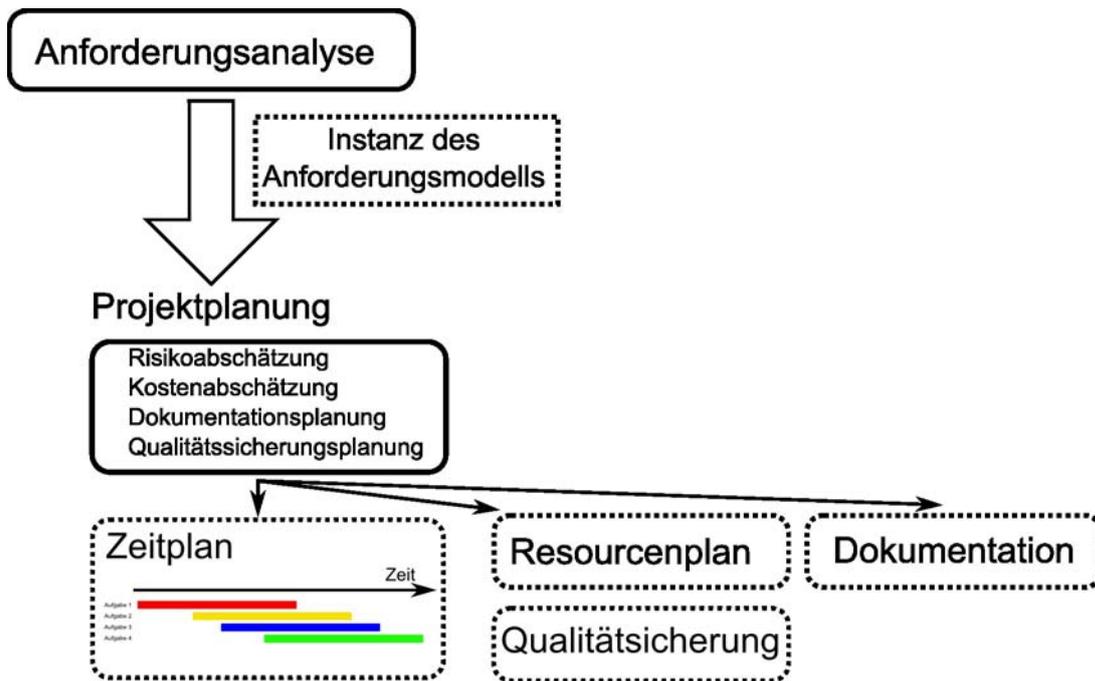


Abbildung 3.8: Skizze der Projektplanung

Da die Entwicklung tropfenbasierter mikrofluidischer Anwendungen nicht aus der Wiederholung immer gleicher Aufgaben besteht, sondern jede Entwicklung ihre eigenen anwendungsspezifischen Aufgaben mit sich bringt, ist eine Planung der folgenden Entwicklungsschritte in den folgenden Phasen für eine effiziente Entwicklung notwendig. Die dafür notwendigen Informationen liegen nach der Analyse der Anforderungen und dem ersten Entwurf vor. Zum Beispiel werden die verfügbaren Ressourcen, wie Entwickler- oder Herstellungskapazitäten, in einer Projektplanung effizient auf die Entwicklungsschritte verteilt. Die Planung hilft, den vorgegebenen Zeit- und Kostenrahmen des Entwicklungsprozesses einzuhalten. Dies ist ein wichtiger Aspekt der zur Akzeptanz der Technologie der tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Technologie beiträgt.

Die Planung eines Entwicklungsprojektes besteht aus einem Zeit- und Ressourcenverteilungsplan. Neben der zeitlichen Festlegung zur Durchführung von Aufgaben und der Zuordnung verfügbarer Ressourcen, enthält er auch Zielpunkte zu denen das Projekt mit den bereits in der Anforderungsanalyse ermittelten Testfällen überprüft und gegebenenfalls neu ausgerichtet wird. Bei der Entwicklung tropfenbasierter mikrofluidischer Lab-on-a-Chip-Applikationen sind, gegenüber der Entwicklung von elektronischen Schaltkreisen, die Risiken und Unsicherheiten, die durch die Integration von Funktionalitäten entstehen, für den Entwicklungsprozess größer. Das Verhalten der tropfenbasierten mikrofluidischen Operationseinheiten ist stark durch ihre selbstregulierenden Eigenschaften geprägt. Selten genutzte, neu entwickelte

oder weniger gut erprobte Kombinationen enthalten das Risiko eines unerwarteten Fehlverhaltens und stellen damit eine zusätzliche Fehlerquelle dar.

Daher werden die zu realisierenden Funktionalitäten nach den ihnen innewohnenden Risiken bewertet, die sich aus den Anforderungen ableiten lassen. Diese Risiken und der Entwicklungsaufwand bilden die Grundlage für die Einordnung der Realisierung der sich ergebenden Entwicklungsaufgaben in den Zeitplan für die Realisierung und Ressourcennutzung.

Das Resultat ist ein Projektplan, der den Zeitplan und die Art der Ausführung des Entwicklungsvorhabens enthält. Dieser Projektplan ist neben dem Entwurfskonzept Teil einer Übereinkunft zwischen dem Entwickler und dem Anwender. Sie enthält weiterhin die Anforderungen bezüglich der Funktionalitäten, die das System in einer klar definierten Umgebung bringen soll und die Anforderungen an die Dokumentation. Auch die Testfälle, anhand derer das System geprüft wird, sind zwischen Entwickler und Anwender festgelegt. Durch den somit entstandenen Zeit- und Kostenplan ergibt sich zwischen den beteiligten Personen eine Planungssicherheit. Auf deren Grundlage folgen die nächsten Phasen der Entwicklung.

3.3.2 Anwendungsentwurf

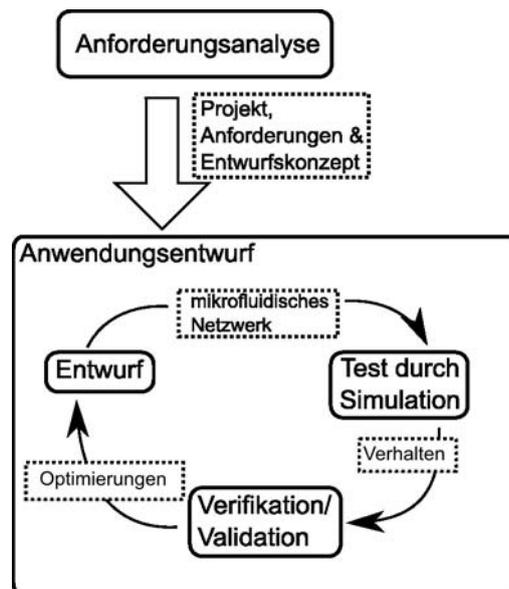


Abbildung 3.9: Skizze des Anwendungsentwurfsprozesses

Die bisherigen Phasen dienen der Vorbereitung des Entwurfes der Anwendung. Die Fragestellung, die der Anwender mit dem neuentwickelten Lab-on-a-Chip-System beantworten möchte und die Umstände, unter denen dies erfolgen soll, ist in den Anforderungen klar definiert. Die Vorgehensweise gibt der Projektplan vor. Diese Informationen liegen nun dem Entwickler gut dokumentiert vor, so dass er aus ihnen

ein Design der Anwendung entwerfen kann. Die abstrakten Anforderungen werden in diesem Prozess in eine konkretere, technischere Ebene überführt.

Als Werkzeug stehen dem Entwickler das Modell der mikrofluidischen Netzwerke zur Verfügung. Sie dienen als Vermittler zwischen dem Anwender und dem Entwickler der tropfenbasierten mikrofluidischen Anwendung. Ihr Aufbau und ihre Funktionsweise beschreiben das Entwicklungsziel abstrakt genug, dass sich der Anwender ihre Funktionsweise vorstellen kann. Sie sind auf der anderen Seite technisch vollständig, so dass der Entwickler eine genaue Beschreibung des Systems schaffen kann, die als Vorlage für das Layout und damit der Fertigung der Chips dient. Durch die Transformation der Anforderungen in mikrofluidische Netzwerke werden die Anforderungen des Anwenders formalisiert. In der Abbildung des neuen Entwicklungsprozesses in Abbildung 3.6 auf Seite 43 nimmt der Anwendungsentwurf eine zentrale Position ein. Dies unterstreicht seine Bedeutung für die gesamte Entwicklung. Durch die vermittelnde Wirkung der mikrofluidischen Netzwerke, kann der Anwender auch am Ende dieser wichtigen Phase noch nachvollziehen, wie das System funktioniert und ob es seinen Anforderungen entspricht.

Die Transformation von den abstrakten Anforderungen zu den formalen mikrofluidischen Netzwerken erfolgt in einem iterativen Prozess, da die Komplexität der Interaktionen der Operationseinheiten im mikrofluidischen Netzwerk durch die selbstregulierenden Eigenschaften tropfenbasierter mikrofluidischer Netzwerke sehr hoch ist. Jede Änderung in der Topologie des Netzwerkes kann zu unvorhergesehenen Änderungen an anderen Stellen führen. Infolgedessen muss häufig geprüft werden, wie sich die Änderungen auswirken. Für eine effiziente Entwicklung ist der Einsatz von Werkzeugen, die eine Automatisierung der Entwicklung ermöglichen, unerlässlich.

Der Entwurf des mikrofluidischen Netzwerkes wird von einem Werkzeug unterstützt, das die Syntax des Netzwerkes bei der Eingabe prüft. Es stellt sicher, dass alle notwendigen Parameter der Netzwerkentitäten vorhanden sind. Eine potenzielle Fehlerquelle, die Annahmen des Entwicklers aufgrund fehlender Informationen, wird damit potenziell ausgeschlossen.

Die schnelle Simulation ist ein weiteres Werkzeug, das die Ergebnisse der Optimierungen sofort zu erkennen und weitere Optimierungen zu planen hilft. Sie ist die Grundlage dafür, dass der Entwickler und der Anwender das Verhalten der mikrofluidischen Operationseinheiten und damit die Funktionalität des entwickelten Systems bewerten können. Der Einsatz eines Simulationswerkzeuges vermeidet die kosten- und zeitintensive Herstellung von Labormustern, wie es bisher zum Test eines Entwurfes üblich war. Dieses Vorgehen beschleunigt die Entwicklung nochmals enorm und ermöglicht einen kontinuierlichen Arbeitsfluss. Damit wird die Kommunikation zwischen dem Entwickler und dem Anwender effizienter. Der Anwender muss nicht einige Monate auf die Fertigung und den Test des Labormusters warten, um die Auswirkungen der Optimierungen verfolgen zu können. Nun kann der Anwender sofort erkennen, was sich durch die Optimierung ändert und verstehen, was und wie der Entwickler eine Funktionalität verbessert oder selbst Optimierungen vorschlagen.

Der Aufbau und die Funktionsweise des Simulationswerkzeuges, das für die Entwicklung von tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen neu geschaffen wurde, ist im folgenden Kapitel beschrieben.

Die Modellierung der Anwendung als mikrofluidisches Netzwerk erfolgt durch die Platzierung und Parametrierung der Netzwerkentitäten, den Operationseinheiten und den Kanälen. Aus den Laboraufgaben des Laborprotokolls, können mittels einer Abbildungsfunktion, wie sie in Abbildung 3.10 skizziert ist, in Operationseinheiten der tropfenbasierten mikrofluidischen Plattform umgesetzt werden. Diese Ab-

Laboraufgaben :



Symbole der mikrofluidischen Netzwerke :



Abbildung 3.10: Laboraufgaben und ihnen zugeordnete Symbole der graphischen Modellierungssprache “tropfen basierte mikrofluidische Netzwerke”

bildungsfunktion weist einzelnen Laboroperationen, wie Probenerstellung, Proben-
teilung, Zudosieren, u.s.w. die entsprechenden mikrofluidischen Operationseinheiten
zu. Sie werden im Entwurf platziert und ihre Parameter hinzugefügt. Der Vernetzung
der Operationseinheiten dienen Kanäle, die der Entwickler zwischen ihnen einfügt.
Damit entsteht die Topologie des mikrofluidischen Netzwerkes.

Bei dem Entwurf fließen auch die Anforderungen ein, die nicht direkt mit der Funk-
tionalität zusammenhängen. Zum Beispiel ist die Anzahl der Operationseinheiten,
die zur Zuführung von Flüssigkeiten dienen, abhängig von der Anzahl der eingeset-
zten Fluide.

Interne „best use“ Richtlinien, die aus vorhergehenden Entwicklungen und Erfahrun-
gen gewonnen wurden, dienen als Rahmenwerk für die Modellierung. Das betrifft
vor allem bestimmte, häufig vorkommende Funktionalitäten wie beispielsweise die
Probenvorbereitung oder die Erzeugung der Proben. Ihre Modellierung kann daher
auf Grund der bereits gemachten Erfahrungen durchgeführt werden. Diese Wiederver-
wendung von Architekturen, Komponenten oder Entwurfsmustern ist ein Resultat
der strukturierten Top-Down-Entwicklung und wird in einem der folgenden Ab-
schnitte (Unterabschnitt 3.4.1) genauer beschrieben.

Wie beschrieben, generiert der Entwickler in Zusammenarbeit mit dem Anwen-
der in der Entwurfsphase ein Modell, das aus den Anforderungen des Anwenders
vom Entwickler konstruiert wurde. Um festzustellen, ob die Funktionalität den An-
forderungen entspricht, muss das entwickelte System auf die Funktionalität geprüft
werden. Die Simulation des Systems ermöglicht es, Experimente mit dem Entwurf

durchzuführen, als ob es sich um ein bereits hergestelltes Entwurfsmuster handelt. Das Ergebnis ist eine Beschreibung des Verhaltens des Systems, die die Prozessierung der Tropfen im System veranschaulicht. Daraus lassen sich Schlüsse zur Optimierung des Systems ziehen. Zusätzlich stehen die Werte der physikalischen Parameter an den Operationseinheiten zur Verfügung. Informationen, die helfen mikrofluidische Probleme, die bei Überschreitungen des Arbeitsbereiches der Operationseinheiten auftreten, zu vermeiden. Bei der herkömmlichen Entwicklung sind solche Informationen nicht verfügbar, was zu fehlerhaft funktionierenden Labormustern führt und eine Fehlersuche mit einem erneuten Optimierungsschritt nach sich zieht.

Die Anzahl der Optimierungsdurchläufe richtet sich nach dem erreichten Optimierungsgrad und den Funktionalitäts- und Qualitätsbedingungen. Sind sie im ausreichenden Maße erfüllt, ist ein mikrofluidisches Netzwerk entstanden, das den Vorstellungen des Anwenders von dem tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-System entspricht. Das Modell der Anwendung ist vollständig, denn es enthält alle wichtigen Informationen, wie geometrische Details und Art der Flüssigkeiten, die für eine Fortsetzung der Entwicklung notwendig sind. Durch die Visualisierung der Simulationsergebnisse für den Anwender kann er das Verhalten des Entwurfs beurteilen und anhand des Zeitplans aus der Projektplanung, weitere Schritte wie z.B. Testreihen zur Validierung durchführen.

3.3.3 Implementierung

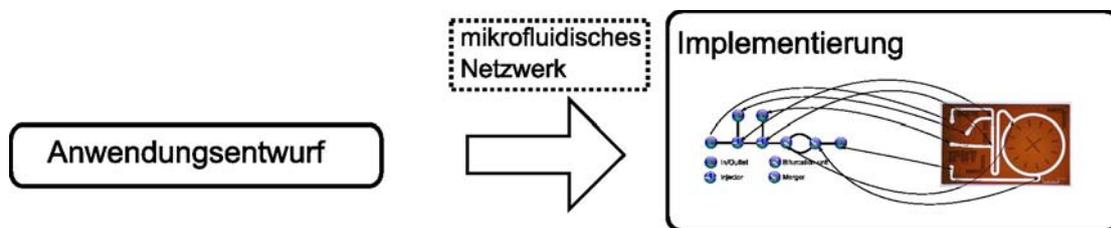


Abbildung 3.11: Skizze der Implementierungsphase

Dem Entwickler liegen in der Implementierungsphase die Anforderungen und der Entwurf als Dokumentation aus den vorausgegangenen Phasen vor. Das Ziel der Implementierungsphase ist die Überführung des Entwurfs in ein Layout, der Vorlage für die Herstellung von Lab-on-a-Chip-Systemen. Die in dieser Phase hinzuzufügenden Informationen enthalten die geometrischen Details, wie die Positionierung der Operationseinheiten. Die Grundlagen für diese Informationen sind in den Anforderungen enthalten. Zum Beispiel schränken die Anforderungen, die sich auf die verwendbare Chipfläche beziehen, die freie Positionierung der Operationseinheiten ein. Im allgemeinen spielen die nichtfunktionalen Anforderungen in dieser Phase eine größere Rolle.

Die Operationseinheiten und die Kanäle des mikrofluidischen Netzwerkes können

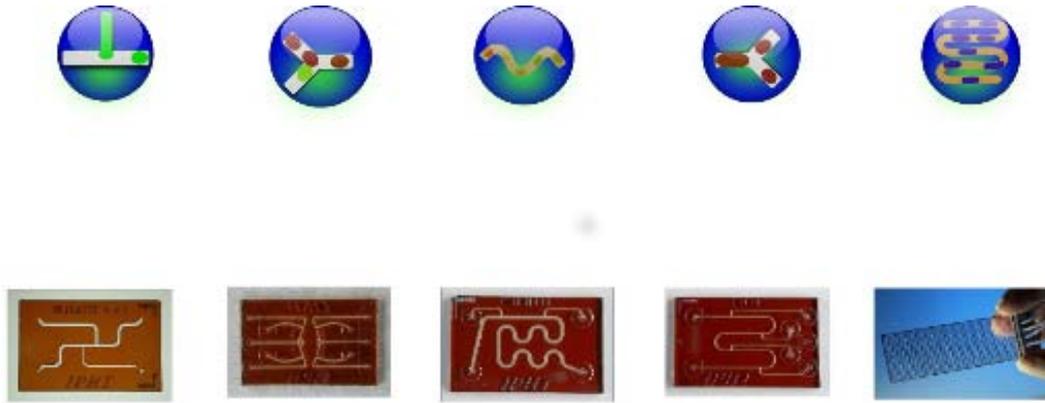


Abbildung 3.12: Darstellung der Transformationfunktion von mikrofluidischen Operationseinheiten auf funktionelle Strukturen auf dem Chip

durch eine Transformationsfunktion wie in Abbildung 3.12 dargestellt auf Strukturen des Chip übertragen werden. Diese Abbildung existiert für jede Operationseinheit und beschreibt, welche geometrischen Strukturen auf der Chipoberfläche angelegt werden müssen, damit die Funktionen der Operationseinheiten auf dem Chip ausgeführt werden. Zusätzliche Parameter, die in der Entwurfsphase den Operationseinheiten hinzugefügt wurden, steuern Details der Ausführung der Strukturen auf dem Chip. Durch die Transformation von Anforderungen, die in Form der Laboraufgaben vorliegen, zu mikrofluidischen Operationseinheiten, die wiederum auf Strukturen des Layouts transformiert werden, gibt es eine starke und direkte Verbindung zwischen den Anforderungen des Anwenders und den hergestellten Chip. Da das Layout die Vorlage für die Fertigung z.B. mittels Mikrosystemtechnik ist, entspricht die gewonnene Lösung des Problems in Form eines Lab-on-a-Chip im Idealfall der Fragestellung des Anwenders. Das in dieser Phase erstellte Layout kommt dem Ergebnis der Entwicklung, dem Lab-on-a-Chip am nächsten.

Ohne den Einsatz des strukturierten Entwicklungsprozesses ist das Layout, wie es in Abbildung 3.13 dargestellt wird, die einzige Form, in der die Anwendung dargestellt wird und damit die Diskussions- und Entscheidungsgrundlage für den Entwickler und den Anwender.

Das Ergebnis dieser Phase ist ein, auf Basis des Layouts gefertigter Chip. Er ist Ausgangspunkt für die nächste Phase, dem Test der Funktionalität und der Einsatzfähigkeit im Umfeld, für das die Anwendung entwickelt wurde.

3.3.4 Test- und Integration

Mit dem in der vorhergehenden Phase konstruierten Layout, können Labormuster des Chips für Funktions- und Integrationstests gefertigt werden. Entsprechend den in den Anforderungen beschriebenen und in der Projektplanung organisierten Tests wird die Funktionalität unter Einsatzbedingungen bewertet. Damit wird das Layout

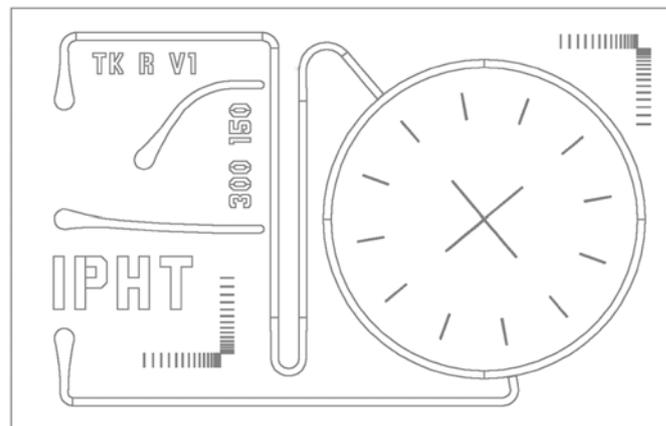


Abbildung 3.13: Layout eines Lab-on-a-Chip

nach den Anforderungen des Anwenders validiert. Auf der Grundlage der Testergebnisse können weitere Optimierungen durchgeführt werden.

In Kapitel 5, das sich mit dem Validieren des Simulationsalgorithmus befasst, wird eine Möglichkeit für die Beobachtung und Auswertung des Tropfenverhaltens auf einem Chip vorgestellt. Mögliche Fehler können hier analysiert und gegebenenfalls Strategien zur Lösung entwickelt werden.

Die Integration in das Zielgerät erfolgt ebenfalls nach den in der Anforderungsanalyse festgelegten Bedingungen. Erst wenn auch diese Anforderungen erfüllt sind, kann aus dem Layout das Lab-on-a-Chip-System hergestellt und als Produkt dem Anwender ausgeliefert werden. Dazu gehört auch eine entsprechende Dokumentation und Anwendungsbeschreibung. Da die Projektdokumentation während der Entwicklung detailliert und genau gewesen ist, beschränkt sich der Aufwand für die Dokumentation der Anwendung für den Anwender auf die Auswahl der Informationen und einer Zusammenfassung für den Endanwender. Dies kann mit einem Automatisierungswerkzeug durchgeführt werden.

Wenn alle Tests erfolgreich absolviert wurden, kann das Produkt dem Anwender ausgeliefert werden. Dazu gehört auch eine entsprechende Dokumentation und Anwendungsbeschreibung. Da die Projektdokumentation während der Entwicklung umfassend und detailliert gewesen ist, beschränkt sich der Aufwand für die Dokumentation der Anwendung für den Nutzer auf die Auswahl der Informationen und eine Zusammenfassung. Dies kann mit einem Automatisierungswerkzeug durchgeführt werden.

Als Resultat des Entwicklungsprozesses erhält der Anwender ein Lab-on-a-Chip-System, das seinen Vorstellungen entspricht. Durch die Einbeziehung in den Entwicklungsprozess kann er die Entwicklungszeit und -kosten nachvollziehen. Dieser und weitere Vorteile ergeben sich aus dem strukturierten und planvollen Vorgehen

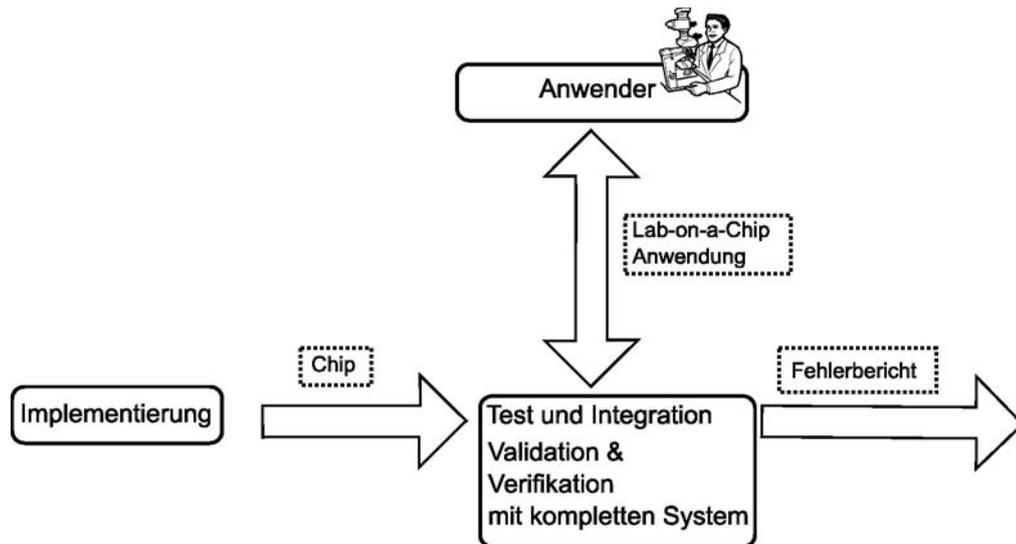


Abbildung 3.14: Test- und Integrationsphase

bei der Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen.

3.4 Vorteile des Entwicklungsprozesses

Die Anwendung des neuen Entwicklungsprozesses verbessert die Entwicklung von tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systemen durch den strukturierten Umgang mit den Anforderungen und dem Einsatz eines schnellen Simulationsverfahrens. Vor allem die interaktive Evaluierung des Entwurfes im Dialog von Anwender und Entwickler verbessert die Qualität und erhöht die Geschwindigkeit der Entwicklung. Ein schnelles Simulationsverfahren ermöglicht, die Optimierungen des Entwicklers am Entwurf des anwendungsspezifischen Lab-on-a-Chip-Systems sofort zu bewerten und zusammen mit dem zukünftigen Anwender zu diskutieren.

Das bisherige Verfahren beruhte auf der Herstellung von Labormustern auf Basis der Idee des zukünftigen Anwenders in Kombination mit den Erfahrungswerten des Entwicklers. Die Labormuster entstanden direkt aus einem Layout, das der Entwickler aus den Vorstellungen des Anwenders ableitete, so wie er sie verstanden hatte. Die Herstellung eines, für die Verifizierung unerlässlichen Labormusters verbrauchte viel Zeit und Ressourcen. Dabei konnten durch die Unsicherheit, induziert durch die Eigenschaft der Selbstregulierung der tropfenbasierten Mikrofluidik, Fehler in der Funktionsweise der mikrofluidischen Operationseinheiten auftreten, die nicht vorherzusehen waren. Die Herstellung neuer Labormuster war die Folge. Dies führte dazu, dass der Entwicklungsprozess unsicher und nicht planbar war. Die Projekte verbrauchten oft mehr Zeit als veranschlagt und verunsicherten damit die Anwender. Daraus ergibt sich die zögernde Akzeptanz der neuen Technologie.

Der neue Entwicklungsprozess integriert die strukturierte Vorgehensweise der Top-

Down-Methode, dem Prototyping bei der Optimierung des Entwurfs und der Möglichkeiten der Automatisierung zur Entwicklung tropfenbasierter Lab-on-a-Chip-Systeme. Damit setzt es die bekannten und erprobten Vorgehensweisen im Kontext der tropfenbasierten Mikrofluidik ein. Wie für die mikrofluidische Plattform der EWOD-Mikrofluidik in [21], definiert der neue Entwicklungsprozess ein neues Vorgehen für die Entwicklung für die druckgetriebene tropfenbasierte Mikrofluidik.

Das hier vorgestellte Entwicklungsverfahren adressiert damit die Bewältigung der Komplexität des Entwurfes bei gleichzeitiger Reduzierung der Anzahl der zu fertigenden Prototypen. Weiterhin können nun bekannte Verfahren der Ingenieursdisziplinen bei der Entwicklung von tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Applikationen angewandt werden, die zuvor nicht möglich waren. Insbesondere ist die Wiederverwendung von Teilen des Entwurfs zu erwähnen. Viele Entwicklungen in der Softwaretechnologie beziehen sich auf die Wiederverwendung von bereits entwickelten Lösungen [89, 62, 107, 14, 101]. Damit wird die Entwicklung beschleunigt und sicherer [97]. Dies ist durch das neue Entwicklungsverfahren und den damit einhergehenden Einsatz der mikrofluidischen Netzwerke nun auch auf die Entwicklung von tropfenbasierten Systemen anwendbar.

3.4.1 Wiederverwendung

Bei der effizienten Entwicklung von Systemen ist die Wiederverwendung von existierenden (Teil-)Systemen von großer Bedeutung. In [66, 97] wird dies für Softwaresysteme belegt. Einmal getätigte Investitionen werden möglichst oft in einem Entwicklungsprozess integriert, so dass eine kürzere Entwicklungszeit und eine höhere Qualität neuer Systeme erreicht werden kann.

Durch den hohen Grad an Abstraktion, den mikrofluidische Netzwerke bieten, können wiederkehrende Strukturen, sogenannte Wiederverwendungsartefakte, in den Anwendungen erkannt werden. Sie sind Lösungen, deren zugrundeliegendes Problem in vielen verschiedenen Anwendungen zu finden ist. Die abstrakte Beschreibung eines Artefakts, die unwichtige Details verbirgt und die wichtigen Details hervorhebt, ermöglicht das Erkennen der potentiellen Wiederverwendung. Zum Beispiel ist die Probenvorbereitung eine häufig auftretende Anforderung, die in einen Entwurf zu integrieren ist. Die Beschreibung des Problems ist durch das kontrollierte Mischen mehrerer Flüssigkeiten in einer Probe ausreichend abstrakt beschrieben. Seine Implementierung besteht aus der Probenerzeugung und dem Zudosieren von Stoffen zur Probe. Die resultierenden Netzwerkstrukturen im mikrofluidischen Netzwerk der Anwendung sind in den Anwendungen gleich. Daher kann der Block Probenvorbereitung, wo immer er auftritt, ohne weitere Entwicklungsarbeit in das mikrofluidische Netzwerk übernommen werden. Dadurch lässt sich, aufgrund der ausreichenden funktionalen Überdeckung der Anforderungen, der Aufwand der bereits durchgeführten Entwicklungsschritte einsparen. Aus bereits getätigten Investitionen und erworbenem Wissen wird der größtmögliche Nutzen gezogen.

Das Maß der Wiederverwendbarkeit einer Struktur, wird durch die Möglichkeit, vorhandene bzw. bereits gewonnene Ergebnisse bei anderen Aufgabenstellungen nutzbringend zu verwenden, bestimmt. Dabei weist eine gute Adaptierbarkeit und Portierbarkeit der Struktur auf ihre gute Wiederverwendbarkeit hin. Solche Entwurfsstrukturen können neben der Wiederverwendung von Komponenten in einer Funktionsbibliothek, unter anderem auch Ideen und Konzepte sein, die Entwurfsmuster oder ganze Systemarchitekturen beschreiben.

Vertikale Wiederverwendung

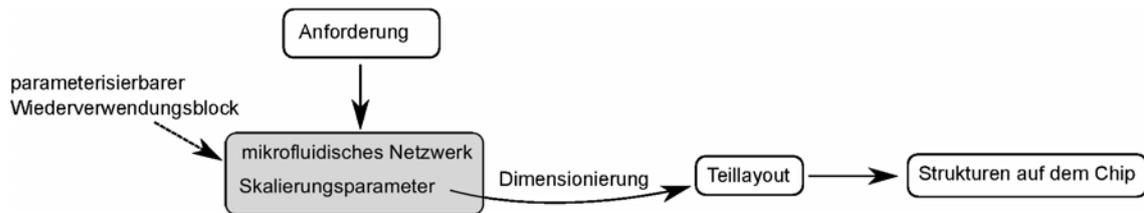


Abbildung 3.15: Der parametrierbare Wiederverwendungsblock (grau) enthält das mikrofluidische Netzwerk, das sich aus den Anforderungen ergibt. Durch die Dimensionierung der Skalierungsparameter der enthaltenen Operationseinheiten und Kanäle kann er in das Layout überführt werden.

Wie in [36] für die Softwaretechnik beschrieben, ist die Einteilung in vertikale und horizontale Wiederverwendung auch bei der Entwicklung von tropfenbasierten mikrofluidischen Systemen anwendbar. Vertikale Wiederverwendung beschreibt die konstruktive Weise, wie Ideen und Konzepte in einem systematischen und geplanten Prozess, aus (Teil-) Systemen zusammengesetzt, zu einem mikrofluidischen Netzwerk führen. Dies ist vor allem für Entwicklungen im selben Anwendungsbereich, wie biologischer Untersuchungen oder chemischer Synthesen, möglich. Die existierenden Teilsysteme werden wie Bausteine für das neue System benutzt. Die Kombination der Teilsysteme erzeugt so neue Komponenten mit neuer Funktionalität. Wenn diese Entwicklungsstrategie angewandt wird, so ist der Einsatz dieser Wiederverwendungsart durch ein systematisches und geplantes Vorgehen gekennzeichnet. Die Bausteine werden in den Entwurf eingefügt und die Interaktion der Komponenten wird über Schnittstellen, in der Mikrofluidik Anschlüsse für Kanäle, durchgeführt. Das Ergebnis ist ein, in anderen Anwendungen bereits getestetes, mikrofluidisches Netzwerk. Jedoch muss für jede Entwicklung eines anwendungsspezifischen Lab-on-a-Chip-Systems die Dimensionierung der mikrofluidischen Netzwerkteile, wie Kanäle und Operationseinheiten, individuell durchgeführt werden. Dies erfolgt durch die Anpassung der Parameter der Netzwerkteile an die speziellen Anforderungen der zu entwickelnden Anwendung. Eine direkte Übernahme des aus dem mikrofluidischen Netzwerk erstellten Layouts ist aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften der verwendeten Flüssigkeiten nicht möglich. Die Abbildung 3.15 zeigt die Zusammenhänge zwischen dem Wiederverwendungsartefakt (grau) und seiner Verwendung.

Solche Wiederverwendung findet zum Beispiel bei dem erneuten Einsatz von mikrofluidischen Komponenten, wie z.B. Probenvorbereitung, alternierender Probenerzeugung oder Probeninkubation auf der Ebene der mikrofluidischen Netzwerke statt.

Mikrofluidische Komponenten sind Entwurfsartefakte, die in einem System oder in verschiedenen Anwendungen wiederholt vorkommen. Ihre Spezifikation, also die Beschreibung des zu lösenden Problems, umfasst eine stark abgegrenzte Aufgabenstellung die sich aus den Anforderungen ergibt. Die Laboraufgaben, mit denen die funktionalen Anforderungen beschrieben werden können, erleichtern das auffinden solcher Wiederverwendungsartefakte. Ihre Realisierung in ein Muster im mikrofluidischen Netzwerk können aus der Beschreibung des Wiederverwendungsartefaktes entnommen werden. Die Realisierung ist durch eine feste Anordnung von Operationseinheiten und einer Schnittstellenbeschreibung definiert. Die klar definierte Schnittstelle in der Realisierung folgt aus den Anforderungen der Spezifikation und ist fest vorgegeben. Diese Schnittstelle besteht in der Realisierung aus Anschlüssen an der Komponente, die mit Kanälen des sie umgebenden mikrofluidischen Netzwerkes verbunden werden muss. Durch die Dimensionierung des mikrofluidischen Netzwerkes wird die Komponente an die Anforderungen der Anwendung individuell angepasst.

Der Einsatz dieser Artefakte erfolgt auf der Ebene der mikrofluidischen Netzwerke. Zunächst wird die Komponente mittels ihrer Spezifikation auf der Ebene der Anforderungen identifiziert. Die darausfolgende Realisierung der Komponente auf der Ebene der mikrofluidischen Netzwerke führt über eine individuelle Dimensionierung auf die Ebene des mikrofluidischen Layouts, aus dem der Chip gefertigt wird. Analog beschreibt Krueger diesen Zusammenhang für die Wiederverwendung von Softwarekomponenten in [66], jedoch kann bei Software der ausführbare Code ohne einen Schritt analog der Dimensionierung aus dem Wiederverwendungsartefakt direkt abgeleitet werden.

Direkt aus den Anforderungen können Standards wie Anschlusstechnik oder das Chipformat abgeleitet und in das Layout bzw. den fertigen Chip übernommen werden.

Horizontale Wiederverwendung

Die horizontale Wiederverwendung, ist im Gegensatz zur Vertikalen spontan und unsystematisch. Der Einsatz von Artefakten erfolgt meist individuell. Sie ist nicht als fester Bestandteil des Entwicklungsprozesses eingebunden. Ihre Vorgehensweise ist ein generativer Prozess, bei dem Artefakte, auf Basis von Spezifikationen, automatisch generiert werden. In [36] und [89] wird diese Art der Wiederverwendung als sehr mächtig für die Entwicklung von Software eingeschätzt und beschrieben, dies gilt auch für die Entwicklung von mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen. Diese Art der Wiederverwendung setzt auf Generierungsprozesse, im Gegensatz zu den vertikalen Wiederverwendung die auf die Kombination von fertigen Komponenten setzt.

Die Wiederverwendung von Anwendungsarchitekturen basiert auf der Generation eines Rahmenwerkes für die Entwicklung mikrofluidischer Anwendungen. Sie fasst die allgemeine Zusammenfassung von ähnlichen Problemstellungen zu einem Problemgebiet zusammen für das sie einen Entwurf vorschlägt. Dieser kann dem konkreten Problem angepasst werden. Auf Basis der gemeinsamen Anforderungen können Klassen von Anwendungen abgeleitet werden. Diese Klassen definieren gemeinsame Entwurfsэлеmente aus den gemeinsamen Anforderungen. Beispielsweise enthalten Systeme, die zum Hochdurchsatztest auf Interaktionen verschiedener Organismen dienen, bestimmte, auf gemeinsamen Anforderungen basierende Operationen, die in jede dieser Hochdurchsatztestanwendung integriert werden müssen. So ist eine selbstregulierende 1-zu-1-Fusion zweier Proben enthalten genauso wie eine Inkubationsstrecke, in der das Ergebnis des Tests ermittelt wird. Das führt in den Entwürfen zu gemeinsamen Strukturen, wie der Anordnung der Anwendungsschnittstellen und die Positionierung der Operationseinheiten. Auch Testfälle und Dokumentationsteile kann die Architektur vorgeben. Damit beschreibt sie keine fest vorgegebene Struktur, sondern gibt Informationen, wie das Problem am effizientesten gelöst werden kann.

Ähnlich den Architekturen, jedoch für Teile einer Anwendung, definiert das Entwurfsmuster einen Generationsprozess für bestimmte Anforderungen. Sie bieten bewährte Lösungsschablonen, deren Einsatzgebiet wiederkehrende Anforderungen oder Kombinationen von Anforderungen sind an. Ihre Beschreibung enthalten die Anforderungen und die darauffolgenden Anleitungen, mit welchen Kombinationen von Operationseinheiten diese erfüllt werden können. Auch Probleme, die sich aus der Kombination von Anforderungen ergeben, können mit diesen Entwurfsmustern gelöst werden. Dabei ermöglichen sie effiziente Lösungen, die über das Offensichtliche hinaus gehen.

Die Vorteile der Wiederverwendung können nur angewandt werden, wenn auch die Muster erkannt werden. Besonders vorteilhaft ist dafür der Einsatz von computerbasierten Konstruktionswerkzeugen. Sie ermöglichen durch die graphische Darstellung der Applikation in Form einer mikrofluidischen Netzwerktopologie die Detektion wiederkehrender Strukturen im Entwurf im Sinne der Entwurfskomponenten. Auch nach dem Entwurf erkannte Wiederverwendungsmuster bieten Vorteile, wie die sichere Transformation in das Layout.

Im Rahmen der Automatisierung des Entwurfsprozesses können die Vorgaben von Architekturen und Entwurfsmustern in einem Werkzeug integriert werden. Es fügt den Rahmen für das jeweilige Wiederverwendungsartefakt in den Entwurf ein. Mit Informationen, die der Entwickler aus den Anforderungen ableitet, muss der Entwurf ergänzt werden. Komponenten als Zusammenfassung von Operationseinheiten, die eine Funktionalität implementieren, können in einem CAD-Werkzeug aus einer Bibliothek eingefügt werden. Eine komponentenbasierte Entwicklung ist mit solchen Bibliotheken denkbar. Auf diese Weise kann eine erprobte Komponente in einer neuen Anwendung eingesetzt werden. Durch die gemeinsame Grundlage der mikrofluidischen Netzwerke können verschiedene Entwickler zusammenarbeit-

en und ihre Resultate untereinander austauschen. Computerbasierte Tools können Verbesserungen in den verschiedenen Phasen der Entwicklung erwirken. Die Implementierung dieser Automatisationsmöglichkeiten kann zukünftig erfolgen.

3.4.2 Kommunikation

In der Anforderungsanalyse hilft die Vorgehensweise des Entwicklungsprozesses dem Anwender, das Problem aus einer mikrofluidischen Perspektive zu verstehen. Er kann durch die Abbildung des Problems in mikrofluidische Netzwerke die auftretenden Probleme erkennen und an Lösungen mitarbeiten, indem er seine Kenntnisse des zu miniaturisierenden Verfahrens in die Entwicklung einbringt. Der Anwender und die Entwickler sprechen mit den mikrofluidischen Netzwerken die gleiche Sprache. Jede vom Anwender oder Entwickler erhobene Information im Entwicklungsprozess wird dokumentiert. Es ist sichergestellt, dass alle Parameter, die für die Entwicklung notwendig sind, erfasst werden und in späteren Phasen der Entwicklung zur Verfügung stehen. In der Designphase können computerbasierte Vorgehensweisen durch die Verwendung eines spezialisierten CAD-Tools für die Erstellung des mikrofluidischen Netzwerks der mikrofluidischen Anwendungen helfen, einen Entwurf auf eine effiziente strukturierte Art und Weise zu entwickeln. Nicht nur während der Designphase hilft die Wiederverwendung von (Teil-)Entwürfen schneller zu einem Ergebnis zu gelangen. Die Abstraktion der Spezifikationen der Wiederverwendungsartefakte tragen zur vereinfachten Kommunikation bei. Die Implementierungsphase zieht ihren Nutzen aus der Anwendung computerbasierter Verfahren bei dem Hinzufügen der fehlenden technischen Details. Aus dem Design kann durch die vorgegebenen Transformationsregeln das Layout hergeleitet werden. Es unterscheidet sich vom Design vor allem in der Detailliertheit der geometrischen Ausführungen die zur Generation der Grundlage für die Herstellung von Chips führen.

Der neue Entwicklungsprozess führt zu Systemen die vom Anwender verwendbar sind, da sie nach seinen Vorstellungen entwickelt wurden. Die Lab-on-a-Chip-Anwendungen sind aufgrund des modularen Aufbaus, die eine Entwicklung mit mikrofluidischen Netzwerken mit sich bringt, leicht erweiterbar. Die durch den Entwicklungsprozess automatisch generierte Dokumentation sorgt dafür, dass das System für Diagnose, Konfiguration, Kontrolle und Wartung zugänglich ist. Die in den Entwicklungsprozess integrierten Tests und die Wiederverwendung erprobter Entwurfartefakte sorgt für mehr Zuverlässigkeit.

Neben der Reduzierung der Entwicklungszeiten und -kosten steigt die Sicherheit des Entwicklungsprozesses. Das bedeutet, dass die vorgegebenen Zeiten und Kosten für ein Projekt auch eingehalten werden, da weniger unvorhergesehene Ereignisse die Entwicklung negativ beeinflussen. Dadurch hilft der Einsatz des neuen Prozesses der Akzeptanz der druckgetriebenen mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systeme zu erhöhen.

3.5 Notwendige Voraussetzungen

Um die Vorteile dieses neuen Entwicklungsprozesses nutzen zu können, müssen einige Voraussetzungen erfüllt sein.

Für das Ermitteln der Anforderungen, die die Vorstellung des Anwenders wieder spiegeln, muss genügend Wissen über den zu miniaturisierenden Prozess vorhanden sein. Die Beschreibung als Laborprotokoll ist dabei eine wichtige Stütze. Eine Entwicklung eines Lab-on-a-Chip-Systems, ohne dass der Anwendung zugrundeliegende Prozess ausreichend verstanden ist, führt zu keinem funktionierenden, den Anwenderwünschen entsprechenden Ergebnis. Dieser Umstand wird jedoch schon bei der Anforderungsanalyse sichtbar.

Auf der anderen Seite sollte der einbezogene Entwickler Erfahrung mit der mikrofluidischen Plattform haben, die zur Miniaturisierung genutzt wird. Nur so kann er die Anforderungen effizient in ein mikrofluidisches System umsetzen. Die Vorteile, die sich durch die Wiederverwendung ergeben, können erst effizient genutzt werden, wenn die Auswirkungen der angewandten Artefakte auf das System verstanden sind. Die fehlende Erfahrung macht sich erst später im Entwicklungsprozess bemerkbar, kann aber durch eine sorgfältige Entwicklung und den konsequenten Einsatz von Automatisationswerkzeugen, vor allem der Simulation ausgeglichen werden.

Die Automatisationswerkzeuge spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung. Vor allem die schnelle Simulation von mikrofluidischen Netzwerken ist ein unverzichtbarer Teil des Entwicklungsprozesses und begründet viele der Vorteile. Daher ist die Existenz dieser Simulation eine der wichtigsten Voraussetzungen für die effiziente Entwicklung von mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen. Da die mikrofluidischen Netzwerke sehr gut auf die Chipstrukturen, durch eine entsprechende Vorschrift abgebildet werden können, gibt die Simulation ihres Verhaltens die Funktion des Lab-on-a-Chips wieder. Für die tropfenbasierte mikrofluidische Lab-on-a-Chip Plattform gibt es, wie im nächsten Kapitel beschrieben, bisher noch keinen Algorithmus zur schnellen Simulation. Daher wird ebenfalls im folgenden Kapitel ein solcher hergeleitet und vorgestellt, um den Einsatz des neuen Entwicklungsprozesses zu ermöglichen.

4 Simulationsalgorithmus für tropfenbasierte Mikrofluidik

Das vorhergehende Kapitel stellte ein neues Entwicklungsverfahren für druckgetriebene, tropfenbasierte Lab-on-a-Chip-Systeme vor. Es setzt der steigenden Komplexität der Anwendungen die Integration von computergestützten Werkzeugen, sowie eine Systematik und Struktur in dem Entwicklungsprozess entgegen.

Insbesondere in der Entwurfsphase, spielen leistungsfähige Design- und Simulationsverfahren eine entscheidende Rolle. In der Elektronik sind integrierte Chips mit ihrer Komplexität ohne geeignete Modellierungs- und Simulationsmethoden nicht mehr realisierbar. Bei der erwarteten ähnlichen Entwicklung der tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systeme, hin zu mehr Komplexität ist der Einsatz von Modellen und deren Simulation ebenfalls unverzichtbar. Die Abbildung 4.1 stellt den Entwicklungsablauf von Elektronik und Mikrofluidik gegenüber und zeigt die Phasen, in denen die Simulation eingesetzt wird.

Die Anwender definieren durch die vorgegebenen Anforderungen den anzusetzenden Workflow. Daraus konstruieren die Entwickler einen Schaltplan und implementieren diesen in ein elektronischen Chip oder ein Platinenlayout. Zur Konstruktion und Simulation der komplexen Schaltungen setzen die Entwickler moderne EDA-Programme (Electronic Design Automation) ein. Einen ähnlichen Automatisierungsgrad wird mit der Entwicklungsautomatisierung für Lab-on-a-Chip-Systeme angestrebt. Die Verfügbarkeit einer zeitsparenden und einfach zu bedienenden Simulation ist ein entscheidender Schritt in diese Richtung. Nur mit einer effizienten und schnellen Verhaltensvorhersage ist die Automatisierung, Beschleunigung und Rationalisierung des Entwicklungsprozesses möglich. Nur der Einsatz einer Simulationssoftware ermöglicht es, weitestgehend auf die zeit- und ressourcenaufwendige Fabrikation von Labormustern zu verzichten.

Die experimentelle Überprüfung von Anwendungen mit kostensparender Reduzierung der Anzahl von gefertigten Labormustern führt zu neuen Konzepten bei der Entwicklung von tropfenbasierten mikrofluidischen Anwendungen, wie in Kapitel 3 beschrieben ist. Die beteiligten Personen bewerten zusammen, auf Grundlage der Ergebnisse der schnellen Simulationsberechnung, die Entwürfe und nehmen gegebenenfalls Optimierungen vor. Auf dieser neuen Kommunikationsebene ist eine effiziente, den Erwartungen entsprechende Entwicklung von druckgetriebenen tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systemen möglich.

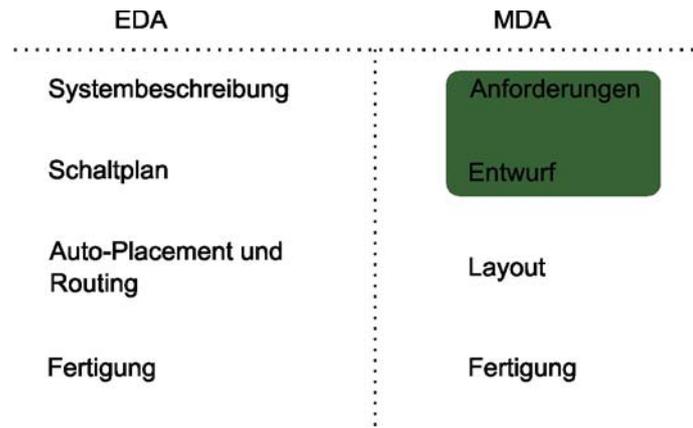


Abbildung 4.1: Vergleich des Entwicklungsablaufes zwischen EDA und MDA (Microfluidic Design Automation). Der Einsatzort der Simulation ist grau hinterlegt.

Um diesen Platz im Entwicklungsprozess auszufüllen muss die Simulation auf Basis der gegebenen Informationen schnell und das Ergebnis korrekt sein. Schnell bedeutet, dass die Ergebnisse im Rahmen akzeptabler Wartezeit für den Ausführenden vorliegen. Demnach muss das Verhalten des optimierten Entwurfes nach nur wenigen Minuten auswertbar sein. Die Fabrikation eines Labormusters, wie sie bisher üblich und notwendig war, benötigt dagegen 4 - 12 Wochen.

Der Nutzen einer schnellen Simulation ist stark beschränkt, wenn das Ergebnis nicht die Wirklichkeit im ausreichenden Maße abbildet. Daher wird für den neuen Simulationsalgorithmus diese Korrektheit im Kapitel 5 nachgewiesen.

Für die Entwicklung des Simulationsalgorithmus wurden die vorhandenen, im folgenden beschriebenen Simulationsverfahren auf ihre Anwendbarkeit bezüglich der druckgetriebenen tropfenbasierten Mikrofluidik überprüft. Die Ähnlichkeit der mikrofluidischen Netzwerke zu den elektronischen Netzwerken, die zur Beschreibung elektronischer Schaltkreise dient, basiert auf einem gemeinsamen Fundament, wie in Abschnitt 1.2.2 beschrieben wird. Neben dieser Grundlage baut der neue Simulationsalgorithmus ebenfalls auf dem Konzept der Systemsimulation auf, das sich als optimales Verfahren für die Simulation herausgestellt hat.

Zusammen mit dem im Abschnitt „mikrofluidische Netzwerke“ im Kapitel 1 vorgestellten Modell, führten diese Konzepte zu einem neuen Algorithmus, der das mikrofluidische Netzwerk über den Zwischenschritt eines automatisch abgeleiteten Simulationsnetzwerkes berechnet. Damit ist es erstmals möglich, mit der Durchführung von Experimenten an dem Modell des mikrofluidischen Chips, das Verhalten einer Lab-on-a-Chip-Anwendung schnell zu bestimmen, ohne dass ein Labormuster hergestellt werden muss. Die damit gewonnenen Informationen für die Analyse der komplexen Lab-on-a-Chip-Systeme ermöglichen, den im vorherigen Kapitel beschriebenen effizienten Entwicklungsprozess im Dialog mit dem Anwender umzusetzen.

4.1 Simulationsverfahren im Hinblick auf die Anwendung für die tropfenbasierte Mikrofluidik

Eine Simulation ist die Ausführung eines computerbasierten Experimentes auf einem Modell eines realen Objektes. Für die tropfenbasierte Mikrofluidik berechnet der Simulationsalgorithmus das Verhalten des Entwurfs eines tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systems, das in Form eines mikrofluidischen Netzwerkes modelliert ist.

Wie im Abschnitt „mikrofluidische Netzwerke“ im Kapitel 2 beschrieben, besteht es aus verschiedenen, mit einander interagierenden Entitäten, wie Operationseinheiten, Segmente oder Kanäle. Ihre Parameter beschreiben den Status beziehungsweise den Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes für einen Zeitpunkt. Dazu gehören zum Beispiel die Werte der physikalischen Parameter an den Operationseinheiten oder die Positionen der Segmente in den Kanälen des mikrofluidischen Netzwerkes. Die zeitliche Abfolge dieser Zustände beschreibt das gesuchte Verhalten der tropfenbasierten mikrofluidischen Anwendung.

4.1.1 Problembeschreibung

Informationen

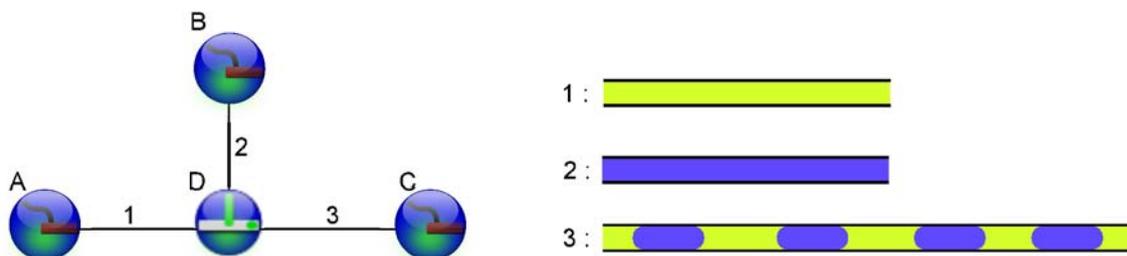


Abbildung 4.2: Beispiel eines mikrofluidischen Netzwerkes: A,B,C,D - Operationseinheiten 1,2,3 - Kanäle ; Kanal 1 und 2 einphasig mit Flüssigkeit gefüllt, Kanal 3 zweiphasig gefüllt

Die im vorgegebenen mikrofluidischen Netzwerk enthaltenen Informationen beschreiben die zu simulierenden Objekte und ihre Beziehungen, wie in Abbildung 2.7 auf Seite 21 dargestellt. Sie beinhalten unter anderem die geometrischen Parameter der Kanäle des Netzwerkes, wie z.B. deren Länge und Querschnittsfläche. Sie definieren den Raum, in dem die Flüssigkeiten prozessiert werden. Die Beziehungen der Kanäle mit mikrofluidischen Operationseinheiten bilden zusammen die Netzwerktopologie. Auch die Flüssigkeiten gehören zu den Informationen des mikrofluidischen Netzwerkes. Neben dem Parameter Viskosität, der den Transport der Flüssigkeiten beeinflusst, bestimmt der Parameter der Mischbarkeit die Bildung von Phasengrenzen und damit von Tropfen.

In der druckgetriebenen tropfenbasierten Mikrofluidik erfolgt der äußere Einfluss auf das System durch verschiedene Drücke an den Systemgrenzen, die durch die Ein- und Ausgänge des Chips definiert sind. Unterschiedliche Drücke an verschiedenen Stellen des Netzwerke führen zu einem Druckgefälle das durch einen Volumenstrom ausgeglichen wird. Das Volumen wird immer in Richtung des Druckabfalls, vom höheren zum niederen Druck transportiert. Gegen diese Bewegung der Flüssigkeiten, und damit der Segmente, richtet sich ein Gegendruck, der sich aus der viskosen Reibung in der Flüssigkeit und der Reibung der Flüssigkeit mit der Wand des Kanals ergibt. Das Modell, das diese Bewegung für die tropfenbasierte Mikrofluidik beschreibt, ist in Unterabschnitt 2.3.2 beschrieben. Im mikrofluidischen Netzwerk, abgebildet in Abbildung 4.2, übernehmen die Operationseinheiten A, B und C die Aufgabe, die Randbedingungen des Experimentes vorzugeben. Sie enthalten die Information über die physikalischen Parameter an den Systemgrenzen. Somit führen sie von außen dem System Energie zu, die für die zeitliche Veränderung der Positionen der Phasengrenzen im Netzwerk verantwortlich ist.

Aus der Beschreibung des Netzwerkes, der Operationseinheiten und der Flüssigkeiten, die in dem mikrofluidischen Netzwerk, das die Anwendung beschreibt, enthalten sind, wird das Verhalten des mikrofluidischen Systems durch den Simulationsalgorithmus berechnet.

Fragestellung

Gesucht werden die physikalischen Parameter Volumenstrom \dot{V} und Druck P , die den Transport der Fluide im mikrofluidischen Netzwerk beschreiben. Zu ihrer Berechnung ist es notwendig, die in den Kanälen des zu simulierenden Netzwerkes vorkommenden Fluide und ihre Eigenschaften zu kennen. Daher ist es für die Berechnung der physikalischen Transportgrößen in den Kanälen und damit für die Beschreibung des Verhaltens notwendig, die Position der Phasengrenzen und die Art der Flüssigkeit zwischen den Phasengrenzen zu kennen, also die Position der Segmente und die Art der Flüssigkeit, aus der sie bestehen. Die zeitliche Veränderung der Parameter der Objekte des mikrofluidischen Netzwerkes, wie Tropfensegmente oder Operationseinheiten, basiert auf dem Wechselspiel zwischen den Positionen der Phasengrenzen und den physikalischen Parametern Druck und Volumenstrom, die den Transport bestimmen. Denn beide sind voneinander abhängig, wie in Unterabschnitt 2.2.4 im Kapitel 2 beschrieben wird. Desweiteren bestimmen die Phasengrenzen an Operationseinheiten, wie die Segmente manipuliert werden. Daher ist der Hauptaspekt der Simulation die Berechnung der Positionen der Phasengrenzen, die Tropfen- und Separationssegmente definieren, während die Segmente durch das Netzwerk prozessiert werden.

Ein Simulationsalgorithmus, der für die Verbesserung der Entwicklung von tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen eingesetzt werden soll, muss aus den beschriebenen Ausgangsinformationen schnell und korrekt die gesuchten Informationen ermitteln. Dazu werden in den nächsten Abschnitten dynamische, de-

terministische Simulationsverfahren auf die Eignung für Simulationen von druckgetriebenen tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systemen untersucht.

4.1.2 Numerische Strömungsberechnung

Für die Untersuchung von Phänomenen der Fluidik wird häufig die Computational Fluid Dynamics (CFD) Simulationen eingesetzt [112]. Dabei handelt es sich um eine Form der Finiten Volumen Methode (FVM) die auf die Probleme der Fluidik optimiert ist.

Diese Methode wird als numerische Analysetechnik von Wissenschaftlern und Ingenieuren eingesetzt, um Lösungen eines Differentialgleichungssystems zu erlangen, die ein physikalisches Problem beschreiben. Dadurch besitzt diese Methode ein sehr großes Anwendungsgebiet. Eine wichtige Voraussetzung für ihre Anwendung ist die Möglichkeit, dass sich das Simulationsobjekt, in diesem Fall der Raum des zu simulierenden Kanalnetzwerkes, in kleinere Regionen aufteilen lässt. In diesen können die Differentialgleichungen annähernd gelöst werden. Durch das Zusammenfügen der Gleichungen, die diese Regionen beschreiben, kann das Verhalten des Gesamtsystems berechnet werden. Die Aufteilung des Systems in eine endliche Anzahl von Regionen, auch Elemente genannt, wird als Diskretisierung bezeichnet. Detaillierter Informationen sind in [38] enthalten.

FVM für die tropfenbasierte Mikrofluidik

Das oben skizzierte Problem ist generell für die FVM geeignet, da es deren Voraussetzungen erfüllt, wie in [59] beschrieben. Das durch das mikrofluidische Netzwerk definierte Volumen kann in eine endliche Menge von Teilvolumen diskretisiert werden. Das Verhalten des Teilvolumen lässt sich mit der Lösung von Differentialgleichungen mit den Eigenschaften des Teilvolumens und der angrenzenden Räume berechnen. Das bedeutet für die Mikrofluidik die Beschreibung der dort wirkenden Kräfte. Die zusammengefügte Verhaltensbeschreibungen der Teilvolumen geben das Verhalten des Gesamtsystems wieder.

Die FVM Simulation mikrofluidischer Vorgänge kann daher zur genauen Berechnung des Verhaltens der Teilvolumen in einem mikrofluidischen Netzwerk verwendet werden [59]. Das Verfahren berechnet die genaue Geometrie und damit die genaue Position der Phasengrenzen, die auf sie wirkenden bzw. von ihnen ausgehen Kräfte und die Auswirkungen auf den Stofftransport im System. Die Aussagen der CFD-Simulation sind damit die orts- und zeitaufgelösten physikalischen Parameter im betrachteten Raum und das detaillierte Verhalten der Flüssigkeiten im System. Um die Phasengrenzen und ihre Auswirkungen auf das Verhalten ausreichend genau aus den Differentialgleichungen ermitteln zu können, muss der Raum, der simuliert werden soll, in sehr viele, sehr kleine Teilräume diskretisiert werden [75].

Einsatz im Entwicklungsprozess

Daraus folgt, dass die Laufzeit der CFD-Simulation einer Lab-on-a-Chip-Anwendung sehr groß ist. Simulationen von Teilsystemen von tropfenbasierten Anwendungen, wie in [72] beschrieben, benötigen abhängig von der verwendeten Computerhardware, einige Wochen. Dieser Aufwand an Rechenkapazität und Zeit macht den Einsatz dieser Art von Simulation für Parameterstudien zur Entwicklung von tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Anwendungen ineffizient und unrealistisch [8].

Die Ergebnisse einer solchen Simulation enthalten zudem Detailinformationen, die zum Verständnis des Systemverhaltens nicht notwendig sind. Zum Beispiel muss die genaue geometrische Form der Phasengrenzen nicht berechnet werden. Die für die Berechnung des Einflusses der Tropfen auf ihre Bewegung notwendigen geometrischen Informationen werden von der Geometrie des Kanals bestimmt. Der Einfluss der Tropfenform wird in der analytischen Gleichung des hier vorgestellten Modells durch den Bretherton-Term berücksichtigt [73]. Er beinhaltet ein analytisches Modell über die Tropfenverformung. Mit der Transportgleichung, die in [73] vorgestellt wird, können die Informationen, die für die Beschreibung des Verhaltens der Tropfen in den Kanälen notwendig sind, berechnet werden. Einige Informationen, die das Modell der mikrofluidischen Netzwerke anbietet, werden bei der Simulation mit der FVM ebenfalls nicht genutzt. Insbesondere werden die Informationen, die das Verhalten der Tropfen an den Operationseinheiten beschreiben und in ihren Regeln enthalten sind, ignoriert. Die FVM berechnet diese bereits bekannten Informationen bei jeder Simulation neu. Die CFD-Simulation ist für die Charakterisierung von Operationseinheiten sinnvoll [72], jedoch für die Simulation eines gesamten tropfenbasierten mikrofluidischen Systems aus den obengenannten Gründen nicht effektiv anwendbar. Der Einsatz der FVM zur Ableitung der Regeln von mikrofluidischen Operationseinheiten durch die Simulation der Flüssigkeiten an Funktionsstrukturen ist jedoch sinnvoll.

Einen anderen Ansatz als die FVM verfolgt die Simulation auf der Systemebene.

4.1.3 Systemsimulation

Verfahren für einphasige Mikrofluidik

Im Gegensatz zu Simulationen auf Basis der Finiten Volumen Methode, die das System in eine endliche Anzahl von kleinen Volumenteilen zerlegt und deren Verhalten beschreibt [70], wird bei der Systemsimulation das Verhalten von logischen, abstrakten Systementitäten beschrieben [64]. Sie ist für den Einsatz im Rahmen der Entwicklung von mehrphasigen mikrofluidischen Anwendungen geeigneter, wie auch in [8] beschrieben ist. Aufgrund des hohen Abstraktionsniveaus des Simulationsobjektes, bietet die Systemsimulation eine hohe Simulationsgeschwindigkeit, die einen Einsatz der Simulation bei der anwendungsspezifischen Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen ermöglicht.

Untersuchungen von mikrofluidischen Systemen mittels der Systemsimulation enthalten die Veröffentlichungen [58, 99, 34, 9, 24]. Sie nutzen diese Art der Simulation, um spezielle Systeme mit einem speziell angepassten Modell abzubilden. Diese Ansätze sind jedoch nicht generisch für variierende, durch den Anwender vorgegebene Probleme nutzbar, wie sie bei der Entwicklung von anwendungsspezifischen Lab-on-a-Chip-Systemen vorkommen. Ein besserer Ansatz wird in [64] beschrieben. Hier werden die erprobten Algorithmen zur Simulation von elektronischen Schaltkreisen für die Verwendung in der Mikrofluidik herangezogen. Auch in [92, 58, 22] wird diese Idee verfolgt. Die Arbeiten befassen sich jedoch nur mit der einphasigen Mikrofluidik, die sich in einigen Aspekten, wie den Phasengrenzen und den Strömungen in den Kanälen, stark von der mehrphasigen Mikrofluidik unterscheidet.

Verfahren für mehrphasige Mikrofluidik

Die Arbeiten [99, 34] befassen sich ebenfalls mit der Systemsimulation von tropfenbasierten mikrofluidischen Systemen. Jedoch ist ihr Simulationsentwurf auf die untersuchte Struktur und deren Verhalten festgelegt. Eine Übertragung auf die allgemeine Simulation von tropfenbasierten Netzwerken ist auf Grund dieser Spezialisierung nicht möglich.

Das mikrofluidische Netzwerk vereinfacht das komplexe, tropfenbasierte mikrofluidische System durch die Aufteilung des Systems in einfachere Subsysteme, den Operationseinheiten. Die Interaktion zwischen diesen Teilsystemen wird durch ein Netzwerk von Verbindungen, den Kanälen, ermöglicht. Diese Problembeschreibung ist ein guter Ausgangspunkt für die Systemsimulation. Das Resultat der Systemsimulation ist die gesuchte Verhaltensbeschreibung des Systems, gegeben durch die Parameter der Modellentitäten. Jedoch existiert ein Algorithmus auf dieser Basis für tropfenbasierte mikrofluidische Systeme noch nicht. Daher wird in dieser Arbeit ein neuer Algorithmus basierend auf der Systemsimulation entwickelt und vorgestellt.

4.2 Simulationsalgorithmus

Wie im vorherigen Abschnitt festgestellt, eignet sich die Methode der Systemsimulation für die Berechnung des Verhaltens von tropfenbasierten mikrofluidischen Anwendungen. Sie werden durch die mikrofluidischen Netzwerke beschrieben, die der Entwickler auf Grundlage der Anforderungen des Anwenders entwirft. Damit sind sie das Modell, das durch den Simulationsalgorithmus ausgeführt wird.

4.2.1 Das Modell - mikrofluidische Netzwerke unter dem Aspekt der Simulation

Das Modell der mikrofluidischen Netzwerke ist ein abstraktes Abbild der für die Beschreibung des Verhaltens interessanten Aspekte der mikrofluidischen tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systeme. Die interagierenden Objekte des Modells sind die Kanäle, die Operationseinheiten und die Segmente in den Kanälen, wie in Abbildung 2.7 auf Seite 21 schematisch dargestellt. Sie besitzen feste Eigenschaften, wie zum Beispiel die Geometrie der Kanäle, und sich zeitlich ändernde Zustände, wie die Position der Tropfensegmente. Der Abschnitt „Mikrofluidische Netzwerke“ im Kapitel „Grundlagen“ enthält eine genaue Beschreibung des Modells für die tropfenbasierten mikrofluidischen Systeme.

Physikalische Parameter

Die physikalischen Parameter, die zur Beschreibung von Zuständen in einem mikrofluidischen Netzwerk dienen, basieren auf dem Volumenstrom und dem Druck. Der Druck beschreibt den Antrieb für die zeitlichen Veränderungen des Modells. Im Allgemeinen besteht zwischen zwei Punkten im Kanalnetzwerk ein Unterschied in den Druckwerten, der durch eine an den Eingängen des Chips wirkende Kraft verursacht wird. Dieser Druckunterschied ΔP führt zu einem Transport von Volumen zwischen diesen Punkten. Die Menge an Volumen, die die Schnittfläche des Kanals in einem Zeitabschnitt passiert, wird als Volumenstrom \dot{V} bezeichnet. Die Bewegung der Flüssigkeiten wird daher durch die beiden physikalischen Variablen Druck und Volumenstrom beschrieben. Diese beiden Größen ändern sich während des Betriebs der mikrofluidischen Anwendung stetig mit der Zeit.

Das Modell „Mikrofluidisches Netzwerk“

Die Operationseinheiten, die Kanäle und ihre Beziehungen untereinander definieren die Struktur der tropfenbasierten mikrofluidischen Anwendung. Sie ermöglicht die wechselseitige Beeinflussung der Modellentitäten untereinander.

Den Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes beschreiben die Tropfen- und Separationssegmente, die entstehen, wenn zwei nichtmischbare Flüssigkeiten in einem

Kanal zusammen fließen. Ihre Geometrie ergibt sich aus der des Kanals. Die Berechnung der geometrischen Ausdehnung der Tropfen aus dem Volumen erfolgt durch eine Gleichung, die ebenfalls Teil des Modells der mikrofluidischen Netzwerke ist. Die Tropfen sind konvexe Gebilde, mit deren Hilfe der Fluss im Netzwerk gesteuert werden kann. Dies erfolgt durch das Zusammenwirken von Kräften, die durch die Phasengrenze erzeugt werden und den Strukturen der Operationseinheiten auf dem Chip. Zwischen den Tropfen aus Wasser befinden sich Segmente mit konkaven Phasengrenzen, die aus der kontinuierlichen Phase, z.B. Öl bestehen.

Das Modell abstrahiert die Kanäle im mikrofluidischen Netzwerk geometrisch zu von Operationseinheiten begrenzten Volumen. Aus diesem Grund beginnen die Segmente

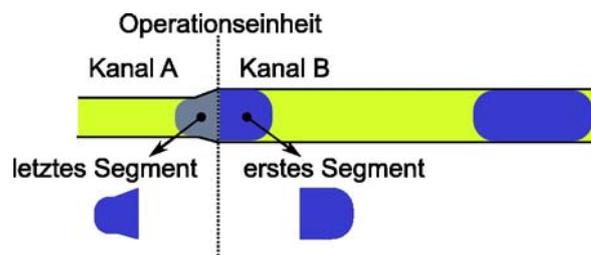


Abbildung 4.3: Schema der Segmentteilung an der Operationseinheit Kanalverengung

in den Kanälen an den Rändern der Kanäle, wie in Abbildung 4.3 dargestellt wird. Im Gegensatz dazu kann im realen Kanal ein Segment durch das Operationselement hindurchgehen. Jedoch hat dieser Unterschied zwischen Modell und Realität bei der Simulation kaum Auswirkungen, da besondere Maßnahmen zum Ausgleich getroffen wurden, die noch beschrieben werden.

Ein weiterer wichtiger Teil des Modells ist die mathematische Beziehung von Volumenstrom und Druckänderung. Der hydrodynamische Widerstand beschreibt den Zusammenhang zwischen den physikalischen Parametern. Er gibt an, wie hoch der Energieverlust ist, der bei einem bestimmten Druckunterschied durch Reibung bei der Bewegung der Segmente entsteht. Der hydrodynamische Widerstand ist dabei von den Parametern der Fluide wie der Viskosität und der Geometrie des Kanals abhängig. Die Modellgleichung, die den hydrodynamischen Widerstand für den segmentierten Fluss beschreibt, ist in Unterabschnitt 2.2.4 im Kapitel 2 „Grundlagen“ beschrieben. Sie berechnet den Druckabfall für einen Segmentkomplex aus Tropfensegment und einem Separationssegment bei gegebenem Volumenstrom und den geometrischen Parametern des Kanals. Die errechneten Werte können über den gesamten Kanal zusammengefasst werden [73]. Erst eine Operationseinheit verändert die Parameter durch Einflüsse, die nicht durch die Gleichung abgebildet werden. Da die Berechnung des hydrodynamischen Widerstandes auf den Segmentkomplexen basiert, werden in dem Modell für die Berechnung der mikrofluidischen Netzwerke die Segmente in Segmentkomplexe zusammengefasst.

Dem Modell der tropfenbasierten Mikrofluidik, repräsentiert durch die „mikrofluidischen Netzwerke“, entspricht das Modell der elektronischen Schaltkreise in vielen Aspekten. Ein Vergleich beider Modelle dient der Prüfung, ob die Gemeinsamkeiten ausreichen, um bekannte und erprobte Simulationsalgorithmen zur Lösung des Problems zu verwenden und welche Unterschiede existieren.

4.2.2 Gemeinsamkeiten mit dem Modell für elektronische Schaltkreise

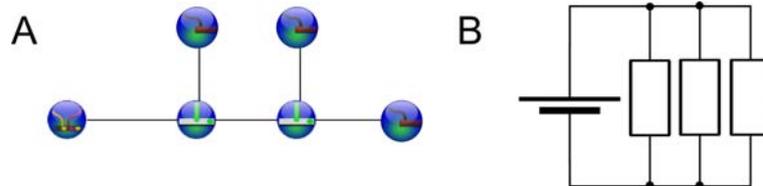


Abbildung 4.4: A: einfaches mikrofluidisches Netzwerk B: einfaches elektronisches Netzwerk

Ausgangspunkt für die Simulation tropfenbasierter mikrofluidischer Netzwerke ist die abstrakte Beschreibung der Anwendungen auf Systemebene. Auch die Modellierung von elektronischen Schaltkreisen findet auf dieser Ebene statt. Ähnlich den mikrofluidischen Netzwerken bestehen die elektronischen Schaltkreise aus verschiedenen Funktionseinheiten wie Widerständen, Kondensatoren oder Spulen, die durch Verbindungen miteinander zu komplexen Netzwerken verbunden werden.

Abbildung 4.4 zeigt eine Gegenüberstellung beider Modelle. Diese Gemeinsamkeiten in der Modellierung werden durch gemeinsame Gesetzmäßigkeiten bezüglich der fundamentalen physikalischen Größen vertieft. So stellt die Theorie von Paynter [86] zwischen den physikalischen Größen der Elektronik und der Mikrofluidik einen Bezug her. Er beschreibt eine Systematik, mit deren Hilfe die gleichen Abhängigkeiten der physikalischen Größen mehrerer physikalischer Domänen sichtbar werden. Dafür bestimmt er vier Größen, auf denen die Dynamik der Systeme basiert (siehe Tabelle 4.1) .

Systematik der physikalischen Parameter

Diese lassen sich in die Gruppe der kinematischen und der kinetischen Parameter einteilen. Die kinematischen Variablen, die Auslenkung und der Fluss, beschreiben die sich verändernde Größe sowie die Stärke der Änderung. Für die elektronische Domäne entsprechen Ladung und Strom diesen Variablen, in der fluidischen Domäne handelt es sich um das Volumen und den Volumenstrom. Der Fluss ist definiert als das Integral der Auslenkung über die Zeit. Dies gilt entsprechend für die elektronischen als auch für die fluidischen kinematischen Systemvariablen.

	Variable	elektronische Domäne	fluidische Domäne
kinematisch	Auslenkung	Ladung [Q]	Volumen [V]
kinematisch	Fluss	Strom [I]	Volumenstrom [\dot{V}]
kinetisch	Kraft	Spannung [U]	Druck [P]
kinetisch	Impuls	Flussverkettung [λ]	Druckimpuls [Γ]

Tabelle 4.1: Ordnung der physikalischen Variablen in verschiedenen Domänen

Die zweite Gruppe der Systemvariablen sind die kinetischen Größen, die Kraft und der Impuls. Beide werden wiederum durch das Integral über die Zeit verbunden. Die kinetischen Größen der Elektronik sind die Spannung für die Kraft und die elektrische Flussverkettung für den Impuls. In der Fluidik werden diese beiden Größen durch den Druck und den Druckimpuls repräsentiert. Mit diesen vier Parametern lassen sich Arbeit, Leistung und Energie in den verschiedenen Domänen ableiten. Genauer findet man in [39].

Äquivalenz zwischen elektronischer und fluidischer Domäne

Für die physikalischen Parameter der elektronischen Netzwerke existieren äquivalente Parameter für fluidische Netzwerke. Auch einige physikalische Effekte der Mikrofluidik lassen sich mit den Beziehungen zwischen den physikalischen Größen von der fluidischen Domäne auf die elektronische Domäne und umgekehrt übertragen. Interessant für die Simulation fluidischer Netzwerke sind hier die energiespeichernden Vorgänge. Dies betrifft die Trägheit der Flüssigkeiten, die auftritt, wenn eine Beschleunigung der transportierten Fluide stattfindet. Wenn die Flüssigkeit Raum hat sich auszubreiten, wie z.B. in einer luftgefüllten Kavität eines mikrofluidischen Chips, findet ebenfalls ein energiespeichernder Vorgang statt. Dieser wird durch die fluidische Kapazität beschrieben. Die fluidische Kapazität hat ihr Äquivalent in

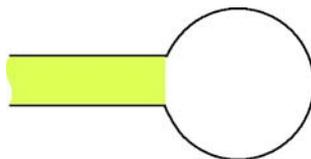


Abbildung 4.5: Luftgefüllte Kavität; grün - Fluid. Durch die kompressible Luft kann Energie gespeichert werden.

der elektronischen Kapazität. In den Gleichungen für die elektronische Kapazität entspricht Q der Ladung und C der Kapazität, A der Fläche des Kondensators und $d_{platten}$ dem Abstand der Platten des Kondensators.

$$U = \frac{Q}{C_{elek}} \quad (4.1)$$

$$C_{elek} = \frac{A}{d_{platten}} \quad (4.2)$$

Dem entsprechen die Gleichung 4.3 und Gleichung 4.4 für mikrofluidische Kapazitäten, mit P für den Druck, V für das Volumen der Kavität, A für die Querschnittsfläche des Kanals und g für die Kraft, die das Fluid in den Kanal zurückdrängt.

$$P = \frac{V}{C_{fluid}} \quad (4.3)$$

$$C_{fluid} = \frac{A}{g} \quad (4.4)$$

Die Formeln stellen die elektrische und die hydrodynamische Kapazität gegenüber. Damit zeigt sich die Äquivalenz der beider Kapazitäten für die Übertragung eines Simulationsalgorithmus.

Ein ähnlicher Zusammenhang existiert zwischen der fluidischen Trägheit und der Induktivität wie die Gleichung 4.5-Gleichung 4.8 darlegen. In Gleichung 4.5 und Gleichung 4.6 entsprechen N der Anzahl der Wicklungen, μ der magnetischen Permeabilität, l der Länge und d dem Durchmesser der Spule. In Gleichung 4.7 und Gleichung 4.8 ist ρ die Dichte der Flüssigkeit, A die Querschnittsfläche des Kanals und L die Länge des Flüssigkeitsabschnittes.

$$\Psi = L_{elek}I \quad (4.5)$$

$$L_{elek} = \frac{\pi\mu d^2 N^2}{4l} \quad (4.6)$$

$$\Gamma = I_{fluid}\dot{V} \quad (4.7)$$

$$I_{fluid} = \frac{\rho L}{A} \quad (4.8)$$

Ebenso existiert äquivalent zum elektrischen Widerstand (Gleichung 4.9) der hydrodynamische Widerstand (Gleichung 4.10). Damit können die Phänomene, die bei

der Berechnung der Transportgrößen in einem mikrofluidischen Netzwerk auftreten durch äquivalente elektronische Bauteile mit angepassten Gleichungen dargestellt werden.

$$R_{elek} = \frac{U}{I} \quad (4.9)$$

$$R_{hydro} = \frac{\Delta P}{\dot{V}} \quad (4.10)$$

Die Gemeinsamkeiten können genutzt werden um eine Grundlage für die Simulation tropfenbasierter mikrofluidischer Netzwerke zu schaffen.

4.2.3 Vorgehen zur Berechnung elektronischer Schaltkreise

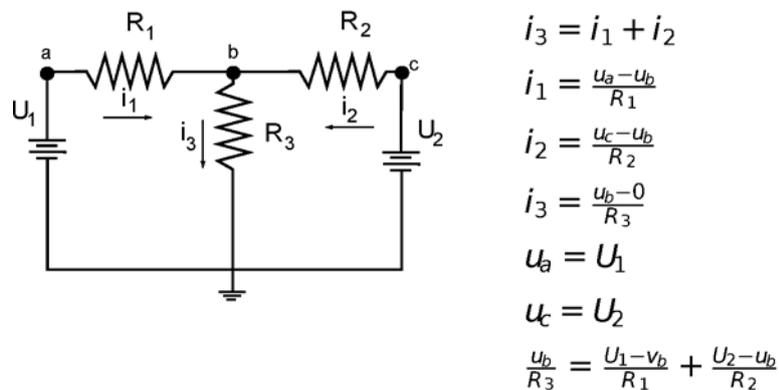


Abbildung 4.6: Beispiel eines elektrischen Netzwerkes mit entsprechender Herleitung der Gleichung zur Berechnung des Netzwerkes mittels der Knotenpotentialmethode (i -Strom; u -Spannung)

Mit Hilfe der Gleichungen von Kirchhoff ist es möglich, ein Gleichungssystem für das elektrische Netzwerk aufzustellen. Abbildung 4.6 demonstriert dies an einem einfachen Beispiel. Jedoch ist das Gleichungssystem zur Berechnung des Netzwerkzustandes nicht immer einfach und vor allem automatisch herleitbar. Deshalb existieren Methoden, die der Erzeugung des Gleichungssystems aus dem elektrischen Netzwerk dienen.

Die Knotenpotentialmethode und das Maschenstromverfahren

Die Knotenpotentialmethode berechnet die Spannungen, die an den Knoten des elektrischen Schaltkreises liegt, durch die Anwendung der Kirchhoffschen Knotenregel. Abbildung 4.6 stellt diesen Vorgang dar. Das resultierende Gleichungssystem

besteht aus $n-1-m$ Gleichungen, mit n = Knotenanzahl und m = Spannungsquellenanzahl. Diese Methode ist einfach anzuwenden, wird jedoch kompliziert, sobald eine oder mehrere der Spannungsquellen nicht geerdet sind. Das genaue Verfahren wird in [94] beschrieben.

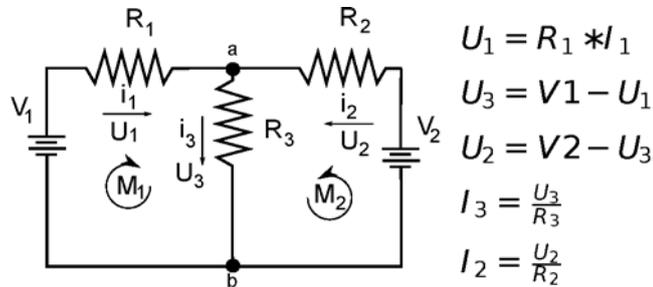


Abbildung 4.7: Beispiel eines elektrischen Netzwerkes mit der Herleitung der Gleichung zur Berechnung des Netzwerkes über das Maschenstromverfahren

Das Maschenstromverfahren bestimmt die Zweigströme in den linear unabhängigen Maschen des elektrisches Netzwerkes, wie in Abbildung 4.7 dargestellt. Mit einer Analyse der vollständigen und der dazu komplementären Bäume im Netzwerk werden die unabhängigen Maschen ermittelt. In [18] wird diese Methode beschrieben. Auf die gefundenen Maschen wird der Kirchhoffsche Maschensatz angewendet, was zu einem Gleichungssystem führt, dessen Lösung die Parameter des Netzwerkes beinhaltet. Ebenso wie bei der Knotenpotentialmethode verursachen auch hier „freie“ Spannungsquellen Probleme. Auch Stromquellen verkomplizieren das Vorgehen. Das automatische Aufstellen der Gleichungen erfordert zudem die komplexe Analyse des Schaltungsnetzwerkes.

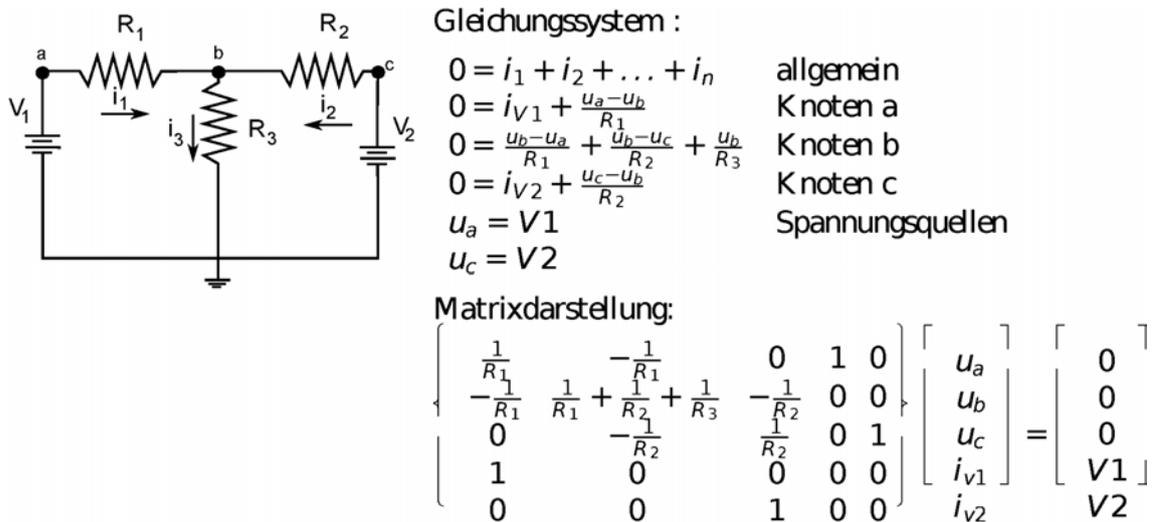


Abbildung 4.8: Beispielanwendung der modifizierte Kostenanalyse

Die modifizierte Knotenanalyse

Eine weitere Möglichkeit, elektronische Netzwerke zu berechnen, ist die modifizierte Knotenanalyse. Sie ist für die automatische Verarbeitung durch ihre gute algorithmische Implementierbarkeit besser geeignet. Jedoch entstehen unter Umständen größere Gleichungssysteme. Das Beispiel in Abbildung 4.8 demonstriert die Anwendung der Regeln der modifizierten Knotenanalyse [32]. Ein Algorithmus ermittelt die Matrix \underline{A} und den Vektor \vec{z} automatisch aus dem gegebenen Netzwerk. Die Lösung der Gleichung $\underline{A}\vec{x} = \vec{z}$ ist numerisch mit erprobten Algorithmen zu berechnen.

Auf diesem Verfahren beruht einer der bekanntesten und weitverbreitetsten Simulationsalgorithmen für die Simulation elektronischer Schaltkreise - der SPICE Algorithmus [60].

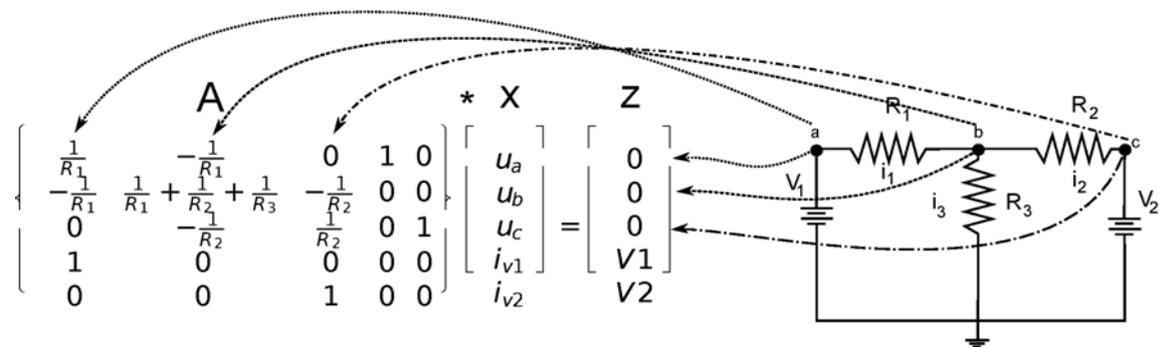


Abbildung 4.9: Zuordnung der Knoten zu den Vektoren und der Matrix

Der Algorithmus ordnet, wie in Abbildung 4.9 gezeigt, den Knoten des elektronischen Schaltkreises Zeilen im Vektor \vec{x} und \vec{z} zu. Ebenfalls sind den Knoten Einträge in der Matrix \underline{A} zugeordnet. Da die Funktionseinheiten des elektronischen Netzwerkes, wie Widerstand, Spule, Kondensator, Spannungs- oder Stromquelle immer zu den jeweils passenden gleichen Mustern in der Matrix führen, ist jeder Funktionseinheit eine Matritzenvorlage zugeordnet. Die Position der Vorlage in der Matrix wird durch die adjazenten Knoten vorgegeben. Dieses Vorgehen ermöglicht eine automatische Herleitung der Matrix und der Vektoren.

Kommen nur lineare Widerstände im Netzwerk vor, führt die Lösung des Gleichungssystems $\underline{A}\vec{x} = \vec{z}$ zu den gesuchten, unbekanntem Parametern des Netzwerkes. Sind jedoch nichtlineare Widerstände enthalten, müssen diese durch eine iterative Berechnung des Netzwerkes linearisiert werden. Kielkowski beschreibt in [60] diesen Vorgang der parallelen Suche der Arbeitspunkte im Netzwerk enthaltener Funktionseinheiten.

Ändert sich der Zustand des Netzwerkes mit der Zeit, beispielsweise durch energiespeichernde Funktionseinheiten wie Spulen oder Kondensatoren, dann muss diese Abhängigkeit durch eine weitere Iteration berechnet werden. Eine Differentialgleichung gibt das zeitabhängige Verhalten dieser Funktionseinheiten an. Die Lösung

dieser Gleichungen erfolgt durch numerische Integration. Dieses Verfahren lässt sich sehr gut in das bisherige iterative Verfahren der Netzwerkberechnung integrieren[60]. Aus den zeitlichen Abhängigkeiten folgt, dass es sich um eine zeitkontinuierliche Simulation handelt, bei der das Ergebnis jedes Simulationsschrittes den Zustand des Netzwerkes zu einem Zeitpunkt beschreibt.

Da, wie festgestellt, elektronische Schaltkreise und mikrofluidische Lab-on-a-Chip Anwendungen als Netzwerke dargestellt werden und die physikalischen Variablen gemeinsamen Grundsätzen und Abhängigkeiten unterliegen, muss die Simulation von tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerken ebenfalls nach einem ähnlichen Muster erfolgen. Insbesondere die modifizierte Knotenanalyse erlaubt eine, für die automatische Berechnung einfach zugängliche, Methode, die sich auf die mikrofluidischen Netzwerke übertragen lässt. Aus den Unterschieden der beiden Modelle lassen sich die Änderungen an dem Simulationsalgorithmus ableiten, um eine schnelle Simulation der tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerke zu ermöglichen. Daher werden diese im folgenden dargestellt.

4.2.4 Unterschiede zum Modell der elektronischen Schaltkreise

Der grundlegende Unterschied zwischen den beiden Modellen ist das transportierte „Medium“. Bei der Elektronik ist es der homogene Strom aus Elektronen, der sich in einem Kreislauf von einer Quelle des Elektronenstroms zu einer Senke bewegt. Dabei ist die physikalische Richtung des Stroms für die Modellbildung unerheblich, da die einzelnen Elektronen keine Auswirkungen auf das Verhalten des Systems haben.

Medium

Einen ganz anderen Stellenwert hat das transportierte „Medium“ bei der tropfenbasierten Mikrofluidik. Dort besteht das transportierte „Medium“ aus den Tropfen- und Separationssegmenten und ist offensichtlich nicht homogen. Der Einfluss auf das Verhalten des Systems ist sehr stark. Deshalb müssen, neben den Veränderungen der Transportparameter, die Positionen der Segmente berechnet werden. Die Positionsveränderungen der Tropfen berechnen sich aus den physikalischen Parametern, die den Stofftransport im Modell beschreiben. Einen großen Einfluss haben die Phasengrenzen auf den hydrodynamischen Widerstand, die Funktion der Operationseinheiten und auf die Transportparameter. Dieser komplexe, in Verbindung mit der Simulation des Systemverhaltens, neue Zusammenhang ändert die Vorgaben für den Simulationsalgorithmus und erfordert damit den Aufbau eines neuen Algorithmus.

Signalgeschwindigkeit

Ebenfalls aus diesem Zusammenhang ergibt sich ein weiterer Unterschied. Elektronische Signale werden mit Lichtgeschwindigkeit übermittelt. Wenn ein Signal,

beispielsweise eine Spannung, an die Eingänge des Schaltkreises angelegt wird, verbreitet sich dessen Wirkung in unmerklicher Zeit durch das ganze Netzwerk. In der tropfenbasierten Mikrofluidik wird ein solches Signal mit der Schallgeschwindigkeit übertragen. Die Signale in Form von Druckänderungen breiten sich demnach deutlich langsamer aus als in der Elektronik. Auch das System aus Pumpen und Kapillaren, das die Flüssigkeiten in das System einbringt, baut einen konstanten Druck bzw. Volumenstromwert, aufgrund der Trägheit der Pumpen bzw. der Elastizität der zuführenden Schläuche erst nach einer gewissen Zeit auf. Daher benötigt das tropfenbasierte mikrofluidische System Zeit, um einen stabilen Arbeitszustand zu erreichen bzw. Veränderungen an den Eingängen zu folgen.

Zusammenhang zwischen Segmenten und hydrodynamischen Widerstand

Die physikalischen Parameter, die den Transport des „Mediums“ beschreiben, haben gemeinsame Wurzeln, wie sich aus dem vorgestellten System von Paynter[86] ableiten lässt. Ihre Berechnung im Modell ändert sich jedoch durch die Existenz und den Einfluss der Phasengrenzen grundlegend.

In der Elektronik genügt es, die Parameter des stromführenden Leiters zu kennen, um mittels des Widerstandes aus der bewegten Ladungsmenge die notwendige Spannung zu errechnen. Da es sich im Allgemeinen um eine lineare Abhängigkeit handelt, ist der elektrische Widerstand mit der allseits bekannten Formel $R_{\text{elek}} = \frac{U}{I}$ für einen stromführenden Leiter zu berechnen.

In der tropfenbasierten Mikrofluidik hängt der hydrodynamische Widerstand eines flüssigkeitsführenden Kanals von der internen Reibung der Flüssigkeiten und der Reibung an der Oberfläche der Kanalwände ab. Die Strömung bestimmt damit den hydrodynamischen Widerstand und ist abhängig von der Segmentierung des Kanals durch Phasengrenzen [73]. Daher sind die Tropfenanzahl, die Position und Krümmung der Phasengrenzen wichtige Eigenschaften, um die physikalischen Parameter des Systems zu ermitteln - eine zentrale Aufgabe des Simulationsalgorithmus. Der Zusammenhang zwischen Druckabfall und Volumenstrom ist im Gegensatz zur Elektronik nicht linear, wie sich aus der Formel des hydrodynamischen Widerstands ergibt, die im Abschnitt „Druckgetriebene tropfenbasierte Mikrofluidik“ in 2. Kapitel beschrieben wird. Daraus folgt, dass die für die Berechnung des elektrischen Widerstands wichtige Abhängigkeit $R_{\text{elek}} = \frac{U}{I}$ bzw. $R_{\text{fluid}} = \frac{\Delta P}{\dot{V}}$ in der tropfenbasierten Mikrofluidik nicht ausreichend ist. Denn der hydrodynamische Widerstand R_{fluid} ist nur durch die komplexe Gleichung zu berechnen, die als Parameter die Eigenschaften der Segmente beinhaltet.

Dies spiegelt sich in den Regeln der Operationseinheiten wieder, die durch die Existenz der Phasengrenzen an den Operationsstrukturen gesteuert werden. Sie bewirken eine Veränderung der Transportparameter. Der Widerstand gegen die Bewegung der Tropfen kann beispielsweise bei einem Verschluss einer Düse durch eine Phasengrenze sehr stark ansteigen, wie links oben in Abbildung 4.10 dargestellt. Die nachfolgenden Flüssigkeiten versuchen einen anderen Weg mit geringerem Wider-

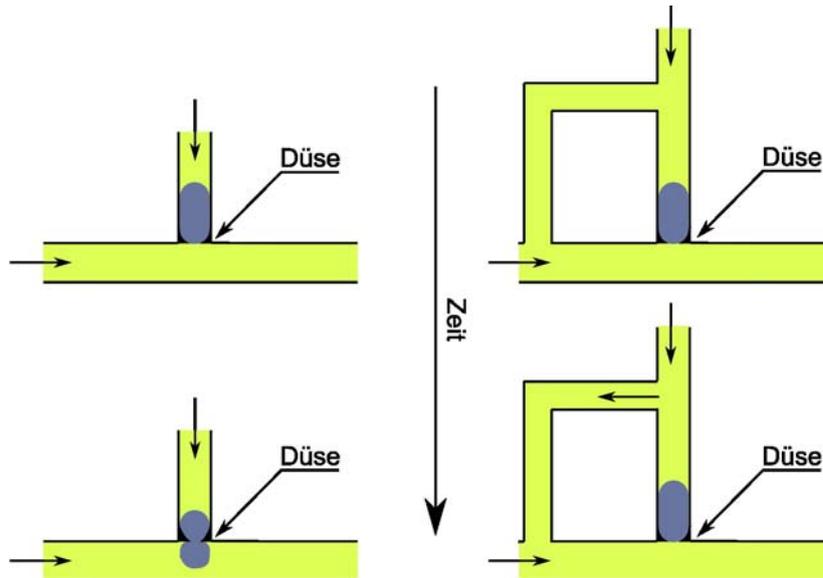


Abbildung 4.10: Durch eine Phasengrenze blockierte Düse; links ohne Bypass, rechts mit der Möglichkeit für folgende Fluide auszuweichen

stand zu gehen. Gibt es einen solchen Weg im System nicht, so steigt der Druck an der Düse an. Ist die Energie, die durch den steigenden Druck erzeugt wird, größer als die Energie, die eine Phasengrenze dem Durchbruch durch die Düse entgegensetzt, wird der Tropfen durch die Düse bewegt und die „normalen“ Transportparameter gelten wieder. Abbildung 4.10 zeigt diese Situation und die möglichen Folgen, je nach Systemaufbau. Vorgänge, die durch die Phasengrenzen gesteuert werden, ermöglichen selbstkontrollierende Operationseinheiten. In der Elektronik gibt es keine solchen Bauelemente, da der Elektronenstrom homogen ist. Die Steuerung erfolgt daher nicht über das Vorkommen, die Anzahl und den Eigenschaften der einzelnen Elektronen in den Leitern von und zu den elektronischen Operationseinheiten. Dieser Unterschied muss daher in die Simulationmethode für die tropfenbasierte Mikrofluidik integriert werden.

Aus diesen Gründen kann das Konzept der Ersatzschaltbilder, wie es für viele physikalische Vorgänge genutzt wird, für die tropfenbasierte Mikrofluidik nicht angewendet werden. Die Segmentfolge als strukturierte Transportgröße ist nicht im Modell der elektronischen Netzwerke enthalten. So lässt sich beispielsweise das tropfenabhängige Verhalten der Operationseinheiten nicht modellieren oder der hydrodynamische Widerstand abhängig von der Anzahl und der Position der Tropfen berechnen.

Funktion der Operationseinheiten

Operationseinheiten dienen jedoch nicht nur der Reaktion auf Segmente durch das Verändern der physikalischen Variablen für den Transport von Flüssigkeiten im

System. Ihre Aufgabe ist es, die Flüssigkeiten im System und damit die Tropfen zu manipulieren. Die Manipulation beginnt mit dem Einbringen und Entfernen von Flüssigkeiten in das System. Weitere Manipulationen wie das Teilen oder Zusammenfügen von Tropfen sind grundlegende Operationen der tropfenbasierten Mikrofluidik und müssen daher vom Simulationsalgorithmus ebenfalls entsprechend ihres Modells unterstützt werden. Das bedeutet, dass die Eigenschaften der Segmente wie Volumen, Flüssigkeitsart oder Position im System zu jedem Zeitpunkt berechnet bzw. verfügbar sein müssen. Die Simulation von elektronischen Schaltkreisen sieht eine solche Verfolgung und Veränderung von Systemobjekten nicht vor.

Diese Unterschiede führen zu einem neuen Algorithmus, der tropfenbasierte mikrofluidische Systeme simuliert. Seine Grundlage sind die Gemeinsamkeiten der Elektronik und Mikrofluidik. Die Anwendung dieser Gemeinsamkeiten stehen im Mittelpunkt des nächsten Abschnittes, der sich mit der Übertragung der Prinzipien der Simulation elektronischer Netzwerke auf die tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerke befasst. Darauf aufbauend werden Lösungen für die hier festgestellten Unterschiede hinzugefügt. Das führt zu dem neuen Simulationsalgorithmus, der es erstmals erlaubt, tropfenbasierte mikrofluidische Lab-on-a-Chip-Systeme mit einem vertretbaren Zeitaufwand zu simulieren.

4.2.5 Knotenanalyse für tropfenbasierte mikrofluidische Netzwerke

Die Gemeinsamkeiten von elektronischen Netzwerken und tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerken erlauben es, die modifizierte Knotenanalyse als Simulationsverfahren auf die mikrofluidischen Netzwerke zu übertragen. Jedoch muss vor allem die Beziehung zwischen den Segmenten und dem hydrodynamischen Widerstand integriert werden. Dies spiegelt sich bei der automatischen Erzeugung der Matrizen und Vektoren wieder. Denn sie beschreiben den Zustand und die Struktur des Systems und ermöglichen die Berechnung der physikalischen Parameter an jeder Stelle des Netzwerkes. Die modifizierte Knotenanalyse ist ein bedeutender Teil des neuen Algorithmus für die Simulation tropfenbasierter mikrofluidischer Lab-on-a-Chip-Anwendungen.

Die modifizierte Knotenanalyse - die Methode, auf der der Simulationsalgorithmus SPICE [81, 82] für elektronische Schaltkreise basiert, dient zur Berechnung des stationären Zustands eines elektronischen Netzwerkes. Der SPICE-Algorithmus ist in [109, 60] detailliert beschrieben.

Für die Knotenanalyse ist ein Netzwerk notwendig, das aus Knoten und deren Verbindungen besteht. Die Knotenanalyse erzeugt das Gleichungssystem, dessen Lösung den Parameter Volumenstrom \dot{V} für jeden Kanal des Netzwerkes enthält. Jene Größe also, die beschreibt, wie die Segmente in den Kanälen in Abhängigkeit von der Zeit ihre Position verändern.

Für die Knoten des Netzwerkes enthält die Lösung den Parameter Druck P , der die

Bewegung des transportierten Stoffes initiiert, also der entsprechend der Spannung U ein bestimmtes Potenzial für eine Bewegung innehält.

An jedem Knoten, der einen Punkt im Netzwerk repräsentiert, können nicht zwei verschiedene Potentiale herrschen. Im tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerk trifft dies auf die Operationseinheiten im Allgemeinen zu. Sie repräsentieren einen Punkt, an dem sich mehrere Kanäle treffen. Eine Ausnahme kann durch Phasengrenzen an Düsenstrukturen, also den Enden des Kanals zur Operationseinheit hin, entstehen. Wenn beispielsweise eine Phasengrenze eine Düse blockiert, herrscht dort ein höherer Druck. Um diese Funktionalität in die Knotenanalyse zu integrieren, müssen Anpassungen an dem System erfolgen, die weiter unten detailliert beschrieben werden. In dem aufgestellten Gleichungssystem integriert die Knotenanalyse Funktionselemente, die sich auf den Verbindungen zwischen den Knoten befinden. Diese kommen im Modell der tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerke nicht vor. Jedoch erzeugen die in den Kanälen enthaltenen Segmente hydrodynamische Widerstände. Daher hat jede Verbindung zwischen den Knoten einen oder mehrere hydrodynamische Funktionseinheiten.

Entsprechend den elektrischen Kapazitäten und Induktivitäten können nach der oben erläuterten Analogie zwischen Elektronik und Mikrofluidik, äquivalent hydrodynamische Kapazitäten und die Trägheit von Flüssigkeiten in die Berechnung des Netzwerkes mit eingebunden werden. Diese Funktionseinheiten zeichnen sich durch eine energiespeichernde und damit zeitabhängige Funktionsweise aus. Diese drückt sich in einer entsprechenden Differentialgleichung zur Berechnung der physikalischen Parameter aus. Für die hydrodynamische Kapazität gilt die folgende Gleichung:

$$V(t) = C_{fluid} * \frac{dP}{dt} \quad (4.11)$$

Um diese Effekte in die Berechnung mit einbinden zu können muss eine numerische Integration [60] als zusätzlicher Schritt innerhalb des Simulationsalgorithmus, der die Knotenanalyse implementiert, erfolgen.

Aus den im Abschnitt Unterabschnitt 2.3.1 beschriebenen Bedingungen des mikrofluidischen Netzwerkes geht hervor, dass die Trägheit der Flüssigkeiten in mikrofluidischen Systemen, wie sie bei tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Anwendungen vorkommen, vernachlässigbar ist, so dass die hydrodynamische Induktivität nicht implementiert werden muss. Die hydrodynamische Kapazität besteht in der Praxis aus kompressiblen Fluiden im mikrofluidischen System. Diese führen meist zu ungewollten pulsieren des Volumenstroms und sind daher bei der Anwendung von Lab-on-a-Chip-Systemen zu vermeiden. Gezielt eingesetzt, können sie zur Stabilisierung des Systems verwendet werden. Jedoch gibt es für diesen Anwendungsfall noch nicht genug experimentelle Daten und keine mikrofluidische Funktionseinheit, die eine hydrodynamische Kapazität verlangt. Deshalb ist eine Implementation der hydrodynamischen Kapazität für die Simulation der tropfenbasierten Mikrofluidik in Hinblick auf die Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Anwendungen noch nicht notwendig.

Eine Erweiterung des Simulationsalgorithmus ist jedoch aufgrund der, durch die modifizierte Knotenanalyse gegebenen Möglichkeiten, realisierbar.

Die Kirchhoffschen Regeln für die elektrischen Netzwerke können für die mikrofluidischen Netzwerke ebenso angewandt werden. Beispielsweise gilt der Knotenpunktsatz:

„In einem Knotenpunkt eines elektrischen Netzwerkes ist die Summe der zufließenden Ströme gleich der Summe der abfließenden Ströme.“

Dafür muss die entsprechende mikrofluidische Terminologie angewandt werden. Demnach ist das Volumenstrom, der in einen Knotenpunkt einfließt gleich dem Volumenstrom, der den Knotenpunkt verlässt.

Auf dieser Basis können die speziellen Eigenschaften der tropfenbasierten Mikrofluidik integriert werden.

4.2.6 Das Simulationsmodell

Wie die vorherigen Überlegungen nahe legen, ist das Modell der mikrofluidischen Netzwerke nicht direkt für die modifizierte Knotenanalyse geeignet. Es bildet jedoch eine gute Basis, um die Effekte der Segmente und der Operationseinheiten auf die Simulation zu übertragen. Deshalb wird aus dem tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerk ein Simulationsnetzwerk abgeleitet. Der statische Zustand dieses Simulationsnetzwerkes kann von der Knotenanalyse als Gleichungssystem erfasst und berechnet werden. Aufbauend auf den so gewonnenen Informationen kann die Dynamik des Systems simuliert werden. Die Simulation der Dynamik eines mikrofluidischen Netzwerkes mithilfe eines Simulationsnetzwerkes erfordert die Einführung einer Zeitschrittgröße. Der Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes unterliegt einer ständigen Änderung. Diese wird durch die Segmente in dem Netzwerk und ihren Einfluss auf die physikalischen Parameter erzeugt. Da das Simulationsnetzwerk, als Grundlage für die Berechnung der physikalischen Parameter, nur einen aktuellen Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes repräsentiert, muss es an Änderungen angepasst werden. Diese Anpassungen erfolgen immer dann, wenn sich der Zustand so ändert, dass die Grundlagen für die Berechnung der physikalischen Parameter ändern. Die Zeitspanne zwischen diesen Änderungen wird im folgenden als Zeitschritt bezeichnet. Er bestimmt den Abstand der Zeitpunkte für die neue Werte für die physikalischen Parameter und das Verhalten der Segmente berechnet wird. Dazu muss jeweils ein neues Simulationsnetzwerk aufgebaut werden.

Objekte des Simulationsnetzwerkes

Das Simulationsmodell ist ähnlich dem mikrofluidischen Netzwerk aufgebaut, unterscheidet sich aufgrund der Anpassungen an den Lösungsalgorithmus jedoch an wichtigen Stellen.

Es besteht aus



Abbildung 4.11: Objekte des Simulationsnetzwerkes

- Knoten
- Verbindungen zwischen den Knoten
- Operationseinheiten auf den Verbindungen

Abbildung 4.11 zeigt die verschiedenen Objekte des Simulationsnetzwerkes. Die *Knoten* sind die Elemente, an denen die Drücke berechnet werden. Sie sind die Schnittpunkte der Verbindungen, eine weitere Funktion haben sie nicht. Zwischen zwei Knoten können sich miteinander verbundene *Funktionseinheiten* befinden. Diese werden durch die sonst funktionslosen *Verbindungen* miteinander in Beziehung gesetzt. Diese Funktionseinheiten sind

- der hydrodynamische Widerstand
- die Flüssigkeitsquellen und -senken

wie Abbildung 4.11 darstellt.

Die Flüssigkeitsquellen und -senken stellen eine Besonderheit dar, denn sie sind gleichzeitig Knoten und Funktionseinheit. Ihre Funktion im Simulationsnetzwerk besteht in der Übergabe der vom Benutzer vorgegebenen Parameter.

Übertragung des mikrofluidischen Netzwerkes in ein Simulationsnetzwerk

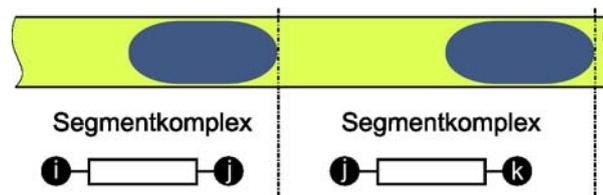


Abbildung 4.12: Transformation eines Segmentkomplexes in hydrodynamische Widerstände eines Simulationsnetzwerkes

Der *hydrodynamische Widerstand* wird durch den Einfluss eines Segmentkomplexes oder eines mit Flüssigkeit gefüllten Kanals erzeugt. Abbildung 4.12 zeigt diesen Zusammenhang. Handelt es sich um einen Segmentkomplex, so wird der Widerstand nach der Gleichung des Modells berechnet, die im Abschnitt „Tropfenbasierte

Mikrofluidik“ des zweiten Kapitels vorgestellt wird. Ist der Kanal mit einem Segment gefüllt, so wird der hydrodynamische Widerstand durch die bekannte Gleichung von Hagen-Poiseuille [51] berechnet. Diese Information muss der Widerstand für seine Berechnung während der Simulation mitbringen.

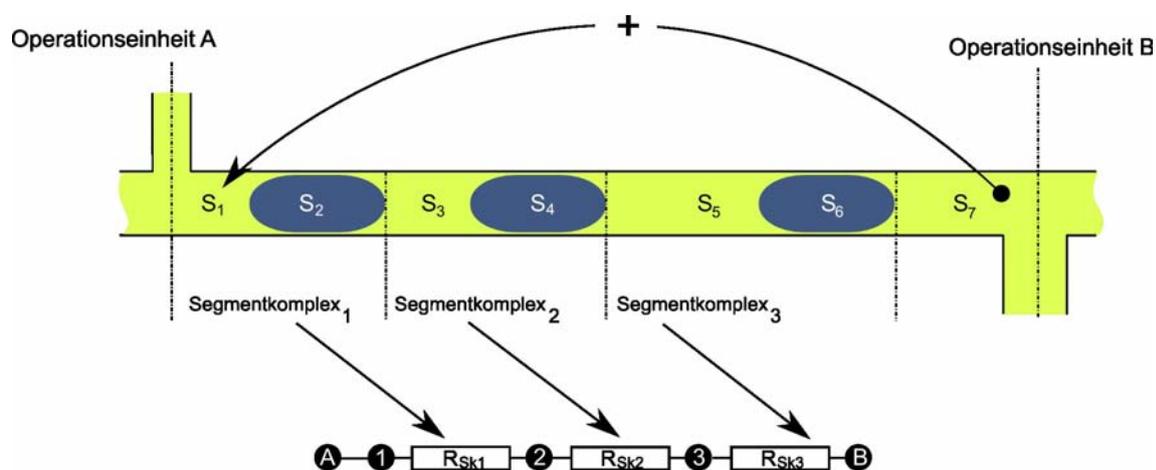


Abbildung 4.13: Erzeugung der Widerstände des Simulationsnetzwerkes (unten) aus dem Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes (oben)

Die *Fluidquellen bzw. -senken* erzeugen die Flüssigkeiten, die das mikrofluidische System prozessiert. Sie ermöglichen dem Anwender, dem Netzwerk Volumenstrom- oder Druckwerte vorzugeben. Für das Simulationsnetzwerk sind alle Quellen und Senken mit dem Nullpotential, das eine der Senken bereitstellt, virtuell verbunden. Denn die Knotenanalyse verlangt nach geschlossenen Netzwerken. Virtuell bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Verbindungen in der Matrixnotation implizit enthalten sind.

Abbildung 4.13 zeigt die Auswirkungen mehrerer Segmentkomplexe innerhalb eines Kanals auf das Simulationsnetzwerk. Entsprechend der Segmentkomplexe im mikrofluidischen Netzwerk werden sie zu einer Kette von Widerständen kombiniert. Diese werden nach einer Vorschrift erzeugt, die in Abbildung 4.14 dargestellt ist.

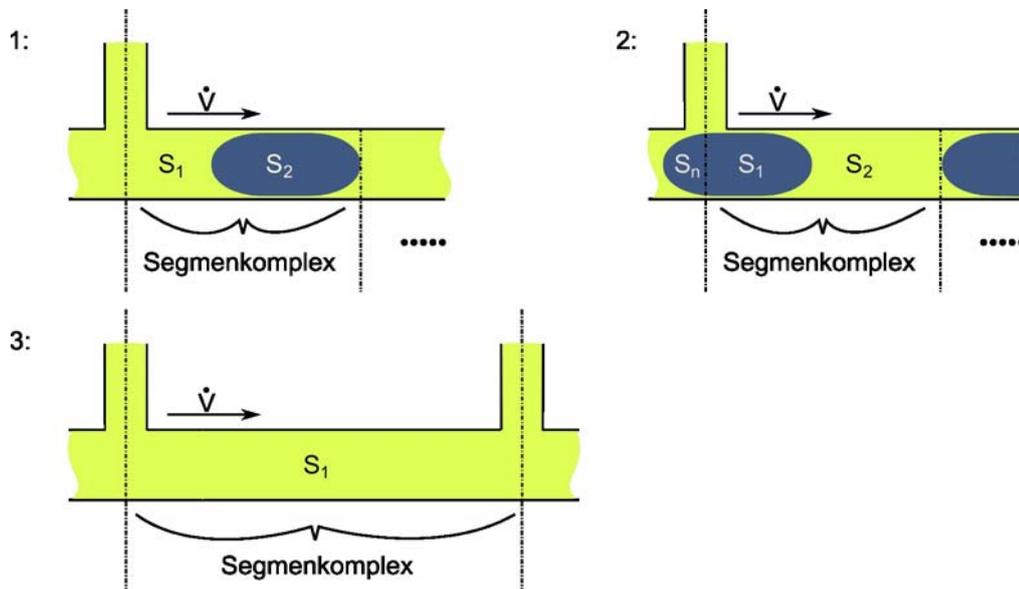


Abbildung 4.14: Bildung von Segmentkomplexen; 1: Segmentkomplexbildung beginnend mit einem Separationssegment; 2: beginnend mit einem Tropfensegment; 3: ohne Segmente

Segmentkomplexe Beginnend mit dem ersten Segment des Kanals werden die Segmentkomplexe aus Tropfensegment und Separationssegment gebildet. Da der Kanal zwei mögliche Startpunkte für diesen Prozess besitzt, ist festgelegt, dass sich das erste Segment an dem Ort befindet an dem ein größerer Druck herrscht. Also dem Ende des Kanals, von dem aus sich die Segmente mit verstreichender Zeit entfernen. Kommt nur eine Flüssigkeitsart im Kanal vor, wird ein Segmentkomplex gebildet, der aus einem kanalausfüllenden Segment besteht. Dessen hydrodynamischer Widerstand berechnet sich nach der Gleichung von Hagen-Poiseuille.

Ist genau ein Tropfensegment im Kanal enthalten, so bildet das Tropfensegment einen Teil des Segmentkomplexes, der andere Teil wird durch die beiden übrigen Separationssegmente gebildet. Ihr Volumen wird zu einem Separationssegment innerhalb des Segmentkomplexes zusammengefasst.

Bei mehr als einem Tropfensegment in einem Kanal bilden zwei aufeinanderfolgende Segmente einen Segmentkomplex, beginnend mit dem ersten Segment. Da beide Segmentarten immer aufeinander folgen ist sichergestellt, dass ein Segmentkomplex immer aus einem Tropfen und einem Separationssegment besteht. Für den Fall, dass die Anzahl der Segmente ungerade ist, bleibt am Ende dieses Vorgangs ein Segment übrig. Dieses Segment wird zu dem ersten Segmentkomplex hinzugefügt, wie

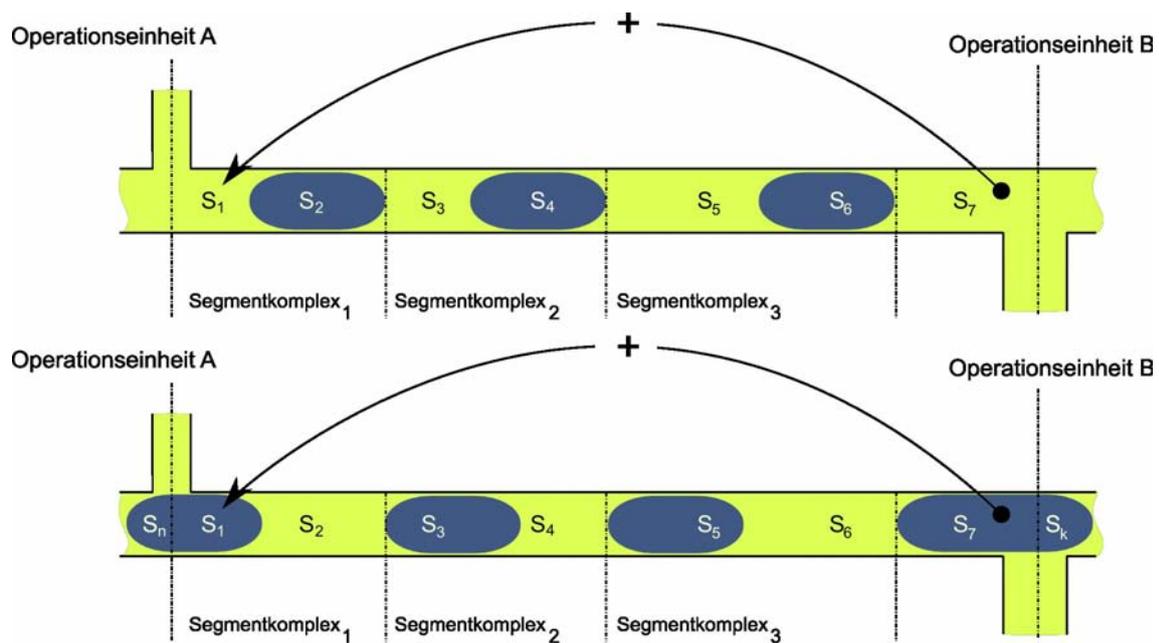


Abbildung 4.15: Umgang mit ungerader Anzahl von Segmenten; das nicht zuordenbare Segment wird dem ersten Segment hinzugefügt

Abbildung 4.15 zeigt. Dies ist notwendig, da die Kanäle „künstliche“ Grenzen durch ihren Anfang und ihr Ende erzeugen. In der Realität können Segmente durch eine Operationseinheit hindurchgehen. Im Modell ist dies nicht vorgesehen, da es zu Uneindeutigkeiten führen würde, wie Abbildung 4.16 verdeutlicht und die Werte der physikalischen Parameter immer am Knotenpunkt bzw. an der Operationseinheit verfügbar sein müssen.

Die so erzeugte Widerstandskette kann um ein oder mehrere weitere Operationseinheiten des Simulationsnetzwerkes ergänzt werden.

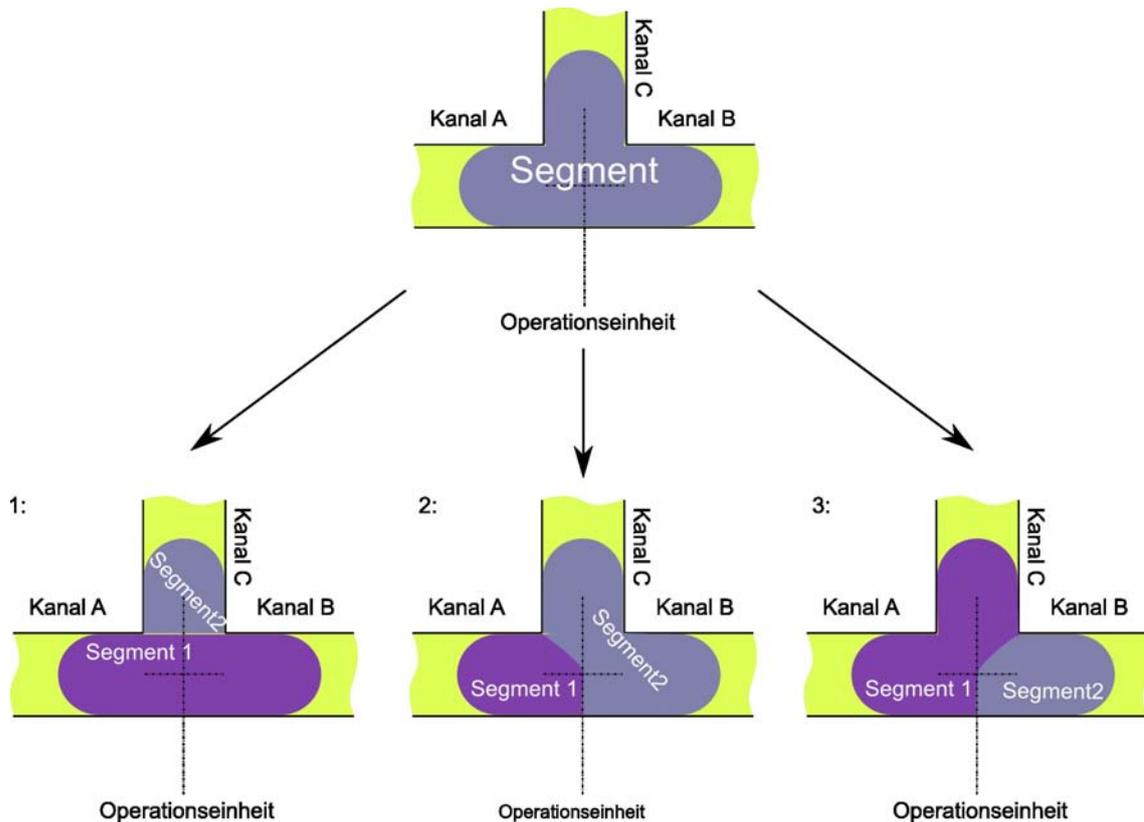


Abbildung 4.16: Uneindeutige Zuordnung der Segmente bei Durchgang durch ein Operationselement; Oben: die Situation; Unten: 1,2,3 die gleichwertigen Möglichkeiten der Segmentvolumenverteilung auf die Kanäle

Operationseinheiten Auch die Funktionsweise der mikrofluidischen Operationseinheiten wird über die Operationseinheiten des Simulationsnetzwerkes gesteuert. Folgt aus der Funktionsregel der mikrofluidischen Operationseinheit beispielsweise, dass der Kanal durch eine Phasengrenze an einer Düse der Operationseinheit blockiert wird, so wird nach der Operationseinheit ein entsprechender Widerstand zum Simulationsnetzwerk hinzugefügt. Dieser bewirkt, dass die physikalischen Transportparameter an anderer Stelle im Netzwerk so berechnet werden, dass sich die Flüssigkeit einen anderen Weg sucht oder der Druckabfall zur Düse entsprechend steigt, wie Abbildung 4.10 graphisch darstellt. Ob der Druck ausreicht, um den Widerstand der Phasengrenze zu überwinden, muss vom Simulationsalgorithmus ausgewertet werden. Ein solcher Durchbruch führt zu einer neuen Situation und einem neuen Simulationsnetzwerk. Daraus folgt eine Neuberechnung des gesamten Systems.

Zwischen den Operationseinheiten des Simulationsnetzwerkes befinden sich Knoten, für die die physikalischen Transportparameter bestimmt werden. Damit enthält das Ergebnis der Berechnung für jeden Segmentkomplex den Druckabfall ΔP und damit den hydrodynamischen Widerstand R_{fluid} . Zusätzlich zu den Knoten der Segmentkomplexe werden die Operationseinheiten des mikrofluidischen Netzwerkes zu

Knoten umgewandelt. Abbildung 4.17 zeigt den Zusammenhang zwischen den Operationseinheiten des mikrofluidischen Netzwerkes und den Knoten sowie Operationseinheiten des Simulationsnetzwerkes. Die mikrofluidischen Operationseinheiten bekommen Knoten im Simulationsnetzwerk zugewiesen. Ebenso wie die Segmentkomplexe in den Kanälen. Jeder Segmentkomplex verursacht zudem einen hydrodynamischen Widerstand.

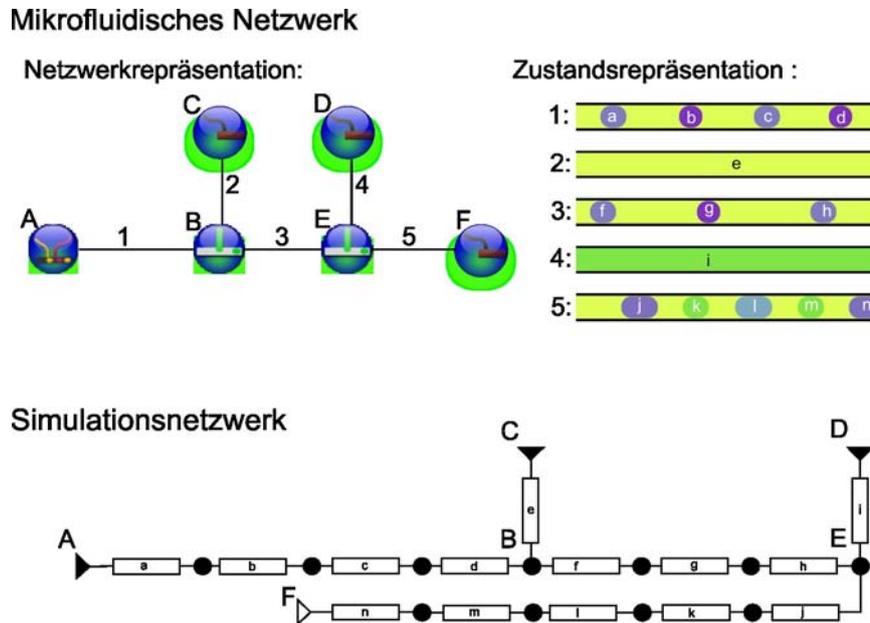


Abbildung 4.17: Gegenüberstellung von einem mikrofluidischen Netzwerk und dem daraus abgeleiteten Simulationsnetzwerk

Mit diesen Regeln erfolgt die automatische Abbildung des Zustands des mikrofluidischen Netzwerkes auf ein Simulationsnetzwerk, das der Knotenanalyse zugänglich ist. Abbildung 4.18 zeigt die Übersetzung der Operationseinheiten des Simulationsnetzwerkes in Matrixvorlagen. Damit ist eine automatische Erzeugung des Gleichungssystems in Form der Gleichung $\underline{A}\vec{x} = \vec{z}$ möglich. Das Ergebnis der Lösung dieses Gleichungssystems enthält die Werte der physikalischen Parameter an jedem Punkt im Netzwerk. Auf diesen Werten basieren die Bewegungen der Segmente im Netzwerk. Damit sind die Grundlagen für die Berechnung der physikalischen Parameter des mikrofluidischen Netzwerkes gegeben.

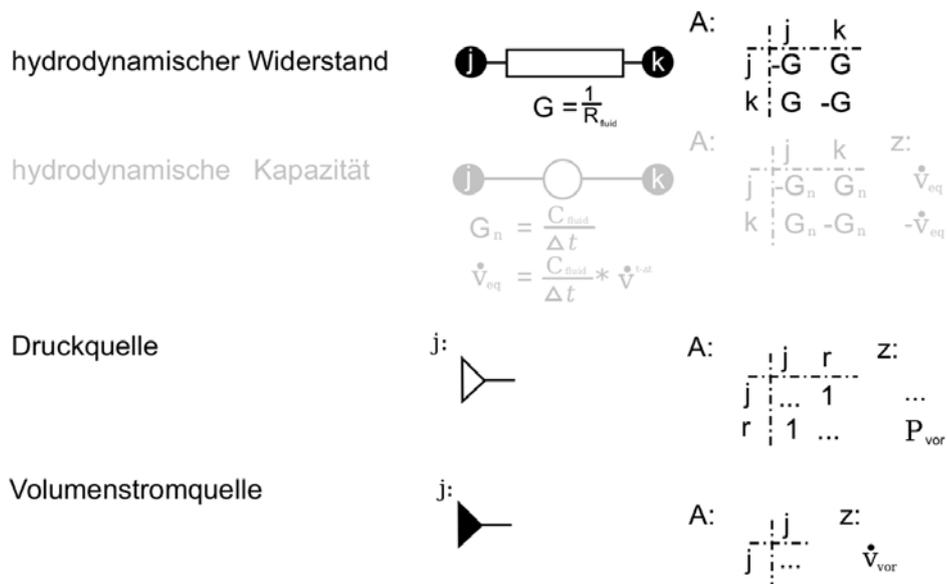


Abbildung 4.18: Matrixvorlagen für die Simulationsnetzwerkobjekte

4.2.7 Regeln der mikrofluidischen Operationseinheiten

Die Strukturen für das Prozessieren der Segmente in einem mikrofluidischen Kanalnetzwerk werden durch die mikrofluidischen Operationseinheiten abstrahiert. Ihr Verhalten richtet sich daher nach dem beobachtbaren und gewünschten Verhalten der äquivalenten Strukturen auf dem mikrofluidischen Chip. Die Abstraktion des Verhaltens wird durch eine Menge von Regeln realisiert. Für das Verständnis der Operationseinheit und des mikrofluidischen Netzwerkes durch den Anwender und den Entwickler ist eine semiformale Definition der Regeln notwendig. Für den Simulationsalgorithmus hingegen wird eine formale Beschreibung der Regeln benötigt. Sie bildet die Verhaltensmöglichkeiten der Flüssigkeiten an der zugrundeliegenden Struktur ab.

Semiformale Beschreibung

Die semiformale Beschreibung enthält die Art und Weise, wie die Segmente prozessiert werden. Sie gehört zu der Beschreibung der mikrofluidischen Operationseinheit und beschreibt in Worten, welche Fälle auftreten können und wie die Segmente durch die Struktur verändert werden. Damit schafft diese Spezifikation für den Anwender und Entwickler Klarheit über die Funktion. Damit haben sie die gleiche gesicherte Ausgangsbasis für das Verständnis der mikrofluidischen Operationen auf dem Chip.

Formale Beschreibung

Die formale Beschreibung der Regeln ist vor allem für die Simulation des Verhaltens der Segmente im tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-System von Bedeutung. Für den Menschen ist sie, aufgrund der vielen Details, schwerer verständlich. Sie enthält systematisch alle Fälle, wie die Segmente an einer Operationseinheit prozessiert werden könnten.

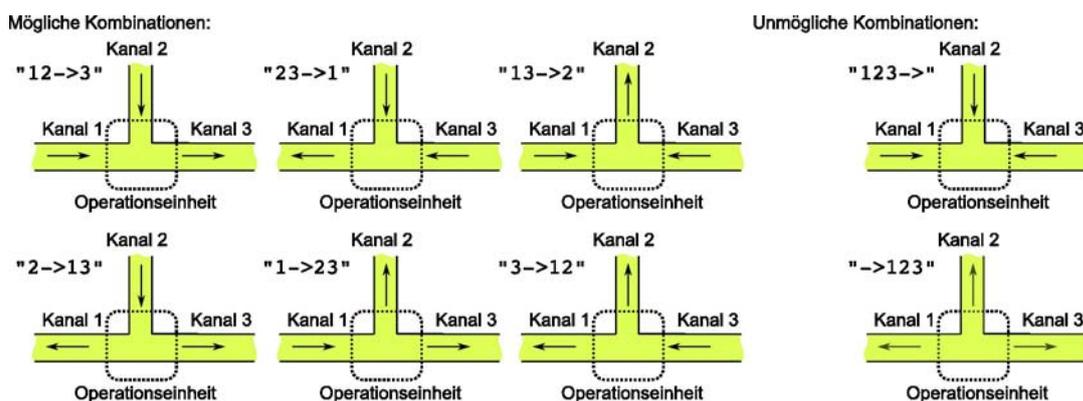


Abbildung 4.19: Kombinationen, die sich durch die Richtung des Volumenflusses an einer Operationseinheit mit 3 Kanälen ergeben.

Diese Fälle zeichnen sich durch die Richtung der Volumenströme in den angeordneten Kanälen und durch die Flüssigkeiten in diesen Kanälen aus. Jeder Fall beschreibt eine Situation und die Konsequenzen, die sich für die Flüssigkeiten in den Kanälen ergeben. Durch die Volumenstromrichtungen in den Kanälen ergeben sich $K_{Richtungen} = 2^n - 2$ Kombinationen. 2^n Kombinationen sind theoretisch möglich, 2 dieser Kombinationen können jedoch nie auftreten und müssen daher nicht betrachtet werden. Für eine Operationseinheit mit 3 angeordneten Kanälen zeigt Abbildung 4.20 die Möglichkeiten. Im dargestellten Beispiel können $K_{Richtungen} = 2^3 - 2 = 6$ Kombinationen auftreten.

Weiterhin unterscheiden sich die Fälle durch die Flüssigkeiten, die in den Kanälen enthalten sind und an die Operationseinheit angrenzen. Befinden sich zwei nicht miteinander mischbare Flüssigkeiten an den Grenzen der Kanäle zur Operationseinheit, bildet sich eine Phasengrenze zwischen ihnen aus. Die Eigenschaften der jeweiligen Funktionsstruktur, die jeder Operationseinheit zugrundeliegt, in Kombination mit der Phasengrenze, bestimmt das Verhalten des Segmentes. Durch die Verwendung dieser Möglichkeiten für die Auswahl der Verhaltensregel, kann der Einfluss der Segmente über die Kombinationen der Flüssigkeiten in den Kanälen in die Regeln integriert werden. Da es für die Interaktion der verschiedenen Flüssigkeiten genau 2 Möglichkeiten gibt - mischbar und nicht mischbar, gibt es bei n Kanälen $K_{fluide} = 2^n$ Kombinationen, die verschiedenes Verhalten auslösen können. In Abbildung 4.20 sind diese Kombinationen für eine Operationseinheit mit 3 angeordneten Kanälen dargestellt. Es ergeben sich $K_{fluide} = 2^3 = 8$ Möglichkeiten.

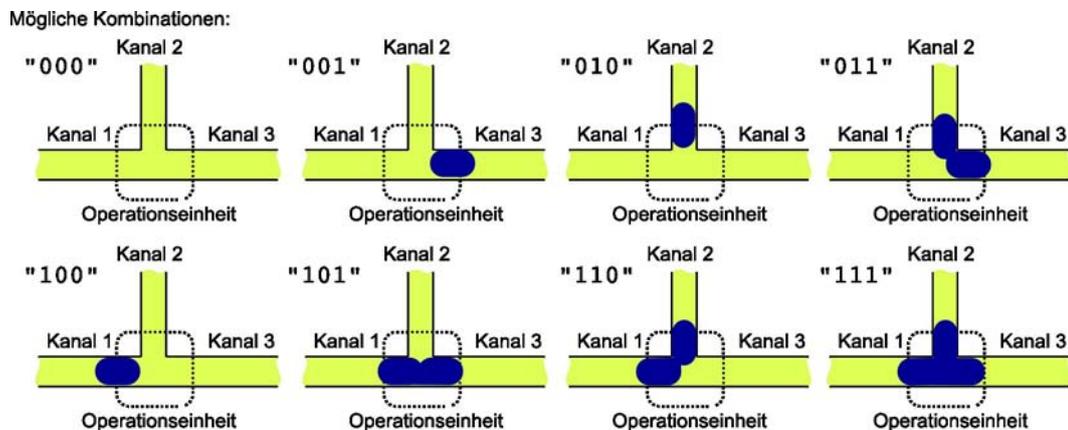


Abbildung 4.20: Kombinationen, die sich durch die verschiedenen Flüssigkeiten für eine Operationseinheit mit 3 Kanälen ergeben.

Die Regeln werden je nach Situation ausgeführt. Eine Situation ist durch die Kombination der Volumenflussrichtungen und der Phasengrenzen an den Kanalenden zur Operationseinheit definiert. Trifft eine Situation zu wird eine Regel ausgeführt, die durch eine formelle Beschreibungssprache definiert ist. Die Regeln ergeben sich aus

dem beobachtbaren oder intentional festgelegten Verhalten der Segmente an einer Funktionsstruktur auf dem Chip, die das Vorbild für die Operationseinheit ist. Eine Regel kann die Berechnung der physikalischen Parameter des mikrofluidischen Netzwerkes beeinflussen sowie die Verarbeitung der Flüssigkeiten, die in den Kanälen enthalten sind und an die Operationseinheit angrenzen. Die Gesamtheit aller Regeln wird zu der Regelmenge der Operationseinheit zusammengefasst. Diese wird in einer Tabelle abgelegt, wie Abbildung 4.21 für eine Operationseinheit mit 3 Kanälen zeigt.

Die verschiedenen Kombinationen der Flüssigkeitsarten, bzw. die Ausbildung von Phasengrenzen in den Kanälen, können bei jeder Volumenstromrichtung vorkommen. Daher existieren für jede Richtungskombination 2^n Regeln für die verschiedenen Kombinationen der Flüssigkeiten in dem Kanal. Daraus ergibt sich die Gesamtzahl der Regeln für eine Operationseinheit mit n Kanälen zu $K = K_{fluide} * K_{Richtungen} = 2^n * (2^n - 2) = 2^{2n} - 2^{n+1}$. In Abbildung 4.21 ist die sich ergebende Regeltabelle für eine Operationseinheit mit 3 Kanälen dargestellt. Es ergeben sich

Richtung Phasengrenzen	12->3	23->1	13->1	2->13	1->23	3->12
000						
001						
010						
011						
100						
101						
110						
111						

Abbildung 4.21: Regeltabelle für eine Operationseinheit mit 3 angeschlossenen Kanälen

für diese Operationseinheit $2^{2*3} - 2^4 = 48$ Regeln. Diese beschreiben die Reaktion der Operationseinheit auf alle möglichen Situationen, die während ihres Einsatzes vorkommen können. Diese Regeln werden formell in einer Beschreibungssprache abgelegt, die weiter unten beschrieben wird. Durch die komplette Abdeckung aller Situationen ist sichergestellt, dass die Operationseinheit genau die Funktion ausführt, für die sie geschaffen ist.

Da die Spezifikation der Regeln vor allem für den Einsatz im Simulationsalgorithmus vorgesehen ist, muss sie für den Computer verständlich und damit formal sein. Durch das systematische Abdecken aller Situationen mit einer Regel können diese übersichtlich gehalten werden. Abbildung 4.22 zeigt die syntaktische Definition der Sprache.

```

Regel = { Operation , [ " , " ] };
Operation = [ PVerhalten , " | " ] , SVerhalten ;
PVerhalten = Operand , Operationscode , Operand , { Operand } ;
SVerhalten = [ Bedingung , ":" , Aktion , ":" ] , Aktion ;
Bedingung = Operand , "?" , Operand ;
Aktion = Operand , Operationscode , Operand , Operand , { Operand } ;
Operand = Identifizier ;
Operationscode = Identifizier ;
Identifizierer = Buchstabe | Zahl ;

```

Abbildung 4.22: Syntaktische Definition der Beschreibungssprache für die Regeln

Jede Regel, die nach diesem Schema aufgebaut ist, enthält die Verhaltensbeschreibung für die Operationseinheit für eine Situation. Diese kann aus mehreren Operationen bestehen. Sie bestehen aus einer möglichen Beeinflussung der physikalischen Parameter, das durch den Ausdruck „*PVerhalten*“ definiert ist und der Verarbeitung der Segmente, das durch den Ausdruck „*SVerhalten*“ beschrieben ist. Beide werden in einer Operation kombiniert, da sie voneinander abhängig sein können.

Bei der Auswertung der Regeln für eine Situation werden die Operationen unabhängig voneinander ausgeführt. Der Algorithmus erkennt die anstehende Operation aus dem *Operationscode* und führt diese mit den gegebenen Operanden als Parameter aus. Dabei kann er auf Informationen über die beteiligten Flüssigkeiten und Kanäle zurückgreifen. Auch der Status der Operationseinheit kann ausgelesen oder gesetzt werden.

Der Ausdruck, der das Segmentverhalten beschreibt (*SVerhalten*) kann mit einer Bedingung beginnen. Diese bezieht sich auf die Eigenschaften der Segmente, die an die Operationseinheit angrenzen. Bestimmt wird die Bedingung durch die Operanden. Wenn die Bedingung erfüllt ist, so wird die erste Aktion ausgeführt. Im anderen Falle die zweite Aktion. Aus diesen drei Teilen besteht die Beschreibung der Segmentmanipulation (*SVerhalten*), wenn es durch eine Bedingung gesteuert wird. Ein Beispiel ist die Injektor-Bedingung „1?I:2T13:3+10,2+11“. Sie ist im zweiten Operanden der Bedingung durch ein „I“ codiert und wird bei der Erzeugung von Tropfensegmenten an der Injektorstelle eingesetzt. Der neue Tropfen erhält während dieses Prozesses ein definiertes Volumen, das aus den Parametern der Operationseinheit abgeleitet wird. Ist das Volumen des entstehenden Tropfen kleiner als dieser Wert, so bleibt das Tropfensegment das erste Segment in dem Kanal. Die Separationsflüssigkeit, die aus dem anderen Kanal einströmt, wird hinter dem entstehenden Tropfen eingefügt. Dies bewirkt die erste Aktion „2T13“. Wenn das Volumen des Tropfen den Wert für den Abriss erreicht hat, wird die zweite Aktion „3+10,2+11“ aktiv. Sie trennt das Tropfensegment ab, so dass der neue Tropfen weiterfließen kann.

Ein *SVerhalten* kann auch ohne Bedingung ausgeführt werden. In diesem Fall besteht es aus nur einer Aktion. Aktionen bestehen aus mindestens 3 *Operanden* und

einem *Operationscode*. Ein Beispiel ist „1+30“. Es besteht aus den Operanden 1, 3 und 0. Die Art der Operation gibt das Zeichen „+“ an und bestimmt damit die Bedeutung der Operanden. Für den Operationscode „+“ ist die „1“ der Quellkanal, die „3“ der Zielkanal und die „0“ bestimmt die verwendete Flüssigkeit bei der Transportoperation.

Der Operationscode löst die Verarbeitungsschritte im Algorithmus für die Segmentmanipulation aus. Diese Schritte ergeben sich aus dem beobachteten Verhalten und den Implementierungsdetails der „virtuellen“ Segmente. Jeder Operationscode steht für eine bestimmte Aktion, deren Kombination das Verhalten der Segmente an der Operationseinheit abbildet.

Der *Operationscode* „+“ codiert den Transport von Flüssigkeiten von einem Kanal in einen anderen. Er wird in der Situation eingesetzt, in der aus mehreren Kanälen Flüssigkeiten in die Operationseinheit einströmen und durch einen Kanal die Operationseinheit verlassen. Daher ist die Codierung „QUELLKANAL + ZIELKANAL FLÜSSIGKEITSART“. Es wird ein Segment mit der gegebenen Flüssigkeitsart erzeugt. Diese Flüssigkeitsart kann Separationsflüssigkeit (0) oder Tropfenflüssigkeit (1) sein. Die genaue Flüssigkeit, ergibt sich aus der Flüssigkeit, die in die Operationseinheit einströmt, also der Flüssigkeit, die im Quellkanal an die Operationseinheit angrenzt. Das Volumen des neuen Segments berechnet sich aus dem Volumenstrom des Quellkanals multipliziert mit der Zeitschrittweite. Nach der Erzeugung wird dieses Segment in den Zielkanal eingefügt. Vom ersten Segment des Quellkanals, von der Operationseinheit aus gesehen, wird das gleiche Volumen abgezogen.

Die Funktion des *Operationscode* „-“ ähnelt dem „+“. Er besteht ebenfalls aus den Operanden Quellkanal, Zielkanal und Flüssigkeitsart. Diese Operation wird verwendet, wenn aus einem Kanal Flüssigkeit in die Operationseinheit einströmt und auf mehrere Kanäle aufgeteilt wird. In diesem Fall wird ein Segment, bestehend aus der angegebenen Flüssigkeitsart mit dem Volumen, das sich aus dem Volumenstrom des *Zielkanals* multipliziert mit dem Zeitschritt ergibt, erzeugt. Dieses Segment wird ebenfalls in den Zielkanal eingefügt. Das Segment des Quellkanals wird um das entsprechende Volumen verkleinert.

Der *Operationscode* „R“ und die damit erzeugte Operation „QUELLKANAL „R“ ZIELKANAL FLÜSSIGKEITSART“ führt die gleichen Segmentmanipulationen aus wie die zuvor besprochene Operation. Jedoch verkleinert sich nicht das Volumen des ersten Segmentes des Quellkanals, sondern das Volumen des zweiten Segmentes. Dies ist notwendig, wenn ein Tropfen von einem Kanal in einen anderen fließt. Die Flüssigkeit hinter diesem Tropfen fließt an dem Tropfen vorbei in den Kanal, in den der Tropfen nicht fließt. Nur mit dieser Operation kann dieses Verhalten abgebildet werden.

Bei dem Transport eines Tropfen von einem Kanal in einen anderen muss dafür gesorgt werden, dass der Tropfen als Einheit erhalten bleibt. Im Mikrokanal sorgen die Kräfte der Phasengrenze für diesen Effekt. Bei der Simulation ist es die Aufgabe der Operation „QUELLKANAL1 T ZIELKANAL QUELLKANAL2“ mit dem

Operationscode „T“.

Sie erzeugt ein Segment mit dem Volumen, das sich aus dem Volumenstrom des Quellkanals 1 multipliziert mit der Zeitschrittlänge ergibt. Dieses Segment erhält die Flüssigkeitsart des Quellkanals 1. Dieses Segment wird dem Zielkanal unter Beachtung der Mischbarkeit zugefügt. Das bedeutet, wenn das erste Segment mischbar mit dem neuen Segment ist, so wird das neue Segment vor dem ersten Segment in den Zielkanal eingefügt. In allen anderen Fällen wird das neue Segment hinter das erste Segment des Zielkanals eingefügt.

Darauffolgend kann das entsprechende Volumen von dem ersten Segment des Quellkanals, ausgehend von der Operationseinheit, entfernt werden. Nun muss noch das Volumen des zweiten Quellkanals verarbeitet werden. Dies erfolgt auf ähnliche Weise. Es wird ein Segment basierend auf dem Volumenstrom und der Fluidart des Quellkanals 2 erzeugt. Dieses Segment wird ebenfalls unter Berücksichtigung der Mischbarkeit in den Zielkanal eingefügt. Damit ist sichergestellt, dass der Tropfen, während er von einem Kanal über die Operationseinheit in den Zielkanal strömt, als Einheit erhalten bleibt.

Wenn ein Tropfen eine Operationseinheit erreicht, bei der er die Möglichkeit hat in mindestens zwei Kanäle weiterzufließen, muss ein Entscheidungskriterium ausgewertet werden. Dieses Kriterium ist in der Regel die Größe der Volumenströme der zur Wahl stehenden Kanäle. Der Tropfen wählt immer den Kanal, in dem der Volumenstrom an höchsten ist. Diese Funktion zeigt der *Operationscode „E“* an und bildet mit seinen Operanden die Operation „QUELLKANAL E ZIELKANAL1 ZIELKANAL2“. Zunächst werden die Volumenströme der beiden Zielkanäle ausgewertet. Der Zielkanal mit dem größeren Volumenstrom wird im Folgenden Zielkanal 1 genannt, der mit dem kleineren Wert Zielkanal 2. In den Zielkanal 2 muss nun ein Segment aus dem Separationsfluid und dem Volumen, das sich aus der Multiplikation des Volumenstromwertes des Zielkanals 2 und der Zeitschrittgröße ergibt, eingefügt werden. Das verwendete Volumen stammt von dem zweiten Segment des Quellkanals, das sich hinter dem Tropfen befindet. Daher muss das Volumen dieses Segmentes um den entsprechenden Wert gemindert werden. Nachdem das Separationssegment eingefügt wurde, erfolgt die gleiche Prozedur für das Tropfensegment. Das Volumen dieses Segmentes basiert auf dem Volumenstrom des Zielkanals 1. Dieser Wert wird von dem Volumen des ersten Segments, also des Tropfen im Quellkanal, abgezogen.

Da das Tropfensegment nach dem Separationssegment hinzugefügt wurde, befindet es sich nun von der Operationseinheit aus gesehen am Anfang des Zielkanals. Bei der nächsten Auswertung der Situation wird, sofern dies die Funktion der Operationseinheit beinhaltet, eine Operation aufgerufen, die den Tropfen als Ganzes in den gewählten Kanal transportiert. So greifen die einzelnen Operationen ineinander. In Abbildung 4.23 wird ein Beispiel mit den entsprechenden Regeln dargestellt. Ausgehend von der Situation 2->13 und 010, ist die erste Operation „2E13“. Der Tropfen wählt den Kanal mit dem höheren Volumenstrom. Ein Teil des Tropfen im Kanal 2 wird in den Kanal 1 transportiert, da er in diesem Beispiel den höheren Volumenstrom besitzt. Ein Teil des dem Tropfen nachfolgenden Segmentes wird in

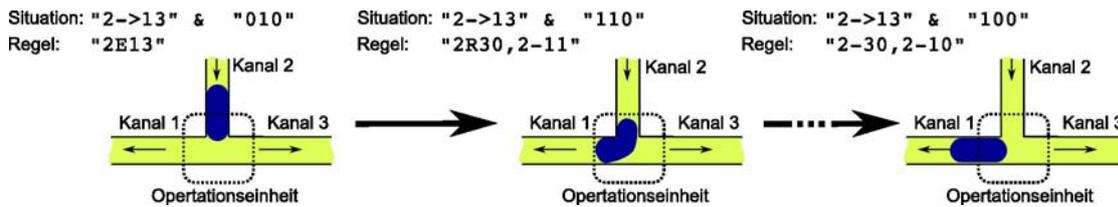


Abbildung 4.23: Beispiel für das Verhalten einer T-Kreuzung; Aus der Situation wird die Regel abgeleitet, deren Operationen die Flüssigkeiten in den Kanälen verändern.

Kanal 3 transportiert. Die Volumina der transportierten Teile richten sich nach dem Volumenstrom der Zielkanäle und der Größe des Zeitschrittes. Die folgende Situation ist „110“. Aus dieser Situation folgen die Operationen „2R30“ und „2-11“, die unter Erhaltung des Tropfen den Tropfen weiter transportieren, bis die Situation „100“ erreicht ist.

Die in dem Ausdruck *PVerhalten* beschriebenen Operationen, legen den Einfluss der Phasengrenzen auf die Berechnung der physikalischen Parameter des mikrofluidischen Netzwerkes fest. Ein Beispiel ist das Verhalten von Tropfen an einer Düse. Durch die Phasengrenze an dieser Düse wird der Kanal blockiert, solange der Druck an der Phasengrenze nicht ausreicht, um diese durch die Düse zu drücken oder bis durch einen weiteren Tropfen in den anderen Kanälen die Phasengrenze aufgelöst wird. Dieses Verhalten beschreibt die Operation „KANAL = 0“. Wenn der Druck an der Phasengrenze kleiner ist als ein Schwellwert, der sich aus der Düsen und Kanalgeometrie ergibt, wird der Leitwert des Kanals auf einen Wert nahe Null gesetzt. Ein setzen des Leitwertes auf Null hätte zur Folge, das während der Linearisierung ein unendlicher Druckabfall entsteht. Dies führt jedoch zu einen Abbruch der Berechnung. Hingegen kann ein sehr kleiner Leitwert, bzw. sehr große, aber noch reelle Werte für den Druckabfall behandelt werden. Der künstliche, kleine Leitwert hat die Folge, das der Volumenstrom ebenfalls nahezu Null ist. Also mindestens kleiner als der Schwellwert, der bestimmt, ob ein Segment „virtuell“ bewegt wird. Das heißt, die Phasengrenze blockiert den Kanal. Steigt der Druck in diesem Kanal über den Schwellwert, wird die Regel außer Kraft gesetzt, denn der Tropfen ist durch die Düse durchgebrochen.

Die Kombination der Regeln mit der Situationstabelle bildet die Regelmenge und beschreibt damit das Verhalten der Operationseinheiten. Der Algorithmus wählt nach der vorliegenden Situation die passende Regel aus der Tabelle aus. Diese Regel wird in die einzelnen Operationen aufgeteilt und ausgeführt. Dies erfolgt einmal während der Berechnung der physikalischen Parameter, als auch bei der Berechnung der Segmentverarbeitung durch die Operationseinheiten. Ein Beispiel für eine solche Regelmenge für eine Operationseinheit ist der T-Separator. Es ist eine Operationsstruktur, bei der ein Kanal eine Düse enthält, die verhindert, dass Tropfensegmente in diesen Kanal einfließen und die ebenfalls Tropfen an der Düse anhält. Dies geschieht, solange der Druck in dem Kanal nicht einen Schwellwert übersteigt, der

sich aus der Düsengeometrie berechnet. Abbildung 4.24 gibt die Regelmenge wieder.

Richtung Phasengrenzen	12->3	23->1	13->2	2->13	1->23	3->12
000	1+30 2+30	2+10 3+10	1+20 3+20	2-10 2-30	1-20 1-30	3-20 3-10
001	1+30 2+30	2+10 3+11	3=0 1+20	2-10 2-30	1-20 1-30	3-11 2=0 3-21
010	2=0 1+30 2+31	2=0 3+30 2+31	1+20 3+20	2=0 2E13	1-20 1-30	3-20 3-10
011	1T32	2+11 3+11	3T21	2R10 2-31	1-20 1-30	3R10 3-21
100	2+30 1+31	2+10 3+10	1=0 1+21 3+20	2-10 2-30	2=0 1-21 1-31	3-20 3-10
101	1T32	3T12	1=0 1+21 3=0 3+21	2-10 2-30	2=0 1-21 1-31	3-11 2=0 3-21
110	1+31 2+31	2T13	1T23	2-11 2R30	1-21 1R30	3-20 3-10
111	1+31 2+31	2+11 3+11	1+21 3+21	2-11 2-31	1-21 1-31	3-21 3-11

Abbildung 4.24: Regelmenge der Operationseinheit TSeperator mit einer Düse an dem Kanal 2

4.2.8 Der Algorithmus

Der Algorithmus dient zur Berechnung des dynamischen Verhaltens des mikrofluidischen Netzwerkes aus dessen Beschreibung und den vorgegebenen Startparametern an den Systemgrenzen. Er berechnet das Verhalten für eine bestimmte, vom Anwender vorgegebene Zeitdauer. Daraus ergibt sich die Abbruchsbedingung für die äußerste Iteration des Algorithmus, denn er berechnet den Zustand des Netzwerkes in zeitdiskreten Schritten für die gegebene Zeitspanne. Abbildung 4.25 zeigt diese äußere Iteration und die einzelnen Hauptschritte des Simulationsalgorithmus.

Im ersten Schritt des Algorithmus wird für jeden Zeitschritt ein neues *Simulationnetzwerk erzeugt*, da die Veränderungen durch die Prozessierung der Fluide im vorherigen Schritt zu Änderungen im Simulationsnetzwerk führen. Durch die Berechnung des Simulationsnetzwerkes mit der Knotenanalyse und der Lösung des daraus entstehenden Gleichungssystems werden im zweiten Schritt die *Werte der physikalischen Parameter im mikrofluidischen Netzwerk* ermittelt. Diese Werte bilden die Basis für die Berechnung der *Länge des Zeitschrittes* im dritten Schritt. Die Länge des Zeitschrittes entspricht der Zeitspanne, in der die berechneten physikalischen Variablen konstant sind. Auf Basis der Transportparameter und der Länge des Zeitschrittes berechnet der Algorithmus im vierten Schritt die *Bewegung und Prozessierung der Tropfen* durch das System.

Der Zustand des Netzwerkes nach der Bewegung der Tropfen ist das Ergebnis der

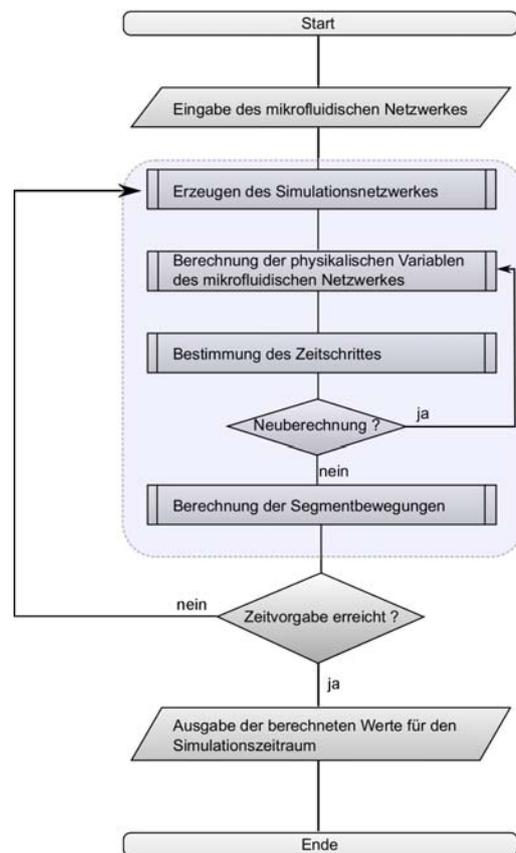


Abbildung 4.25: Überblick über den Simulationsalgorithmus; die vier Hauptschritte sind blau hinterlegt; die Zeitvorgabe ist erreicht, wenn für den gesamten anwenderdefinierten Zeitbereich das Verhalten der Tropfen simuliert ist

Berechnungen des Algorithmus. Die Werte der physikalischen Parameter der Operationseinheiten und Kanäle sowie die Positionen und Parameter der Segmente in den Kanälen wird gespeichert bzw. ausgegeben, so dass die Aneinanderreihung der Zeitschritte die Dynamik des Systems wiedergibt. Ist am Ende des Iterationsdurchlaufs die Abbruchbedingung der äußeren Schleife, also die vorgegebene Zeitspanne, noch nicht erreicht, folgt ein weiterer Zeitschritt.

Schritt 1: Erzeugung des Simulationsnetzwerkes

Das Simulationsnetzwerk entspricht zu Beginn dieses ersten Schrittes nicht dem Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes. Dieser Umstand kann bei der ersten Ausführung des Algorithmus oder durch die Prozessierung der Segmente in einem vorhergehenden Zeitschritt auftreten. Beispielsweise verändert ein neuer Tropfen im Kanal oder die Folgen einer Regel einer Operationseinheit die Struktur des Simulationsnetzwerkes.

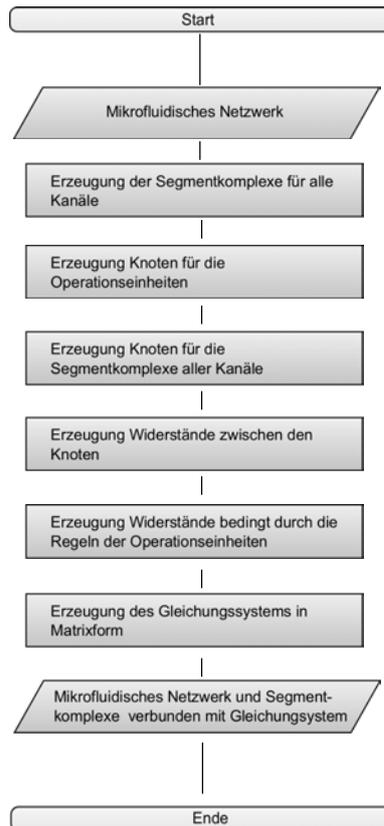


Abbildung 4.26: Algorithmus zur Erzeugung des Simulationsnetzwerkes

Daher besteht der erste Schritt der Berechnung des Zustandes des mikrofluidischen Netzwerkes aus der Erzeugung des Simulationsnetzwerkes aus dem mikrofluidischen Netzwerk mit den Teilschritten, die in Unterabschnitt 4.2.6 dargestellt sind.

Voraussetzung für den Teilalgorithmus ist das mikrofluidische Netzwerk. Zur Vorbereitung der Transformation zu einem Simulationsnetzwerk werden im ersten Teilschritt aus dessen Zustand, also den vorhandenen Segmenten in den Kanälen, die *Segmentkomplexe gebildet*. Der zweite Teilschritt wandelt die *mikrofluidischen Operationseinheiten in Knoten* des Simulationsnetzwerkes um. Im darauffolgenden Teilschritt werden die *Segmentkomplexe in Knoten* umgewandelt. Die hydrodynamischen Widerstände, die sich aus ihren Eigenschaften ergeben, bestimmen die *Widerstände zwischen den Knoten*, die der vierte Teilschritt in das Simulationsnetzwerk einfügt. Zusätzliche Widerstände können durch die *Regeln der Operationseinheiten* im fünften Teilschritt hinzukommen. Damit ist das Simulationsnetzwerk komplett.

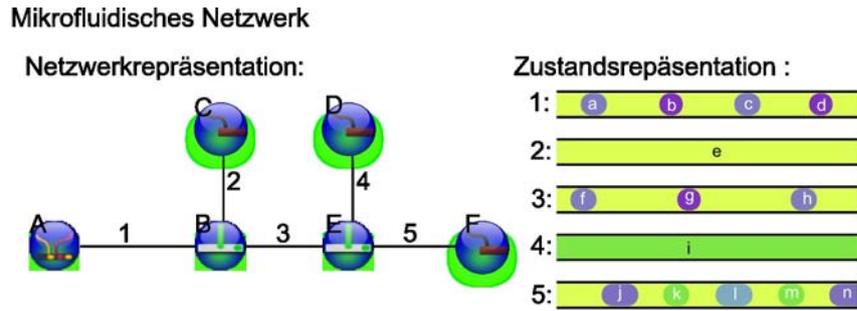
Erzeugung der Segmentkomplexe Zunächst werden in allen Kanälen die Segmentkomplexe nach den oben beschriebenen und in Abbildung 4.14 dargestellten Vorgaben aus den Segmenten des Kanals aufgebaut. Denn auch hier können sich Änderungen ergeben haben.

Erzeugung der Knoten für die Operationseinheiten Darauf basierend werden die Knoten des Simulationsnetzwerkes erzeugt. Jedoch zunächst für die Operationseinheiten des mikrofluidischen Netzwerkes. Jeder Operationseinheit des mikrofluidischen Netzwerkes wird ein Knoten des Simulationsnetzwerkes zugeordnet. Dieser enthält später den Druckwert.

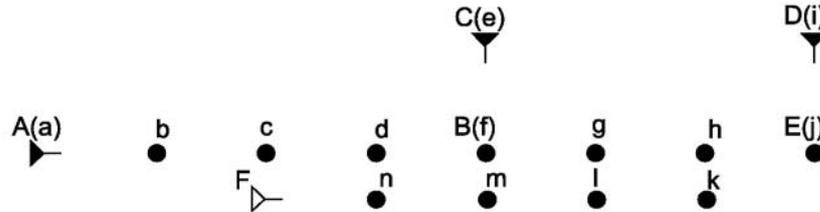
Knoten für die Segmentkomplexe Im nächsten Teilschritt werden die verbindenden Kanäle ausgewertet. Enthält der Kanal mehr als einen Segmentkomplex werden Knoten für die Segmentkomplexe angelegt. Der erste Segmentkomplex des Kanals wird dem Knoten der Operationseinheit zugeordnet. Für jeden Segmentkomplex wird ein Knoten angelegt, außer er ist der erste Segmentkomplex eines Kanals. Dieser bekommt den Knoten der vorhergehenden Operationseinheit zugewiesen.

Abbildung 4.27 a) zeigt an einem Beispiel die Knoten, die aus einem mikrofluidischen Netzwerk entstehen.

Integration der Widerstände für die Segmentkomplexe Nach dem Aufbau der Knoten werden die Operationseinheiten des Simulationsnetzwerkes integriert. Jeder Segmentkomplex erzeugt einen Widerstand hinter seinem zuvor zugeordneten Knoten, wie Abbildung 4.27 b) zeigt. Mit der Verbindung der Widerstände mit dem Knoten des Segmentkomplexes und dem nachfolgenden Knoten entsteht das Simulationsnetzwerk.



a) Knoten



b) Knoten & Operationseinheiten

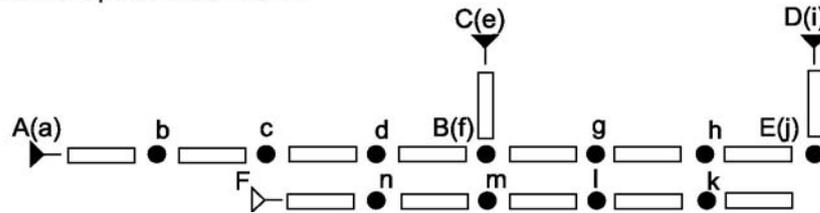


Abbildung 4.27: (a) Erzeugung der Knoten; (b) hinzufügen der Operationseinheiten des Simulationsnetzwerkes

Integration der Widerstände aus den Regeln der Operationseinheiten Falls eine Operationseinheit auf Grund einer aktiven Regel einen Widerstand hinzufügen muss, wird dieser zusätzlich in das Simulationsnetzwerk, das heißt in die Widerstandskette des entsprechenden Kanals integriert, wie Abbildung 4.28 zeigt.

Damit entsteht ein Abbild des mikrofluidischen Netzwerkes, das durch die miteinander verbundenen Knoten und Operationseinheiten des Simulationsnetzwerkes erzeugt wird. Abbildung 4.17 zeigt die beiden Netzwerke an einem Beispiel am Ende des Schrittes zur Erzeugung des Simulationsnetzwerkes.

Erzeugung des Gleichungssystems in Matrixform Der nächste Teilschritt erzeugt aus dem Simulationsnetzwerk mittels der modifizierten Knotenanalyse ein Gleichungssystem in Form der Matrixgleichung $\underline{A}\vec{x} = \vec{z}$.

Abbildung 4.29 zeigt ein einfaches mikrofluidisches Netzwerk, das aus ihm abgeleitete Simulationsnetzwerk und das sich aus der Knotenanalyse ergebende Gleichungssystem in Matrixform. Das Simulationsnetzwerk ist ein Zwischenschritt, um dieses Gle-

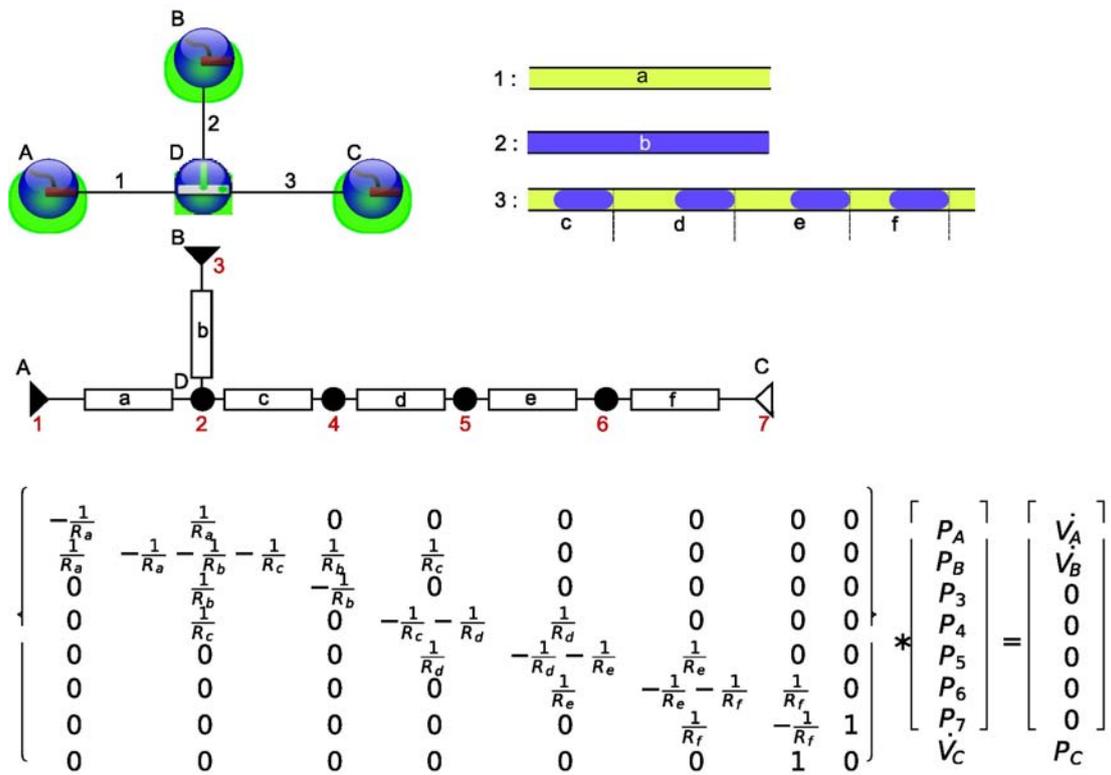


Abbildung 4.29: Das Gleichungssystem eines mikrofluidischen Netzwerkes in Form der Matrixdarstellung und das dazugehörige Simulationsnetzwerk

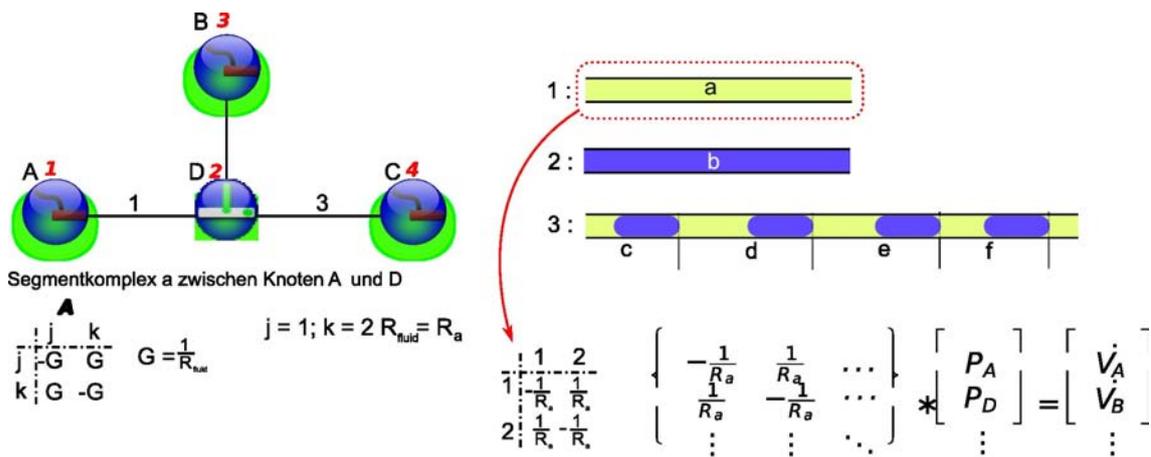


Abbildung 4.30: Erzeugung eines Matrixeintrages aus einem Segmentkomplex

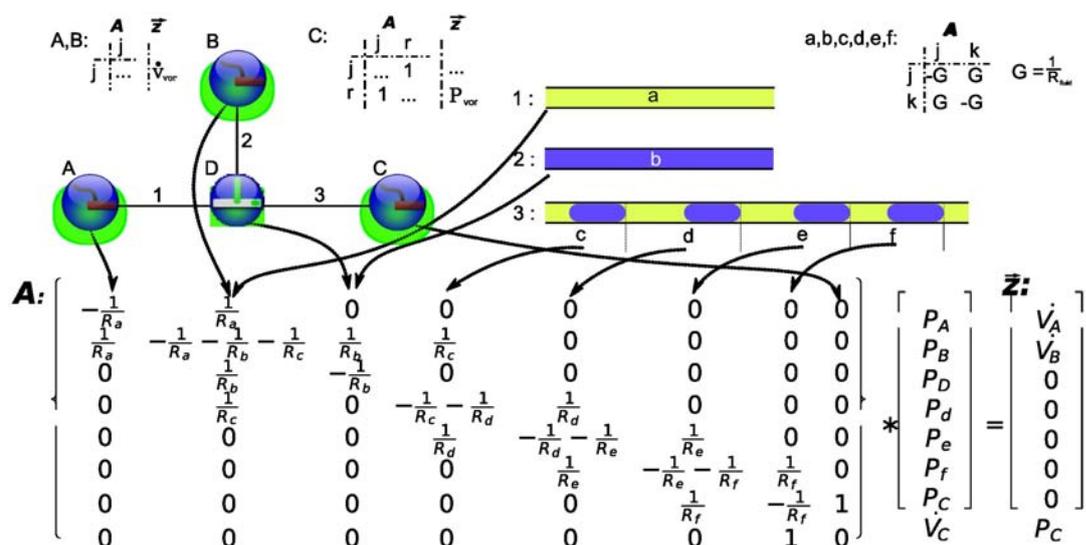


Abbildung 4.31: Die direkte Ableitung des Gleichungssystems in Matrixform aus dem mikrofluidischen Netzwerk mit Hilfe der Matrixvorlagen

Schritt 2: Berechnung der physikalischen Variablen des mikrofluidischen Netzwerkes

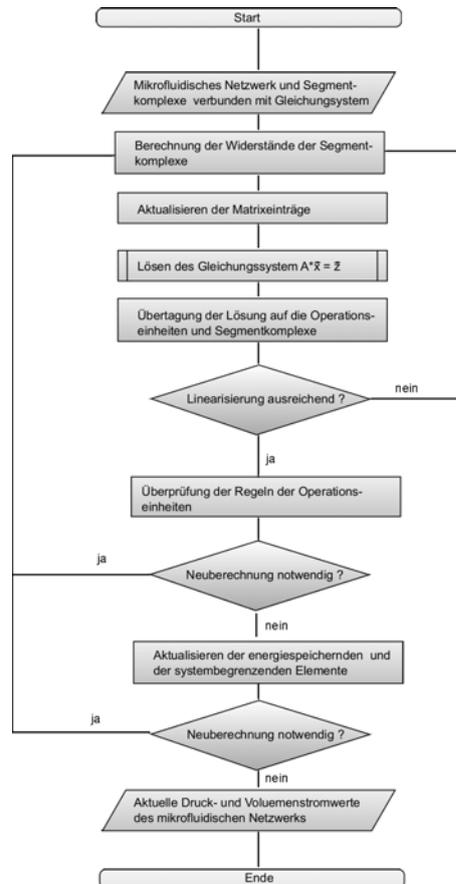


Abbildung 4.32: Algorithmus zur Berechnung des Druck- und Volumenstromwerte im mikrofluidischen Netzwerk

In Abbildung 4.32 ist der Ablauf dieses Schrittes dargestellt. Gegeben ist das Simulationsnetzwerk als Gleichungssystem in der Matrixrepräsentation. Die Objekte des zugrundeliegenden mikrofluidischen Netzwerkes sind mit dem Gleichungssystem verbunden, so dass jederzeit ein Zugriff auf die entsprechenden Stellen in der Matrix und den Vektoren möglich ist.

Die Berechnung der physikalischen Parameter besteht im wesentlichen aus der *Linearisierung* der hydrodynamischen Widerstände des Netzwerkes. Die Berechnung der Zusammenhänge zwischen den Widerständen des Simulationsnetzwerkes und der Netzwerktopologie durch die Lösung des Gleichungssystems $\underline{A} * \vec{x} = \vec{z}$ erfordert einen linearen Wert für den Widerstand. Da die hydrodynamischen Widerstände im tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerk nicht linear sind, müssen sie während dieses Schrittes durch den Simulationsalgorithmus linearisiert werden. Dadurch werden Werte für die hydrodynamischen Widerstände der Segmentkomplexe gewonnen, mit denen die Lösung des Gleichungssystems $\underline{A}\vec{x} = \vec{z}$ mit den zu erwartenden Werten

in dem mikrofluidischen Netzwerk überein stimmt. Diese Linearisierung beinhaltet die Berechnung der hydrodynamischen Widerstände der Segmentkomplexe, das Eintragen der Ergebnisse in die Matrix \underline{A} und den Vektor \underline{z} und der Lösung des Gleichungssystems.

Ist eine Lösung für den Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes gefunden, so bedarf es der *Überprüfung der Regeln der Operationseinheiten* um sicherzustellen, dass die berechneten Werte dem Zustand des Netzwerkes entsprechen.

Die Linearisierung des hydrodynamischen Widerstandes

Die Linearisierung der hydrodynamischen Widerstände der Segmentkomplexe erfolgt iterativ im Newton-Verfahren, das in [109] für die Anwendung bei der Simulation elektrischer Schaltkreise beschrieben ist. Als Startwert für diesen numerischen Prozess wird ein Näherungswert für den hydrodynamischen Widerstand der Segmentkomplexe verwendet. Dieser stammt aus dem vorhergehenden Zeitschritt oder ist ein Standardwert, mit dem neu hinzugekommene Segmentkomplexe initialisiert werden. In jedem Schritt der Linearisierung wird ein Arbeitspunkt für den hydrodynamischen Widerstand festgelegt. Seine lineare Arbeitscharakteristik ist durch die Tangente in diesem Punkt für den Berechnungsschritt definiert. Sie dient anstatt der realen Widerstandskurve zur Berechnung der physikalischen Parameter durch das Lösen des Gleichungssystems $\underline{A}\underline{x} = \underline{z}$. Damit ist die gefundene Lösung jedoch mit einem Fehler behaftet. Dieser wird jeder Iteration, durch das Newton-Verfahren minimiert, da sich der Arbeitspunkt dem richtigen Widerstand annähert. Abbildung 4.33 zeigt

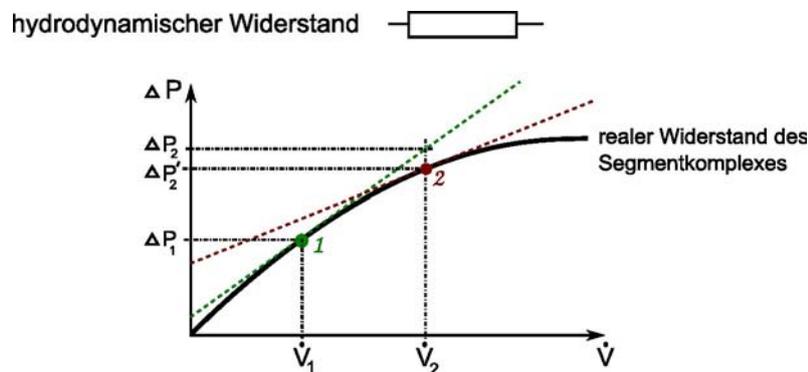


Abbildung 4.33: Linearisierung des nichtlinearen hydrodynamischen Widerstands eines Segmentkomplexes durch das Newton Verfahren; 1 ist der initiale Wert. Dieser Arbeitspunkt definiert die lineare Widerstandscharakteristik des hydrodynamischen Widerstandes für die Berechnung der Werte im Netzwerk für diesen Schritt. Im Schritt 2, wird aufgrund des neu berechneten Volumenstroms und der Gleichung aus [73] ein neuer Arbeitspunkt $(\dot{V}_2, \Delta P'_2)$ für den Widerstand gefunden. Dies wird fortgesetzt, bis sich die Arbeitspunkte aller Widerstände im Netzwerk nicht mehr verändern, also eine Lösung für das Netzwerk gefunden ist.

diesen Vorgang für einen Widerstand. Auf Grundlage des, durch die Gleichung $R = \frac{\Delta P}{\dot{V}}$ linearisierten hydrodynamischen Widerstands der Segmentkomplexe, werden die Druck- und Volumenstromverhältnisse im Netzwerk durch das Lösen des Gleichungssystems berechnet ($\dot{V}_2, \Delta P_2$ in Abbildung 4.33). Diese Lösung ist aber durch die Linearisierung fehlerbehaftet. Um diesen Fehler zu minimieren, wird mit der Gleichung für den hydrodynamischen Widerstand (Abbildung 2.4 auf Seite 18) der reelle Widerstand für den Segmentkomplex und den berechneten Volumenstrom festgestellt (aus ΔP_2 wird $\Delta P'_2$). Daraus ergibt sich ein neuer Arbeitspunkt des hydrodynamischen Widerstandes (rote 2). Folglich verändert sich die linearisierte Widerstandscharakteristik (rote gestrichelte Gerade) und bedingt eine Neuberechnung der physikalischen Werte des Netzwerkes. Dabei verringert sich der, durch die Linearisierung verursachte Fehler und der Volumenstromwert liegt näher am gesuchten Wert.

Wenn die Näherung für die Widerstände ausreichend genau ist, stimmt die berechnete Lösung \vec{x} für die physikalischen Variablen im Rahmen der Modellgenauigkeit mit den Parametern in der mikrofluidischen Anwendung überein.

Die Startwerte für die Linearisierung der Widerstände ergeben sich aus den errechneten Werten für den letzten Zeitpunkt. Damit liegt der initiale Wert für die iterative Näherung häufig schon sehr nahe dem Zielwert. Wenn zuvor noch kein Wert für den mikrofluidischen Widerstand berechnet wurde, muss ein geeigneter Startwert eingesetzt werden.

Berechnung der Widerstände der Segmentkomplexe Der erste Schritt dieser Iteration, wie in Abbildung 4.26 dargestellt, besteht aus der Aktualisierung der Einträge in der Matrix und den Vektoren.

Die Verbindung zwischen den Operationseinheiten und den Knoten des Simulationnetzwerkes, bzw. der Stellen in der Matrix und den Vektoren, wird zunächst verwendet, um die aktuellen Volumenstrom- bzw. Druckwerte in den \vec{z} Vektor zu übertragen. Sie entsprechen entweder Vorgabewerten, wenn dieser Schritt das erste mal ausgeführt wird, oder den Werten der vorangegangenen Iteration. Auch die den Operationseinheiten und Segmentkomplexen zugeordneten Stellen in der Matrix \underline{A} werden an dieser Stelle aktualisiert.

Ebenso werden die hydrodynamischen Widerstände der Segmentkomplexe neu berechnet. Sie werden aus dem Volumenstrom und dem Druckabfall über dem betreffenden Objekt ermittelt. Dazu wird für den Segmentkomplex der Druckabfall bei gegebenen Volumenstrom mit der Gleichung, die in dem Abschnitt „Tropfenbasierte Mikrofluidik“ im Kapitel „Grundlagen“ beschrieben ist, berechnet. Im Ergebnis ist der Einfluss der Parameter der Segmente, der Flüssigkeiten, der geometrischen Parameter des Kanals und des Volumenstromwertes enthalten. Mit diesem Druckabfall wird ein hydrodynamischer Widerstand über die Gleichung $R_{fluid} = \frac{\Delta P}{\dot{V}}$ berechnet. Die Werte in der Matrix \underline{A} müssen jedoch Leitwerte sein. Die Umrechnung erfolgt durch die Gleichung $G_{fluid} = \frac{1}{R_{fluid}}$. Die so ermittelten Werte werden in die Stellen der

Matrix eingetragen, die den Segmentkomplexen zugeordnet sind.

Nachdem alle Widerstände der Segmentkomplexe eingetragen sind, werden die von den Regeln der Operationseinheiten erzeugten zusätzlichen Widerstände hinzugefügt. Da diese einen konstanten, vom Volumenstrom unabhängigen Wert besitzen, bleiben diese Werte über den gesamten iterativen Prozess der Linearisierung gleich.

Lösung des Gleichungssystems Damit ist das Gleichungssystem $\underline{A}\vec{x} = \vec{z}$ aktualisiert und bereit, gelöst zu werden. Dies erfolgt durch die LU-Zerlegung [54]. Für die Größe der auftretenden Matrizen und deren Besetzungsdichte ist es eine Methode, mit der eine Lösung effizient und stabil berechnet werden kann. Sie ist in der Bibliothek `efficient-java-matrix-library`¹ enthalten. Da dieser Teilschritt des Algorithmus häufig aufgerufen wird, ist sein Berechnungsaufwand entscheidend für die Geschwindigkeit des gesamten Simulationsalgorithmus. Neben diesem Aspekt ist vor allem die Stabilität dieses Lösungsalgorithmus für das lineare Gleichungssystem wichtig. Fehler an dieser Stelle wirken sich auf die gesamte Simulation aus. Daher ist die Auswahl dieses Algorithmus und seiner Implementation nach dem Kriterium, das hier entstehende Gleichungssystem effizient und stabil zu lösen, erfolgt.

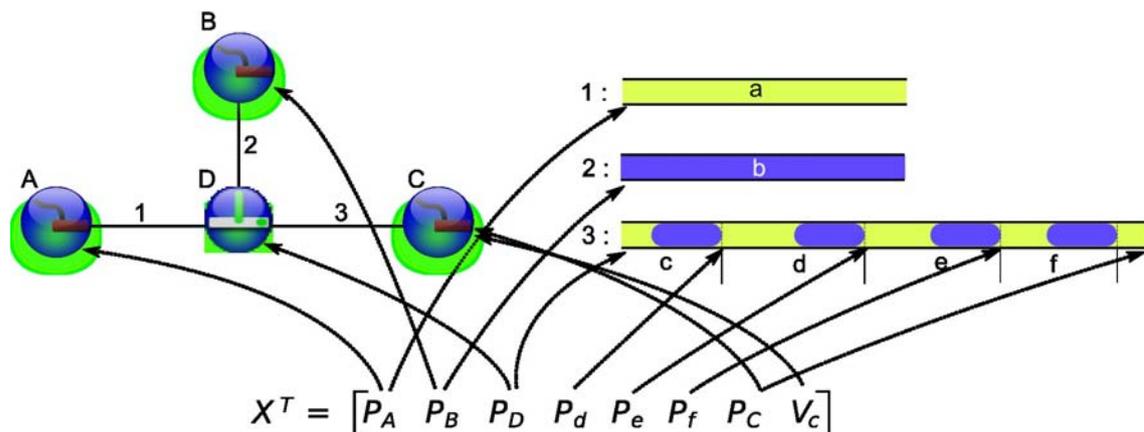


Abbildung 4.34: Zuordnung der Ergebnisse zu den Objekten des mikrofluidischen Netzwerkes

Nach dem Lösen der Gleichung $\underline{A}\vec{x} = \vec{z}$ enthält der Vektor \vec{x} die Werte der unbekanntenen physikalischen Parameter. In Abbildung 4.34 werden die Zusammenhänge zwischen den Werten des Vektors und den Objekten des mikrofluidischen Netzwerkes dargestellt. Damit liegen die Druck- und Volumenstromwerte für jeden Knoten des Simulationsnetzwerkes vor. Sie werden auf die Objekte des mikrofluidischen Netzwerkes übertragen.

Übertragung der Ergebnisse Für alle Knoten liegen nach der Berechnung Druckwerte vor, die in die dem Knoten entsprechenden Objekte eingetragen werden. Für einige Funktionseinheiten wie z.B. Fluidquellen liegen auch Volumenstromwerte vor. Diese werden auf die angebotenen Kanäle, bzw. auf die enthaltenen Segmentkomplexe übertragen.

Zu Beginn eines Linearisierungsschrittes wird aus dem Volumenstrom \dot{V} , der dem Segmentkomplex zugeordnet ist, der Druckabfall ΔP aus den Eigenschaften des

¹<http://code.google.com/p/efficient-java-matrix-library/>

Segmentkomplexes und des Kanals berechnet. Mit dem Druckabfall wird der hydrodynamische Widerstand R_{fluid} ermittelt, den der Segmentkomplex verursacht. Daraus ergeben sich nach der Lösung des Gleichungssystems wiederum Druckwerte vor und nach dem Segmentkomplex, damit ein neues ΔP_{neu} .

Daraus folgt, dass die Linearisierung über den Volumenstromwert \dot{V} gesteuert wird. Für die meisten Knoten liegen nach der Berechnung des Gleichungssystems Druckwerte vor. Aus diesem Grund wird der Druckabfall über dem Widerstand bzw. Segmentkomplex aus dem Druck des zugeordneten Knotens und des benachbarten Knotens gebildet. Beispielsweise ist für den Segmentkomplex c in Abbildung 4.34 der Druckabfall $\Delta P_c = P_d - P_D$, für d: $\Delta P_d = P_e - P_d$, e: $\Delta P_e = P_f - P_e$ und f: $\Delta P_f = P_C - P_f$.

Über die Gleichung $\dot{V} = \frac{\Delta P}{R_{fluid}}$ erfolgt die Bestimmung des Volumenstromwertes, der bei der Bestimmung des hydrodynamischen Widerstandes in der nächsten Iteration entscheidend ist. Der hydrodynamische Widerstand R_{fluid} , der an dieser Stelle verwendet wird, ist der aus dem Linearisierungsprozess hervorgegangene, also der richtige Wert für diesen Zeitpunkt. Der berechnete Volumenstromwert wird in die betreffenden Objekte des mikrofluidischen Netzwerkmodells eingefügt und steht so für die Ermittlung des hydrodynamischen Widerstandes des Segmentkomplexes bei der nächsten Iteration zur Verfügung. Durch das Wechselspiel von den Ergebnissen der Berechnung des physikalischen Druckabfalls und der Lösung des Gleichungssystems ergibt sich nach einigen Iterationen der korrekte hydrodynamische Widerstand für alle Segmentkomplexe mit den korrekten physikalischen Transportparametern im ganzen System. Wenn dieser Wert erreicht ist, kann der Algorithmus die Linearisierung beenden.

Iterationskriterium Die Änderung des Ergebnisvektors \vec{x} ist das Kriterium, an dem gemessen wird, ob die Linearisierung die Widerstände ausreichend genau bestimmt hat. Ändern sich die Druck- und Volumenstromwerte an den Knoten des Simulationsnetzwerkes weniger als ein vorgegebener Schwellwert, der die Genauigkeit der Berechnung definiert, so ist die Linearisierung und somit die Berechnung der physikalischen Parameter abgeschlossen. Andernfalls erfolgt eine erneute Iteration, die mit der Berechnung der Näherungswerte der hydrodynamischen Widerstände auf Grundlage der gewonnenen Volumenstromwerte beginnt.

Abschließend werden die Regeln der Operationseinheiten für die neuen Werte überprüft. Denn das Verhalten einiger Operationseinheiten ist in besonderer Weise von den Druck- bzw. Volumenstromwerten an den Kanälen abhängig. Beispielsweise kann an einer Operationseinheit, bei der ein Kanal durch eine Phasengrenze blockiert wird, der Druck so groß sein, dass er den Widerstand, den die Phasengrenze gegen die Fortbewegung des Segmentes richtet, überwindet. Die berechneten Werte sind in diesem Fall nicht mehr gültig. Es entsteht eine neue Situation, die eine Neuberechnung des Netzwerkes notwendig macht.

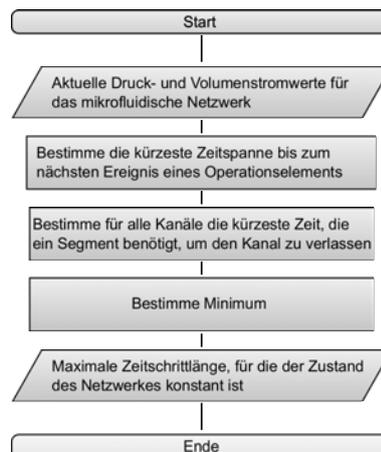
Wenn energiespeichernde Elemente, wie zum Beispiel eine Luftblase, in das Mod-

ell der mikrofluidischen Netzwerke integriert werden sollen, müsste an dieser Stelle die numerische Integration in den Simulationsalgorithmus implementiert werden. In den Matrixvorlagen, die für diese Elemente gegeben sind, ist das Verfahren zur numerischen Integration enthalten. Daher müssen die entsprechenden Parameter, wie beispielsweise P_c^t die in Gleichung 4.12 für die Backward-Euler-Form der numerischen Integration der Differentialgleichung für eine fluidische Kapazität [109], in der Matrix nach Abschluss der Linearisierung aktualisiert werden.

$$\dot{V}^{t+1} = \frac{C_{fluid} * (P_c^{t+1} - P_c^t)}{\Delta t} \quad (4.12)$$

Bevor dies jedoch erfolgen kann, muss überprüft werden, ob die Integration erfolgreich verlaufen ist. Da es ein numerisches Verfahren ist, enthält das Ergebnis immer einen Fehler. Dieser ist vor allem vom Zeitschritt Δt abhängig. Der Zeitschritt bestimmt, zu welchen Zeitpunkten Werte für die physikalischen Parameter bestimmt werden. Allgemein gilt, dass die Lösung um so genauer ist, je kleiner der Zeitschritt ist. Jedoch steigt bei zu kleinen Zeitschritten die Rechenzeit des Algorithmus sehr stark an. Deshalb ist eine dynamische Regulierung des Zeitschrittes notwendig. In [60] werden einige Verfahren hierzu erläutert. Eine Änderung des Zeitschrittes bei einem zu großen Fehler bedeutet jedoch eine Wiederholung der Linearisierung, weshalb die Überprüfung vor der Aktualisierung der Parameter der energiespeichernden Elemente erfolgen muss.

Ist der Fehler innerhalb der Toleranzgrenzen können die Parameter aktualisiert und der Algorithmus fortgesetzt werden. Die Parameter wirken sich im nächsten Zeitschritt aus.

Schritt 3: Bestimmung des Zeitschrittes:**Abbildung 4.35:** Algorithmus zur Bestimmung des Zeitschrittes

Der Zeitschritt bestimmt, wie viel Zeit zwischen zwei Berechnungen des Zustandes des mikrofluidischen Netzwerkes, also den physikalischen Parametern an den Operationseinheiten und den Parametern der Segmente, liegt. Die Grundlage für die Berechnung des Zeitschrittes, wie in Abbildung 4.35 abgebildet, liefert der Zustand des Netzwerkes. Als obere Grenze dient eine vom Anwender vorgegebene Zeitauflösung bzw. die durch die numerische Integration vorgegebene Zeitschrittgröße, da es sich um ein zeitkontinuierliches Simulationsmodell handelt.

Ereignisse aufgrund der Regeln der Operationseinheiten Die Länge eines Zeitschrittes definiert sich aus der Dauer des konstanten Zustandes der physikalischen Variablen des mikrofluidischen Netzwerkes. Jede Änderung, die auch eine Veränderung dieser Variablen mit sich bringt, muss zu einer Neuberechnung des Systems führen. Die Ereignisse, die das Simulationsmodell verändern, sind die Änderung der Widerstände der Segmentkomplexe oder das Einsetzen einer Regel einer Operationseinheit. Ereignisse sind zum Beispiel die Entstehung eines neuen Tropfen oder das Erzeugen einer Phasengrenze in einem Kanal infolge des Durchleitens eines Tropfen durch eine Operationseinheit.

Immer wenn eine Phasengrenze das Ende eines Kanals in Flussrichtung erreicht, verändert sich der Zustand des Netzwerkes so das eine Neuberechnung notwendig wird. Denn die Verarbeitung der Phasengrenze durch die Operationseinheit verändert das Netzwerk in jedem Fall. Entweder wird eine Regel der Operationseinheit aktiv oder die Phasengrenze passiert die Operationseinheit und infolgedessen entsteht in einem anderen Kanal eine neue Phasengrenze.

Ein weiterer Grund für eine Neuberechnung ist die Aktivierung einer Regel einer Operationseinheit. Beispielsweise hängt der Zeitpunkt, zu dem ein neuer Tropfen in einem Injektor entsteht, nur von der Volumenstromrate der verbundenen Kanäle ab.

Um die Zeitschrittgröße zu berechnen, werden demnach alle Operationseinheiten auf entsprechende Ereignisse überprüft. Das entsprechende Objekt des mikrofluidischen Netzwerkes kann aufgrund der gegebenen physikalischen Parameter angeben, wie lange ein Zustand konstant bleibt. Die Operationseinheit hat die Informationen über die Volumenstrom und Druckwerte an den verbundenen Kanälen und kann diese in Hinblick auf die Zeit auswerten.

Ereignisse aufgrund von Segmenten In einem weiteren Schritt werden alle Kanäle untersucht. Jeweils das letzte Segment des Kanals in Flussrichtung wird betrachtet. Da der Volumenstrom des Kanals bekannt ist, kann die Zeit ermittelt werden, bis das Volumen des letzten Segments den Kanal vollständig verlassen hat. Zu diesem Zeitpunkt erreicht das darauffolgende Segment und damit eine Phasengrenze die Operationseinheit.

Bestimmung des Minimums Aus den so ermittelten Zeitwerten wird der kleinste Wert bestimmt und als Zeitschritt für den nächsten Schritt im Algorithmus verwendet. Sofern er kleiner als der Zeitschritt der numerischen Integration ist, wird mit dem neuen Zeitschritt das Netzwerk durch das erneute durchführen des 2. Schrittes neu berechnet.

Diese für das gesamte Netzwerk minimale Zeit bis zum nächsten statusverändernden Ereignis ist eine Voraussetzung, um die Bewegung der Tropfen zu berechnen.

Schritt 4: Berechnung der Segmentbewegungen

Die Berechnung der Segmentbewegungen basiert auf der aktuellen Position der Segmente, den physikalischen Variablen an den Operationseinheiten, den Kanälen des mikrofluidischen Netzwerkes und der Länge des Zeitschrittes. Das gesuchte Verhalten des Systems ist die Folge der Änderungen der Segmentpositionen über die diskreten Zeitschritte des berechneten Zeitraumes.

Abbildung 4.36 zeigt die Berechnung der Segmentbewegungen, die sich auf zwei



Abbildung 4.36: Algorithmus zur Berechnung der Prozessierung der Segmente durch das mikrofluidische Netzwerk

Teilschritte aufteilen lässt. Im ersten der beiden Teilschritte wird die Verschiebung der Positionen der Segmente in den Kanälen bestimmt, der zweite Teilschritt simuliert die Verarbeitung der Segmente durch die Regeln der Operationseinheiten. Nach diesen Veränderungen wird, im Rahmen der Vorgaben des Modells, der Zustand der Segmente überprüft und notwendige Korrekturen vorgenommen.

Verschiebung der Segmente in den Kanälen Zunächst werden jedoch die Segmentbewegungen in den Kanälen berechnet. Dieser Vorgang wird für alle Kanäle und jedes darin enthaltene Segment einzeln ausgeführt, denn die Bewegungen der Segmente in den Kanälen sind unabhängig voneinander. Die Position jedes Segmentes im Kanal wird um das Volumen verschoben, dass sich aus der Gleichung $V_{\text{verschiebung}} = \dot{V}_{\text{kanal}} * \Delta t$ ergibt. Da die Position der Segmente in einer Koordinate bezüglich des Kanals, in dem sie sich befinden, angegeben wird, erfolgt eine Umrechnung der neuen Position aus dem „Verschiebungs-Volumen“. Abbildung 4.37 zeigt, wie sich durch die Verschiebung der einzelnen Segmente in einem Kanal eine gemeinsame Bewegung des Segmentstroms ergibt.

Durch die vorhergehende Bestimmung des Zeitschrittes ist gewährleistet, dass keine Phasengrenze den Kanal verlässt. Die Verschiebung der Segmente verursacht jedoch am Beginn des Kanals, der sich durch den höheren Druckwert auszeichnet,

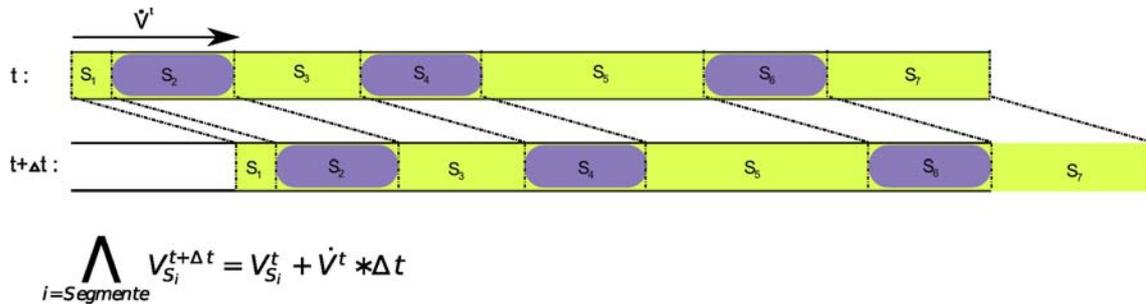


Abbildung 4.37: Berechnung der neuen Positionen der Segmente

einen leereren Raum, der keine Flüssigkeit enthält. Am Ende des Kanals „steht“ Flüssigkeit über das Ende der Geometrie des Kanals hinaus (S_7). Am Anfang und am Ende eines jeden Kanals befindet sich jedoch eine Operationseinheit. Die Ausführung ihrer Regeln für die Verarbeitung der Segmente gleichen diese fehlenden oder überstehenden Volumina aus.

Prozessierung durch die Operationseinheiten Nach den Kanälen werden die Regeln der Operationseinheiten ausgewertet. Zunächst jene, die nur mit einem Kanal verbunden sind. Sie definieren die Systemgrenzen. Diese Operationseinheiten geben einen durch den Anwender eingestellten Druck- oder Volumenstromwert vor. Damit verbunden ist die Erzeugung oder das Entfernen von Volumen im System, je nach dem Vorzeichen des Volumenstroms. Bei positivem Vorzeichen wird ein Volumen entsprechend der Gleichung $V_{neu} = \dot{V}_{kanal} * \Delta t$ erzeugt. Dieses Volumen wird an den Anfang des verbundenen Kanals hinzugefügt. Genau dort wo durch die Verschiebung der Segmente im ersten Schritt ein dem Volumen V_{neu} entsprechendes Leervolumen erzeugt wurde.

Entfernt die Operationseinheit Volumen aus dem System, so berechnet sich dieses ebenfalls nach der Gleichung $V_{entf} = \dot{V}_{kanal} * \Delta t$. Von dem letzten Segment des verbundenen Kanals wird das Volumen V_{entf} abgezogen. Da keine Phasengrenze in der Zeit Δt den Kanal verlässt, kann maximal das gesamte Volumen des Segmentes und damit das Segment selbst entfernt werden. Abbildung 4.38 stellt den Vorgang der Fluidherzeugung und -entfernung dar.

Alle Operationseinheiten, die mit mehr als einem Kanal verbunden sind, kombinieren die Volumenerzeugung und -entfernung. Sie entnehmen das Flüssigkeitsvolumen aus den Kanälen, aus denen es in sie hineinströmt. Diese Volumina entsprechen dem, was nach dem Transport der Segmente über das Kanalende „heraus steht“. Entsprechend den Regeln der Operationseinheit zur Verarbeitung von Segmenten, werden sie neu kombiniert und in die Kanäle eingefügt, in denen Volumen fehlt. Da die Summe aller Volumenströme die eine Operationseinheit erreichen, gleich Null ist (vgl. Kirchhoffsche Gesetze), wird das gesamte Volumen, das in die Operationseinheit einströmt, wieder an anderen Kanäle verteilt. Die Abbildung 4.39 zeigt diesen Vorgang. Die Kombination der verschiedenen Fluide erzeugt mannigfaltige Möglichkeiten für

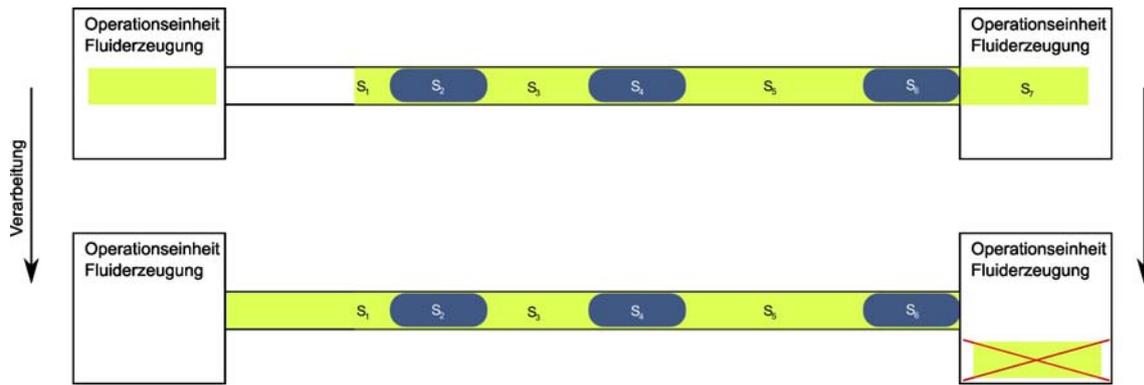


Abbildung 4.38: Funktionsweise der Ein- und Ausgänge des mikrofluidischen Netzwerkes

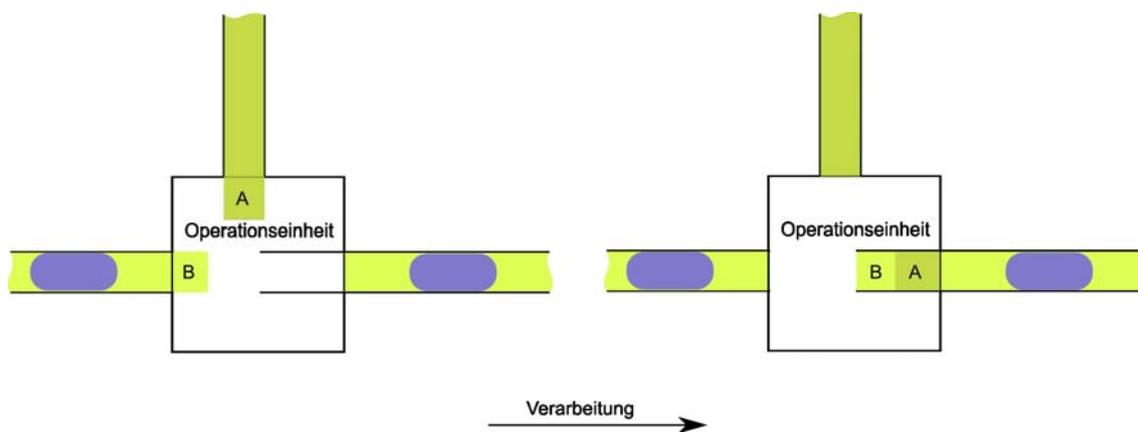


Abbildung 4.39: Prozessierung der Segmente in einer Operationseinheit

die Funktionalität von Operationseinheiten. Beispielsweise können Tropfensegmente zusammengefügt oder aufgeteilt werden. Für alle möglichen Situationen, gegeben durch die Art der Flüssigkeiten und der Volumenströme der Kanäle, beschreiben die Regeln der Operationseinheit die Verarbeitung der Flüssigkeiten.

4.3 Zusammenfassung

Der hier vorgestellte Simulationsalgorithmus basiert auf den gleichen Prinzipien, die für die Simulation elektronischer Netzwerke durch den SPICE Algorithmus angewendet werden. Dies ist möglich auf Grund der Gemeinsamkeiten zwischen der Elektronik und der tropfenbasierten Mikrofluidik. Mithilfe eines Simulationsnetzwerkes ist es möglich, die Eigenheiten der tropfenbasierten Mikrofluidik für die Knotenanalyse

zugänglich zu machen. Zusätzliche Schritte, wie die Berechnung der Segmentverarbeitung, erzeugen für jeden der berechneten Zeitpunkte einen neuen Systemzustand. Deren Abfolge ermöglicht die Analyse des Verhaltens des tropfenbasierten mikrofluidischen Systems.

Damit wird es möglich, den Entwurf einer tropfenbasierten mikrofluidischen Anwendung schnell auf sein Verhalten und gegebenenfalls auf Fehler zu überprüfen. Dafür muss gewährleistet sein, dass die Berechnung des Modells mit der Realität vergleichbare Werte liefert. Dies wird im nächsten Kapitel „Validation“ beschrieben.

5 Validierung

Dieses Kapitel befasst sich mit der Validierung des Modells tropfenbasierter mikrofluidischer Netzwerke und der Validierung des darauf basierenden Simulationsalgorithmus. Zunächst werden die Anforderungen an das Simulationswerkzeug beschrieben. Sie ergeben sich aus den Voraussetzungen, die ein Simulationswerkzeug erfüllen muss, um für die effiziente Entwicklung anwendungsspezifischer, tropfenbasierter Lab-on-a-Chip-Systeme verwendbar zu sein. Daraus folgt das Validationsvorgehen in Form der Validierungsmethode und der Auswahl des verwendeten Testsystems. Die speziellen Eigenschaften und die besondere Funktionsweise des gewählten Testsystems ermöglicht die Charakterisierung des Simulationswerkzeuges. Dazu werden mit einem mikrofluidischen Chip Experimente durchgeführt, die eine Einschätzung der Verwendbarkeit des zum Test verwendeten Systems für die Validierung ermöglichen. Der Vergleich der Experimente mit den Simulationen des Systems erlaubt die Einschätzung der Anwendbarkeit des Modells zur Berechnung des hydrodynamischen Widerstandes und der Genauigkeit des Simulationsalgorithmus. Aus den Ergebnissen des Vergleichs folgt, dass der Simulator die Anforderungen für den Einsatz bei der Entwicklung anwendungsspezifischer Lab-on-a-Chip-Systeme erfüllt.

5.1 Anforderungen an die Simulation

Das Modell der mikrofluidischen Netzwerke bildet das Fundament der Simulationsberechnung, wie sie im vorherigen Kapitel erläutert wurde. Es ist eine Abbildung der Funktionsstrukturen und Kanäle des mikrofluidischen Chips, auf eine abstrakte, vereinfachte und formale Darstellung. Deshalb galt es zunächst die Konformität zwischen dem abstrakten Modell und der Realität zu bestimmen. Die auftretende Abweichung muss innerhalb akzeptabler Grenzen bleiben um das Ziel der Simulation, Experimente mit gefertigten Labormustern während der Entwicklung zu ersetzen, nicht gefährden. Solange die Funktionsweise des Chips anhand der Simulation vorausgesagt werden kann, ist dieses Ziel gesichert.

Der Kern des Modells der mikrofluidischen Netzwerke ist die realitätsnahe Abbildung des Transportverhaltens der Segmente in den Kanälen. Dies wird durch ein Modell beschrieben, dass die Abhängigkeiten zwischen den physikalischen Parametern Druck P und dem Volumenstrom \dot{V} , gegeben als die Funktion des hydrodynamischen Widerstandes R_{fluid} , definiert. Der Wert des hydrodynamischen Widerstandes lässt sich mit dem Modell aus den Eigenschaften der Fluide und der Geometrie des

Kanals, in Abhängigkeit des Volumenstroms bzw. des Druckabfalls berechnen, wie im Unterabschnitt 2.3.4 beschrieben ist.

Die Art und Anordnung der Operationsstrukturen auf dem Chip bestimmen seine individuelle Funktionsweise. Die mikrofluidischen Operationseinheiten sind die Äquivalente der Operationsstrukturen im Modell der mikrofluidischen Netzwerke. Sie beinhalten eine Menge von Regeln, welche die Funktion der Operationseinheiten bestimmt (Unterabschnitt 4.2.7). Diese Regeln beeinflussen die Volumenstrom- und Druckwerte sowie die Prozessierung der Segmente. Damit haben sie großen Einfluss auf das simulierte Verhalten der Segmente im mikrofluidischen Netzwerk. Inwieweit die Ausführung dieser Regeln die Funktionalität der äquivalenten Strukturen der mikrofluidischen Chips wiedergeben, bestimmt daher die Einsatzfähigkeit des Simulationsalgorithmus.

Die Vernetzung der Operationsstrukturen durch die Kanäle, gewährleistet die gegenseitige Beeinflussung der Segmente untereinander über das gesamte System hinweg. Auch in der Simulation muss diese gegenseitige Beeinflussung, durch die Kombination der Segmentpositionen mit dem Berechnungsverfahren der physikalischen Parameter, sichergestellt werden. Die Validierung dieses komplexen Aspekts ist in den Experimenten zum Vergleich des Verhaltens eines Testsystems berücksichtigt.

Für diesen Vergleich führt der Simulationsalgorithmus die Experimente, die mit einem realen Chip durchgeführt wurden, auf einem äquivalenten mikrofluidischen Netzwerk virtuell aus. Er verbindet das Verhalten der einzelnen Teile des Modells durch die Berechnung der netzwerkweiten Zusammenhänge zwischen den Operationseinheiten und den Segmenten. Die Aufgabe des Simulationsalgorithmus ist es sicherzustellen, dass die physikalischen Parameter und damit das Verhalten der Objekte des mikrofluidischen Netzwerkes zu jeder Zeit den Gesetzen und Regeln der tropfenbasierten Mikrofluidik entsprechen.

Darauf basierend muss der Simulationsalgorithmus die Bewegung der Segmente im Netzwerk korrekt berechnen. Es dürfen keine der „virtuellen“ Flüssigkeiten irregulär entstehen oder aus dem System entfernt werden. Zudem müssen die Positionen und das Volumen der Segmente für jeden Zeitpunkt der Simulation korrekt berechnet sein, denn die daraus resultierenden Bewegungen der Segmente beschreiben das gesuchte Verhalten des simulierten mikrofluidischen Netzwerkes und damit der darauf basierenden Lab-on-a-Chip-Applikation.

Ein weiterer entscheidender Aspekt, für die Anwendung der Simulation bei dem Entwurf von tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systemen, ist die Zeit die eine Simulation des Entwurfes benötigt. Sie darf nicht zu einer bedeutenden Verzögerung im Arbeitsfluss des Entwicklers führen. In Hinblick auf den interaktiven Einsatz für die Entwicklung von anwendungsspezifischen, tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerken, ist eine maximale Simulationszeit im Bereich von wenigen Minuten für ein praxisrelevantes Netzwerk zu erreichen. Die dabei gewonnene Verhaltensbeschreibung muss natürlich das Verhalten der Anwendung auf realistische Weise wiedergeben.

Bietet der Simulationsalgorithmus bzw. seine Implementation eine korrekte Lösung

innerhalb kurzer Zeit an, ersetzt die Simulationen die zeit- und kostenaufwendige Herstellung von Labormustern während der Entwicklung. Unter dieser Voraussetzung ist das Entwicklungsvorgehen, wie im Kapitel 3 beschrieben, mit all seinen Vorteilen durchführbar.

Ob diese Anforderungen erfüllt werden können, hängt von dem Modell der mikrofluidischen Netzwerke genauso ab, wie von dem im Algorithmus implementierten Simulationsverfahren. Um dies herauszufinden wird der Simulationsalgorithmus im folgenden methodisch getestet.

5.2 Methode

Die Grundlage der Auswertungsmethode zur Validierung des Simulationsalgorithmus ist der Vergleich des beobachtbaren Verhaltens eines Labormusters mit dem simulierten Verhalten des äquivalenten mikrofluidischen Netzwerkes. Als Vorlage für das simulierte mikrofluidische Netzwerk sowie für den gefertigten Chip dient ein Layout, das in Abbildung 5.8 dargestellt ist. Ähnliche Systeme wurde bereits von anderen Forschern [69, 37, 57, 46, 44, 45] untersucht und bietet damit ein gutes Referenzsystem für die Validierung.

5.2.1 Experimentelle Methode

Die in den Experimenten verwendeten Chips wurden mit der all-Glas-Technologie [52] aus zwei strukturierten Glasoberflächen, die mit Hilfe einer Siliziumschicht miteinander anodisch verbunden sind, in einem etablierten Verfahren der Mikrosystemtechnologie im Reinraum des IPHT hergestellt.

Spritzenpumpen fördern die Prozessflüssigkeiten, niedrigviskoses Öl und Wasser, durch Kapillaren in den Chip. Dabei erzeugen sie einen definierten, initialen Volumenstrom an den Eingängen des Chips. Er führt zu Bewegung der Tropfen und bestimmt als Parameter, die Prozessierung der Flüssigkeiten an den Strukturen des mikrofluidischen Chips. Durch das transparente Material des Chips können die Tropfen und ihr Verhalten beobachtet werden. Die Abbildung 5.1 zeigt einen Chip während der Prozessierung der Segmente. Um die Beobachtung während der Validierungsexperimente zu erleichtern, sind die wässrigen Tropfensegmente mit Bromphenolblau angefärbt.

Für die Validierung erfolgt eine automatische Beobachtung mit einem geeigneten optischen System. Es erfasst die zeitlichen Veränderungen der Tropfenposition. Aus den resultierenden Daten ergibt sich die Geschwindigkeit der Tropfen eines Kanals. Mittels einer geeigneten Umrechnung kann der Volumenstrom, als einer der beiden Parameter die den Transport beschreiben, ermittelt werden. Aus der Geschwindigkeit der Tropfen ergibt sich die Menge an Flüssigkeit, die in einem Zeitraum die Schnittfläche eines Kanals passiert. Mit anderen Worten, der Wert des Volumenstroms.

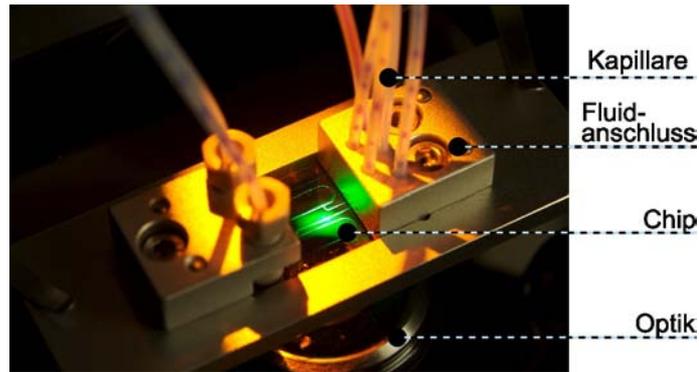


Abbildung 5.1: Experimentelle Untersuchung des Verhaltens der Tropfen in einem mikrofluidischen Chip

Damit kommt die Messung ohne den Eingriff in die Mikrofluidik des Chips aus, die zu Verfälschungen des Ergebnisses führen könnte.

Beobachtungsparameter

Eine CCD-Kamera dient der Erfassung der Bewegung der Tropfen. Mit einem LED-Flächenlicht wird der Chip von unten beleuchtet. Abbildung 5.2 zeigt ein Beispielbild, das während einer Messung entstand. Für den zeitlichen Abstand der durch

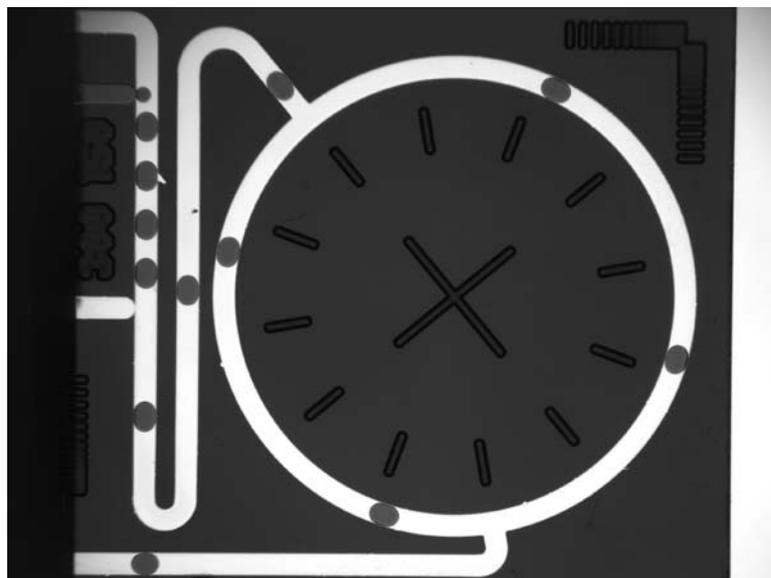


Abbildung 5.2: Messbild während eines Versuches

die Einzelbilder beschriebenen Zustände des Chips, ist die Bildrate der Kamera bestimmend. Die Bewegungen zwischen den aufeinanderfolgenden Bildern werden linear interpoliert. Damit bestimmt sie wie oft Informationen über die Positionen der

Tropfen im Chip vorliegen. Die Bildrate muss für das Experiment so hoch gewählt sein, dass der Auswertung keine wichtigen Informationen, wie die Tropfenentstehung oder die Prozessierung an einer Funktionsstruktur, entgehen. Die Lichtverhältnisse und die Möglichkeiten der Kamera beschränken die Bildrate.

Ein weiterer, wichtiger Aspekt ist die Auflösung der Einzelbilder für die Analyse des Verhaltens der Tropfen. Sie bestimmt wie genau die Volumen der Segmente und deren Position berechnet werden können. Jeder Pixel des Messbildes entspricht einer Fläche auf dem Chip. Da die Kamera und der Chip auf parallelen Ebenen liegen, ist diese Fläche für alle Pixel gleich. Durch die begrenzte Anzahl der Pixel für ein Objekt die von der Bildauflösung vorgegeben wird, enthalten die gemessenen Parameter, wie die Länge oder die Fläche eines Objektes, einem Fehleranteil. Dieser Fehler setzt sich in der Berechnung, beispielsweise des Tropfenvolumens oder des Volumenstromwertes fort. Damit hat die Bildauflösung Einfluss auf den Fehler, der dem Messverfahren inhärent ist.

Automatische Bildauswertung

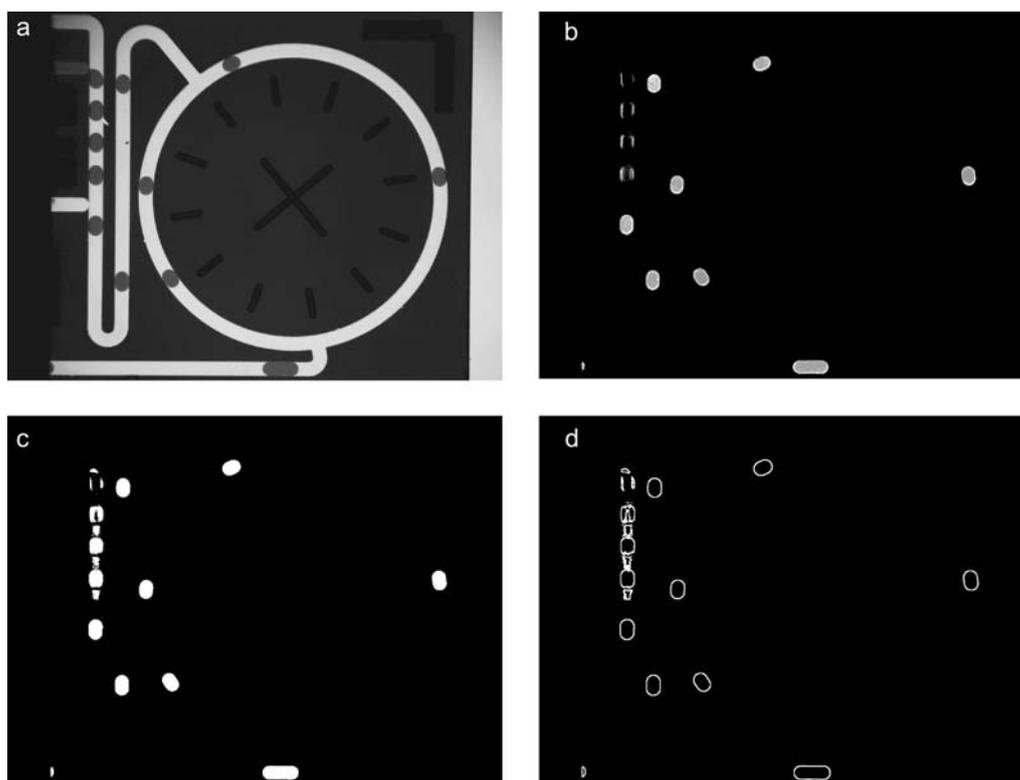


Abbildung 5.3: Schritte der Bildverarbeitung

Während des Experimentes entsteht eine große Anzahl von einzelnen Bildern. Eines dieser Bilder ist in Abbildung 5.3 a) abgebildet. Um die Parameter der Segmente,

wie ihre Position oder ihre Fläche zu bestimmen, müssen sie zunächst in den Bildern erkannt werden. Die Segmente sind jene Objekte, die sich während des Verlaufes des Experimentes verändern. Daher besteht der erste Schritt in der Elimination der konstanten Bildanteile aus dem Messbild. Ein vorher, durch die Berechnung des Durchschnitts vieler Bilder, erzeugtes Bild der konstanten Anteile wird von allen Bildern

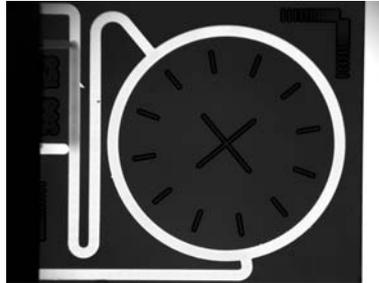


Abbildung 5.4: Hintergrundbild, das vor der Objekterkennung abgezogen wird

abgezogen. Abbildung 5.4 zeigt ein solches Hintergrundbild. Die Subtraktion dieses Bildes von den Messbildern führt zu einem Bild, wie es in Abbildung 5.3 b) abgebildet ist. Da nur die Geometrie der Objekte und nicht deren Textur relevant ist, können die überflüssigen Informationen über eine Binarisierung [49] ausgeblendet werden. Damit entsteht ein Bild, wie in Abbildung 5.3 c). Man erkennt deutlich die Tropfen vor dem dunklen Hintergrund. Nun erfolgt eine Objekterkennung, die auf den Kanten zwischen Schwarz und Weiß beruht. Aus den resultierenden Objektinformationen, wie sie in Abbildung 5.3 d) eingezeichnet sind, lassen sich die Position der Objekte und ihre Eigenschaften berechnen. Diese Bildverarbeitungsoperationen werden mit Hilfe der OpenCV-Bibliothek¹ durchgeführt.

Mit den geometrischen Informationen, die das Layout des Chips bereitstellt, können die Tropfen den Kanälen zugeordnet werden. Die Verarbeitung von vielen aufeinanderfolgenden Bildern führt zur Ermittlung der Geschwindigkeiten der Tropfen in den Kanälen. Für die spätere Analyse werden die Daten in einer Tabelle abgelegt.

5.2.2 Simulation

Für die Validierungsexperimente wurde ein mikrofluidisches Netzwerk aus dem Layout des Validierungschips generiert. Neben den mikrofluidischen Operationseinheiten und der Geometrie der Kanäle sind die Parameter der verwendeten Flüssigkeiten ebenfalls im mikrofluidischen Netzwerk modelliert.

Ähnlich den Spritzenpumpen im Experiment, bestimmt der vom Benutzer voreingestellte Volumenstromwert an den Schnittstellen-Operationseinheiten, die Menge der erzeugten Flüssigkeit. Das Simulationswerkzeug errechnet aus dem gegebenen

¹<http://opencv.willowgarage.com/wiki/>

mikrofluidischen Netzwerk und den vorgegebenen Volumenstrom bzw. Druckwerten das Verhalten der Segmente im Chip. Es beinhaltet die Erzeugung der Segmente, ihren Transport, ihre Veränderung an Operationseinheiten bis zum Zeitpunkt, an dem der Tropfen das System verlässt.

All diese Informationen über den Zustand des Netzwerkes zu den verschiedenen Berechnungszeitpunkten werden in einer XML-Repräsentation für eine folgende Analyse gespeichert.

Daraus lässt sich mit dem Visualisierungswerkzeugen eine manuelle, ad hoc Auswertung des simulierten Zeitraums in Form einer Animation durchführen.

Einer detaillierteren Auswertung dient die Erzeugung von Tabellen. Sie enthalten, ähnlich wie die Ergebnisse der Experimente den Volumenstrom, die Tropfenanzahl und ihre Positionen in den einzelnen Kanäle zu jedem berechneten Zeitpunkt. Zusätzlich enthalten sie die Druckwerte von Anfang und vom Ende des Kanals. Um nun das Verhalten des Systems überblicken zu können, ist es möglich die Daten in Form eines Diagramms, wie in Abbildung 5.5, darzustellen.

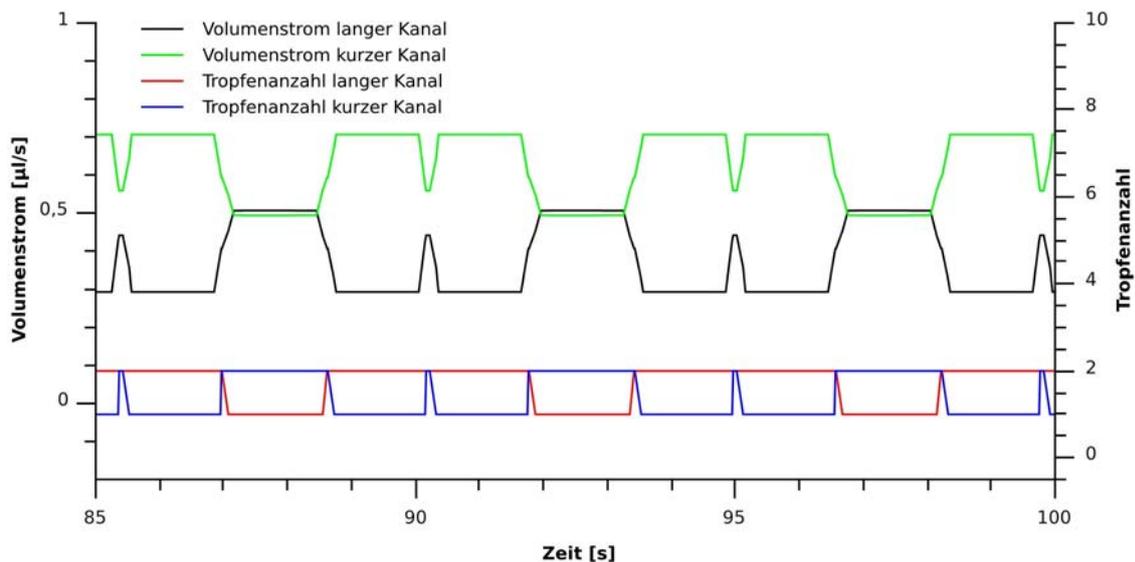


Abbildung 5.5: Beispiel eines Diagramms zur graphischen Darstellung der Simulationsergebnisse. Es werden die Volumenströme (grün/schwarze Diagramme) und die Anzahl der Tropfen (blau und rote Diagramme) in zwei unterschiedlich langen Kanälen gegenübergestellt. Der genaue Zusammenhang wird im Abschnitt 5.2.3 beschrieben.

Die Validierung führt einen Vergleich der berechneten Werte mit den Daten des Experimentes aus. So können Abweichungen festgestellt und deren Gründe analysiert werden.

5.2.3 Das Vergleichssystem

Das zur Validierung verwendete System geht auf die besonderen Eigenschaften der tropfenbasierten Mikrofluidik, wie dem tropfenabhängigen mikrofluidischen Widerstand, im Experiment und in der Simulation ein. Um das Modell und den Simulationsalgorithmus zu validieren, muss bestimmt werden in welchen Grenzen die Simulation mit der Realität übereinstimmt. Daher wählten wir ein mikrofluidisches System aus, das sehr sensibel auf Änderungen der physikalischen Parameter im System reagiert.

Die Berechnung des hydrodynamischen Widerstands R_{hydro} ist ein zentrales Element des Modells, das validiert werden soll. Im Experiment lässt sich dieser Widerstand jedoch nur indirekt über den Volumenstrom \dot{V} und den Druckabfall ΔP in den Kanälen beobachten. Die Volumenströme in den Kanälen des Chips können durch die Beobachtung des Verhaltens der Tropfen im Experiment berechnet werden. In den Ergebnissen der Simulation ist diese Information ebenfalls vorhanden. Der Druck kann im Experiment jedoch nicht direkt gemessen werden, denn die verschiedenen Messmethoden würden das Verhalten der Tropfen auf dem gesamten Chip beeinflussen. Doch nur mit den Informationen über den Druckabfall und dem Volumenstrom ist der hydrodynamische Widerstand in einem Kanal ermittelbar. Um eine Aussage über den hydrodynamischen Widerstand zu treffen, muss der Aufbau des Testsystems eine indirekte Aussage über den Druckabfall in einem Kanal und damit über diesen Widerstand ermöglichen.

Bifurkation

Dieser Aufbau basiert auf einer speziellen Struktur - der Bifurkation. Es ist eine mikrofluidische Operationseinheit, mit Verbindungen zu drei Kanälen. Abbildung 5.6 zeigt die Bifurkation als Symbol der mikrofluidischen Operationseinheit, und als Struktur auf einem mikrofluidischen Chip.



Abbildung 5.6: Bifurkation als Symbol der mikrofluidischen Operationseinheit und als Struktur im Chip

Die Operationsstruktur hat an den Verbindungsstellen zu den Kanälen keine Düsenstrukturen. Aus einem Kanal (A) fließt Flüssigkeit in die Operationseinheit und über die zwei anderen Kanäle (B&C) fließt sie wieder aus. Die Separationsflüssigkeit, wird nach den Volumenströmen der abgehenden Kanäle (B&C) verteilt. Wenn jedoch ein

Tropfen die Operationseinheit erreicht, fließt er in den Kanal der den höheren Volumenstromwert aufweist. Durch die von den Phasengrenzen vermittelten Kräfte behält der Tropfen seinen Zusammenhalt und wird nicht geteilt. Während der Tropfen zum Beispiel von Kanal (A) in den Kanal (B) wechselt, fließt in den anderen Kanal (C) die Separationsflüssigkeit, die im Quellkanal (A) hinter dem Tropfen liegt. Dies ist möglich, da der Tropfen durch die Aufweitung der T-Struktur nicht den gesamten Kanal ausfüllen kann.

Durch diesen Vorgang wird kein Kanal durch eine Phasengrenze blockiert. Somit verteilt die Operationseinheit die Tropfen aus Kanal A auf die beiden anderen Kanäle B und C, ohne den Volumenstrom zu beeinflussen. Dieses Verhalten spiegelt sich in den Regeln der Operationseinheit „T-Separator“ im Modell der mikrofluidischen Netzwerke wieder.

Möglichkeiten der Validierung mit dem mikrofluidischen Chip



Abbildung 5.7: Teil eines mikrofluidischen Netzwerkes, das die Ringstruktur mit Bifurkation und Vereinigung der Kanäle darstellt.

Der Nutzen dieser Funktionsstruktur für die Validierung besteht in dem Erzeugen eines geschlossenen Kanalarings. Nach der Bifurkation werden die beiden Kanäle, wie im mikrofluidischen Netzwerk in Abbildung 5.7 dargestellt, an ihren Enden zusammengeführt. Ausgehend von der Bifurkation bis zur Vereinigung der Kanäle entsteht in beiden Kanälen der gleiche Druckabfall, unabhängig von der Länge des Kanals oder der Anzahl der Tropfen in ihm. Damit ist der Druckabfall ΔP in der Gleichung $R_{fluid} = \frac{\Delta P}{\dot{V}}$ für unterschiedliche Bedingungen in den beiden Teilkanäle konstant. Diese Bedingungen können sich durch eine ungleichen Länge der Kanäle bzw. einer unterschiedlichen Anzahl der Tropfen unterscheiden. Da sich die Länge der Kanäle während des Experimentes nicht ändert, bietet sich die variable Regelung Anzahl der Tropfen und ihres Abstandes zur Manipulation des hydrodynamische Widerstand an. Denn es gilt $R_{fluid} = f(d_{tropfen_1}, d_{tropfen_2}, \dots, d_{tropfen_n}, \dot{V})$ mit $d_{tropfen_i}$ als Abstand zwischen den $i-1$ und dem i -ten Tropfen.

Der andere Parameter der Widerstandsgleichung, der Volumenstrom \dot{V} , ist für die beiden Zweigkanäle optisch messbar. Da der Druckabfall in beiden Kanälen gleich ist, kann das Verhältnis der hydrodynamischen Widerstände ermittelt werden. Dies entspricht dem umgekehrten Verhältnis der Volumenströme

$$R_1 = \frac{\Delta P_1}{\dot{V}_1}; R_2 = \frac{\Delta P_2}{\dot{V}_2}; \frac{R_1}{R_2} = \frac{\dot{V}_2}{\dot{V}_1}.$$

Da der Weg der Tropfen nach der Bifurkation von den Volumenströmen in den Kanälen abhängt, genügt die Beobachtung der Richtungsentscheidungen um festzustellen, ob die Abhängigkeiten zwischen der Tropfenanzahl und dem hydrodynamis-

chen Widerstand qualitativ richtig simuliert wird.

Der Vergleich der Geschwindigkeiten der Tropfen ermöglicht zusätzlich, die Übereinstimmung der Berechnung des hydrodynamischen Widerstands im Modell zu validieren. Wenn die Tropfen die gleiche Geschwindigkeit in der Simulation wie im Modell aufweisen, dann ist der hydrodynamische Widerstand auch quantitativ korrekt berechnet.

Für das Gesamtverhalten des Systems sind die Segmentgrößen vor der Bifurkation ebenfalls wichtig. Denn nur wenn die Tropfen und ihr Abstand die gleiche Größe im Experiment wie in der Simulation aufweisen, kann das Verhalten an der Bifurkation verglichen werden. Die gegenseitigen Abhängigkeiten die sich durch den beschriebenen Zusammenhang zwischen Tropfenanzahl im Kanal und der Entscheidung der Tropfen ergeben, machen das Verhalten des Gesamtsystems komplex.

In der Literatur [44, 57, 67] finden sich einige Versuche mit Systemen wie dem hier zur Validierung eingesetzten. Sie befassen sich mit der Charakterisierung des segmentierten Flusses und der Anwendung des Systems beispielsweise zur mikrofluidischen Codierung/Dekodierung [44]. Für reguläre tropfenbasierte Lab-on-a-Chip-Anwendungen sind solche sensiblen Systeme jedoch zu vermeiden.

Aufbau

Abbildung 5.8 stellt das Layout des Chips dar. Es enthält unter anderem zwei Tropfenerzeugerstrukturen (Injektoren) (I_1, I_2). An der Schnittstelle IN_1 wird dem System die Separationsflüssigkeit (Tetradekan) zugefügt, an der Schnittstelle IN_2 die wässrige mit Bromphenolblau angefärbte Lösung aus denen die Tropfen bestehen. Mit diesen beiden Flüssigkeiten erzeugt die Struktur an I_1 den segmentierten Fluss. Die so entstandenen Tropfen bewegen sich weiter konstant mit dem kombinierten Volumenstrom von IN_1 und IN_2 in Richtung I_2 .

Dort werden im Gegensatz zu I_1 keine Tropfen erzeugt. I_2 dient der Einstellung des Tropfenabstandes. Um konstante große Tropfen mit einem definierten Abstand zu erhalten, bleiben die Parameter an IN_1 und IN_2 konstant. Die Variation dieser beiden Parameter variiert mit der Änderung des Abstandes gleichzeitig die Tropfengröße. Deshalb wird der Abstand zwischen der Tropfen, bzw. die Größe des Separationssegmentes an der Bifurkation (A) über den Volumenstrom an IN_3 eingestellt.

Der so präparierte Segmentstrom trifft auf die Bifurkation (A), die den segmentierten Fluss auf zwei Kanäle aufteilt. An deren Ende treffen sich beide Kanäle in einer weiteren T-Struktur (B). Sie führt die zuvor getrennten Strömungen wieder zusammen in einen Kanal. An dessen Ende (OUT) verlassen sie das System.

Für die Validierung wurden verschiedene Layoutentwürfe als mikrofluidische Chips hergestellt. Sie unterscheiden sich in dem Längenverhältnis der Zweigkanäle des Ringsystems zwischen den Punkten A und B. Es wurden Varianten mit dem Längenverhältnis 1, 0.916 und 0.8611 hergestellt. Da keine validierte Simulationmethode existierte, um das Verhalten des Chips vorherzusagen, bestand eine Unsicherheit,

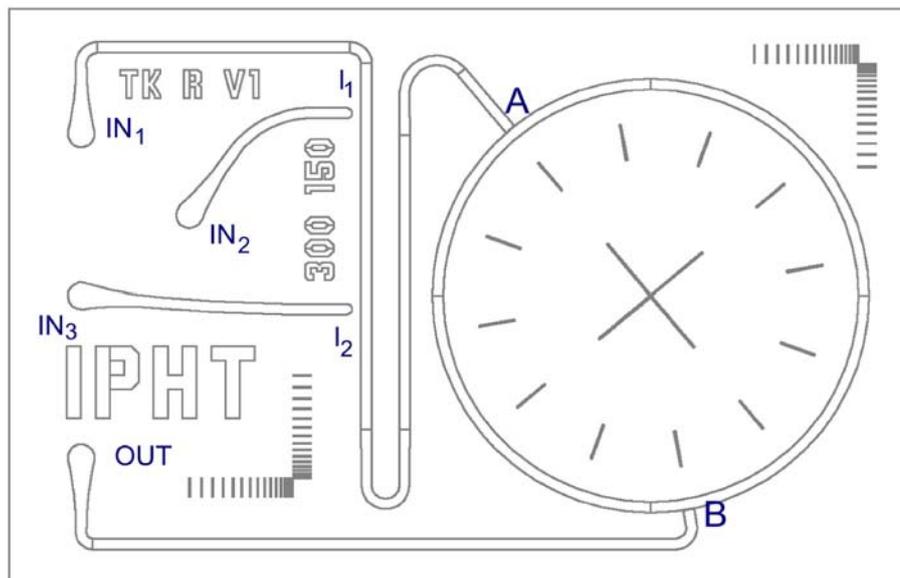


Abbildung 5.8: Layout des Chips mit einem Längenverhältnis der beiden Kanäle des Rings von 0.8611, der für die Validierung verwendet wurde; IN_1 , IN_2 , IN_3 , OUT sind die Ein- und Ausgänge des Chips. An der Stelle A wird der segmentierte Strom aufgeteilt. In B wieder zusammengefügt.

bei welchen Längenverhältnis der Chip das gewünschte Verhalten zeigt. Das Längenverhältnis 1 ist für den Vergleich zwischen Simulation und Experiment ungeeignet, da der hydrodynamische Widerstand anfangs in beiden Kanälen gleich ist. Das ist eine ungünstige Startbedingung, da die erste Entscheidung von nicht messbaren Eigenschaften, wie zum Beispiel von Unregelmäßigkeiten der Beschichtung der Chips oder anderen Einflüssen, bestimmt würde. Mit den ungleichen Längen der beiden Kanäle ist sichergestellt, dass diese Entscheidung auf bekannten bzw. berechenbaren Eigenschaften des Systems basiert.

Funktionsweise und Verhalten des Chips

Die besondere Funktionsweise des Chips beruht auf der Ringstruktur. Sie verursacht ein zustandsabhängiges Verhalten der Tropfen an der Bifurkation. Der Zustand, auf den sich die Entscheidungen der Tropfen beziehen, wird durch das Verhältnis des hydrodynamischen Widerstandes der beiden Teilkanäle der Ringstruktur definiert und damit durch den für eine Validierung des Transportmodells und der korrekten Systemsimulation interessante Parameter.

Die Entscheidung des ersten Tropfen ist, im Fall von unterschiedlich langen Kanälen

des Ringsystems, durch eben dieses Längenverhältnis der Kanäle festgelegt. Da sich der Tropfen für den Kanal mit dem höheren Volumenstrom entscheidet, fließt er in den kürzeren Kanal. Dort ist der hydrodynamische Widerstand nach der Gleichung von Hagen-Poiseuille [87] am geringsten und damit, bei gleichen Druckabfall für beide Kanäle, der Volumenstrom größer.

Doch schon das Verhalten des nächsten Tropfen an der Bifurkation basiert auf der Anzahl der Tropfen in den Teilkanälen. Diese Anzahl ist eine Folge der vorgegebenen Volumenströmen an den Eingängen des Chips. Ist zum Beispiel der Abstand zwischen den Tropfen aufgrund der vorgegebenen Parameter so groß, dass der erste Tropfen das Ringsystem bereits verlassen hat bevor der nächste Tropfen die Bifurkation erreicht, entscheidet sich der Tropfen für den selben Kanal wie sein Vorgänger. Befindet sich der erste Tropfen hingegen noch in dem kurzen Teilkanal, so fließt der zweite Tropfen in den, bisher tropfenlosen längeren Kanal.

So basiert die Auswahl des Kanals, in den der Tropfen fließt, immer auf dem Verhalten der vorhergehenden Tropfen und auf den Transportgeschwindigkeiten der Tropfen in den Teilkanälen des Ringsystems. Diese Transportgeschwindigkeit der Tropfen ist wiederum vom Verhalten der Tropfen an der Bifurkation abhängig. Denn bei jedem Eintritt oder Verlassen eines Tropfens aus dem Ringsystem ändert sich der hydrodynamische Widerstand und damit der Volumenstrom in beiden Kanälen. Aufgrund dieser Rückkopplung ist die Dauer des Verbleibs eines Tropfens im Ringsystem, ausgehend von den vorgegebenen Volumenströmen, schwer vorhersehbar.

Wenn die Bedingungen der Experimentes konstant sind, erreichen die Tropfen in regelmäßigen Zeitabständen die Bifurkation. Dieser Zeitabstand wird durch die Tropfengröße und dem eingestellten Tropfenabstand definiert. Die sich daraus ergebende Länge des Separationssegmentes zuzüglich der Länge des Tropfensegmentes ist entscheidend für die Anzahl der Tropfen in den beiden Teilkanälen. Mit jedem zusätzlichen Tropfen in einem Teilkanal werden alle, schon enthaltenen Tropfen langsamer und verbleiben länger im Kanal. Damit beeinflussen sie dessen hydrodynamischen Widerstand länger. Im Gegenzug werden die Tropfen im anderen Kanal schneller, da die Summe der Volumenströme beider Teilkanäle konstant ist.

Wenn ein Tropfen einen Kanal wieder verlässt, steigt der Volumenstrom durch den gesunkenen hydrodynamischen Widerstand. Damit beschleunigen die verbleibenden Tropfen in diesen Kanal, im anderen Kanal des Ringes werden sie langsamer. Daher beeinflusst das Verhalten der Tropfen an der Bifurkation das Verhalten der nachfolgenden Tropfen nachhaltig.

Durch diese Rückkopplung zwischen den Entscheidungen an der Bifurkation und der Transportgeschwindigkeit der Tropfen in den beiden Kanälen, ist das Verhalten der Segmente in dem mikrofluidischen Chip sehr komplex sobald sich mehrere Tropfen gleichzeitig in den Teilkanälen des Ringsystems aufhalten. Mit mehr als 4 Tropfen im Ring System sind die Verhaltensweisen der Tropfen im System nicht mehr vorhersehbar. Bei bestimmten Zeitabständen der Tropfen an der Bifurkation bilden sich wiederkehrende Muster im Verhalten der Tropfen aus, jedoch bei weitem nicht für alle Kombinationen aus Tropfenabstand und Tropfengeschwindigkeiten,

wie in der Literatur[44, 57, 67] beschrieben wird.

Dieses unvorhersehbare, komplexe Verhalten, das vor allem auf dem hydrodynamischen Widerstand und seiner Abhängigkeit von der Position der Tropfen in den Kanälen zurückzuführen ist, macht dieses Layout zu einem guten Validierungssystem für das Modell der mikrofluidischen Netzwerke, der in ihm eingesetzten Gleichungen und damit für den gesamten Simulationsalgorithmus.

Generalisierung der Aussagen der Experimente zur Validierung des Modells der mikrofluidischen Netzwerke und des Simulationsalgorithmus

Das hier beschriebene System dient der Validierung der, in dem Modell der mikrofluidischen Netzwerke enthaltenen, formellen Beschreibung des segmentierten Flusses in Mikrokanälen und seiner Manipulation durch Funktionsstrukturen.

Unterabschnitt 2.3.1 enthält die Beschreibung des Modells und die Einschränkungen unter denen es gültig ist. Der Vergleich des gefertigten Chips mit der Simulation gibt Auskunft, inwieweit die Simulation des speziellen mikrofluidischen Netzwerks des Validierungsversuches das Verhalten der Flüssigkeiten in dem Chip wiedergibt. Das Ergebnis dieser Untersuchung lässt sich auf alle Simulationen von tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerken übertragen, wie die folgenden Überlegungen zeigen.

Das Verhalten der Segmente im Chip, das das Ziel der Simulation und die Grundlage der Validierung ist, ergibt sich aus dem Zusammenspiel der Berechnung der physikalischen Parameter des Systems und der Position sowie der Eigenschaften der Segmente im gesamten System. Alle Teile des Simulationsalgorithmus sind daher voneinander abhängig und können deshalb nicht separat validiert werden. Eine Abweichung in einem Teil des Algorithmus wirkt sich immer auf alle Werte aus, die der Simulationsalgorithmus berechnet. Zum Beispiel wirken sich Abweichungen bei der Berechnung der Segmentpositionen auf die berechneten Volumenstrom und Druckwerte an den Operationseinheiten aus. Ein Fehler in einem Teil des Algorithmus oder des Modells führt daher zur Abweichung aller simulierten Werte. Die Validierung betrachtet damit immer das gesamte System aus dem Modell der mikrofluidischen Netzwerke, dessen Implementation und dem Algorithmus der Systemsimulation.

Die Berechnung der physikalischen Parameter für den Transport erfolgt für einen Kanal, dessen Geometrie durch Parameter (Querschnittsfläche A und Länge l) festgelegt ist, unter Berücksichtigung der Flüssigkeiten in Form von Segmenten in dem Kanal und des Volumenstromwertes \dot{V} . Der Simulationsalgorithmus implementiert das Transportmodell, das in Unterabschnitt 2.3.1 beschrieben ist. Es wird während des Prozesses der Linearisierung (Abbildung 4.2.8) im Algorithmus wiederholt angewendet, um Volumenstrom und Druckwerte an jeder Stelle des mikrofluidischen Netzwerkes zu berechnen, die den Gesetzen der Physik und den Regeln der Operationseinheiten entsprechen.

Da sich im Validierungssystem Kanäle mit verschiedenen Längen befinden, ist die Varianz dieses Parameters der Kanäle bei der Validierung gegeben. Damit lassen

sich die Ergebnisse der Validierung, was die Länge der Kanäle betrifft, auf beliebige Kanäle übertragen.

Neben den geometrischen Parametern hat die Segmentierung der Flüssigkeiten in dem Kanal einen großen Einfluss auf die Berechnung durch das Modell. Die wesentlichen Parameter sind die Volumen der Segmente und ihre Position. In der Validierung wird die Bewegung der Segmente in den Teilkanälen des Ringsystems bei unterschiedlichen Tropfenabständen mit dem berechneten Verhalten verglichen. Die Bewegung der Tropfen und die, durch die spezielle Funktion des Validierungssystems hervorgerufenen, unterschiedlichen Abstände der Tropfen in den Kanälen des Ringes, führen zu einer großen Varianz dieser Segmentparameter.

Allgemein würde sich eine fehlerhafte Implementation des Transportmodells oder der Auswertung der Berechnung bei der Linearisierung in den Ergebnissen der Berechnung und damit in Abweichungen des Experiments von der Simulation zeigen. Damit genügt die Validierung des hier vorgestellten Testsystems, vor allem da es das Transportmodell gezielt überprüft, für die allgemeine Validierung des Simulationswerkzeuges im Hinblick auf die Berechnung der physikalischen Parameter im mikrofluidischen Netzwerk.

Neben der Berechnung der physikalischen Parameter hat die Berechnung des Transports der „virtuellen“ Segmente und ihrer Prozessierung durch den Regelsatz der Operationseinheiten großen Einfluss auf das simulierte Verhalten. Die Parameter für diese Berechnung sind die physikalischen Größen in den Kanälen, hier vor allem der Volumenstrom \dot{V} , und der vorherige Zustand der Segmente in den Kanälen. In den Validierungsexperimenten ändert sich dieser Zustand, sowie der Volumenstrom für die Kanäle des Ringsystems sehr oft. Die Ergebnisse der Validierung der Berechnung der Segmentbewegungen kann also verallgemeinert werden. Durch den Vergleich der Verhalten der Segmente an den Operationseinheiten werden Rückschlüsse über die korrekte Ausführung des Regelsystems gezogen. Fehler in den Regeln und in der Implementation des Regelsystems (Unterabschnitt 4.2.7) führen zu einem fehlerhaften Verhalten der Segmente. Allgemein lässt sich daher sagen, dass Aussagen über die valide Ausführung der Regeln in den Operationseinheiten auf die valide Implementation des Regelsystems übertragen lassen. Bildet zudem die Regelmenge die Funktion der mikrofluidischen Funktionsstruktur korrekt ab, so ist auch die Operationseinheit korrekt implementiert. Dies ist in den Validierungsexperimenten für alle im System enthaltenen Operationseinheiten, wie zum Beispiel Injektor, Bifurkation oder Vereiniger, validiert.

Die Ergebnisse der Validierung mit dem Validierungssystem lassen sich somit auf die Simulation von beliebigen tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerken, im Rahmen der Einschränkungen des Modells übertragen.

Wie Abbildung 5.9 zeigt sind aus dem Layout die einzelnen Funktionsstrukturen auf den Chip (rechts) übertragen. Die Schnittstellen IN_1, IN_2, IN_3 dienen der Einkopplung der Volumenströme, die externe Spritzenpumpen erzeugen. Über den Fluidanschluss (OUT) werden die gesamten Flüssigkeiten nach der Prozessierung aus dem Chip heraus geführt. Er arbeitet ohne Pumpe und lässt die Flüssigkeiten gegen

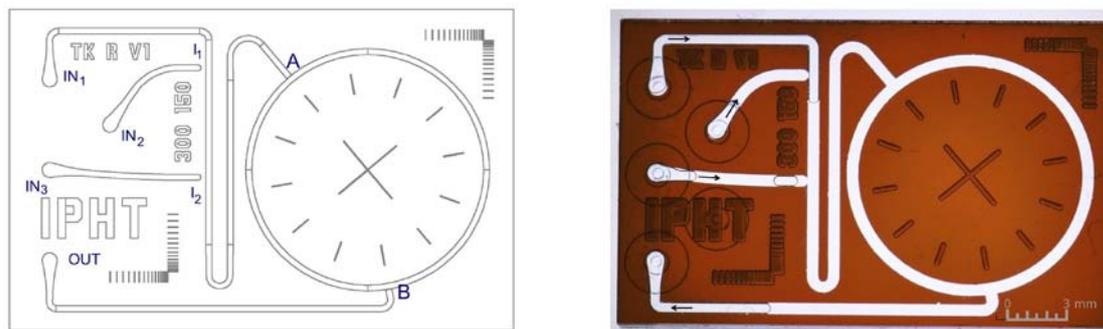


Abbildung 5.9: Layout des Chips und seine Umsetzung

den Luftdruck in einen Auffangbehälter abfließen.

Die erste Funktionsstruktur des Chips (äquivalent I_1) zur Erzeugung von Tropfen, verfügt über eine speziell geformte Düse an einem der einfließenden Kanäle. Ihre Form hat Einfluss auf den Abriss der Tropfen und damit ihrer Größe und den Abstand zwischen den Tropfen.

Der Abstand der Tropfen kann durch die zweite Injektorstruktur (I_2) eingestellt werden. An dieser Struktur wird im Gegensatz zum ersten Injektor Separationsflüssigkeit hinzugefügt. Es fügt sich vor bzw. hinter dem Tropfen ein. Die Phasengrenzen des Tropfen verhindern die Aufteilung der Tropfen durch die einströmende Separationsflüssigkeit. Im Fall von $\dot{V}_{IN_3} \leq 0$, verhindert die Düse an dem Kanal, der von IN_3 kommt, das Tropfensegmente in diesen Kanal gelangen.

Der an dieser Stelle eingestellte Tropfenabstand bestimmt den Zeitabstand mit dem die Tropfen die Bifurkation erreichen. Damit bestimmt er die Gesamtzahl der Tropfen im System und schlussendlich die Komplexität des Verhaltens der Tropfen im System.

Die Bifurkation (A) ist der Ort, an dem sich entscheidet, welchem der beiden möglichen Kanalpfade der Tropfen folgen wird. Da keine Düsenstrukturen in dieser Funktionsstruktur integriert sind, wird das Verhalten der Tropfen nicht durch die Phasengrenzen der Segmente beeinflusst. Lediglich die Volumenströme der verbundenen Kanäle bestimmen das Verhalten der Tropfen.

An dem Ort, an dem die beiden Kanäle zusammentreffen (B), vereinigen sich die zuvor getrennten Fluidströme. Segmente aus Separationsfluid fließen aus beiden Teilkämen des Rings in den dritten Kanal ab. Die Phasengrenzen der Tropfen die diese Stelle erreichen, bleiben erhalten. Falls zwei Tropfen gleichzeitig die Stelle der Zusammenführung erreichen, dann werden sie miteinander verbunden und fließen gemeinsam weiter.

Das Design und die Dimensionierung wurde von P. Horbert durchgeführt. Die Herstellung erfolgt in all-Glas-Technologie [52] aus zwei strukturierten Glasoberflächen, die mit Hilfe einer Siliziumschicht miteinander anodisch verbondet werden. Sie erfol-

gte in Reinraum des IPHT durch die spezialisierten Kollegen der Mikrosystemtechnikgruppe. Vor dem Experiment werden die Oberflächen der Kanäle hydrophobisiert, damit die Tropfen die Wand nicht berühren und sich eine Transportschicht ausbilden kann. Der so behandelte Chip ist für die Experimente vorbereitet.

5.2.4 Die Implementation in ein mikrofluidisches Netzwerk

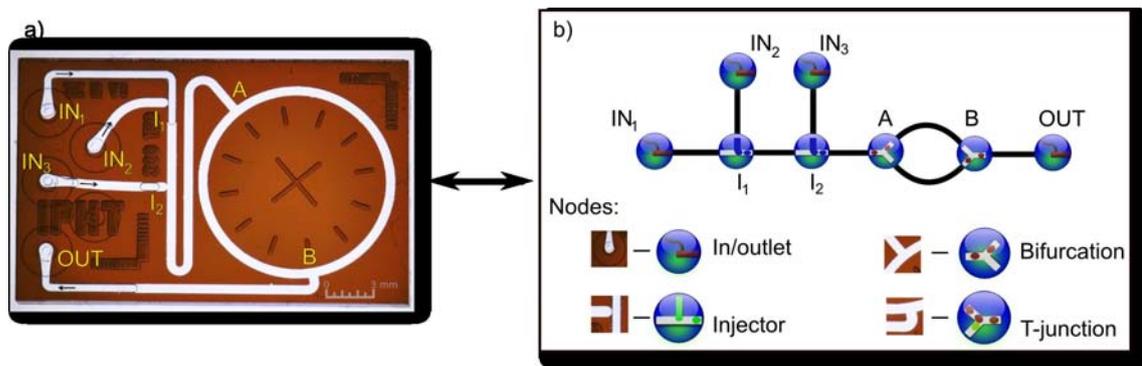


Abbildung 5.10: Mikrofluidisches Netzwerk und seine Beziehung zu dem mikrofluidischen Chip

Die Validierung des Simulationswerkzeuges erfolgt durch die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Experimente und denen der Simulationsberechnungen des mikrofluidischen Chips. Grundlage für diese Simulation, ist die Erzeugung eines dem Chip äquivalenten mikrofluidischen Netzwerkes als Modell der tropfenbasierten mikrofluidischen Anwendung. Abbildung 5.10 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Modell des Chips als Graphen des mikrofluidischen Netzwerkes und dem gefertigten Chip. Für die im vorherigen Abschnitt benannten funktionellen Strukturen werden, wie in der Abbildung dargestellt, die äquivalenten Operationseinheiten der mikrofluidischen Netzwerke verwendet.

Die Tropfenerzeugung erfolgt im Modell durch den Injektor I_1 . Er verbindet die zwei Kanäle von den IO-Operationseinheiten IN_1 und IN_2 und den Kanal zum zweiten Injektor I_2 miteinander. Die in den Kanälen verfügbaren Flüssigkeiten verarbeitet er nach den Volumenstromwerten der Kanäle und seinem Regelsatz, wie er im vorherigen Kapitel beschrieben wurde. Wird das Abrisskriterium erreicht oder überschritten, fügt die Operationseinheit den neu entstandenen Tropfen in den Kanal ein, der mit dem nächsten Injektor (I_2) verbunden ist. Das Abrisskriterium, wird durch die Düsengeometrie der zugrunde liegenden Funktionsstruktur den geometrischen Parametern der Kanäle bestimmt. Die genauen Zusammenhänge beschreibt ein Modell das in [29] vorgeschlagen wird.

Äquivalent zum mikrofluidischen Chip kontrolliert ein weiterer Injektor (I_2) den Abstand der Tropfen. Er fügt die von IN_3 einströmende Separationsflüssigkeit zwischen

die Tropfen ein. Wie mit der Spritzenpumpe im experimentellen System, kann daher im Modell durch das Einstellen des Volumenstrom \dot{V}_{IN_3} am In/Outlet IN_3 der Abstand der Tropfen reguliert werden.

Auf die Tropfenerzeugung und -separierung folgt die Aufteilung des Segmentstroms. Dies übernimmt die mikrofluidische Operationseinheit Bifurkation (A). Sie teilt die einströmenden Flüssigkeiten, entsprechend der Volumenströme auf die beiden Kanäle des Ringsystems auf. Die Mikrofluidik legt fest, dass die Tropfen immer den Kanal wählen, der den größeren Volumenstrom besitzt. Dies bildet die Bifurkation durch eine Regel ab. Sie hat zur Folge, dass der Tropfen komplett in den Kanal übertragen wird, in dem der größere Wert des Volumenstroms zum Zeitpunkt der Entscheidung anliegt. Damit bildet die mikrofluidische Operationseinheit Bifurkation das Verhalten der Aufteilung des segmentierten Stroms an einer Bifurkationsstruktur ab.

Die an der Bifurkation (A) getrennten Ströme werden mit einer weiteren Operationseinheit (B) wieder zusammengeführt. Diese mikrofluidische Operationseinheit dient hauptsächlich dazu, zwei Flüssigkeitsströme zu einem Strom zu kombinieren. Falls mischbare Flüssigkeiten anliegen, werden diese zusammen weitergeleitet. Tropfen werden unter Erhaltung ihrer Phasengrenzen, als Ganzes in den „abgehenden“ Kanal eingefügt. Befinden sich zwei Tropfen gleichzeitig an den Schnittstellen der Operationseinheit, werden diese miteinander verbunden und fortan als ein Tropfen weitertransportiert.

Das System transportiert die prozessierten Tropfen zum Ausgang des Chips. Er wird durch eine IO-Operationseinheit (OUT) abgebildet, mit der Druckvorgabe von Null mbar. Damit ist sichergestellt, dass die Flüssigkeiten von den anderen IO's ($IN_1IN_2IN_3$) zu dieser Operationseinheit strömen, entsprechend dem Verhalten der Flüssigkeiten in dem gefertigten Chip. Die anderen IO's haben einen voreingestellten, konstanten Volumenstrom. Das bedeutet, sie erzeugen eine konstante Menge der ebenfalls voreingestellten Flüssigkeitsart. Durch das Einfügen der entsprechenden Flüssigkeitsmenge in den angeschlossenen Kanal wird die Prozessierung der Segmente vorangetrieben.

Die Regeln der mikrofluidischen Operationseinheiten ergeben sich primär aus den Beobachtungen ihrer Funktionsweise. Die Details über das Verhalten der Flüssigkeiten in den Operationseinheiten werden durch gezielte Experimente und CFD-Simulationen gewonnen und dem Modell hinzugefügt.

Die Operationseinheiten werden nach den Vorgaben des Layout durch Kanälen miteinander verbunden. Äquivalent den Breiten, Tiefen und Längen der Kanäle auf dem Chip, bilden die Parameter der Verbindungen die mikrofluidischen Kanäle ab. Zu der Repräsentation des tropfenbasierten mikrofluidischen System als mikrofluidisches Netzwerk gehören die Flüssigkeiten und ihre Eigenschaften. Für die Validierung wurde Wasser und Tetradekan definiert. Ihre Eigenschaften entsprechen denen der Flüssigkeiten die im Experiment verwendet wurden.

Mit dem Entwurfswerkzeug, das in Abbildung 5.11 dargestellt ist, wird das mikroflu-

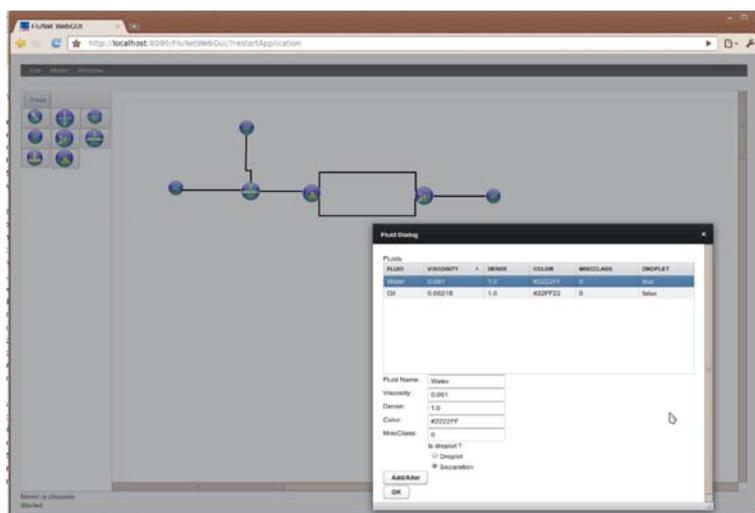


Abbildung 5.11: Entwurfswerkzeug des Flunet-Toolkits

idische Netzwerk wie beschrieben aufgebaut. Die Operationseinheiten existieren als vorgefertigte Einheiten, die auf der Arbeitsfläche platziert werden. Kanäle zwischen ihnen bilden die Topologie der mikrofluidischen Anwendung ab. Das so entstandene mikrofluidische Netzwerk ist für die Berechnung durch den Simulationsalgorithmus vorbereitet.

5.3 Experimente und Simulationen

Experimente

Um die Eignung des Simulationswerkzeuges für den Entwicklungsprozess von tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systemen zu validieren, wurden Experimente unter Verwendung des Validierungschips mit dem, in Abbildung 5.1 dargestellten Aufbau durchgeführt. Der Versuchsaufbau wurde dahingehend optimiert, dass der einstellbare Volumenstrom der Spritzenpumpen so genau wie möglich auf den Chip übertragen wird. Deshalb wurden PEEK²-Kapillaren für den Transport der Flüssigkeiten von den Pumpen auf den Chip verwendet. Eine Chiphalterung drückt die Enden der Kapillare auf die Anschlüsse zu den Kanälen des Chips. So entsteht eine feste, dichte Verbindung zwischen dem Glas des Chips und dem Kunststoff der Kapillare. Eine parallel, über dem Chip angebrachte Kamera dient als optisches Messgerät für das Verhalten der Flüssigkeiten im Chip. Um den Kontrast zu erhöhen, wurde das Wasser, aus dem die Tropfensegmente bestehen, mit Bromphenolblau eingefärbt. Dies ermöglicht die Erkennung der Phasengrenzen auf den Grauwertbildern

²Polyetheretherketon Der PEEK-Kunststoff zeichnet sich durch besonders hohe mechanische Festigkeit aus.

der Kamera.

Die Kamera nimmt das Experiment mit einer konstanten Bildrate von 15 Bilder pro Sekunden auf. Dies ist der beste Kompromiss aus den technischen Eigenschaften der Kamera, den Lichtverhältnissen und der Geschwindigkeit der Segmente auf dem Chip. Die Auflösung betrug 1024x768 Pixel. Um die Tropfen optimal aufgelöst abbilden zu können, befindet sich vor der Kamera ein Vergrößerungsobjektiv. Es vergrößert den Chip 9 fach. Damit entspricht ein Pixel 0,0155 mm. Dies ist die Genauigkeit, die durch die Messmethode gegeben ist.

Durch ein LED-Flächenlicht wird der Chip von unten beleuchtet. Die Farbe des Lichtes ist im Experiment so gewählt, dass ein maximaler Kontrast des Bildes hinsichtlich der Tropfen entsteht.

Zunächst wurde nach den Einstellungen der Volumenströme an den Schnittstellen des Chips gesucht, die für eine Beobachtung mit den beschriebenen Mitteln am geeignetsten sind. Die Tropfen müssen sich dabei optimal ausbilden können und die Abstände variabel einstellen lassen. Zudem ist auf die Beschränkung der Tropfengeschwindigkeiten durch die Bildrate von 15 Bilder pro Sekunde Rücksicht zu nehmen. So wurde für die Eingänge IN_1 und IN_2 der Volumenstrom von $\dot{V} = 0.05 \frac{\mu l}{s}$ eingestellt. Damit ist die Tropfengröße in allen Versuchen, dem Injektor-Modell nach, konstant bei $V_{Tropfen} = 0.08 \mu l$. Dies entspricht einer Tropfenlänge von $l_{segment} = 0.769 mm$. Die gleiche Größe sollten die Separationssegmente zwischen den Tropfen aufweisen. Mit der Änderung des Volumenstroms \dot{V}_3 an der Schnittstelle IN_3 kann die Größe dieser Segmente, die den Abstand der Tropfen bestimmen, variiert werden. Der Gesamtvolumenstrom ergibt sich für alle durchgeführten Experimente daher aus $\dot{V}_{gesamt} = \dot{V}_3 + \dot{V}_2 + \dot{V}_1 = \dot{V}_3 + 0.1 \frac{\mu l}{s}$.

Für jede neue Einstellung des Tropfenabstandes über IN_3 ist es notwendig, dass alle Tropfen aus dem System entfernt werden, damit keine Rückkopplungen durch verbliebene Tropfen im System erfolgen. Die Deaktivierung der Tropfenerzeugung, d.h. $\dot{V}_1 = \dot{V}_2 = 0$, lässt alle Tropfen aus dem Chip fließen.

Entsprechend der Fragestellung des Experimentes können die Kanäle getrennt untersucht werden. Dies betrifft in den durchgeführten Experimenten vor allem die Teilkanäle des Ringsystems.

Simulation

Das zu dem Chip im Experiment äquivalente mikrofluidische Netzwerk ist in Abbildung 5.12 abgebildet. An den Systemschnittstellen IN_1 , IN_2 und IN_3 kann der Volumenstrom \dot{V} wie in den Experimenten variiert werden. Die Werte an IN_1 und IN_2 bleiben in allen durchgeführten Simulationsexperimenten konstant bei $0.05 \frac{\mu l}{s}$. Damit ist wie in den Experimenten für eine konstante Tropfengröße gesorgt. Der Volumenstrom an IN_3 sorgt für die Einstellung des korrekten Abstandes der Tropfen an der Bifurkation(A).

Für die Auswertungen der Simulationen werden die gleichen Darstellungsweisen verwendet, wie sie für die Experimente genutzt wurden.

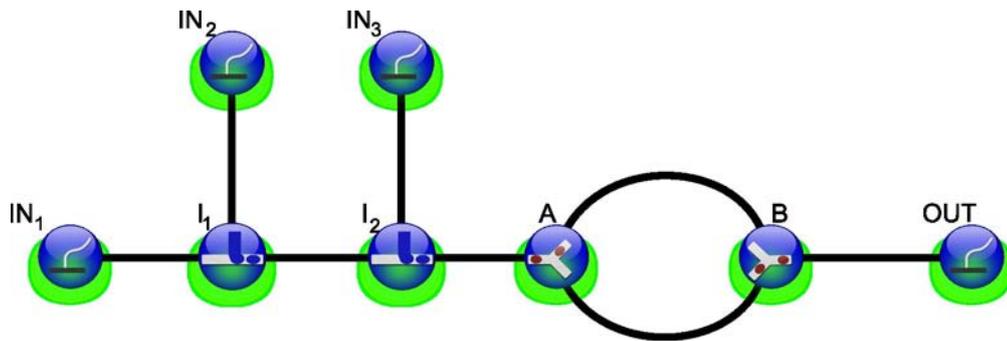


Abbildung 5.12: Mikrofluidisches Netzwerk des Validierungschips

5.3.1 Charakterisierung des Validierungssystems

Die Charakterisierung des zur Validierung eingesetzten Chip und der Messmethode, ist das Ziel der in diesen Abschnitt vorgestellten Experimente.

Die Resultate ermöglichen eine Aussage inwieweit die Methode und das verwendete mikrofluidische System für die Validierung des Simulationswerkzeuges geeignet ist und welcher Fehler in den Messwerten enthalten ist.

Tropfengeneration

Die mikrofluidische Funktionseinheit des Tropfengenerators bestimmt durch seine geometrischen Parameter, in Abhängigkeit von den anliegenden Volumenströmen, das Volumen der Segmente. Dieses Volumen hat großen Einfluss auf die Prozessierung der Tropfen durch das Validierungssystem, denn es bestimmt unter anderem die Zeit, zwischen den Ereignissen an der Bifurkation A. Ein Modell für den Tropfenerzeuger, wie in [29] beschrieben, ist in dem Simulationswerkzeug implementiert.

Die im folgenden beschriebenen Experimente dienen der Validation der korrekten Implementierung des Modells des Tropfenerzeugers in das Simulationswerkzeug und der Charakterisierung der für die weitere Funktion des Validationssystem so wichtigen Größe der erzeugten Segmente.

Erwartbar ist, dass die Größe der Segmente in der Simulation genau mit den Ergebnissen der dem Modell zugrunde liegenden Gleichungen entsprechen. Wäre dem nicht so, ist ein Fehler in der Implementation des Modells im Simulationsalgorithmus bzw. in den Regeln der Operationseinheit des Tropfenerzeugers enthalten.

Die Segmentgrößen im Experiment sollten dem Modell entsprechen. Abweichungen an dieser Stelle können durch ein ungenaues Modell oder durch Fehler in den Strukturen des hergestellten Chip begründet sein. Auch Abweichungen in den Volumenströmen, die im Experiment an den Eingängen des Chips anliegen, können die Ursache einer solchen Abweichung der Volumen der Segmente sein. Ein herstellungsbedingter Fehler in der Struktur des Chips, kann durch den Einsatz eines anderen Chips vermieden werden. Mögliche Abweichungen in den Volumenströmen sind jedoch experimentell bedingt und sind bei dem Einsatz von Lab-on-a-Chip-Systemen

durch den Anwender zu erwarten. Daher müssen diese Abweichungen charakterisiert und in den folgenden Experimenten zur Validation des Simulationswerkzeuges beachtet werden.

Die erzeugten Tropfengrößen in verschiedenen Experimenten müssen unabhängig vom Volumenstrom \dot{V}_3 konstant dem erwarteten Wert entsprechen. Dennoch wurden Experimente mit unterschiedlichen \dot{V}_3 untersucht, um die Varianz der Segmentlängen vor I_2 unter verschiedenen Randbedingungen zu messen.

Im Messbild wird die Länge des Tropfen ermittelt. Diesen experimentell gewonnenen Wert kann die Länge gegenübergestellt werden, die aus der Simulation für den neu erzeugten Tropfen hervorgeht. Dieser Wert entspricht genau dem Tropfengrößen, die nach dem Modell der mikrofluidischen Operationseinheit „Injektor“ entstehen müssen.

Die Abbildung 5.13 zeigt die Ergebnisse der Untersuchungen. Es wurden für jeden

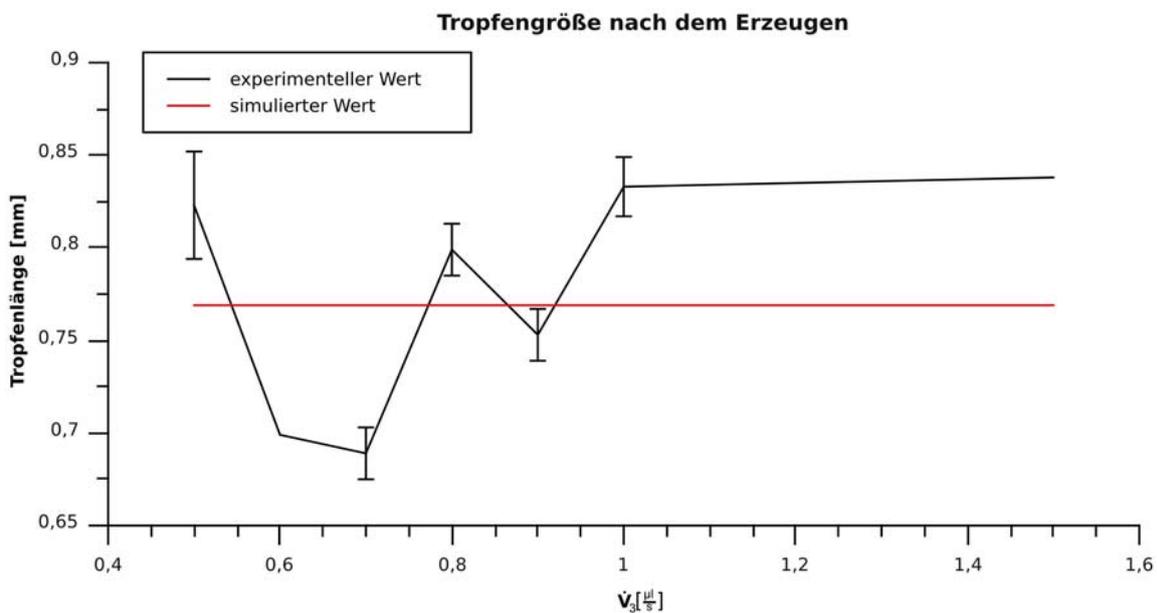


Abbildung 5.13: Untersuchung der Größe der generierten Tropfen im Experiment und in der Simulation. Der schwarze Graph stellt die experimentellen Ergebnisse der Untersuchung dar. Es ist der Mittelwert und die Standardabweichung σ von jeweils 10 Messungen der Tropfenlänge verschiedener Tropfen dargestellt.

Der rote Graph stellt die simulierten Ergebnisse, die den theoretisch erwarteten Wert entsprechen, dar.

Es ist eine Schwankung der gemessenen Werte um die zu erwartende Größe abzulesen. Der Volumenstrom \dot{V}_3 hat keinen Einfluss auf die Tropfengröße haben.

Versuch 10 verschiedene Tropfen gemessen. Daraus wurde der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt.

Die durchschnittliche Standardabweichung der Tropfenlänge über alle Experimente beträgt $\bar{\sigma}_{\text{länge}} = 0,012\text{mm}$. Umgerechnet auf das Volumen $\bar{\sigma}_{\text{Volumen}} = 0,0016\mu\text{l}$,

also 1,68% vom Mittelwert. Die Tropfengröße, die durch den Simulationsalgorithmus errechnet wurde, entspricht dem Wert, der theoretisch nach dem Modell des Injektors zu erwarten ist. Daher ist festzustellen, dass der Injektor im Simulationsswerkzeug korrekt implementiert ist.

Die durchschnittliche absolute Abweichung, der Tropfengröße im Experiment von der berechneten Tropfengröße der Simulation beträgt $\Delta l = 0,055\text{mm}$, was 7,11% der erwarteten Länge entspricht. Aus den Werten kann gefolgert werden, dass es während eines Experimentes zu einer konstanten Abweichung der Volumenströme \dot{V}_1 und \dot{V}_2 durch konstante äußere Einflüsse und zu einer Schwankung der Werte, die beispielsweise durch Luftblasen erzeugt wird, kommt. Eine generelle Störung, verursacht durch Strukturfehler im Chip, gibt es nicht, da die Abweichung der gemessenen Tropfenlängen von der theoretischen Länge, über die verschiedenen Experimente nicht konstant ist.

Aus der Tropfengröße ergibt sich der Abstand der Tropfen, zwischen dem 1. und dem 2. Injektor. Die Abbildung 5.14 zeigt die gemessenen Abstände der Tropfen in diesem Bereich.

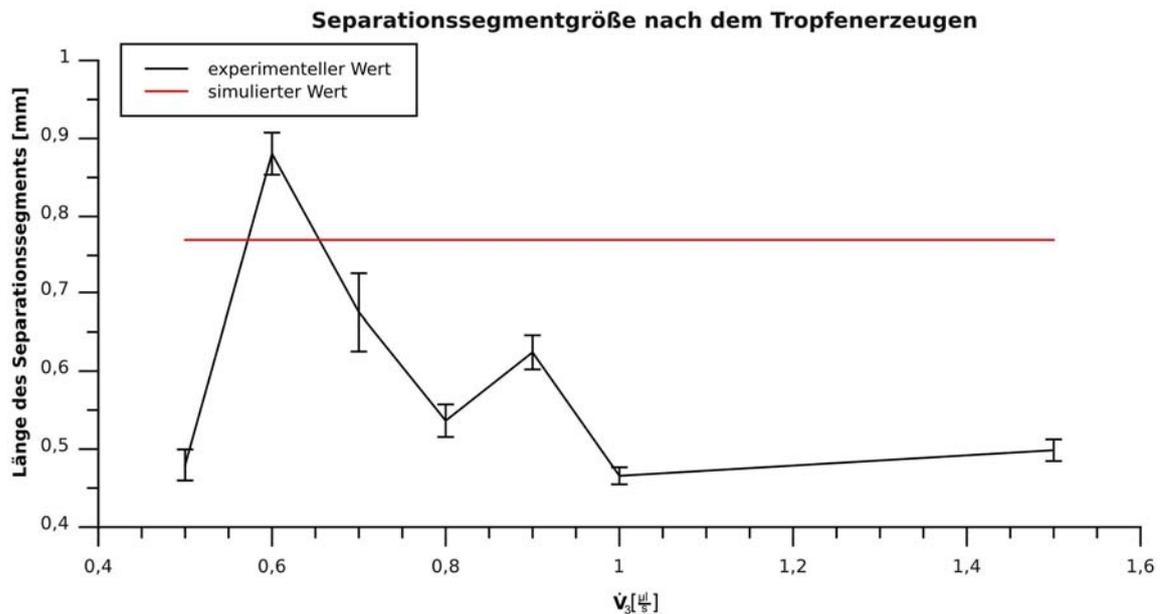


Abbildung 5.14: Untersuchung des Tropfenabstandes im Experiment (schwarz) und in der Simulation (rot). Die Ergebnisse der Simulation stimmen auch hier mit den theoretischen Modell überein. Der Volumenstrom \dot{V}_3 sollte keinen Einfluss auf den Tropfenabstand.

Aus den Daten folgt, dass die Abweichungen der Längen der Separationssegmente in den verschiedenen Versuchen größer als die zuvor festgestellten Abweichungen der Tropfengröße sind. Daher muss ein Störfaktor hinzugekommen sein. Da für die Größe der Separationssegmente zwei Volumenströme verantwortlich sind, \dot{V}_1 und \dot{V}_2 , gehen Schwankungen beider Größen in die Längenabweichung der Separationsseg-

mente ein. In die Längenabweichung der Tropfen gehen nur die Schwankungen der Größe \dot{V}_2 ein.

Nach dem Funktionsmodell des Injektors muss die Tropfengröße gleich der Größe des Separationssegmentes sein, wenn wie im Experiment, die Volumenströme an beiden Eingängen des Injektors gleich sind. Die Simulation spiegelt dieses Verhalten wieder, jedoch nicht die Experimente, was die Differenzen der Tropfengröße und der Separationssegmentgröße in Abbildung 5.14 zeigen.

Die Länge des Tropfen und die des Separationssegmentes spielen bei der Funktionweise des Validierungschips eine bedeutende Rolle, wobei die Länge des Separationssegmentes in den untersuchten Experimenten nochmals wesentlich vergrößert wird. Die an dieser Stelle festgestellte Abweichung von durchschnittlich $\Delta \bar{l} = 22,07\%$ der Länge des Separationssegmentes im Experiment, hat deshalb noch keine großen Auswirkungen auf das Verhalten des Chips. Bedeutender ist der Unterschied der Gesamtlänge des Tropfen- und des Separationssegmentes nach dem 2. Injektor.

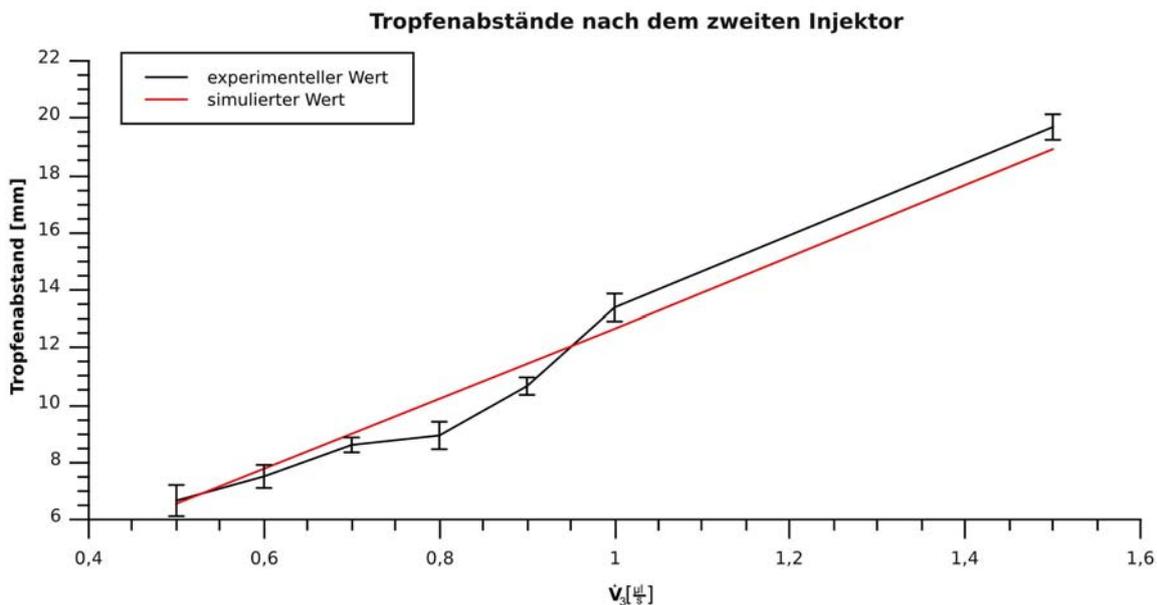


Abbildung 5.15: Abstände der Tropfen in der Simulation (rot) und im Experiment (schwarz) nach der Korrektur der Abstände durch \dot{V}_3

Die Abbildung 5.15 zeigt die gemessenen Abstände in der Simulation für die verschiedenen Abstände der Tropfen, eingestellt über den Volumenstrom \dot{V}_3 von IN_3 . Das dazu simulierte Netzwerk ist in Abbildung 5.12 mit den Bezeichnungen des Layouts (Abbildung 5.8) dargestellt. Die Segmentlängen entsprechen den Werten die aus den Volumen der Segmente folgen müssen, denn die Geometrie des Kanals ist in diesem Bereich konstant. So ist das Volumen des Tropfen nach der Erzeugung durch den ersten Injektor (IN_1) $V_{\text{Tropfen}} = 0,08\mu\text{l}$ und dementsprechend die Tropfenlänge $l_{\text{Tropfen}} = 0,769\text{mm}$. Daraus folgt das das Volumen der Separationssegmente zwischen den Tropfen vor dem zweiten Injektor (IN_2) ebenfalls $V_{\text{sep}} = 0.08\mu\text{l}$ betragen

muss, denn in den $t = \frac{V}{\dot{V}_{IN_2}} = \frac{0.08\mu l}{0.05\frac{\mu l}{s}} = 1.6s$ fließen $V_{I_1} = 0.08\mu l$ der Separationsflüssigkeit am Injektor vorbei. Durch das hinzufügen des Separationsfluids an IN_3 wächst das Volumen des Separationssegments um die Menge des in den 1.6 Sekunden einströmenden Fluids. Beispielsweise für $\dot{V}_{IN_3} = 0.5\frac{\mu l}{s}$ sind es dementsprechend $V_{plus} = \Delta t * \dot{V}_{IN_3} = 1.6s * 0.5\frac{\mu l}{s} = 0.8\mu l$. Insgesamt hat das Separationssegment damit ein Volumen von $V_{SepSeg} = V_{plus} + V_{I_1} = 0.88\mu l$. Die Umrechnung des Volumens in die Segmentlänge, erfolgt nach der im Modell verwendeten Formel und ergibt $l_{Separationssegment} = \frac{V_{SepSeg} + IMCV_{Kanal}}{A_{Kanal}} - 2 * (\frac{mw_{kanal}}{2} + ed_{kanal}) = 6,554mm$. Für die anderen Volumenstromwerte an IN_3 lässt sich ebenso vorgehen. Damit stimmen die vom Simulationswerkzeug berechneten Abstände mit denen, die aus dem Modell folgen, überein.

Die Standardabweichungen der Segmentlängen im Experiment sind noch einmal eine Größenordnung größer als die Abweichungen vor dem zweiten Injektor. Dies lässt sich durch den Einfluss der Schwankungen des Volumenstroms \dot{V}_3 erklären, der ebenfalls entsprechend größer ist. Die prozentuale Abweichung der experimentellen Ergebnisse von den Simulationsergebnissen wird in Tabelle 5.1 wiedergegeben. Wie

$\dot{V}_3[\frac{\mu l}{s}]$	$\Delta l_{Separationssegment}[mm]$	$\Delta l_{Separationssegment}[\%]$
0,5	-0,107	-1,63
0,6	0,270	3,47
0,7	0,390	4,34
0,8	1,281	12,54
0,9	0,777	6,80
1	-0,739	-5,84
1,5	-0,772	-4,08

Tabelle 5.1: Differenzen der Längen der Separationssegmente zwischen Experiment und Simulation nach dem zweiten Injektor

die bisherigen Auswertungen der Experimente zeigen, ist der Grund für die Abweichungen von Experiment und Simulation im Experiment zu finden, denn die von der Simulation berechneten Längen stimmen mit dem physikalischen Modell überein.

Bei diesen Abweichungen gibt es, wie bei der Untersuchung des ersten Injektors eine generelle Verschiebung der Volumenstromwerte, was die Abweichung der Segmentlängen vom theoretischen Wert zeigt. Daher ist davon auszugehen, dass jeder Einsatz eines Lab-on-a-Chip-Systems eine generelle Abweichung der Volumenströme der Eingangswerte mit sich bringt. Verursacht zum Beispiel durch die Bedingungen der Verbindung zwischen den Spritzenpumpen und dem Chip.

Das die Abweichungen der Segmentlängen vom theoretischen Wert von fehlerbehafteten Volumenstromwerten an den Anschlüssen des Chips im Experiment verursacht werden, belegt die nächste Auswertung.

Initiale Volumenströme

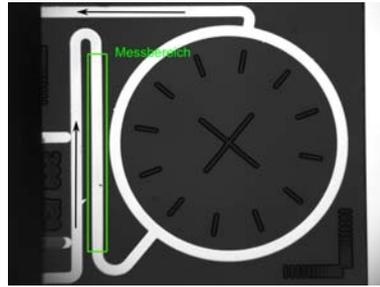


Abbildung 5.16: Messbereich für die Überprüfung des Gesamtvolumenstroms

Mit dem folgenden Experiment wird die Frage beantwortet, ob es Unregelmäßigkeiten der Volumenströme an den Eingängen des Validationschips gibt und wie groß diese sind. Es ist zu erwarten, dass es Abweichungen in den Volumenströmen gibt. Dies würde die Abweichungen der Segmentgrößen zwischen Simulation und Experiment begründen, andernfalls wäre ein Fehler im Modell oder ein herstellungsbedingter Fehler des Chips dafür verantwortlich.

Um die Volumenströme im Experiment zu messen, werden die Bewegungen der Tropfen analysiert. Aus diesem Grund können nur dort Volumenströme gemessen werden, wo auch Tropfen existieren, also in den Kanälen die nach dem ersten Injektor in Flussrichtung liegen. Die Volumenströme in den Kanälen von IN_1 , IN_2 und IN_3 zu den Injektoren entziehen sich daher der Analyse.

Das Ermitteln der Abweichungen erfolgt durch die Messung der Geschwindigkeit der Tropfen an der, in Abbildung 5.16 markierten, Stelle. Die nach der Erzeugung und Separierung der Tropfen gemessenen Werte, können aufgrund der bekannten Geometrie des Kanals in einen Volumenstrom umgerechnet werden. Dieser Wert wird mit den an den Spritzenpumpen eingestellten Werten verglichen. Daraus ergibt sich die Abweichungen im Volumenstrom. Dieser Wert akkumuliert damit alle externen Einflüsse.

Die Abbildung 5.17 zeigt die Ergebnisse dieser Auswertung für beide Experimente. Der Wert des Volumenstroms \bar{V} ist der Mittelwert von 10 gemessenen Werten, die innerhalb von 0.666 s aufgenommen wurden. Der Tropfenabstand variiert durch die Veränderung des Volumenstroms an den Eingängen IN_1 , IN_2 und IN_3 .

Die Volumenstromwerte an der Messstelle variieren um durchschnittlich $0.025 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$. Diese Varianz ergibt sich, wie bereits festgestellt, aus den Schwankungen der Werte an den Eingängen. Der Vergleich mit dem an den Spritzenpumpen eingestellten Volumenstrom zeigt, dass der gemessene Wert um bis zu $\Delta\dot{V} = -7\%$ von dem Sollwert abweicht.

Bei der Berechnung der Volumenströme wurde beachtet, dass die gemessene Geschwindigkeit der Tropfen sich von der theoretisch mit der Gleichung $u_t = \frac{\dot{V}}{A}$ berechneten Geschwindigkeit aufgrund mikrofluidischer Effekte [16] unterscheidet. Diesen,

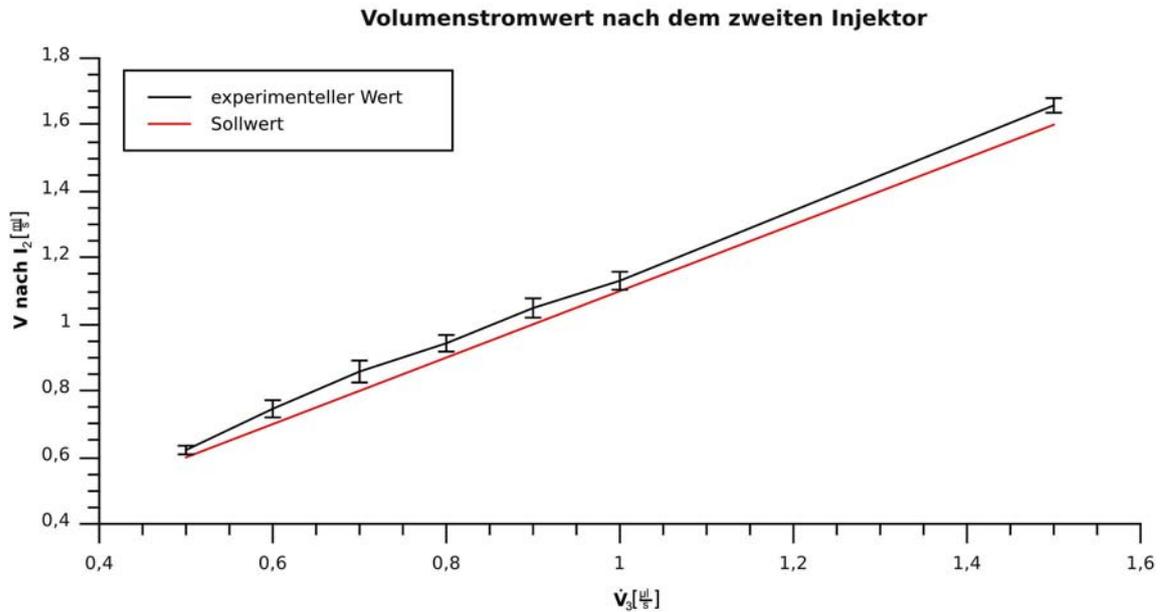


Abbildung 5.17: Vergleich der Volumenströme an der in Abbildung 5.16 bezeichneten Stelle mit dem eingestellten Sollwert

durch die Strömung im Kanal mit Tropfen hervorgerufenen, Effekt beschreibt die Gleichung von Bretherton [16]

$$u_t = \frac{u_s}{1 - 1,29 * \left(3 \frac{\mu * u}{\gamma}\right)^{\frac{2}{3}}} \quad (5.1)$$

mit u_t Geschwindigkeit zur Berechnung von $\dot{V} = u_t * A$, u_s gemessene Geschwindigkeit, μ dynamischen Viskosität des Tropfen (1 mPas für Wasser), γ Grenzflächenspannung ($50 \frac{mN}{m}$)

Aus ihr folgt eine Geschwindigkeitsdifferenz in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit des Tropfens. Was in Abbildung 5.18 prozentual dargestellt ist.

Die Auswertung der Gleichung im Diagramm Abbildung 5.18 zeigt einen maximalen Unterschied von 1 % im Volumenstrombereich der Experimente.

Eine zusätzliche Störquelle sind mögliche Abweichungen in der Geometrie der Kanäle von den Vorgaben des Layouts aufgrund von Fertigungstoleranzen. Unterschiede in der Kanaltiefe (ed) und der Maskenweite (mw) verändern das Volumen der Kanäle, wie $V = l * \pi * ed^2 * 2 * mw$ zeigt. Mit einer solchen Abweichung verändert sich auch die Grundlage der Berechnung des Volumenstroms aus der Tropfengeschwindigkeit. Eine weitere Fehlerquelle sind kleinste Luftblasen im System, die Energie aufnehmen und abgeben. Das führt zu einem Pulsieren der Werte der physikalischen Parameter im System, also zu Schwankungen der Tropfenparameter, wie sie in den Versuchen zu beobachten waren.

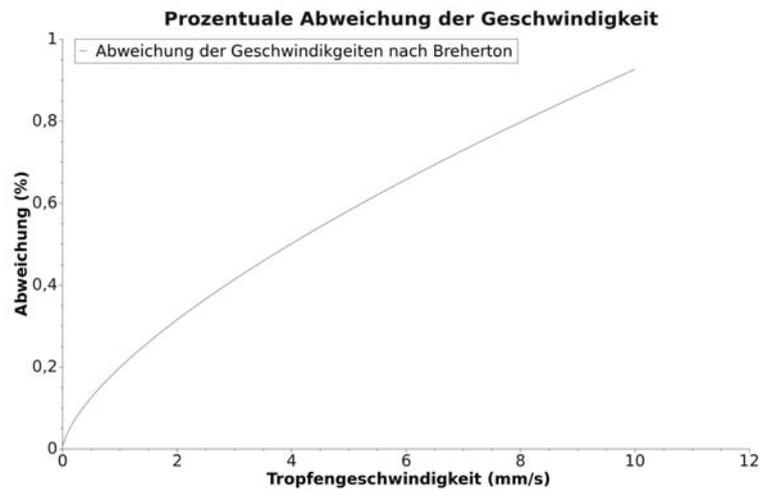


Abbildung 5.18: Prozentuale Abweichung der Geschwindigkeiten nach [16]

Schlussfolgerung

Die Auswertungen der Experimente zu den Segmentgrößen haben gezeigt, dass diese von der theoretisch erwartbaren Größe abweichen und auch während eines Experimentes variieren. Einziger Grund für diese Unterschiede ist die Varianz der Volumenströme an den Eingängen des Chips. Der Volumenstrom, der sich aus den Volumenströmen \dot{V}_1 , \dot{V}_2 und \dot{V}_3 der Eingänge zusammensetzt, wurde ebenfalls untersucht. Er schwankt ebenfalls um bis zu 4 % in einem Experiment und weist einen Unterschied zum eingestellten Sollwert von bis zu 7 % auf. Dies hat Auswirkungen auf das zu beobachtende Verhalten an der Bifurkationsstelle.

Zusammen mit den unterschiedlichen Segmentgrößen muss dies beim direkten Vergleich des Experiments mit der Simulation beachtet werden. Die Simulation hingegen spiegelt die theoretisch erwartbaren Werte korrekt wieder. Dies zeigt, dass die Modelle der Operationseinheiten für die Schnittstellen und für den Injektor korrekt implementiert sind. Weiterhin erfolgt die Berechnung der physikalischen Parameter im untersuchten Teilnetzwerk bis zur Bifurkation korrekt. Auch die Simulation des Tropfentransports erfolgt fehlerfrei.

5.3.2 Berechnung des hydrodynamischen Widerstandes

Eine zentrale Funktion des Modells der mikrofluidischen Netzwerke und somit des Simulationswerkzeuges, ist die korrekte Berechnung des hydrodynamischen Widerstands in einem tropfen befüllten Kanal. Dieser Widerstand wird sehr stark durch die Präsenz der Tropfen bzw. ihrer Phasengrenzen beeinflusst. Diese Abhängigkeit ist im Kapitel „Grundlagen“ im Abschnitt „Mikrofluidische Netzwerke“ beschrieben.

Die folgenden Experimente sollen Auskunft über die Übereinstimmung des implementierten Transportmodells mit den Experimenten geben. Da zwei Modelle zur

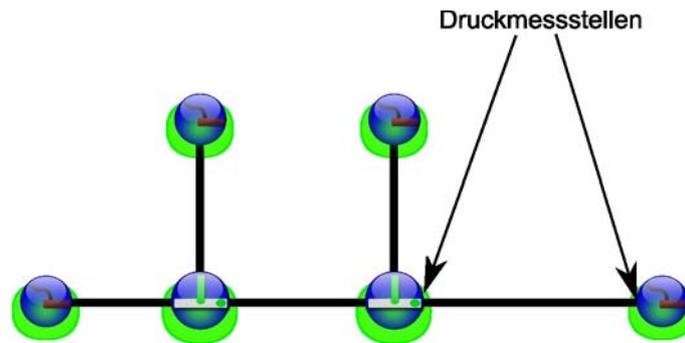


Abbildung 5.19: Mikrofluidisches Netzwerk zur Messung des Druckabfalls

Verfügung stehen, ist dies die Grundlage für die Auswahl des Transportmodells bei der weiteren Validierung des Simulationswerkzeuges. Durch das eingesetzte einfache Layout Abbildung 5.19 ist es möglich, den Druckabfall in dem Kanal mit definierten Tropfenabständen manuell nachzurechnen und mit den Simulationsergebnissen zu vergleichen. Es ist zu erwarten, dass die Simulationsergebnisse mit den berechneten Werten genau übereinstimmen. In diesem Fall ist die Implementation des Transportmodells korrekt, andernfalls nicht.

Andererseits ist zu erwarten, dass die experimentellen Werte von den simulierten Werten abweichen. Aus der Höhe der Abweichung folgt die Auswahl des Transportmodells für die weitere Validation. Ist die Abweichung des besten Modells größer als die festgestellten experimentell bedingten Abweichungen der Volumenströme, so würde diese Abweichung das Validationsexperiment dominieren. In diesem Fall wäre die Simulation ungenauer als ein entsprechendes Experiment.

Zur Analyse des im Simulationswerkzeug eingesetzten Modells, wird ein einfaches Layout (Abbildung 5.19) verwendet. Mit ihm kann der Druckabfall bei unterschiedlichen Tropfenabständen und Volumenströmen bestimmt werden.

Die Ergebnisse der Simulation des mikrofluidischen Netzwerkes mit den verschiedenen Volumenströmen und Tropfenabständen kann direkt mit den Resultaten der Gleichungen des Modells verglichen werden. Der Vergleich zeigt, dass die Simulation die Ergebnisse der Gleichungen zu 100% widerspiegelt. Das bedeutet, dass die Modellgleichungen im Simulationswerkzeug korrekt implementiert sind und dass der Simulationsalgorithmus dieses Netzwerk korrekt nach dem gegebenen Modell berechnet.

Ein Vergleich der Ergebnisse der Experimente, die durch D. Malsch durchgeführt wurden, mit den jetzt verfügbaren, berechneten Werten der Simulation lässt Rückschlüsse auf die Genauigkeit der Transportgleichung im Modell zu. Für die Simulation stehen zwei unterschiedliche Gleichungen zur Verfügung, wie im Abschnitt „hydrodynamischer Widerstand“ im Kapitel „Grundlagen“ beschrieben. Beide sind im Simulationswerkzeug integriert und getestet worden.

Nun ist von Interesse, welche der beiden Gleichungen der Realität am nächsten kommt. Denn beide Gleichungen sind auf Grund ihrer Herleitung

(Unterabschnitt 2.3.2) fehlerbehaftet. Der Vergleich der Simulationsresultate mit den Ergebnissen der Experimente entscheidet daher, welche der Gleichungen für die Validierung geeigneter ist. Diese Ergebnisse sind in den Diagrammen Abbildung 5.20 und Abbildung 5.21 enthalten.

Für die Bewertung der Validierungsexperimente mit dem Validierungschip, ist die Übereinstimmung der Gleichung zur Berechnung des hydrodynamischen Widerstandes entscheidend. Auf dem Unterschied im hydrodynamischen Widerstand zwischen den beiden Teilkanälen des Rings, verursacht durch die verschiedene Tropfenzahl in den Kanälen, basiert das Funktionsprinzip des Validierungssystems.

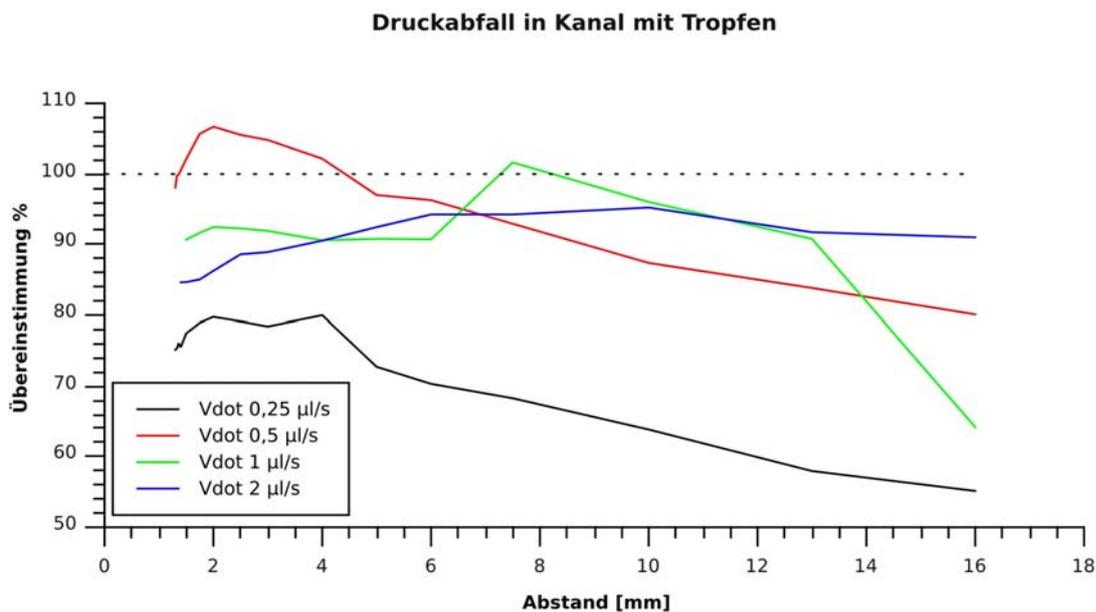


Abbildung 5.20: Vergleich der gemessenen Druckabfälle in einem Experiment bei verschiedenen Volumenströmen (\dot{V}) und verschiedenen Tropfenabständen im Kanal mit den Ergebnissen der Simulation unter Einsatz der Modellgleichung

In dem zugrundeliegenden Experiment, dessen Durchführung in [73] beschrieben ist, wurde ein langer Kanal vollständig mit Tropfen befüllt. Jeder Tropfen besitzt den gleichen Abstand zu seinem Vorgänger und Nachfolger. Drucksensoren am Beginn und am Ende des Kanals ermittelten den Druckabfall, der sich im Kanal ausbildet. Mit diesem Wert und dem eingesetzten Volumenstromwert lässt sich auf den hydrodynamischen Widerstand und seine Beeinflussung durch die Anzahl und den Abstand der Tropfen schließen.

Die Abbildung 5.20 zeigt das Diagramm für den Vergleich des berechneten Druckabfalls mit dem experimentell gemessenen Wert. Die Ergebnisse der Simulation entsprechen den Werten, die durch das Modell vorhergesagt werden.

Der Volumenstrom und die Anzahl der Tropfen bzw. ihr Abstand sind die Ausgangsgrößen in diesem Experiment. Das Ergebnis zeigt Abweichungen, die bis zu 50 %

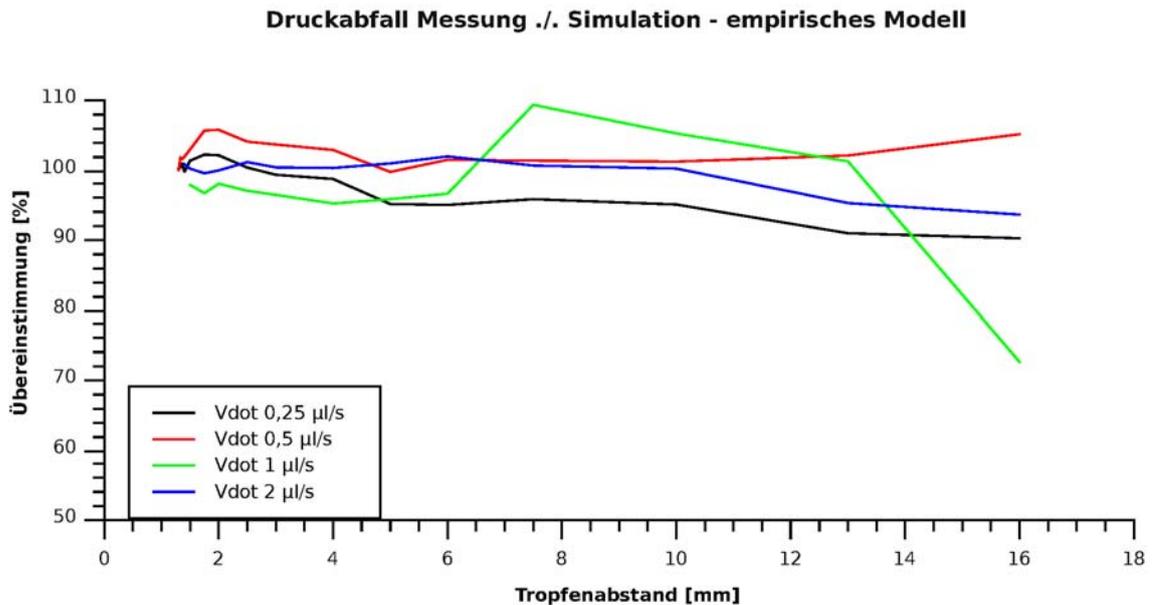


Abbildung 5.21: Vergleich der gemessenen Druckabfälle mit der empirisch gewonnenen Gleichung zur Berechnung des Druckabfalls in einem tropfen beladenen Kanal

betragen. Für eine analytisch gewonnene Modellgleichung ein erwartbarer und guter Wert. [73]

Unter den gleichen Voraussetzungen, nur mit der empirisch gewonnenen Gleichung, wurde eine Simulation durchgeführt und die Ergebnisse mit denen des Experiments verglichen. Die Abbildung 5.21 zeigt das Ergebnis in einem Diagramm. In diesem Fall weichen die Simulationsergebnisse um $\pm 10\%$ von dem Experiment ab. Diese Unterschiede lassen sich aus der Herleitung der Berechnungsgrundlage erklären [73] Da die Gleichung empirisch, aus einem begrenzten Datensatz gewonnen wurde, kann sie auch nur in einem beschränkten Bereich der Parameter eingesetzt werden. Die Ergebnisse für Berechnungen, basierend auf Parametern außerhalb des Bereichs sind daher nur beschränkt aussagekräftig oder ungültig.

Allgemein ist jedoch festzustellen, dass die Werte der empirisch gewonnenen Gleichung für den Druckabfall näher an den gemessenen Werten liegen. Damit ist der Einsatz dieser Gleichung für die Situationen sinnvoll, bei denen sich die Parameter in den vorgegebenen Grenzen halten. In allen anderen Fällen sollte auf die flexiblere Modellgleichung zurückgegriffen werden.

Vor allem bei kleineren Tropfenabständen zwischen 1 mm und 10 mm, liegt die Abweichung der empirisch gewonnenen Formel zu den Messergebnissen im Bereich der bisher festgestellten Ungenauigkeiten der Volumenströme bei den Experimenten mit dem Validationschip. Diese kleineren Tropfenabstände kommen bei Validierungsexperimenten häufig vor.

Unter diesen Voraussetzungen ist der Einsatz dieser Gleichung für die Bewertung des Simulationswerkzeuges angebracht, da die Genauigkeit und die Voraussetzungen für ihre Anwendung gegeben sind. Die Gleichung verlangt nach einem Kanal mit einer Ätztiefe von 130 μm , einer Maskenweite von 300 μm und den Flüssigkeiten Tetradekan und Wasser. Im folgenden wird daher die empirische Gleichung zur Berechnung des hydrodynamischen Widerstandes verwendet.

Ein weiteres Experiment dient zur Abschätzung des Fehlers des Modells für das Validierungssystem. Es ist zu erwarten, dass sich der Fehler des Modells auch hier widerspiegelt. Er beinhaltet die eingangs festgestellten, experimentell bedingten Abweichungen der Volumenströme an den Eingängen des Chips. Damit sollten die Volumenströme in den Kanälen des Ringes die Fehler des Modells und die Fehler der initialen Volumenströme widerspiegeln, wobei die Überlagerung der Effekte erwartbar ist.

Eine weitere Analyse des Modells zur Berechnung des hydrodynamischen Widerstandes ist durch den direkten Vergleich der Werte zwischen Simulation und Experiment des Validierungssystems möglich. Es werden die Volumenstromwerte der Teilkanäle des Ringsystems in verschiedenen Situationen verglichen. Diese Situationen zeichnen sich durch die unterschiedliche Anzahl der Tropfen in den Teilkanälen aus.

Das Diagramm in Abbildung 5.22 zeigt die Abweichungen in den verschiedenen Situationen bei unterschiedlichen Tropfenabständen. Die Ergebnisse der vorhergehenden Untersuchung spiegeln sich darin wider. Die hier festgestellten Abweichungen betragen bis zu $\pm 12\%$. Lediglich bei der 1-0 Situation, bei der sich im kurzen Kanal ein Tropfen, im langen Kanal kein Tropfen befindet, beträgt die Abweichung mehr als $\pm 12\%$.

Schlussfolgerung

Aus dem Modell für die Berechnung des hydrodynamischen Widerstandes einer Tropfenströmung ergeben sich Abweichungen von ca. $\pm 12\%$. In diesem Wert ist die zusätzliche Abweichung enthalten, die durch die Messmethode, wie in Abschnitt 5.3 beschrieben, erzeugt wird. Damit entspricht die Abweichung, die durch das Modell bewirkt wird, in etwa der experimentell verursachten Abweichung der Volumenströme. Da die Abweichung, die das Modell verursacht, nicht größer ist als die Abweichungen, die dem Experimenten inhärent (vgl. Abbildung 5.17 auf Seite 144) sind, lässt sich dieses Transportmodell für die weitere Validierung des Chips und für die Simulation von tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Anwendungen verwenden.

Für Systeme, die sensibel auf Veränderungen des hydrodynamischen Widerstandes reagieren, haben solche Abweichungen Folgen für das Verhalten der Tropfen. Dies gilt auch für das Layout, das für die Validierung entworfen wurde. Vor allem bei zeitkritischen Verhaltensweisen der Tropfen kommt es daher zu Unterschieden zwischen den simulierten und beobachteten Verhalten. Mit den Verhaltensdiagrammen,

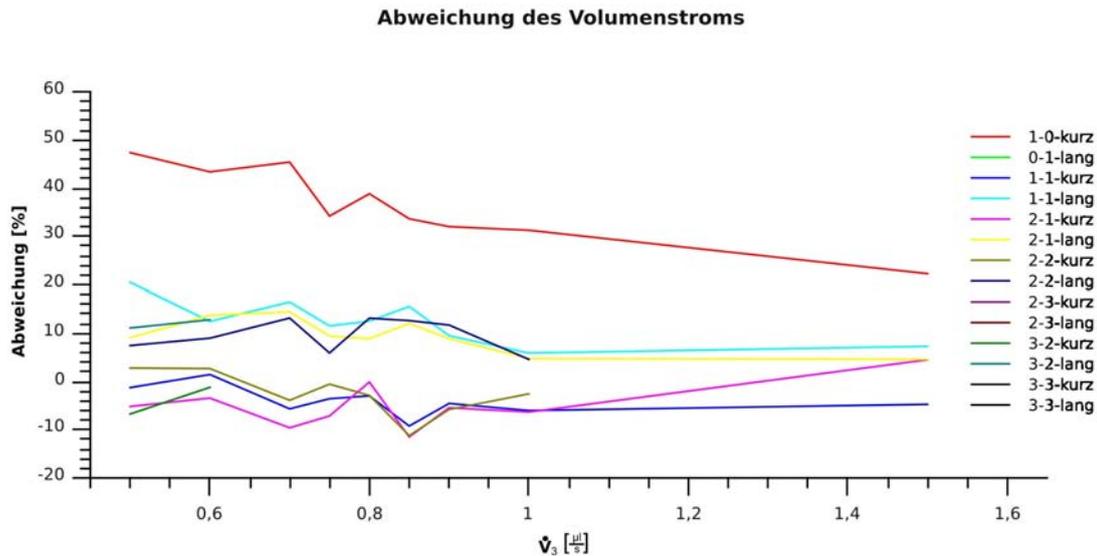


Abbildung 5.22: Gegenüberstellung der Abweichung der Volumenstromwerte in den Teilkanälen des Ringsystems zwischen Simulation und Versuch. Der Zahlen-code a-b steht für die Anzahl der Tropfen in den Teilkanälen des Ringsystems. Zum Beispiel steht 1-2 für 1 = ein Tropfen im kurzen Kanal; 2 = zwei Tropfen im langen Kanal.

Die Bezeichnung kurz bzw. lang steht für den Kanal zu dem die abgebildeten Werte gehören.

wie sie im nächsten Abschnitt zum Vergleich des Verhaltens herangezogen werden, können diese Situationen gut erkannt werden.

5.3.3 Test der Tropfenprozessierung im Validierungschip

Dieses Experiment soll die prinzipielle Eignung des gefertigten Chips für die Validation zeigen. Der Vergleich der Abhängigkeit des hydrodynamischen Widerstandes von den Tropfen in den Kanälen zwischen Experiment und Simulation lässt eine Bewertung des Simulationsalgorithmus zu. Es wird erwartet, dass der Chip das Verhalten zeigt, dass durch verschiedene Veröffentlichungen in der Literatur [37, 69, 57, 46, 44, 67] und bei der Vorstellung des Validierungssystems in Unterabschnitt 5.2.3 beschrieben ist. Trifft dies zu, kann das System zur Bewertung des Simulationsswerkzeuges in Hinblick auf das Transportmodell und seine Implementation genutzt werden.

Das Verhalten der Tropfen an der Bifurkation ist einer der Parameter, mit dem die Validierung durchgeführt wird. Es wird von dem hydrodynamischen Widerstand in den beiden Teilkanälen bestimmt, der wiederum von den Tropfen in den Kanälen beeinflusst wird. Die Abhängigkeit des hydrodynamischen Widerstandes von der Tropfenanzahl in dem Kanal ist ein bedeutender Teil des Modells. Aus diesem Grund

werden die Verhaltensmuster und die Auswirkungen der Kanalwahl für verschiedene Tropfenabstände untersucht und verglichen.

Vorgehen

Entsprechend der Literatur ist festzustellen, wie das Verhalten der Tropfen für einen Kanal an der Bifurkationsstelle von den Volumenstromwerten der beiden Teilkanäle abhängig ist. Im hier betrachteten System ermöglicht das messbare Verhalten der Tropfen eine Aussage über den hydrodynamischen Widerstand. Dies ist möglich, da der Druckabfall in beiden Kanälen gleich ist. Wie beschrieben „wählt“ der Tropfen den Kanal mit dem höchsten Volumenstromwert und damit den Kanal mit dem geringeren hydrodynamischen Widerstand.

Durch die verschiedenen Längen der beiden Kanäle der Ringstruktur ist am Anfang die Auswahl des Kanals für den ersten Tropfen vorgegeben. Im kontinuierlichen Fluss hat der kürzere Kanal immer den geringeren hydrodynamischen Widerstand und damit die höhere Volumenstromrate. Abbildung 5.23 zeigt diese Entscheidung des Tropfen im Experiment mit dem Chip.

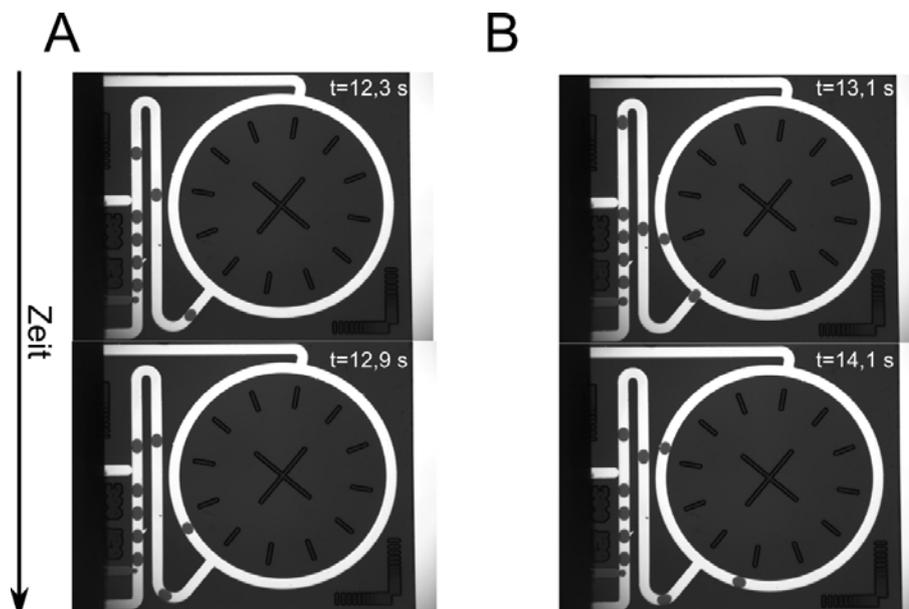


Abbildung 5.23: Entscheidung des Tropfen an der Bifurkationsstelle

Der Tropfen wählt den Zweigkanal mit dem größeren Volumenstrom

A ohne Tropfen in den Zweigkanälen

B verändertes Verhalten durch veränderten hydrodynamischen Widerstand aufgrund der vorherigen Tropfen

Der Einfluss eines Tropfen auf den hydrodynamischen Widerstand zeigt sich durch die „Wahl“ des längeren Kanals, wie in Abbildung 5.23 B abgebildet. Der hydrodynamische Widerstand des kürzeren Kanals ist durch den zusätzlichen Betrag, der

durch den vorherigen Tropfen erzeugt wurde, größer als der im längeren Kanal. Damit ist der Volumenstrom in dem längeren Kanal größer als in dem kurzen. Das Verhalten der Tropfen in Abbildung 5.23 zeigt, dass der Längenunterschied der beiden Kanalstücke des Rings im Chip so gewählt ist, dass der zusätzliche hydrodynamische Widerstand durch einen Tropfen den Längenunterschied mehr als nur kompensiert und so eine beobachtbar anderes Verhalten der Tropfen an der Bifurkation bewirkt.

Durch die sich verändernden hydrodynamischen Widerstände und Volumenströme ändert sich auch die Geschwindigkeit der Tropfen in den Teilkanälen des Rings. Neben den zeitlichen Abstand der eintreffenden Tropfen ist der Zeitpunkt, zu dem ein Tropfen den Kanal verlässt, entscheidend für das Verhalten des Chips. Dieser Zeitpunkt hängt wiederum von der Geschwindigkeit der Tropfen im Kanal ab. Je schneller die Tropfen in dem Kanal sind, desto früher verlassen sie den Kanal wieder und ändern damit den hydrodynamischen Widerstand. Das hat wiederum Auswirkungen auf die Entscheidung des nächsten Tropfen und damit auf das Verhalten der Tropfen im System. Um diesen Zusammenhang zu verdeutlichen, ist die Position der Tropfen über die Zeit in dem Diagramm in Abbildung 5.24 dargestellt. Diese Auswertung setzt eine automatisierte Verarbeitung der Daten aus dem Experiment voraus. Sie ist im Abschnitt „Auswertungsverfahren“ beschrieben.

Ergebnisse

Das Diagramm in Abbildung 5.24 zeichnet den Weg der Tropfen in den beiden Zweigkanälen des Ringsystems nach. Jeder Graph in diesem Diagramm beschreibt den Weg eines Tropfen durch den Kanal. Die Tropfen, die in den langen Kanal gehen, finden sich im rechten Zweig des Diagramms wieder. Jene, die sich im kurzen Kanal befinden, zeichnen ihren Weg im linken Zweig nach. Der Startpunkt ist die Bifurkationsstelle im Ringkanal, der Endpunkt der Graphen ist der Punkt, an dem die beiden Zweigkanäle zusammentreffen.

Der Anstieg der Graphen gibt an, wie schnell der Tropfen seine Position im Kanal verändert. Ein geringer Anstieg bedeutet eine große Positionsveränderung pro Zeiteinheit, demnach eine hohe Geschwindigkeit. Dadurch und durch die Darstellung der Eintritts- und Austrittszeitpunkte aller Tropfensegmente in einem Diagramm ist ablesbar, wie sich die Tropfen auf den hydrodynamischen Widerstand auswirken. In Abbildung 5.24 sind die Zeitpunkte der Ein- und Austrittsereignisse durch die gepunkteten Linien markiert.

Zum Beispiel wird der erste Tropfen, durch den zweiten Tropfen der in den längeren Kanal fließt, beschleunigt, weil der hydrodynamische Widerstand im langen Kanal zunimmt und damit der Volumenstrom dort abnehmen muss. Da die Summe der Volumenströme der Teilkanäle des Rings konstant ist, muss der Volumenstrom im kurzen Kanal im gleichen Maße zunehmen wie der Volumenstrom im langen Kanal abnimmt. Damit ändert sich die Geschwindigkeit der Tropfen in beiden Kanälen

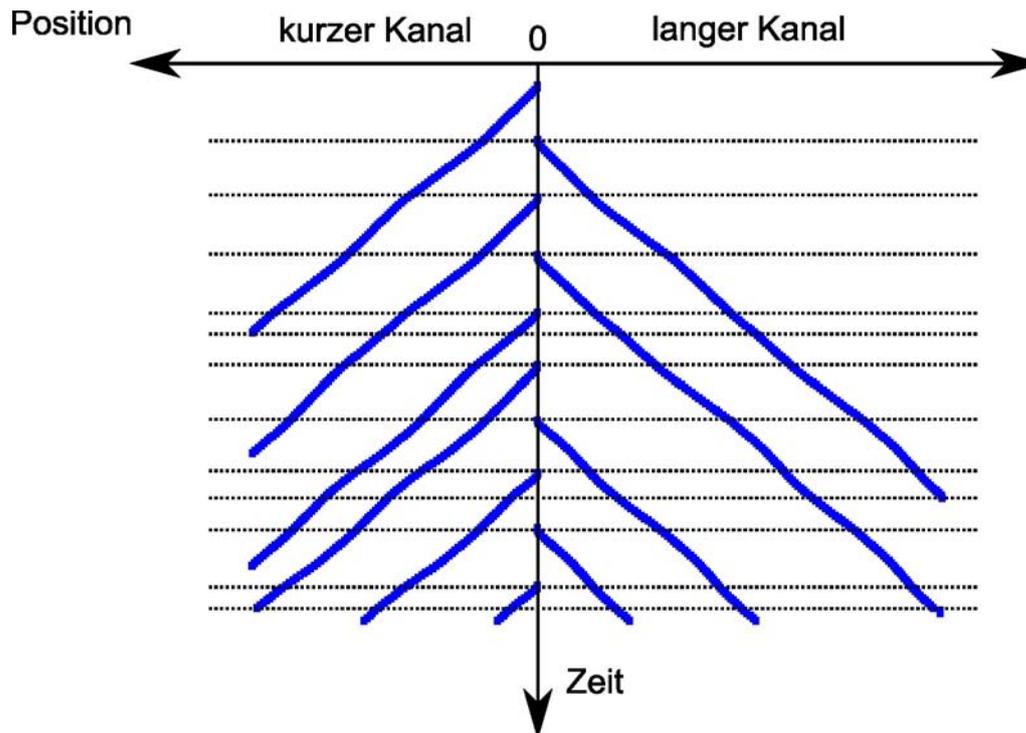


Abbildung 5.24: Zeit-Positionsdiagramm der Tropfen zeichnet den Weg der Tropfen in den Zweigkanälen des Ringsystems nach. Jeder Graph in diesem Diagramm beschreibt den Weg eines Tropfen durch den Kanal. Die Tropfen in dem langen Kanal finden sich im rechten Zweig des Diagramms wieder. Der Startpunkt 0 ist die Bifurkationsstelle im Ringkanal, der Endpunkt der Graphen ist der Punkt, an dem die beiden Zweigkanäle zusammentreffen.

entsprechend. Dies zeigt das Diagramm in Abbildung 5.24 durch den sich ändernden Anstieg der Graphen deutlich.

Auswertung & Schlussfolgerung

Der hergestellte Chip prozessiert die Tropfen entsprechend den Erwartungen, die sich aus anderen Untersuchungen [67, 69, 44] dieser Struktur ergeben. Durch die Asymmetrie der Teilkanäle im Ring bezüglich ihrer Länge, ist der hydrodynamische Widerstand der Kanäle ohne Tropfen und damit die Entscheidung des ersten Tropfen zugunsten des kürzeren Kanals festgelegt. Der zweite Tropfen geht aufgrund der veränderten Verhältnisse im kurzen Kanal immer in den langen Kanal. Nun ist der Abstand zwischen den Tropfen für den Weg des nächsten Tropfen entscheidend. Im untersuchten Bereich der Abstände zwischen den Tropfen ist die dritte Entscheidung noch vorgegeben, da noch kein Tropfen einen Kanal verlassen hat. Doch für den vierten Tropfen beeinflusst die Länge des Abstandes in Kombination mit der Volumenstromrate die Entscheidung für den längeren oder kürzeren Kanal. Da der

hergestellte, mikrofluidische Chip das erwartete Verhalten zeigt, kann die Änderung des hydrodynamischen Widerstandes durch den Einfluss der Tropfen in den Kanälen des Ringes analysiert werden. Mit dieser Eigenschaft ist die Eignung des Systems für die Validation gezeigt.

5.3.4 Verhaltensmuster der Tropfen

In der Literatur sind verschiedene Untersuchungen [67, 69, 44, 37] beschrieben, die sich mit den Mustern des Tropfenverhaltens befassen. So wird in der Veröffentlichung [44] das Tropfenverhalten an der Bifurkation benutzt, um eine, durch den Abstand der Tropfen definierte Information, zu kodieren und zu dekodieren. Die im folgenden beschriebenen Experimente untersuchen deshalb das Verhalten des Chips bei verschiedenen Abständen der Tropfen an der Bifurkation. Finden sich wiederholende Muster in den Entscheidungen, so ist das Verhalten der Tropfen über eine länger Zeit stabil. Ein stabiles Verhalten im Experiment ist robuster gegen Störungen, wie zum Beispiel die auftretenden Varianzen im Tropfenabstand. Deren Auswirkungen verändern damit nicht das gesamte Verhalten auf Dauer, was einen direkten Vergleich der Änderungen des Volumenstroms im Experiment mit den Ergebnissen einer Simulation unmöglich macht.

Untersucht wird daher, welche Tropfenabstände zu einem stabilen Verhalten führen und auf welchen Grundlagen diese Stabilität basiert. Dazu wurden die Versuche mit verschiedenen Tropfenabständen ausgewertet. Je größer der Volumenstrom \dot{V}_3 ist, desto größer wird der Abstand der Tropfen nach dem Injektor I_2 . Abbildung 5.38 auf Seite 174 zeigt für unterschiedliche Abstände zwischen den Tropfensegmenten, das Verhalten der Tropfen in den Teilkanälen des Ringsystems nach der Bifurkation. Durch die Veränderung der Menge an Separationsflüssigkeit, die an Injektor 2 hinzugefügt wird (\dot{V}_3), um die verschiedenen Tropfenabstände einzustellen, wird die Geschwindigkeit der Tropfen ebenfalls verändert. Dies zeichnet sich in den verschiedenen Anstiegen der Graphen ab.

Ebenfalls bedingt durch diesen Zusammenhang ist der zeitliche Abstand zwischen den Tropfen an der Bifurkation bei allen Versuchen ähnlich. Zum Beispiel ist der Abstand zwischen den Tropfen geringer, wenn auch die Geschwindigkeit der Tropfen kleiner ist. Damit steigt der zeitliche Abstand zwischen dem Eintreffen der Tropfen an der Bifurkation nicht. Jedoch ändert sich die Geschwindigkeit in den Kanälen des Ringsystems, erkennbar an den unterschiedlichen Anstiegen der Graphen in den Diagrammen.

Volumenstromabhängigkeit des Verhaltensmusters

In der Abbildung 5.38 auf Seite 174 werden die Graphen mit abnehmender Geschwindigkeit (kleineres \dot{V}) länger. Das bedeutet, dass die Tropfen länger im Kanal bleiben. Damit beeinflussen sie den hydrodynamischen Widerstand länger obwohl die

Frequenz der Tropfen am Eingang zum Ringsystem gleich bleibt. Durch die Rückkopplungseffekte auf die eigene Geschwindigkeit und damit auf die Verweildauer, entstehen deshalb komplexere Muster. Man sieht im Vergleich in Abbildung 5.38 deutlich, wie die Verhaltensmuster der Tropfen mit kleineren Abstand, aufgrund der längeren Einflussnahme der Tropfen, an Komplexität zunehmen.

Tabelle 5.2 ist eine einfache Darstellung der Folge der Kanalwahl der Tropfen. Mit ihr lassen sich wiederholende Muster schnell erkennen. Es zeigt sich, dass die Komplexität der Muster deutlich mit der Abnahme des Abstandes der Tropfen zunimmt. Ist das Muster bei einem Volumenstrom an IN_3 zwischen $0.9 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ und $1.5 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ noch relativ einfach (110) wird es mit kleineren Volumenströmen immer komplexer. Bei $0.8 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ stellt sich das einfache Muster nach einer gewissen Zeit ein. Doch bei $0.7 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ tritt schon ein komplexes, aber dennoch regelmäßiges 17-stelliges Muster (11101011011010) auf. Bei $0.6 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ tritt ebenfalls ein Muster (11101011100) auf, dass jedoch ab der Stelle 34 gestört ist. Aufgrund dieser Störung ergibt sich im folgenden ein anderes Muster des

$\dot{V}_3 [\frac{\mu\text{l}}{\text{s}}]$	Verhaltensmuster
1,5	1011011011011011011011011011011011011
1	1011011011011011011011011011011011011
0,9	1011011011011011011011011011011011011
0,8	101011100111011011011011011011011011
0,7	10101110101101101101101101101101101100
0,6	1011100111010111001110101110011100111010
0,5	101011010110101110011101011010110101101011010111001110011

Tabelle 5.2: Verhaltensmuster für die verschiedenen Tropfenabstände; 0 = Wahl des langen Kanals, 1 = Wahl des kurzen Kanals

Tropfenverhaltens, denn der „fehlerhafte“ Tropfen nimmt Einfluss auf eine ganze Anzahl von weiteren Entscheidungen. Abbildung 5.25 zeigt dies für den Fall $\dot{V}_3 = 0.6 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$.

Darin ist zu erkennen, dass eine leichte Verschiebung im Zeitpunkt, zu dem die Tropfen den Ring verlassen bzw. in den Ring eintreten eine Veränderung der Entscheidungsmuster zufolge hat. Der „fehlerhafte“ Tropfen beeinflusst in Folge die Entscheidungen der nächsten 5 Tropfen, die wiederum den Einfluss des Fehlers im Muster weitertragen.

In den Ergebnissen des Experiments mit $\dot{V}_3 = 0,5 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ ist kein Muster zu erkennen. Ob es nun an einer Störung liegt oder ob es bei diesen Abstand kein Muster gibt, ist aus den vorliegenden Daten nicht zu ermitteln. Die störungsfreie Simulation dieses Falls zeigt, dass sich in den ersten 3600 Sekunden kein wiederholendes Muster ausbildet.

Schlussfolgerung Daraus folgt, dass kleinere Tropfenabstände längere und komplexere oder keine Muster in dem Verhalten der Tropfen an der Bifurkation erzeugen.

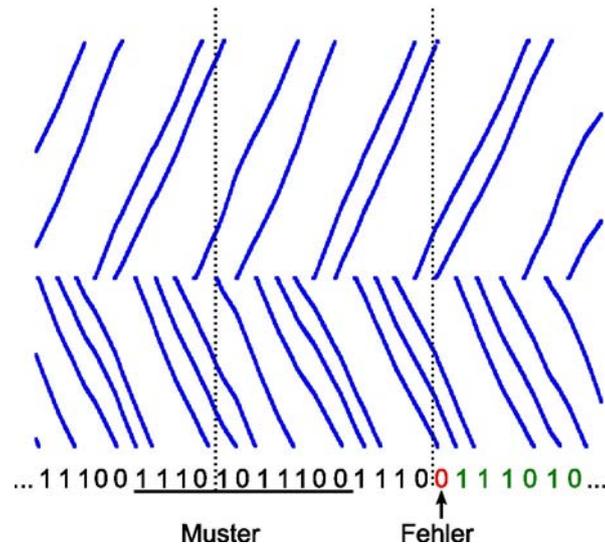


Abbildung 5.25: Zeit-Positionsdiagramm, in dem das Auftreten eines Fehlers das Muster dauerhaft stört

Ein durch eine Störung hervorgerufenenes, abweichendes Verhalten eines Tropfens hat demnach bei kleineren Tropfenabständen eine längere Auswirkung auf das Verhalten der nachfolgenden Tropfen. Gegebenenfalls kann sich das gesamte Muster auf Dauer ändern.

Wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben, können diese Störungen beispielsweise durch eine Abweichungen der Geschwindigkeit der Tropfen vor der Bifurkation ausgelöst werden. Wenn der Zeitpunkt, zu dem ein Tropfen die Bifurkation erreicht, nahe dem Zeitpunkt des Austritts eines anderen Tropfen aus einem der beiden Kanäle liegt, so genügt schon eine kleine Abweichung in der Geschwindigkeit einer der beiden Tropfen, um die Zeitpunkte so zu verschieben, dass eine Störung im Entscheidungsmuster auftritt. Denn wenn aufgrund der Störung, der „alte“ Tropfen den Kanal erst nach dem „neuen“ Tropfen verlässt, beeinflusst er das Verhalten des „neuen“ Tropfen. Abbildung 5.26 verdeutlicht diesen Vorgang. Die Abweichungen des Transportmodells können ebenfalls zu einem anderen Verhalten führen. Jedoch sind diese Abweichungen für die gesamte Simulationszeit konstant und haben daher keine spontane Wirkung auf die Entscheidungen der simulierten Tropfen.

Vergleich der Verhaltensmuster zwischen Experiment und Simulation

In den folgenden Experimenten soll herausgefunden werden, wie sich der Gesamtvolumenstrom und damit die Geschwindigkeit der Tropfen in den Kanälen des Ringsystems, auf das Verhaltensmuster der Tropfen an der Bifurkation auswirkt. Zudem sollen die Experimente eine Einschätzung ermöglichen, unter welchen Umständen das Verhalten der Tropfen nicht von den festgestellten Schwankungen der Volumenströme stark beeinflusst wird. Es ist zu erwarten, dass kleine Tropfenabstände,

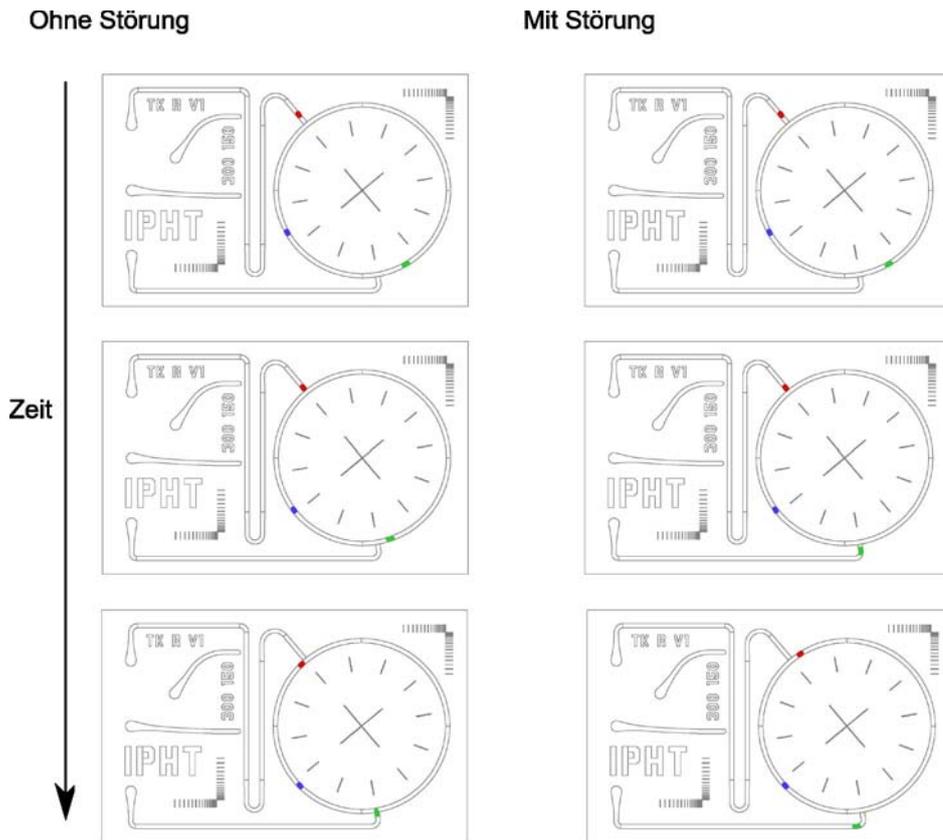


Abbildung 5.26: Auswirkung einer Störung auf das Tropfenverhalten an der Bifurkation.

Die Störung beschleunigt den grünen Tropfen. Damit wird das Verhalten des roten Tropfen verändert.

bedingt durch geringe Volumenströme, zur Ausbildung von komplexen Verhaltensmustern führen. Sollten diese Verhaltensmuster sensitiv auf die Schwankungen reagieren, eignen sie sich nicht für einen direkten Vergleich der Volumenströme zwischen Experiment und Simulation.

Das Verhalten der Tropfen an der Bifurkationsstelle ist ein hochsensitiver Indikator für den hydrodynamischen Widerstand, der sich aufgrund der Präsenz der Tropfen in den Teilkanälen des Systems ändert. Mit dem Vergleich der Entscheidungsmuster von Experiment und Simulation kann geprüft werden, inwieweit die Simulation mit den Experimenten übereinstimmt. Dies ist unabhängig von der Unsicherheit, die sich aus dem Messverfahren im Experiment ergibt.

Die Tabelle 5.3 stellt den experimentellen Ergebnissen die der Simulation gegenüber.

Der Volumenstrom \dot{V}_3 dient zur Unterscheidung der Experimente, denn er beeinflusst die Größe der Separationssegmente. Damit verändern sich mit ihm die Abstände der

$\dot{V}_3[\frac{\mu\text{l}}{\text{s}}]$		Entscheidungsmuster
1,5	Experiment	1011011011011011011011011011011011011011
1,5	Simulation	1011011101101110110111011011101101101110
1	Experiment	1011011011011011011011011011011011011011
1	Simulation	101101101101101110110110110110110110110110
0,9	Experiment	1011011011011011011011011011011011011011
0,9	Simulation	1011011011011011011011011011011011011011
0,8	Experiment	101011100111011011011011011011011011011
0,8	Simulation	1010111011011011011011011011011011011011
0,7	Experiment	1010111010110110110110110110110110110011101011011010
0,7	Simulation	1010111010111011011011011011011011011011
0,6	Experiment	10111001110101110011101011100111001110101
0,6	Simulation	1010111010111010111010111010111010111010111
0,5	Experiment	1010110101101011100111010110101101011011010111001110
0,5	Simulation	101011011001110110101110101110101110011101110011101

Tabelle 5.3: Vergleich der Entscheidungsfolgen

Tropfen und folglich das Muster der Entscheidungen.

Bei einem Volumenstrom von $1.5 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ zeigt die Simulation ein anderes Muster (0111011) als das Experiment (011). Das erste unterschiedliche Verhalten ist rot markiert. Der Versuch mit $\dot{V}_3 = 1 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ zeigt ein ähnliches Muster wie die Simulation. Dominiert wird es von dem Teilmuster 011, das sich im Experiment ständig wiederholt. In der Simulation wird dieses Muster durch die Entscheidungen 111 regelmäßig unterbrochen. Das Experiment mit einem Separationsvolumenstrom von $\dot{V}_3 = 0.9 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ zeigt hingegen ein übereinstimmendes Muster mit der Simulation. Daher wird dieser Versuch im Unterabschnitt 5.3.5 genauer ausgewertet. Das übereinstimmende Verhaltensmuster der Tropfen an der Bifurkation macht den Vergleich des zeitlichen Verlaufes der Volumenstromwerte und damit des hydrodynamischen Widerstandes von Simulation und Experiment möglich.

Auch das Muster des Experimentes mit $\dot{V}_3 = 0.8 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ zeigt ein gleiches, sich wiederholendes Muster (011), jedoch erst nach einem Vorlauf (011100111). Die Simulation berechnet ebenfalls das sich wiederholende Verhaltensmuster 011. Jedoch unterscheidet sich der Anfang von den Ergebnissen des Experimentes durch ein kurzes abweichendes Verhaltensmuster. Bei einem Volumenstrom von $\dot{V}_3 = 0.7 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ differieren die Muster der Simulation und des Experimentes stärker. Die Simulation findet sich, wie bei den vorhergehenden Versuchen ($0.8 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$, $0.9 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$) bei einem 011 Muster ein, während sich im Experiment die Tropfen nach dem Muster 01110101101101 verhalten. Befinden sich noch mehr Tropfen im Ringsystem, so unterscheidet sich das Muster zwischen Experiment und Versuch sehr stark, wie die Ergebnisse mit $0.6 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ und $0.5 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ zeigen. Eine unterschiedliche Entscheidung in der Simulation oder dem Experiment hat bei längerem Verbleib dieser Tropfen im Kanalsystem auch längeren und dauerhafteren Einfluss auf die folgenden Tropfen.

Das Diagramm in Abbildung 5.27 zeigt dazu das Verhalten der Tropfen in den Teilkanälen des Rings bei einem Volumenstrom $\dot{V}_3 = 1.5 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ im Experiment (blau) und in der Simulation (schwarz). Der gemessene Gesamtvolumenstrom vor der Bifurkation weicht durchschnittlich um 8.9% während des dargestellten Bereiches von dem vorgegebenen Wert ($\dot{V}_1 + \dot{V}_2 + \dot{V}_3 = 1.6 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$) ab. Daraus resultiert der steilere Anstieg der blauen Graphen. Hinzu kommt der Fehler, der sich durch das Berechnungsmodell für die Berechnung des Druckabfalls in den Teilkanälen des Ringsystems ergibt. Dieser wird jedoch von der Abweichung des Experimentes zu stark überlagert, um ihn im Diagramm zu identifizieren.

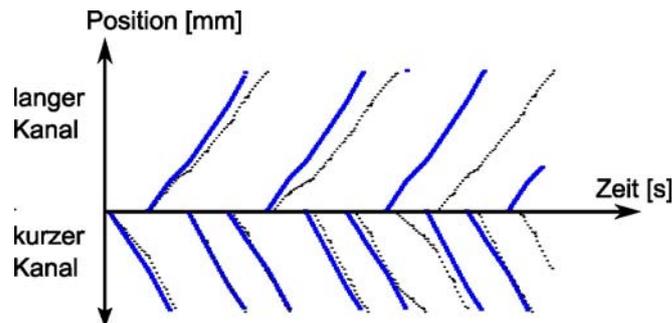


Abbildung 5.27: Verhalten der Tropfen in den Teilkanälen der Ringstruktur des Validationschips in der Simulation (blau) und im Experiment (schwarz)

Die Abweichungen zwischen dem Modell und den gemessenen Werten sind deutlich zu erkennen. Sie summieren sich während der Beobachtungszeit auf, wie sich an den vergrößerten Abständen der äquivalenten Graphen erkennen lässt. Zudem verschieben sich die Zeitpunkte an denen die Tropfen an der Bifurkation eintreffen. In diesem Fall hat es Auswirkungen auf das Verhalten der Tropfen. Der zweite Tropfen, der in den langen Kanal wählt, ist in der Simulation deutlich langsamer als in dem Experiment. Da er sich deshalb länger im langen Kanal aufhält beeinflusst er das Verhalten des dritten Tropfen nach ihm an der Bifurkationsstelle so, dass dieser in den kurzen Kanal geht, statt wie im Experiment den langen Kanal wählt. Würde der Tropfen in der Simulation nur wenige Teile einer Sekunde früher den Kanal verlassen, so würde sich das gleiche Entscheidungsmuster in der Simulation wie im Experiment ergeben.

Auch der Tropfenabstand, der sich bei einem Separationsvolumenstrom von $\dot{V}_3 = 1 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ ausbildet, führt zu einer Entscheidung, die von einer kleinen Abweichung gestört werden kann. Das Diagramm in Abbildung 5.28 stellt dies dar. Die Entscheidung eines Tropfens, gekennzeichnet durch die vertikale Linie, liegt sehr nahe dem Verlassen eines anderen Tropfens und damit einer sich verändernden Situation. Durch die Ungenauigkeiten des Experimentes und die Abweichungen des Modells, kann so eine leichte Verschiebung zu einem unterschiedlichen Verhalten führen. Für den direkten Vergleich der gemessenen Volumenstromwerte mit den errechneten der Simulation ist diese Situation ungeeignet. Auch für Lab-on-a-Chip-Systeme mit stabilen Ver-

halten wären Strukturen, die ein solches Verhalten begünstigen, nicht geeignet und daher zu vermeiden.

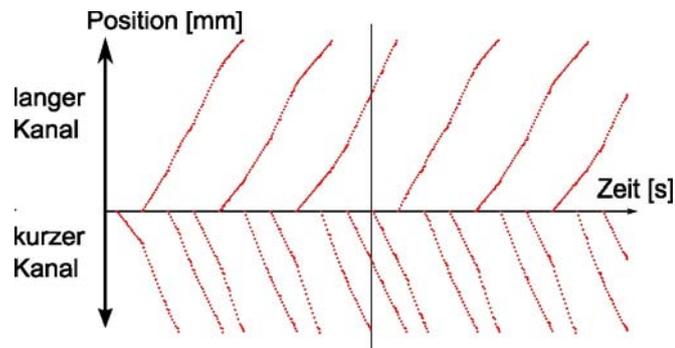


Abbildung 5.28: Tropfenverhalten bei einem Separationsvolumenstrom von $1 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ in der Simulation. Die vertikale Linie zeigt den Punkt der Entscheidung eines Tropfen an, die sehr nahe dem Verlassen eines Tropfen liegt.

Besser, für den direkten Vergleich der Simulation mit den Experimenten, eignet sich der Tropfenabstand, der sich bei einem Separationsvolumenstrom von $\dot{V}_3 = 0.9 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ ergibt. Das Muster der Entscheidungen der Tropfen im Experiment, stimmt mit dem in der Simulation überein. Das Diagramm in Abbildung 5.29 vergleicht das Experiment mit der Simulation.

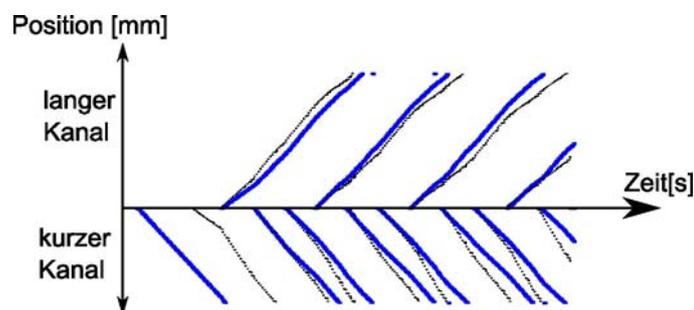


Abbildung 5.29: Vergleich des Verhaltens der Tropfen im Ringsystem zwischen Simulation (schwarz) und Experiment (blau) bei einem Separationsvolumenstrom von $\dot{V}_3 = 0.9 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$

Der Vergleich zeigt, dass es auch hier zu Abweichungen kommt, diese jedoch keinen Einfluss auf das Verhalten der Tropfen haben. Dies liegt an den Zeitpunkten der Auswahl des Kanals durch den Tropfen. Sie findet zu Zeitpunkten statt, die entfernt von den Ereignissen liegen, die den hydrodynamischen Widerstand in den Teilkanälen des Ringes verändern, beispielsweise in dem Tropfen einen Kanal verlassen. Da die Zustände in den Kanälen zu allen Zeiten gleich sind, eignet sich dieser Abstand besonders zur Validierung des Simulationswerkzeuges mit diesem System.

Die weiteren Verhaltensdiagramme der Simulationen mit verschiedenen Tropfenabständen sind in Abbildung 5.30 enthalten.

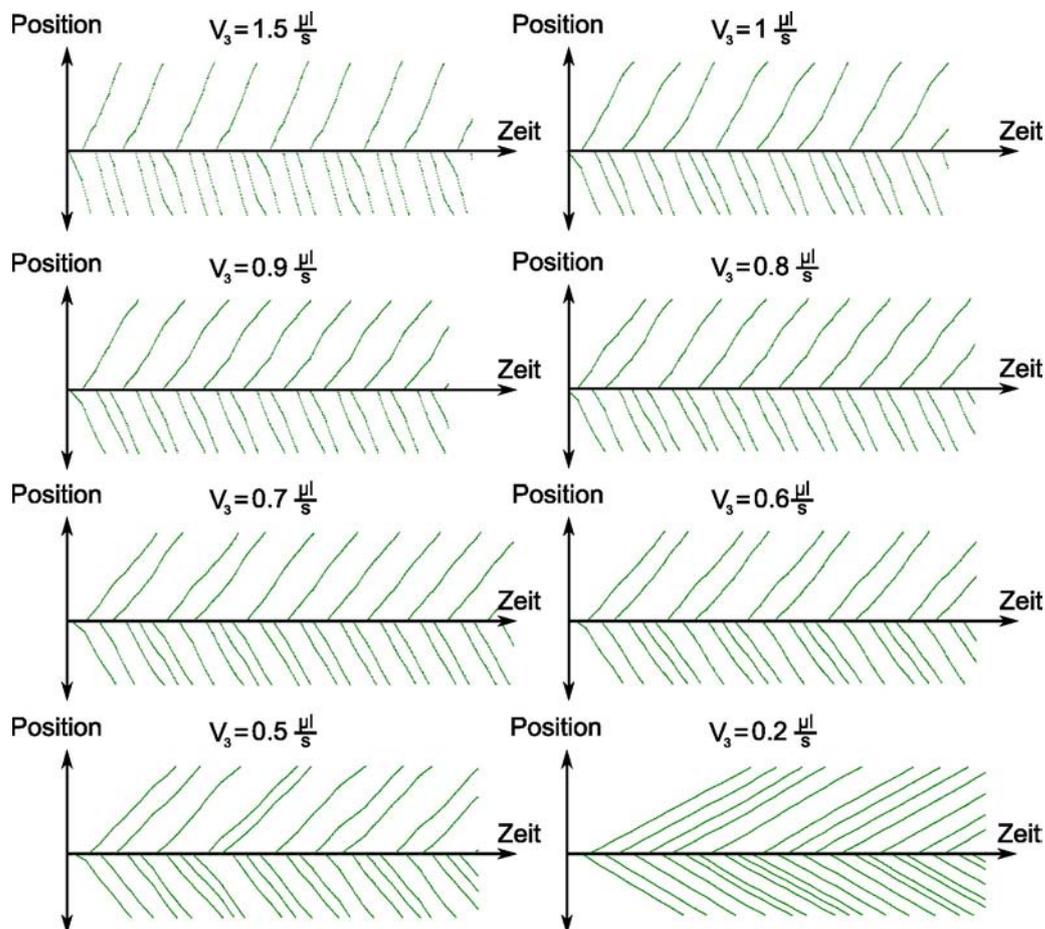


Abbildung 5.30: Vergleich des simulierten Verhaltens der Tropfen bei verschiedenen Abständen

Bei kleinen Tropfenabständen von 7.323 mm ($\dot{V}_3 = 0.5 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$) bzw. 3.424 mm ($\dot{V}_3 = 0.2 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$) wird die steigende Komplexität des Verhaltens besonders deutlich. Die große Anzahl von Tropfen, die sich gleichzeitig in dem Ringsystem befindet, verursacht viele Ereignisse, die das Verhalten der Tropfen an der Bifurkation verändern. Diese Simulationsergebnisse spiegeln die experimentellen Untersuchungen zur Abhängigkeit der Komplexität des Verhaltensmusters von dem Volumenstrom im vorherigen Abschnitt wieder.

Schlussfolgerung

Die Auswertungen der Simulationsergebnisse im Vergleich zu denen des Experimentes zeigen, dass Störungen in den Volumenstromwerten größere Auswirkungen auf sensible Systeme haben. Diese Systeme zeichnen sich dadurch aus, dass

die Zeitpunkte der Ereignisse nahe aneinander liegen. Da das Validierungssystem damit besonders sensibel auf Abweichungen des hydrodynamischen Widerstandes reagiert, sind die Verhaltensweisen der Tropfen leicht durch Störungen zu beeinflussen. Für den direkten Vergleich der Volumenstromwerte in den Teilkanälen des Ringsystems wird ein Tropfenabstand gewählt, bei dem die Auswirkungen der „fehl“-Entscheidungen nicht die folgenden Tropfen an der Bifurkation beeinflussen. In den vorhergehenden Betrachtungen hat sich das Verhalten der Tropfen bei einem Tropfenabstand von 12.2mm bei einem Separationsvolumenstrom von $\dot{V}_3 = 0.9\frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ als robust herausgestellt. Daher wird dieser Tropfenabstand im anschließenden Vergleich verwendet. In dieser Auswertung werden die Volumenstromwerte in den Teilkanälen und die Anzahl der Tropfen von Experiment und Simulation verglichen. Damit kann das Verhalten der Tropfen genau nachvollzogen werden.

5.3.5 Auswertung für die direkte Validierung mit dem Simulationsalgorithmus

Um das Simulationswerkzeug für den Einsatz bei der Entwicklung von anwendungsspezifischen, tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systemen zu charakterisieren, dienen die folgenden Experimente der Gegenüberstellung des simulierten Verhaltens und des realen Verhaltens. Sie sollen zeigen, dass eine korrekte Netzwerkberechnung mit einer ebenfalls korrekten Implementation des Transportmodells unter Einbeziehung der richtig implementierten Regeln der Operationseinheiten durch das Simulationswerkzeug durchgeführt wird. Desweiteren sollen die Experimente zeigen, dass die Übereinstimmung von Experiment und Simulation nur so genau sein kann, wie es die experimentellen Bedingungen ermöglichen. Wenn das Simulationswerkzeug diese Eigenschaften zeigt, kann es zur Simulation von Lab-on-a-Chip Anwendungen eingesetzt werden. Externe Störungen, wie sie bei den Experimenten und bei der Nutzung solcher Systeme auftreten, können dann durch den Simulationsalgorithmus getestet werden.

Wie die bisherigen Auswertungen der Experimente gezeigt haben ist das hergestellte System für die Validierung geeignet. Die durchgeführten Versuche haben gezeigt, dass sich der Einfluss der Tropfen auf den hydrodynamischen Widerstand nachvollziehen lässt. Die Auswahl des Experiments, das für den direkten Vergleich der Volumenströme genutzt wird, ergibt sich aus den bisher festgestellten Eigenschaften des System. Deshalb sind Experimente mit kleinen Tropfenabständen, bei denen der Einfluss einer Störung auf das weitere Verhalten einen großen Einfluss hat, nicht für den direkten Vergleich geeignet.

Wenn auch die zeitliche Entwicklung der Werte beachtet werden soll, dann muss ein Tropfenabstand gewählt werden, der ein stabiles Verhalten zur Folge hat. Aus diesem Grund wurde der Versuch mit dem Tropfenabstand von 12.2mm bei $\dot{V}_3 = 0.9\frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ für die direkte Validierung ausgewählt, wie Abbildung 5.22 und die Untersuchungen des vorhergehenden Abschnittes nahelegen. Das Diagramm in Abbildung 5.31

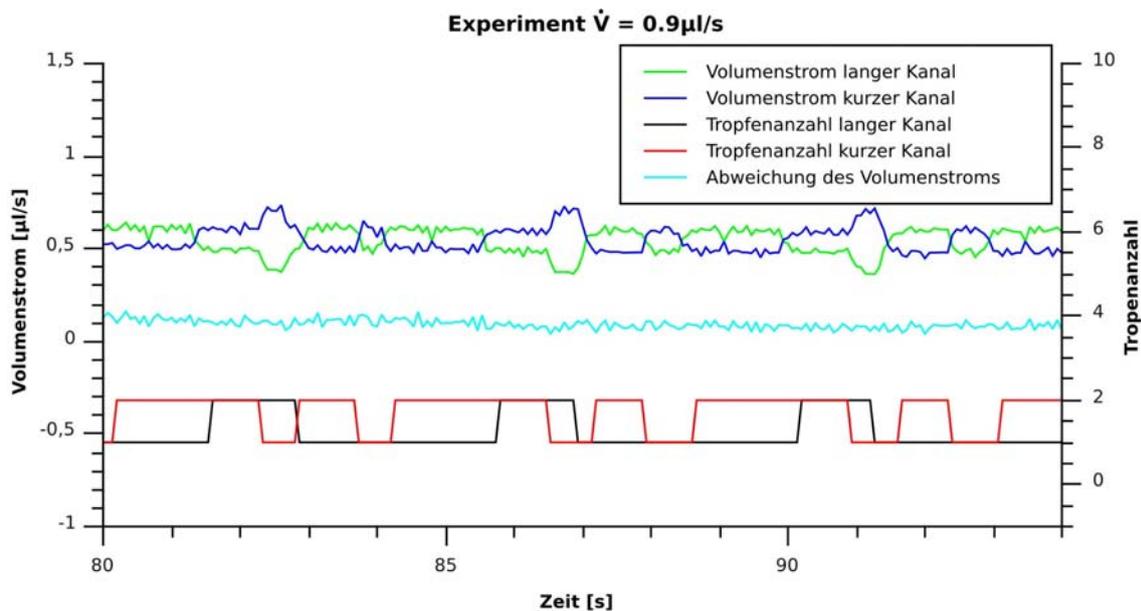


Abbildung 5.31: Auswertung eines Experimentes als Diagramm der Volumenströme und der Anzahl der Tropfen.

Die Abweichung des Volumenstroms gibt, an wie viel die Summe der Volumenströme der beiden Kanäle des Ringsystems von dem eingestellten Wert abweicht.

zeigt den, aus den experimentell gemessenen Daten berechneten Volumenstrom, die Abweichung des Gesamtvolumenstroms vom erwarteten Wert in $\frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$ und die Anzahl der Tropfen in beiden Kanälen. Die Interaktion der Tropfen in den Teilkanälen mit dem Volumenstrom sind an der Wechselwirkung der Graphen im Diagramm gut zu erkennen und entsprechen den Erwartungen. Auch das sich wiederholende Muster zeichnet sich deutlich ab. Kommt ein neuer Tropfen in einen der beiden Kanäle so sinkt der Volumenstrom im betreffenden Kanal. Im Gegensatz dazu steigt der Volumenstrom im anderen Kanal des Ringes, denn der Gesamtvolumenstrom bleibt konstant. Dessen Schwankungen sind im Diagramm als Abweichung des Gesamtvolumenstroms (türkiser Graph) enthalten. In Abbildung 5.31 hält sich diese Abweichung konstant.

Das Diagramm in Abbildung 5.32 zeigt einen anderen Ausschnitt des Experimentes wenige Sekunden später.

An dem Graphen der Abweichung des Gesamtvolumenstroms ist zwischen 95s und 96s deutlich eine Störung im Volumenstrom zu erkennen. Vor allem im langen Kanal führt dies zu einer Beschleunigung der Tropfen, verbunden mit einem Anstieg des Volumenstroms. Dass es sich um eine Störung von außen handeln muss, zeigt der Volumenstromwert des kurzen Kanals in dieser Zeit. Er verändert sich nicht.

Auf Grund dieser kurzzeitigen Beschleunigung der Tropfen im langen Kanal, verlässt der letzte Tropfen diesen wesentlich früher als im Bereich des regulären Musters, das in Abbildung 5.31 dargestellt ist. Dadurch ändert sich der hydrodynamische

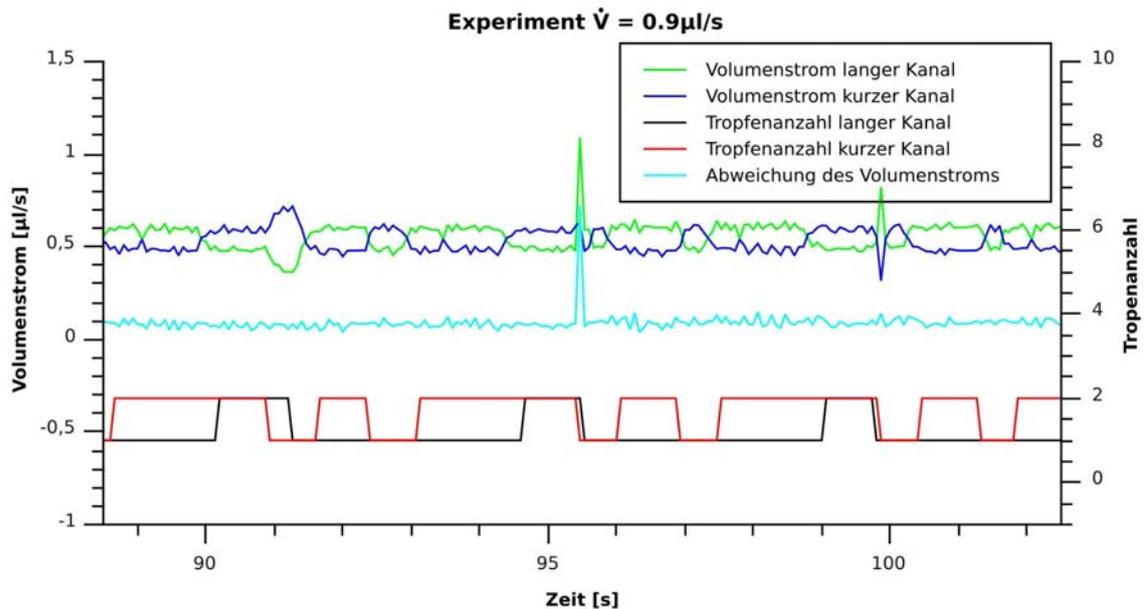


Abbildung 5.32: Gleiche Auswertung wie Abbildung 5.31, wenige Sekunden später

Widerstand im langen Kanal. So kommt es nicht dazu, dass der kurze Kanal einen wesentlich höheren Volumenstrom aufweist und im Gegenzug der Volumenstrom im langen Kanal geringer ist.

Durch die geänderten Verweilzeiten der Tropfen haben sich die Zeitpunkte der Tropfenereignisse verschoben. Dies zeigt sich am Ereignis, bei dem der zweite Tropfen den langen Kanal (schwarzer Graph) verlässt. Es findet nun vor dem Verlassen des zweiten Tropfen des kurzen Kanals (roter Graph) statt. Dies führt nun wiederum zu einem geänderten hydrodynamischen Widerstand in den Teilkanälen des Ringsystems, mit der Folge, dass sich andere Volumenstromverhältnisse einstellen.

Aufgrund der Stabilität des Tropfenverhaltens bezüglich des entstehenden Musters in diesem Experiment, bleibt das Entscheidungsmuster konstant.

Um einen Vergleich der gemessenen Volumenstromwerte mit den Ergebnissen der Simulation durchzuführen, wurde der Teil des Experimentes genutzt, der vor der Störung gemessen werden konnte.

Das Ergebnis ist in den zwei Diagrammen in Abbildung 5.39 auf Seite 175 im Anhang dargestellt. Beide Diagramme zeigen die Übereinstimmung des simulierten Verhaltens und der berechneten Werte mit dem Experiment. Damit gibt das Zusammenspiel aller Aspekte der Simulation und des Modells das Verhalten eines tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systems, im Rahmen der festgestellten Abweichung, wieder. Die Grundlage dafür ist das gleiche Verhalten der Tropfen an der Bifurkationsstelle. Unter gleichen Bedingungen stimmt das Verhalten der Tropfen im Experiment mit dem errechneten überein. Damit ist die Rückwirkung des Verhaltens der Tropfen auf die physikalischen Parameter als ein entscheidender

Aspekt der Funktionalität des Validationschips auch in der Simulation zu beobachten. Da es in gleicher Weise und Stärke wie die Rückkopplung im Experiment auftritt.

Nach einer Störung, wie in Abbildung 5.32 dargestellt, ist der Vergleich mit der Simulation, in der diese Störung nicht auftrat, nicht mehr möglich. Die unterschiedlichen Zeitpunkte zu denen Tropfen in bzw. aus einem Kanal herausfließen, führen zu unterschiedlichen hydrodynamischen Widerständen und damit zu unterschiedlichen Volumenstromwerten. Daher sind solche extrem empfindlichen Strukturen, wie der Ring in dem Validierungschip nicht für die Verwendung in tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Anwendungen geeignet. Eine leichte Störung kann das Verhalten der Tropfen im Chip und damit ihre Prozessierung ändern. Solche Strukturen in Layouts von Anwendungen zu finden, ist eine der Aufgaben die mit dem Einsatz des Simulationswerkzeuges durchgeführt werden können.

5.4 Zusammenfassung der Validierungsexperimente

Die durchgeführten Experimente, Simulationen und deren Auswertung zeigen die Grenzen für den Einsatz des Simulationswerkzeuges auf. Sie definieren das Einsatzgebiet des Simulationswerkzeuges während der Entwicklung von tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen. Die Informationen über die Richtigkeit des Modells der tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerke, die mit den Untersuchungen gewonnen wurden, schaffen diese Möglichkeit. Die Ergebnisse der durchgeführten Validierungsexperimente führen zu der Aussage, dass der Simulationsalgorithmus dieses Modell richtig ausführt und das Verhalten der Segmente in der simulierten Lab-on-a-Chip-Anwendung im Rahmen der Genauigkeit des Modells korrekt vorhersagt. Eine weitere Optimierung der Gleichungen des Modells führt daher zu einer weiteren Annäherung der Vorhersage des Verhaltens der Tropfen an die experimentell festgestellten Verhaltensweisen. Jedoch muss dabei beachtet werden, dass die Übereinstimmung des Verhaltens zwischen Simulation und Experiment auch stark vom experimentellen Umfeld abhängt. Die Versuche zeigten dies deutlich. Die Simulation gibt das Verhalten des Systems unter perfekten, das heißt störungsfreien, Bedingungen wieder. Störungen können jedoch durch die Simulation, beispielsweise durch zeitlich veränderliche Volumenströme an den Eingängen des Systems, getestet werden.

Für die Validierung wurden verschiedene Experimente durchgeführt und deren Ergebnisse mit den Resultaten der Simulation verglichen. Dabei ist als Vergleichsparameter der Volumenstrom in beiden Auswertungen verfügbar.

Es wurde ein spezielles Chiplayout zur Ermittlung möglicher Abweichungen entwickelt, um damit die Grenzen des Simulationswerkzeuges zu definieren.

Das Layout basiert auf der Bifurkation, einer Struktur an der sich die Tropfen abhängig von dem Volumenstrom verhalten. Das Ausnutzen der Eigenschaften eines Kanalarings ermöglicht indirekt die Messung der Veränderung des hydrodynamischen Widerstands in Abhängigkeit der Anzahl der Tropfen im Kanal. In realen

tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Anwendungen sollten jedoch solche Strukturen vermieden werden.

Zu diesem Layout wurde ein äquivalentes mikrofluidisches Netzwerk erzeugt. Zunächst wurden die Eigenschaften des hergestellten Chip experimentell ermittelt. Der Vergleich der Segmentlängen nach der Tropfenerzeugung und dem Separieren der Tropfen wies ein Unterschied zwischen den zu erwarteten und den gemessenen Werten auf. Er betrug bis zu $\pm 12\%$.

Die von den Einstellungen abweichenden Volumenstromwerte an den Eingängen des Chips verursachen diese Abweichung. Der Volumenstrom nach dem 2. Injektor gibt Auskunft, wie stark diese Eingangsgrößen abweichen. Der Wert kann anhand der Bewegungen der Tropfen im Kanal zwischen dem 2. Injektor und der Bifurkation gemessen werden. Es zeigt sich, dass sich dieser Wert um bis zu 7 % vom eingestellten Sollwert unterscheidet. Die Standardabweichung beträgt bis zu 4 %.

Für die Auswertung des Verhaltens des Chips und damit den Vergleich mit der Simulation ist die Abweichung des Tropfenabstandes entscheidend. Denn dieser Abstand bestimmt das Verhalten der Tropfen an der Bifurkation und damit den hydrodynamischen Widerstand in den Teilkanälen des Ringsystems.

Für den Einsatz des Simulationswerkzeugs ist die Korrektheit des Transportmodells für den tropfenbasierten Fluss maßgebend. Für dessen Charakterisierung wurde ein weiteres Experiment durchgeführt. Dieses Experiment dient der Messung des Druckabfalls bei gegebenem Volumenstrom und gegebenem Tropfenabstand. Durch den Vergleich der Resultate des Experimentes mit den Resultaten der Simulation konnte die Richtigkeit der Simulationsergebnisse festgestellt werden.

Das Modell der mikrofluidischen Netzwerke enthält zwei Verfahren, um den Druckabfall zu berechnen. Ein empirisches Modell und eine Modellgleichung. Beide weichen von den Resultaten des Experimentes ab. Da das verwendete mikrofluidische Netzwerk nur aus einem mit Tropfen gefüllten Kanal besteht, können die Ergebnisse des Simulationswerkzeugs mit den Resultaten der Gleichungen verglichen werden. Die Simulationsergebnisse entsprechen denen der Lösung der Gleichungen. Jedoch weichen die Werte um bis zu $\pm 50\%$ (Modellgleichung) bzw. $\pm 10\%$ vom Ergebnis des Experimentes ab. Aus diesem Grund ist der Einsatz der empirisch gewonnenen Gleichung bei der Validierung des Simulationswerkzeugs vorzuziehen.

Ein Vergleich des Volumenstromwertes zwischen der Simulation und den Resultaten des Experimentes mit den Validierungschips bei verschiedenen Belegungen der Teilkanäle der Ringstruktur mit Tropfen, ergibt eine Abweichung der Werte von $\pm 12\%$. Diese Abweichung enthält die Fehler, die sich aus dem ungenauen Volumenstrom an den Eingängen des Systems ergeben und die Fehler des Modells für den tropfenbasierten Transport.

Mit diesen Ergebnissen wurde das Verhalten der Tropfen im Chip mit den berechneten Verhalten verglichen. Das Verhalten der Tropfen bei Abständen zwischen 9.764 mm ($0.7 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$) und 19.687 mm ($1.5 \frac{\mu\text{l}}{\text{s}}$) wies teilweise stabile Muster auf, die im Experiment wie auch in der Simulation auftraten. Im direkten Vergleich der Muster zwischen Simulation und Experiment zeigten sich jedoch teilweise deutliche Unter-

schiede. Die Untersuchung der Verhaltensweisen der Tropfen offenbart eine Abhängigkeit von den Zeitpunkten des Erreichens der Bifurkation bzw. des Verlassens eines Kanals. Liegen beide Ereignisse nahe beieinander, genügen schon kleine Abweichungen, so dass die Verhaltensweisen sich unterscheiden. Mit Hilfe der Verhaltensdiagramme, die Tropfenbewegungen in den Kanälen darstellen, können die Gründe für die Verhaltensabweichungen analysiert werden. Diese Abweichungen resultieren aus den zuvor festgestellten Abweichungen des Volumenstroms im Experiment und dem im Modell für den Tropfentransport enthaltenen Fehler. Eine genauere Analyse liefert die direkte Betrachtung der Volumenströme und des Tropfenverhaltens.

Diese Diagramme (Abbildung 5.38 auf Seite 174) stellen die gegenseitige Beeinflussung der Tropfen und des hydrodynamischen Widerstandes dar. Die Analyse eines Falles, an dem sich die Volumenströme und die Tropfenfolgen in den Kanälen dauerhaft ändern zeigt, dass eine kleine Störung dafür ursächlich sein kann.

Zur Untersuchung dieser Störungen und ihrer Auswirkungen eignen sich die Diagramme (Abbildung 5.31, Abbildung 5.32) die eine zeitliche Entwicklung des Volumenstroms und der Tropfenanzahl in den Kanälen enthalten. Damit kann auch die Simulation mit dem Experiment auf Ebene der physikalischen Parameter verglichen werden (Abbildung 5.39 auf Seite 175). Für den ungestörten Fall zeigt sich, dass die experimentellen Ergebnisse mit den Ergebnissen der Simulation übereinstimmen.

Sensible Strukturen, wie die Ringstruktur des Validierungschips, führen zu fehleranfälligen Lab-on-a-Chip-Anwendungen, denn Störungen treten bei jeder Anwendung der Lab-on-a-Chip-Technologie auf. Damit die mikrofluidische Anwendung sicher genutzt werden kann, muss sie robust gegen diese Störungen sein. Hier kann das neu entwickelte Simulationswerkzeug eingesetzt werden. Es hilft sensible Strukturen im Layout zu entdecken und so zu optimieren, dass die Anwendung robuster wird.

5.5 Geschwindigkeit des Simulationswerkzeuges

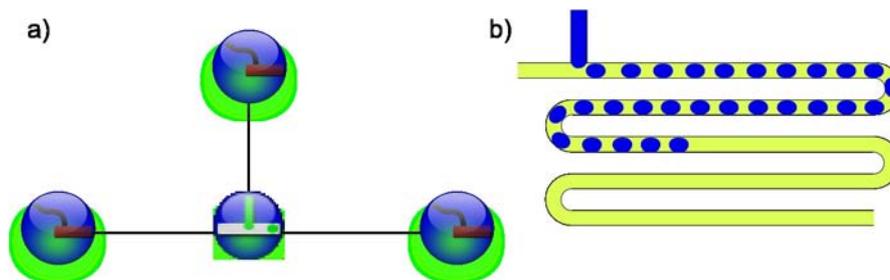


Abbildung 5.33: Simulationsexperiment für die Ermittlung der Simulationsschwindigkeit; a) mikrofluidisches Netzwerk; b) Skizze des Zustandes des Simulationsnetzwerkes während der Geschwindigkeitsmessung

Neben der Übereinstimmung des simulierten Verhaltens mit der Realität, ist die

schnelle Bereitstellung dieser Ergebnisse eine weitere wichtige Anforderung an ein Simulationswerkzeug für die Automatisierung der Entwicklung von tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Anwendungen. Optimal ist es, wenn der Entwickler die Folgen der Veränderungen durch die Optimierungen des Entwurfs sofort bewerten kann. Ohne eine effiziente Simulationsmöglichkeit, fertigt und überprüft der Entwickler ein Labormuster, das mit einem hohen Zeitaufwand von mehreren Wochen verbunden ist. Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich daher mit der Geschwindigkeit des hier vorgestellten Simulationswerkzeuges.

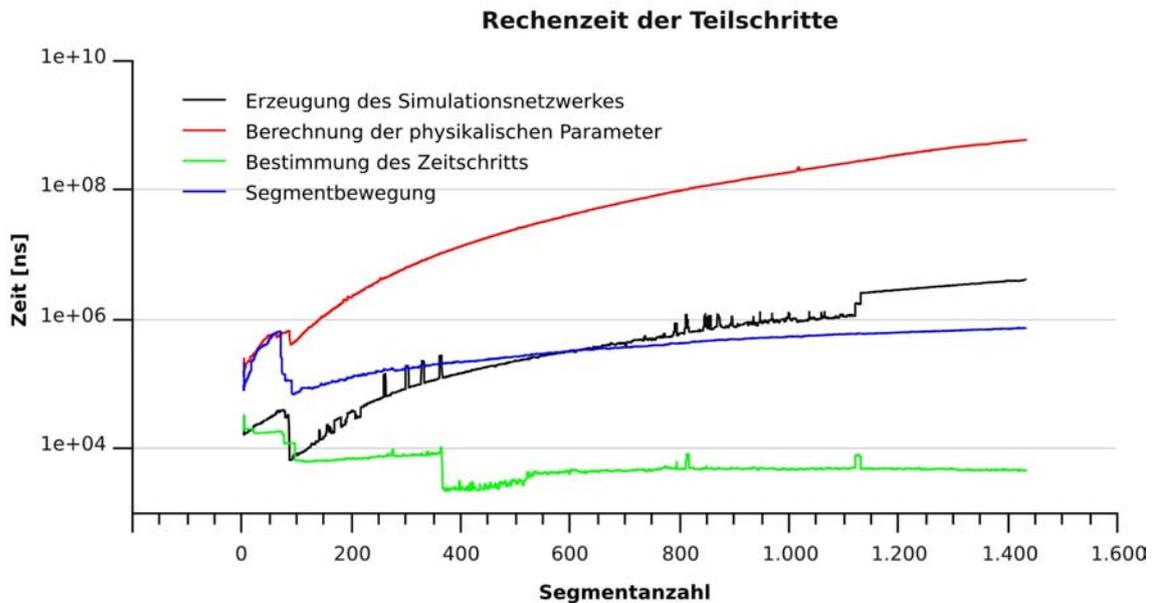


Abbildung 5.34: Zeitverbrauch der Hauptschritte des Simulationsalgorithmus

Die Auswertung des Simulationsversuches dient dazu, die Rechenzeit der einzelnen Schritte des Simulationsalgorithmus zu ermitteln und den theoretischen Werten gegenüber zu stellen. Es ist zu erwarten, dass die Rechenzeit polynomial von der Segmentanzahl bzw. von der Anzahl der Operationseinheiten abhängt. In einem solchen Fall, kann der Simulationsalgorithmus auch für die effiziente Entwicklung größerer Lab-on-a-Chip-Anwendungen eingesetzt werden.

Die Abbildung 5.34 zeigt den Zeitverbrauch der vier Hauptschritte des Simulationsalgorithmus während eines Simulationsexperiments. Die Schritte des Algorithmus sind in Abschnitt 4.2 beschrieben. Für die Analyse der Schritte ist die Abhängigkeit der Laufzeit von der Anzahl der Segmente im System aufgetragen. Um diese Informationen zu gewinnen, ist im Simulationsexperiment wie in Abbildung 5.33 gezeigt, ein langer Kanal simuliert, in den ein Injektor regelmäßig Tropfen einfügt. So steigt während der Simulation die Segmentanzahl im Kanal stetig.

Wie das Diagramm in Abbildung 5.34 zeigt, verursacht die Berechnung der physikalischen Parameter für das Simulationsnetzwerk den größten Rechenaufwand. Ausgangspunkt für die Berechnung ist die Darstellung des Netzwerkes in Form eines

Gleichungssystem, das im Schritt „Erzeugung des Simulationsnetzwerkes“ aufgebaut wird. Die Laufzeit dieses Schrittes hängt auch stark von der Anzahl der Segmente ab. Mit den physikalischen Parametern wird in der Zeitschrittbestimmung die Länge des Zeitschrittes ermittelt. Am Verlauf des entsprechenden Graphen in Abbildung 5.34 ist zu erkennen, dass die Laufzeit dieses Schrittes nicht stark von der Anzahl der Segmente im System abhängt. Auf Basis der bisher gewonnenen Informationen werden im letzten Schritt die Segmente „virtuell“ prozessiert. Dieser Schritt hängt aufgrund des zunehmenden Zeitverbrauchs bei zunehmender Tropfenanzahl offensichtlich von der Anzahl der Segmente im System ab.

Erzeugung des Simulationsnetzwerkes

Das Simulationsnetzwerk wird durch eine Matrix \underline{A} und einen Vektor \vec{z} beschrieben. Sie repräsentieren durch ihre Struktur den Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes. Dessen Operationseinheiten und Segmentkomplexe bekommen eine Spalte und Zeile in der Matrix \underline{A} bzw. im Vektor \vec{z} zugewiesen. Die Matrix \underline{A} enthält unter anderem die Widerstandswerte, die sich aus den Eigenschaften der Segmentkomplexe in den Kanälen ergeben.

Der Zustand des mikrofluidischen Netzwerkes ändert sich mit jedem Berechnungszeitpunkt der Simulation. Im hier ausgewählten Beispiel entsteht mit jedem Schritt ein neuer Tropfen. Dieser ändert die Matrix dahingehend, dass eine neue Spalte und eine neue Zeile hinzugefügt werden muss. Aus diesem Grund wird die Matrix für jeden Zeitschritt neu aufgebaut. Dafür werden alle Kanäle durchsucht und deren Segmente zu Segmentkomplexen zusammengefasst, die wiederum eine Zeile bzw. Spalte in der Matrix zugewiesen bekommen. Die Operationseinheiten bekommen ebenfalls eine Zeilen- bzw. Spaltennummer zugewiesen. Dieses Vorgehen hat die lineare Laufzeit $O(n)$ bei n Segmenten im System. Dem Graph in Abbildung 5.34 nach, ist die Laufzeit des Gesamtschrittes jedoch polynominal, da das Erzeugen und Initialisieren der Matrix eine Laufzeit von $O(n^2)$ erfordert. Abbildung 5.35 zeigt die Laufzeit der beiden Schritte in Abhängigkeit von der Anzahl der Segmente. Dieser erste Teilschritt des Simulationsalgorithmus hat daher insgesamt einen Rechenaufwand von $O(n^2)$.

Berechnung der physikalischen Parameter

Um die Werte der physikalischen Parameter an den Operationseinheiten des mikrofluidischen Netzwerkes zu bestimmen, wird ein iterativer Algorithmus eingesetzt. Da die hydrodynamischen Widerstände der Segmentkomplexe nicht linear von dem Druckabfall, dem Volumenstrom und dem Tropfenabstand abhängen, sucht der Algorithmus den richtigen Wert des Widerstandes für jedes Segmentkomplex in Abhängigkeit von allen anderen Segmentkomplexen und Operationseinheiten durch das Anpassen des Volumenstroms und des Druckabfalls. Ziel der Iteration ist die Übere-

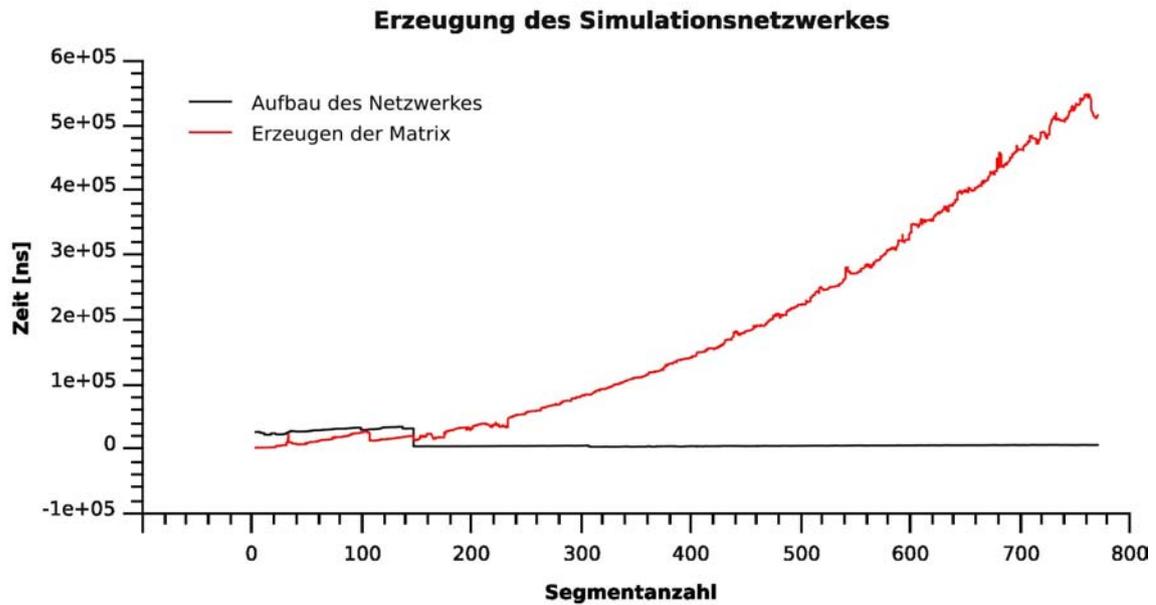


Abbildung 5.35: Laufzeit der Teilschritte zum Aufbau der Matrix A basierend auf dem Simulationsnetzwerk

instimmung aller physikalischer Parameter des Netzwerkes mit den Regeln des Netzwerkes und seiner Operationseinheiten. Dadurch wird ein Wert für jeden Widerstand festgelegt, der für diesen Zustand des Netzwerkes gültig ist. Die Anzahl der Iterationen hängt dabei vom Startwert und von der gewünschten Genauigkeit des Resultates ab. Da für den Startwert immer der zuletzt berechnete Wert genutzt wird und die zustandsverändernden Ereignisse bei dieser Auswertung ebenfalls konstant sind, ist die Anzahl der Iterationen ebenfalls konstant. Damit ist es möglich, die Komplexität der einzelnen Teilschritte zu bestimmen.

Jeder Iterationsschritt enthält die Teilschritte:

- Aktualisierung der Matrix \underline{A}
- das Lösen des Gleichungssystems $\underline{A} * \vec{x} = \vec{z}$
- das Übertragen der Ergebnisse auf das mikrofluidische Netzwerk

Die Aktualisierung der Matrix betrifft die Werte der hydrodynamischen Widerstände, die dort eingetragen sind. Wie im Kapitel Algorithmus in Abbildung 4.2.8 beschrieben, werden die Druckabfälle über den Segmentkomplexen berechnet. Aus ihnen folgt der hydrodynamische Widerstand des Segmentkomplexes, dessen reziproker Wert in die Matrix \underline{A} eingetragen wird. Dies wird für alle Segmente durchgeführt. Wie Abbildung 5.36 zeigt, steigt der Rechenaufwand linear in $O(n)$ mit der Anzahl n der Segmente an.

Ist die Matrix mit den gültigen Widerständen aktualisiert, folgt die Lösung des Gleichungssystems $\underline{A} * \vec{x} = \vec{z}$. Dies erfolgt über eine LR-Zerlegung, was einen Aufwand von $O(\frac{2}{3}n^3)$ bedeutet. In Abbildung 5.36 ist dieser Zusammenhang am Graphen

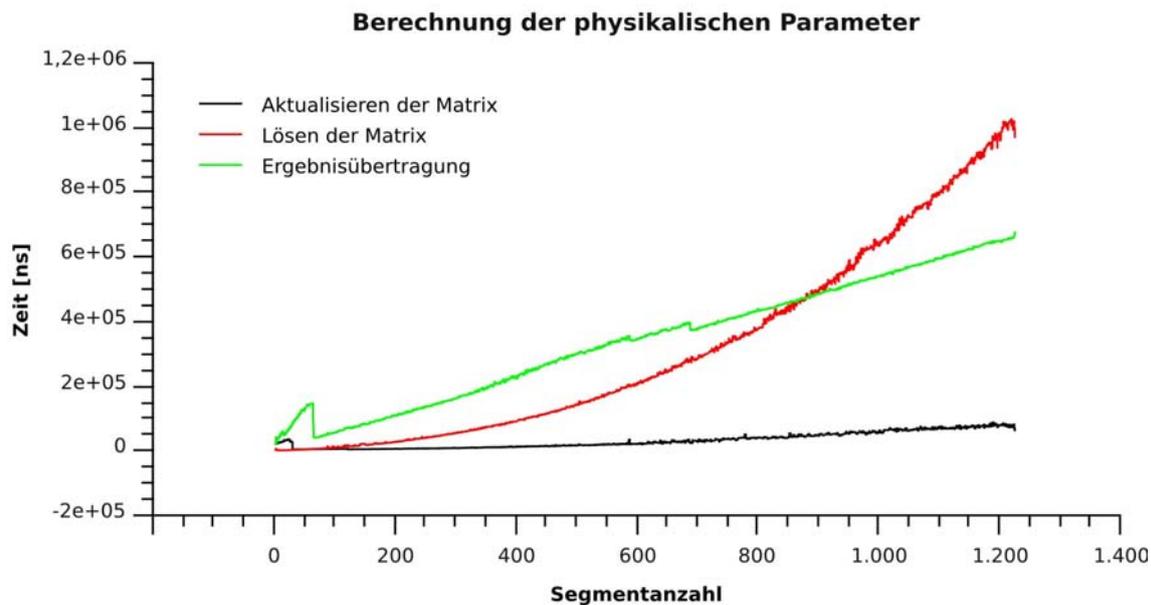


Abbildung 5.36: Rechenaufwand der Linearisierung im Detail

zu erkennen. Nach dem die Ergebnisse im Vektor \vec{x} vorliegen, müssen sie für die weitere Verarbeitung in die Operationseinheiten und die Segmentkomplexe übertragen werden. Dies erfolgt auch mit einem Aufwand von $O(n)$. Damit hat die Berechnung der physikalischen Parameter aus dem vorbereiteten Simulationsnetzwerk einen Aufwand von $O(n^3)$.

Bestimmung des Zeitschrittes der Simulation

Aufgrund der vorliegenden Informationen, den Positionen der Segmente in den Kanälen und den physikalischen Parametern der mikrofluidischen Operationseinheiten, kann bestimmt werden, wann das nächste Ereignis stattfindet, das eine Neuberechnung der physikalischen Parameter notwendig macht. Dieser Schritt des Simulationsalgorithmus hängt von der Anzahl der Kanäle und Operationseinheiten ab. Denn nur diese können ein Ereignis verursachen. Aus diesem Grund ist der Aufwand für die Berechnung des Zeitschrittes konstant. Der Aufwand ist damit $O(m)$, mit m für die Anzahl der mikrofluidischen Operationseinheiten.

Berechnung der Segmentbewegungen

Das Verhalten der Segmente im mikrofluidischen Netzwerk wird durch die Anpassung ihrer Position im Netzwerk simuliert. Grundlage dafür sind der Zeitschritt und die Volumenströme in den Kanälen, die in den vorangegangenen Schritten bestimmt wurden. Wie in Abbildung 5.37 abzulesen ist, verhält sich der Gesamtaufwand dieses

Teilschrittes des Simulationsalgorithmus linear mit $O(n)$ zur Anzahl der Segmente im System. Die Position der Segmente in den Kanälen muss für jedes einzelne angepasst werden. Daraufhin erfolgt die Segmentprozessierung der Operationseinheiten durch das Auswerten ihrer Regeln.

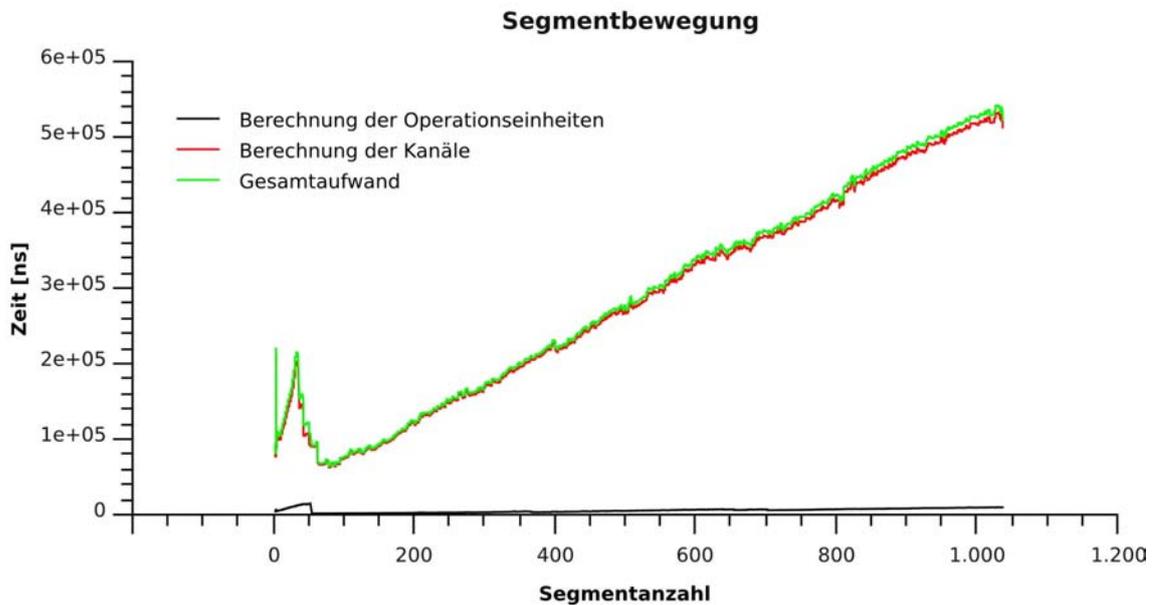


Abbildung 5.37: Aufwand für die Bewegung der Segmente

Iterationen

Damit liegt der Gesamtaufwand für die Berechnung des Verhaltens eines mikrofluidischen Netzwerkes mit dem hier vorgestellten Algorithmus in $O(n^3)$. Die Iterationen der Linearisierung sind nicht abhängig von der Anzahl der vorhandenen Segmente im System, sondern von dem Startwert und der gewünschten Genauigkeit des Ergebnisses. Ein schlechter Startwert kann durch eine große Veränderung im System, beispielsweise dem Blockieren einer Düse, verursacht werden. Daraufhin erfolgen mehrere Durchläufe der Linearisierung. Sie wirken aber nur auf die Konstante des Aufwandes, so dass der Gesamtaufwand pro Zeitschritt bei $O(n^3)$ bleibt.

Die Anzahl der Zeitschritte wird in erster Linie durch die benutzerdefinierte Konstante definiert. Sie bestimmt die maximale Größe des Zeitschrittes, wenn kein Ereignis auftritt. Bei großen Systemen mit vielen Operationseinheiten steigt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis auftritt. Damit sinkt auch die Größe des durchschnittlichen Zeitschrittes. Um einen bestimmten Zeitabschnitt zu simulieren, steigt also der Rechenaufwand. Wie klein die einzelnen Zeitabschnitte werden können, hängt daher von der jeweiligen Lab-on-a-Chip-Applikation, das heißt der Anzahl der mikrofluidischen Operationseinheiten und der vorgesehenen Prozessierung der

Tropfen ab. Bei herkömmlichen Anwendungsentwürfen wird der Zeitschritt in erster Linie durch die benutzerdefinierte Konstante begrenzt.

Zusammenfassung

Der Zeitaufwand für die Simulation von tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Anwendungen, mit dem hier vorgestellten Algorithmus ist vor allem abhängig von der Anzahl (n) der Tropfen. Die Berechnung eines Zeitschrittes benötigt einen Aufwand von $O(n^3)$. In der Praxis, wo kaum mehr 500 Segmente in einem Chip gleichzeitig vorhanden sind, ist die Rechenzeit innerhalb der eingangs beschriebenen praxisrelevanten Grenzen. Der Entwickler hat damit die Möglichkeit, seine Optimierungen sofort zu testen und die Ergebnisse zu analysieren. Aufgrund der festgestellten Eigenschaften, dem korrekten und schnellen Berechnen des Verhaltens tropfenbasierter Lab-on-a-Chip-Anwendungen, kann das Simulationswerkzeug zur Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Anwendungen, wie sie in Kapitel 3 beschrieben ist, eingesetzt werden. Die Vorteile einer schnellen und korrekten Simulation sind für den Entwickler und den Kunden damit verfügbar.

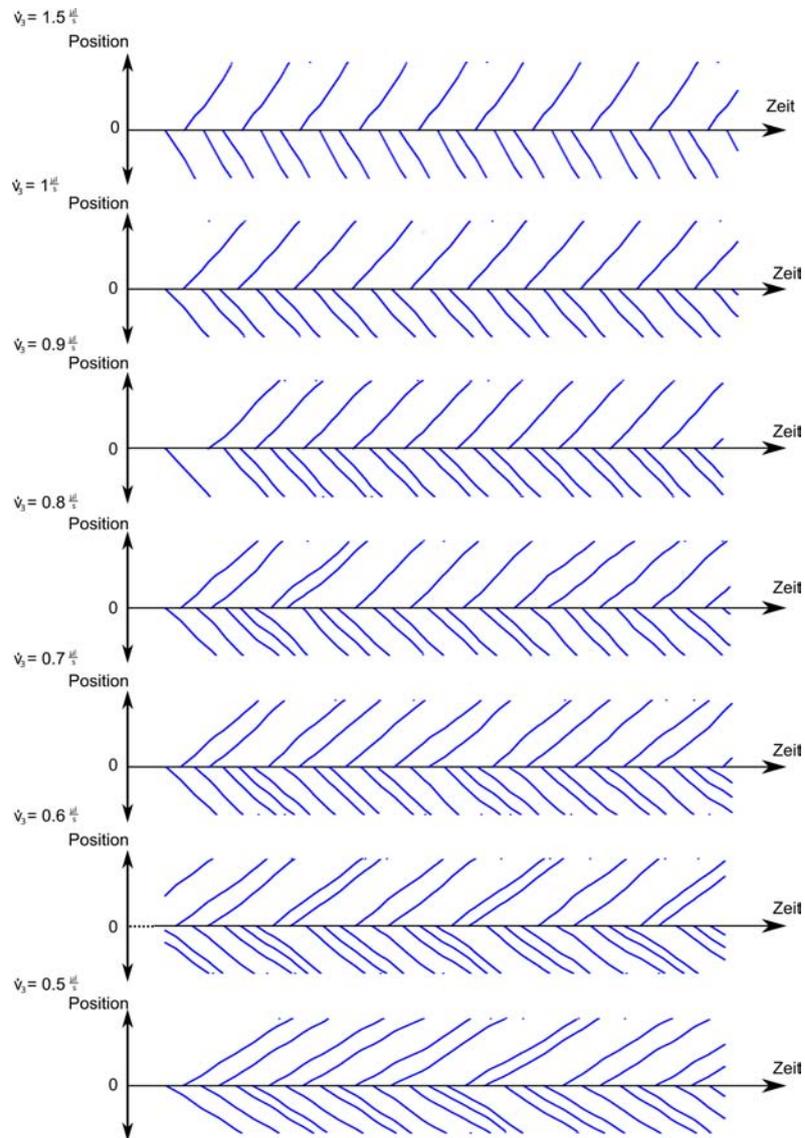


Abbildung 5.38: Zeit-Positionsdiagramme für verschiedene Tropfenabstände. \dot{V}_3 gibt jeweils den Volumenstrom am zweiten Injektor des Validationschips an, der für den Abstand verantwortlich ist.

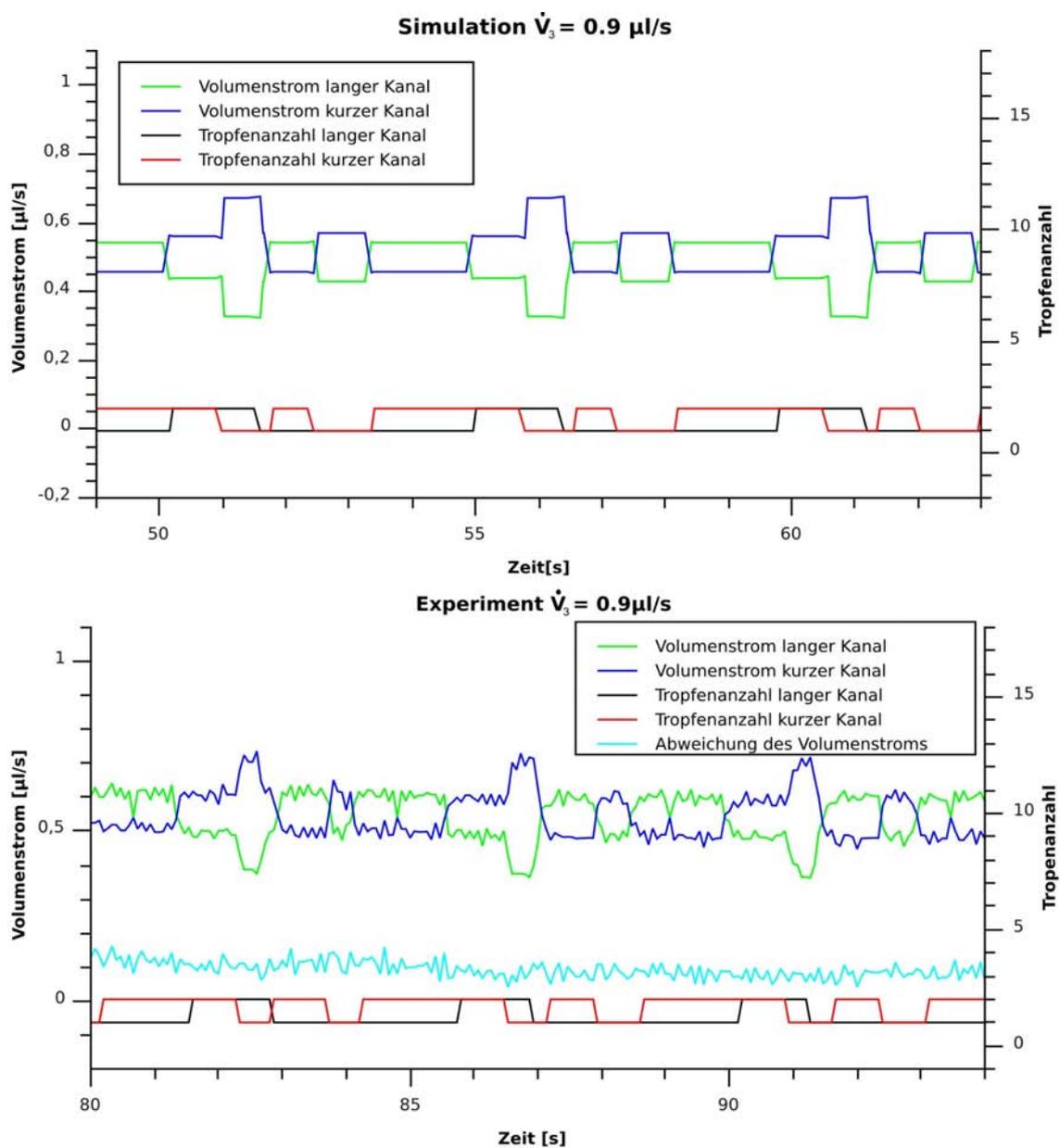


Abbildung 5.39: Volumenstromwerte und Tropfenanzahl in den Teilkanälen des Ringsystems des Validationslayouts

6 Zusammenfassung

Diese Arbeit untersucht das effiziente Vorgehen zur Entwicklung von anwendungsspezifischen Lab-on-a-Chip-Systemen, da die steigenden Anforderungen an den anwendungsgetriebenen Entwicklungsprozess durch die derzeitige Vorgehensweise nicht erfüllt werden. Im diesem Zusammenhang wird ein neues Entwicklungsverfahren für die Microfluidic Design Automation (MDA) entworfen, das bekannte und erprobte Konzepte aus der Electronic Design Automation (EDA) für die Mikrofluidik implementiert. Voraussetzung sind Automatisierungswerkzeuge, die auf einem Modell der Lab-on-a-Chip-Anwendungen operieren. Das neu entwickelte Modell der mikrofluidischen Netzwerke bildet die Struktur, die Eigenschaften und die Vorgänge der tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systeme ab. Damit ist eine Darstellung der Modelle der mikrofluidischen Anwendungen in einer intuitiv verständlichen graphischen Repräsentation möglich.

Ein darauf basierendes Entwicklungswerkzeug schafft die Voraussetzungen für das effiziente Anlegen und Parametrisieren eines Entwurfes der mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Anwendung in Form eines mikrofluidischen Netzwerkes. Für das Untersuchen des Verhaltens dieser Entwürfe dient ein neuer Simulationsalgorithmus. Er macht es erstmals möglich, die Entwürfe in Form eines tropfenbasierten mikrofluidischen Netzwerkes schnell zu simulieren. Mit dem Einsatz des Entwurfs- und Simulationswerkzeugs reduziert sich der Aufwand für die anwendungsgetriebene Entwicklung enorm, da auf den Großteil der zeit- und kostenintensiven Herstellung von Labor-mustern verzichtet werden kann. Es bildet damit die Grundlage für das neue und effiziente applikationsgetriebene Top-Down-Entwicklungsverfahren.

Die leistungsfähigen Werkzeuge ermöglichen erstmals die interaktive Erstellung und Validierung von Systemmodellen. Damit bilden sie eine Kommunikationsplattform für die effiziente Zusammenarbeit von Entwickler und Anwender. Durch explorativ und intuitiv benutzbare graphische Benutzerschnittstellen ermöglicht sie schnelle Ergebnisse ohne einen langen Einarbeitungsprozess. Das sichert die Konformität der Lab-on-a-Chip-Implementierungen mit den Ideen und Erwartungen des Anwenders. Während des Prozesses ist es jederzeit möglich, den Entwurf mit den neuen Entwicklungswerkzeugen zu verifizieren und zu validieren. Die Werkzeuge sind der Kern des neuen Entwicklungsverfahrens und die Grundlage der vielen damit verbundenen Vorteile, die zu einer schnellen, effizienten und erfolgreichen Durchführung einer anwendungsgetriebenen Entwicklung führen.

Die Anwendbarkeit der Werkzeuge sichert ihre Validierung. Das Ergebnis der Auswertung der Validierung erlaubt den Einsatz der Werkzeuge für die Entwicklung von anwendungsspezifischen Lab-on-a-Chip-Systemen. Damit kann das neue, effiziente

Entwicklungsverfahren, das vom Applikationskonzept zum Lab-on-a-Chip-System führt die Entwicklung beschleunigen und existierende Hemmnisse für die Verbreitung der Lab-on-a-Chip-Technologie ausräumen.

Die Motivation für die Untersuchung des Entwicklungsvorgehens und der Möglichkeit zur schnellen Simulation liegt in der steigenden Komplexität von Lab-on-a-Chip-Anwendungen. Dieser Prozess wird initiiert und vorangetrieben durch die neuen Möglichkeiten der Fertigungstechnologien sowie die immer höheren Anforderungen der Anwender an die Systeme. Um mit diesen stetig steigenden Anforderungen Schritt halten zu können, ist es notwendig einen neuen Ansatz für die Entwicklungen der mikrofluidischen Anwendungen zu suchen. Untersuchungen in [85] zeigen, dass bisher eingesetzte Verfahren diese Prozess nicht kompensieren können.

Die vielen Vorteile der Lab-on-a-Chip-Technologie reichten daher bislang nicht aus, um eine größere Zahl von Anwendern von dieser neuen Technologie zu überzeugen. Der Grund liegt in der langsamen und kostenaufwendigen Entwicklung der Systeme bis hin zur Einsatzfähigkeit.

Hier kann die in dieser Arbeit durchgeführte Optimierung des Entwicklungsprozesses dazu beitragen, die Lab-on-a-Chip-Technologie den Anwendern näher zu bringen. Damit die entwickelten Lab-on-a-Chip-Anwendungen die Idee des Anwenders zu seiner Zufriedenheit umsetzen, konzentriert sich der neuer Entwicklungsprozess auf die Anforderungen der Anwender. Darauf basiert die systematische und schrittweise Entwicklung mit definierten Qualitätsanforderungen. Sie ermöglicht eine schnellere Entwicklung von robusteren, zuverlässigeren Anwendungen mit einer Reduzierung der langen Entwicklungszeiten und -kosten.

Besonders interessant ist die Integration von Automatisierungstechniken in den Entwicklungsprozess. Im Zentrum steht hier die Entwicklung eines Simulationsalgorithmus für die tropfenbasierte Mikrofluidik. Mit ihm kann das Verhalten der Entwicklung schnell vorhergesagt werden, wie es bei der zyklischen Optimierung oft erforderlich ist. Durch den Einsatz der Simulation ist es nicht mehr notwendig, zeit- und kostenintensiv Labormuster herzustellen. Weiterhin ergeben sich daraus Möglichkeiten für die Anwendung automatisierbarer Methoden in dem Entwicklungsprozess, wie Parameterstudien oder automatisierte Optimierungen.

Der Einsatz eines Simulationswerkzeuges, erfordert die Formalisierung und Abstraktion der Strukturen und komplexen Vorgänge in den mikrofluidischen Systemen. Dabei stellt die starke Rückkopplungen zwischen den Entitäten des Modells eine besondere Herausforderung dar.

Die Grundlage für das strukturierte Entwicklungsvorgehen und das Simulationsswerkzeug bildet das neu entwickelte Modell der mikrofluidischen Netzwerke. Es abstrahiert die Elemente der Kanalnetzwerke des Chips und ermöglicht dem Anwender deren Funktionsweise zu verstehen. Das Modell besteht aus einem Netzwerk mikrofluidischer Operationseinheiten und den sie verbindenden Kanälen. Damit bildet es die Strukturen des Chips auf einer höheren Abstraktionsebene ab. Für jede spezifische, mikrofluidische Plattform [50] ist eine Menge von mikrofluidischen Operationseinheiten definiert, aus denen sich die Anwendung zusammensetzt. Das

Verhalten der Flüssigkeiten in den Operationseinheiten definiert eine dazugehörige Menge von Regeln. Sie bestimmt die Funktion der Operationseinheit, äquivalent zu der durch sie repräsentierten Struktur auf dem Chip. Damit beschreibt die Topologie des mikrofluidischen Netzwerkes und die in ihm vorkommenden Operationseinheiten die gesamte Funktion des Chips. Für die am IPHT eingesetzte mikrofluidische Plattform der druckgetriebenen, tropfenbasierten Mikrofluidik wurde ein Transportmodell von D. Malsch [73] entwickelt, das die Simulation der mikrofluidischen Netzwerke erst ermöglicht. Damit können die Bewegungen der Segmente in dem Netzwerk auf Grundlage der speziellen Eigenschaften der mikrofluidischen Plattform berechnet werden. Die Regeln der Operationseinheiten basieren auf den Untersuchungen die am IPHT von den Wissenschaftlern der Mikrofluidischen Arbeitsgruppe durchgeführt wurden.

Die durch das Modell definierte „Sprache“, verstehen sowohl die Anwender als auch die Entwickler und dient damit der eindeutigen Kommunikation die durch geeignete Entwicklungswerkzeuge umgesetzt wird. Sie ist gleichzeitig formell genug um Simulationen mit aus ihr gebildeten mikrofluidischen Netzwerken durchzuführen.

Dieser Vorteil ist ein wesentlicher Bestandteil des neuen Entwicklungsverfahren. Für dessen Entwicklung werden Erfahrungen und Methoden genutzt, die auf anderen wissenschaftlichen Gebieten gewonnen wurden, die ebenfalls vor den Problemen der Entwicklung von komplexen Systemen standen. Aufgrund der Analyse der dort verwandten Vorgehensweisen stellte sich heraus, dass ein strukturiertes Top-Bottom-Verfahren mit einer zyklischen Optimierung des Entwurfes die Probleme der Entwicklung von mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen am besten löst. Es besteht aus einem, in Projektphasen gegliederten, iterativen Vorgehen.

In der ersten Phase werden die Anforderungen aus einem Laborprotokoll erfasst, dass die Vorstellungen des Anwenders an das zu entwickelnde System beschreibt. Auf diesen Informationen und den zusätzlichen nichtfunktionellen Informationen über das System basiert die gesamte folgende Entwicklung. Daher wird ein hoher Wert auf ihre Analyse und Aufbereitung gelegt. Mit der interaktiven Evaluierung eines ersten Entwurfes im Dialog von Anwender und Entwickler mittels der mikrofluidischen Netzwerke und deren Simulation werden die Anforderungen des Anwenders frühzeitig gesichert. Aufbauend auf den gesammelten Informationen ist es möglich, das Projekt effizient zu planen und so die verfügbaren Ressourcen wirksam einzusetzen. Daraufhin folgt der Entwurf als ein schrittweiser Optimierungsprozess.

In diesem iterativen Prozess setzt der Entwickler die Anwendungsidee unter Mitwirkung des Anwenders, in ein mikrofluidisches Netzwerk um. Mögliche Verständnis- und Kommunikationsprobleme verhindert der Gebrauch der gemeinsamen Sprache der „mikrofluidischen Netzwerke“. Der Einsatz des Simulationswerkzeuges während der Optimierung ermöglicht es, die Funktion des Entwurfes ohne die Fertigung eines Labormusters zu testen. Die Auswirkungen der Optimierungen sind deshalb schnell analysierbar und führen zu weiteren Verbesserungen des Systems. Auch mögliche Probleme, die während des späteren Betriebs auftreten können, erkennt der Entwickler anhand der Ergebnisse der Simulationen. Das Ergebnis ist eine Anwendung,

in der sich die Anforderungen des Anwenders widerspiegeln. Nach welchem Optimierungszyklus dieses Kriterium erfüllt ist, bestimmen die Ergebnisse der vorher festgelegten Testfälle.

Erfüllt der Entwurf die Anforderungen, leitet der Entwickler in einem abschließenden Schritt ein Layout aus dem Entwurf ab, indem er die, den Operationseinheiten zugrundeliegenden, mikrofluidischen Strukturen dimensioniert. Mit dem Layout kann ein Prototyp gefertigt werden, der in die Anwendungsumgebung integriert wird.

An die erfolgreichen Tests des Prototyps schließt sich die Fertigung der Chips für den Anwender an.

Neben dem Entwurf selbst, werden durch den Entwicklungsprozess Fragen nach der Wiederverwendung, der Dokumentation und dem Testmanagement gelöst.

Der neue Entwicklungsprozess basiert auf dem am IPHT bisher eingesetzten, vierphasigen Bottom-Up Entwicklungsverfahren mit dem Layout als zentralem Entwurfs-element. Das neue Verfahren ermöglicht es, eine entsprechend den Anwenderwünschen funktionierende, mikrofluidische Anwendung effizient zu entwickeln. Dabei kann auf moderne Entwurfsprinzipien wie zum Beispiel der Wiederverwendung von Anwendungsteilen und Anwendungsarchitekturen zurückgegriffen werden.

Die Voraussetzung für den Einsatz dieses Verfahrens ist die Verfügbarkeit eines schnellen Simulationswerkzeuges für das mikrofluidische Netzwerk. Während der zyklischen Entwurfsphase, muss der Entwickler das Verhalten des optimierten mikrofluidischen Netzwerkentwurfes schnell überprüfen, um die Auswirkungen der Optimierungen zu bewerten.

Da für die tropfenbasierte Mikrofluidik kein solches Werkzeug existiert, ist in dieser Arbeit ein neuer Simulationsalgorithmus entwickelt und vorgestellt wurden. Die Analyse der Gemeinsamkeiten der Mikrofluidik mit der Elektronik führt zu einem grundsätzlichen Simulationsverfahren, der Systemsimulation. Für die elektronischen Netzwerke existieren bereits darauf aufbauende leistungsfähige Simulationswerkzeuge. Doch einige substantielle Unterschiede zwischen den beiden physikalischen Domänen, auch auf der abstrakteren Ebene der Systemsimulation, machen es unmöglich die Simulationswerkzeuge der Elektronik für die mikrofluidischen Netzwerke anzuwenden. Daraus folgt die Notwendigkeit eines neuen Algorithmus, der auf den erprobten Simulationsalgorithmen der EDA basiert und die Besonderheiten des segmentierten Flusses in einem Mikrokanalnetzwerk integriert.

Der neue Simulationsalgorithmus erzeugt aus dem mikrofluidischen Netzwerk und dessen Zustand eine Datenstruktur, die es ermöglicht die physikalischen Parameter der Kanäle und der Operationseinheiten des Netzwerkes zu berechnen. Aus diesen Werten wird der Zustand für den neuen Zeitpunkt berechnet. Die Zusammenführung der Ergebnisse der Berechnungen für viele Zeitpunkte, getrennt durch diskrete Zeitschritte, stellt das Verhalten des mikrofluidischen Netzwerkes für eine Zeitspanne dar. Anhand dieser Informationen können Entwickler und Anwender den Entwurf bewerten.

Damit eine solche Bewertung auch gerechtfertigt ist, muss das simulierte Verhalten dem realen Verhalten der Lab-on-a-Chip-Anwendung weitestgehend entsprechen.

Für den Einsatz des Simulationswerkzeuges im Entwicklungsprozess ist es ebenfalls wichtig, dass die Ergebnisse schnell vorliegen. Diese Anforderungen an den Simulationsalgorithmus wurden durch Untersuchungen des Simulationswerkzeuges und von Experimenten validiert.

Die Validation erfolgte durch den Test auf die Übereinstimmung des simulierten Verhaltens mit dem Verhalten eines realen Chips. Das dafür genutzte Validationssystem wurde, aufgrund seiner Sensibilität für die Änderungen der Eigenschaften des mikrofluidischen Systems, auch in Hinblick auf die Validierung des Transportmodells von uns ausgewählt. Der Validationschip wurde von P. Horbert entworfen und im Reinraum des IPHT hergestellt. Der Vergleich der Daten der Simulationsexperimente und der Experimente mit einem Chip legt die Genauigkeit der Simulation fest. Das Ergebnis dieser Untersuchungen zeigt, dass die simulierten Werte von den gemessenen Werten um bis zu $\pm 12\%$ abweichen. Diese Abweichung, so haben weitere Simulationsexperimente ergeben, liegen in dem Modell begründet, das den Transport der Segmente durch das Mikrokanalsystem beschreibt.

Die Untersuchungen ergaben weiterhin, dass den Experimenten eine Abweichung der gemessenen Werte von bis zu $\pm 10\%$ inhärent ist. Dies wirkt sich vor allem auf das sensible Verhalten des Validationschips aus. Kleine Änderungen haben in diesem System eine große Wirkung auf das Verhalten der Segmente. Daraus folgt für den Entwurf von tropfenbasierten mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Anwendungen, dass solche sensiblen Systeme vermieden werden sollten.

Das Resultat dieser Untersuchungen ist, dass die Genauigkeit des Simulationswerkzeuges ausreicht, um bei der Entwicklung von tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Anwendungen eingesetzt zu werden. Zum Beispiel bei dem Auffinden instabiler Strukturen wie der des Validationssystems.

Weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit der Geschwindigkeit des Simulationswerkzeuges. Sie hängt vor allem von der Anzahl von Segmenten im System ab. Ist die Anzahl der Segmenten n so liegt die Komplexität des Algorithmus in $O(n^3)$. Die Ausführungsgeschwindigkeit hängt ebenfalls von der Anzahl der Operationseinheiten ab. Da jedoch im System mehr Segmente als Operationseinheiten sind, macht sich dieser Zusammenhang in der Praxis nicht bemerkbar.

Die Untersuchung ergaben, dass diese Geschwindigkeit bei der maximal vorkommenden Anzahl von Segmenten in praxisrelevanten Systemen genügend hoch für die Verwendung im Entwicklungsprozess ist.

Das hier vorgestellte neue Entwicklungsvorgehen, einschließlich des Simulationsalgorithmus zeigt, dass es einen leistungsfähigen, effizienten, schnellen und kostengünstigen Weg gibt, anwendungsspezifische mikrofluidische Lab-on-a-Chip-Systeme zu entwickeln. So können die teuren, aufwendigen und komplexen Laborverfahren in Lab-on-a-Chip-Anwendungen übertragen und schnell verfügbar gemacht werden. Das Hauptproblem für die Akzeptanz der Lab-on-a-Chip-Technologie, die langsame und risikoreiche Entwicklung, wird mit der vorgestellten Lösung angesprochen. Dem Einsatz von leistungsfähigen Verfahren mit geringen Proben- und Reagenzienbedarf auf kleinstem Raum und der Entwicklung der Technologie analog zu der Entwicklung

der Elektronik, ist damit ein großen Schritt nähergekommen.

Zentrale Thesen

Analog der Entwicklung der mikroelektronischen Schaltkreise kann die Weiterentwicklung und Verbreitung der Lab-on-a-Chip-Technologie unser Leben stark beeinflussen. Jedoch ist die Lab-on-a-Chip-Technologie, trotz ihrer mannigfaltigen Vorteile, derzeit nur auf einige wenige Anwendungen beschränkt. Weshalb dies so ist und welche Maßnahmen für die volle Entfaltung des Potentials dieser Technologie sorgen können, ist in dieser Arbeit beschrieben.

1. Lab-on-a-Chip-Systeme sind anwendungsspezifisch und müssen für den konkreten Anwendungsfall entwickelt und umgesetzt werden.

Durch die Anforderungen des Anwenders wird die Funktion des Lab-on-a-Chip-Systems definiert. Diese Funktion kann nur durch die Kombination aus spezifischen Funktionsstrukturen hergestellt werden. Dafür ist ein Entwicklungsprozess notwendig, der auf die besonderen Eigenschaften der Mikrofluidik eingeht. Der produzierte Chip ist daher durch die Anwendung definiert.

2. Durch Analogien zwischen der Mikrofluidik und der Elektronik können Vorgehensweisen für die Entwicklung der Mikroelektronik, zusammengefasst in der Elektronik Design Automation (EDA), auf die Mikrofluidik, in Form der Mikrofluidik Design Automation (MDA), modifiziert und übertragen werden.

Zwischen der Mikroelektronik und der Mikrofluidik gibt es Analogien, die sich für die Entwicklung von anwendungsspezifischen elektronischen bzw. mikrofluidischen Systemen ausnutzen lassen. Wie die Lab-on-a-Chip-Technologie basiert die Mikroelektronik auf den Prozessen der Miniaturisierung und Automatisierung. Das Potential, das in diesen Prozessen liegt, beweist die rasante Entwicklung der Mikroelektronik in Form der EDA. Die Lab-on-a-Chip-Technologie steht noch ganz am Anfang einer solchen Entwicklung. Durch die modifizierte Anwendung der erprobten Entwicklungsmethoden der EDA auf die Lab-on-a-Chip-Entwicklung können die Ansprüche der Anwender an den Entwicklungsprozess in Form der MDA erfüllt werden. Dazu wird in dieser Arbeit ein neuer Entwicklungsprozess, basierend auf den Erfahrungen der EDA und neue Automatisationswerkzeuge für die MDA entwickelt.

3. Der optimale Entwicklungsprozess führt vom Konzept zum Detail, von der Idee des Anwenders über den Entwurf zum anwendbaren Lab-on-a-Chip-System.

Die Top-Down-Entwicklung, ausgehend von der Anwenderidee zum anwendungsspezifischen Lab-on-a-Chip-System ermöglicht eine fehlerminimierte und schnelle Entwicklung von Lab-on-a-Chip-Systemen. Im Gegensatz zu der bisherigen Entwicklungsmethode, stehen die Anforderungen des Anwenders in Form eines mikrofluidischen Netzwerkes im Zentrum der Entwicklung. Dies bedeutet eine verstärkte Einbindung des Anwenders in den gesamten Entwicklungsprozess, beginnend mit der Erfassung und Analyse der Anforderung über den Entwurf des mikrofluidischen

Konzeptes bis hin zum Test und der Integration des Lab-on-a-Chip-Systems.

4. Nur mit der Automation durch computergestützte Werkzeuge ist die Entwicklung schnell und effizient durchzuführen.

Die Automation der Entwicklung durch Werkzeuge ermöglicht dem Entwickler, sich auf die wichtigen Aspekte der Entwicklung zu konzentrieren, wie die Umsetzung der Anforderung des Anwenders in ein Lab-on-a-Chip-System. Tätigkeiten, die nur der technischen Umsetzung dienen und von der eigentlichen kreativen Arbeit des Entwicklers ablenken, können durch Werkzeuge automatisiert und übernommen werden. Durch die, in dieser Arbeit als Modell der tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systeme vorgestellten „Mikrofluidischen Netzwerke“ und deren ebenfalls hier vorgestellte schnelle Simulation, entfallen für den Entwickler etliche Aufgaben wie beispielsweise die Sicherung der Vollständigkeit der Anforderungen oder die Fertigung von Labormustern und deren Tests.

Durch die Anwendung der schnellen Simulation des Entwurfes in Form eines mikrofluidischen Netzwerks anstatt der Fertigung und dem Test von Labormustern werden die Entwicklungszeit und -kosten enorm reduziert. Das Testen und die Herstellung eines Labormusters benötigt ca. 3 Wochen, wofür das Simulationswerkzeug in wenigen Minuten zu einer Aussage über das Verhalten des Entwurfs führt. Beispielsweise benötigte die Herstellung der Chips für die Validation 4 Wochen. Eine Simulation des äquivalenten mikrofluidischen Netzwerkes ist in wenigen Sekunden durchgeführt.

5. Der neue Entwicklungsprozess ermöglicht eine starke Einbindung des Anwenders durch die interaktive Evaluierung eines Entwurfes im Dialog zwischen Anwender und Entwickler in den Entwicklungsprozess.

Die Modellierung der Anwendung als mikrofluidischen Netzwerk und deren schnelle Simulation ermöglicht es, das Ergebnis einer Optimierung sofort zu bewerten. Mit den, für die mikrofluidischen Netzwerke und deren Simulation entwickelten und den darauf basierenden, hier vorgestellten Werkzeugen können die Entwürfe mit den Anwender entwickelt und die Resultate diskutiert werden. Damit erhält der Entwickler eine schnelle Rückmeldung von Anwender und sichert so, dass der Entwurf die Anwendungsidee implementiert.

6. Für die Simulation von druckgetriebener, tropfenbasierte Mikrofluidik existiert noch kein Algorithmus, der die Berechnung des Verhaltens in ausreichender Geschwindigkeit durchführen kann.

Die CFD-Simulation, als übliche Methode der Verhaltensvorhersage in der Mikrofluidik, überschreitet die durch die Anforderungen des Entwicklungsprozess geforderte Simulationszeit bei weitem und ist damit nicht für die Simulation von tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systemen geeignet. Auch weitere, in der Fachliteratur beschriebene Ansätze, erfüllen nicht die Ansprüche, die an eine Simulation für die Entwicklung von anwendungsspezifischen Lab-on-a-Chip-Systemen gestellt werden.

7. Die Systemsimulation bietet die Möglichkeit, das Verhalten dieser Systeme schnell zu berechnen.

Die Gemeinsamkeiten der Mikrofluidik und der Elektronik legen nahe, auch die Sim-

ulationstechniken der Elektronik auf ihre Eignung für die Mikrofluidik zu prüfen. Die Systemsimulation zeichnet sich durch eine schnelle Simulation des Verhaltens von Systemen, bestehend aus einzelnen Objekten mit bekanntem Verhalten, aus. Diese Objekte sind bei der Systemsimulation der mikrofluidischen Netzwerke die Operationseinheiten und die Segmente in den Kanälen.

8. Im Rahmen der durch das Modell der mikrofluidischen Netzwerke gesetzten Grenzen, kann mit dem Simulationswerkzeug erstmals das Verhalten von anwendungsspezifischen Lab-on-a-Chip-Systemen schnell vorhergesagt werden.

Die Berechnung des Zustandes des mikrofluidischen Netzwerkes durch den Simulationsalgorithmus erlaubt, das Verhalten des Gesamtsystems auf der Ebene der Tropfen zu beschreiben. Die Veränderung ihrer Parameter durch die Prozessierung durch das mikrofluidische Netzwerk und den darin enthaltenen Operationseinheiten gibt Aufschluss über das Verhalten eines, aus dem Entwurf gefertigten, tropfenbasierten Lab-on-a-Chip-Systems. Dabei kann auf Informationen über die physikalischen Parameter an jeder Stelle des Systems zurückgegriffen werden, was die notwendigen Informationen zur Optimierung des Entwurfes bereitstellt.

9. Die Genauigkeit der Simulation ist größer, als die systemimmanenten Abweichungen, die bei der Anwendung der Lab-on-a-Chip-Systeme in der Praxis durch die experimentellen Bedingungen auftreten.

Die in der Arbeit durchgeführte Validation des Modells der mikrofluidischen Netzwerke sowie des Simulationsalgorithmus zeigt, dass die Abweichungen der physikalischen Parameter, die durch experimentelle Umgebung erzeugt werden, größer sind als die Abweichungen, die von der Simulation verursacht werden. Die Abweichungen der Simulation ergeben sich aus den Vereinfachungen, die das Modell enthält.

Literaturverzeichnis

- [1] Y. Schaerli M. Fischlechner C. Abel F. Hollfelder A.B. Theberge, F. Courtois and W.T.S. Huck. Microdroplets in microfluidics: An evolving platform for discoveries in chemistry and biology. *Angew. Chem. Int. Ed*, 49:5846 –5868, 2010.
- [2] C.H. Ahn, J.W. Choi, G. Beaucage, J.H. Nevin, J.B. Lee, A. Puntambekar, and J.Y. Lee. Disposable smart lab on a chip for point-of-care clinical diagnostics. *Proceedings of the IEEE*, 92(1):154–173, 2004.
- [3] A. Albers, J. Marz, and N. Burkardt. Design methodology in micro technology. In *Research for practice-International Conference on Engineering Design, Stockholm*, pages 25–26. Citeseer, 2003.
- [4] Burkardt N. Deigendesch T. Albers, A. and J. Marz. Micro-specific design flow for tool-based microtechnologies. *Microsystems Technologies*, Vol.13, No.3-4: p.305–310., 2007.
- [5] Oerding J. Albers, A. and T. Deigendesch. Product development regarding micro specific tasks – challenges in designing for production and assembly. 2006.
- [6] Thies W. Amin, N. and S. Amarasinghe. Computer-aided design for microfluidic chips based on multilayer soft lithography. In *2009 IEEE International Conference on Computer Design, Lake Tahoe, CA, USA.*, 2009.
- [7] E.K Antonsson. Structured design methods for mems. *National Science Foundation NSF Workshop, 12-15 November 1995, California Institute of Technology, Pasadena, CA, USA*, pages 53–58, 1996.
- [8] A.S. Bedekar, Y. Wang, S.S. Siddhaye, S. Krishnamoorthy, and S.F. Malin. Design software for application-specific microfluidic devices. *Clinical Chemistry*, 53(11):2023, 2007.
- [9] M.D. Behzad, H. Seyed-Allaei, and M.R. Ejtehadi. Simulation of droplet trains in microfluidic networks. *Physical Review E*, 82(3):037303, 2010.
- [10] Luigi C. Berselli, Traian Iliescu, and William J. Layton. The navier-stokes equations. In *Mathematics of Large Eddy Simulation of Turbulent Flows*, Scientific Computation, pages 29–68. Springer Berlin Heidelberg, 2006. ISBN 978-3-540-26317-3.
- [11] W. Bischofberger and G. Pomberger. *Prototyping-oriented software development: Concepts and tools*. Springer-Verlag, 1992.

- [12] Nathan Blow. Microfluidics: the great divide. *Nature Methods*, 6:683 – 686, 2009.
- [13] Barry W. Boehm. Software engineering-as it is. In *Proceedings of the 4th international conference on Software engineering, ICSE '79*, pages 11–21, Piscataway, NJ, USA, 1979. IEEE Press.
- [14] J. W. BOEHM. Improving software productivity. *IEEE Computer*, 9(20): 43–57, September 1987.
- [15] P. Bose, D.H. Albonesi, and D. Marculescu. Power and complexity aware design. *Micro, IEEE*, 23(5):8 – 11, sept.-oct. 2003. ISSN 0272-1732. doi: 10.1109/MM.2003.1240208.
- [16] FP Bretherton. The motion of long bubbles in tubes. *Journal of Fluid Mechanics*, 10(02):166–188, 1961.
- [17] H. Bruus. *Theoretical microfluidics*, volume 18. Oxford University Press, USA, 2008.
- [18] W.E. Buettner. *Grundlagen der Elektrotechnik 1*, volume 1. Oldenbourg Wissenschaftsverlag, 2006.
- [19] R.J.T. Bunyan and M.C.L. Ward. The need for integrated modelling techniques for micro-devices. In *Computer Modelling Techniques for Microstructures (Digest No: 1997/077)*, IEE Half-Day Colloquium on, pages 1/1 –1/3, may 1997. doi: 10.1049/ic:19970437.
- [20] K. Chakrabarty and F. Su. Design automation challenges for microfluidics-based biochips. *Proc. IEEE Design, Test, Integration and Packaging of MEMS/MOEMS (DTIP)*, pages 260–265, 2005.
- [21] Krishnendu Chakrabarty and Jun Zeng. Design automation for microfluidics-based biochips. *J. Emerg. Technol. Comput. Syst.*, 1:186–223, October 2005. ISSN 1550-4832. doi: <http://doi.acm.org/10.1145/1116696.1116698>. URL <http://doi.acm.org/10.1145/1116696.1116698>.
- [22] A.N. Chatterjee and NR Aluru. Combined circuit/device modeling and simulation of integrated microfluidic systems. *Microelectromechanical Systems, Journal of*, 14(1):81–95, 2005.
- [23] Athonu Chatterjee. Generalized numerical formulations for multi-physics microfluidics-type applications. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 13(5):758, 2003. URL <http://stacks.iop.org/0960-1317/13/i=5/a=331>.
- [24] R.L. Chien and L. Bousse. Electroosmotic pumping in microchips with non-homogeneous distribution of electrolytes. *Electrophoresis*, 23(12):1862–1869, 2002.
- [25] S.K. Cho, H. Moon, and C.J. Kim. Creating, transporting, cutting, and merging liquid droplets by electrowetting-based actuation for digital microfluidic circuits. *Microelectromechanical Systems, Journal of*, 12(1):70–80, 2003.

- [26] Andrea W. Chow. Lab-on-a-chip: Opportunities for chemical engineering. *AIChE Journal*, 48(8):1590–1595, 2002. ISSN 1547-5905. doi: 10.1002/aic.690480802. URL <http://dx.doi.org/10.1002/aic.690480802>.
- [27] M.A. Cusumano and S.A. Smith. Beyond the waterfall: Software development at microsoft. 1995.
- [28] T. Henkel D. Malsch, M. Kielpinski. mupiv-analysis of taylor flow in micro channels. *Chemical Engineering Journal*, 135, Supplement 1(0):S166 – S172, 2008. ISSN 1385-8947. doi: 10.1016/j.cej.2007.07.065. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1385894707004822>.
- [29] Mark Kielpinski Günter Mayer Thomas Henkel Dirk Mueller Volkert van Steijn Chris R. Kleijn Michiel T. Kreutzer Daniell Malsch, Nils Gleichmann. Dynamics of droplet formation at t-shaped nozzles with elastic feed lines. *Microfluid Nanofluid*, 2009.
- [30] A.M. Davis, E.H. Bersoff, and E.R. Comer. A strategy for comparing alternative software development life cycle models. *Software Engineering, IEEE Transactions on*, 14(10):1453–1461, 1988.
- [31] B. De St.Venant. Note a joindre une memoire sur la dynamique des fluides. *Comptes Rendus*, Vol. 17:1240–1244, 1843.
- [32] Lin PM DeCarlo, RA. *Linear Circuit Analysis: Time Domain, Phasor and Laplace Transform Approaches*. Oxford University Press, 2001.
- [33] P.S. Dittrich and A. Manz. Lab on a chip: microfluidics in drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(3):210–218, 2006.
- [34] Mehran Djalali Behzad, Hamed Seyed-allaei, and Mohammad Reza Ejtehadi. Simulation of droplet trains in microfluidic networks. *Phys. Rev. E*, 82:037303, Sep 2010. doi: 10.1103/PhysRevE.82.037303. URL <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.82.037303>.
- [35] JCT Eijkel and A. Van Den Berg. Young 4ever-the use of capillarity for passive flow handling in lab on a chip devices. 2006.
- [36] Christoph Eilinghoff. Systematischer einatz von software-wiederverwendung bei der entwicklung paralleler programme. Technical report, Universitaet Gesamthochschule Paderborn, Januar 1997.
- [37] W. Engl, M. Roche, A. Colin, P. Panizza, and A. Ajdari. Droplet traffic at a simple junction at low capillary numbers. *Physical Review Letters*, 95(20):208304, November 2005. doi: 10.1103/PhysRevLett.95.208304.
- [38] R. Eymard, T. Gallouët, and R. Herbin. Finite volume methods. *Handbook of numerical analysis*, 7:713–1018, 2000.
- [39] Brian Fabien. *Analytical System Dynamics: Modeling and Simulation*. Springer US, 2008.

- [40] G.K. Fedder. Structured design of integrated mems. In *Micro Electro Mechanical Systems, 1999. MEMS '99. Twelfth IEEE International Conference on*, pages 1–8, jan 1999. doi: 10.1109/MEMSYS.1999.746742.
- [41] R.P. Feynman. Personal observations on the reliability of the shuttle. *Appendix F, Report of the Presidential Commission on the Space Shuttle Challenger Accident*, 1986.
- [42] D. Figeys and D. Pinto. Lab-on-a-chip: a revolution in biological and medical sciences. *Analytical Chemistry*, 72(9):330–335, 2000.
- [43] J. Fowler, H. Moon, and C.J. Kim. Enhancement of mixing by droplet-based microfluidics. In *Micro Electro Mechanical Systems, 2002. The Fifteenth IEEE International Conference on*, pages 97–100. IEEE, 2002.
- [44] Michael J. Fuerstman, Piotr Garstecki, and George M. Whitesides. Coding/decoding and reversibility of droplet trains in microfluidic networks. *Science*, 315(5813):828–832, February 2007. doi: 10.1126/science.1134514.
- [45] M.J. Fuerstman, A. Lai, M.E. Thurlow, S.S. Shevkoplyas, H.A. Stone, and G.M. Whitesides. The pressure drop along rectangular microchannels containing bubbles. *Lab Chip*, 7(11):1479–1489, 2007.
- [46] P. Garstecki, M. A. Fischbach, and G. M. Whitesides. Design for mixing using bubbles in branched microfluidic channels. *Applied Physics Letters*, 86(24):244108, June 2005. doi: 10.1063/1.1946902.
- [47] D.C. Gause and G.M. Weinberg. *Exploring requirements: quality before design*. Dorset House New York, 1989.
- [48] L. Goldenberg. The integration/penetration model: Social impacts of nanobiotechnology issues. *Nanotechnology: societal implications*, 1:141, 2007.
- [49] R.C. Gonzalez and R.E. Woods. Digital image processing second edition. *Beijing: Publishing House of Electronics Industry*, 2002.
- [50] Zengerle Roland Haeberle Stefan. Microfluidic platforms for lab-on-a-chip applications. *Lab Chip*, 7:1094–1110, 2007. ISSN 1473-0197.
- [51] G. Hagen. Ueber die bewegung des wassers in engen cylindrischen roehren. *Annalen der Physik*, 122(3):423–442, 1839. ISSN 1521-3889.
- [52] T. Henkel, T. Bermig, M. Kielpinski, A. Grodrian, J. Metze, and JM Kohler. Chip modules for generation and manipulation of fluid segments for micro serial flow processes. *Chemical Engineering Journal*, 101(1-3):439–445, 2004.
- [53] Thomas Henkel. Entwicklung anwendungsspezifischer lab-on-a-chip-systeme. *Labor Praxis*, 2:59–61, 2009.
- [54] M. Hermann. *Numerische Mathematik*. 2001.
- [55] Keith E. Herold and Avraham Rasooly, editors. *Lab-on-a-Chip Technology (Vol. 1): Fabrication and Microfluidics*. Caister Academic Press, 08.2009.

- [56] T.J. Hubbard. Vlsi and mems, vlsi vs. mems. *Structured Design Methods for MEMS*, pages 71–72, 1996.
- [57] Fabien Jousse, Robert Farr, Darren R. Link, Michael J. Fuerstman, and Piotr Garstecki. Bifurcation of droplet flows within capillaries. *Physical Review E*, 74(3):036311, September 2006. doi: 10.1103/PhysRevE.74.036311.
- [58] Seok-Won Kang and Debjyoti Banerjee. Modeling and simulation of capillary microfluidic networks based on electrical analogies. *Journal of Fluids Engineering*, 133(5):054502, 2011. doi: 10.1115/1.4004092. URL <http://link.aip.org/link/?JFG/133/054502/1>.
- [59] M. Kasper. *Mikrosystementwurf: Entwurf und Simulation von Mikrosystemen*. Springer, 1999.
- [60] Kielkowski. *Inside Spice*. McGraw-Hill Inc., 1998.
- [61] M. Kielpinski, D. Malsch, N. Gleichmann, G. Mayer, and T. Henkel. Application of self-control in droplet-based microfluidics. ASME, 2008.
- [62] D. Kiely. Are components the future of software? *Computer*, pages 10–11, 1998.
- [63] B.J. Kirby. *Micro-and Nanoscale Fluid Mechanics: Transport in Microfluidic Devices*. Cambridge Univ Pr, 2010.
- [64] R.M. Kirby, G.E. Karniadakis, O. Mikulchenko, and K. Mayaram. An integrated simulator for coupled domain problems in mems. *Microelectromechanical Systems, Journal of*, 10(3):379–391, 2001.
- [65] A. Knauer, A. Thete, S. Li, H. Romanus, A. Csajki, W. Fritzsche, and J.M. Koehler. Au/ag/au double shell nanoparticles with narrow size distribution obtained by continuous micro segmented flow synthesis. *Chemical Engineering Journal*, 166(3):1164 – 1169, 2011. ISSN 1385-8947. doi: 10.1016/j.cej.2010.12.028.
- [66] C.W. Krueger. Software reuse. *ACM Computing Surveys (CSUR)*, 24(2): 131–183, 1992.
- [67] Vincent Labrot, Michael Schindler, Pierre Guillot, Annie Colin, and Mathieu Joanicot. Extracting the hydrodynamic resistance of droplets from their behavior in microchannel networks. *Biomicrofluidics*, 3(1):012804, January 2009. doi: 10.1063/1.3109686.
- [68] E. Landau, L. D. & Lifshitz. *Fluid Mechanics, Second Edition: Volume 6*. Butterworth-Heinemann, 1987.
- [69] D. R. Link, S. L. Anna, D. A. Weitz, and H. A. Stone. Geometrically mediated breakup of drops in microfluidic devices rid b-6435-2008. *Physical Review Letters*, 92(5):054503, February 2004. doi: 10.1103/PhysRevLett.92.054503.
- [70] Jing Liu and Nam-Trung Nguyen. Numerical simulation of droplet-based microfluidics - a review. *Micro and Nanosystems*, 2:200–205, 2010.

- [71] Jochen Ludewig and Horst Lichter. *Software Engineering - Grundlagen, Menschen, Prozesse, Techniken*. dpunkt.verlag, 2007. ISBN 978-3-89864-268-2.
- [72] N. Gleichmann G. Mayer T. Henkel M. Kielpinski, D. Malsch. Selbstkontrollierende und selbstsynchronisierende funktionsmodule für die tropfenbasierte mikrofluidik. In *Technische Systeme für die Lebenswissenschaften*, 2008.
- [73] Daniell Malsch. *Strömungsphänomene der Tropfenbasierten Mikrofluidik*. PhD thesis, Technische Universität Ilmenau, 2012.
- [74] D. Mark, S. Haeberle, G. Roth, F. Von Stetten, and R. Zengerle. Microfluidic lab-on-a-chip platforms: requirements, characteristics and applications. *Chem. Soc. Rev.*, 39(3):1153–1182, 2010.
- [75] Ralf Kröger Günter Mayer Jens Albert Daniell Malsch Mark Kielpinski, Thomas Henkel. Cfd in der mikrofluidik - selbstkontrollierende segmentierte probenströme. In *Proceedings zu FLUENT User Meeting 2006*, 2006.
- [76] J. Melin and S.R. Quake. Microfluidic large-scale integration: The evolution of design rules for biological automation. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 36:213–231, 2007.
- [77] O.J. Miller, A. El Harrak, T. Mangeat, J.C. Baret, L. Frenz, B. El Debs, E. Mayot, M.L. Samuels, E.K. Rooney, P. Dieu, et al. High-resolution dose-response screening using droplet-based microfluidics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011.
- [78] G.E. Moore. Cramming more components onto integrated circuits.
- [79] G.E. Moore et al. Cramming more components onto integrated circuits. *Proceedings of the IEEE*, 86(1):82–85, 1998.
- [80] Tamal Mukherjee and Gary K. Fedder. Structured design of microelectromechanical systems. *Design Automation Conference*, 0:680, 1997. doi: <http://doi.ieeecomputersociety.org/10.1109/DAC.1997.597231>.
- [81] L. Nagel and R. Rohrer. Computer analysis of nonlinear circuits, excluding radiation (cancer). *Solid-State Circuits, IEEE Journal of*, 6(4):166–182, 1971.
- [82] L.W. Nagel and D.O. Pederson. Spice: Simulation program with integrated circuit emphasis. 1973.
- [83] J. Narasimhan and I. Papautsky. Polymer embossing tools for rapid prototyping of plastic microfluidic devices. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 14:96–103, 2004.
- [84] K.P. Nichols, R.R. Pompano, L. Li, A.V. Gelis, and R.F. Ismagilov. Toward mechanistic understanding of nuclear reprocessing chemistries by quantifying lanthanide solvent extraction kinetics via microfluidics with constant interfacial area and rapid mixing. *Journal of the American Chemical Society*, 2011.
- [85] K.E. Panikowska. Service-oriented design of microfluidic devices. 2011.

- [86] H. M. Paynter. *Analysis and Design of Engineering Systems*. M.I.T. Press, Cambridge, 1961.
- [87] Poiseuille. Experimentelle untersuchungen über die bewegung der flüssigkeiten in röhren von sehr kleinen durchmessern. *Annalen der Physik*, 134 (3):424–448, 1843. ISSN 1521-3889.
- [88] Korf J. & Amerongen A. Posthuma-Trumpie, G. A. Lateral flow (immuno)assay: its strengths, weaknesses, opportunities and threats. a literature survey. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 393:569–582, 2008.
- [89] R. Prieto-Díaz. Status report: Software reusability. *Software, IEEE*, 10(3): 61–66, 1993.
- [90] A. Przekwas and V.B. Makhijani. Mixed-dimensionality, multi-physics simulation tools for design analysis of microfluidic devices and integrated systems. In *Technical Proceedings of the 2001 International Conference on Modeling and Simulation of Microsystems Nanotech 2001*, 2001.
- [91] M. Pumera. Analysis of explosives via microchip electrophoresis and conventional capillary electrophoresis: A review. *Electrophoresis*, 27(1):244–256, 2006.
- [92] R. Qiao and NR Aluru. A compact model for electroosmotic flows in microfluidic devices. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 12:625, 2002.
- [93] O. Reynolds. An experimental investigation of the circumstances which determine whether the motion of water shall be direct or sinuous, and of the law of resistance in parallel channels. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 174:935–982, 1883.
- [94] G Rizzoni. *Principles and Applications of Electrical Engineering*. McGraw Hill, 2003.
- [95] M.C. Roco, W.S. Bainbridge, National Science Foundation (US), National Science, Engineering Technology Council (US). Subcommittee on Nanoscale Science, Technology, and World Technology Evaluation Center. *Nanotechnology: Societal Implications. Individual Perspectives*. Citeseer, 2007.
- [96] A. Romani and R. Guerrieri. Cmos lab-on-a-chip devices for individual cell biology. 2005.
- [97] J. Sametinger. *Software engineering with reusable components*. Springer Verlag, 1997.
- [98] C Schumer. *Design Flow Management mit Web Services in der Mikrotechnik*. PhD thesis, Fachbereich Elektrotechnik und Informatik der Universität Siegen, Siegen, Deutschland, 1998.
- [99] Bradford J. Smith and Donald P. Gaver III. Agent-based simulations of complex droplet pattern formation in a two-branch microfluidic network. *Lab Chip*, 10:303–312, 2010.

- [100] T.M. Squires and S.R. Quake. Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale. *Reviews of modern physics*, 77(3):977, 2005.
- [101] T.A. Standish. An essay on software reuse. *Software Engineering, IEEE Transactions on*, (5):494–497, 1984.
- [102] G. G. Stokes. On the theory of internal friction of fluids in motion. *Camb. Trans.*, 8:287 ff., 1845.
- [103] F. Su, K. Chakrabarty, and R.B. Fair. Microfluidics-based biochips: technology issues, implementation platforms, and design-automation challenges. *Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, 25(2):211–223, 2006.
- [104] M. Sundberg, R. Bunk, N. Albet-Torres, A. Kvennefors, F. Persson, L. Montelius, I.A. Nicholls, S. Ghatnekar-Nilsson, P. Omling, S. Tågerud, et al. Actin filament guidance on a chip: toward high-throughput assays and lab-on-a-chip applications. *Langmuir*, 22(17):7286–7295, 2006.
- [105] M.M. Tanik and R.T. Yeh. Rapid prototyping in software development. *Computer*, 2(5):9–11, 1989.
- [106] T. Thorsen, S.J. Maerkl, and S.R. Quake. Microfluidic large-scale integration. *Science*, 298(5593):580, 2002.
- [107] J. Udell. Componentware. *Byte*, 19(5):46–51, 1994.
- [108] M. Van Der Woerd, D. Ferree, and M. Pusey. The promise of macromolecular crystallization in microfluidic chips. *Journal of Structural Biology*, 142(1):180–187, 2003.
- [109] A. Vladimirescu. *The SPICE book*. John Wiley & Sons, Inc., 1994.
- [110] A. Wagener, J. Popp, T. Schmidt, and K. Hahn. Computer-based process design support for mems.
- [111] S. Walker and D. Thomas. Model of design representation and synthesis. *22nd ACM/IEEE Conference on Design Automation*, 23-26 June, Las Vegas, USA: 453–459, 1985.
- [112] P. Wesseling. *Principles of computational fluid dynamics*, volume 29. Springer Verlag, 2010.
- [113] G.M. Whitesides. The origins and the future of microfluidics. *Nature*, 442(7101):368–373, 2006.
- [114] Y. Zhao, G. Chen, and Q. Yuan. Liquid-liquid two-phase flow patterns in a rectangular microchannel. *AIChE journal*, 52(12):4052–4060, 2006.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre dass mit die geltende Promotionsordnung der Fakultät bekannt ist und ich die Dissertation selbst angefertigt habe.

Es sind keine Textabschnitte oder Ergebnisse eines Dritten oder eigener Prüfungsarbeiten ohne Kennzeichnung übernommen und alle benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in der Arbeit angegeben.

Die folgenden Personen haben mich bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt:

Dr. Thomas Henkel, Daniell Malsch

Es wurde keine Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen und Dritte haben weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mit für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen

Ich habe die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht.

Ich haben nicht die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht.

Nils Gleichmann

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Nils Gleichmann
Anschrift:	Dehna Mühle 3 07768 Eichenberg
Geburtsdatum:	18.04.1979
Geburtsort:	Jena
Staatsangehörigkeit:	Deutsch

Schulbildung:

1985-1992	POS. Dr. Theodor Neubauer
1992-1999	IGS Grete Unrein
1999	Abitur, Note: 1,8

Wehrersatzdienst:

1999 – 2000	Klinikum der Friedrich Schiller Universität Jena
-------------	---

Studium:

2000-2006	Informatik Studium an der Friedrich Schiller Universität Jena
2006	Diplom in Informatik

Promotion:

2006-2012	Doktorand am Institut für photonische Technologien Jena
-----------	--

Publikationen:

- 2008 Gleichmann, N.; Malsch, D.; Kielpinski, M.; Rossak, W.; Mayer, G. & Henkel, „T. Toolkit for computational fluidic simulation and interactive parametrization of segmented flow based fluidic networks“; Chem. Eng. J., 2008, 135, 210-218
- 2009 Gleichmann, Nils; Kielpinski, Mark; Malsch, Daniell; Mayer, Günter; Henkel, Thomas (Institut für Photonische Technologien Jena), “Entwicklungsumgebung für den Entwurf von Lab-on-a-Chip-Systemen für die Tropfenbasierte Mikrofluidik“, Proceedings MikroSystemTechnik Kongress 2009
- 2010 Malsch, D. and Gleichmann, N. and Kielpinski, M. and Mayer, G. and Henkel, T. and Mueller, D. and van Steijn, V. and Kleijn, C.R. and Kreutzer, M.T.; „Dynamics of droplet formation at T-shaped nozzles with elastic feed lines“; Microfluidics and Nanofluidics, 2010, 497–507
- 2011 Nils Gleichmann, Daniell Malsch, Peter Horbert & Thomas Henkel; „Simulation of Droplet-based Microfluidic Lab-on-a- Chip Applications“ , Proceedings 3rd Micro and Nano Flows Conference Thessaloniki, Greece, 22-24 August 2011
- 2011 Nils Gleichmann, P. Horbert, D.Malsch und T.Henkel; „System Simulation for Microfluidic Design Automation of Lab-on-a-Chip Devices“; 15th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Linfe Science; Oktober 2-6, 2011, Seattle, Washington, USA, Seiten 915-917,2011

Vorträge:

- 2010 „Development Environment for
droplet based Lab-on-a-Chip“; 5th
Workshop Chemical and Biological
Micro Laboratory Technology,
24-02-2012, Ilmenau
- 2010 „Simulation tropfenbasierter
Lab-on-a-Chip-Systeme“; ASIM-
Treffen 2010 – Simulation technischer
Systeme – Grundlagen und Methoden
in Modellbildung und Simulation;
05.03.2010, Ulm
- 2011 „Simulation of Droplet-based
Microfluidic Lab-on-a- Chip
Applications“, 3rd Micro and Nano
Flows Conference, Thessaloniki 22 –
24.08.2011

Poster:

- 2008 „Basic operation units for droplet based microfluidics and thier integration into protocolspecific lab-on-a-chip-devices“; 14. Heiligenstädter Kolloquium, 22-09-2008, Heiligenstadt
- 2009 „Entwicklungsumgebung für den Entwurf von Lab-on-a-Chip- Systemen für die tropfenbasierte Mikrofluidik“; Mikrosystemtechnik-Kongress 2009, Berlin
- 2010 „Modellgestützter Entwurf mikrofluidischer Netzwerke“; 15. Heiligenstädter Kolloquium 27-09-2010, Heiligenstadt
- 2011 „System simulation for microfluidic design automation of Lab-on-a-Chip-devices“; 15th MicroTAS, October 2-6, 2011, Seattle
- 2011 „System simulation for microfluidic design automation of Lab-on-a-Chip-devices“; P4L Scientific Meeting 06-09 December 2011, Karlsruhe

