

Modellgestützte Überwachung und Führung von Fed-Batch-Prozessen zur Antibiotikaproduktion

vorgelegt von
Diplom-Ingenieur
Thomas Heine
aus Berlin

von der Fakultät III - Prozesswissenschaften
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Ingenieurwissenschaften
- Dr.-Ing. -

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr.-Ing. Peter Götz

Berichter: Prof. Dr.-Ing. Rudibert King

Berichter: Prof. Dr.-Ing. Matthias Kraume

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 27.09.2004

Berlin 2004

D 83

Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Fachgebiet Mess- und Regelungstechnik des Institutes für Anlagentechnik, Prozesstechnik und Technische Akustik der Technischen Universität Berlin.

Dem Leiter des Fachgebietes, Herrn Prof. Dr.-Ing. R. King, danke ich sehr herzlich für die Betreuung, die Unterstützung und für die wertvollen Anregungen und Ratschläge während der Durchführung meiner Arbeiten.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr.-Ing. M. Kraume für sein Interesse an der Arbeit und die Übernahme des Mitberichtes.

Bei allen Kollegen und Mitarbeitern des Institutes und besonders bei den Kolleginnen des Biolabors bedanke ich mich für die stets entgegengebrachte Hilfsbereitschaft und das gute Arbeitsklima.

Meinen studentischen Mitarbeitern und besonders Herrn Wolff und Herrn Kawohl danke ich für ihren Einsatz und die vielen konstruktiven Vorschläge und Diskussionen. Frau Dr. agr. B. Klocke danke ich für die Durchsicht des Manuskripts und die vielen daraus resultierenden Anregungen.

Meinen Eltern und meinen Brüdern möchte ich dafür danken, dass sie mich während meines Studiums stets unterstützt und ermutigt haben.

Berlin, im Oktober 2004

Thomas Heine

Abstract

Biological processes show complex internal regulation mechanisms and strong nonlinear behaviour which makes it difficult to find an appropriate control concept. Classical approaches based on heuristics or linearized models often yield insufficient results for biological systems. Therefore, the need for nonlinear model-based algorithms for process development, control and monitoring has increased.

The quality of model-based concepts directly depends on the accuracy of the model and its parameters. Hence, in order to describe the complex internal regulation cycles, structured models have to be used. These models predict the dynamic interaction of the biological compartments, e.g. DNA, RNA and proteins, by using coupled nonlinear differential equations.

For the family of strains considered in this work, a compartment model was developed by King [Kin97]. Büdenbender and King applied it to *Streptomyces griseus* fermentations with complex medium components [BK00], [Büd04]. These models for *Streptomyces tendae* and *Streptomyces griseus*, including up to 16 states and over 60 parameters, form the basis of the present work.

The unknown parameters of the *S. griseus* model were identified using the Maximum-Likelihood-Estimation. An adaptation of this algorithm for biological fermentations allowed the identification of the parameters with a high degree of accuracy from pure, nonequidistant and noisy measurements. The remaining estimation errors were evaluated by analyzing the Fischer-Information-Matrix of the identification experiments. The design of optimal dynamic experiments for parameter estimation then further minimized the remaining error in the model parameters. Furthermore, cyclic application of this algorithm, realization of the experiments and parameter identification were undertaken. This resulted in an accurate mathematical description of the fermentation process. The model obtained could be used to develop optimal model-based process control and process monitoring strategies.

For the application of model-based control, knowledge of the system's state is required. During fermentation the real state differs from the model state prediction. Therefore, state estimation has to be performed. Well-known state estimation algorithms for nonlinear state space systems are the Extended-Kalman-Filter (EKF), the Constrained-EKF (CEKF) and the Moving-Horizon-State-Estimation (MHSE). In particular, the CEKF and MHSE provided better results than the EKF for the fermentations considered, because they are based on a constrained nonlinear optimization.

In order to guarantee an optimal state estimation, the design of the parameters of the filter was performed by nonlinear optimization of the state estimation quality. This was based on extensive experimental data. In addition, tuning of a Maximum-Likelihood like

expression was used as an objective function for this filter.

In order to obtain high productivity it was necessary to find the optimal fermentation strategy. In a fed-batch the productivity is affected by the cost of the fermentation and its product yield. By optimizing the feeding profiles, it was possible to identify the trajectory which resulted in the highest product yield.

Based on this optimal trajectory, open loop control is possible. However, because of disturbances the real state of the system will differ from the trajectory projected offline, resulting in sub-optimal productivity. Thus, a closed loop control is needed. As the system is strongly nonlinear and as a dynamic setpoint trajectory is obtained, it is not possible to use linear control strategies for fed-batch fermentations. The classical nonlinear model predictive control and a control algorithm based on online optimization of the complete future trajectory were applied to fermentations of *S. griseus* and *S. tendae*.

The application of the model-based process development, control and monitoring to real fed-batch fermentations requires a hard- and software infrastructure. Therefore, a modular process control system was developed, which evenly distributed the optimization tasks to the computers in the local area network. The monitoring of the online measurements and the state estimations was possible over an internet web page which displayed the plotted data. The alarm management system can issue alerts by automatically sending e-mails and SMS text messages or by making telephone voice calls automatically reading the error message until it is acknowledged by one of the operators. The control mode and the setpoints of the most important controllers can be set either over the internet or by sending e-mails.

The present work comprises all the required steps of model-based process development, control and monitoring for closed loop nonlinear model predictive controlled fermentations.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ziele der Arbeit	3
2	Methoden	4
2.1	Optimierung	4
2.2	Parameterschätzung	7
2.2.1	Identifikation durch Anwenden eines Maximum-Likelihood-Funktional	8
2.2.2	Abschätzung der Kovarianzmatrizen \mathbf{C}_k aus prozessbegleitenden Messungen	10
2.2.3	Erweiterung der MLE	12
2.3	Parameteranalyse	16
2.3.1	Planung optimaler Experimente für die Identifikation	22
2.3.2	Kombinierte Parameteranalyse und Parameterschätzung bei der Identifikation	27
2.4	Planung optimaler Prozesstrajektorien	27
2.4.1	Parametrisierung der Steuerfunktion	28
2.5	Zustandsschätzung	31
2.5.1	Das Extended-Kalman-Filter (EKF)	35
2.5.2	Das Constrained-Extended-Kalman-Filter (CEKF)	40
2.5.3	Zustandsschätzung auf bewegtem Horizont (MHSE)	42
2.5.4	Einstellung der Filtermatrizen \mathbf{Q} , \mathbf{R}_k und \mathbf{P}_0	44
2.5.5	Dynamische Spektraldichtematrix \mathbf{Q} des Modellfehlers	46
2.6	Prozessregelung	46
2.6.1	Nichtlineare Modellprädiktive Folgeregelung (NMPC)	47
2.6.2	Wiederholte Online-Trajektorienplanung (OT)	49
3	Prozessüberwachung und -führung	50
3.1	Struktur des modularen Prozessleitsystems	52
3.2	Main-Data-Manager (MDM)	54
3.3	Online-Data-Manager (ODM)	55

3.4	Sample-Data-Manager (SDM)	55
3.5	Zustandsschätzer (EKF, CEKF, MHSE)	56
3.6	Modellprädiktive Prozessregelung (NMPC, OT)	57
3.7	Organisation eines Rechenclusters zur verteilten Optimierung	58
3.8	Dezentrale Überwachung des Betriebszustands im Internet und WAP	60
3.9	Alarmmanagement	61
3.10	Remote-Zugriff auf prozessnahe Regler des PLS	62
4	Experimentelle Umsetzung	63
4.1	Fed-Batch-Fermentationsprozesse	63
4.2	Parameterschätzung	73
4.2.1	Untersuchungen zur OVP an einem einfachen biologischen Testbeispiel	79
4.2.2	Kombinierte Parameteranalyse und Parameterschätzung am Modell des Stammes <i>S. griseus</i>	85
4.3	Trajektorienplanung	90
4.4	Zustandsschätzung	93
4.5	Modellprädiktive Regelung	97
4.5.1	Trajektorienbasierte nichtlineare modellprädiktive Folgeregelung von Fed-Batch-Fermentationen des Stammes <i>S. griseus</i>	97
4.5.2	Nichtlineare modellprädiktive Regelung von Fed-Batch-Fermentationen des Stammes <i>S. tendae</i> basierend auf wiederholter Online-Trajektorienplanung	104
4.5.3	Vergleich zweier modellprädiktiver Prozessführungskonzepte an ge- zielt gestörten Fermentationen des Stammes <i>S. tendae</i>	106
5	Zusammenfassung und Ausblick	112
A		117
A.1	Ableitungsregeln für Vektoren	117
A.2	Matrix-Inversions-Lemma	117
A.3	Prozessführungen mit dem Modell des Stammes <i>S. griseus</i>	118
B		120
B.1	Kompartimentmodell des Stammes <i>S. tendae</i>	120
B.2	Gezielt gestörte Fermentation des Stammes <i>S. tendae</i>	126

Symbolverzeichnis

Lateinische Buchstaben

A	Probenbezeichnung
A	Dynamikmatrix linearer Systeme
abt	Abtastung
B	Probenbezeichnung
B	Eingriffsmatrix linearer Systeme
<i>c</i>	Konzentration
C	Kovarianzmatrix Messmatrix linearer Systeme
<i>D</i>	Messwertdichte
D	Durchgriffsmatrix
<i>E</i>	Ertrag
F	Jacobi-Matrix von \underline{f} Fischer'sche Informationsmatrix
\underline{f}	rechte Seite der Zustandsdifferentialgleichung
$f(\dots)$	Funktion von ...
<i>f</i>	Matrixelemente der Fischer'schen Informationsmatrix
\underline{g}	Messgleichung
\underline{h}	Nichtlineare Messfunktion eines Zustandsraummodells
H	Jacobi-Matrix von \underline{h}
<i>i</i>	Zähler
<i>I</i>	Menge verfügbarer Rechner
<i>j</i>	Zähler
<i>k</i>	Zähler aktueller Punkt aktueller Computer
<i>K</i>	Anzahl der Elemente im Kern Kosten
K	Rückführmatrix
<i>l</i>	Anzahl der Versuchsläufe Dimension des Messvektors
\underline{l}_0	Schrankenvektor
<i>m</i>	Masse Anzahl von Einzelaufgaben Dimension des Parametervektors
<i>M</i>	Anzahl der Identifikationsexperimente Anzahl aller zur Verfügung stehenden Messwerte

M	Gewichtungsmatrix
n	Dimension des Zustandsvektors
N	Anzahl Horizontlänge
p	Parameter der Gewichtungsfunktion
\underline{p}	Designvariablen
P	Wahrscheinlichkeitsdichte
P	Kovarianzmatrix des Schätzfehlers
P_0	Anfangsbedingung der Ricatti-DGL des Schätzfehlers
Q	Zugehörigkeitsfunktion
Q	Spektraldichtematrix des Systemrauschens Gewichtungsmatrix
Q_B	Beobachtbarkeitsmatrix
q	Matrizelemente der Spektraldichtematrix Volumenstrom
R	Menge der rechnenden Computer des Rechenclusters
R	Kovarianzmatrix des Messrauschens
S	Gewichtungsmatrix
t	Zeit
T	Zeitlicher Horizont
$\underline{\theta}$	Parametervektor
u	Stellgröße
\underline{u}	Stellgrößenvektor
U	Menge der Stellgrößen
\underline{up}	Schrankenvektor
V	Volumen
V_{Base}	Dosiertes Basenvolumen
W	Menge der wartenden Computer des Rechenclusters
w	Wartender Computer des Rechenclusters
W	Gewichtungsmatrix
w	Matrizelemente von W
\underline{x}	Zustandsvektor
X	Menge der Zustandsvektoren
\underline{y}	Messgrößenvektor
Y	Ausbeutekoeffizient
Y	Menge aller Messwerte
z	Messfehlerfreier Messwert
Z	Gewichtungsmatrix

Griechische Buchstaben

γ	Untere Schranke der Schätzfehlervarianz
δ	Dirac-Impuls
ϵ	Ausdehnung des Kerns
λ	Eigenwert
Λ	Parametermatrix
μ	Spezifische Wachstumsrate Reaktionsrate
$\underline{\xi}$	Normalverteilter weißer Rauschprozess
ρ	Normalverteilter weißer Rauschprozess Dichte
σ	Standardabweichung
ϕ	Aktivität der DNA
Φ	Gütefunktion
ψ	Allgemeine nichtlineare Funktion
ω	Normalverteilter weißer Rauschprozess

Indizes

Am	Ammonium
As	Aminosäure
Bound	Grenze
Br	Brühe
C	Glucose
CEKF	Constraint-Extended-Kalman-Filter
D	DNA
E	Erhaltungsstoffwechsel
EKF	Extended-Kalman-Filter
exAs	Extrazelluläre Aminosäuren
Gg	Glycogen
i	Zähler
j	Zähler
k	Zähler aktueller Computer aktueller Punkt
MHSE	Moving-Horizon-State-Estimation
Mess	gemessene Größe
Modell	Modellgröße
NMPC	Nonlinear Model Predictive Control

Ni	Nikkomycin
OT	Online-Trajektorienplanung
P	Prädizierte Größe
Ph	Phosphat
Pp	Polyphosphat
Pr	Protein
R	RNA
r	Rechnender Computer des Rechenclusters
S	Stellgröße
Sm	Streptomycin
TS	Biotrockenmasse
Trajek	Trajektorie
U	Strukturelemente
tot	Totzeit
z	Zerfall
0	Wert der Größe x zum Zeitpunkt $t = 0$

Hochgestellte Größen

- * optimaler oder wahrer Wert der Größe
- (−) Wert der Größe vor Integration einer Messinformation
- (+) Wert der Größe nach Integration einer Messinformation
- $\hat{}$ geschätzte Größe
- $\bar{}$ gemittelte Größe
- \sim Normierte oder skalierte Größe

Abkürzungen

ADM	Atline-Data-Manager
CEKF	Constrained-Extended-Kalman-Filter
DCU	Digital-Control-Unit
DM	Deadman-Manager
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EKF	Extended-Kalman-Filter
FIA	Fließinjektionsanalyse
FOH	First-Order-Hold
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
MDM	Main-Data-Manager
MFCS	Multi Fermenter Control System
MHSE	Moving-Horizon-State-Estimation
MLE	Maximum-Likelihood-Estimation

NAMUR	Interessengemeinschaft Prozessleittechnik der chemischen und pharmazeutischen Industrie
NMPC	Nonlinear Model Predictive Control
ODBC	Open Database Connectivity
ODM	Online-Data-Manager
OPC	Object linking and Embedding for Process Control
OT	Online-Trajektorienplanung
OVP	Optimale Versuchsplanung
PI	Parameteridentifikation
PLS	Prozessleitsystem
RNA	Ribonucleinsäure
SDM	Sample-Data-Manager
SMS	Short Message Service
SQP	Sequential Quadratic Programming
SOH	Second-Order-Hold
TP	Trajektorienplanung
WAP	Wireless Application Protocol
WWW	World Wide Web
WMLE	Weighted-Maximum-Likelihood-Estimation
ZOH	Zero-Order-Hold

1 Einleitung

Das Spektrum biotechnologischer Produktionsprozesse hat sich in den letzten Jahrzehnten stark vergrößert. Die Bioverfahrenstechnik zeichnet sich im Gegensatz zur klassischen chemischen Prozesstechnik dadurch aus, dass sie die Fähigkeiten von Organismen zur Synthese von Wirk- und Wertstoffen nutzt. Die Produktpalette dieser Prozesse reicht von einfachen chemischen Grundstoffen bis hin zu hochpreisigen Feinchemikalien und Pharmazeutika.

Die Fortschritte in der Mikrobiologie und der Gentechnik ermöglichen es, immer vielfältigere Produkte durch biologische Kultivierung zu erzeugen. Durch das Einschleusen von Fremdgenen in bereits hinreichend untersuchte Mikroorganismen kann der Stoffwechsel von Organismen gezielt beeinflusst werden. Molekularbiologische Methoden tragen zusätzlich dazu bei, dass prozesstechnische Beschränkungen bezüglich Resistenz gegenüber extremen Temperaturen, Drücken und pH-Werten verschoben werden können. Dies wird die Bedeutung bioverfahrenstechnischer Prozesse in Zukunft weiter steigern [Sch01].

Im Vergleich zu herkömmlichen chemischen Verfahren laufen biologische Prozesse üblicherweise aber trotzdem noch unter milden Bedingungen, d.h. in wässrigen Lösungen, bei geringen Temperaturen und unter atmosphärischem Druck ab. Viele Bioprozesse kommen ohne umweltgefährdende Reagenzien und umweltbelastende Abfallströme aus [Sch92]. Zugleich weisen sie häufig auch niedrigere Investitions- und Betriebskosten auf. Dies macht mikrobiologische Produktionsprozesse für Naturwissenschaftler und Ingenieure noch interessanter.

In den Jahren 2000 und 2001 erwirtschafteten biotechnologische Unternehmen Gesamteinnahmen zwischen 35 und 50 Milliarden US\$ bei jährlichen Wachstumsraten von bis zu 25% [Dem00a], [Dem00b], [You01]. Das starke Wachstum hat die Konkurrenzsituation allerdings verschärft, so dass es in den letzten Jahren angesichts der schwierigen wirtschaftlichen Allgemeinsituation zur Umsatzstagnation gekommen ist.

In der industriellen Praxis werden die Organismen meist submers in belüfteten Reaktoren kultiviert. Diese Fermentationen werden teilweise zugefüttert als Fed-Batch gefahren. Die Zugabe von Nährmedien während des Prozesslaufs bietet folgende Vorteile [Wil02]:

- Durch Zufütterung lassen sich die Kulturbedingungen dynamisch führen.
- Nähr- und Produktionsmedien werden in Fed-Batch-Fermentationen effektiver genutzt als bei kontinuierlichen Prozessen.
- Chargenweise Herstellungsverfahren können leichter in industrielle Gesamtprozesse

integriert werden.

- Kurze Prozesslaufzeiten mindern die Gefahr einer Infektion durch Fremdkeime.

Die angewendeten Fütterstrategien im Fed-Batch basieren zum größten Teil auf empirischen Voruntersuchungen und stellen meist keine optimale Prozessführung dar. Aufgrund der gestiegenen Ansprüche an die Wirtschaftlichkeit der Prozessführung hat der Einsatz von modellgestützten Ansätzen stark zugenommen. Diese sind gegenüber empirischen oder modellfreien Ansätzen besonders dann von Vorteil, wenn starke dynamische Wechselwirkungen vorliegen [Sch01]. Bei der Mehrzahl von Prozessen in der Verfahrenstechnik und der Biotechnologie lässt sich, basierend auf mathematischen Modellen, die Produktausbeute durch den Einsatz von numerisch optimierten Prozessführungsstrategien vervielfachen [Far92], [Bai98].

Die mathematischen Modelle lassen sich u. a. aus physikalischen, chemischen und biologischen Zusammenhängen herleiten und tragen dadurch zum verbesserten Prozessverständnis bei [BL92], [Bad86]. Zusätzlich stellen sie die Voraussetzung für die Prozessplanung, -überwachung, -führung und -regelung dar. Grundlage einer numerischen Prozessoptimierung sollte ein Prozessmodell sein, dessen Gültigkeitsbereich große Teile des möglichen Zustandsraums abdeckt [Eng02]. Ungenauigkeiten und Unsicherheiten des Modells können zu Fehlern im Optimierungsergebnis führen, so dass berechnete Simulationsverläufe nicht mit experimentellen Ergebnissen übereinstimmen.

Einfache, unstrukturierte biologische Modelle beschreiben das Wachstum und die Produktbildung in Abhängigkeit der Nährmedienkonzentrationen. Auf die Modellierung zellinterner Wechselwirkungen wird verzichtet [HR82]. Biologische Prozesse zeichnen sich jedoch durch ihre hohe Komplexität aus, so dass das reale Wachstumsverhalten und die Produktbildung durch unstrukturierte Modelle in vielen Fällen nicht mit ausreichender Genauigkeit abgebildet werden kann.

Um eine gute Übereinstimmung mit dem realen Verhalten zu erlangen, werden daher immer komplexere, parametrische Modelle entwickelt, die den zellinternen Aufbau und grundlegende interne Regulationsmechanismen beinhalten [Kin97], [Lud99], [BK00]. Dies mündet sogar in dem Bestreben, eine vollständige Modellierung aller Vorgänge in den Mikroorganismen zu erreichen [EIP01], [AMD⁺03]. Diesen Ansätzen steht allerdings entgegen, dass aus zeitlichen Gründen die genaue Beschreibung der zellinternen Regulationsmechanismen und der vielen Stoffwechselwege vielfach nicht möglich ist.

Für bioverfahrenstechnische Produktionsprozesse wird man bei begrenztem Zeitaufwand das reale dynamische Systemverhalten nie exakt beschreiben können. Das gilt bereits bei Verwendung chemisch definierter Wachstums- und Produktionsmedien. Um so mehr trifft dies für komplexe Medien zu, die häufig bei industriellen Produktionen eingesetzt werden.

1.1 Ziele der Arbeit

Den Ausgangspunkt der Arbeit stellt ein mittelstrukturiertes, nichtlineares Kompartimentmodell dar, das bereits in der Vergangenheit zur Beschreibung myzelförmig wachsender Mikroorganismen eingesetzt wurde [Kin92], [Wal96], [Kin97], [Kin98]. Die Modellstruktur ist von Büdenbender [BK00], [Büd04] für die Kultivierung mit aminosäurehaltigen Nährmedien erweitert worden. Angepasst wurde das Modell auf das Wachstumsverhalten des Organismus *Streptomyces griseus* vor allem im Batchbetrieb und bei pulsformiger Nährmedienzugabe.

Oberstes Ziel dieser Arbeit ist es, eine onlinefähige Prozessführungsstrategie für strukturiert modellierte, biologische Systeme zu entwickeln und zu erproben. Hierfür sollen die Modellstruktur und -parameter an das dynamische Wachstumsverhalten des Stammes *S. griseus* [INN82], [Sha89], [NPD96], [Pal], [Tha99] im Fed-Batch angepasst werden. Für eine Modellanpassung stehen durch die schwierige Messsituation in der Biotechnologie oft nur wenige Messwerte von relevanten Prozessgrößen zur Verfügung. Biotische Größen und Konzentrationen von Nährmedien können nur durch kostenintensive und aufwändige Laboranalysen von dem Reaktor manuell entnommenen Proben bestimmt werden. Für die Prozessführung muss trotz der Beschränkung, dass nicht alle dynamisch beschriebenen Modellgrößen messbar sind, ein Modell gefunden werden, das über eine ausreichende Prädiktionsgenauigkeit in allen relevanten Wachstumsbereichen verfügt. Die Ungenauigkeiten der Modellparameter sind durch Verwendung von gesteuerten Fed-Batch-Fermentationen, die sich optimal für eine Parameteridentifikation eignen, zu minimieren.

Mit modellbasierten Verfahren ist ein optimaler Prozessverlauf zu berechnen, der die maximale Produktivität sicherstellt. Die reine Steuerung entlang dieser Trajektorie führt meist nicht zu optimalen Ergebnissen. Vor allem biologische Prozesse zeichnen sich dadurch aus, dass der reale Prozess im Online-Betrieb aufgrund von Störungen und durch Modellsicherheiten vom vorher geplanten optimalen Verlauf abweicht. Die sich ständig ändernden Bedingungen im Reaktor müssen daher durch eine Zustandsschätzung ausgehend von den wenigen online erhältlichen Messinformationen rekonstruiert werden. Durch eine modellprädiktive Prozessregelung kann dann ein neuer optimaler Prozessverlauf ermittelt und umgesetzt werden.

Ein besonderer Schwerpunkt der Arbeit ist auf die praktische Umsetzung der modellbasierten Prozessauslegung, -führung und -überwachung zu legen. Hierfür sind die hard- und softwareseitigen Voraussetzungen zu schaffen. Die angewandten Verfahren sollen durch reale Fermentationen von *S. tendae* und *S. griseus* exemplarisch veranschaulicht werden.

2 Methoden

2.1 Optimierung

Die Lösungen vieler Teilaufgaben bei der Entwicklung von modellgestützten Prozessführungskonzepten lassen sich vorteilhaft und einheitlich über die Formulierung eines nichtlinearen Optimierungsproblems bestimmen. Zu diesen Aufgaben zählen unter anderem die in den folgenden Abschnitten beschriebene Parameterschätzung, optimale Versuchsplanung, Trajektorienplanung, beschränkte Zustandsschätzung und die nichtlineare modellprädiktive Regelung. Aus diesem Grund sollen in diesem Abschnitt einige wenige allgemeine Betrachtungen zur Optimierung voran gestellt werden. Weitergehende Informationen sind in [Fle80], [Poh99], [Kör02] zu finden.

Für die Lösung eines Optimierungsproblems stehen verschiedene numerische Verfahren zur Verfügung, die den Wert \underline{p} bestimmen, der das Gütefunktional $\Phi(\underline{p})$ minimiert.

$$\Phi(\underline{p}) = f(\underline{p}, \dots) \quad (2.1)$$

Die Funktion f beschreibt über den skalaren Wert $\Phi(\underline{p})$, wie gut ein angestrebtes Ziel erreicht wird. f kann z. B. als Güte die Anpassung eines Modells an die Messwerte oder die Produktivität eines geplanten Prozessverlaufs beschreiben. Bei der numerischen Optimierung variiert das Optimierungsverfahren die Parameter \underline{p} ausgehend vom Startparametersatz \underline{p}_0 , um den Wert des Gütefunktionals zu verringern, bis durch die Variation von \underline{p} keine weitere Minimierung von Φ mehr möglich ist. \underline{p} kann beispielsweise die Modellparameter bei der Parameteridentifikation oder den Stellgrößenvektor bei der modellprädiktiven Regelung beinhalten.

Als effizient haben sich vor allem gradientenbasierte Optimierungsverfahren, wie z. B. SQP-Verfahren, herausgestellt. Sie eignen sich besonders gut, wenn ein Startparametersatz \underline{p}_0 angegeben werden kann, der nicht zu weit von der optimalen Lösung entfernt liegt, oder wenn die von den unbekanntenen Parametern \underline{p} abhängige Zielfunktion $\Phi(\underline{p})$ nicht durch viele lokale Minima geprägt ist. Anderenfalls können durch Optimierungsverfahren mit stochastischen oder evolutionären Anteilen Startparametersätze für Gradientenverfahren erzeugt werden.

Zur Lösung verschiedener Aufgaben bei der Prozessführung muss die optimale Lösung des Gütefunktionals innerhalb von Beschränkungen gefunden werden. Diese Beschränkungen

können im Allgemeinen als nichtlineare Funktion $\underline{\psi}(\underline{p}, \dots)$ angegeben werden.

$$\Phi(\underline{p}) = f(\underline{p}, \dots) \quad (2.2)$$

$$\underline{lo}_{\text{Bound}} \leq \underline{\psi}(\underline{p}, \dots) \leq \underline{up}_{\text{Bound}} \quad (2.3)$$

Um das Einhalten der Beschränkungen zu gewährleisten, können Optimierungsverfahren gewählt werden, die diese Schranken bei der Optimierung explizit beachten. Sollen auch Verfahren verwendet werden, die keine explizite Beachtung der Grenzen im Optimierungsalgorithmus erlauben, so ist es möglich, die Grenzen über Bestrafungsfunktionen in das Gütefunktional aufzunehmen. Ist D die Anzahl der Beschränkungen, so ergibt sich als erweitertes Gütefunktional

$$\Phi(\underline{p}) = f(\underline{p}, \dots) + \sum_{i=1}^D P_i(\underline{p}), \quad (2.4)$$

das sich additiv aus dem ursprünglichen Gütefunktional $f(\underline{p}, \dots)$ und den Penaltyfunktionen P_i der beschränkten Größen zusammensetzt. Die addierten Bestrafungsfunktionen verringern die Güte $\Phi(\underline{p})$, sobald eine Grenze verletzt wird. Eine starke Bestrafung ergibt sich bei der Verwendung der folgenden e -Funktionen.

$$P_i(\underline{p}) = \underbrace{k_{i,1} \cdot e^{-k_{i,2}(\psi_i(\underline{p}, \dots) - lo_{\text{Bound}, i})}}_{\text{Bestrafung bei Verletzen der unteren Beschränkung}} + \underbrace{k_{i,1} \cdot e^{k_{i,2}(\psi_i(\underline{p}, \dots) - up_{\text{Bound}, i})}}_{\text{Bestrafung bei Verletzen der oberen Beschränkung}} \quad (2.5)$$

Der Wert $P_i(\underline{p})$ steigt sehr stark an, wenn der i -te Wert $\psi_i(\underline{p}, \dots)$ die untere Grenze $lo_{\text{Bound}, i}$ oder die obere Grenze $up_{\text{Bound}, i}$ verletzt. Dieser exponentielle Anstieg kann zu sehr hohen Gütefunktionalwerten führen und hierdurch numerische Probleme erzeugen. Der Verlauf ist beispielhaft im rechten Diagramm in Bild 2.1 dargestellt.

Die Verwendung einer arctan-Funktion zur Bestrafung von Grenzverletzungen führt z. B. zu

$$P_i(\underline{p}) = \left(-\arctan(k_{i,2} \cdot (\psi_i(\underline{p}, \dots) - lo_{\text{Bound}, i})) + \frac{\pi}{2} \right)^{k_{i,1}} + \left(\arctan(k_{i,2} \cdot (\psi_i(\underline{p}, \dots) - up_{\text{Bound}, i})) + \frac{\pi}{2} \right)^{k_{i,1}}. \quad (2.6)$$

Der Verlauf des Bestrafungswerts $P_i(\underline{p})$ ist als gestrichelte Linie im linken Diagramm in Bild 2.1 dargestellt. Außerhalb der Beschränkungen zeichnet sich der Funktionsverlauf der arctan-Funktion durch eine sehr geringe Steigung aus. Mit SQP-Verfahren ist es hierdurch rechenintensiv, aus den Beschränkungen herauszufinden. Dies gilt insbesondere für SQP-Algorithmen, die in der Schrittweitensteuerung die Steigung des Gütefunktionals numerisch approximieren und die nächste Parameteränderung in \underline{p} so vornehmen, dass bei einem quadratischen Gütefunktional genau das Minimum erreicht wird.

Durch einen quadratischen Funktionsverlauf ist es für einen SQP-Optimierer außerhalb der Grenzen besonders einfach, den Bereich innerhalb der Beschränkungen zu erreichen. Würde es sich exakt um ein quadratisches Funktional handeln, kann das nicht bestrafte Intervall zwischen den Beschränkungen durch eine Iteration des SQP erreicht werden [Fle80], [Sto85].

$$\begin{aligned}
 P_i(\underline{p}) = & \left(-\arctan(k_{i,2} \cdot (\psi_i(\underline{p}, \dots) - lo_{\text{Bound},i})) + \frac{\pi}{2} \right)^{k_{i,1}} \\
 & + \begin{cases} 0 & , \text{ wenn } \psi_i(\underline{p}, \dots) \geq lo_{\text{Bound},i} \\ k_{i,3} \cdot (\psi_i(\underline{p}, \dots) - lo_{\text{Bound},i})^2 & , \text{ sonst} \end{cases} \\
 & + \left(\arctan(k_{i,2} \cdot (\psi_i(\underline{p}, \dots) - up_{\text{Bound},i})) + \frac{\pi}{2} \right)^{k_{i,1}} \\
 & + \begin{cases} 0 & , \text{ wenn } \psi_i(\underline{p}, \dots) \leq up_{\text{Bound},i} \\ k_{i,3} \cdot (\psi_i(\underline{p}, \dots) - up_{\text{Bound},i})^2 & , \text{ sonst} \end{cases} \quad (2.7)
 \end{aligned}$$

Die Form der in Gl. 2.7 dargestellten Bestrafungsfunktion ist exemplarisch links in Bild 2.1 als Linie dargestellt. Für die in den nächsten Abschnitten beschriebenen beschränkten Optimierungsprobleme werden Penaltyfunktionen, wie in Gl. 2.7, verwendet.

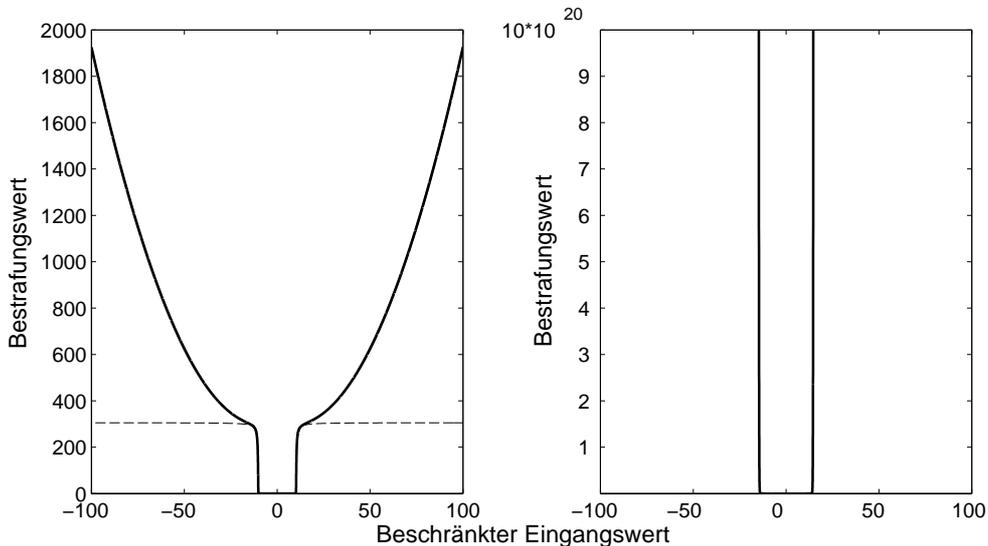


Bild 2.1: Bestrafungswerte für eine zwischen -10 und +10 beschränkte Größe.

Rechts: e-Funktion (Gl. 2.5, $k_{i,1} = 0.0001$; $k_{i,2} = 1000$)

Links: - - - arctan-Funktion (Gl. 2.6, $k_{i,1} = 5$; $k_{i,2} = 10$); — Kombination einer arctan und einer quadratischen Funktion (Gl. 2.7, $k_{i,1} = 5$; $k_{i,2} = 10$; $k_{i,3} = 0.2$)

2.2 Parameterschätzung

Chemische und biologische Batch- und Fed-Batch-Prozesse zeichnen sich meist durch eine ausgeprägt nichtlineare, zu stark unterschiedlichem Verhalten führende Eigendynamik aus. Um Anforderungen an die Qualität und Quantität der dabei herzustellenden Produkte zu erfüllen, wird oft eine modellgestützte Prozessauslegung angestrebt. Die hierfür verwendeten Modelle werden im nächsten Schritt auch online für eine modellgestützte Zustandsschätzung und -regelung eingesetzt, so dass Störungen des geplanten Betriebs durch leistungsfähige modellbasierte Verfahren ausgeglichen werden können.

Die Güte der Prozessführung ist in diesem Fall direkt mit der Modellgüte, insbesondere mit der Prädiktionsgenauigkeit des Modells gekoppelt. Um eine möglichst exakte Wiedergabe des realen Systemverhaltens zu erreichen, werden immer komplexere, hoch parametrisierte Systembeschreibungen aufgestellt, die im Bereich der Chemie und Biologie fast ausnahmslos nichtlinear sind. Dabei auftretende Modellparameter lassen sich nur in wenigen Fällen aus chemischen oder physikalischen Grundgleichungen ermitteln oder aus allgemeingültigen biologischen Zusammenhängen ableiten [Pap96]. Sie müssen vielmehr durch einen iterativen Vergleich von Messwerten mit Simulationsdaten identifiziert werden [BL92], [Lud99].

Die Aufgabe der Parameteridentifikation (PI) ist daher die Schätzung der Modellparameter, um eine bestmögliche Übereinstimmung der Simulationen mit den Messdaten zu erreichen. Zum einen ist die Anpassung der Modellparameter auf der Basis gleichzeitig betrachteter, unterschiedlicher Versuchsläufe besonders wichtig, da nur so eine Prädiktionsfähigkeit des Modells erwartet werden kann. Zum anderen ist zur Verifikation der Parameterschätzung eine Prüfung der Übereinstimmung von Simulationsdaten mit experimentellen Daten, die nicht Grundlage der Identifikation waren, im Sinn einer Kreuzvalidierung unerlässlich. Verbleibende zu erwartende Parameterfehler können durch Auswertung der Fischer'schen Informationsmatrix abgeschätzt werden [MP89a], [MP89b], [Maj97].

Aufgrund der schwierigen Messsituation, die häufig bei instationären chemischen oder biologischen Prozessen vorherrscht, ist die Erzeugung von Messdaten mit hohen Kosten durch Personal und Analyseverfahren verbunden [Sch91], [Sch01]. Dies gilt insbesondere, wenn die Messwerte durch eine manuelle Laboranalyse bestimmt werden müssen. Die zu erwartenden Kosten führen dazu, dass in der Prozessentwicklung meist nur wenige Prozessläufe mit geringer Messdatendichte für die Parameteridentifikation durchgeführt werden. Vor allem bei höherdimensionalen Modellen können in der Praxis meist nicht alle Modellzustände gemessen werden [Büd04]. Dies bedeutet, dass Parameter in den Gleichungen der Zustände, die nicht direkt messbar sind, nur durch die dynamischen Kopplungen innerhalb des Systems identifiziert werden können. Schließlich kommt noch hinzu, dass die typischerweise erreichbaren Messgenauigkeiten bei komplexen Analyseverfahren nicht exakt bekannt sind, da eine

statistische Auswertung kostenintensive und daher nicht gewollte Wiederholungsmessungen voraussetzen würde.

Insgesamt ergeben sich durch die hier beschriebenen Probleme hohe Anforderungen an das verwendete Identifikationsverfahren. Im Folgenden werden einige Methoden vorgeschlagen, mit denen in der oben beschriebenen Situation die Parameteridentifikation verbessert werden kann. Es werden einige Erweiterungen dargestellt, die sich bei praktischen Problemen bei der Identifikation nichtlinearer Modelle als nützlich erwiesen haben [HKK03].

2.2.1 Identifikation durch Anwenden eines Maximum-Likelihood-Funktional

Ein einfaches, oft vorgeschlagenes Identifikationsverfahren ist die Methode der Minimierung der gewichteten kleinsten Fehlerquadrate (Weighted-Least-Squares, WLS), dessen Gütefunktional für einen einzigen Versuchslauf durch

$$\Phi_{\text{WLS}}(\underline{\theta}) = \sum_{k=1}^N \left[\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t_k) \right]^T \mathbf{W} \left[\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t_k) \right] \quad (2.8)$$

gegeben ist [WP97]. Um die Darstellung übersichtlich zu halten, wird hier und in den folgenden Gleichungen die zusätzliche Summation über alle betrachteten Versuchsläufe nicht explizit dargestellt. In Gl. 2.8 stellt $\underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t_k)$ die für den Zeitpunkt $t = t_k$ durch Simulation berechnete Prädiktion des Messgrößenvektors dar, wobei der Versuch zum Zeitpunkt $t = t_0$ durch den Anfangszustand \underline{x}_0 und den Stellgrößenverlauf \mathbf{U} gekennzeichnet ist. $\underline{y}_k^{\text{Mess}}$ ist der Messvektor zum Zeitpunkt t_k und N die Anzahl der Messzeitpunkte dieses Versuchslaufs.

Mittels eines nichtlinearen Optimierungsverfahrens werden ausgehend von einem Startparametersatz $\underline{\theta} = \underline{\theta}_0$ die Modellparameter $\underline{\theta}$ so verändert, dass die durch Gl. 2.8 gegebene Zielfunktion Φ_{WLS} ein Minimum annimmt.

Die Einstellung der Gewichtungsmatrix \mathbf{W} obliegt dem Modellierer, der diese unter Umständen manuell an das jeweilige Identifikationsproblem anpassen muss. Mittels dieser Matrix kann z. B. der Einfluss von Messgrößen unterschiedlicher Größenordnung im Gütefunktional ausgeglichen werden. Die Einstellungen sind beim normalen WLS-Verfahren meist iterativ anzupassen, bis eine zufriedenstellende Identifikation vorliegt.

Die Vorgehensweise bei der Wahl der Gewichtungsmatrix \mathbf{W} macht eine gute Identifikation auf diesem Weg im Allgemeinen sehr aufwändig. Wie sich hierbei zeigt, muss neben den unterschiedlichen Größenordnungen der Messgrößen auch die Genauigkeit der Messungen beachtet werden [WP97]. Meist ist die Messgenauigkeit, wie z. B. bei Konzentrationsmessungen, zusätzlich eine Funktion des Messwertes selbst, was die Einstellungen weiter

erschwert. In diesem Fall müsste theoretisch zu jedem Messzeitpunkt t_k , an dem sich eine Konzentration ändert, ein verändertes \mathbf{W} in das Funktional eingesetzt werden. Dies ist von Hand nicht mehr durchführbar.

Ein anderes bekanntes Parameteridentifikationsverfahren ist die Maximum-Likelihood-Estimation (MLE) [WP97], [HKK03]. Für lineare Systeme kann nachgewiesen werden, dass es sich dabei um ein konsistentes, asymptotisch effizientes Parameterschätzverfahren handelt. Das bedeutet, dass zum einen im Grenzübergang mit unendlich vielen, aber gestörten Messungen dennoch ein fehlerfreier Parametersatz erhalten wird. Zum anderen gibt es kein anderes optimiertes Gütefunktional, das eine kleinere Kovarianzmatrix des Parameterschätzfehlers bewirkt, d.h. das eine größere Sicherheit bezüglich der identifizierten Parameter liefert. Auch wenn sich die genannten Eigenschaften nicht vollständig auf nichtlineare Modelle übertragen lassen, so stellt die MLE doch auch zur Identifikation nichtlinearer Systeme einen geeigneten Ansatz dar [Ise88], [JW99].

Aufbauend auf der Annahme, dass die Messfehler normalverteilt, mittelwertfrei und nicht korreliert sind, kann die Wahrscheinlichkeitsdichte dafür, dass die Menge aller in einem Versuch erhaltenen Messwerte \mathbf{Y} von einem durch den Parametersatz $\underline{\theta}$ charakterisierten System erzeugt wurden, durch die folgende Funktion angegeben werden.

$$P(\mathbf{Y}|\underline{\theta}) = (2\pi)^{-\frac{l \cdot N}{2}} \prod_{k=1}^N (\det \mathbf{C}_k)^{-\frac{1}{2}} \cdot \exp \left(-\frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \left[\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t_k) \right]^T \mathbf{C}_k^{-1} \left[\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t_k) \right] \right) \quad (2.9)$$

Wird die Identifikation gleichzeitig auf mehrere Versuche abgestützt, so ist Gl. 2.9 entsprechend zu erweitern. Mit \mathbf{C}_k wird darin die Kovarianzmatrix des Messfehlers zum Zeitpunkt t_k bezeichnet.

$$\mathbf{C}_k = E\{(\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{z}_k)(\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{z}_k)^T\} \quad (2.10)$$

Hierbei ist $E\{\dots\}$ der Erwartungsoperator, \underline{z}_k der wahre und $\underline{y}_k^{\text{Mess}}$ der durch Messfehler verfälschte Messvektor. Auf der Hauptdiagonalen von \mathbf{C}_k sind die Varianzen der Messunsicherheiten zu finden. Wenn die Messfehler unterschiedlicher Messgrößen voneinander statistisch unabhängig sind, sind die Nebendiagonalelemente null, d.h. es handelt sich bei \mathbf{C}_k um eine Diagonalmatrix.

Die Wahrscheinlichkeitsdichte $P(\mathbf{Y}|\underline{\theta})$ wird am exakten, gesuchten Wert der Parameter $\underline{\theta} = \underline{\theta}^*$ maximal. Durch einen Optimierungsalgorithmus kann also ausgehend von einem Startparametersatz $\underline{\theta}_0$ der geschätzte Parametervektor solange iterativ verändert werden, bis sich ein Maximum der Wahrscheinlichkeitsdichte $P(\mathbf{Y}|\underline{\theta})$ ergibt. Voraussetzung ist, dass das verwendete Modell die korrekte Modellstruktur aufweist, somit nur der wahre Parametersatz $\underline{\theta}^*$ zu bestimmen ist.

Numerisch einfacher ist es, den negativen natürlichen Logarithmus von Gl. 2.9 zu verwenden, siehe Gl. 2.11,

$$\begin{aligned} \Phi(\underline{\theta}) &= -\ln P(\mathbf{Y}|\underline{\theta}) = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \ln(\det \mathbf{C}_k) \\ &+ \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \left[\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t_k) \right]^T \mathbf{C}_k^{-1} \left[\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t_k) \right] + \text{const} \end{aligned} \quad (2.11)$$

der zu minimieren ist. Zur weiteren Vereinfachung können die konstanten Anteile in Gl. 2.11 gestrichen werden, da diese keinen Einfluss auf das Optimierungsergebnis haben.

$$\Phi_{\text{MLE}}(\underline{\theta}) = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \left[\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t_k) \right]^T \mathbf{C}_k^{-1} \left[\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t_k) \right] \quad (2.12)$$

Gl. 2.12 ähnelt vom Erscheinungsbild dem Gütefunktional der WLS in Gl. 2.8. Die inverse Kovarianzmatrix \mathbf{C}_k^{-1} kann also als statistisch begründete Gewichtungsmatrix aufgefasst werden. Bei apparativ einfachen und kostengünstigen Messungen ist die Messgenauigkeit meist den Datenblättern der Messgerätehersteller zu entnehmen oder durch die Auswertung von Wiederholungsmessungen statistisch zu schätzen.

2.2.2 Abschätzung der Kovarianzmatrizen \mathbf{C}_k aus prozessbegleitenden Messungen

Bei komplexen und manuellen Analysen in Laboren erzeugen Wiederholungsmessungen hohe Kosten und generieren unter Umständen ein anderes Handhabungsmuster als es bei prozessbegleitenden Routinemessungen vorherrscht. Dies können z. B. die Auswirkungen personen- oder chargenabhängiger Schwankungen sein, die sich in einer punktuell durchgeführten Wiederholungsmessung nicht zeigen würden.

Geeigneter und kostengünstiger ist es, die bereits vorhandenen, aus dem regulären Laborbetrieb stammenden Messdaten für eine Varianzanalyse zu verwenden. Dabei ergibt sich allerdings das Problem, dass bei dem vorhandenen Datenmaterial nicht bekannt ist, welches der echte Messwert und welcher Anteil der Messung auf einen zufälligen Messfehler zurückzuführen ist. Deshalb soll hier ein neues Verfahren vorgeschlagen werden, das eine grobe Abschätzung von zu erwartenden Messfehlern bei Laboranalysen ermöglicht. Dies ist insbesondere bei einer nicht konstanten \mathbf{C}_k -Matrix wünschenswert, da der Fall einer konstanten unbekanntem \mathbf{C}_k -Matrix durch eine entsprechende Umformung des MLE-Gütefunktionals behandelt werden kann. Voraussetzung hierfür sind lediglich Messdaten prozessbegleitender Messungen verschiedener Prozessläufe. Diese werden bei den meisten industriellen Prozessen ohnehin zur Kontrolle der Qualität nach ISO 9000/9001 routinemäßig vorgenommen

und archiviert. Außerdem muss verlangt werden, dass zumindest für die Durchführung der Varianzanalyse Doppelbestimmungen vorliegen. Der höhere Aufwand für die theoretisch besseren dreifach oder noch öfter wiederholten Proben kann allerdings vermieden werden.

Die Bestimmung von komplexen Offline-Messwerten bei chemischen und biologischen Prozessen wird meist durch Laboranalyse einer dem Reaktor entnommenen Probe durchgeführt. Im Rahmen einer Doppelbestimmung wird die Probe in eine A- und B-Probe aufgeteilt und dann separat analysiert. Um die Messgüte zu verbessern, wird der Mittelwert aus den Analyseergebnissen beider Proben als tatsächlicher Messwert berechnet [Coo81]. Da dieser Mittelwert als eigentlicher Messwert gilt, kann die Abweichung des Mittelwerts von der A- und B-Probe als ein Maß des Messfehler angesehen werden.

Da sich bei unterschiedlichen Versuchsläufen selten der Fall exakt gleicher Mittelwerte ergibt, muss festgelegt werden, welche abgeschätzten Fehler für die Bestimmung der Varianz herangezogen werden. Dies kann mit Hilfe der Methoden *K-nearest-neighbour* oder *Kernschätzung* [MGL⁺02] erfolgen, die in leicht abgewandelter Form lauten

$$Q(y_{\text{Mittel},i}, y_{\text{Mittel},j}) = \begin{cases} 1, & \text{wenn } |y_{\text{Mittel},i} - y_{\text{Mittel},j}| < \epsilon \\ 0, & \text{sonst} \end{cases} \quad (2.13)$$

$$\hat{\sigma}_j^2 = \frac{2 \cdot \sum_{i=1}^M (y_{\text{Probe A},i} - y_{\text{Mittel},i})^2 \cdot Q(y_{\text{Mittel},i}, y_{\text{Mittel},j})}{\sum_{i=1}^M Q(y_{\text{Mittel},i}, y_{\text{Mittel},j}) - 1}. \quad (2.14)$$

Hier stellt $Q(y_{\text{Mittel},i}, y_{\text{Mittel},j})$ in Gl. 2.13 eine Zugehörigkeitsfunktion dar, die den Wert $Q(y_{\text{Mittel},i}, y_{\text{Mittel},j}) = 1$ annimmt, wenn der i -te Messwert $y_{\text{Mittel},i}$ innerhalb des Kerns von $y_{\text{Mittel},j}$ liegt. Die Größe des Kerns kann auf zwei verschiedene Arten definiert werden. Gibt man einen maximalen Abstand ϵ an, handelt es sich um eine *Kernschätzung*. Bei der *K-nearest-neighbour* Schätzung ermittelt man die Nachbarn so, dass die K nächsten Nachbarn zum Kern gehören.

$$\sum_{i=1}^M Q(y_{\text{Mittel},i}, y_{\text{Mittel},j}) = K \quad (2.15)$$

Wobei z. B. $K = 90$ die gewünschte Anzahl der Messwerte innerhalb des Kerns und M die Anzahl aller zur Verfügung stehenden Messwerte ist. Alle Werte innerhalb der ϵ -Umgebung um einen Messwert $y_{\text{Mittel},j}$ werden zur Berechnung der Standardabweichung zu einer Gruppe mit uniformen statistischen Eigenschaften zusammengefasst. Durch Gl. 2.14 wird die Streuung für diese Messwerte berechnet. Um eine verlässliche statistische Schätzung zu erhalten, ist eine Mindestanzahl an Messwerten nötig. Damit lässt sich die Kovarianzmatrix des Messrauschens $\hat{\mathbf{C}}_k$ für jeden Messwert entsprechend seiner Größe abschätzen. Durch Interpolation

der Varianzen erhält man Funktionen, die das Messrauschen im relevanten Bereich des Zustandsraumes beschreiben. Dies ermöglicht den Einsatz der MLE ohne aufwändige manuelle Einstellungen. Weiterhin können die ermittelten Varianzfunktionen des Messrauschens die Auslegung von modellgestützten Messverfahren, wie Kalman-Filter oder Moving-Horizon-State-Estimation [MR94], [GK01], erleichtern.

2.2.3 Erweiterung der MLE

Obwohl die MLE nach der Bestimmung der Messfehlervarianz durchgeführt werden kann, sollen im Folgenden einige heuristische Erweiterungen vorgenommen werden, welche die Identifikationsgeschwindigkeit und -güte in den in dieser Arbeit betrachteten nichtlinearen Problemen verbessern können. Die Grundlage bildet eine Abwandlung der MLE in Anlehnung an das Verfahren der kleinsten gewichteten Fehlerquadrate durch die Einführung einer zusätzlichen Gewichtungsmatrix \mathbf{W}_k , Gl. 2.16. Als endgültige Zielfunktion der gewichteten MLE ergibt sich

$$\Phi_{\text{WMLE}}(\underline{\theta}) = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \left[\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t_k) \right]^T \mathbf{W}_k \cdot \hat{\mathbf{C}}_k^{-1} \left[\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t_k) \right]. \quad (2.16)$$

Die Einstellung der Hauptdiagonalelemente $w_{ii}^{(k)}$ der als Diagonalmatrix angenommenen Gewichtungsmatrix \mathbf{W}_k wird nachfolgend beschrieben.

Erweiterung für nicht äquidistante Messungen

Vor allem bei langen, sich über mehrere Tage erstreckenden Prozessen, wie sie für die Biotechnologie typisch sind, kommt es aufgrund der manuellen Probenahme, z. B. innerhalb der Nachtperioden, zu nichtäquidistanten Messungen. Der Vergleich der Modellprädiktion mit den Messdaten erfolgt bei der MLE nur zu den diskreten Messzeitpunkten. Damit gehen lange Phasen, in denen keine Messwerte vorliegen, nicht in das Gütefunktional ein. Die Erfahrung in der Anpassung von mathematischen Modellen zeigt, dass der Optimierungsalgorithmus zu Beginn, bei Vorliegen noch schlechter Parameterschätzwerte, eine Veränderung der Parameterschätzung so vornimmt, dass zunächst die Prozessphasen gut angepasst werden, für die viele Messwerte vorliegen, weil damit das Gütefunktional am schnellsten verkleinert werden kann. Wird dabei ein lokales Minimum erreicht, stoppt die Optimierung.

Nichtlineare Prozesse sind vor allem dadurch gekennzeichnet, dass typische dynamische Verhaltensweisen unter Umständen nur während relativ kurzer Prozessphasen beobachtet werden. Liegen solche Phasen in der Nacht oder am Wochenende vor, werden sie im

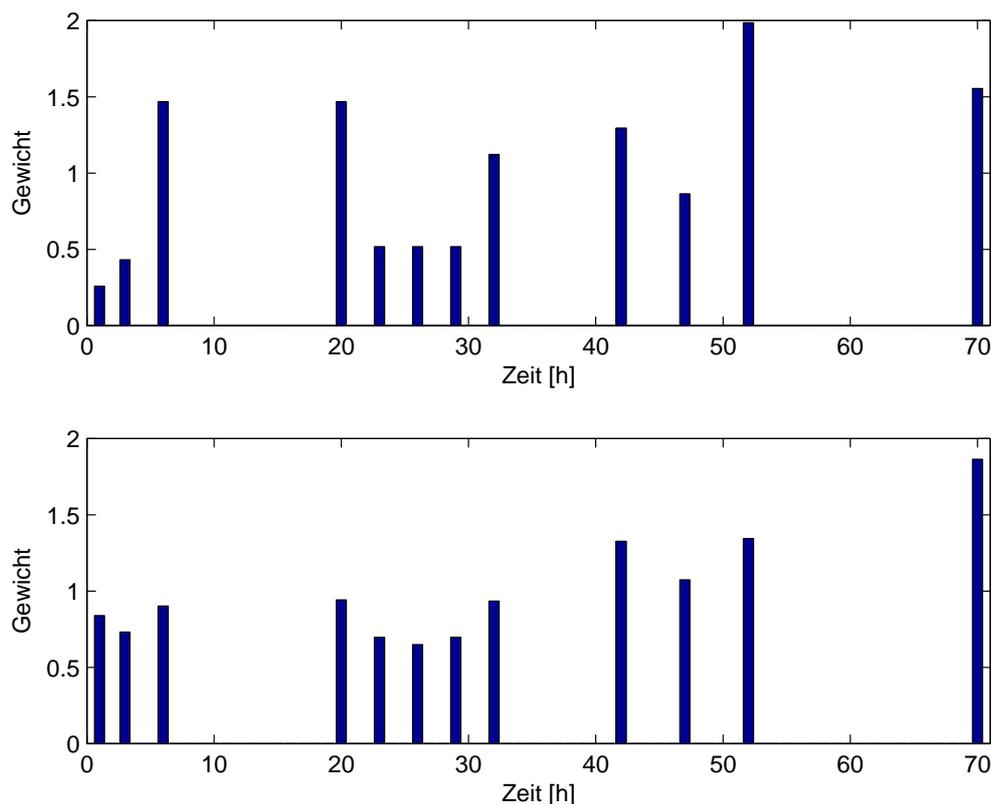


Bild 2.2: Gewichtung für einen Fermentationslauf mit nicht äquidistanter Probenahme; Oben: Einfache Abstandsgewichtung; Unten: Gewichtung durch Messwertdichtefunktion aus Gl. 2.18.

Gütefunktional aufgrund der wenigen Messpunkte im Vergleich zu den anderen Phasen nur schwach berücksichtigt. Diese Situation ist auch dann zu beobachten, wenn ein Versuch früh morgens beendet wird. Die letzten am Morgen bestimmten Proben geben dem Experten zwar noch wichtige Informationen, im Gütefunktional haben sie jedoch einen relativ geringen Einfluss, da in der Nacht davor üblicherweise wenige oder keine Probenahmen durchgeführt wurden. Dies kann verhindert werden, indem sich im Gütefunktional die zusätzliche Gewichtung auf die unterschiedliche Abtastzeit bezieht (siehe Bild 2.2). Der einfachste Ansatz ist, das Gewicht $w_{ii}^{(k)}$ über den zeitlichen Abstand zweier benachbarter Messwerte einzustellen. Hierdurch ergibt sich eine sehr starke Gewichtung der Messwerte, die an eine Messpause angrenzen (siehe Bild 2.2 oben). Deren Messfehler wirken sich stark auf die Parameteridentifikation aus. Um das Gewicht nicht so stark punktuert zu verteilen, sollte anstelle des absoluten Abstandes die Messwertdichte D_k , die durch Gl. 2.17 definiert ist, zur Gewichtung verwendet werden.

$$D_k = \sum_{l=1}^N \exp\left(\frac{-(t_l - t_k)^2}{p^2}\right) \quad (2.17)$$

Liegt ein Messzeitpunkt t_k weit weg von allen anderen Messzeitpunkten t_l , sind alle Sum-

manden in obiger Formel und damit D_k klein. Liegen dagegen viele Messungen zu kurz nacheinander folgenden Zeiten mit $t_k \approx t_l$ vor, steigt D_k an. Die Hauptdiagonalelemente $w_{ii}^{(k)}$ in \mathbf{W}_k ergeben sich nun zu,

$$w_{ii}^{(k)} = \frac{N}{\underbrace{\sum_{j=1}^N \frac{1}{D_j}}_{\text{Normierung}}} \cdot \underbrace{\frac{1}{D_k}}_{\text{Gewicht}}, \quad (2.18)$$

siehe auch Bild 2.2 unten. Der Parameter p definiert die zeitliche Ausdehnung der bei der Berechnung der Dichte D_k betrachteten Umgebung. Durch den Normierungsfaktor in Gl. 2.18 wird die Summe der Gewichtungsfaktoren eines Versuchslaufs konstant auf N gehalten. Damit fließen Versuche mit einer höheren Anzahl von Messzeitpunkten mit dem selben Gewicht ein und berücksichtigen zum einen, dass in solchen Versuchsläufen auch wichtige dynamische Details erkannt werden können, die in anderen Fällen aufgrund zu kleiner Messwertdichten unbeachtet bleiben. Zum anderen wird damit verhindert, dass Versuche mit vielen eng beieinander liegenden Messzeitpunkten durch die Art der Berechnung der Gewichte über Gl. 2.17 schwach gewichtet werden. Die Berechnung in Gl. 2.18 erzeugt somit auch eine höhere Gewichtung von Messwerten vor und nach Messpausen, ohne jedoch einzelne Messwerte übermäßig zu gewichten.

Erweiterung durch ein Messreihengewicht (Verlaufsanalyse)

Mit dem in Abschnitt 2.2.2 beschriebenen Verfahren können nicht korrelierte zufällige Messfehler sinnvoll statistisch erfasst werden. Messreihen, die eine komplexe manuelle Bearbeitung voraussetzen, zeigen jedoch teilweise auch konstante Fehler, die sich auf eine ganze Messreihe auswirken. Gründe hierfür können z. B. personelle Faktoren sein, die Änderungen in der Handhabung zur Folge haben. Solche Fehler können auch durch unsachgemäße Lagerung und chargenbedingte Schwankungen der Reagenzien hervorgerufen werden. Da fehleranfällige Analysetechniken solche korrelierten Fehler beinhalten, sollten die Messreihen zusätzlich manuell beurteilt werden, bevor sie dann als Datengrundlage für die Parameteridentifikation verwendet werden. Beispielsweise sollten die Abweichungen der A- und B-Probe dieser Messreihen in normaler Größenordnung liegen. Datenreihen, die einen nicht-plausiblen Verlauf, wie z. B. sprunghafte Werteverläufe aufweisen, sollten nicht verwendet werden. Bei einem Prozessbeispiel einer Fed-Batch-Fermentation müssen beispielsweise die Messwerte zellinterner Kompartimente in Bezug auf die Zellmasse eine bestimmte Größenordnung einhalten. Ausgehend von solch einfachen prozessspezifischen Überlegungen kann eine Einstufung einzelner Messreihen in z. B. *gut*, *normal*, *schlecht* und *nicht nutzbar*, durchgeführt werden.

Idealerweise sollten für eine Modellbildung nur die guten Messreihen herangezogen werden. Stehen aus den bereits oben genannten Zeit- und Kostengründen jedoch nicht genügend gute Prozessreihen zur Verfügung, muss für einen ersten Modellierungsansatz unter Umständen auch auf die anderen Daten zurückgegriffen werden. Entsprechend obiger Bewertung werden die Gewichte $w_{ii}^{(k)}$ beispielsweise auf 1.5, 1, 0.5 oder 0 gesetzt bzw. die im letzten Abschnitt ermittelten Gewichte $w_{ii}^{(k)}$ werden zusätzlich mit diesen Faktoren multipliziert. Die Matrizen \mathbf{W}_k enthalten nun auch Gewichte, die die Einstufung der Messreihenqualität mathematisch beschreiben.

Schätzung der Startwerte

Zur Lösung dynamischer Prozessmodelle sind die beschreibenden Differentialgleichungssysteme durch numerische Integration zu berechnen. Diese Berechnung geht von der Kenntnis des Startzustands \underline{x}_0 aus. Vor allem nichtlineare Differentialgleichungen zeichnen sich dadurch aus, dass schon bei kleinen Veränderungen des Startzustands der Simulationsverlauf stark variiert. Dies hat zur Folge, dass sich eine fehlerhafte Anfangsbedingung nicht nur punktuell auf den Startpunkt auswirkt, sondern die gesamte Prädiktion und damit vor allem die Modellanpassung beeinflusst.

Als Startzustand für die Parameteridentifikation dienen meist messfehlerbehaftete Messvektoren der einzelnen Versuche, deren nicht messbare Zustände durch ebenfalls fehlerbehaftete Schätzungen vervollständigt werden müssen. Aufgrund ihrer oben beschriebenen Auswirkungen nehmen diese Fehler eine Sonderrolle ein. Die Vernachlässigung ihres Einflusses bei der Identifikation bedingt auch beim Einsatz der MLE eine unzureichende Parameteridentifikation.

Eine Möglichkeit, das Problem zu umgehen, ist es, zusätzlich zu den Modellparametern die Anfangsbedingungen während der Identifikation schätzen zu lassen. Liegen allerdings nur wenige Messdaten als Grundlage der Identifikation für ein Modell mit ohnehin vielen Modellparametern vor, so kann das Optimierungsproblem sehr hochdimensional werden und viele lokale Nebenminima ausbilden. Die durchzuführenden Optimierungsläufe mit unterschiedlichen Startschätzungen sind daher sehr zeit- und arbeitsintensiv und garantieren keinen Erfolg. Diesem zusätzlichen Aufwand steht jedoch eine starke Verbesserung der Identifikationsgüte gegenüber. Um die aus der Erweiterung resultierenden Probleme zu minimieren, ist es sinnvoll, die Messinformationen des Anfangszustands zu nutzen, indem der Optimierer den Startzustand nur in einem bestimmten Bereich um den Messwert variieren darf, d.h. in dem ein beschränktes Optimierungsproblem formuliert wird.

Ist die Varianz σ^2 der Messung des Startzustands bekannt, so kann es sinnvoll sein, den Bereich auf $\pm 3\sigma$ um den Messwert zu beschränken und somit über 99% aller Startpunkte,

statistisch gesehen, zu erfassen. Es ist unwahrscheinlich, dass der echte Startpunkt weiter vom gemessenen Wert entfernt liegt. Zusätzlich ist es wichtig, den Variationsspielraum durch Vorkenntnisse über das System möglichst stark einzuschränken, um Nebenminima zu verhindern. Bei Modellen, welche das Wachstum von Organismen beschreiben, kann z. B. von späteren, noch in der exponentiellen Wachstumsphase liegenden und besser erfassten Messwerten auf den Anfangszustand zurückgerechnet werden. Außerdem sind die aus der Physik vorgegebenen Begrenzungen zu beachten, wie z.B. positive Werte einer Masse.

2.3 Parameteranalyse

Um die Güte einer Parameteridentifikation zu beurteilen, lässt sich die Prädiktionsgenauigkeit des erhaltenen Modells im Sinne einer Validierung an Versuchsdaten, die nicht Grundlage der Identifikation sind, überprüfen [BL92]. Auch bei guter Übereinstimmung der Simulationen mit den Messwerten kann aus den Verläufen nicht uneingeschränkt auf die Güte der Identifikation geschlossen werden. Die Stellgrößenverläufe \mathbf{U} der Validierungsdatensätze regen das modellierte System meist nicht gezielt genug an, um die vorhandenen Parameterfehler in den Simulationsverläufen darzustellen. Vor allem bei hochparametrisierten Modellen ist die geeignete Anregung, die eine klare Aussage über die Güte der Identifikation erlaubt, selbst für erfahrene Modellierer schwer festzustellen.

In diesem Abschnitt soll ein mathematisches Verfahren aus [MP89a], [MP89b], [Mun91] und [Maj97] vorgestellt werden, mit dem sich die zu erwartenden verbleibenden Parameterfehler berechnen lassen.

Herleitung der Fischer'schen Informationsmatrix

Im vorhergehenden Abschnitt 2.2 wurde die Minimierung des erweiterten Maximum-Likelihood-Funktionalis

$$\Phi_{\text{WMLE}}(\underline{\theta}) = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \left(\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{y}_k^{\text{Modell}} \right)^T \mathbf{W}_k \cdot \hat{\mathbf{C}}_k^{-1} \left(\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{y}_k^{\text{Modell}} \right) \quad (2.19)$$

$$\mathbf{Q}_k := \mathbf{W}_k \cdot \hat{\mathbf{C}}_k^{-1}$$

als Methode zur Parameterschätzung auf der Grundlage von verrauschten Messdaten vorgestellt. \mathbf{Q}_k soll im Weiteren als Diagonalmatrix angenommen werden, die sich wie in Abschnitt 2.2 dargestellt, aus einer diagonalen Gewichtungsmatrix \mathbf{W}_k und der geschätzten Kovarianzmatrix des Messrauschens $\hat{\mathbf{C}}_k$ zusammensetzt.

Bei Kenntnis der wahren Parameter $\underline{\theta}^*$ der Messgleichung kann die reale Messung $\underline{y}_k^{\text{Mess}}$

zum Zeitpunkt t_k durch folgenden Zusammenhang beschrieben werden.

$$\underline{y}_k^{\text{Mess}} = \underbrace{g(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}^*, t_k)}_{\underline{g}_k} + \underbrace{\rho(t_k)}_{\underline{\rho}_k}, \quad k = 1, \dots, N \quad (2.20)$$

$$(2.21)$$

Der Messvektor $\underline{y}_k^{\text{Mess}}$ setzt sich aus dem deterministischen Teil \underline{g}_k und dem stochastischen Anteil $\underline{\rho}_k$ zusammen. Für den stochastischen Teil der Messung wird angenommen, dass es sich um einen nicht korrelierten, normalverteilten, mittelwertfreien Messfehler handelt. Das Messmodell

$$\underline{y}_k^{\text{Modell}} = \underbrace{g(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k)}_{\hat{\underline{g}}_k} \quad (2.22)$$

beschreibt die Messung als Modell $\underline{y}_k^{\text{Modell}}$ durch den geschätzten deterministischen Term $\hat{\underline{g}}_k$. Es handelt sich dabei um eine Schätzung, da die mit Hilfe der WMLE geschätzten Parameter $\hat{\underline{\theta}}$ nicht immer den wahren Parametern $\underline{\theta}^*$ entsprechen.

Das Einsetzen der Gleichungen 2.20 und 2.22 in 2.19 führt zu

$$\begin{aligned} \Phi_{\text{WMLE}}(\hat{\underline{\theta}}) &= \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \left[(g(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}^*, t_k) + \underline{\rho}(t_k)) - g(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k) \right]^T \\ &\quad \cdot \mathbf{Q}_k \cdot \left[(g(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}^*, t_k) + \underline{\rho}(t_k)) - g(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k) \right]. \end{aligned} \quad (2.23)$$

Ausmultipliziert ergibt sich

$$\begin{aligned} \Phi_{\text{WMLE}}(\hat{\underline{\theta}}) &= \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \left[\underline{g}_k^T \mathbf{Q}_k \underline{g}_k + \underline{g}_k^T \mathbf{Q}_k \underline{\rho}_k - \underline{g}_k^T \mathbf{Q}_k \hat{\underline{g}}_k \right. \\ &\quad + \underline{\rho}_k^T \mathbf{Q}_k \underline{g}_k + \underline{\rho}_k^T \mathbf{Q}_k \underline{\rho}_k - \underline{\rho}_k^T \mathbf{Q}_k \hat{\underline{g}}_k \\ &\quad \left. - \hat{\underline{g}}_k^T \mathbf{Q}_k \underline{g}_k - \hat{\underline{g}}_k^T \mathbf{Q}_k \underline{\rho}_k + \hat{\underline{g}}_k^T \mathbf{Q}_k \hat{\underline{g}}_k \right]. \end{aligned} \quad (2.24)$$

Für die weiteren Berechnungen reicht die Betrachtung des zu erwartenden Gütefunktionalverlaufs aus. Das Anwenden des Erwartungsoperators $E\{\dots\}$ auf Gl. 2.24 führt unter Beachtung von $E\{\underline{\rho}_k\} = \underline{0}$ zu

$$\begin{aligned} E\{\Phi_{\text{WMLE}}(\hat{\underline{\theta}})\} &= \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \left[\underline{g}_k^T \mathbf{Q}_k \underline{g}_k - \underline{g}_k^T \mathbf{Q}_k \hat{\underline{g}}_k - \hat{\underline{g}}_k^T \mathbf{Q}_k \underline{g}_k \right. \\ &\quad \left. + \hat{\underline{g}}_k^T \mathbf{Q}_k \hat{\underline{g}}_k + E\{\underline{\rho}_k^T \mathbf{Q}_k \underline{\rho}_k\} \right]. \end{aligned} \quad (2.25)$$

Für den wahren Parametersatz $\hat{\underline{\theta}} = \underline{\theta}^*$ tritt der Fall ein, dass $\hat{\underline{g}}_k = \underline{g}_k$ ist, da kein Modellfehler vorliegt.

$$E\{\Phi_{\text{WMLE}}(\underline{\theta}^*)\} = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N E\{\underline{\rho}_k^T \mathbf{Q}_k \underline{\rho}_k\} \quad (2.26)$$

Bei der Ausgangsgleichung der WMLE (Gl. 2.19) handelt es sich um ein quadratisch formuliertes Gütefunktional. Ziel der Identifikation ist es, das Minimum des Funktional zu finden. Notwendige Bedingung für ein Minimum ist ein verschwindender Gradient.

$$\frac{dE \left\{ \Phi_{\text{WMLE}}(\hat{\underline{\theta}}) \right\}}{d\underline{\hat{\theta}}} = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \left[-2\underline{g}_k^T \mathbf{Q}_k \frac{d\underline{\hat{g}}_k}{d\underline{\hat{\theta}}} + 2\underline{\hat{g}}_k^T \mathbf{Q}_k \frac{d\underline{\hat{g}}_k}{d\underline{\hat{\theta}}} \right] \quad (2.27)$$

Im Optimum gilt:

$$\left. \frac{dE \left\{ \Phi_{\text{WMLE}}(\hat{\underline{\theta}}) \right\}}{d\underline{\hat{\theta}}} \right|_{\hat{\underline{\theta}}=\underline{\theta}^*} = \underline{0}^T \quad (2.28)$$

Für die Konditionierung des Gütefunktional ist die zu erwartende Krümmung des Funktional verantwortlich.

$$\begin{aligned} \frac{d^2 E \left\{ \Phi_{\text{WMLE}}(\hat{\underline{\theta}}) \right\}}{d\underline{\hat{\theta}}^2} &= \frac{d}{d\underline{\hat{\theta}}} \left(\frac{dE \left\{ \Phi_{\text{WMLE}}(\hat{\underline{\theta}}) \right\}}{d\underline{\hat{\theta}}} \right) \\ &= \sum_{k=1}^N \left(-\underline{g}_k^T \mathbf{Q}_k \frac{d^2 \underline{\hat{g}}_k}{d\underline{\hat{\theta}}^2} \right. \\ &\quad \left. + \left(\frac{d\underline{\hat{g}}_k}{d\underline{\hat{\theta}}} \right)^T \mathbf{Q}_k \frac{d\underline{\hat{g}}_k}{d\underline{\hat{\theta}}} + \underline{\hat{g}}_k^T \mathbf{Q}_k \frac{d^2 \underline{\hat{g}}_k}{d\underline{\hat{\theta}}^2} \right) \end{aligned} \quad (2.29)$$

Je stärker die Krümmung, desto stärker verändert sich das WMLE-Gütefunktional bei Variation der Modellparameter. Der Einfluss der zufälligen Messfehler der Versuchsdaten auf das Identifikationsergebnis nimmt ab. Ausgewertet am wahren Parametersatz ergibt sich

$$\left. \frac{d^2 E \left\{ \Phi_{\text{WMLE}}(\hat{\underline{\theta}}) \right\}}{d\underline{\hat{\theta}}^2} \right|_{\hat{\underline{\theta}}=\underline{\theta}^*} = \sum_{k=1}^N \left[\left(\frac{d\underline{\hat{g}}_k}{d\underline{\hat{\theta}}} \right)^T \mathbf{Q}_k \frac{d\underline{\hat{g}}_k}{d\underline{\hat{\theta}}} \right]_{\hat{\underline{\theta}}=\underline{\theta}^*}. \quad (2.30)$$

Für den Fall, dass

$$\mathbf{Q}_k = \mathbf{W}_k \cdot \hat{\mathbf{C}}_k^{-1} \quad (2.31)$$

$$= \mathbf{C}_k^{-1} \quad (2.32)$$

gilt, folgt die Definition der Fischer'schen Informationsmatrix

$$\mathbf{F} = \sum_{k=1}^N \left[\left(\frac{d\underline{\hat{g}}_k}{d\underline{\hat{\theta}}} \right)^T \mathbf{C}_k^{-1} \frac{d\underline{\hat{g}}_k}{d\underline{\hat{\theta}}} \right]_{\hat{\underline{\theta}}=\underline{\theta}^*}. \quad (2.33)$$

Die Inverse der Fischer'schen Informationsmatrix \mathbf{F} kann als untere Schranke für die Parameterschätzfehler-Kovarianz $\mathbf{C}_{\underline{\theta}^*}$ angegeben werden [GP77].

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_{\underline{\theta}^*} &= E \left\{ (\hat{\underline{\theta}} - \underline{\theta}^*)(\hat{\underline{\theta}} - \underline{\theta}^*)^T \right\} \\ &\geq \mathbf{F}^{-1}(\underline{\theta}^*) \end{aligned} \quad (2.34)$$

Der exakte Wert von \mathbf{F} kann in der Praxis nicht berechnet werden, da der wahre Parametersatz $\underline{\theta}^*$ unbekannt ist.

Wenn Modelle zu Grunde gelegt werden, die linear in den Parametern sind, und wenn die Messungen durch normalverteilte, mittelwertfreie und nicht korrelierte Messfehler gestört sind, handelt es sich bei der Identifikation der Modellparameter durch Anwenden der WMLE um ein asymptotisch effizientes Verfahren, für das gilt

$$E \left\{ \hat{\underline{\theta}} \right\} = \underline{\theta}^*. \quad (2.35)$$

Bei Grenzwertbetrachtung mit unendlich vielen Messungen strebt $\hat{\underline{\theta}}$ biasfrei zum wahren Parametersatz $\underline{\theta}^*$ [WP97]. Für nichtlineare Funktionen kann diese Eigenschaft nur für wenige Fälle mathematisch bewiesen werden. Die WMLE ist aber auch für diese Systeme geeignet.

Unter der Annahme, dass der durch die WMLE erhaltene Parametervektor nahezu dem wahren Parametervektor entspricht ($\hat{\underline{\theta}} \approx \underline{\theta}^*$), kann eine Approximation der Fischer'schen Informationsmatrix bestimmt werden,

$$\hat{\mathbf{F}} = \sum_{k=1}^N \left[\left(\frac{d\hat{g}_k}{d\hat{\underline{\theta}}} \right)^T \mathbf{Q}_k \frac{d\hat{g}_k}{d\hat{\underline{\theta}}} \right]_{\hat{\underline{\theta}}} \quad (2.36)$$

aus der sich die Grenze des zu erwartenden Parameterschätzfehlers nach unten abschätzen lässt.

Berechnung der approximierten Fischer'schen Informationsmatrix $\hat{\mathbf{F}}$

Für die Berechnung von $\hat{\mathbf{F}}$ muss $\left. \frac{d\hat{g}_k}{d\hat{\underline{\theta}}} \right|_{\hat{\underline{\theta}}}$ eingesetzt werden. Die Ableitung stellt die Sensitivität der geschätzten Messgleichung \hat{g}_k zum Zeitpunkt t_k bezüglich der Parameter $\hat{\underline{\theta}}$ dar. Die geschätzte Messgleichung \hat{g}_k ist im allgemeinen Fall eine nichtlineare Funktion \underline{g}

$$\hat{g}_k = \underline{g}(\underline{x}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k), \underline{u}(t_k), \hat{\underline{\theta}}, t_k). \quad (2.37)$$

\underline{g} wiederum ist eine Funktion des Systemzustands $\underline{x}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k)$.

Der Systemzustand lässt sich als Lösung einer allgemeinen nichtlinearen Differentialgleichung

$$\dot{\underline{x}} = \underline{f}(\underline{x}, \underline{u}(t), \hat{\underline{\theta}}, t), \quad \underline{x}(0) = \underline{x}_0 \quad (2.38)$$

nicht explizit angeben. Das totale Differential von \hat{g}_k ergibt sich aus der direkten und indirekten Abhängigkeit von den Parametern

$$\frac{d\hat{g}_k}{d\hat{\underline{\theta}}} = \frac{\partial \hat{g}_k}{\partial \underline{x}} \frac{d\underline{x}}{d\hat{\underline{\theta}}} \Big|_{\hat{\underline{\theta}}} + \frac{\partial \hat{g}_k}{\partial \hat{\underline{\theta}}} \Big|_{\hat{\underline{\theta}}}. \quad (2.39)$$

Eine explizite Berechnung von $\left. \frac{dx}{d\hat{\theta}} \right|_{\hat{\theta}}$ ist nur selten möglich. Durch Hinzunahme der Systemgleichung lässt sich die zeitliche Ableitung von $\left. \frac{dx}{d\hat{\theta}} \right|_{\hat{\theta}}$ jedoch angeben.

$$\frac{d}{dt} \left(\left. \frac{dx}{d\hat{\theta}} \right) \right) = \frac{d}{d\hat{\theta}} \left(\left. \frac{dx}{dt} \right) \right) \quad (2.40)$$

$$= \frac{d}{d\hat{\theta}} f(\underline{x}(\mathbf{U}, \hat{\theta}, t), \underline{u}(t), \hat{\theta}, t) \quad (2.41)$$

$$= \left. \frac{\partial f}{\partial \underline{x}} \right|_{\hat{\theta}} \underbrace{\left. \frac{dx}{d\hat{\theta}} \right|_{\hat{\theta}}}_{\mathbf{X}_{\theta}(t)} + \left. \frac{\partial f}{\partial \hat{\theta}} \right|_{\hat{\theta}} \quad (2.42)$$

Die Definition

$$\left. \frac{dx}{d\hat{\theta}} \right|_{\hat{\theta}} := \mathbf{X}_{\theta}(t) \quad (2.43)$$

führt zur Matrixdifferentialgleichung

$$\dot{\mathbf{X}}_{\theta}(t) = \frac{\partial f}{\partial \underline{x}} \mathbf{X}_{\theta}(t) + \frac{\partial f}{\partial \hat{\theta}}, \quad (2.44)$$

die parallel zu den Systemgleichungen berechnet werden muss.

Die Anfangsbedingung für die Matrixdifferentialgleichung ergibt sich aus der Sensitivität der Anfangsbedingung der Systemgleichung.

$$\mathbf{X}_{\theta}(t=0) = \frac{d\underline{x}_0}{d\hat{\theta}} \quad (2.45)$$

Ist die Anfangsbedingung \underline{x}_0 keine Funktion von $\hat{\theta}$ folgt

$$\mathbf{X}_{\theta}(t=0) = \mathbf{O}, \quad (2.46)$$

da sich eine Parametervariation nicht auf \underline{x}_0 auswirkt.

Für den üblichen Fall, dass die Identifikation auf l verschiedene Versuchsläufe abgestützt ist, kann die Fischer'sche Matrix der Identifikation aus der Summe der Einzelmatrizen berechnet werden,

$$\hat{\mathbf{F}} = \sum_{i=1}^l \hat{\mathbf{F}}_i \quad (2.47)$$

aus der sich die untere Schranke der zu erwartenden Kovarianz berechnen lässt.

Die Varianzen und Kovarianzen beziehen sich auf die absoluten Parameterwerte. Große Parameter erzeugen somit meist auch große Varianzen. Sollen die Parameter für eine Fehleranalyse gleichermaßen berücksichtigt werden, so muss die Kovarianzmatrix skaliert werden.

Für die Beurteilung der Parameterfehler ist die Angabe der zu erwartenden Mindeststreuung der Parameter hilfreich. Dies kann durch eine Skalierung mit den Parametern selbst erreicht werden.

Für die Schranke der Streuung γ_j des j -ten Parameters von $\hat{\underline{\theta}}$ skaliert man $\hat{\mathbf{F}}$ mit den Parametern.

$$\tilde{\mathbf{F}} = \sum_{k=1}^N \left[\left(\frac{d\hat{g}_k}{d\underline{\hat{\theta}}} \cdot \underline{\Lambda}_{\hat{\theta}} \right)^T \mathbf{Q}_k \left(\frac{d\hat{g}_k}{d\underline{\hat{\theta}}} \cdot \underline{\Lambda}_{\hat{\theta}} \right) \right]_{\hat{\theta}}. \quad (2.48)$$

$$\underline{\Lambda}_{\hat{\theta}} = \begin{pmatrix} \hat{\theta}_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \hat{\theta}_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & \hat{\theta}_m \end{pmatrix} \quad (2.49)$$

Die Matrix $\underline{\Lambda}_{\hat{\theta}}$ ist eine Diagonalmatrix, auf deren Hauptdiagonalen die einzelnen Parameter stehen. Da der Parametervektor $\hat{\underline{\theta}}$ konstant ist, gilt

$$\tilde{\mathbf{F}} = \sum_{k=1}^N \left[\left(\frac{d\hat{g}_k}{d\underline{\hat{\theta}}} \cdot \underline{\Lambda}_{\hat{\theta}} \right)^T \mathbf{Q}_k \left(\frac{d\hat{g}_k}{d\underline{\hat{\theta}}} \cdot \underline{\Lambda}_{\hat{\theta}} \right) \right]_{\hat{\theta}} \quad (2.50)$$

$$= \underline{\Lambda}_{\hat{\theta}} \cdot \hat{\mathbf{F}} \cdot \underline{\Lambda}_{\hat{\theta}}. \quad (2.51)$$

$$\tilde{\mathbf{F}}^{-1} = \underline{\Lambda}_{\hat{\theta}}^{-1} \cdot \hat{\mathbf{F}}^{-1} \cdot \underline{\Lambda}_{\hat{\theta}}^{-1} \quad (2.52)$$

$$= \begin{pmatrix} \tilde{f}_{11} & \tilde{f}_{21} & \cdots & \tilde{f}_{j1} \\ \tilde{f}_{12} & \tilde{f}_{22} & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \tilde{f}_{1j} & \tilde{f}_{2j} & \cdots & \tilde{f}_{jj} \end{pmatrix} \quad (2.53)$$

$\tilde{\mathbf{F}}^{-1}$ ist als die mit den Parameterwerten skalierte untere Schranke der Parameterschätzfehlerkovarianz definiert. Die untere Schranke der Streuung γ_j des j -ten Parameters in Prozent berechnet sich durch

$$\gamma_j = \sqrt{\tilde{f}_{jj}} \cdot 100. \quad (2.54)$$

Ist $\hat{\mathbf{F}}$ nicht regulär, ist die Invertierbarkeit nicht gegeben und das Gütefunktional der Identifikation weist in mindestens einer Linearkombination der Parameter keine Krümmung auf. Es können sich folglich als Ergebnis der PI unendlich viele Parameterkombinationen ergeben, die den gleichen Gütefunktionalwert aufweisen. Das Modell ist dann durch Anpassung der verwendeten Messdaten nicht identifizierbar.

2.3.1 Planung optimaler Experimente für die Identifikation

Die Bereitstellung von experimentellen Daten für die Modellidentifikation ist in der Prozesstechnik im Allgemeinen mit hohem Aufwand und Kosten verbunden. Aus diesem Grund sollten die bereits vorhandenen Informationen über den Prozess, die in Form eines ersten, meist noch sehr ungenau identifizierten Modells vorliegen, zur Planung neuer Prozessläufe verwendet werden.

Auf der Grundlage der zur Identifikation verwendeten Versuchsläufe lässt sich durch Auswertung der Fischer'schen Informationsmatrix der verbleibende zu erwartende Parameterfehler abschätzen. Das Modell und die Modellparameter können in einem nächsten Schritt dafür verwendet werden, neue Versuchsläufe so zu planen, dass diese ein Höchstmaß an Informationen für die nächste Parameteridentifikation bereitstellen [BSSR94], [Maj97], [BBKS00], [Kör02].

Durch die optimale Versuchsplanung (OVP) können folgende Fragen beantwortet werden:

- Mit welcher Anfangsbedingung soll das Experiment beginnen?
- Durch welche Eingangsgrößenverläufe soll das System angeregt werden?
- Was soll gemessen werden?
- Wann soll gemessen werden?
- Wo soll gemessen werden?

Ziel der OVP ist es, Anfangsbedingungen, Stellgrößenverläufe, Messzeitpunkte und Messstellen so zu berechnen, dass nach der Durchführung des Versuches Messdaten zur Verfügung stehen, die sich optimal für die Identifikation eignen.

Im Abschnitt 2.3 ist in Gl. 2.36 eine Matrix hergeleitet worden, mit der sich die Eignung eines Versuchslaufs für die Identifikation bewerten lässt. Durch numerische Optimierung kann auf der Grundlage der approximierten Fischer'schen Informationsmatrix ein neuer Versuchslauf geplant werden.

Zur Formulierung des nichtlinearen optimalen Versuchsplanungsproblems müssen die Eingangsgrößen parametrisiert werden. Bei den Stellgrößenverläufen kann dies durch variable Steuerfunktionen oder abschnittsweise Parametrisierung erfolgen. Für die Eingangsgrößen müssen systemtechnisch relevante Beschränkungen angegeben werden.

Aus Kosten- und Kapazitätsgründen können in den meisten Experimenten nicht beliebig viele Messdaten genommen werden, so dass z. B. der Messzyklus und der Messort bereits feststehen und nicht durch die OVP berechnet werden. Andernfalls können diese durch

den Einsatz der Nichtlinearen-Mixed-Integer-Programmierung festgelegt werden. In [Kör02] finden sich Problemformulierungen, die eine solche Optimierung erlauben.

In vielen Fällen wird die OVP auf das Bestimmen der optimalen Anfangsbedingung und der optimalen Steuerfolge beschränkt.

Gütekriterien der Optimalen Versuchsplanung

Nahezu alle Gütefunktionale der OVP stützen sich auf Auswertungen der approximierten Fischer'schen Informationsmatrix oder der Inversen der Matrix ab [MP89b], [BSSR94], [Kör02]. Durch die Zusammenhänge

$$\det(\tilde{\mathbf{F}}) = \prod_{i=1}^m \lambda_i(\tilde{\mathbf{F}}) \quad (2.55)$$

$$\lambda_i(\tilde{\mathbf{F}}^{-1}) = \frac{1}{\lambda_i(\tilde{\mathbf{F}})}, \quad i = 1..m \quad (2.56)$$

können einige der Gütefunktionale der optimalen Versuchsplanung als Funktion der Fischer'schen Matrix und auch der Inversen der Fischer'schen Matrix dargestellt werden. m ist hierbei die Dimension des Parametervektors. Die häufigsten verwendeten Gütefunktionale sind:

- Das A-Kriterium (Spur-Kriterium)

$$\Phi_A(\tilde{\mathbf{F}}^{-1}) = \text{spur}(\tilde{\mathbf{F}}^{-1}) \quad (2.57)$$

$$= \sum_{i=1}^m \lambda_i(\tilde{\mathbf{F}}^{-1}) \quad (2.58)$$

$$\Phi_A(\tilde{\mathbf{F}}) = \sum_{k=1}^N \frac{1}{\lambda_k(\tilde{\mathbf{F}})} \quad (2.59)$$

bewertet die Genauigkeit der skalierten Varianzen der Parameter im arithmetischen Mittel.

- Das D-Kriterium (Determinanten-Kriterium) lautet

$$\begin{aligned} \Phi_D(\tilde{\mathbf{F}}^{-1}) &= \det(\tilde{\mathbf{F}}^{-1}) \\ \Phi_D(\tilde{\mathbf{F}}) &= \frac{1}{\det(\tilde{\mathbf{F}})}. \end{aligned} \quad (2.60)$$

- Das E-Kriterium (Maximaler-Eigenwert-Kriterium)

$$\Phi_E(\tilde{\mathbf{F}}^{-1}) = \sqrt{\frac{1}{\lambda_{\max}(\tilde{\mathbf{F}}^{-1})}} \quad (2.61)$$

$$\Phi_E(\tilde{\mathbf{F}}) = \sqrt{\frac{1}{\lambda_{\min}(\tilde{\mathbf{F}})}} \quad (2.62)$$

bewertet einen Versuch nach der Streuung der schlechtesten Linearkombination von Einzelparametern.

- Das modifizierte E-Kriterium (Eigenwertverhältnis-Kriterium)

$$\Phi_{E^*}(\tilde{\mathbf{F}}^{-1}) = \frac{\lambda_{\max}(\tilde{\mathbf{F}}^{-1})}{\lambda_{\min}(\tilde{\mathbf{F}}^{-1})} \quad (2.63)$$

$$\Phi_{E^*}(\tilde{\mathbf{F}}) = \frac{\lambda_{\max}(\tilde{\mathbf{F}})}{\lambda_{\min}(\tilde{\mathbf{F}})} \quad (2.64)$$

bewertet einen Versuch durch das Verhältnis zwischen der bestmöglichen und schlechtmöglichsten Linearkombination der Einzelparameter.

- Das M-Kriterium (Konfidenzintervall-Kriterium)

$$\Phi_M(\tilde{\mathbf{F}}^{-1}) = \max(\sqrt{\tilde{f}_{jj}}, \quad j = 1..m) \quad (2.65)$$

\tilde{f}_{jj} sind die Hauptdiagonalelemente von $\tilde{\mathbf{F}}^{-1}$.

Die Bedeutungen dieser Zielfunktionen der OVP lassen sich im Parameterraum veranschaulichen. Hierfür wird eine Taylorentwicklung erster Ordnung des Messvektors $\underline{y}_k^{\text{Modell}} = \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k)$ (Gl. 2.22) in der Nähe des durch die MLE geschätzten Parametervektors $\hat{\underline{\theta}}$ angeschrieben.

Mit $\delta\underline{\theta} = \underline{\theta} - \hat{\underline{\theta}}$ ergibt sich

$$\underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t_k) \approx \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k) + \left. \frac{\partial \underline{g}}{\partial \underline{\theta}} \right|_{\hat{\underline{\theta}}} \cdot \delta\underline{\theta}. \quad (2.66)$$

Das Einsetzen der Approximation in das Gütefunktional der MLE (Gl. 2.12) führt zu

$$\begin{aligned} \Phi_{\text{MLE}}(\underline{\theta}) \approx & \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \left[\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \left(\underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k) + \left. \frac{\partial \underline{g}}{\partial \underline{\theta}} \right|_{\hat{\underline{\theta}}} \cdot \delta\underline{\theta} \right) \right]^T \\ & \cdot \mathbf{C}_k^{-1} \cdot \underbrace{\left[\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \left(\underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k) + \left. \frac{\partial \underline{g}}{\partial \underline{\theta}} \right|_{\hat{\underline{\theta}}} \cdot \delta\underline{\theta} \right) \right]}_{\approx \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k)}. \end{aligned} \quad (2.67)$$

Setzt man für den realen Messwert $\underline{y}_k^{\text{Mess}}$ die bereits angegebene Gl. 2.20

$$\underline{y}_k^{\text{Mess}} = \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}^*, t_k) + \underline{\rho}(t_k) \quad (2.68)$$

ein, so ergibt sich

$$\begin{aligned} \Phi_{\text{MLE}}(\underline{\theta}) \approx & \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \left[\underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}^*, t_k) + \underline{\rho}(t_k) - \left(\underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k) + \left. \frac{\partial \underline{g}}{\partial \underline{\theta}} \right|_{\hat{\underline{\theta}}} \cdot \delta\underline{\theta} \right) \right]^T \\ & \cdot \mathbf{C}_k^{-1} \cdot \left[\underbrace{\underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}^*, t_k) + \underline{\rho}(t_k)}_{\underline{y}_k^{\text{Mess}}} - \underbrace{\left(\underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k) + \left. \frac{\partial \underline{g}}{\partial \underline{\theta}} \right|_{\hat{\underline{\theta}}} \cdot \delta\underline{\theta} \right)}_{\approx \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k)} \right]. \end{aligned} \quad (2.69)$$

Da die durch die Identifikation mit dem WMLE-Funktional gefundenen Parameter $\hat{\underline{\theta}}$ unter den in Abschnitt 2.2 getroffenen Voraussetzungen in der Nähe des wahren Parametervektors $\underline{\theta}^*$ liegen, gilt näherungsweise

$$\underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \hat{\underline{\theta}}, t_k) \approx \underline{g}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, \underline{\theta}^*, t_k). \quad (2.70)$$

Diese Vereinfachung führt zu

$$\Phi_{\text{MLE}}(\underline{\theta}) \approx \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \left(\delta \underline{\theta}^T \cdot \left. \frac{\partial \underline{g}}{\partial \underline{\theta}} \right|_{\hat{\underline{\theta}}}^T \cdot \mathbf{C}_k^{-1} \cdot \left. \frac{\partial \underline{g}}{\partial \underline{\theta}} \right|_{\hat{\underline{\theta}}} \cdot \delta \underline{\theta} \right. \quad (2.71)$$

$$\left. + \underline{\rho}(t_k)^T \cdot \mathbf{C}_k^{-1} \cdot \underline{\rho}(t_k) - 2 \underline{\rho}(t_k)^T \cdot \mathbf{C}_k^{-1} \cdot \left. \frac{\partial \underline{g}}{\partial \underline{\theta}} \right|_{\hat{\underline{\theta}}} \cdot \delta \underline{\theta} \right). \quad (2.72)$$

Der Einfluss des Messrauschens soll nur im Mittel betrachtet werden. Die Anwendung des Erwartungsoperators führt zu

$$E\{\Phi_{\text{MLE}}(\underline{\theta})\} \approx \frac{1}{2} \cdot \delta \underline{\theta}^T \cdot \mathbf{F} \cdot \delta \underline{\theta} + \frac{1}{2} \cdot E \left\{ \sum_{k=1}^N \underline{\rho}(t_k)^T \cdot \mathbf{C}_k^{-1} \cdot \underline{\rho}(t_k) \right\}. \quad (2.73)$$

Der verbleibende Erwartungswert von $\underline{\rho}(t_k)^T \cdot \mathbf{C}_k^{-1} \cdot \underline{\rho}(t_k)$ kann zu

$$E \left\{ \sum_{k=1}^N \underline{\rho}(t_k)^T \cdot \mathbf{C}_k^{-1} \cdot \underline{\rho}(t_k) \right\} = N \cdot l \quad (2.74)$$

vereinfacht werden, da $\underline{\rho}(t_k)$ ein nicht korrelierter, mittelwertfreier, normalverteilter Messfehler ist. l ist die Dimension des Messvektors. Aufgelöst ist in Gl. 2.75 zu erkennen,

$$\begin{aligned} \tilde{\Phi}_{\text{MLE}}(\underline{\theta}) &:= E\{\Phi_{\text{MLE}}(\underline{\theta})\} \\ &= \frac{1}{2} (\delta \underline{\theta}^T \cdot \mathbf{F} \cdot \delta \underline{\theta} + N \cdot l) \\ &= \frac{1}{2} \left((\underline{\theta} - \hat{\underline{\theta}})^T \cdot \mathbf{F} \cdot (\underline{\theta} - \hat{\underline{\theta}}) + N \cdot l \right) \\ &= \frac{1}{2} \left(\underline{\theta}^T \cdot \mathbf{F} \cdot \underline{\theta} - 2 \underline{\theta}^T \cdot \mathbf{F} \cdot \hat{\underline{\theta}} + \hat{\underline{\theta}}^T \cdot \mathbf{F} \cdot \hat{\underline{\theta}} + N \cdot l \right) \end{aligned} \quad (2.75)$$

dass sich auch im Optimum für $\delta \underline{\theta} = 0$ ein zu erwartender Gütefunktionalwert $\tilde{\Phi}_{\text{MLE, Optimum}}$ größer als Null einstellt.

Für kleine Abweichungen aus dem Optimum ergibt sich $\tilde{\Phi}_{\text{MLE}} > \tilde{\Phi}_{\text{MLE, Optimum}}$. Als Lösungsmenge für einen konstanten Gütefunktionalwert $\tilde{\Phi}_{\text{MLE}} > \tilde{\Phi}_{\text{MLE, Optimum}}$ ergeben sich unendlich viele Parameterkombinationen die eine Ellipsoidfunktion im R^m beschreiben (siehe Gl. 2.75). Die Länge der m Hauptachsen beträgt

$$\sqrt{\frac{2 \cdot \tilde{\Phi}_{\text{MLE}}}{\lambda_i(\mathbf{F})}} = \sqrt{2 \cdot \tilde{\Phi}_{\text{MLE}} \cdot \lambda_i(\mathbf{F}^{-1})}, \quad i = 1 \dots m. \quad (2.76)$$

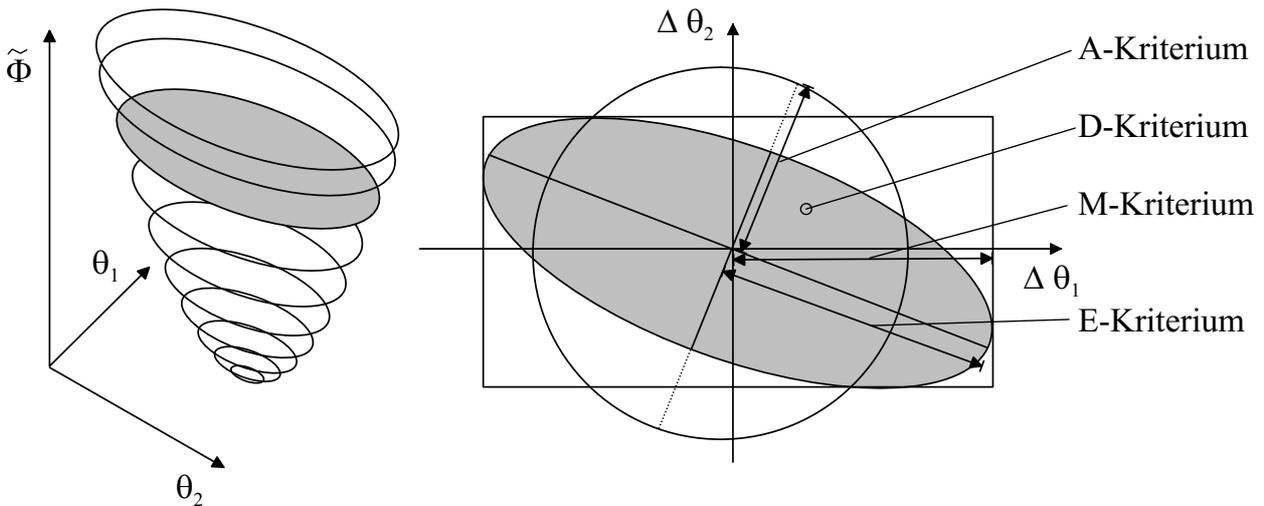


Bild 2.3: Konfidenzellipsoid Schnittfläche grau [Kör02]. Beispiel eines Modelles mit $m = 2$ Parametern.

Die Güte der Identifikation kann anhand der Schnittflächenform (siehe Bild 2.3) anschaulich dargestellt werden. Sind die Achsen des m -dimensionalen Ellipsoids kurz, liegen alle möglichen Parameterkombinationen mit geringer Streuung nahe beieinander. Sind einige der Achsen lang, sind die Parameterkombinationen, die die Lösung des konstanten Gütefunktionalwerts ergeben, auf einen großen Parameterbereich verteilt.

Das E-Kriterium beschreibt die Güte der Identifikation über die Länge der längsten Halbachse des Schnittellipsoids. Da der Ellipsoid meist nicht in den Parameterachsen vorliegt, wird bei Minimierung des E-Kriteriums die schlechteste Linearkombination von Parametern vermindert, was im Allgemeinen zum Angleichen der Achsenlängen führt. Das modifizierte E-Kriterium beschreibt das Verhältnis der längsten zur kürzesten Parameterachse in der Figur. Im Idealfall sind alle Achsen gleich lang und alle Eigenwerte von $\tilde{\mathbf{F}}^{-1}$ gleich groß. Das D-Kriterium ist durch das Produkt der Quadrate der Hauptachsenlängen ein Maß für den Flächen- bzw. Rauminhalt des Ellipsoids. Das A-Kriterium beschreibt die Güte über das quadratische Mittel der Achsenlängen. Es ist im Bild 2.3 durch den Radius des Kreises, der den Mittelwert der beiden eingezeichneten Parameterachsen aufweist, dargestellt. Das M-Kriterium beschreibt die Güte der Identifikation durch die Streuung des am schlechtesten identifizierten Parameters. Da der Ellipsoid im Allgemeinen nicht in den Hauptachsen liegt, ist die Streuung durch das Rechteck, in dem die Ellipse eingeschrieben ist, dargestellt.

Alle Gütefunktionale sollten auf die skalierte beziehungsweise inverse skalierte Fischer'sche Matrix angewendet werden, da sonst durch die OVP bevorzugt Experimente geplant werden, die die Identifikationsgüte der betragsmäßig großen Parameter verbessern.

2.3.2 Kombinierte Parameteranalyse und Parameterschätzung bei der Identifikation

Wird eine Modellidentifikation durch die Berechnung des zu erwartenden Parameterfehlers überprüft, empfiehlt sich hierfür die kombinierte Parameteranalyse und -schätzung.

Ausgangspunkt ist die vorläufige Parameteridentifikation unter Verwendung der Messdaten der ersten, initialen Experimente. Durch das in Abschnitt 2.3 beschriebene Verfahren wird die mit den Parameterwerten skalierte, approximierete Fischer'sche Informationsmatrix der vorliegenden Versuchsdaten berechnet. Zeigt die Auswertung der zu erwartenden Streuungen nach Gl. 2.54, dass noch zu starke Parameterfehler vorhanden sind, wird durch Minimierung eines der in Abschnitt 2.3.1 beschriebenen Gütefunktionale ein neuer, die vorhandenen Messinformationen optimal ergänzender Prozesslauf geplant.

Das geplante Experiment wird an der Anlage realisiert und die Messdaten werden erfasst. Auf der Grundlage aller vorhandenen Experimente werden dann die Modellparameter neu identifiziert. Da sich die Parameterwerte hierdurch verschieben, müssen die Approximationen der Fischer'schen Matrix der vorhandenen Versuchsdaten neu berechnet werden.

Ist die zu erwartende Streuung noch nicht zufriedenstellend, wird ein weiteres Experiment geplant, realisiert und den Identifikationsdaten hinzugefügt. Dieser iterative Prozess kann abgebrochen werden, wenn die zu erwartende Streuung der Parameter hinreichend klein ist und die Modellprädiktion vor der Neuidentifikation gute Übereinstimmungen mit den Messdaten des aktuell realisierten Experiments aufweist.

Die Messdaten des aktuellen optimalen Experiments stellen in diesem Moment einen optimalen Validierungsdatensatz dar, da dieser die optimale Anregung für das System enthält, um die verbliebenen Parameterunsicherheiten optimal anhand der Zustandsverläufe der Simulation aufzuzeigen.

2.4 Planung optimaler Prozesstrajektorien

Die einfachsten, modellbasierten Prozessführungskonzepte basieren auf der unregelmäßigten Steuerung entlang einer offline geplanten Trajektorie. Klassische modellgestützte Regler verwenden diese Offline-Trajektorie (TP) als Vorgabe, der das System trotz Störungen und Modellunsicherheiten durch die Regelung möglichst exakt folgen soll.

Die Aufgabe der Trajektorienoptimierung ist es, die Anfangsbedingungen \underline{x}_0 , die Eingangsgrößen \mathbf{U} und die Prozesslaufzeit t_{end} des Systems zu finden, die die Zielfunktion der Trajektorienplanung $\Phi_{\text{TP}}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, t_{\text{end}})$ maximieren. Das Ergebnis der Planung muss die pro-

zessrelevanten Systembeschränkungen der Zustands-, Mess- und Stellgrößen einhalten, so dass es sich im Allgemeinen um ein beschränktes Optimierungsproblem handelt.

Für nichtlineare Modelle eignet sich u.a. die Anwendung eines direkten Schießverfahrens zur Bestimmung der optimalen Prozesstrajektorie, das auch für nicht vollständig steuerbare Systeme geeignet ist [Wal96], [Büd04]. Eine einfache Aussage über die Wirtschaftlichkeit eines Batch- und Fed-Batch-Prozesses ist durch die Bildung des Quotienten aus Produktertrag (E) und anfallenden variablen Kosten (K) (z. B. Betriebs- und Rüstkosten) möglich.

$$\Phi_{\text{TP}}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, t_{\text{end}}) = \frac{E_{\text{Produkte}}}{K_{\text{Edukte}} + K_{\text{Betrieb}} + K_{\text{Rüsten}}} \quad (2.77)$$

$$\underline{l}_{\text{Bound}} \leq \underline{\psi}(\underline{x}, \underline{y}, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t) \leq \underline{u}_{\text{Bound}} \quad (2.78)$$

Das in Gl. 2.77 angegebene Gütefunktional zur TP setzt sich aus dem optimalen Kosten-Nutzen-Verhältnis im wirtschaftlichen Sinn zusammen. Die Gleichung 2.78 gibt die Beschränkungen wieder, die bei der Trajektorienplanung beachtet werden müssen. Andere Wirtschaftlichkeitsdefinitionen und Gütefunktionale der Trajektorienoptimierung werden in den Arbeiten [Wal96], [Maj97] oder [Büd04] beschrieben.

Auf die Betrachtung der Rüst- und Betriebskosten kann verzichtet werden, wenn die Prozesslaufzeit durch anderweitige Prozessbeschränkungen festgelegt ist. Die Eduktkosten K_{Edukte} berechnen sich aus den Eduktmengen, die für den Prozesstart und die Zufütterung benötigt werden.

In vielen Fällen können bei der Herstellung von hochpreisigen Produkten die Kosten für den Edukteinsatz vernachlässigt werden [HKK02]. Aus Gl. 2.77 ergibt sich bei konstanten Kosten die Zielfunktion

$$\Phi_{\text{TP}}(\underline{x}_0, \mathbf{U}, t_{\text{end}}) = E_{\text{Produkte}} \quad (2.79)$$

$$\underline{l}_{\text{Bound}} \leq \underline{\psi}(\underline{x}, \underline{y}, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t) \leq \underline{u}_{\text{Bound}}$$

Die Lösung des beschränkten Maximierungsproblems liefert die optimale Anfangsbedingung \underline{x}_0 , die Menge der Stellgrößen \mathbf{U} und Prozesslaufzeit t_{end} , die als Modellsimulation einen optimal produzierenden Prozess erwarten lassen.

2.4.1 Parametrisierung der Steuerfunktion

Für die numerische Optimierung der Prozesstrajektorie müssen die Eingangsgrößen \mathbf{U} als zeitlicher Verlauf der Steuerfunktion $\underline{u}(t)$ parametrisiert werden. Einerseits haben viele Parameter in der Steuerfolge einen hohen numerischen Aufwand für die Trajektorienplanung zur

Folge. Andererseits kann eine zu einfache Parametrisierung die maximal mögliche Ausbeute des Prozesses verringern.

In den Arbeiten von [Wal96] und [WKG97] werden mathematische Beschreibungen für die Parameter \underline{u}_i und Stützstellen t_i einer treppenförmigen und polygonen Steuerfunktion angegeben.

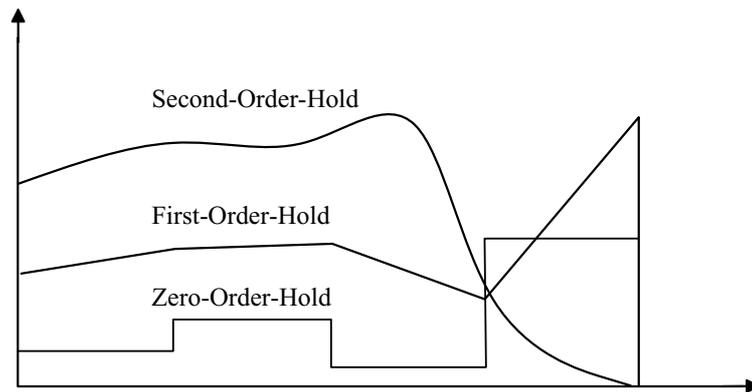


Bild 2.4: Parametrisierungen der Steuerfunktion

Bei der Treppenfunktion treten Unstetigkeitsstellen im Funktionsverlauf auf, die bei der numerischen Lösung des Differentialgleichungssystems gesondert behandelt werden müssen. Der Löser ist an den Intervallgrenzen $[t_i, t_{i+1})$ zu stoppen, die Stellgröße umzuschalten und der Lösungsalgorithmus ist erneut zu starten. Innerhalb des Zeitintervalls wird das Differentialgleichungssystem mit dem konstanten Stellvektor \underline{u}_i hochgerechnet. Für $\underline{u}(t)$ gilt

$$\underline{u}(t) = \begin{cases} \underline{u}_0 & \text{für } t_0 \leq t < t_1 \\ \vdots & \vdots \\ \underline{u}_i & \text{für } t_i \leq t < t_{i+1} \\ \vdots & \vdots \\ \underline{u}_{N-1} & \text{für } t_{N-1} \leq t < t_{\text{end}}. \end{cases} \quad (2.80)$$

Im Zeitintervall $[t_i, t_{i+1})$ ist der Wert $u(t)$ konstant. Der numerische Optimierer kann die Startbedingung \underline{x}_0 , die Werte im Stellvektor \underline{u}_i und die Umschaltzeitpunkte t_i so verändern, dass sich ein Maximum des Gütefunktional der Trajektorienplanung (Gl. 2.79) ergibt.

Die mathematische Beschreibung einer First-Order-Hold Steuertrajektorie führt zu

$$\underline{u}(t) = \begin{cases} \underline{u}_0 + \frac{\underline{u}_1 - \underline{u}_0}{t_1 - t_0} \cdot (t - t_0) & \text{für } t_0 \leq t < t_1 \\ \vdots & \vdots \\ \underline{u}_i + \frac{\underline{u}_{i+1} - \underline{u}_i}{t_{i+1} - t_i} \cdot (t - t_i) & \text{für } t_i \leq t < t_{i+1} \\ \vdots & \vdots \\ \underline{u}_{N-1} + \frac{\underline{u}_N - \underline{u}_{N-1}}{t_N - t_{N-1}} \cdot (t - t_{N-1}) & \text{für } t_{N-1} \leq t < t_{\text{end}}. \end{cases} \quad (2.81)$$

Genau wie für den Polygonzug der Zero-Order-Hold Steuertrajektorie (siehe Bild 2.4) ergeben sich als Optimierungsvariablen die Parameter u_i und die Umschaltzeitpunkte t_i . Die praktische Umsetzung kann durch die Aufnahme der zu optimierenden Steigungen \dot{u}_i als erweiterter Systemzustand realisiert werden. Als neues Differentialgleichungssystem ergibt sich

$$\begin{pmatrix} \dot{\underline{x}} \\ \dot{\underline{u}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \underline{f}(t, \underline{x}, \underline{\theta}, \underline{u}) \\ \underline{u}_{\text{Steigung}} \end{pmatrix}, \quad \begin{matrix} \underline{x}(t=0) = \underline{x}_0 \\ \underline{u}(t=0) = \underline{u}_0. \end{matrix} \quad (2.82)$$

$$\underline{u}_{\text{Steigung}}(t) = \begin{cases} \dot{\underline{u}}_1 = \frac{\underline{u}_1 - \underline{u}_0}{t_1 - t_0} & \text{für } t_0 \leq t < t_1 \\ \vdots & \vdots \\ \dot{\underline{u}}_{i+1} = \frac{\underline{u}_{i+1} - \underline{u}_i}{t_{i+1} - t_i} & \text{für } t_i \leq t < t_{i+1} \\ \vdots & \vdots \\ \dot{\underline{u}}_N = \frac{\underline{u}_N - \underline{u}_{N-1}}{t_N - t_{N-1}} & \text{für } t_{N-1} \leq t < t_{\text{end}} \end{cases} \quad (2.83)$$

Bei der Lösung des erweiterten Differentialgleichungssystems werden die vorgegebenen Steigungen \dot{u}_i integriert und gehen als \underline{u} in die Lösung des ursprünglichen Differentialgleichungssystems $\dot{\underline{x}} = \underline{f}(t, \underline{x}, \underline{\theta}, \underline{u})$ ein. Als Optimierungsvariablen ergeben sich dann die Steigungen der Stellgrößen \dot{u}_i , der Startpunkt \underline{u}_0 und die Umschaltzeitpunkte t_i . Stellgrößenbeschränkungen gehen in Gl. 2.82 in Zustandsbeschränkungen des erweiterten Zustandes über.

Die praktische Umsetzung einer Second-Order-Hold-Steuertrajektorie kann analog durch eine zweifache Aufnahme als erweiterter Systemzustand erfolgen.

$$\begin{pmatrix} \dot{\underline{x}} \\ \dot{\underline{u}} \\ \dot{\underline{u}}_{\text{Steigung}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \underline{f}(t, \underline{x}, \underline{\theta}, \underline{u}) \\ \underline{u}_{\text{Steigung}} \\ \underline{u}_{\text{Krümmung}} \end{pmatrix}, \quad \begin{matrix} \underline{x}(t=0) = \underline{x}_0 \\ \underline{u}(t=0) = \underline{u}_0 \\ \underline{u}_{\text{Steigung}}(t=0) = \underline{0} \end{matrix} \quad (2.84)$$

$$\underline{u}_{\text{Krümmung}}(t) = \begin{cases} \ddot{\underline{u}}_1 & \text{für } t_0 \leq t < t_1 \\ \vdots & \vdots \\ \ddot{\underline{u}}_i & \text{für } t_i \leq t < t_{i+1} \\ \vdots & \vdots \\ \ddot{\underline{u}}_N & \text{für } t_{N-1} \leq t < t_{\text{end}} \end{cases} \quad (2.85)$$

Als Optimierungsvariablen werden die abschnittsweise konstanten Krümmungen des Steuerungsverlaufs $\underline{\ddot{u}}_i$ und die Wende(zeit)punkte t_i vom Optimierer variiert. Dies hat für die numerische Lösung des Differentialgleichungssystems den Vorteil, dass der Systemverlauf an jeder Stelle stetig und stetig differenzierbar ist.

Als Steuerfunktionen können analog Gl. 2.84 und Gl. 2.85 auch noch höhere Splines und andere parametrische Funktionen verwendet werden.

2.5 Zustandsschätzung

Während eines Prozesslaufs weicht der Zustandsverlauf meist aufgrund von Störungen und verbliebenen Modellunsicherheiten von der zuvor berechneten Trajektorie ab. Da die Modellzustände im Online-Betrieb meist nicht gemessen werden können, muss durch ein Zustandsschätzverfahren aus online verfügbaren Messgrößen auf die nicht messbaren Zustandsgrößen geschlossen werden. Dies kann nur dann gelingen, wenn die Messgrößen genügend Informationen bereitstellen, um aus dem Messgrößenverlauf eindeutig auf die Zustandsgrößen zu schließen.

Für lineare und für spezielle nichtlineare Systeme kann die Eigenschaft der Beobachtbarkeit durch eine Beobachtbarkeitsanalyse überprüft werden. Für ein lineares System der Form

$$\dot{\underline{x}}(t) = \mathbf{A} \underline{x}(t) + \mathbf{B} \underline{u}(t), \quad \underline{x}(t=0) = \underline{x}_0 \quad (2.86)$$

$$\underline{y}(t) = \mathbf{C} \underline{x}(t) + \mathbf{D} \underline{u}(t) \quad (2.87)$$

kann die Beobachtbarkeit durch die Überprüfung des Ranges der Beobachtbarkeitsmatrix \mathbf{Q}_B erfolgen [Kal60].

$$\text{rang}(\mathbf{Q}_B) = \text{rang} \begin{pmatrix} \mathbf{C} \\ \mathbf{C} \mathbf{A} \\ \mathbf{C} \mathbf{A}^2 \\ \vdots \\ \mathbf{C} \mathbf{A}^{n-1} \end{pmatrix} = \text{maximal} \quad (2.88)$$

Definition 1: Ein Zustand \underline{x}_0 heißt beobachtbar, wenn \underline{x}_0 bei bekannten Systemeingangsgrößen $\underline{u}(t)$ eindeutig aus der Kenntnis des Systemausgangs $\underline{y}(t)$ in einem endlichen Zeitintervall $t \in [0, t_m]$ bestimmt werden kann [Zei77].

Dies bedeutet, dass über dynamische Kopplungen die Zustandsgrößen unterscheidbar in die Messgrößen eingehen. In [Ges01] und [Gru95] werden noch weitere Möglichkeiten zur

Überprüfung der Beobachtbarkeit von linearen Systemen angegeben. Es werden Verfahren hergeleitet, die zusätzlich beschreiben, wie gut ein System durch eine Messung beobachtbar ist.

Die Überprüfung der Beobachtbarkeit von nichtlinearen Systemen ist nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich. Im folgenden Abschnitt werden nichtlineare, zeitinvariante Systeme der Form

$$\dot{\underline{x}}(t) = \underline{f}(\underline{x}(t), \underline{u}(t), \underline{\theta}, t) + \underline{\xi}(t) \quad (2.89)$$

$$\begin{aligned} \underline{x}(t=0) &= \underline{x}_0^* + \underline{\xi}(t=0), & \underline{x}(t) \in R^n \\ \underline{y}(t) &= \underline{h}(\underline{x}(t), \underline{u}(t), \underline{\theta}) + \underline{\rho}(t) \end{aligned} \quad (2.90)$$

betrachtet. Die stochastischen Größen $\underline{\xi}(t)$ und $\underline{\rho}(t)$ sind mittelwertfreie, nicht korrelierte, normalverteilte Störgrößen. Für nichtlineare Systeme kann die Beobachtbarkeit in globale und lokale Beobachtbarkeit (Arbeitspunktbeobachtbarkeit) unterschieden werden.

Definition 2: Ein nichtlineares System der Form Gl. 2.89 heißt global beobachtbar, wenn alle Anfangszustände $\underline{x}_0 \in X_0$ beobachtbar sind. X_0 stellt die Menge aller möglichen Startvektoren des Systems dar [Zei77].

Eine Aussage zur globalen Beobachtbarkeit während des gesamten Prozesses ist nur mit funktionsanalytischen Methoden möglich. Beschreibungen für spezielle nichtlineare Systeme finden sich z. B. in [Bir92] und [GK01]. Die Analyse erfolgt anhand einer aufzustellenden Beobachtbarkeitsabbildung. Eine Voraussetzung hierfür ist, dass das betrachtete System hinreichend oft differenzierbar ist. Für die Ausgangsgröße des Systems wird eine Taylorentwicklung angeschrieben.

$$\underline{y}(t) = \underline{y}(0) + t \cdot \underline{\dot{y}}(0) + \frac{t^2}{2} \underline{\ddot{y}}(0) + \dots + \frac{t^{n-1}}{(n-1)} \underline{\overset{(n-1)}{y}}(0) + \dots \quad (2.91)$$

Die in Gl. 2.91 auftretenden Zeitableitungen der Ausgangsgröße $\underline{y}(t)$ werden durch Einsetzen des deterministischen Teils der Systemgleichungen Gl. 2.89 bestimmt. Als erste Ableitungen ergeben sich:

$$\begin{aligned} \underline{\dot{y}} &= \frac{\partial \underline{h}(\underline{x})}{\partial \underline{x}} \underline{f}(\underline{x}, \underline{u}) := \underline{h}_1(\underline{x}, \underline{u}) \\ \underline{\ddot{y}} &= \frac{\partial \underline{h}_1(\underline{x}, \underline{u})}{\partial \underline{x}} \underline{f}(\underline{x}, \underline{u}) + \frac{\partial \underline{h}_1(\underline{x}, \underline{u})}{\partial \underline{u}} \underline{\dot{u}} := \underline{h}_2(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\dot{u}}) \\ \underline{\overset{(3)}{y}} &= \frac{\partial \underline{h}_2(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\dot{u}})}{\partial \underline{x}} \underline{f}(\underline{x}, \underline{u}) + \frac{\partial \underline{h}_2(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\dot{u}})}{\partial \underline{u}} \underline{\dot{u}} + \frac{\partial \underline{h}_2(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\dot{u}})}{\partial \underline{\dot{u}}} \underline{\ddot{u}} := \underline{h}_3(\underline{x}, \underline{u}, \underline{\dot{u}}, \underline{\ddot{u}}) \\ &\vdots \end{aligned} \quad (2.92)$$

Für ein System mit $m > 1$ Ausgangsgrößen wird die Beobachtbarkeitsabbildung des Systems aus den Beobachtbarkeitsabbildungen der einzelnen Messgrößen zusammengesetzt.

Die Anzahl der aufzustellenden Ableitungen in Gl. 2.91 ist für nichtlineare Systeme nicht festgelegt [Bir92].

Die Beobachtbarkeitsabbildung stellt den gesuchten Zusammenhang zwischen den Zeitableitungen der Ausgangsgrößen und den Zustandsgrößen dar. Meist handelt es sich hierbei um ein überbestimmtes, nichtlineares Gleichungssystem, für das die eindeutige Umkehrbarkeit geprüft werden muss. Wenn es sich um ein solches überbestimmtes Gleichungssystem handelt, kann die Überprüfung der eindeutigen Umkehrbarkeit an einer in der Dimension verringerten Auswahlabbildung erfolgen. Da die Analyse der Umkehrbarkeit von nichtlinearen Gleichungssystemen nicht trivial ist, schlägt [Bir92] eine Methode vor, um die Auswahlabbildung besonders geeignet aus der Beobachtbarkeitsabbildung zu selektieren.

In der Praxis ist das Auffinden einer eindeutig umkehrbaren Auswahlabbildung nur selten möglich. Gerade bei nichtlinearen Differentialgleichungssystemen mit hoher Ordnung n ist das Einsetzen der Systemgleichungen 2.89 in die taylorentwickelte Ausgangsgleichung (Gl. 2.91) aus Rechenkapazitätsgründen nicht möglich.

In Arbeiten von [Bir92], [Gru95] und [Ges01] wird vorgeschlagen, die lokale Beobachtbarkeit von Systemen an zeitinvarianten Arbeitspunkten analog zu Gl. 2.88 zu überprüfen. Für \mathbf{A} wird die Jakobimatrix des Systems und für \mathbf{H} die Jakobimatrix der Messgleichung, die jeweils am aktuellen Punkt \underline{x} ausgewertet werden, eingesetzt.

$$\text{rang} \begin{pmatrix} \mathbf{H} \\ \mathbf{H} \mathbf{A} \\ \mathbf{H} \mathbf{A}^2 \\ \vdots \\ \mathbf{H} \mathbf{A}^{n-1} \end{pmatrix} = \text{maximal} \quad (2.93)$$

$$\mathbf{H} = \begin{pmatrix} \frac{dh_1}{dx_1} & \frac{dh_1}{dx_2} & \cdots & \frac{dh_1}{dx_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{dh_n}{dx_1} & \frac{dh_n}{dx_2} & \cdots & \frac{dh_n}{dx_n} \end{pmatrix}_{\underline{x}} ; \quad \mathbf{A} = \begin{pmatrix} \frac{df_1}{dx_1} & \frac{df_1}{dx_2} & \cdots & \frac{df_1}{dx_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{df_n}{dx_1} & \frac{df_n}{dx_2} & \cdots & \frac{df_n}{dx_n} \end{pmatrix}_{\underline{x}} \quad (2.94)$$

Definition 3: Eine nichtlineare Funktion der Form Gl. 2.89 heißt lokal beobachtbar in einem Zustandsraumpunkt $\underline{x}_1 \in X_0$, wenn alle Anfangszustände \underline{x}_0 in einer Umgebung um \underline{x}_1 beobachtbar sind [Zei77].

Wird die Dynamikmatrix \mathbf{A} des Systems durch die Jakobimatrix des Systems ersetzt, handelt es sich um eine Approximation erster Ordnung, die $(n - 1)$ mal potenziert wird (siehe Gl. 2.93). Hierdurch potenziert sich auch der Fehler der Approximation.

Nach Hautus [ABQ⁺99] ist die Überprüfung der lokalen Beobachtbarkeit auch durch die

Berechnung von

$$\text{rang} \begin{pmatrix} \lambda_i \mathbf{I} - \mathbf{A} \\ \mathbf{H} \end{pmatrix} = \text{maximal} , \text{ mit } i = 1 \dots n \quad (2.95)$$

möglich. Für jeden der n Eigenwerte der Jakobimatrix \mathbf{A} muss überprüft werden, ob der oben angegebene Ausdruck den Rang n besitzt.

Für den dynamischen Betrieb von Prozessen im Rahmen von Batch- und Fed-Batch Ansätzen muss, streng genommen, die globale Beobachtbarkeit überprüft werden. Wenn dies für nichtlineare Modelle durch funktionsanalytische Methoden nicht möglich ist, kann, wie von [HS72] vorgeschlagen, die Analyse der lokalen Beobachtbarkeit des um die gewünschte Trajektorie linearisierten Ersatzmodells für die Beobachtbarkeit des nichtlinearen Systems Hinweise geben.

Im Gegensatz zu linearen Systemen verändern sich die Eigenwerte der Jakobimatrix des linearisierten, nichtlinearen Modells in Abhängigkeit vom Systemzustand. Die Eigenwerte und Eigenvektoren der am aktuellen Punkt \underline{x} ausgewerteten Jakobimatrix beinhalten als Approximation nicht die gesamte dynamische Information über die Kopplungen der Systemgleichungen untereinander. Durch die Näherung erster Ordnung können in der nichtlinearen Beschreibung vorhandene Wechselwirkungen bei Betrachtung der linearisierten Form verloren gehen.

Wird das System um eine Trajektorie oder in einem gewünschten Phasenraum linearisiert, kann die Überprüfung nach Hautus (siehe Gl. 2.95) Hinweise auf die Beobachtbarkeit des nichtlinearen Systems geben. Da die Kopplungen durch die Linearisierung vereinfacht dargestellt werden, liegt die Vermutung nahe, dass bei gegebener Beobachtbarkeit des linearisierten Systems das stärker verkoppelte nichtlineare System auch lokal beobachtbar ist.

Für den Fall, dass nur die instabilen und grenzstabilen Eigenwerte eines Systems beobachtbar sind, wird das System schwach beobachtbar genannt. Instabile Eigenwerte haben positive Vorzeichen und beschreiben Systembewegungen, die mit der Zeit exponentiell ansteigen. Nulleigenwerte beschreiben ungedämpfte Eigenbewegungen. Die asymptotisch stabilen Eigenwerte eines Systems gehören zu Eigenbewegungen, die mit der Zeit abklingen. Ein Fehler bei der Beobachtung dieser Eigendynamiken wird sich infolgedessen mit der Zeit abschwächen. Der Einfluss aller Eigenwerte auf die Gesamtbewegung des Systems wird auch von den Vorfaktoren der Lösung der linearisierten Modellgleichung bestimmt. Aus diesem Grund ist bei schwacher Beobachtbarkeit besondere Vorsicht geboten, da eine nicht beobachtbare stabile Eigenbewegung aufgrund eines großen Vorfaktors die Gesamtdynamik wesentlich beeinflussen kann.

Auch wenn die mathematischen Bedingungen für die Beobachtbarkeit eines Systems ge-

geben sind, kann der Fall eintreten, dass ein System praktisch nicht beobachtbar ist. Dies ist dann möglich, wenn die Systemzustände zwar unterscheidbar in die Messgrößen eingehen, die zufälligen Messfehler aber so groß sind, dass diese Unterscheidbarkeit praktisch für die Zustandsschätzung nicht genutzt werden kann.

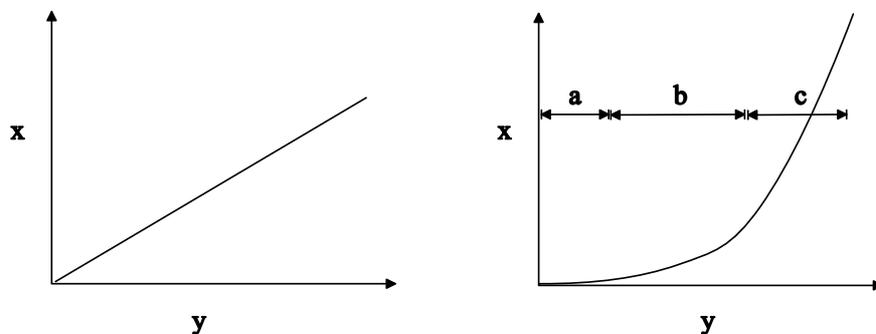


Bild 2.5: Skizze zur praktischen Beobachtbarkeit

In Bild 2.5 ist der funktionelle Zusammenhang zwischen einer Messgröße y und einem Zustand x für ein lineares und ein nichtlineares System aufgetragen. Im linken linearen System hat die Messgröße im gesamten skizzierten Zustandsraumbereich die gleiche konstante Sensitivität bezüglich des Zustandes. Beim rechten nichtlinearen System tritt trotz eindeutiger Umkehrbarkeit der Fall ein, dass die Sensitivität der Messung y bezüglich des Zustandes x so groß ist, dass praktisch aus wenigen verrauschten Messungen nicht auf den Zustand geschlossen werden kann. Im Bereich c) wird deutlich, dass die zufällige Variation der Messgröße aufgrund kleiner Messfehler stark in eine fehlerhafte Schätzung eingeht. Im Bereich b) stellt sich eine gute praktische Beobachtbarkeit ein, bis die Messung im Bereich a) sehr genau auf den Zustand schließen lässt.

Die Aussagen zur globalen und lokalen Beobachtbarkeit sind reine Modelleigenschaften, in die die Qualität der Messung und die Sensitivität der Beobachtbarkeitsabbildung nicht eingeht. Aus diesem Grund sollte immer zusätzlich die praktische Beobachtbarkeit im Rahmen von Simulationsstudien unter realistischen Messbedingungen überprüft werden.

2.5.1 Das Extended-Kalman-Filter (EKF)

Ausgangspunkt für nichtlineare Beobachter ist der von Luenberger entwickelte Zustandsbeobachter [Lue64]. Die Arbeiten von Kalman [Kal60], [KB61] beziehen stochastische Messfehler und Störungen in die Zustandsbeobachtung mit ein und bilden die Grundlage der in den folgenden Jahren entwickelten Kalman-Filter für nichtlineare Systeme.

Die Gleichungen für das Extended-Kalman-Filter (EKF), die auch die Grundlage des

Constrained-EKF (CEKF) und der Moving-Horizon-State-Estimation (MHSE) bilden, sollen im Folgenden beschrieben werden [ABQ⁺99], [GK01]. Den Herleitungen liegt das schon beschriebene stochastische Systemmodell

$$\dot{\underline{x}}(t) = \underline{f}(\underline{x}(t), \underline{u}(t), \underline{\theta}, t) + \underline{\dot{\xi}}(t) \quad (2.96)$$

$$\underline{x}(t=0) = \underline{x}_0^* + \underline{\xi}(t=0), \quad \underline{x}(t) \in R^n$$

$$\underline{y}(t) = \underline{h}(\underline{x}(t), \underline{u}(t), \underline{\theta}) + \underline{\rho}(t) \quad (2.97)$$

zugrunde. Für ein kontinuierliches System, das zu diskreten Zeitpunkten gemessen wird, können folgende Definitionen

$$\underline{x}_k := \underline{x}(t_k); \quad \underline{x}_0 = \underline{x}_0^* + \underline{\xi}_{-1} \quad (2.98)$$

$$\underline{x}_k = \underline{x}_{k-1} + \int_{t_{k-1}}^{t_k} \left(\underline{f}(\underline{x}(t), \underline{u}(t), \underline{\theta}, t) + \underline{\dot{\xi}}(t) \right) dt \quad (2.99)$$

$$= \underline{x}_{k-1} + \int_{t_{k-1}}^{t_k} \left(\underline{f}(\underline{x}(t), \underline{u}(t), \underline{\theta}, t) \right) dt + \underline{\xi}_{k-1} \quad (2.100)$$

$$\underline{y}_k := \underline{y}(t_k) \quad (2.101)$$

$$= \underline{h}(\underline{x}_k, \underline{u}_k, \underline{\theta}) + \underline{\rho}_k \quad (2.102)$$

eingeführt werden. \underline{x}_k ist der Systemzustand zum Zeitpunkt t_k . \underline{x}_0 ist der durch die zufällige Größe $\underline{\xi}_{-1}$ gestörte Anfangszustand des Systems. Der aktuelle Systemzustand \underline{x}_k zum Zeitpunkt t_k kann durch Addition der Integration der Systemgleichungen im Intervall t_{k-1} bis t_k zum Systemzustand \underline{x}_{k-1} berechnet werden (Gl. 2.99). Als vereinfachte Darstellung kann der Ausdruck in Gl. 2.100 angegeben werden, bei dem die Integration von $\underline{\xi}(t)$ in den diskreten Rauschwert $\underline{\xi}_{k-1}$ übergegangen ist. Der Index $(k-1)$ veranschaulicht, dass es sich um die Integration des stochastischen Rauschens vom zurückliegenden Zeitintervall t_{k-1} bis t_k handelt. Für die diskreten stochastischen Anteile gilt

$$E\{\underline{\xi}_k\} = \underline{0} \quad (2.103)$$

$$E\{\underline{\xi}_{-1} \underline{\xi}_{-1}^T\} = \mathbf{P}_0 \quad (2.104)$$

$$E\{\underline{\rho}_k\} = \underline{0} \quad (2.105)$$

$$E\{\underline{\rho}_k \underline{\rho}_k^T\} = \mathbf{R}_k \quad (2.106)$$

$$E\{\underline{\xi}_k \underline{\xi}_k^T\} = \mathbf{Q} \cdot \delta(0), \quad (2.107)$$

da $\underline{\xi}(t)$ und $\underline{\rho}(t)$ als zufällige nicht korrelierte und mittelwertfreie Störgrößen angenommen werden. \mathbf{P}_0 stellt die Kovarianzmatrix des Fehleranteils des Anfangszustandes dar. Analog ist \mathbf{R}_k die Kovarianzmatrix des Messfehlers der Messungen zum Zeitpunkt t_k und \mathbf{Q} die Spektraldichtematrix des Systemrauschens.

Bei einem kontinuierlich definierten System mit diskreten Messereignissen zu den Zeitpunkten t_k kann die Zustandsschätzung in zwei Phasen aufgeteilt werden.

Das Time Update $t_{k-1} < t < t_k$

Innerhalb des Zeitintervalls $t_{k-1} < t < t_k$, in dem keine Messinformationen vorliegen, wird ein sogenanntes Time Update durchgeführt. Der zu erwartende Zustand $\underline{x}_k^{(-)}$ zum Zeitpunkt t_k wird durch Integration des deterministischen Teils der Systemgleichungen berechnet.

$$\dot{\underline{x}}(t) = \underline{f}(\underline{x}(t), \underline{u}(t), \underline{\theta}, t), \quad \underline{x}(t_{k-1}) = \underline{x}_{k-1}^{(+)} \quad (2.108)$$

$$\underline{x}_k^{(-)} = \underline{x}_{k-1}^{+} + \int_{t_{k-1}}^{t_k} \underbrace{\underline{f}(\underline{x}(t), \underline{u}(t), \underline{\theta}, t)}_{\dot{\underline{x}}(t)} dt \quad (2.109)$$

Das $(-)$ an $\underline{x}_k^{(-)}$ veranschaulicht, dass die Messinformation in die Berechnung von \underline{x}_k noch nicht eingeflossen ist. Es existieren zu einem diskreten Zeitpunkt t_k , zu dem eine Messung vorliegt, zwei Zustandsberechnungen. $\underline{x}_k^{(-)}$ ist der aus der Systemintegration berechnete Zustand vor der Verwendung der zum Zeitpunkt t_k erhältlichen Messinformation. Nach der Integration der Messung wird der neu berechnete Systemzustand zum Zeitpunkt t_k mit $\underline{x}_k^{(+)}$ bezeichnet.

Für die Berechnung der Schätzfehlerkovarianzmatrix im Time Update wird in [Gel74] die Matrixdifferentialgleichung

$$\dot{\mathbf{P}}(t) = \mathbf{F}(\underline{x}(t)) \cdot \mathbf{P}(t) + \mathbf{P}(t) \cdot \mathbf{F}^T(\underline{x}(t)) + \mathbf{Q} \quad (2.110)$$

$$\mathbf{P}(t_{k-1}) = \mathbf{P}_{k-1}^{(+)} \quad (2.111)$$

$$\mathbf{F}(\underline{x}(t)) = \left. \frac{\partial \underline{f}}{\partial \underline{x}} \right|_{\underline{x}=\underline{x}(t)} \quad (2.112)$$

$$\mathbf{P}_k^{(-)} = \mathbf{P}_{k-1}^{(+)} + \int_{t_{k-1}}^{t_k} \underbrace{(\mathbf{F}(\underline{x}(t)) \cdot \mathbf{P}(t) + \mathbf{P}(t) \cdot \mathbf{F}^T(\underline{x}(t)) + \mathbf{Q})}_{\dot{\mathbf{P}}(t)} dt \quad (2.113)$$

angegeben. $\mathbf{F}(\underline{x}(t))$ ist die Jakobimatrix am geschätzten Zustand $\underline{x}(t)$. Durch Integration der Riccati-Gleichung (Gl. 2.110) kann die Kovarianzmatrix des Schätzfehlers $\mathbf{P}_k^{(-)}$ vor der Hinzunahme der aktuellen Messung berechnet werden.

Das Measurement Update

Die Zustandsschätzung aus dem Time Update kann durch Hinzunahme der aus der Messung erhaltenen Informationen in Richtung des wahren Zustandes korrigiert werden. Die Gleichungen des Measurement Updates resultieren aus der Lösung des Optimierungsproblems in Gl. 2.114, das sich aus einem Bayes'schen Filterungsansatz (Maximum a-posteriori

estimation) ergibt [DBM03].

$$\min_{\hat{\underline{\xi}}_{k-1}} \Phi_{\text{EKF}}(\hat{\underline{\xi}}_{k-1}) \quad (2.114)$$

$$\begin{aligned} \Phi_{\text{EKF}}(\hat{\underline{\xi}}_{k-1}) &= \frac{1}{2} \hat{\underline{\xi}}_{k-1}^T \cdot \mathbf{P}_k^{(-) -1} \cdot \hat{\underline{\xi}}_{k-1} \\ &+ \frac{1}{2} \left(\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{h}(\hat{\underline{x}}_k^{(-)} + \hat{\underline{\xi}}_{k-1}), \underline{u}_k, \underline{\theta} \right)^T \\ &\cdot \mathbf{R}_k^{-1} \cdot \left(\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{h}(\hat{\underline{x}}_k^{(-)} + \hat{\underline{\xi}}_{k-1}), \underline{u}_k, \underline{\theta} \right) \end{aligned} \quad (2.115)$$

Die Zustandsschätzung $\hat{\underline{x}}_k^{(+)}$ nach dem Measurement Update errechnet sich durch

$$\hat{\underline{x}}_k^{(+)} = \hat{\underline{x}}_k^{(-)} + \hat{\underline{\xi}}_{k-1}. \quad (2.116)$$

$\hat{\underline{\xi}}_{k-1}$ ist die Lösung des Optimierungsproblems in Gl. 2.114. Für den Ausdruck im Gütefunktional (Gl. 2.115) wird meist die lokale Linearisierung der Messgleichung durch eine Taylorapproximation erster Ordnung vorgeschlagen.

$$\underline{h}(\hat{\underline{x}}_k^{(-)} + \hat{\underline{\xi}}_{k-1}, \underline{u}_k, \underline{\theta}) \approx \underbrace{\underline{h}(\hat{\underline{x}}_k^{(-)}, \underline{u}_k, \underline{\theta})}_{\hat{\underline{y}}_k^{(-)}} + \underbrace{\left. \frac{\partial \underline{h}}{\partial \underline{x}} \right|_{\underline{x}=\hat{\underline{x}}_k^{(-)}}}_{\mathbf{H}_k^{(-)}} \hat{\underline{\xi}}_{k-1} \quad (2.117)$$

Die Messgleichung \underline{h} am Zustandspunkt $\hat{\underline{x}}_k^{(-)} + \hat{\underline{\xi}}_{k-1}$ berechnet sich aus der vorhergesagten Messung $\hat{\underline{y}}_k^{(-)}$ und dem Produkt von $\hat{\underline{\xi}}_{k-1}$ mit der Jakobimatrix der Messgleichung $\mathbf{H}_k^{(-)}$.

Es handelt sich beim Gütefunktional des EKF (Gl. 2.115) um ein Paraboloid, für dessen optimale Lösung $\hat{\underline{\xi}}_{k-1}$ gilt:

$$\left. \frac{d\Phi_{\text{EKF}}(\hat{\underline{\xi}}_{k-1})}{d\hat{\underline{\xi}}_{k-1}} \right|_{\hat{\underline{\xi}}_{k-1}=\hat{\underline{\xi}}_{k-1}^*} = \underline{0}^T \quad (2.118)$$

Im Optimum muss die erste Ableitung des Systems nach den Optimierungsvariablen verschwinden. Die zweite Ableitung

$$\left. \frac{d^2\Phi_{\text{EKF}}(\hat{\underline{\xi}}_{k-1})}{d\hat{\underline{\xi}}_{k-1}^2} \right|_{\hat{\underline{\xi}}_{k-1}=\hat{\underline{\xi}}_{k-1}^*} = \mathbf{P}_k^{(+)-1} \quad (2.119)$$

beschreibt die Konditionierung des Zustandsschätzproblems. Die Krümmung des Paraboloiden (Gl. 2.115) nach dem Measurement Update entspricht der inversen Kovarianzmatrix des Schätzfehlers $\mathbf{P}_k^{(+)-1}$ nach dem Measurement Update.

Durch das Einsetzen der linearisierten Messgleichung Gl. 2.117 in die Gl. 2.115 wird das Optimierungsproblem explizit lösbar. Mit der folgenden Termumformung kann hergeleitet

werden, dass die in [Gel74] angegebenen Gleichungen für das Measurement Update der explizit angegebenen optimalen Lösung des Problems in Gl. 2.115 entsprechen.

Mit der linearisierten Messgleichung (Gl. 2.117) lässt sich die Abweichung des realen Messwertes $\underline{y}_k^{\text{Mess}}$ vom durch das Modell prädizierten Messwert nach dem Measurement Update $\underline{h}(\underline{x}_k^{(-)} + \hat{\underline{\xi}}_{k-1}, \underline{u}_k, \theta)$ als $\Delta \underline{y}_k^{(+)}$ definieren. Mit $\Delta \underline{y}_k^{(-)}$ wird die Abweichung vor dem Measurement Update bezeichnet. Somit gilt

$$\underbrace{\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{h}(\underline{x}_k^{(-)} + \hat{\underline{\xi}}_{k-1}, \underline{u}_k, \theta)}_{\Delta \underline{y}_k^{(+)}} = \underbrace{\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \hat{\underline{y}}_k^{(-)}}_{\Delta \underline{y}_k^{(-)}} - \mathbf{H}_k^{(-)} \hat{\underline{\xi}}_{k-1} \quad (2.120)$$

und das Gütefunktional in Gl. 2.115 vereinfacht sich zu

$$\begin{aligned} \Phi_{\text{EKF}}(\hat{\underline{\xi}}_{k-1}) &= \frac{1}{2} \hat{\underline{\xi}}_{k-1}^{\text{T}} \mathbf{P}_k^{(-)-1} \hat{\underline{\xi}}_{k-1} \\ &+ \frac{1}{2} \left(\Delta \underline{y}_k^{(-)} - \mathbf{H}_k^{(-)} \hat{\underline{\xi}}_{k-1} \right)^{\text{T}} \mathbf{R}_k^{-1} \left(\Delta \underline{y}_k^{(-)} - \mathbf{H}_k^{(-)} \hat{\underline{\xi}}_{k-1} \right). \end{aligned} \quad (2.121)$$

Einsetzen und Auflösen der notwendigen Bedingung für ein Optimum führt zu

$$\underline{0}^{\text{T}} = \frac{\partial \Phi_{\text{EKF}}(\hat{\underline{\xi}}_{k-1})}{\partial \hat{\underline{\xi}}_{k-1}} \quad (2.122)$$

$$\underline{0}^{\text{T}} = \hat{\underline{\xi}}_{k-1}^{\text{T}} \mathbf{P}_k^{(-)-1} - \Delta \underline{y}_k^{(-)\text{T}} \mathbf{R}_k^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)} + \hat{\underline{\xi}}_{k-1}^{\text{T}} \mathbf{H}_k^{(-)\text{T}} \mathbf{R}_k^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)} \quad (2.123)$$

$$\Delta \underline{y}_k^{(-)\text{T}} \mathbf{R}_k^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)} = \hat{\underline{\xi}}_{k-1}^{\text{T}} \left[\mathbf{P}_k^{(-)-1} + \mathbf{H}_k^{(-)\text{T}} \mathbf{R}_k^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)} \right] \quad (2.124)$$

$$\mathbf{H}_k^{(-)\text{T}} \mathbf{R}_k^{-1} \Delta \underline{y}_k^{(-)} = \left[\mathbf{P}_k^{(-)-1} + \mathbf{H}_k^{(-)\text{T}} \mathbf{R}_k^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)} \right] \hat{\underline{\xi}}_{k-1} \quad (2.125)$$

$$\hat{\underline{\xi}}_{k-1} = \underbrace{\left[\mathbf{P}_k^{(-)-1} + \mathbf{H}_k^{(-)\text{T}} \mathbf{R}_k^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)} \right]^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)\text{T}} \mathbf{R}_k^{-1} \Delta \underline{y}_k^{(-)}}_{\mathbf{K}_k} \quad (2.126)$$

Die erhaltene Kalmanmatrix \mathbf{K}_k beschreibt den mathematischen Zusammenhang zwischen $\hat{\underline{\xi}}_{k-1}$ und der Abweichung zwischen realer und der im Time Update prädizierten Messung $\Delta \underline{y}_k^{(-)}$.

In der Literatur findet sich häufig folgende andere mathematische Darstellung der Kalmanmatrix [Gel74].

$$\mathbf{K} = \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\text{T}} \left(\mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\text{T}} + \mathbf{R}_k \right)^{-1} \quad (2.127)$$

Durch Anwenden des Matrixinversionslemmas [BS92] (siehe Anhang) auf den Term für \mathbf{K}_k in Gl. 2.126 lässt sich die Gleichheit beweisen.

$$\begin{aligned} \mathbf{K}_k &= \left[\mathbf{P}_k^{(-)-1} + \mathbf{H}_k^{(-)\text{T}} \mathbf{R}_k^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)} \right]^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)\text{T}} \mathbf{R}_k^{-1} \\ &= \left[\mathbf{P}_k^{(-)} - \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\text{T}} \left(\mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\text{T}} + \mathbf{R}_k \right)^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \right] \mathbf{H}_k^{(-)\text{T}} \mathbf{R}_k^{-1} \end{aligned} \quad (2.128)$$

$$\begin{aligned}
&= \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} \mathbf{R}_k^{-1} \\
&\quad - \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} \left(\mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} + \mathbf{R}_k \right)^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} \mathbf{R}_k^{-1} \\
&= \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} \left[\mathbf{R}_k^{-1} - \left(\mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} + \mathbf{R}_k \right)^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} \mathbf{R}_k^{-1} \right] \\
&= \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} \left(\mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} + \mathbf{R}_k \right)^{-1} \\
&\quad \left[\left(\mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} + \mathbf{R}_k \right) \mathbf{R}_k^{-1} - \mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} \mathbf{R}_k^{-1} \right] \\
&= \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} \left(\mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} + \mathbf{R}_k \right)^{-1} \tag{2.129} \\
&\text{q.e.d.}
\end{aligned}$$

Aus dem Ausdruck für die erste Ableitung kann die zweite Ableitung berechnet werden, deren Inverse gleichzeitig die Kovarianzmatrix des Schätzfehlers ist.

$$\begin{aligned}
\mathbf{P}_k^{(+)} &= \left(\frac{\partial^2 \Phi_{\text{EKF}}(\hat{\underline{\xi}}_{k-1})}{\partial \hat{\underline{\xi}}_{k-1}^2} \Big|_{\hat{\underline{\xi}}_{k-1} = \underline{\xi}_{k-1}^*} \right)^{-1} \tag{2.130} \\
&= \left(\frac{\partial}{\partial \hat{\underline{\xi}}_{k-1}} \left(\frac{\partial \Phi_{\text{EKF}}(\hat{\underline{\xi}}_{k-1})}{\partial \hat{\underline{\xi}}_{k-1}} \right) \right)^{-1} \Big|_{\hat{\underline{\xi}}_{k-1} = \underline{\xi}_{k-1}^*} \\
&= \left[\mathbf{P}_k^{(-) -1} + \mathbf{H}_k^{(-)\top} \mathbf{R}_k^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)} \right]^{-1} \\
&= \mathbf{P}_k^{(-)} - \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} \left(\mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} + \mathbf{R}_k \right)^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \\
&= \left[\mathbf{I} - \underbrace{\mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} \left(\mathbf{H}_k^{(-)} \mathbf{P}_k^{(-)} \mathbf{H}_k^{(-)\top} + \mathbf{R}_k \right)^{-1} \mathbf{H}_k^{(-)}}_{\mathbf{K}_k} \right] \mathbf{P}_k^{(-)} \\
&= \left(\mathbf{I} - \mathbf{K}_k \mathbf{H}_k^{(-)} \right) \mathbf{P}_k^{(-)} \tag{2.131}
\end{aligned}$$

2.5.2 Das Constrained-Extended-Kalman-Filter (CEKF)

Beim praktischen Einsatz des EKF in der Prozesstechnik treten trotz gegebener globaler Beobachtbarkeit und korrekter programmtechnischer Umsetzung teilweise fehlerhafte Schätzungen auf [RRM03]. Vor allem beim Batch- und Fed-Batch-Betrieb von chemischen und biologischen Prozessen existieren starke Systembeschränkungen für die Modellgültigkeit. Beim Überschreiten dieser Grenzen ist eine Prädiktionsfähigkeit meist nicht mehr gegeben. Einige Prozessverläufe werden dauerhaft an diesen Systemgrenzen gehalten, was zu Problemen bei der Zustandsschätzung führen kann.

Ein Beispiel ist der Eduktkonzentrationsverlauf einer chemischen Fed-Batch-Reaktion. Zwei Edukte reagieren während des laufenden Batches zu einem Produkt. Die Konzen-

tration des zugefütterten Eduktes fällt mit der Zeit auf Werte nahe null, kann aber aus physikalischer Sicht nicht negativ werden, da negative Konzentrationen nicht existieren. Aus mathematischer Sicht existieren für negative Konzentrationen Lösungen des Systemmodells, die für die Beschreibung der Realität keine Relevanz haben. Werden die Eduktkonzentrationen in einem solchen Prozess durch ein EKF geschätzt, kann es vorkommen, dass eine Konzentrationsschätzung einen kleinen Wert mit negativem Vorzeichen aufweist, da das EKF von normalverteilten Rauschprozessen ausgeht. Wird diese unsinnige Schätzung ohne Korrektur zur Prozessprädiktion verwendet, können keine guten Übereinstimmungen mit dem realen Verlauf erwartet werden. Generell gelten an einer Systembeschränkung die Linearisierungen (siehe Gl. 2.117) nicht mehr, da eine solche Schranke stark nichtlineares Verhalten darstellt.

Vielfach wird das Problem durch Zustandsschätzungen, die außerhalb des in der Realität möglichen Zustandsbereiches liegen, umgangen, indem die fehlerhaft geschätzten Größen auf die Grenzen der Beschränkungen verschoben werden. Diese heuristische Korrektur ist im Allgemeinen keine optimale Lösung des Zustandsschätzproblems des EKF (Gl. 2.114). Mit dem Wissen, dass eine Konzentration beispielsweise genau null und nicht negativ ist, würden sich wahrscheinlich auch die Schätzungen der anderen Systemzustände verändern.

Das Problem bei Zustandsschätzungen in der Nähe von Systembeschränkungen kann durch die Aufnahme der Beschränkungen bei der Zustandsschätzung eliminiert werden. Hierzu darf nicht die explizite Lösung des Zustandsschätzproblems in Gl. 2.114 verwendet werden. Das Update $\hat{\underline{\xi}}_{k-1}$ muss in diesem Fall durch eine numerische, optimierungsbasierte Lösung des beschränkten Optimierungsproblems

$$\min_{\hat{\underline{\xi}}_{k-1}} \Phi_{\text{CEKF}}(\hat{\underline{\xi}}_{k-1}) \quad (2.132)$$

$$\begin{aligned} \Phi_{\text{CEKF}}(\hat{\underline{\xi}}_{k-1}) &= \frac{1}{2} \hat{\underline{\xi}}_{k-1}^{\text{T}} \cdot \mathbf{P}_k^{(-) -1} \cdot \hat{\underline{\xi}}_{k-1} \\ &+ \frac{1}{2} \left(\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{h}((\underline{x}_k^{(-)} + \hat{\underline{\xi}}_{k-1}), \underline{u}_k, \underline{\theta}) \right)^{\text{T}} \\ &\cdot \mathbf{R}_k^{-1} \cdot \left(\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \underline{h}((\underline{x}_k^{(-)} + \hat{\underline{\xi}}_{k-1}), \underline{u}_k, \underline{\theta}) \right) \end{aligned} \quad (2.133)$$

$$\underline{lo}_{\text{Bound}} \leq \underline{\psi}(t, \underline{x}, \underline{\theta}) \leq \underline{up}_{\text{Bound}}$$

berechnet werden. In [Gru95] wird vorgeschlagen, die nicht beobachtbaren Zustände aus dem Schätzvektor zusätzlich zu entfernen. Das kann bei der optimierungsbasierten Lösung der Gl. 2.133 im Gegensatz zur in Abschnitt 2.5.1 hergeleiteten expliziten Lösung berücksichtigt werden.

Ein zusätzlicher Vorteil des Einsatzes eines numerischen, nichtlinearen Optimierungs-

algorithmus ist, dass auf die Linearisierung der meist nichtlinearen Messgleichung $h(\underline{x}_k^{(-)} + \hat{\underline{\xi}}_{k-1}, \underline{u}_k, \underline{\theta})$ verzichtet werden kann, da sich diese beim Lösen des beschränkten Optimierungsproblems nichtlinear mitrechnen lässt. Soll kein beschränkter Lösungsalgorithmus für das Zustandsschätzproblem verwendet werden, so können die Beschränkungen durch Addition eines zustandsabhängigen Bestrafungsfunktional zum eigentlichen Gütefunktional berücksichtigt werden.

2.5.3 Zustandsschätzung auf bewegtem Horizont (MHSE)

Einige Vorteile von optimierungsbasierten Zustandsschätzern sind bei der Herleitung des CEKF deutlich geworden. Zustandsbeschränkungen werden bei der Zustandsschätzung explizit berücksichtigt und auf einen Teil der Linearisierungen kann bei der Schätzung verzichtet werden.

Ein weiterer Vorteil besteht in der Möglichkeit, mehr als nur die aktuelle Messung zur Berechnung des Zustandes zu verwenden. Die Moving-Horizon-State-Estimation (MHSE) sind von [MRL93], [MR94] und [RLR96] entwickelt worden. In [GK01] und [Ges01] wird die Anwendung der MHSE und des CEKF auf Polymerisationsreaktionen untersucht. [ABQ⁺99] und [RRM03] beschreiben das Stabilitätsverhalten von beschränkten Schätzern wie der MHSE.

Bei der Zustandsschätzung auf bewegtem Horizont werden mehrere Messzeitpunkte zur Berechnung der aktuellen Zustandsschätzung verwendet. Im Time Update wird der deterministische Teil der Systemgleichungen hochintegriert.

$$\underline{x}_k^{(-)} = \underline{x}_{k-1} + \int_{t_{k-1}}^{t_k} \left(\underline{f}(\underline{x}(t), \underline{u}(t), \underline{\theta}, t) + \dot{\underline{\xi}}(t) \right) dt, \quad \underline{x}_0 = \underline{x}_0^* + \underline{\xi}_{-1} \quad (2.134)$$

$$= \underline{x}_{k-1} + \int_{t_{k-1}}^{t_k} \left(\underline{f}(\underline{x}(t), \underline{u}(t), \underline{\theta}, t) \right) dt + \underline{\xi}_{k-1} \quad (2.135)$$

$$\underline{y}_k^{\text{Mess}} = h(\underline{x}_k, \underline{u}_k, \underline{\theta}) + \underline{\rho}_k \quad (2.136)$$

Für die Prädiktion der Kovarianzmatrix des Schätzfehlers gilt wie beim EKF:

$$\dot{\mathbf{P}}(t) = \mathbf{F}(\hat{\underline{x}}(t)) \cdot \mathbf{P}(t) + \mathbf{P}(t) \cdot \mathbf{F}^T(\hat{\underline{x}}(t)) + \mathbf{Q} \quad (2.137)$$

$$\mathbf{P}(t_{k-1}) = \mathbf{P}_{k-1}^{(+)} \quad (2.138)$$

$$\mathbf{F}(\hat{\underline{x}}(t)) = \left. \frac{\partial \underline{f}}{\partial \underline{x}} \right|_{\underline{x}=\hat{\underline{x}}(t)} \quad (2.139)$$

$$\mathbf{P}_k^{(-)} = \mathbf{P}_{k-1}^{(+)} + \underbrace{\int_{t_{k-1}}^{t_k} \left(\mathbf{F}(\hat{\underline{x}}(t)) \cdot \mathbf{P}(t) + \mathbf{P}(t) \cdot \mathbf{F}^T(\hat{\underline{x}}(t)) + \mathbf{Q} \right) dt}_{\dot{\mathbf{P}}(t)} \quad (2.140)$$

(2.141)

Beim Measurement Update wird das beschränkte Gütefunktional

$$\min_{\hat{\underline{\xi}}_{(k-N-1,k)}, \dots, \hat{\underline{\xi}}_{(k-1,k)}} \Phi_{\text{MHSE}}(\hat{\underline{\xi}}_{(k-N-1,k)}, \dots, \hat{\underline{\xi}}_{(k-1,k)}) \quad (2.142)$$

$$\begin{aligned} \Phi_{\text{MHSE}}(\hat{\underline{\xi}}_{(k-N-1,k)}, \dots, \hat{\underline{\xi}}_{(k-1,k)}) &= \frac{1}{2} \hat{\underline{\xi}}_{(k-N-1,k)}^T \mathbf{P}_{(k-N)}^{-1} \hat{\underline{\xi}}_{(k-N-1,k)} \\ &+ \frac{1}{2} \sum_{j=k-N}^{k-1} \hat{\underline{\xi}}_{j,k}^T \mathbf{Q}^{-1} \hat{\underline{\xi}}_{j,k} + \frac{1}{2} \sum_{j=k-N}^k \hat{\underline{\omega}}_{j,k}^T \mathbf{R}_j^{-1} \hat{\underline{\omega}}_{j,k} \end{aligned} \quad (2.143)$$

$$l_{\text{Bound}} \leq \underline{\psi}(t, \underline{x}, \underline{\theta}) \leq \underline{up}_{\text{Bound}}$$

unter Berücksichtigung der schon beschriebenen Systemmodellgleichungen

$$\dot{\underline{x}}(t) = \underline{f}(\underline{x}(t), \underline{u}(t), \underline{\theta}, t) + \dot{\underline{\xi}}(t) \quad (2.144)$$

$$\underline{x}(t=0) = \underline{x}_0^* + \underline{\xi}(t=0), \quad \underline{x}(t) \in R^n$$

$$\underline{y}(t) = \underline{h}(\underline{x}(t), \underline{u}(t), \underline{\theta}) + \underline{\rho}(t) \quad (2.145)$$

optimierungsbasiert gelöst. Der Index k steht für den aktuellen Zeitpunkt t_k und N für die Länge des Horizonts. Bei der Horizontlänge N werden infolgedessen $N+1$ Messwertvektoren zur Zustandsschätzung verwendet. Für den Fall, dass nur ein Messwert betrachtet ($N=0$) wird, geht das Gütefunktional der MHSE in Gl. 2.143 in das Gütefunktional des CEKF in Gl. 2.114 über.

Die Matrizen $\mathbf{P}_{(k-N)}$, \mathbf{Q} und \mathbf{R}_k werden üblicherweise analog zum EKF verwendet. Sie stellen Gewichtungsmatrizen für den Schätzfehler, den Modell- und den Messfehler dar. Die Berechnung der Kovarianzmatrix des Schätzfehlers und dessen Time und Measurement Updates werden durch die im Abschnitt des EKFs (Abschnitt 2.5.1) beschriebenen Gleichungen durchgeführt.

Als Measurement Update der MHSE ergibt sich mit dem Optimierungsergebnis aus Gl. 2.142

$$\begin{aligned} \hat{\underline{x}}_{j,k}^{(+)} &= \hat{\underline{x}}_{(j-1),k}^{(-)} + \hat{\underline{\xi}}_{(j-1),k}; \quad j = (k-N), (k-N+1), \dots, k \\ \hat{\underline{x}}(0) &= \hat{\underline{x}}_0 + \hat{\underline{\xi}}_{-1,k} \\ \underline{y}_{j,k} &= \underline{h}(\hat{\underline{x}}_{j,k}) + \hat{\underline{\omega}}_{j,k}. \end{aligned} \quad (2.146)$$

Der Index j, k beschreibt den Messzeitpunkt t_j bei der Schätzung am Zeitpunkt t_k . Die Kovarianzmatrix des Schätzfehlers wird analog zum Update beim EKF (Gl. 2.131) korrigiert.

$$\mathbf{P}_{j,k}^{(+)} = \left[\mathbf{I} - \underbrace{\mathbf{P}_{j,k}^{(-)} \mathbf{H}_{j,k}^{(-)T} \left(\mathbf{H}_{j,k}^{(-)} \mathbf{P}_{j,k}^{(-)} \mathbf{H}_{j,k}^{(-)T} + \mathbf{R}_j \right)^{-1} \mathbf{H}_{j,k}^{(-)}}_{\mathbf{K}_{j,k}} \right] \mathbf{P}_{j,k}^{(-)} \quad (2.147)$$

$$\mathbf{H}_{j,k}^{(-)} = \left. \frac{\partial \underline{h}}{\partial \underline{x}} \right|_{\underline{x}=\hat{\underline{x}}_{j,k}^{(-)}} \quad (2.148)$$

$$\mathbf{R}_j = E\{\underline{\rho}_j \underline{\rho}_j^T\} \quad (2.149)$$

Die effiziente, numerische Lösung des Optimierungsproblems kann z. B. durch ein SQP-Verfahren erfolgen. Die Lösungsgeschwindigkeit kann durch die Normierung der Optimierungsvariablen erhöht werden [Ise88], [GKR01]. Bei optimierungsbasierter Zustandsschätzung von nichtlinearen Batch- und Fed-Batch-Prozessen ist die Konvergenz gesondert zu beachten. Da diese Prozesse nicht an einem konstanten Arbeitspunkt gefahren werden, kann bei langen Horizonten und starken Zustandsänderungen innerhalb des Horizontes die Konvergenz verloren gehen [GK01].

Die Dynamik des Prozesses und des Schätzers müssen einander angeglichen werden. Bei vielen Optimierungsproblemen wird die Normierung der Optimierungsvariablen mit den Startwerten vorgeschlagen [Pap96]. Dies ist bei der MHSE nicht möglich, da als Startwerte für $\underline{\xi}$ Null gewählt wird. Geeigneter ist die Normierung mit den prädizierten Zuständen $\hat{\underline{x}}_i$. Die Normierung der Zustandsgrößen erfordert die Normierung der Kovarianzmatrizen $\mathbf{P}_{(k-N)}$, \mathbf{Q} und \mathbf{R}_k .

$\underline{x}_{(k-n),\text{Norm}}$ ist der Normierungsvektor, dessen Elemente sich aus den Maximalwerten der Zustandsprädiktion $\hat{\underline{x}}$ innerhalb des Horizontes ergeben, die auf einen positiven minimalen Wert beschränkt sind. Für die normierten Matrizen $\tilde{\mathbf{P}}_{k-N}$, $\tilde{\mathbf{Q}}$ und $\tilde{\mathbf{R}}_k$ ergibt sich

$$\mathbf{X}_{\text{Norm}} = \text{diag}(\underline{x}_{(k-N),\text{Norm}}) \quad (2.150)$$

$$\tilde{\mathbf{P}}_{k-N} = \mathbf{X}_{\text{Norm}}^{-1} \cdot \mathbf{P}_{(k-N)} \cdot \mathbf{X}_{\text{Norm}}^{-1} \quad (2.151)$$

$$\tilde{\mathbf{Q}} = \mathbf{X}_{\text{Norm}}^{-1} \cdot \mathbf{Q} \cdot \mathbf{X}_{\text{Norm}}^{-1} \quad (2.152)$$

$$\tilde{\mathbf{R}}_k = \mathbf{X}_{\text{Norm}}^{-1} \cdot \mathbf{R}_k \cdot \mathbf{X}_{\text{Norm}}^{-1} \quad (2.153)$$

2.5.4 Einstellung der Filtermatrizen \mathbf{Q} , \mathbf{R}_k und \mathbf{P}_0

Die praktische Anwendung eines Zustandsschätzverfahrens erfordert die Auslegung der Spektraldichtematrix \mathbf{Q} , der Kovarianzmatrix des Messrauschens \mathbf{R}_k und der Kovarianzmatrix des Schätzfehlers des Startzustands \mathbf{P}_0 .

Für die Kovarianzmatrix \mathbf{R}_k des Messrauschens können meist die Varianzen der verwendeten Sensoren eingetragen werden. Handelt es sich bei den Messungen um manuelle Analysen aus Doppelproben, kann das im Abschnitt 2.2 beschriebene Verfahren zur Abschätzung der Messfehler verwendet werden. Die Festlegung der Kovarianzmatrix des Schätzfehlers des Startzustands \mathbf{P}_0 lässt sich bei Vorliegen verschiedener Versuchsläufe aus der Wiederholge-

nauigkeit des Startzustands abschätzen.

In der Literatur wird meist auf die iterative Einstellung der Diagonalmatrixelemente q_{ii} der Spektraldichtematrix \mathbf{Q} verwiesen. Für ein einfaches System werden in [WB] verschiedene Parametrisierungen in einer Simulationsstudie veranschaulicht. Von [Kin89], [Kin03] wird vorgeschlagen, eine erste grobe Auslegung einer diagonalen Spektraldichtematrix \mathbf{Q} aus einem Steigungsvergleich zwischen Modellprädiktion und Messdatenverlauf vorzunehmen. Zeigt der Vergleich, dass die im Simulationsverlauf auftretende maximale Steigung $\dot{x}_{i,max}$ beispielsweise auf ca. 10% genau wiedergegeben wird, ergibt sich für das Diagonalelement dieses Zustandes $q_{ii} = (\dot{x}_{i,max}/10)^2$. Ausgehend von dieser ersten Voreinstellung kann das Tuning der Spektraldichtematrix dann im Rahmen von Simulationsstudien durchgeführt werden. Vor allem bei Systemen höherer Ordnung mit langen numerischen Simulationslaufzeiten kann eine iterative Einstellung der n Diagonalelemente in \mathbf{Q} selten optimal sein.

Fasst man die Festlegung der Matrixelemente q_{ij} als komplexes nichtlineares Parameteroptimierungsproblem, so kann sich bei gegebener globaler Beobachtbarkeit eine optimale Einstellung durch einen nichtlinearen numerischen Optimierer ergeben [HKK02]. Um die Güte einer Zustandsschätzung zu bewerten, kann folgendes Gütefunktional

$$\min_{\mathbf{Q}} \Phi(\mathbf{Q}) \quad (2.154)$$

$$\Phi(\mathbf{Q}) = \sum_{k=1}^N \left(\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \hat{\underline{y}}_k^{\text{Zustandsschätzung}} \right)^T \mathbf{W}_k \cdot \hat{\mathbf{C}}_k^{-1} \left(\underline{y}_k^{\text{Mess}} - \hat{\underline{y}}_k^{\text{Zustandsschätzung}} \right) \quad (2.155)$$

die Grundlage einer beschränkten Optimierung bilden. $\hat{\mathbf{C}}_k$ ist die geschätzte Kovarianzmatrix des Messrauschens und \mathbf{W}_k eine Gewichtungsmatrix, die eine zusätzliche manuelle Gewichtung ermöglicht. Verfahren zur Abschätzung von $\hat{\mathbf{C}}_k$ und \mathbf{W}_k sind im Abschnitt 2.2 beschrieben. Als Beschränkungen sind die Zustandsbeschränkungen in die Optimierung mit aufzunehmen.

Da die Konditionierung des Gütefunktionals der Filtereinstellung Gl. 2.154 schwer zu überprüfen ist, sollte eine Validierung der berechneten optimalen Spektraldichtematrix an Validierungsexperimenten vorgenommen werden, die nicht Grundlage der Optimierung sind.

2.5.5 Dynamische Spektraldichtematrix \mathbf{Q} des Modellfehlers

Für die Herleitung der Gleichungen des EKF, CEKF und der MHSE im Abschnitt 2.5 wurden einige Voraussetzungen für die Rauschprozesse $\underline{\xi}(t)$ und $\underline{\rho}(t)$ in der System- und der Messgleichung angegeben. Die Fehler sollten normalverteilt, mittelwertfrei und nicht korreliert sein.

In der Realität wird das Systemrauschen $\underline{\xi}(t)$ (Gl. 2.89) teilweise keinen normalverteilten, mittelwertfreien und nicht korrelierten Modellfehler beschreiben, sondern phasenraumabhängige nicht modellierte Effekte wiedergeben. Modellfehler, die in bestimmten Bereichen des Zustandsraums auftreten, sind hingegen meist korreliert und zusätzlich von der Systemdynamik abhängig. Aufgrund der Robustheitseigenschaften nichtlinearer Beobachter kann trotzdem auch in diesen Fällen oft die Zustandsschätzung mit ausreichender Genauigkeit erfolgen. Hier kann die eigentlich statistisch begründete Spektraldichtematrix \mathbf{Q} nur noch als Designmatrix aufgefasst werden. In Fällen phasenraumabhängiger Fehler kann sich die Designmatrix $\mathbf{Q}(t, \underline{x}, \dot{\underline{x}})$ als Funktion des Zustandes zum Zeitpunkt t , der momentanen Zustandsänderung und eines absoluten Anteils zusammensetzen.

$$\mathbf{Q}(t, \underline{x}, \dot{\underline{x}}) = \mathbf{Q1}(\dot{\underline{x}}) + \mathbf{Q2}(\underline{x}) + \mathbf{Q3} \quad (2.156)$$

Die durch Simulationsstudien oder durch nichtlineare Optimierung festzulegenden Parameter steigen bei diagonaler Besetzung von $\mathbf{Q1}$, $\mathbf{Q2}$ und $\mathbf{Q3}$ zahlenmäßig von n auf $3n$.

2.6 Prozessregelung

Lineare Regelungsansätze, die auf linearisierten Modellen von nichtlinearen Prozessen basieren, führen oft nicht zu zufriedenstellenden Prozessergebnissen. Besonders bei Batch- und Fed-Batch-Prozessen sind die dynamischen Zustandsänderungen meist so ausgeprägt, dass die Nichtlinearität nicht vernachlässigt werden kann. Der für nichtlineare Modelle am häufigsten verwendete, modellgestützte Regelungsansatz ist die trajektorienbasierte, modellprädiktive Folgeregelung, die auch für Batch- und Fed-Batch-Prozesse geeignet ist [CB99], [MD03].

2.6.1 Nichtlineare Modellprädiktive Folgeregelung (NMPC)

Die Aufgabe der modellprädiktiven Regelung ist es, das System durch Neuberechnung der Stellgrößenverläufe gezielt zurück zur Offline-Trajektorie zu regeln. Weicht der geschätzte Systemzustand von der zuvor berechneten optimalen Zustandstrajektorie ab, so werden zukünftige Stelleingriffe geplant, die das System auf einem optimalen Weg auf die Offline-Trajektorie zurückführen [MD03].

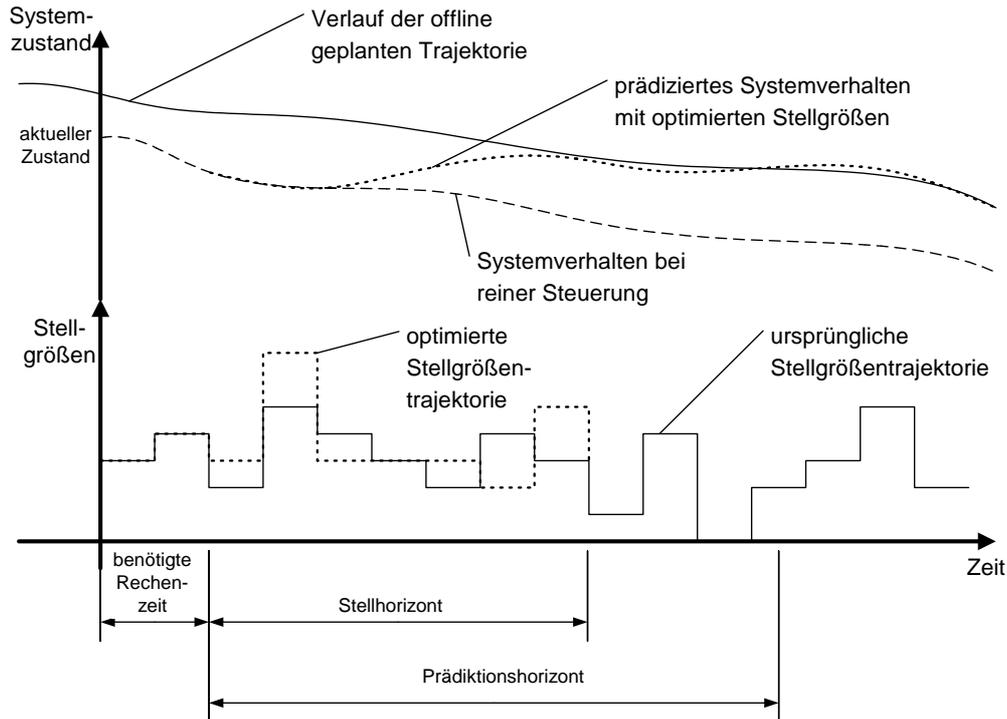


Bild 2.6: Schematische Darstellung der Arbeitsweise einer NMPC.

Diese neuen Stellgrößen sind bei nichtlinearen Modellen im Allgemeinen das Ergebnis einer numerischen Optimierung unter Echtzeitbedingungen. Für die numerische, optimierungsbasierte Berechnung der zukünftigen Stellgrößen wird eine maximale Zeitdauer vorgegeben, die sich für den Prozess als Reglertotzeit darstellt. Um in den Prozess möglichst schnell eingreifen zu können, sollte die Steuerfunktion nur wenige Parameter aufweisen und das Gütefunktional schnell zu berechnen sein. Innerhalb des vom Regler beeinflussten Stellhorizonts können die in Abschnitt 2.4.1 dargestellten Parametrisierungen der Eingangsverläufe verwendet werden. Das Bild 2.6 zeigt schematisch die Arbeitsweise eines modellprädiktiven Folgereglers mit treppenförmiger Steuerfunktion. Als zu minimierendes Gütefunktional der NMPC ergibt sich

$$\min \Phi_{\text{NMPC}}(\underline{u}_{k+N_{\text{tot}}}, \dots, \underline{u}_{k+N_{\text{tot}}+N_S}) \quad (2.157)$$

$$\begin{aligned} \Phi_{\text{NMPC}} = & \sum_{i=k+N_{\text{tot}}+1}^{k+N_{\text{tot}}+N_{\text{P}}} \left[\left(\underline{x}_{\text{Trajek}}(t_i) - \hat{\underline{x}}(t_i|t_k) \right)^{\text{T}} \cdot \mathbf{Z}_i \cdot \left(\underline{x}_{\text{Trajek}}(t_i) - \hat{\underline{x}}(t_i|t_k) \right) \right. \\ & \left. + \left(\underline{y}_{\text{Trajek}}(t_i) - \hat{\underline{y}}(t_i|t_k) \right)^{\text{T}} \cdot \mathbf{M}_i \cdot \left(\underline{y}_{\text{Trajek}}(t_i) - \hat{\underline{y}}(t_i|t_k) \right) \right] \\ & \underline{l}_{\text{Bound}} \leq \underline{\psi}(\underline{x}, \underline{y}, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t) \leq \underline{u}_{\text{Bound}}, \end{aligned}$$

wenn das System durch den Regler in konstanten Zeitschritten $\Delta t = (t_i - t_{i-1})$ abgetastet und eine treppenförmige Stellgrößentrajektorie (siehe Abschnitt 2.4.1) vorausgesetzt wird. Andere Gütefunktionale der NMPC werden z. B. in den Arbeiten von [Wal96] und [CB99] beschrieben.

In Gl. 2.158 wird die Rechentzeit N_{tot} , der Stellhorizont N_{S} und der Prädiktionshorizont N_{P} jeweils in Abtastschritten beschrieben. Mit $\underline{x}_{\text{Trajek}}(t_i)$ und $\underline{y}_{\text{Trajek}}(t_i)$ werden die Zustands- bzw. Messgrößenvektoren der zu erreichenden Offline-Trajektorie zu den Zeitpunkten t_i bezeichnet. $\hat{\underline{x}}(t_i|t_k)$ und $\hat{\underline{y}}(t_i|t_k)$ sind die prädizierten geschätzten Zustands- bzw. Messgrößenvektoren. Durch $t_i|t_k$ wird verdeutlicht, dass die aktuelle Prädiktion auf dem Messwert zum Zeitpunkt t_k basiert.

Der numerische Aufwand kann während der Optimierung verringert werden, wenn die Modellprädiktion nur innerhalb eines Prädiktionshorizontes $N_{\text{P}} \cdot \Delta t$ berechnet wird. Um zusätzlich die Einflussparameter der Optimierung zu verringern, werden die Variationen der Stellgrößen nur innerhalb des Stellhorizonts $N_{\text{S}} \cdot \Delta t$ durchgeführt, der im Allgemeinen kürzer als der Prädiktionshorizont $N_{\text{P}} \cdot \Delta t$ ist.

Nach Ablauf der Rechentzeit $N_{\text{tot}} \cdot \Delta t$ wird meist nur der erste Wert der Stellgrößentrajektorie umgesetzt, da nach Eintreffen des nächsten Messwertes und der daraus resultierenden Zustandsschätzung die Optimierung wiederholt wird.

Durch die Matrix \mathbf{Z}_i können die Abweichungen der einzelnen Systemzustände und durch die Matrix \mathbf{M}_i die Abweichungen der Messgrößen von der Trajektorie zum Zeitpunkt t_i bei der Optimierung gewichtet werden. Im einfachsten Fall bietet sich eine Normierung auf die Größenordnung der Zustände an. Hier können allerdings auch zusätzliche Informationen über das System einfließen. So kann es das wichtigste Ziel sein, dass der Zustand, der das Produkt beschreibt, möglichst genau der Trajektorie folgt und die anderen Zustände weniger genau der Offline-Trajektorie folgen müssen. In diesem Fall würde das Produkt im Funktional stärker gewichtet werden. Somit können gezielt ein oder mehrere Zustände aus dem Zustands- und Messvektor ausgewählt werden, deren Abweichung von der Trajektorie toleriert werden kann. Dies kann das Regelungsergebnis besonders bei Systemen mit eingeschränkter Steuerbarkeit verbessern.

Als stark eingeschränkt steuerbar zeigen sich Systeme, die weniger Eingangsgrößen als

Zustände und Messgrößen haben. Für diese Systeme kann häufig nicht davon ausgegangen werden, dass nach einer Störung eine Steuerfolge existiert, durch die die Offline-Trajektorie innerhalb eines endlichen Zeitintervalls wieder angefahren werden kann.

Die Matrix \mathbf{S} ermöglicht die Gewichtung der Abweichung der Stellgrößen $\underline{u}(t_i)$ vom zuvor berechneten optimalen Verlauf der Eingangsfunktion $\underline{u}_{\text{Trajek}}(t_i)$ an den Abtastpunkten t_i innerhalb des Stellhorizonts $N_S \cdot \Delta t$.

2.6.2 Wiederholte Online-Trajektorienplanung (OT)

Bei starken Störungen oder Modellungenauigkeiten sowie eingeschränkter Steuerbarkeit ist es fraglich, ob der optimale Weg zurück in Richtung der offline geplanten Trajektorie auch der optimale Weg ist, um das offline gesteckte Ziel der Trajektorienplanung zu erreichen [HKK02].

Besonders bei starken Beschränkungen der Systemzustände, wie sie bei vielen Fed-Batch-Prozessen auftreten, kann die NMPC nicht garantieren, dass diese Beschränkungen in der Zeitperiode eingehalten werden, die auf das Ende des Prädiktionshorizontes folgt. Neben der möglichen Verletzung solcher Grenzen, kann es hier auch zu einem Verlust der Steuerbarkeit kommen. Erreicht beispielsweise das Reaktionsvolumen den Grenzwert, ist keine Eduktzugabe und somit kein Stellgrößeneingriff mehr möglich.

Anstatt den optimalen Weg zurück auf die Offline-Trajektorie zu berechnen, wird die Produktivität des Prozesses als Optimierungsziel durch wiederholte Optimierung nach einer Störung maximiert. Als Gütefunktional der OT kann das Gütefunktional der TP (Gl. 2.79) verwendet werden.

$$\begin{aligned} \Phi_{\text{OT}}(\mathbf{U}) &= E_{\text{Produkte}} \\ \underline{lo}_{\text{Bound}} &\leq \underline{\psi}(\underline{x}, \underline{y}, \mathbf{U}, \underline{\theta}, t) \leq \underline{up}_{\text{Bound}} \end{aligned} \quad (2.158)$$

Dieser Ansatz garantiert auch bei starken Störungen die maximal noch zu erreichende Produktivität des Prozesses. Sollte der Weg zurück zur geplanten Trajektorie optimal sein, so wird auch dieses Verfahren die entsprechende Stellgrößentrajektorie ermitteln. Allerdings muss bei der Anwendung der OT der vollständig verbleibende Systemverlauf prädiziert und alle verbleibenden Steuerparameter optimiert werden, was im Allgemeinen rechenintensiver ist.

3 Prozessüberwachung und -führung

Die Realisierung von modellgestützten Prozessführungskonzepten setzt eine Leitstruktur voraus, welche die Abfolge der Einzelschritte bei der Prozessführung koordiniert. Industrielle Prozessleitsysteme (PLS) gliedern sich in einzelne Module. Als prozessnahe Komponenten werden die Teile des PLS bezeichnet, die direkten Kontakt mit der Prozesshardware haben. Hierzu gehören z. B. Messstellen, Aktuatoren und dezentrale Regeleinheiten. Von den Engineering-Stations ist der direkte Eingriff in den Prozess möglich. Hier können beispielsweise Regelstrukturen umgeschaltet und Regelparameter verändert werden. An Überwachungsstationen werden der Prozess visualisiert und die Alarmmeldungen angezeigt.

Die industriellen Anforderungen an ein PLS sind deutlich von denen eines Forschungsbetriebes zu unterscheiden. Da in Forschungseinrichtungen neue, meist rechenintensive Prozessführungskonzepte experimentell erprobt werden, steht hier die Bereitstellung von leistungsfähigen, flexiblen numerischen Datenverarbeitungsstrukturen im Vordergrund. Weiter ist davon auszugehen, dass bei langen Experimenten zeitweise kein Bedienpersonal vor Ort ist. Aus diesem Grund müssen Möglichkeiten zur Überwachung und zum Eingriff aus der Ferne bereitgestellt werden.

Um diesen Anforderungen Rechnung zu tragen, ist ein dezentrales, modulares PLS entwickelt worden, dessen interne Kommunikation auf TCP/IP Netzwerken basiert und das somit auf verschiedene an ein Intranet angeschlossene Computer verteilt werden kann. Jedes PLS-Modul erfüllt einzelne Aufgaben, die bei der modellgestützten Prozessführung und -überwachung entstehen.

Einige dieser Aufgaben, wie z. B. die Zustandsschätzung, können parallel und somit redundant von verschiedenen Modulen bearbeitet werden. Im Folgenden wird der Aufbau und die Funktionsweise der Hauptmodule beschrieben. Einen Überblick über die Hauptmodule und -funktionen zeigt die Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1: Hauptmodule des modularen PLS

Modul	Hauptfunktion	Tabellenzugriffe
DCU	Regelung prozessnaher Komponenten z. B. Temp., Rührer, pH,...	
MFCS/win	OPC-Server Regelung der 4 Feedingströme durch Pumpe-Waage-Systeme	
Datenbank	Zentraler Datenspeicher	
MDM (Main-Data-Manager)	OPC-Client Prozessdatenverbindung zwischen Datenbank und MFCS-OPC-Server	Onlinemessdatentab. Stellgrößentabelle Fehlertabelle
SDM (Sample-Data-Manager)	Eingabe von Atline-Analysedaten mit zugehörigen Online-Daten	Indextabelle Probenahmetabelle
ODM (Online-Data-Manager)	Zeitgesteuerte Eintragung von Online-Daten für Softsensoren	Indextabelle Atlinemessdatentab. Fehlertabelle
Zustands-schätzer	Zustandsschätzung durch EKF/CEKF/ MHSE	Indextabelle EKF/CEKF/ MHSE-Tabelle Fehlertabelle
Regler	NMPC/ OT	Indextabelle EKF/CEKF MHSE-Tabelle Stellgrößentabelle Fehlertabelle
DM (Deadman-Manager)	Überwachung der Rückmeldezeiten von ODM, SDM, EKF, CEKF, MHSE, Regler	Deadman-Tabelle Fehlertabelle
Online-Plot	Anzeige der Statusmeldungen, Zustandsschätzungen und Online-Messdaten als Internet- und WAP-Seiten	Onlinemessdatentab. EKF/CEKF/ MHSE-Tabelle
Fernzugriff	Lese-/Schreibzugriff auf den OPC-Server per Email und JAVA-Applikation	
Alarm-Call	Telefonanruf an Operator mit Sprachausgabe der Fehlermeldung	Fehlertabelle Infotabelle

3.1 Struktur des modularen Prozessleitsystems

Zur experimentellen Erprobung der Prozessführungs- und Überwachungskonzepte dienen die Laborfermenter des Fachgebietes für Mess- und Regelungstechnik der TU Berlin. Zur Kultivierung stehen zwei identische Bioreaktoren des Typs C-15 der Firma B. Braun Biotech International aus Melsungen mit einem maximalen Reaktionsvolumen von 15l und einem Arbeitsvolumen von 8-12l zur Verfügung. Die anlagentechnische Verschaltung eines dieser Fermenter ist schematisch im oberen Teil des Bildes 3.1 dargestellt.

Durch eine am Fermenter befindliche Digital-Control-Unit (DCU) werden die Messdatenerfassungen und einfache prozessnahe Regelungen realisiert. Hierzu gehören beispielsweise die Regelung der Rührerdrehzahl, der Belüftungsrate, des pH-Wertes und der Temperatur. Weiterhin ist die Steuerung von Peristaltikpumpen möglich. Über eine RS 422 Schnittstelle lassen sich die von der DCU erfassten Online-Messgrößen der prozessnahen Regler auslesen und Stellgrößen von außen vorgeben. Hierfür ist ein PC über einen seriellen Adapter angeschlossen.

Das Softwaretool MFCS/win 2.0 von B. Braun Biotech International ermöglicht die Messdatenarchivierung und Implementierung einfacher PID-Regler, die nicht in der DCU realisiert werden können. Hierzu gehört eine Pumpe-Waage geregelte Nährmedienzugabe für Fed-Batch Fermentationen. Werden hierfür lediglich gesteuerte Peristaltikpumpen verwendet, können erhebliche Dosierungsfehler entstehen. Die typischerweise nichtlineare Kennlinie und die mit der Zeit zunehmende Verformung der Peristaltikschläuche macht die Zugabe ungenau. Um diese Fehler zu vermeiden, werden die Nährmedienzugaben durch in MFCS/win kodierte PI-Regler geregelt. Der zu überführende Medienstrom wird in einen Sollwert für die Masse der auf einer Waage positionierten Mediumsflasche umgerechnet. Das Einlesen des Ist-Werts erfolgt über eine serielle Schnittstelle am PC.

Durch die Implementierung eines PI-Reglers kann die Zufütterung bei Vorgabe eines konstanten Medienstroms ohne bleibende Regelfehler geschehen. Die linearisierte Pumpenkennlinie wird zur Verbesserung der Dynamik als Vorsteuerung verwendet. Die geregelte Zugabe von bis zu vier getrennten Feedströmen ist auf diese Weise möglich. Durch die prozessnahe Realisierung der Feeding-Regelung kann auch bei einem Totalausfall aller im Folgenden beschriebenen Module des Prozessleitsystems oder der Netzwerkverbindungen die Fermentation entlang einer in MFCS/win hinterlegten Stellgrößentrajektorie zu Ende geführt werden.

Als Bindeglied zu den anderen Modulen des Prozessleitsystems dient die MFCS/win-Software als OPC-Server, der die Messdaten und Stellgrößen bidirektional allen autorisierten Teilnehmern des Intranets zur Verfügung stellt. Hierdurch ist es jeder OPC-Client Applikation möglich, die von OPC-Server freigegebenen Messdaten auszulesen und Daten, wie

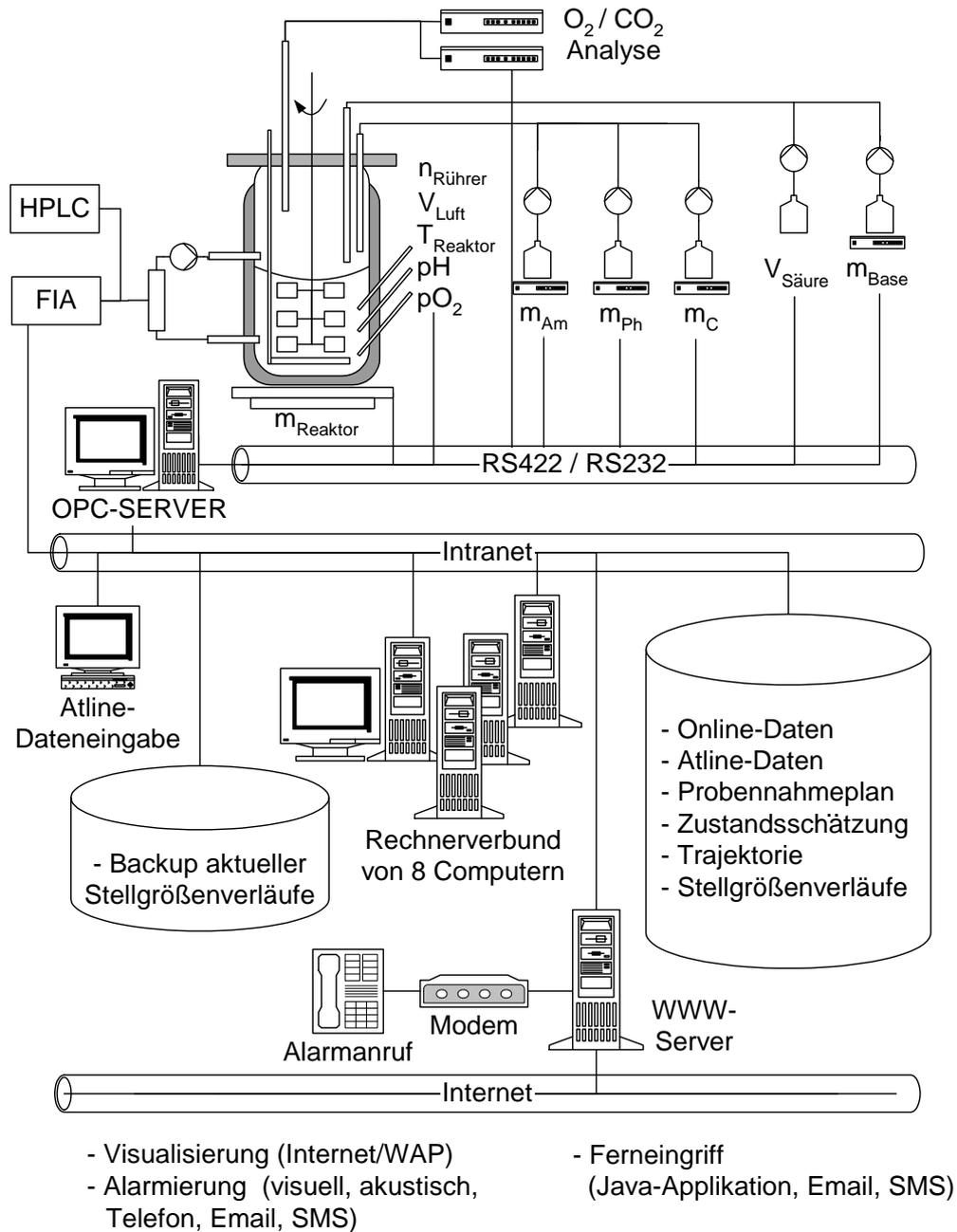


Bild 3.1: Schema der Laborfermenter und des netzwerkbasierten modularen Prozessleitsystems.

z. B. aktuelle Stellgrößen, an MFCS/win zu übermitteln. Die meisten marktgängigen Prozessleitsysteme verwenden den OPC Standard zur Ankoppelung von Programmmodulen, die höhere Prozessführungsstrategien (z. B. modellprädiktive Folgeregelungen) realisieren.

Alle PLS-Module der Prozessführung lesen die relevanten Daten aus einer zentralen Datenhaltung und schreiben ihre Ergebnisse wiederum hier ein. Für die Datenhaltung und -bereitstellung eignet sich eine Datenbank, da hier Daten in verschiedenen Formen gespeichert

chert und von mehreren Benutzern auch über Netzwerkverbindungen gelesen und geschrieben werden können. Als einheitliche Schnittstelle zu Datenbanken existiert unter Windows die ODBC-Schnittstelle. Über diese Schnittstelle können sich beliebig viele Teilnehmer mit der Datenbank verbinden und über die Abfragesprache SQL Daten austauschen.

Damit eine Datenbank als Schnittstelle zwischen den einzelnen Komponenten des Prozessleitsystems verwendet werden kann, ist der gleichzeitige Lese- und Schreibzugriff auf Informationen zu verhindern. Um dynamische Abläufe in der Datenbank nachzuvollziehen, ist einigen Tabellen eine zusätzliche Indexinformation hinzugefügt. Anhand dieser Indizes kann beispielsweise das Zustandsschätzmodul erkennen, ob neue Messdaten eingetragen oder ein Messdatum verändert wurden.

Schreibt ein PLS-Modul Daten in eine Tabelle ein, erhalten diese Daten einen neuen Index, der gegenüber dem letzten Wert um eins inkrementiert ist. Über diese Indexwerte kann die Eintragsreihenfolge der Daten nachvollzogen werden. Ist eine Schreibaktion vollständig ausgeführt, wird der Index zusätzlich in eine spezielle Indextabelle eingetragen.

Module, die Daten aus einer Tabelle verarbeiten, überwachen somit nur die entsprechende Zeile in der Indextabelle und reagieren dann erst auf Veränderungen, wenn Schreibaktionen vollständig ausgeführt und durch Eintragen des neuen Wertes in der Indextabelle bestätigt sind. Hierdurch werden Inkonsistenzen durch gleichzeitige Schreib-/Lese-Zugriffe von verschiedenen PLS-Modulen verhindert.

In die Datenbank werden zusätzlich zu den Mess-, Steuer- und Regelverläufen auch Informationen für die Zustandsschätzverfahren, die Stellgrößentrajektorie der Offline-Trajektorienplanung und die zukünftigen und umgesetzten Stellgrößen der modellprädiktiven Regler eingeschrieben.

3.2 Main-Data-Manager (MDM)

Der MDM stellt die Verbindung zwischen MFCS/win und der zentralen Datenbank her. Das Programm liest über OPC alle Online-Messdaten aus und schreibt diese in die Datenbank. Gleichzeitig liest es die vom Reglermodul gespeicherten Fütterungsprofile aus der Datenbank und sendet die entsprechenden Sollwerte über die OPC-Schnittstelle an die Pumpe-Waage-Regler in MFCS/win. Für die Berechnung des aktuellen Fermentationsvolumens werden die Volumina der Korrekturflüssigkeiten zur pH-Regelung von summierten Werten in Volumenströme umgerechnet und in der Datenbank gespeichert.

Die erfassten Messdaten werden nach einer Ausreißerprüfung auf Grenzüberschreitungen bezüglich maximal und minimal zulässiger Werte überwacht. Der dauerhafte Informa-

tionsfluss zwischen dem MDM, der zentralen Datenbank und MFCS/win ermöglicht die Ausfallüberwachung der Datenbank, des Netzwerkes und von MFCS/win. Ist das Netzwerk oder die Datenbank nicht verfügbar, wird automatisch auf eine zweite lokale Datenbank umgeschaltet, bis auf die ausgefallenen Komponenten wieder zugegriffen werden kann. Damit die zweite lokal auf dem MDM-PC gespeicherte Datenbank aktuelle Stellgrößeninformationen enthält, wird diese bei jeder Veränderung der Stellgrößenmatrix in der lokalen Datenbank aktualisiert.

Der MDM kann bei einem Totalausfall aller weiteren Module die Fermentation mit der letzten berechneten Online-Stellgrößentrajektorie weiterführen. Ist die zentrale Datenbank wieder verfügbar, wird automatisch auf diese zurückgeschaltet. Für den Fall, dass auch der MDM ausfällt, wird die Fermentation durch die vor Prozessbeginn gespeicherte Stellgrößentrajektorie von MFCS/win weitergeführt. Ist die Verbindung zum MDM wieder gegeben, erfolgt auch hier die automatische Wiederaufnahme der Kommunikation.

3.3 Online-Data-Manager (ODM)

Der ODM ist ein zeitgesteuertes, zyklisch arbeitendes Tool, das es ermöglicht, Daten aus den Online-Messwerten auszulesen und in die Messwerttabelle einzutragen. Die Daten können durch ein Tiefpassfilter erster Ordnung geglättet werden.

Die Eintragungen in die Messwerttabelle werden von den Zustandsschätzern überwacht, so dass hierdurch eine zyklische, auf Online-Daten basierende Zustandsschätzung erfolgen kann.

3.4 Sample-Data-Manager (SDM)

Das Modul hat zwei Grundfunktionen. Nach der Durchführung einer Probenahme (mit oder ohne Zellrückhaltung) können die Probenahmedaten in die zentrale Datenbank eingetragen werden. Das Programm zeigt dazu eine tabellarische Übersicht über die geplanten, noch nicht durchgeführten Probenahmen. Zusätzlich zur Eingabe einer geplanten Probenahme kann eine weitere Probenahme eingefügt werden. Sollte eine Probenahme ausgefallen sein, übernimmt das Modul auch das Löschen der zugehörigen Daten in der Datenbank. In beiden Fällen werden die Probennummerierungen neu berechnet und in der Probenahmetabelle gespeichert.

Viele für die Prozessführung interessante Messwerte einer Fermentation sind nur offline, bestenfalls atline verfügbar. Bei der zweiten Grundfunktion des SDMs handelt es sich um

ein Eingabemodul, mit dem das Laborpersonal die atline verfügbaren Messdaten eingeben kann. Diese Messwerte basieren meist auf der manuellen oder teilautomatischen Analyse von zuvor dem Reaktor entnommenen Proben.

Bei Fermentationen ist vor allem die Biotrockenmasse eine aussagekräftige Messgröße für die Zustandsschätzung. Zur Bestimmung wird eine definierte Probenmenge durch ein vorge-trocknetes und gewogenes Filter filtriert und mit Aqua dest. gespült. Durch die Trocknung in einem Umlufttrockenschrank bei 101° C liegt die Massendifferenz nach einer Trocknungszeit von 1,5 h vor. Um den Messfehler zu minimieren, werden die Messwerte von drei Filtrationen gemittelt.

Während der Trocknungszeit kann die vollautomatische Analyse der Ammonium- und Glucosekonzentration durch die angeschlossene FIA und die teilautomatische Analyse der Produktkonzentration durch die HPLC erfolgen. Nachdem die Biotrockenmassebestimmung und/oder Analysen von Nährmedien- bzw. Produktkonzentrationen durchgeführt wurden, können diese Daten in einer Oberfläche eingegeben werden.

Die eingegebenen Atline-Daten werden durch die in der Online-Messdatentabelle enthaltenen Messdaten automatisch vervollständigt, soweit diese für die Zustandsschätzung relevant sind. Je nach Voreinstellung werden die Online-Daten vor der Eintragung durch einen Tiefpassfilter geglättet. Die nicht atline verfügbaren Messgrößen werden für die Zustandsschätzung in der Datenbank kenntlich gemacht.

Da sich aus den filtrierten Probenvolumen die Genauigkeit der Biotrockenmassebestimmung abschätzen lässt, werden diese Informationen für die Zustandsschätzung in der Datenbank gespeichert (siehe Abschnitt 2.2).

3.5 Zustandsschätzer (EKF, CEKF, MHSE)

Das EKF, CEKF und die MHSE sind als einzelne PLS Module programmiert, die auch online parallel und somit redundant Zustandsschätzungen ausführen können.

Die Zustandsschätzer überwachen Veränderungen der Messwerttabelle durch die Indextabelle. Sind dort vorhandene Messwerte aktualisiert oder vervollständigt worden oder neue Messwerte hinzugekommen, so werden die Messwerte y_k , der letzte gespeicherte Systemzustand \hat{x}_{k-1} und die Kovarianzmatrix des Schätzfehlers \mathbf{P}_{k-1} aus der Datenbank ausgelesen und eine Zustandsschätzung durchgeführt. Die zu erwartende Messfehlerkovarianz \mathbf{R}_k wird aus den mit den Messdaten gespeicherten Zusatzinformationen abgeschätzt und für die Zustandsschätzung verwendet. Die hierfür angewandten Verfahren sind im Abschnitt 2.2 dargestellt. Nach beendeter Zustandsschätzung werden der geschätzte Systemzustand \hat{x}_k und

die geschätzten Kovarianzmatrizen des Schätzfehlers \mathbf{P}_k in der Datenbank aktualisiert oder bei neuen Zustandsschätzungen erstmalig gespeichert. Nach beendeter Speicherung wird der Index in der Indextabelle inkrementiert, was zum Start der Regelalgorithmen führt.

Werden für die MHSE mehrere Messwerte verwendet, kann die optimierungsbasierte Zustandsschätzung viel Zeit in Anspruch nehmen. Zur Verhinderung langer Totzeiten für den Prozess kann in der Datenbank eine Zeitbeschränkung gespeichert werden, nach deren Ablauf das erreichte Schätzergebnis in der Datenbank abgelegt wird, so dass der Regelalgorithmus startet.

3.6 Modellprädiktive Prozessregelung (NMPC, OT)

Nichtlineare, trajektorienbasierte Regelungskonzepte, wie die NMPC und OT (siehe Abschnitt 2.6), sind optimierungsbasierte Zustandsregelungen, die das zukünftige Systemverhalten präzisieren. Ausgehend von der aktuellen Zustandsschätzung, den zuletzt geplanten Stellgrößenverläufen und den Probenahmen wird der zukünftige Zustandsgrößenverlauf berechnet.

Das Reglermodul überwacht die Indextabelle, in der der ausgewählte Zustandsschätzer seinen Index speichert. Neben der einfachen Verwendung nur eines Schätzalgorithmus besteht zusätzlich die Möglichkeit, z. B. die Stellgrößenberechnung mit der Schätzung des CEKF zu starten und bei Eintreffen der Zustandsschätzung der MHSE mit dieser im Allgemeinen besseren Zustandsschätzung fortzusetzen.

Um unnötigen Rechnungen vorzubeugen, wird nur dann mit der Berechnung begonnen, wenn eine neue Zustandsschätzung eintrifft. Bei Änderungen von in der Vergangenheit liegenden Schätzungen kann die Regelung ausgesetzt werden, wenn kurze Zeit später eine aktuelle, auf Online-Daten basierende Zustandsschätzung zu erwarten ist.

Zur Stellgrößenberechnung stehen mehrere nichtlineare Optimierer zur Verfügung ein Simplex-Algorithmus, ein SQP-Verfahren, ein evolutionsstrategisches Verfahren und ein zwischen Simplex und SQP intermittierendes Verfahren. Beim Einsatz des SQP-Verfahrens können zur Erhöhung der Optimierungsgeschwindigkeit Gütefunktionalaufrufe auf Computern des im Intranet zusammengeschalteten Rechnerclusters parallel berechnet werden. Hierfür steht ein Cluster mit variabler Struktur bereit, das von einem SQP-Rechnerserver verwaltet wird. Die optimale Verteilung der Berechnungsaufgaben im Rechnercluster ist im folgenden Abschnitt beschrieben.

Der Vorteil eines SQP-Algorithmus ist die im Allgemeinen recht zügige Annäherung an das Optimum. Der Rechenaufwand bis das Abbruchkriterium des Optimierers erreicht ist,

kann je nach System viele Stunden dauern. Um die Reglertotzeit zu begrenzen, werden die Optimierungen nach vorgegebener Dauer abgebrochen und die Stellgrößenverläufe des besten Gütefunktionalwerts in der Datenbank gespeichert.

Gerade im Online-Betrieb kann nicht immer garantiert werden, dass der nichtlineare Optimierer innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne das Optimum erreicht. Da insbesondere SQP-Algorithmen eine Verbesserung des Ergebnisses in jedem Schritt garantieren, ist auch eine nicht komplett optimierte, neue Trajektorie besser als der Startpunkt der Optimierung. Die Zeit, die zur Optimierung zur Verfügung stehen soll, kann vom Benutzer fest eingestellt oder in der Datenbank für jeden Probenahmezeitpunkt einzeln festgelegt werden.

Sollte sich das Optimierungsproblem als sehr einfach erweisen, so dass der Optimierer bereits nach weniger als ein Viertel der gegebenen Rechenzeit die Berechnung beendet, wird die Zeitvorgabe im Verhältnis zur benötigten Rechenzeit verkürzt und noch einmal eine Optimierung durchgeführt. Diese Verkürzung des Timeouts führt zu kürzeren Totzeiten beim Reglereingriff und somit zu verbesserten Prozessergebnissen.

3.7 Organisation eines Rechenclusters zur verteilten Optimierung

Bei einigen rechenintensiven Optimierungsalgorithmen können Berechnungen parallel ausgeführt werden. Zu diesen Optimierungsverfahren zählen Evolutionsstrategien und SQP-Verfahren [Fle80], [Han98], [Eng02].

Evolutionäre Strategien erzeugen aus einem Elterparametersatz eine bestimmte Anzahl Kinder (eine Generation). Die besten Kinder werden dann zu einem neuen Elter verschmolzen und es wird eine neue Generation berechnet. Beim Einsatz eines Rechenclusters lässt sich die Berechnung einer Generation parallelisieren. Ein zentraler Rechner überwacht die Optimierung und vergibt die Aufgaben zur Berechnung der einzelnen Kinder an die beteiligten Computer. Ist eine bestimmte Anzahl Kinder, also eine Generation berechnet, vereinigt dieser Zentralrechner die besten Kinder zu einem neuen Elter und gibt neue Aufgaben an die beteiligten Rechner aus. Im Normalfall sind nicht alle Rechner gleichzeitig mit der Berechnung fertig. Im Moment der Verschmelzung sind somit noch Kinder der letzten Generation übrig, deren Berechnung andauert. Bei Evolutionsstrategien müssen die Generationen jedoch nicht strikt getrennt werden, so dass diese Kinder in die aktuelle Generation übernommen werden können.

Etwas komplexer ist die verteilte Optimierung bei SQP-Verfahren. Diese arbeiten meist in zwei Schritten. Zuerst wird der Gradient numerisch berechnet. Dieser Teil besteht aus pa-

rallelisierbaren Einzelaufgaben. Anschließend wird die Schrittweite über einen Line-Search-Algorithmus berechnet und ein Schritt durchgeführt. Hierbei handelt es sich um Einzelaufgaben, die nicht parallel abgearbeitet werden können. Der zentrale Rechner verteilt die Aufgaben zur Gradientenberechnung auf die beteiligten Computer. Wenn der Gradient vollständig berechnet ist, wird das Line-Search auf dem schnellsten beteiligten Rechner durchgeführt.

Eine Einschränkung besteht darin, dass der Gradient vollständig berechnet sein muss, bevor zum nächsten Schritt übergegangen werden kann. Es kann daher zu Wartezeiten kommen, wenn das gesamte Rechencluster auf das Ergebnis eines langsamen Rechners warten muss. Um eine optimale Rechenleistung zu erreichen, ist es nötig, diese Wartezeiten zu minimieren. Dazu wird für jeden beteiligten Rechner eine Statistik über die Berechnungsdauer der zurückliegenden Funktionale geführt.

Soll ein Rechner eine Aufgabe zugewiesen bekommen, wird überprüft, ob er für die Berechnung länger braucht als der restliche Teil des Clusters für alle noch anstehenden Aufgaben. Ist dies der Fall, wird dem Rechner im aktuellen Schritt keine neue Aufgabe zugewiesen. Mathematisch wird diese Überprüfung, wie folgt, durchgeführt: Sind I die Menge aller aktuell verfügbaren Rechner, $k \in I$ der zu überprüfende Rechner, W die Menge aller Rechner, die auf einen Rechenauftrag warten, R die Menge aller Rechner, die zur Zeit rechnen, $t_{\text{Start}}^{(r)}$; $r \in R$ der Zeitpunkt, zu dem der Rechner r mit der Berechnung begonnen hat, $t_{\text{Rechnung}}^{(i)}$; $i \in I$ die Zeit, die der Rechner i für eine Berechnung benötigt und t_{Aktuell} die aktuelle Zeit, dann kann der Zeitpunkt $t_{\text{Ende}}^{(k)}$, zu dem der Rechner k eine Berechnung voraussichtlich beenden wird, mit

$$t_{\text{Ende}}^{(k)} = t_{\text{Aktuell}} + t_{\text{Rechnung}}^{(k)} \tag{3.1}$$

bestimmt werden. Die Anzahl m der Einzelaufgaben, die das Rechencluster ohne den Rechner k bis zum Zeitpunkt $t_{\text{Ende}}^{(k)}$ vollständig abarbeiten könnte, ergibt sich dann zu

$$\begin{aligned}
 & \text{Anzahl der Berechnungen,} \\
 & \text{die ein wartender Rechner bis} \\
 & \text{ } t_{\text{Ende}}^{(k)} \text{ durchführen kann} \\
 m = & \sum_{w \in W \setminus \{k\}} \underbrace{\left\lfloor \frac{t_{\text{Ende}}^{(k)} - t_{\text{Aktuell}}}{t_{\text{Rechnung}}^{(w)}} \right\rfloor}_{\text{Anzahl der Berechnungen, die ein zur Zeit}} \\
 & + \underbrace{\sum_{r \in R} \begin{cases} 0, & \text{wenn } t_{\text{Ende}}^{(k)} - (t_{\text{Start}}^{(r)} + t_{\text{Rechnung}}^{(r)}) < 0 \\ \left\lfloor \frac{t_{\text{Ende}}^{(k)} - (t_{\text{Start}}^{(r)} + t_{\text{Rechnung}}^{(r)})}{t_{\text{Rechnung}}^{(r)}} \right\rfloor, & \text{sonst.} \end{cases}}_{\text{rechnender Rechner bis } t_{\text{Ende}}^{(k)} \text{ durchführen kann}} \tag{3.2}
 \end{aligned}$$

Ist m kleiner als die Gesamtanzahl der noch zu verarbeitenden Teilaufgaben, erhält der Rechner k einen Rechenauftrag.

Rechner, die zeitweise keine Aufgaben des Rechenclusters bearbeiten sollen, lassen sich auch während einer laufenden Optimierung vom Rechencluster trennen und mit diesem wieder verbinden. Bei einem Netzwerkausfall werden alle Berechnungen automatisch auf den Rechenserver verlagert, bis das Netzwerk wieder verfügbar ist. Hierdurch kann garantiert werden, dass eine clusterbasierte Optimierung auch im Fall eines Netzwerkproblems mindestens genauso schnell wie eine lokal auf einem PC durchgeführte Optimierung ist.

3.8 Dezentrale Überwachung des Betriebszustands im Internet und WAP

Die Überwachung von vielen, zum Teil örtlich verteilten Rechnern ist mit großem Aufwand verbunden. Werden bei einer Fermentation alle in diesem Kapitel beschriebenen Module eingesetzt, so sind bei der derzeitigen Rechnerausstattung des Fachgebietes Mess- und Regelungstechnik 10 PCs notwendig. Die Anzahl an benötigten Rechnern wird in Zukunft aufgrund der steigenden Rechnerleistung stark zurückgehen. Die Probleme bei der Prozessüberwachung können durch die Verwendung einer geeigneten dezentralen Prozessvisualisierung und eines zuverlässigen Alarmmanagements minimiert werden.

Um den richtigen Ablauf der Einzelaufgaben des PLS zu überwachen, speichert jedes PLS-Modul einen Reporttext eventbasiert in der Datenbank. Zu den gespeicherten Informationen gehören die Uhrzeit, der Rechnername, der Modulname, die Bezeichnung des Unterprogramms und eine textbasierte Beschreibung der durchgeführten Aktionen als lesbarer Bericht. Hierdurch ist es möglich, die zeitliche Zugriffsreihenfolge aller Module zu rekonstruieren und den Betriebsablauf zu überprüfen.

Um die Überwachung des Prozesszustandes zu ermöglichen, werden ausgewählte relevante Prozessdaten, wie z. B. die Online-Messdaten und Zustandsschätzungen, in Form von grafischen Zeitverläufen dargestellt. Alle zeitabhängigen in der Datenbank gespeicherten Daten können durch den Online-Plot als Graphen dargestellt werden. Für die Prozessüberwachung ist die Anzeige einiger aussagekräftiger Online-Messdaten und der Zustandsschätzungen besonders geeignet. Zusammen mit den in der Reporttabelle befindlichen Statusmeldungen der PLS-Module werden die Grafiken und Tabelle zyklisch aktualisiert und in ein http-Dokument eingebunden und auf einem Web-Server gespeichert. Zusätzlich werden Screenshots aller an einer Prozessführung beteiligten Computer zyklisch auf dem Web-Server abgelegt.

Hierdurch ist es möglich, alle im Prozessverlauf anfallenden Programm Meldungen, Online- und Atline-Daten weltweit mit einem minütlichen Aktualisierungszyklus im Internet zu betrachten. Gleichzeitig erfolgt eine Konvertierung der Online-Daten in WAP-fähige Bild-dateien, die von Mobiltelefonen als WAP-Dokumente aufgerufen werden können.

3.9 Alarmmanagement

Vor allem bei langen Prozesslaufzeiten ist neben der Überwachung des Betriebszustands die gezielte Alarmierung notwendig. Insbesondere wenn nicht während der gesamten Laufzeit Personal vor Ort ist, muss durch eine frühe, das Personal auch außerhalb des Labors erreichende Alarmierung sichergestellt werden, dass für einen Prozesseingriff genügend Zeit zur Verfügung steht. Als Leitfaden für ein sinnvolles Alarmmanagement enthält die Richtlinie NA 102 der NAMUR wichtige Hinweise zur geeigneten Benachrichtigung, Alarmierung und zur visioakustischen Darstellung in Prozessleitsystemen.

Zur Umsetzung dieser Empfehlungen wurde das Alarmsystem des modularen PLS in eine dezentrale und zentrale Alarmierung aufgeteilt. Durch diese Redundanz kann sichergestellt werden, dass die Alarme das Betreuungspersonal erreichen.

Tabelle 3.2: Ausfallüberwachung der Module des PLS.

Modul	Überwachung durch	Automatische Gegenmaßnahmen
MFCS/win	ODM	Alarm
Datenbank	DM ODM	Alarm Umschalten auf lokale Datenbank
ODM	DM MFCS	Alarm Umschalten auf Offline-Trajektorie
SDM	Benutzer	-
ADM	DM	Alarm
EKF/CEKF/MHSE	DM	Alarm Regler schaltet auf anderen Zustandsschätzer
Regler	DM	Alarm Umschalten des ODM auf zuletzt berechnete Online-Trajektorie

In der Tabelle 3.2 sind die PLS-Module aufgelistet, die zentrale und dezentrale Alarme auslösen können und teilweise automatisch Gegenmaßnahmen einleiten, um die Zeit bis zum Prozesseingriff durch das Bedienpersonal mit geringst möglichen Folgen für den Prozessverlauf zu überbrücken.

Dezentrale Alarme werden von den PLS-Modulen auf den PCs vollständig lokal verarbeitet. Die Alarmierung erfolgt visuell und akustisch. Die Anzeigen färben sich rot ein und ein akustisches Signal ertönt. Der Fehler wird als textbasierte Nachricht direkt vom lokalen

Rechner per Email versendet. Gleichzeitig wird die Nachricht in eine SMS umgewandelt und an die in der Datenbank gespeicherten Mobiltelefonnummern weitergeleitet.

Die textbasierte Fehlermeldung wird in die Fehlertabelle der Datenbank eingetragen. Hierdurch wird der zentrale Teil der Alarmierung ausgelöst. Ein mit einem Modem ausgestatteter Rechner ruft über eine Telefonleitung die Liste aller angegebenen Telefonnummern an und liest über eine Sprachausgabe die Fehlermeldung aus der Fehlertabelle vor. Wenn die Anschlüsse besetzt oder die vorgelesene Meldung nicht durch eine Eingabe auf dem Ziffernblock des Telefons bestätigt wird, wird die telefonische Alarmierung wiederholt. Dies kann verhindern, dass die Nachricht auf einem Anrufbeantworter gesprochen wird, wenn sich beispielsweise das Mobiltelefon eines Prozessbetreuers in einem Funkloch befindet.

3.10 Remote-Zugriff auf prozessnahe Regler des PLS

Bei einigen auftretenden Fehlern oder Prozessabweichungen muss ein manueller Prozesseingriff zeitnah durchgeführt werden. Da meist nicht während der gesamten Prozesslaufzeit ein Betreuer vor Ort ist, muss die Möglichkeit für einen Fernzugriff auf das PLS geschaffen werden.

Für das modulare PLS sind zwei Möglichkeiten des Remote-Zugriffs realisiert worden. Erstens kann von autorisierten Email-Konten passwortgeschützt auf den OPC-Server zugegriffen werden. Hierdurch ist es möglich, alle vom OPC-Server freigegebenen Variablen zu lesen und zu schreiben. So können in einer Email die Anweisungen für das Umschalten eines prozessnahen Reglers in einen anderen Modus und auf einen anderen Sollwert erfolgen. Das PLS bestätigt durchgeführte Aktionen durch eine Antwortmail, in der die geänderten Einstellungen aufgelistet werden. Wird die Syntax einer Email vom PLS nicht verstanden, wird automatisch eine Mail versendet, in der die genauen Variablenbezeichnungen und Zugriffsbefehlssätze aufgeführt sind. Hierfür werden die Variablenbezeichnungen aktuell vom OPC-Server gelesen und zu einem Hilfetext zusammengefügt. Insofern ist es auch Prozessbetreuern, die nicht mit allen Variablenbezeichnungen vertraut sind, möglich, einen gezielten Remote-Zugriff über WAP- oder Emailfähige Mobiltelefone und über mit dem Internet verbundene Computer vorzunehmen.

Zweitens kann der Zugriff auf die wichtigsten prozessnahen Regler über eine JAVA-Applikation gewährt werden, wenn ein an das Internet angeschlossener PC vorhanden ist. Diese kann für den Remote-Zugriff aus dem Internet geladen und durch eine Passwordeingabe aktiviert werden. Die grafische Benutzeroberfläche zeigt die aktuellen Einstellungen ausgewählter prozessnaher Regler. Änderungen der Einstellungen erfolgen über Eingaben mit Tastatur und Maus. Nach der Umsetzung zeigt die Oberfläche die aktuellen Daten an.

4 Experimentelle Umsetzung

4.1 Fed-Batch-Fermentationsprozesse

Zur praktischen Anwendung der im Kapitel 2 beschriebenen Methoden und zur experimentellen Erprobung der modellgestützten Prozessführung und -überwachung dienen zwei am Fachgebiet Mess- und Regelungstechnik untersuchte Organismen der Gattung *Streptomyces*.

Aus wirtschaftlicher Sicht sind Streptomyceten besonders interessant, da sie mit einem Anteil von 55% zu den wichtigsten Produzenten aller bekannten Antibiotika zählen [Bad86], [GWM88], [Rou02]. Industrielle Bedeutung bei der Produktion von Antibiotika haben vor allem die drei Stämme *S. griseus*, *S. venezuelae* und *S. aureofaciens* [Sch92].

Streptomyceten sind gram-positive, fadenförmig aerob wachsende Bakterien, die zu den *Actinomycetales* gehören [Sch92]. Das Wachstums- und Produktbildungsverhalten ist durch komplexe, interne Wechselwirkungen und Regulationsmechanismen des primären und sekundären Stoffwechsels geprägt. In von King und von King und Büdenbender durchgeführten Fermentationen der Stämme *S. tendae*, *S. collinus*, *S. lusitanus*, *S. olivaceus*, *S. cinnamomeus*, *S. diastatachromogenes* und *S. griseus* konnte das Wachstum in drei Phasen eingeteilt werden [Kin97], [KB97], [Büd04]:

1. Exponentielle Wachstumsphase:

Alle Nährmedien liegen in ausreichender Konzentration vor. Die Biomasse steigt exponentiell an. In diesem balancierten Wachstum nehmen alle Zellbestandteile im gleichen Verhältnis zueinander zu.

2. Unbalancierte Wachstumsphase:

Durch den Mangel eines oder mehrerer für das unlimitierte Wachstum notwendiger Nährstoffe kommt es zur Umstellung des endogenen Stoffwechsels. Der Abbau von eingelagerten Speicherstoffen oder von weniger dringend benötigten Zellbestandteilen ermöglicht für kurze Zeit weiterhin Wachstum mit DNA-Zunahme. In dieser Phase des unbalancierten Wachstums beginnt die Produktbildung.

3. Produktionsphase ohne DNA-Replikation:

Nach dem Verbrauch der zellinternen Reserven wird das reale Wachstum mit DNA-Zunahme eingestellt. Bei einigen Stämmen wird beobachtet, dass Substanzen, die noch im Medium vorhanden sind, zur Speicherung eingelagert werden. Dies führt zur weiteren Zunahme der

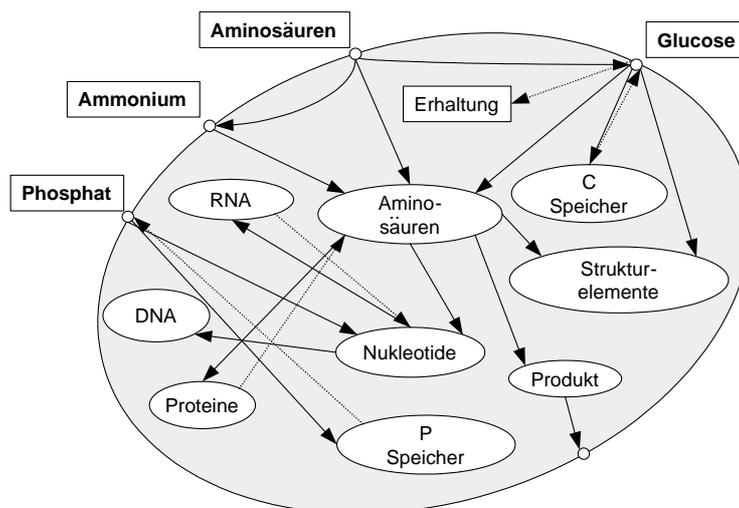
Biomasse.

Aufgrund dieser komplexen internen Auf- und Abbaumechanismen ist eine mathematische Modellierung mit einfachen, unstrukturierten Ansätzen unmöglich. Ein Modell hoher Prädiktionsgenauigkeit, wie es für modellgestützte optimierungsbasierte Regelungsverfahren notwendig ist, muss vielmehr der dynamischen Veränderung der Zellzusammensetzung Rechnung tragen. Dem gegenüber steht der Wunsch nach einer möglichst einfachen mathematischen Struktur für die Anwendung in einem modellgestützten Konzept. Es stellt infolgedessen immer einen Kompromiss zwischen der genauen Wiedergabe des dynamischen Verhaltens einerseits und dem Aufwand für Modellbildung, Parameteridentifikation und Rechenzeit andererseits dar [Est95], [Maj97].

Mit Hilfe eines Kompartimentmodells wurden erstmalig für den Stamm *Streptomyces tendae* die wichtigsten internen Wechselwirkungen zentraler Zellkompartimente, wie z. B. der DNA und RNA, mathematisch beschrieben [Kin92], [Kin97]. Das Modell umfasst 6 zellinterne Kompartimente, die dynamisch miteinander und mit den extrazellulären Zustandsgrößen, wie den Nährmedien interagieren (siehe Anhang B). Den wenigen modellierten biotischen Kompartimenten stehen die ca. 5000 weiteren Molekülarten in Streptomyceten entgegen, deren vollständige Modellierung nicht möglich ist, da viele Stoffwechselmechanismen nur unvollständig bekannt sind [Rou02].

Die Modellstruktur von *S. tendae* wurde unter anderem durch die Hinzunahme von zwei zellinternen Speichern an das Wachstumsverhalten von *S. griseus* bei submerser Kultivierung im Batch und pulsformig angeregten Fed-Batch angepasst [Büd04].

Im biotischen Teil des Systemmodells wird die Zelle durch Zellkompartimente beschrieben. Die Abbildung 4.1 veranschaulicht die modellierten Kompartimente und deren Wechselwirkungen. Die durchgezogenen Pfeile stellen Aufbaureaktionen und die gepunkteten Abbaureaktionen der Kompartimente dar. Es wird außerdem berücksichtigt, dass die Glucose auch für den Erhaltungsstoffwechsel verbraucht wird. Die Auswahl der beschriebenen Wechselwirkungen baut auf den Grundprinzipien der molekularen Genetik auf. In Tabelle 4.1 sind die Bezeichnungen der für das Gesamtmodell verwendeten Zustandsgrößen und deren Einheiten dargestellt.

Bild 4.1: Wechselwirkungen modellierter Kompartimente einer *S. griseus* Zelle [Büd04].Tabelle 4.1: Zustandsgrößen des Kompartimentmodelles von *S. griseus*

Zustand	Bedeutung	Einheit	Zustand	Bedeutung	Einheit
m_D	Masse DNA	g	ϕ_D	Aktivität der DNA	—
m_R	Masse RNA	g	m_{Am}	Masse Ammonium	g
m_{Pr}	Masse Proteine	g	m_{Ph}	Masse Phosphat	g
m_{As}	Masse Aminosäuren	g	m_C	Masse Glucose	g
m_{Nu}	Masse Nukleotide	g	m_{exAs}	Masse extrazel. Aminos.	g
m_{Pp}	Masse Polyphosphate	g	m_{Sm}	Masse Streptomycin	g
m_{Gg}	Masse Glycogen	g	V_{Base}	Volumen dosierter Base	l
m_U	Masse Strukturelemente	g	V	Reaktionsvolumen	l

Die Modellgleichungen können aus den Massen- bzw. Volumenbilanzen der Zustandsgrößen in Tabelle 4.1 hergeleitet werden. Bezüglich der Aktivität der DNA wird ein phänomenologischer Ansatz postuliert. Die Entnahme von Proben ohne Zellrückhaltung lässt sich als diskrete Zustandsänderung berücksichtigen [Wal96]. Diese sind in den unten zusammengefassten Gleichungen nicht dargestellt. Die automatische Filtratentnahme mit Zellrückhaltung durch eine FIA oder HPLC wird durch den Ablaufstrom q_a in den folgenden Gleichungen dargestellt. Die Fütterströme q_i beschreiben die Nährmedienzugabe während des Fed-Batches. Weitere Zuflüsse ergeben sich durch die Korrekturflüssigkeiten der pH-Regelung.

Bei der Modellierung wird vereinfachend von homogenen Zelleigenschaften ausgegangen, ohne die Biophase segregiert zu betrachten. Weiterhin wird der Bioreaktor als ideal durch-

mischer Rührkessel angenommen und eine optimale Sauerstoffversorgung auch innerhalb sich bildender Pellets vorausgesetzt. Die sich im Fermentationsverlauf bildenden Sporen werden im Modell nicht berücksichtigt.

Die Bilanzen aller am Wachstum und der Produktbildung beteiligten Substrate, Kompartimente und Volumina sind in den Gleichungen 4.1 bis 4.15 dargestellt. Hier beschreibt μ_i die Auf- und μ_{zi} die Abbaureaktion des i -ten Kompartiments. Die Abhängigkeit dieser Raten von den Zustandsgrößen wird nachfolgend angegeben. Die Beschreibung des Modells erfolgt hier in sehr kompakter Weise, da Details zu den gewählten Ansätzen in [Büd04] nachgelesen werden können. Da das in dieser Arbeit verwendete Modell auf einer früheren Entwicklungsversion des Modells aus [Büd04] basiert, ergeben sich einige Unterschiede, die ebenfalls angegeben werden.

DNA:

$$\frac{dm_D(t)}{dt} = V_x \cdot \mu_D(t) \quad (4.1)$$

Aktivität der DNA-Bildung:

$$\frac{d\phi_D(t)}{dt} = -\mu_\phi(t) \cdot \phi_D(t) \quad (4.2)$$

RNA:

$$\frac{dm_R(t)}{dt} = V_x \cdot [\mu_R(t) - \mu_{zR}(t)] \quad (4.3)$$

Proteine:

$$\frac{dm_{Pr}(t)}{dt} = V_x \cdot [\mu_{Pr}(t) - \mu_{zPr}(t)] \quad (4.4)$$

Zellinterne Aminosäuren:

$$\begin{aligned} \frac{dm_{As}(t)}{dt} = V_x \cdot [\mu_{As}(t) + \mu_{exAsAs}(t) + \mu_{zPr}(t) - \mu_{Pr}(t) \\ - Y_{AsNu} \cdot \mu_{Nu}(t) - Y_{AsU} \cdot \mu_U(t) - Y_{AsSm} \cdot \mu_{Sm}(t)] \end{aligned} \quad (4.5)$$

Nukleotide:

$$\frac{dm_{Nu}(t)}{dt} = V_x \cdot [\mu_{Nu}(t) - \mu_D(t) - \mu_R(t) + \mu_{zR}(t)] \quad (4.6)$$

Polyphosphate:

$$\frac{dm_{Pp}(t)}{dt} = V_x \cdot [\mu_{Pp}(t) - \mu_{zPp}(t)] \quad (4.7)$$

Glycogen:

$$\frac{dm_{\text{Gg}}(t)}{dt} = V_x \cdot [\mu_{\text{Gg}}(t) - \mu_{z\text{Gg}}(t)] \quad (4.8)$$

Strukturelemente:

$$\frac{dm_{\text{U}}(t)}{dt} = V_x \cdot \mu_{\text{U}}(t) \quad (4.9)$$

Ammonium:

$$\begin{aligned} \frac{dm_{\text{Am}}(t)}{dt} = & -\frac{q_{\text{a}}(t)}{V(t)} \cdot m_{\text{Am}}(t) + q_{\text{Am}}(t) \cdot c_{\text{Am,Feed}} \\ & + V_x(t) \cdot [-Y_{\text{AmAs}} \cdot \mu_{\text{As}}(t) + Y_{\text{exAsAm}} \cdot \mu_{\text{Des}}(t)] \end{aligned} \quad (4.10)$$

Phosphat:

$$\begin{aligned} \frac{dm_{\text{Ph}}(t)}{dt} = & -\frac{q_{\text{a}}(t)}{V(t)} \cdot m_{\text{Ph}}(t) + q_{\text{Ph}}(t) \cdot c_{\text{Ph,Feed}} \\ & + V_x(t) \cdot [-Y_{\text{PhNu}} \cdot \mu_{\text{Nu}}(t) - \mu_{\text{Pp}}(t) \\ & + \mu_{z\text{Pp}}(t)] \end{aligned} \quad (4.11)$$

Glucose:

$$\begin{aligned} \frac{dm_{\text{C}}(t)}{dt} = & -\frac{q_{\text{a}}(t)}{V(t)} \cdot m_{\text{C}}(t) + q_{\text{C}}(t) \cdot c_{\text{C,Feed}} \\ & + V_x \cdot [-\mu_{\text{E}}(t) - Y_{\text{CAs}} \cdot \mu_{\text{As}}(t) + (Y_{\text{AsU}} - 1) \cdot \mu_{\text{U}}(t) \\ & + (Y_{\text{CAs}} \cdot Y_{\text{AsNu}} - Y_{\text{CNu}}) \cdot \mu_{\text{Nu}}(t) + Y_{\text{AsC}} \cdot \mu_{\text{Des}}(t) \\ & - Y_{\text{CPp}} \cdot \mu_{\text{Pp}}(t) - \mu_{\text{Gg}}(t) + \mu_{z\text{Gg}}(t)] \end{aligned} \quad (4.12)$$

Zellexterne Aminosäuren:

$$\begin{aligned} \frac{dm_{\text{exAs}}(t)}{dt} = & -\frac{q_{\text{a}}(t)}{V(t)} \cdot m_{\text{exAs}}(t) + q_{\text{exAs}}(t) \cdot c_{\text{exAs,Feed}} \\ & + V_x \cdot [-\mu_{\text{exAsAs}}(t) - \mu_{\text{Des}}(t)] \end{aligned} \quad (4.13)$$

Streptomycin:

$$\begin{aligned} \frac{dm_{\text{Sm}}(t)}{dt} = & -\frac{q_{\text{a}}(t)}{V(t)} \cdot m_{\text{Sm}}(t) \\ & + V_x \cdot [\mu_{\text{Sm}}(t) - \mu_{z\text{Sm}}(t)] \end{aligned} \quad (4.14)$$

Reaktionsvolumen:

$$\frac{dV(t)}{dt} = q_{Am}(t) + q_{Ph}(t) + q_C(t) + q_{exAs}(t) + q_{Base}(t) + q_{Säure}(t) - q_a(t) - q_{Abdampf} \quad (4.15)$$

Schätzggleichung: Dosiertes Basevolumen zur pH-Regelung

$$\frac{dV_{Base}(t)}{dt} = Y_{BpH} \cdot \dot{m}_x(t) \quad (4.16)$$

In den oben angegebenen Zustandsdifferentialgleichungen werden die spezifischen Stoffumsatzraten durch nachfolgende kinetische Ansätze beschrieben. Hier ist

$$g_i(t) = \frac{m_i(t)}{V_x(t)} \quad (4.17)$$

die zellinterne Konzentration des i -ten Kompartiments. Mit V_x wird das Zellvolumen bezeichnet, für das gilt

$$V_x(t) = \frac{m_x(t)}{g_x}. \quad (4.18)$$

g_x ist die Dichte der Biomasse und wird konstant mit 1 g/l angenommen. Die Zellmasse ergibt sich durch die Addition der Kompartimentmassen.

$$m_x(t) = m_D(t) + m_R(t) + m_{Pr}(t) + m_{As}(t) + m_{Nu}(t) + m_{Pp}(t) + m_{Gg}(t) + m_U(t) \quad (4.19)$$

In den folgenden Gleichungen werden die den Metabolismus widerspiegelnden spezifischen Auf- und Abbaureaktionsraten angegeben.

Die Replikationsgeschwindigkeit μ_D berechnet sich nach [Büd04] aus

$$\mu_D(t) = \mu_{Dm} \cdot \frac{g_{As}(t)}{g_{As}(t) + K_{DAs}} \cdot \frac{g_{Nu}(t)}{g_{Nu}(t) + K_{PrNu}} \cdot g_R(t) \cdot g_D(t) \cdot \phi(t) \quad (4.20)$$

$$(4.21)$$

mit der Aktivität der DNA-Bildung

$$\phi(t) = \mu_{\phi m} \cdot \frac{K_{\phi As}}{K_{\phi As} + g_{As}(t)} \cdot \phi_D(t). \quad (4.22)$$

Die RNA-Bildungsgeschwindigkeit μ_R (Transkription) wird in der Form

$$\mu_R(t) = \mu_{Rm} \cdot \frac{g_{Nu}(t)}{g_{Nu}(t) + K_{RNu} + K_{RG} \cdot \frac{K_G}{K_G + g_{As}(t)}} \cdot g_D(t) \quad (4.23)$$

angegeben. Die Zerfallsrate μ_{zR} der RNA wird in [Büd04] durch

$$\mu_{zR}(t) = \mu_{zRm} \cdot \frac{K_{zR}}{K_{zR} + g_{As}(t)} \cdot g_R(t) \quad (4.24)$$

berechnet. Im Gegensatz zu [Büd04] wird in dieser Arbeit der Zerfall der RNA durch

$$\mu_{zR}(t) = \mu_{zRm} \cdot \frac{K_{zR}}{K_{zR} + c_{Am}(t)} \cdot g_R(t) \quad (4.25)$$

beschrieben. Für die Proteinbildung wird in [Büd04] folgende Geschwindigkeit berechnet:

$$\mu_{Pr}(t) = \mu_{Prm} \cdot \frac{g_{As}(t)}{g_{As}(t) + K_{PrAs}} \cdot g_R(t) \quad (4.26)$$

Der in dieser Arbeit verwendete Term zur Beschreibung der spezifischen Proteinbildungsgeschwindigkeit lautet

$$\mu_{Pr}(t) = \mu_{Prm} \cdot \frac{g_{As}(t)}{g_{As}(t) + K_{PrAs}} \cdot \frac{g_{Nu}(t)}{g_{Nu}(t) + K_{PrNu}} \cdot g_R(t). \quad (4.27)$$

Für die Proteinzerfallsgeschwindigkeit μ_{zPr} wird in [Büd04] die Beziehung

$$\mu_{zPr}(t) = \mu_{zPrm} \cdot \frac{K_{zPr}}{K_{zPr} + g_{As}(t)} \cdot g_{Pr}(t) \quad (4.28)$$

angegeben. In dieser Arbeit gilt

$$\mu_{zPr}(t) = \mu_{zPrm} \cdot \frac{K_{zPr}}{K_{zPr} + c_{Am}(t)} \cdot g_{Pr}(t). \quad (4.29)$$

Die Aminosäurebildungsgeschwindigkeit ergibt sich aus

$$\mu_{As}(t) = \left(\mu_{As1m} \cdot \frac{c_{Am}(t)}{c_{Am}(t) + K_{As1}} + \mu_{As2m}(t) \frac{K_{As2}}{K_{As2} + c_{Am}(t)} \cdot \frac{c_{Am}^4(t)}{K_{lim} + c_{Am}^4(t)} \right) \cdot \frac{g_{Nu}(t)}{g_{Nu}(t) + K_{AsNu}} \cdot \frac{c_C(t)}{c_C(t) + K_{AsC}} \cdot g_{Pr}(t). \quad (4.30)$$

Der Term

$$\frac{c_{Am}^4(t)}{K_{lim} + c_{Am}^4(t)} \quad (4.31)$$

dient einzig und allein der besseren numerischen Handhabung dieser Kinetik [Wal96]. Ohne diesen numerischen Korrekturterm gilt die Gl. 4.30 nur für $c_{Am}(t) > 0$. Für $c_{Am}(t) = 0$ gilt $\mu_{As} = 0$. Dieser nicht stetig differenzierbare Sprung in der Aminosäurebildungsgeschwindigkeit bereitet numerische Probleme bei der Zeitintegration. Deshalb wurde die Stelle $c_{Am}(t) = 0$ mit dem Korrekturterm stetig differenzierbar geglättet. Da es sich hier um eine Ergänzung zur besseren numerischen Verarbeitung handelt, wird der Parameter K_{lim} bei der nachfolgenden Parameteridentifikation und der Berechnung der Fischer'schen Informationsmatrizen nicht berücksichtigt.

Es ergibt sich für die Nukleotidbildungsgeschwindigkeit μ_{Nu} die Beziehung

$$\mu_{\text{Nu}}(t) = \mu_{\text{Num}} \cdot \frac{c_{\text{Ph}}(t)}{c_{\text{Ph}}(t) + K_{\text{Nu1}}} \cdot \frac{g_{\text{As}}(t)}{g_{\text{As}}(t) + K_{\text{NuAs}}} \cdot g_{\text{Pr}}(t). \quad (4.32)$$

Unter der Voraussetzung, dass $c_{\text{C}}(t) > 0$ wird der Aufbau der Strukturelemente durch

$$\mu_{\text{U}}(t) = \mu_{\text{Um}} \cdot \frac{g_{\text{As}}(t)}{g_{\text{As}}(t) + K_{\text{UAs}}} \cdot \frac{g_{\text{Nu}}(t)}{g_{\text{Nu}}(t) + K_{\text{UNu}}} \cdot g_{\text{D}}(t) \quad (4.33)$$

dargestellt. Die Aufnahme von Phosphat aus dem Medium und die Speicherung als Polyphosphate wird in [Büd04] durch

$$\mu_{\text{Pp}}(t) = \mu_{\text{Ppm}} \cdot \frac{c_{\text{Ph}}(t)}{c_{\text{Ph}}(t) + c_{\text{x}}(t) \cdot K_{\text{Pp1}}} \cdot \frac{K_{\text{Pp2}}}{K_{\text{Pp2}} + g_{\text{As}}(t)} \cdot g_{\text{D}}(t) \quad (4.34)$$

beschrieben. Eine genauere Beschreibung der Phosphateinlagerung bei geringen Phosphatkonzentrationen erfolgt abweichend von [Büd04] in dieser Arbeit mit

$$\mu_{\text{Pp}}(t) = \left(\mu_{\text{Ppm}} \cdot \frac{c_{\text{Ph}}(t)}{c_{\text{Ph}}(t) + K_{\text{Pp1}}} + \mu_{\text{Pphm}} \cdot \frac{c_{\text{Ph}}}{c_{\text{Ph}}(t) + K_{\text{Pph1}} + K_{\text{Pph2}} \cdot c_{\text{Ph}}^2(t)} \right) \cdot \frac{K_{\text{Pp2}}}{K_{\text{Pp2}} + g_{\text{Pp}}^{\text{KGGP}}(t)} \cdot g_{\text{D}}(t). \quad (4.35)$$

Der Abbau von zellinternen Polyphosphaten ergibt sich laut [Büd04] durch

$$\mu_{\text{zPp}}(t) = \mu_{\text{zPpm}} \cdot \frac{K_{\text{zPp1}}}{K_{\text{zPp1}} + g_{\text{Nu}}(t)} \cdot g_{\text{Pp}}(t) \quad g_{\text{As}}(t) > 0. \quad (4.36)$$

In dieser Arbeit wird

$$\mu_{\text{zPp}}(t) = \mu_{\text{zPpm}} \cdot \frac{K_{\text{zPp1}}}{K_{\text{zPp1}} + c_{\text{Ph}}(t)} \cdot \frac{c_{\text{Am}}^4(t)}{K_{\text{lim}} + c_{\text{Am}}^4(t)} \cdot g_{\text{Pp}}(t) \quad (4.37)$$

zur Beschreibung des Polyphosphatzerfalls verwendet. Dem Erhaltungsstoffwechsel wird durch eine Kinetik der Form

$$\mu_{\text{E}}(t) = \mu_{\text{Em}} \cdot \frac{c_{\text{C}}(t)}{c_{\text{C}}(t) + K_{\text{E}}} \cdot g_{\text{D}}(t) \quad (4.38)$$

Rechnung getragen. Die Speicherung von Glucose als Glycogen wird in [Büd04] durch die spezifische Rate

$$\mu_{\text{Gg}}(t) = \mu_{\text{Ggm}} \cdot \frac{K_{\text{Gg1}}(t)}{K_{\text{Gg1}}(t) + g_{\text{As}}(t)} \cdot \frac{K_{\text{Gg2}}}{K_{\text{Gg2}} + g_{\text{Gg}}^3(t)} \cdot g_{\text{D}}(t), \quad c_{\text{C}}(t) > 0 \quad (4.39)$$

angegeben. In dieser Arbeit wird

$$\mu_{\text{Gg}}(t) = \mu_{\text{Ggm}} \cdot \frac{c_{\text{C}}(t)}{c_{\text{C}}(t) + K_{\text{Gg1}}} \cdot \frac{K_{\text{Gg2}}}{K_{\text{Gg2}} + g_{\text{G}}^3(t)} \cdot \frac{K_{\text{lim}}}{K_{\text{lim}} + c_{\text{Am}}^4(t)} \cdot g_{\text{D}}(t) \quad (4.40)$$

verwendet. Analog zur Gl. 4.30 wird in Gl. 4.40 der Term

$$\frac{K_{\text{lim}}}{K_{\text{lim}} + c_{\text{Am}}^4(t)} \quad (4.41)$$

zur stetig differenzierbaren Ergänzung verwendet, da die Gl. 4.40 ohne den Term Gl. 4.41 nur für $c_{\text{Am}}(t) = 0$ gilt. Für $c_{\text{Am}}(t) > 0$ wird in [Büd04] $\mu_{\text{Gg}}(t) = 0$ angegeben. Den Abbau von Glycogen beschreibt

$$\mu_{\text{zGg}}(t) = \mu_{\text{zGgm}} \cdot \frac{K_{\text{zGg}}}{K_{\text{zGg}} + c_{\text{C}}(t)} \cdot g_{\text{Gg}}(t). \quad (4.42)$$

Die Aufnahmegeschwindigkeit von im Nährmedium vorliegenden Aminosäuren μ_{exAs} wird über

$$\mu_{\text{exAs}}(t) = \mu_{\text{exAsm}} \cdot \frac{c_{\text{exAs}}(t)}{c_{\text{exAs}}(t) + K_{\text{exAs1}}} \cdot \frac{c_{\text{Am}}(t)}{c_{\text{Am}}(t) + K_{\text{exAs2}}} \cdot g_{\text{R}}(t) \quad (4.43)$$

modelliert. Die Aufnahme von Ammonium bei begrenzter Ammoniumverfügbarkeit aber noch ausreichender Verfügbarkeit von Aminosäuren im Nährmedium wird durch die Desaminierung beschrieben.

$$\mu_{\text{Des}}(t) = \mu_{\text{Desm}} \cdot \frac{c_{\text{exAs}}(t)}{c_{\text{exAs}}(t) + K_{\text{Des1}}} \cdot \frac{K_{\text{Des2}}}{K_{\text{Des2}} + c_{\text{Am}}(t)} \cdot g_{\text{R}}(t) \quad (4.44)$$

Für die Bildung und den Zerfall von Streptomycin wird in [Büd04]

$$\mu_{\text{Sm}}(t) = \mu_{\text{Smm}} \cdot \frac{g_{\text{As}}(t)}{\frac{g_{\text{As}}^2(t)}{K_{\text{ISmAs}}} + g_{\text{As}}(t) + K_{\text{SmAs}}} \cdot g_{\text{D}}(t) \quad (4.45)$$

$$\mu_{\text{zSm}}(t) = \mu_{\text{zSmm}} \cdot e^{\left(K_{\text{zSm1}} \cdot \text{pH}(t) - \frac{K_{\text{zSm2}}}{T(t)}\right)} \cdot c_{\text{Sm}}(t) \quad (4.46)$$

angegeben.

Die in [Büd04] angegebenen kinetischen Parameter und Ausbeutekoeffizienten basieren auf umfangreichen Fermentationen des Stammes *S. griseus*. Die sich aus der für diese Fermentationen verwendeten Sporensuspension entwickelten Organismen hatten jedoch zu einem nicht genau bekannten Zeitpunkt die Fähigkeit verloren, Streptomycin zu bilden. Deshalb wurde die Modellstruktur zur Produktbildung in [Büd04] vor allem aus theoretischen Überlegungen vorgeschlagen und hat aus diesem Grund überwiegend hypothetischen Charakter.

Da in Folge ein neuer Stamm beschafft wurde, mussten die Modellparameter an das teils veränderte Wachstumsverhalten angepasst werden. Der Stamm *S. griseus* N2-3-11 wurde dem Fachgebiet Mess- und Regelungstechnik vom Institut für Chemische Mikrobiologie, Prof. Dr. W. Piepersberg, Bergische Universität Gesamthochschule Wuppertal zur Verfügung gestellt [NPD96], [DMSP92]. Die Stammhaltung und die genauen Kultivierungsbedingungen erfolgten nach den Angaben in [Büd04].

Umfangreiche Untersuchungen in den Arbeiten [MKHB90], [DMSP92], [HB94], [OAN⁺95] [NPD96], [Tha99], [Pal] beschreiben, dass die Produktbildung von *S. griseus* N2-3-11 sehr komplex und teilweise unverstanden ist. Die Regulation der Streptomycinbildung wird vor allem durch den A-Faktor kontrolliert, der ausschließlich zu Beginn einer Fermentation von den Organismen ausgeschieden wird und die Menge des später gebildeten Produktes begrenzt. Die Höhe der Produktbildung kann nach Ablauf einer anfänglichen, sehr kurzen (max. 10 h) Decision-Phase kaum noch beeinflusst werden. Aus diesem Grund wird in den folgenden Abschnitten lediglich das dynamische Wachstumsverhalten betrachtet und die in [Büd04] vorgeschlagene Produktbildungskinetik nicht weiter verfolgt, da nach dem Abbau des anfänglich gebildeten A-Faktors die Produktbildung zum heutigen Zeitpunkt aus regelungstechnischer Sicht nicht mehr steuerbar erscheint.

4.2 Parameterschätzung

Für die Parameteridentifikation des in Kapitel 4.1 dargestellten Kompartimentmodells des Stammes *Streptomyces griseus* N2-3-11 wurde die Methode der kombinierten Parameteranalyse und Parameterschätzung (siehe Kapitel 2.3.2) durch Anwendung der gewichteten Maximum-Likelihood-Estimation

$$\min_{\theta} \sum_{l=1}^M \sum_{k=1}^{N_l} [\mathbf{g}(\mathbf{x}_0, \mathbf{U}, \theta, t_k) - \mathbf{y}_k]^T \mathbf{W}_k \cdot \hat{\mathbf{C}}_k^{-1} [\mathbf{g}(\mathbf{x}_0, \mathbf{U}, \theta, t_k) - \mathbf{y}_k] \quad (4.47)$$

durchgeführt. Die Identifikation stützte sich gleichzeitig auf $M = 7$ verschiedene, gefütterte Identifikationsexperimente, denen zu je $N = 22$ Messzeitpunkten Proben entnommen wurden. Für eine erste Verifikation dienten zwei weitere Versuchsläufe, die nicht zur Identifikation herangezogen wurden.

Die Anwendung der WMLE (Gl. 4.47) auf das in Abschnitt 4.1 dargestellte komplexe, biologische Modell für den Stamm *S. griseus* setzt eine ausreichend gute Schätzung der Kovarianzmatrix $\hat{\mathbf{C}}_k$ des Messrauschens und die gezielte Einstellung der Gewichtungsmatrix \mathbf{W}_k voraus.

Mit der in Kapitel 2.2 vorgestellten Methode zur Messwertanalyse kann eine Abschätzung der Varianz von Messfehlern vieler manueller Messmethoden aus prozessbegleitenden Analysen auch dann durchgeführt werden, wenn nur Doppelbestimmungen vorliegen. Dies trifft auf die meisten Laboranalysen in der Bioprozesstechnik zu. Durch die Abschätzung der Messgenauigkeit kann die obige leistungsstarke Maximum-Likelihood-Estimation für eine Parameteridentifikation eingesetzt werden.

Das Bild 4.2 zeigt die Abweichungen der A- und B-Probe vom Mittelwert aufgetragen über dem Mittelwert selbst. Die Beschreibungen der verwendeten Methoden zur Messung der Konzentrationen von DNA [Loh89], [HT93], RNA [Coo81], Proteinen [Coo81], Ammonium [Mera], Phosphat [Merb], Glucose [Boe] und der Biotrockenmasse [Büd04] können der Literatur bzw. den technischen Informationsblättern der Hersteller der Testkits entnommen werden.

Aufgetragen sind Analysewerte von 25 Fermentationsläufen. Es ist zu erkennen, dass der abgeschätzte, absolute Messfehler mit höheren Konzentrationen steigt. Durch die Abschätzung der Fehler aus verschiedenen Versuchsläufen kann auf dieser Basis eine statistisch besser abgestützte Schätzung der Varianz erfolgen. Da mit dem K-nearest-neighbour Verfahren eine Mindestanzahl von Messwerten für die Schätzung des Messfehlers direkt vorgegeben werden kann, wurde dieser Schätzer in Bild 4.2 verwendet. Für die Schätzung des Messrauschens eines Messwertes wurden je 90 benachbarte Messwerte zu einer Gruppe mit uniformen statistischen Eigenschaften zusammengefasst. Aus den abgeschätzten Einzelmessfehlern der

Gruppe kann die Varianz des betrachteten Messwertes geschätzt werden. Die Standardabweichungen der einzelnen Messgrößen wurden, wie die Tabelle 4.2 zeigt, durch eine lineare Funktion approximiert, um die geschätzte Kovarianzmatrix $\hat{\mathbf{C}}_k$ zu jedem beliebigen Messwert aus dem Funktionszusammenhang berechnen zu können.

Die in Tabelle 4.2 angegebenen Streuungsfunktionen werden zusätzlich dazu verwendet, die Kovarianzmatrix des Messrauschens \mathbf{R}_k während der Zustandsschätzung durch das (C)EKF und die MHSE zu berechnen.

Tabelle 4.2: Lineare Approximation der Standardabweichung der Messgrößen basierend auf der Auswertung von ca. 11200 Messwerten.

Messgröße	σ	lineare Approximation	Einheit
c_x	σ_x	$= 0.12/10 \cdot c_x + 0.05$	(g/l)
c_{Am}	σ_{Am}	$= 0.015/1.5 \cdot c_{Am} + 0.003$	(g/l)
c_{Ph}	σ_{Ph}	$= 0.014/0.5 \cdot c_{Ph} + 0.007$	(g/l)
c_C	σ_C	$= 0.27/40 \cdot c_C + 0.33$	(g/l)
c_D	σ_D	$= 0.024/0.8 \cdot c_D + 0.006$	(g/l)
c_R	σ_R	$= 0.009/1.5 \cdot c_R + 0.021$	(g/l)
c_{Pr}	σ_{Pr}	$= 0.1/5 \cdot c_{Pr} + 0.02$	(g/l)
c_{Sm}	σ_{Sm}	$= 5/100 \cdot c_{Sm}$	(g/l)
V_{Base}	σ_{Base}	$= 1/100 \cdot V_{Base}$	l

Die geschätzte Kovarianzmatrix $\hat{\mathbf{C}}_k$ ergibt sich aus:

$$\hat{\mathbf{C}}_k^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sigma_x^2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\sigma_{Am}^2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\sigma_{Ph}^2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\sigma_C^2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\sigma_D^2} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\sigma_R^2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\sigma_{Pr}^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\sigma_{Base}^2} \end{pmatrix} \quad (4.48)$$

Die Einstellung der Gewichtungsmatrix \mathbf{W}_k am k -ten Messwert wurde mit Hilfe der in Kapitel 2.2.3 beschriebenen Erweiterungen für nicht äquidistante Messungen und einer manuellen Messreihengewichtung vorgenommen. Hierdurch erhält ein Messwert y_i , der in einer Zeitperiode mit geringer Messwertdichte liegt und zu einer Messreihe mit besonders geringen Abweichungen zwischen A- und B-Probe gehört, bei der Identifikation ein stärkeres Gewicht w_{ii} .

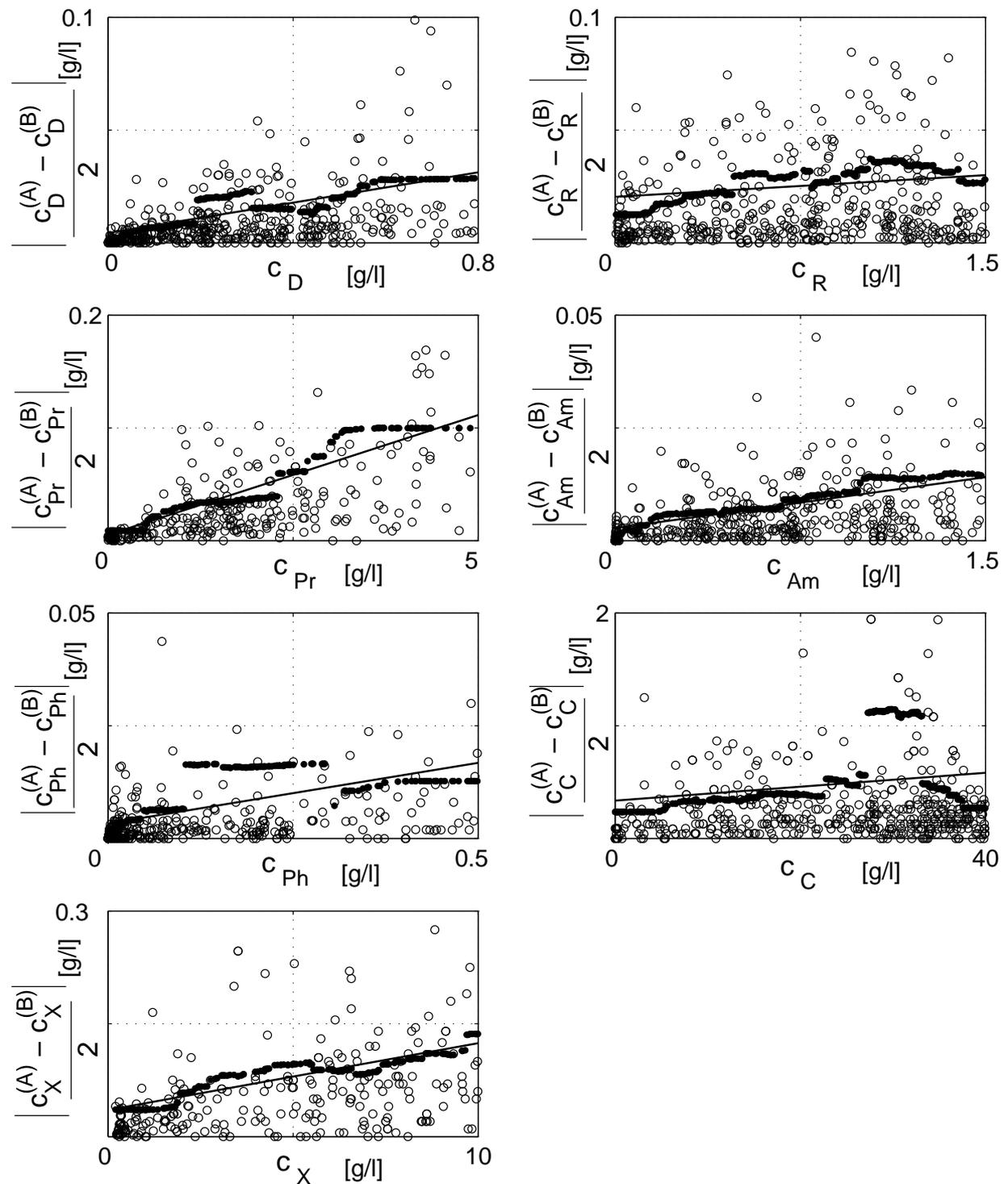


Bild 4.2: Abgeschätzte Messfehler bei Bestimmung der DNA-, RNA-, Protein-, Ammonium-, Phosphat- und Glucose- und Biomassekonzentration von insgesamt ca. 11200 Einzelmessungen.

○ Einzelmessung; ● Geschätzte Standardabweichung mit der Methode K-nearest-neighbour;
 — Lineare Interpolation der Standardabweichung

Für den biotischen Teil der Anfangsbedingungen der Identifikationsexperimente wurde zunächst die Annahme getroffen, dass die Zellzusammensetzung zu Fermentationsbeginn zwar messtechnisch unzugänglich, aber zu jedem Prozesslauf gleich ist, da die Vorkulturen in der exponentiellen Wachstumsphase in den Fermenter überführt werden. Beispielsweise liegt der prozentuale Anteil an DNA eines unlimitiert wachsenden, einzelligen Organismus immer bei einem konstanten, zellspezifischen Wert. Dies gilt auch für alle weiteren modellierten Zellkompartimente. Bei Kenntnis der Biomasse und ihrer prozentualen Zusammensetzung kann der biotische Teil der Startbedingung berechnet werden. Die Messung der Startbiomasse ist im Allgemeinen durch einen Messfehler verfälscht, so dass auch der hieraus berechnete Zustand nicht vollständig korrekt sein kann. Die Startbiomasse, aus welcher der biologische Teil des Anfangszustandes berechnet wurde, durfte vom Optimierer in einem Bereich von $\pm 3\sigma_x$ um den ersten Messwert verändert werden. Die Kompartimentanteile wurden aus Messdaten bestimmt, in denen die Organismen exponentiell wuchsen und die Biomassenkonzentrationen so hoch waren, dass nur geringe Fehler bei der Kompartimentmassen- und der Biomassenbestimmung zu erwarten waren. Die Werte der nicht messbaren Kompartimentanteile wurden [Büd04] entnommen (Tabelle 4.3).

Tabelle 4.3: Zusammensetzung der Startbiomasse des Stammes *S. griseus*

Kompartimentanteil	g_D	g_R	g_{Pr}	g_{As}	g_{Nu}	g_{Pp}	g_{Gg}	g_U
Prozentualer Anteil von $m_x(0)$	4	15	40	1	1	1	0.001	37.99

Das Bild 4.3 stellt ein Verifikationsexperiment dar. Der Zeitverlauf der Fütterung unterscheidet sich von den für die Identifikation verwendeten Versuchsläufen. Die gute Übereinstimmung zwischen der Simulation und den offline bestimmten Messwerten lässt im Sinne einer ersten Kreuzvalidierung ein Modell mit hoher Prädiktionsgenauigkeit erwarten. Die aus der Identifikation erhaltenen Parameter sind in der Tabelle 4.4 dargestellt. Die im Abschnitt 4.5.1 gezeigten Prozessführungen basieren auf diesem Parametersatz und stellen somit zusätzliche Verifikationsexperimente dar, in denen die Parameter auch zur Zustandsschätzung und Prozessregelung verwendet wurden. Der Startparametersatz der Identifikation wurde aus [Büd04] entnommen und ist im Anhang in Tabelle A.1 dargestellt.

Die Verbindung der MLE mit den beschriebenen Erweiterungen zur Schätzung der Anfangsbedingung und zur expliziten Beachtung des Messzyklus verbessert die Anpassung des Modells wesentlich. Die erweiterte MLE führt, verglichen mit der sonst eingesetzten Methode des Weighted-Least-Squares mit manueller, iterativer Einstellung der Gewichtungsmatrix, zu besseren Identifikationsergebnissen bei zugleich geringen Anforderungen an Bearbeitungszeit und Identifikationserfahrung.

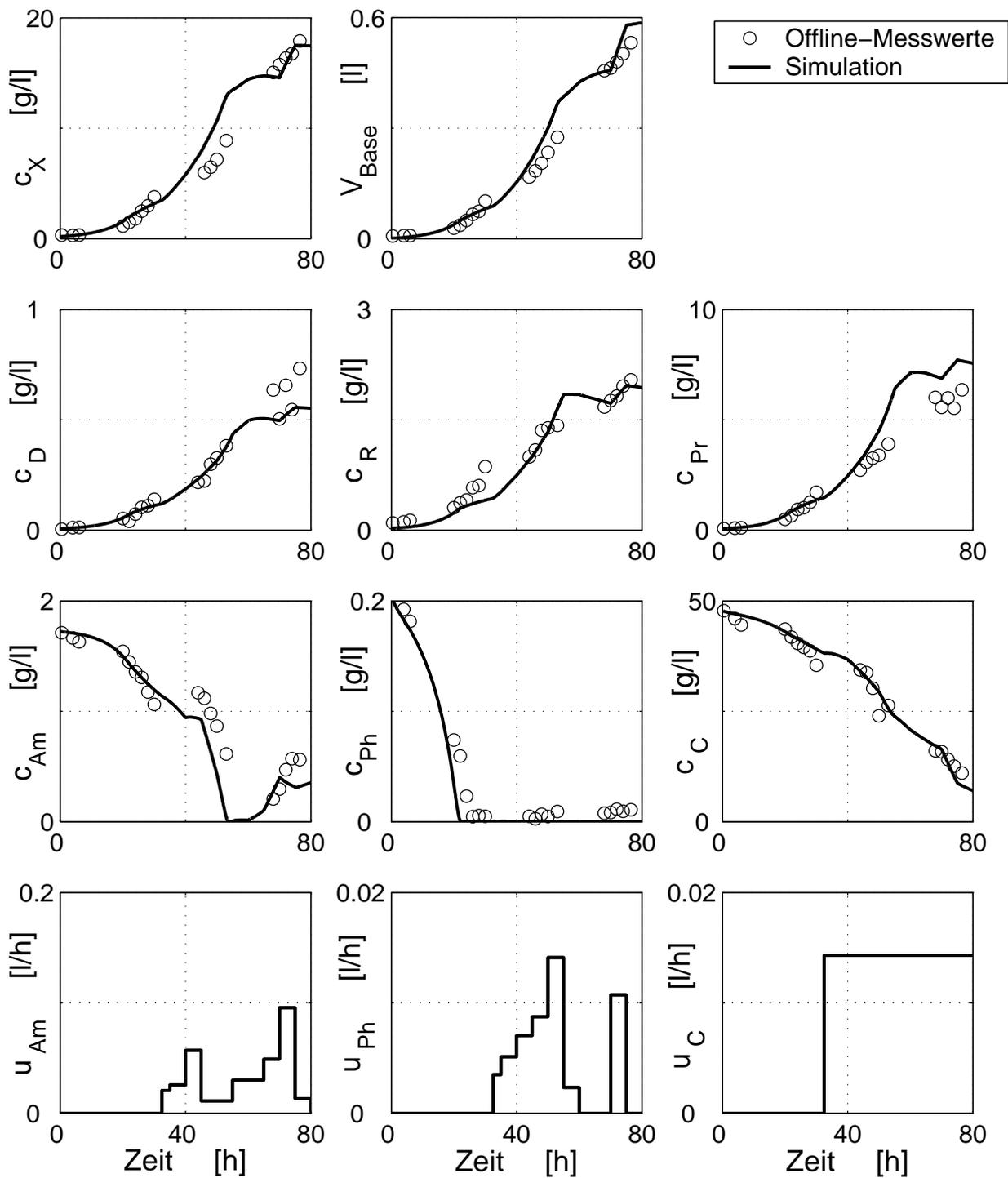


Bild 4.3: Vergleich von Modellprädiktion (—) und Messdaten (o) eines Verifikationsexperiments des Stammes *S. griseus*, das nicht Grundlage der Identifikation war (SGdef 28). Submerse, gefütterte Kultivierung in einem Minimalmedium aus Ammonium, Phosphat, Glucose und Spurenelementen. Nur gemessene Größen sind gezeigt.

Tabelle 4.4: Parameter des Modells des Stammes *S. griseus* nach der Identifikation von 7 gefütterten Versuchsläufen.

Teil-system	Parameter	Wert	Ein-heit	Teil-system	Parameter	Wert	Ein-heit
μ_D	μ_{Dm}	0.9982	$l/(gh)$	μ_{Gg}	μ_{Ggm}	1.2106	$1/h$
	K_{DAs}	$9.53 \cdot 10^{-5}$	g/l		K_{Gg1}	4.0062	g/l
	K_{PrNu}	$1.5 \cdot 10^{-3}$	g/l		K_{Gg2}	$7.17 \cdot 10^{-4}$	g/l
μ_ϕ	$\mu_{\phi m}$	$5.4 \cdot 10^{-5}$	$1/h$	μ_{zGg}	μ_{zGgm}	0.1148	$1/h$
	$K_{\phi As}$	0.0564	g/l		K_{zGg}	0.1606	g/l
μ_R	μ_{Rm}	3.847	l/h	μ_{Des}	μ_{Desm}	0.444	$1/h$
	K_{RNU}	$9.35 \cdot 10^{-4}$	g/l		K_{Des1}	1.04	g/l
	K_{RG}	27.09	–		K_{Des2}	2.05	g/l
	K_G	$2.67 \cdot 10^{-4}$	g/l	μ_{exAs}	μ_{exAsm}	0.0936	$1/h$
μ_{zR}	μ_{zRm}	0.0393	$1/h$		K_{exAs1}	1.15	g/l
	K_{zR}	0.027	g/l		K_{exAs2}	0.00485	g/l
μ_{Pr}	μ_{Prm}	1.068	$1/h$	μ_U	μ_{Um}	0.7745	$1/h$
	K_{PrAs}	0.0510	g/l		K_{UAs}	0.03809	g/l
μ_{zPr}	μ_{zPrm}	0.0061	$1/h$		K_{UNu}	$1.77 \cdot 10^{-4}$	g/l
	K_{zPr}	0.8494	g/l	μ_{Sm}	μ_{Smm}	0.0237	g/l
μ_{As}	μ_{As1m}	0.27	$1/h$		K_{SmAs}	0.00411	g/h
	μ_{As2m}	0.00354	$1/h$		K_{ISmAs}	0.123	g/h
	K_{As1}	0.03384	g/l	μ_{zSm}	μ_{zSmm}	$2.99 \cdot 10^7$	$1/h$
	K_{As2}	0.11432	g/l		K_{zSm1}	0.387	g/h
	K_{AsNu}	0.00132	g/l		K_{zSmm2}	$6.51 \cdot 10^3$	g/h
K_{AsC}	0.01173	g/l	Ausbeute- koeffi- zienten	Y_{AsU}	0.26647	g/g	
μ_{Nu}	μ_{Num}	0.07301		$1/h$	Y_{AsNu}	1.3851	g/g
	K_{NuAs}	0.03649		g/l	Y_{AAs}	0.21768	g/g
	K_{Nu}	$7.12 \cdot 10^{-4}$		g/l	Y_{PhNu}	0.24339	g/g
μ_{Pp}	μ_{Ppm}	10.0742		$1/h$	Y_{CAs}	2.0118	g/g
	K_{Pp1}	0.80168		g/l	Y_{CNu}	4.9846	g/g
	K_{Pp2}	$9.21 \cdot 10^{-5}$		g/l	Y_{CPp}	49.7982	g/g
	K_{GPp}	1.8543	–	Y_{AsA}	0.32039	g/g	
μ_{zPp}	μ_{zPpm}	0.19736	$1/h$	Y_{AsC}	0.74257	g/g	
	K_{zPp}	0.00127	g/l	Y_{AsSm}	1.106	g/g	
μ_{Pph}	μ_{Pphm}	18.3045	$1/h$	sonstige	Y_{BpH}	0.003235	l/g
	K_{Pph1}	0.02509	g/l		K_{lim}	$1 \cdot 10^{-13}$	$(g/l)^4$
	K_{Pph2}	1336.06	$(g/l)^2$				
μ_E	μ_{Em}	0.98462	$1/h$				
	K_E	1.6166	g/l				

Die korrekte Verifikation des erhaltenen Modells und der Parameter aus Tabelle 4.4 kann anhand der Prädiktionsgenauigkeit eines optimal geplanten Verifikationsexperimentes veranschaulicht werden. Die Arbeitsweise der mathematisch recht komplexen OVP wird im

nachfolgenden Abschnitt jedoch zunächst an einem einfachen Simulationsbeispiel veranschaulicht und dann auf das in Abschnitt 4.1 dargestellte Modell für den Stamm *S. griseus* mit den Modellparametern in Tabelle 4.4 angewendet.

4.2.1 Untersuchungen zur OVP an einem einfachen biologischen Testbeispiel

An einem einfachen System mit wenigen Modellparametern lassen sich die Probleme bei der Parameterschätzung und die Arbeitsweise der OVP veranschaulichen. Durch die Optimale Versuchsplanung wird nicht nur ein Versuchsverlauf berechnet, dessen Messdaten den Informationsgehalt der bereits durchgeführten Experimente optimal vervollständigt, sondern es wird gleichzeitig ein Stellgrößenverlauf berechnet, der die optimale Anregung des Systems zur gezielten Modellverifikation enthält. Bevor eine erneute Modellidentifikation mit den neuen Messdaten eines zuvor mit dem Algorithmus der OVP geplanten Versuchslaufs erfolgt, kann aus den Abweichungen zwischen der Modellprädiktion und den Messwerten auf die Auswirkungen der Parameterfehler geschlossen werden (siehe Abschnitt 2.3.1 und 2.3.2).

Als Testbeispiel für eine Simulationsstudie dient das einfache biologische Systemmodell in den Gleichungen 4.49 bis 4.52, das das Wachstum der Biomasse auf einem Substrat beschreibt. Die spezifische Wachstumsrate μ ist, wie die Gl. 4.52 zeigt, durch eine Monod-Kinetik von der Substratkonzentration c_S abhängig.

$$\dot{m}_x = \mu(c_S) \cdot m_x \quad (4.49)$$

$$\dot{m}_S = -\frac{1}{Y_{X/S}} \cdot \mu(c_S) \cdot m_x + c_{S,\text{Feed}} \cdot u \quad (4.50)$$

$$\dot{V} = u \quad (4.51)$$

$$\mu(c_S) = \mu_{\max} \cdot \frac{c_S}{c_S + K_S} \quad (4.52)$$

Das Bild 4.4 zeigt in den oberen beiden Grafiken den simulierten Verlauf der Messgrößen und die Messwerte zu den Probenahmezeitpunkten eines pulsformig angeregten Fermentationslaufs. Wie auch bei realen Fermentationen sind die Messgrößen, die Konzentrationen der Biotrockenmasse c_x und die Substratkonzentration c_S , nur zu den Probenahmezeitpunkten bekannt. Die Messzeitpunkte und gemessenen Konzentrationen sind durch Kreise gekennzeichnet. In der unteren rechten Grafik ist die spezifische Wachstumsgeschwindigkeit μ über der Substratkonzentration c_S und diejenigen μ -Werte aufgetragen, an denen Proben gezogen wurden. Die bei der Simulation verwendeten Werte für μ_{\max} und K_S ergeben den durchge-

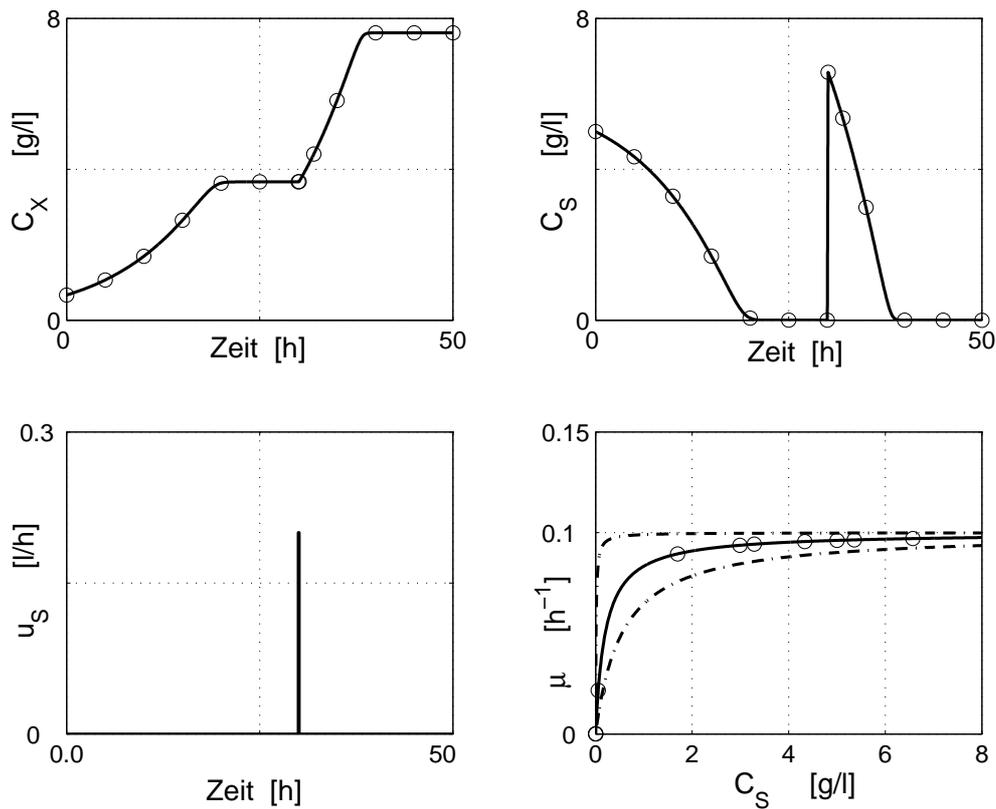


Bild 4.4: Messgrößen-, Stellgrößen- und Wachstumsratenverlauf einer pulsformig angeregten, simulierten Fermentation.

— Simulierter Messdatenverlauf; o Fehlerfreie Messwerte an Probenahmezeitpunkten

zogenen Verlauf der Monod-Kinetik.

Als Messrauschen wurde ein normalverteilter Messfehler mit einer Varianz von $0.05 \text{ g}^2/\text{l}^2$ zur Simulation addiert. Um in diesem Simulationsbeispiel besonders informationsreiche Messwerte zu erhalten, wurden die Messzeitpunkte besonders geeignet verteilt. Auch wenn es bei realen Fermentationen meist nicht möglich ist, die Limitation eines Substrates genau zu treffen, soll in diesem Beispiel dieser besonders informative Fall angenommen werden. Um die Pulshöhe für die Identifikation genau zu erfassen, liegt eine Messung direkt vor und eine weitere direkt nach der pulsformigen Nährmedienzugabe.

Bilden die Messdaten der in Bild 4.4 gezeigten Fermentation die Grundlage einer Parameteridentifikation, so ergibt sich aufgrund der zufälligen Messfehler ein von den wahren Parametern abweichender identifizierter Parametersatz. Bestimmt man nun die skalierte inverse Fischer'sche Informationsmatrix des Versuches, kann aus den Hauptdiagonalelementen die zu erwartende prozentuale Parameterstreuung γ_i der Identifikation abgeschätzt werden. Die Tabelle 4.5 zeigt die wahren Parameterwerte, mit denen die Verläufe aus Bild 4.4 simuliert

wurden und den prozentualen zu erwartenden Parameterfehler γ_i .

Tabelle 4.5: Vergleich des zu erwartenden Parameterfehlers einer Identifikation auf Basis einer Batch-, einer gepulsten und einer optimal geplanten Fermentation. Die Messungen von c_x und c_s haben jeweils eine Varianz $0.05 \text{ g}^2/\text{l}^2$. Die Zulaufkonzentration beträgt $c_{S,\text{Feed}} = 100 \text{ g/l}$.

Parameter	wahrer Wert	Einheit	γ_i [%] Versuch ohne Puls	γ_i [%] Versuch mit Puls (s. Bild 4.4)	γ_i [%] Optimal geplanter Versuch (s. Bild 4.5)
$Y_{X/S}$	0.6	g/g	2.5	1.4	1.0
μ_{\max}	0.1	h^{-1}	12.2	9.1	2.1
K_S	0.2	g/l	209.0	173.5	23.4

Wird die Fermentation in Bild 4.4 mit identischer Anfangsbedingung und gleicher Messdatenerfassung als reiner Batch-Verlauf ohne eine pulsförmige Nährmedienzugabe durchgeführt und zur Identifikation verwendet, so sind die zu erwartenden Parameterfehler, wie die Tabelle 4.5 zeigt, nicht wesentlich größer als bei Verwendung des Experiments mit pulsförmiger Nährmedienzugabe.

Um die Auswirkungen der zu erwartenden Parameterstreuung zu veranschaulichen, wurde der Verlauf der spezifischen Wachstumskinetik bei Variation der wahren Parameter um $+\gamma_{\mu_{\max}}$ und $+\gamma_{K_S}$ (unterer Verlauf) gestrichelt im Bild 4.4 dargestellt. Für die Darstellung der spezifischen Wachstumskinetik bei Variation um $-\gamma_{\mu_{\max}}$ und $-\gamma_{K_S}$ (oberer Verlauf im Bild 4.4) wurde γ_{K_S} zu 90% gewählt, damit der Parameter K_S nicht negativ wird.

Es wird deutlich, dass sich trotz des geringen Messrauschens, geeigneter Messzeitpunkte und des einfachen unstrukturierten, dreiparametrischen Modells weder das Batch- noch das Pulsexperiment besonders gut für die Identifikation von μ_{\max} und K_S eignet. Für die in dieser Arbeit verwendeten mittelstrukturierten, hochparametrischen Modelle hat das zur Folge, dass große verbleibende Parameterfehler vermutet werden müssen, wenn die Identifikation vorwiegend auf Batch- und Pulsexperimente abgestützt wird.

Um den Informationsgehalt der Batch- und der pulsförmig angeregten Fermentation mit einem optimal geplanten Experiment zu vergleichen, wurde eine OVP durchgeführt. Als Gütefunktional diente das A-Kriterium der approximierten, mit den Parametern skalierten inversen Fischer'schen Informationsmatrix (siehe Abschnitt 2.3.1). Bei der numerischen Lösung des Versuchsplanungsproblems ergibt sich meist ein beschränktes Optimierungsproblem. Die Beschränkungen bei Fermentationsprozessen ergeben sich beispielsweise durch das maximale Reaktionsvolumen oder durch eine maximal mögliche Belüftungsrate.

Die Beschränkungen der Zustands- und der Stellgröße des Simulationsbeispiels sind in der Tabelle 4.6 angegeben.

Tabelle 4.6: Zustandsbeschränkungen des Testbeispiels

Größe	Untere Schranke	Obere Schranke	Einheit
m_x	0	35	g
m_S	0	25	g
V	2	4	l
u	0	0.04	l/h
c_x	–	–	g/l
c_S	–	–	g/l

Der Stellgrößenverlauf ist als zeitliche Treppenfunktion, wie im Abschnitt 2.4.1 angegeben, parametrisiert. Die Beschränkungen wurden über Penalty-Funktionen zum Gütefunktional addiert. Der optimal für eine Identifikation der Parameter μ_{\max} und k_S geeignete Versuch ist in Bild 4.5 dargestellt.

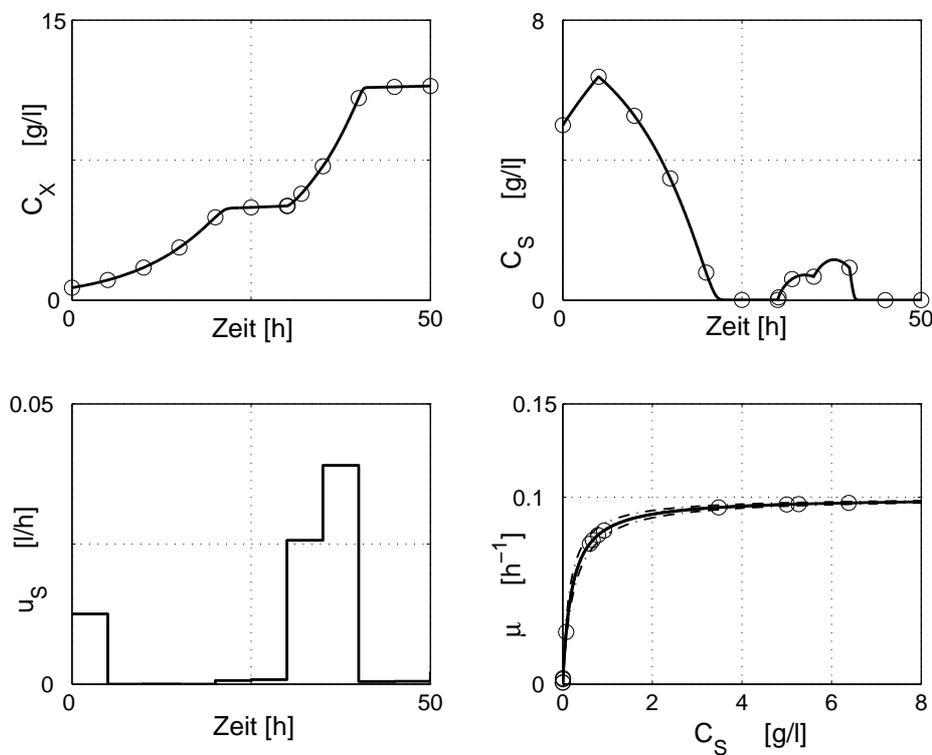


Bild 4.5: Messgrößenverlauf des optimal für eine Parameteridentifikation geeigneten Versuchslaufs. Optimale Planung der Identifizierbarkeit der Parameter μ_{\max} und K_S nach dem A-Kriterium.

Die Messzeitpunkte und der Zustand bei Fermentationsstart wurden zur besseren Vergleichbarkeit mit dem Pulsexperiment in Bild 4.4 nicht in die Optimierung einbezogen. Es ist zu erkennen, dass die Stellgrößen des optimalen Experiments die Konzentration des Nährmediums nach einer ersten Limitation in der zwanzigsten Stunde so ansteigen lässt, dass sich besonders viele Messwerte in dem Konzentrationsbereich befinden, in dem die Monod-Kinetik die stärkste Krümmung besitzt.

Eine Identifikation auf den Messwerten dieses einen optimal geplanten Experiments enthält genauso viele Informationen zur Identifikation von K_S bereit, wie 22 Wiederholungen des Pulsexperiments, die alle Grundlage einer Identifikation sind. Der Informationsgehalt ist bezogen auf den Parameter $Y_{X/S}$ 1.7mal und bezogen auf μ_{\max} 2.5mal so hoch wie im Pulsexperiment.

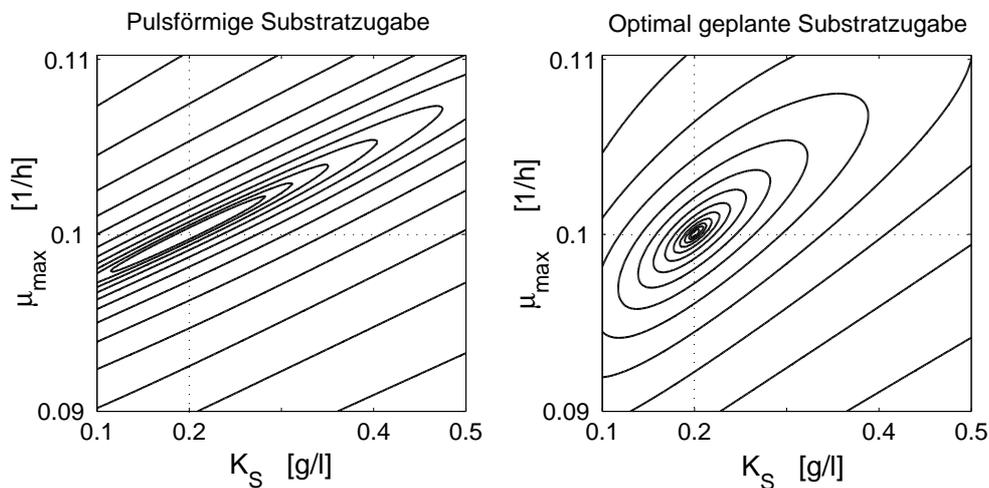


Bild 4.6: Isolinien des zu erwartenden Gütefunktionalwerts der Identifikation für pulsförmige (siehe Bild 4.4) und optimal geplante Substratzugabe (siehe Bild 4.5).

Benachbarte Höhenlinien zeigen eine Verdopplung des Gütefunktionalwerts an.

Im Bild 4.6 ist die Form des zu erwartenden MLE-Gütefunktionalwerts für das Pulsexperiment und das optimale Experiment dargestellt. Benachbarte Höhenlinien zeigen die Verdopplung des Gütefunktionalwerts an. Bei der Identifikation auf der Grundlage der Messdaten des optimal geplanten Versuchs ist das Gütefunktional der Identifikation deutlich besser konditioniert, da der Bereich, in dem die Linearkombinationen der beiden aufgetragenen Parameter nahezu den gleichen Gütefunktionalwert ergeben, deutlich kleiner ist als bei dem Pulsexperiment. Hier ergibt sich ein rinnenförmiges Tal des Gütefunktionalwerts, in dem viele Kombinationen der beiden aufgetragenen Parameter μ_{\max} und K_S nahezu den gleichen Wert des Gütefunktionalwerts erzeugen.

Bezüglich der Übertragung dieser Ergebnisse auf stark parametrisierte Modelle ist auf die Möglichkeit hinzuweisen, dass ein Parameter θ_i , der eine geringe prozentuale Streuung γ_i er-

warten lässt, trotzdem eine große Sensitivität bezüglich eines geplanten Trajektorienverlaufs besitzt. Dann wirken sich kleine Parameterfehler in der Nähe der gewünschten Trajektorie stark auf die Prädiktionsgenauigkeit aus. Dies kann durch die Berechnung der Parametersensitivität hinsichtlich der Trajektorie überprüft werden (Gl. 2.43). Aus dem Ergebnis kann die Robustheit einer geplanten Trajektorie bezogen auf verbleibende Parameterfehler abgeschätzt werden.

4.2.2 Kombinierte Parameteranalyse und Parameterschätzung am Modell des Stammes *S. griseus*

Eine ausreichend gute Übereinstimmung zwischen der Simulation und den Messwerten eines Verifikationsexperimentes, wie Bild 4.3 zeigt, kann erste Hinweise auf die Qualität der Modellidentifikation geben. Die verbliebenen Parameterfehler treten jedoch in den Abweichungen der Prädiktion eines optimal geplanten Experiments besonders stark hervor. Dieser Stellgrößenverlauf enthält die Anregung, um noch weitgehend unbekannte Dynamiken, die durch die Identifikationsexperimente nicht ausreichend angeregt wurden, optimal durch die Messdaten des geplanten Versuchs zu erfassen.

Das Bild 4.7 zeigt als strich-gepunkteten Linienverlauf die Modellprädiktion, die sich beim Verwenden des Parametersatzes aus Tabelle 4.4 ergibt. Für die Planung der optimalen treppenförmigen Stellgrößenverläufe und der Startkonzentrationen der Nährmedien wurde das A-Kriterium der inversen skalierten Fischer'schen Informationsmatrix verwendet. Um die Anzucht des Inokulums nicht verändern zu müssen, wurde der biotische Teil der Startbedingung vorgegeben und nicht in die Optimierung einbezogen. Die Beschränkungen der OVP sind in der Tabelle 4.7 zusammengefasst.

Tabelle 4.7: Beschränkungen des Startzustands, der Zustands-, Messgrößen- und Stellgrößenverläufe bei der Optimalen Versuchsplanung für den Stamm *S. griseus*.

Größe	Minimaler Wert	Maximaler Wert	Einheit
m_{Am}	0	14	g
m_{Ph}	0	7	g
m_C	10	480	g
V	7	10	l
c_x	0	17	g/l
u_{Am}	0	0.4	l/h
u_{Ph}	0	0.1	l/h
u_C	0	0.1	l/h

Es ist zu erkennen, dass sich die verbliebenen Parameterfehler besonders stark auf die Aufnahme von Phosphat aus dem Nährmedium auswirken. Dies führt zu Abweichungen im prädizierten Verlauf der DNA-Menge. Da die Masse der DNA als Proportionalitätsfaktor in viele Modellgleichungen eingeht, sind nach so großen Abweichungen vom realen Messdatenverlauf, hohe Ungenauigkeiten in den nicht gezeigten, nicht messbaren Zuständen zu erwarten.

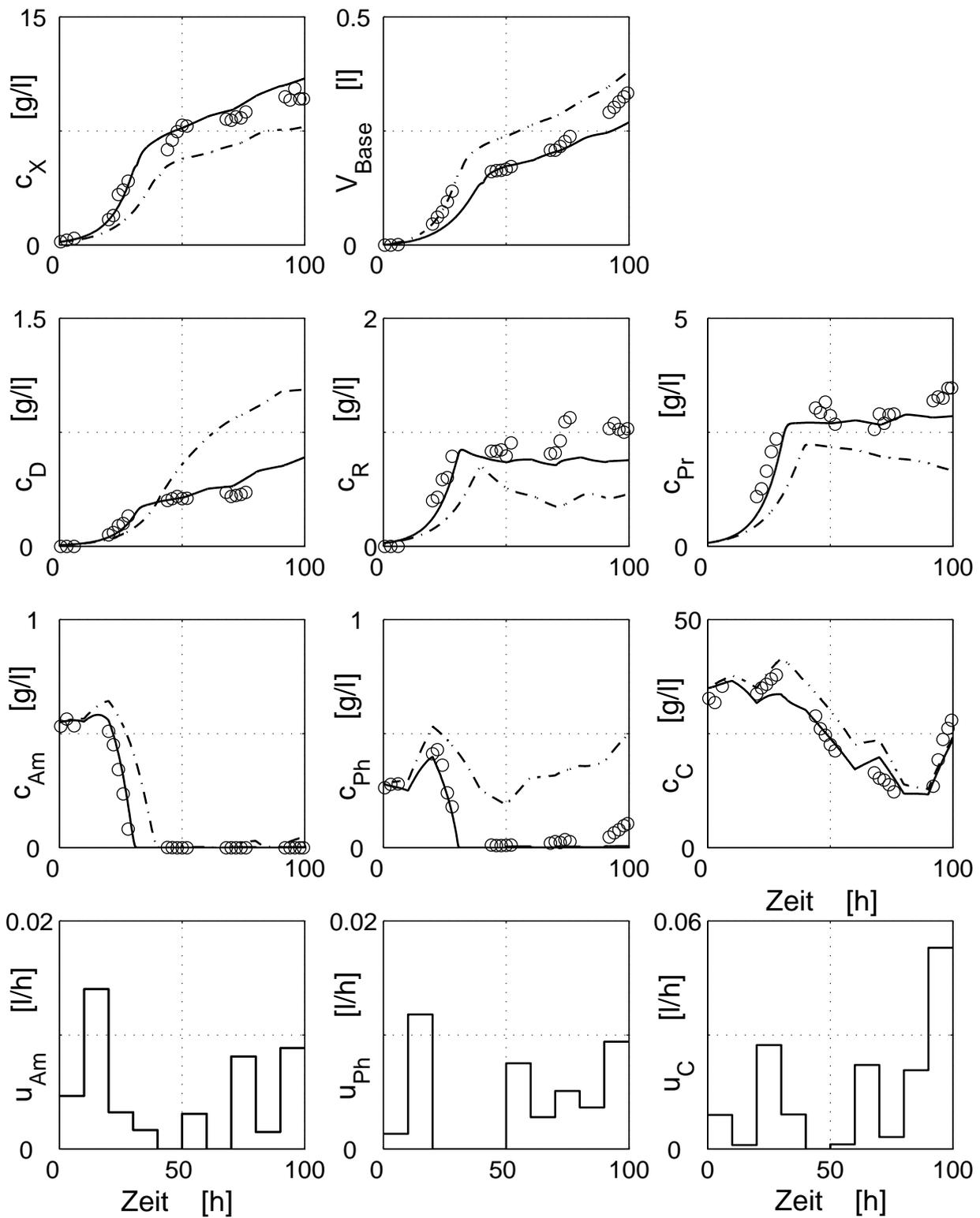


Bild 4.7: Simulation einer optimal geplanten Fed-Batch-Fermentation des Stammes *S. gri-seus* vor (---) und nach der Identifikation (—) im Vergleich mit den Messdaten (\circ) (SGdef 34).

Es wird deutlich, dass der in Bild 4.3 recht gut validierte Parametersatz noch starke Parameterfehler beinhaltet und für den in Bild 4.7 gezeigten Phasenraum keine ausreichende Prädiktionsgenauigkeit aufweist.

Der durchgezogene Verlauf in Bild 4.7 zeigt die Modellprädiktion nach einer neuen Identifikation. Hierfür wurde der neu erhaltene Messdatensatz den Identifikationsdaten hinzugefügt und eine MLE durchgeführt. Das Ergebnis der Identifikation ist in den Tabellen 4.8 und 4.9 dargestellt.

Zusätzlich zeigen die Tabellen den zu erwartenden, prozentualen Fehler der Identifikation vor und nach der Identifikation mit den in Bild 4.7 gezeigten Messdaten. In den beiden rechten Spalten der Tabellen wird der Einfluss der Parameteränderungen zwischen der vorherigen und der neuen Identifikation auf die abgeschätzten Parameterfehler deutlich. Durch die Veränderung der Parameterwerte bei der Identifikation weicht der Parameterfehler, berechnet mit den neuen identifizierten Parametern, von den Parameterfehlern, die mit dem alten vorhergehenden Parametersatz berechnet wurden, ab. Die Werte in der Spalte mit der Bezeichnung "Vor PI mit optimal geplantem Versuch" basieren auf der Auswertung der mit dem Parametersatz in Tabelle 4.4 berechneten Fischer'schen Matrizen, die für die Versuchsplanung verwendet wurde. Analog basieren die Werte in der Spalte mit der Bezeichnung "Nach PI mit optimal geplantem Versuch" auf der Auswertung mit dem neu identifizierten, in dieser Tabelle gezeigten Parametersatz.

Tabelle 4.8: Ergebnisse der Parameteranalyse (Teil 1) nach der Parameterschätzung unter Verwendung von 9 Fermentationsläufen.

Parameter $\underline{\theta}$	Wert nach PI mit optimal geplantem Versuch	Ein- heit	γ [%] Vor OVP	γ [%] Vor PI mit optimal geplantem Versuch	γ [%] Nach PI mit optimal geplantem Versuch
Y_{AsU}	0.26531	g/g	3.28	2.45	4.51
Y_{AsNu}	0.45616	g/g	6.68	5.42	4.61
Y_{AAs}	0.23799	g/g	2.38	2.0	1.57
Y_{PhNu}	0.29453	g/g	0.78	0.56	0.19
Y_{CAs}	1.1151	g/g	8.76	7.45	4.63
Y_{CNu}	3.7063	g/g	9.78	7.89	5.42
Y_{CPp}	34.441	g/g	9.06	5.3	3.89

Tabelle 4.9: Ergebnisse der Parameteranalyse (Teil 2) nach der Parameterschätzung unter Verwendung von 9 Fermentationsläufen.

Teil-system	Para-meter θ	Wert nach PI mit optimal geplantem Versuch	Ein- heit	γ [%] Vor OVP	γ [%] Vor PI mit optimal geplantem Versuch	γ [%] Nach PI mit optimal geplantem Versuch
μ_D	μ_{Dm}	1.068	1/(gh)	8.74	5.06	3.47
	K_{DAs}	$8.39 \cdot 10^{-3}$	g/l	3.13	1.0	5.3
	K_{PrNu}	$6.98 \cdot 10^{-4}$	g/l	82.31	73.43	12.77
μ_R	μ_{Rm}	2.8708	l/h	142.22	101.6	19.09
	K_{RNU}	$8.67 \cdot 10^{-4}$	g/l	199.0	137.5	33.18
	K_{RG}	22.423	g/l	827.7	329.5	147.22
	K_G	$3.69 \cdot 10^{-4}$	g/l	397.7	134.1	130.3
μ_{zR}	μ_{zRm}	0.01923	1/h	24.06	9.02	2.96
	K_{zR}	0.02371	g/h	23.08	9.75	5.88
μ_{Pr}	μ_{Prm}	0.59851	1/h	23.64	17.67	3.32
	K_{PrAs}	0.03901	g/h	26.31	18.07	5.67
	K_{PrNu}	$6.98 \cdot 10^{-4}$	g/h	82.31	73.43	12.77
μ_{zPr}	μ_{zPrm}	$3.96 \cdot 10^{-3}$	1/h	16.0	11.28	6.89
	K_{zPr}	0.60917	g/h	28.24	19.82	17.93
μ_{As}	μ_{As1m}	0.23133	1/h	13.75	9.14	3.72
	μ_{As2m}	0.00428	1/h	312.4	34.25	41.72
	K_{As1}	0.02663	g/h	15.47	6.59	5.86
	K_{As2}	0.08936	g/h	575.9	358.1	216.4
	K_{AsNu}	$4.43 \cdot 10^{-4}$	g/h	114.1	103.2	12.42
μ_{Nu}	K_{AsC}	0.01065	g/h	636.4	526.1	552.9
	μ_{Num}	0.08986	1/h	3.12	2.0	1.31
	K_{NuAs}	0.07584	g/h	17.2	10.53	12.02
μ_{Pp}	K_{Nu}	$3.71 \cdot 10^{-4}$	g/h	64.93	56.55	21.48
	μ_{Ppm}	6.6139	1/h	327.9	86.65	112.2
	K_{Pp1}	0.6424	g/h	379.5	100.2	163.4
	K_{Pp2}	$9.99 \cdot 10^{-5}$	g/h	84.37	37.54	278.0
μ_{zPp}	K_{GPp}	3.6771	–	9.21	3.92	42.24
	μ_{zPpm}	0.06370	1/h	38.81	28.23	2.09
	K_{zPp}	0.00376	g/h	23.13	14.8	42.97
μ_{Pph}	μ_{Pph}	10.2292	1/h	399.5	311.1	1411
	K_{Pph1}	0.7304	g/h	6.07	4.83	1021
	K_{Pph2}	604.45	g/h	301	233.6	846.3
μ_E	μ_{Em}	1.8939	1/h	1.02	0.68	1.05
	K_E	0.95918	g/h	15.41	11.74	4.5
μ_{Gg}	μ_{Gg}	2.793	1/h	16.49	16.4	8.24
	K_{Gg1}	3.9891	g/h	201.8	79.62	19.43
	K_{Gg2}	0.0015	g/h	29.92	18.96	8.73
μ_U	μ_U	0.83441	1/h	5.86	4.43	2.5
	K_{UAs}	0.01841	g/h	66.66	46.02	15.1
	K_{UNu}	$5.82 \cdot 10^{-4}$	g/h	11.73	10.9	14.37

Bei der Identifikation wurde neben den Modellparametern auch die Menge der Startbiomasse der einzelnen Identifikationsexperimente geschätzt. Die Tabelle 4.10 zeigt die zu erwartenden Fehler bei den Schätzungen der Startbiomassen für den Fall, dass die Kompartimentmassenanteile der Startbiomassen bekannt sind, und für den Fall, dass diese gleichzeitig identifiziert werden.

Tabelle 4.10: Zu erwartende Fehler beim Schätzen der Startbiomasse der Identifikationsexperimente bei bekannter und bei gleichzeitig identifizierter Zellzusammensetzung.

Versuchsläufe, die zur Identifikation verwendet wurden	$c_x(t=0)[g/l]$ aus Messung, 30 min nach Fermentationsstart	$c_x(t=0)[g/l]$ nach Schätzung	γ [%] ohne Schätzung der biotischen Startzusammensetzung	γ [%] mit Schätzung der biotischen Startzusammensetzung
SGdef 23 (Batch mit Puls)	1.5	1.52	0.73	4.13
SGdef 25 (Fed-Batch)	1.67	1.64	0.70	4.16
SGdef 26 (Fed-Batch)	1.69	1.68	0.77	4.14
SGdef 27 (Fed-Batch)	1.71	Verifikation	–	–
SGdef 28 (Fed-Batch)	1.94	1.92	1.0	4.32
SGdef 29 (Fed-Batch)	1.53	Verifikation	–	–
SGdef 30 (NMPC-Fed-Batch)	1.76	1.78	0.77	4.13
SGdef 31 (OVP)	2	1.97	0.85	4.14
SGdef 32 (NMPC-Fed-Batch)	1.85	1.82	0.76	4.13
SGdef 33 (NMPC-Fed-Batch)	1.79	1.77	0.77	4.13
SGdef 34 (OVP)	1.93	1.95	0.78	4.22

Die Fehler, die sich für die geschätzten Massenanteile $g_i(t=0)$ ergeben, sind in Tabelle 4.11 dargestellt. Auch wenn die Startbiomassenkonzentrationen der Identifikationsexperimente nicht gleichzeitig bei der Parameteridentifikation geschätzt werden, sind die zu erwartenden prozentualen Parameterfehler insbesondere bei den nicht messbaren Kompartimenten sehr hoch.

Tabelle 4.11: Zu erwartende prozentuale Fehler der Kompartimentanteile des Stammes *S. griseus*.

Biotischer Anteil der Gesamtbiomasse bei $t = 0$	Wert [%]	γ [%] ohne Schätzung von $c_x(t = 0)$	γ [%] mit Schätzung von $c_x(t = 0)$
g_D	4	16.8	22.7
g_R	15	22.5	77.3
g_{Pr}	40	22.9	36.3
g_{As}	1	940	1707
g_{Nu}	1	414	1096
g_{Pp}	1	23.5	34.96
g_{Gg}	0.001	3.4	3.4

Aus diesem Grund wurden in Tabelle 4.8 und 4.9 für die gezeigten Parameteridentifikationen die Startkompartimentanteile vorgegeben und nicht geschätzt. Die in Tabelle 4.11 angegebenen Werte von g_D , g_R und g_{Pr} entsprechen den Kompartimentanteilen der Biomasse in der exponentiellen Wachstumsphase. Bei unlimitiertem exponentiellen Wachstum der Biomasse bleibt das Massenverhältnis der Kompartimente zueinander konstant [Sch92]. Die Werte der nicht messbaren Kompartimentanteile wurden aus [Büd04] übernommen.

4.3 Trajektorienplanung

Die Ergebnisse zur Trajektorienplanung in diesem Abschnitt basieren auf Planungen mit dem Kompartimentmodell für den Stamm *Streptomyces tendae*, das der Literatur [Maj97] entnommen wurde und im Anhang B wiedergegeben ist. Die noch vorhandenen Unsicherheiten bezüglich der Produktbildungsmechanismen des Stammes *S. griseus* verhindern eine Verwendung dieses Modelles für die optimierungsbasierte Trajektorienplanung (siehe Abschnitt 4.1).

Die geeignetste Parametrisierung der Steuerfolge und die optimale Anzahl der Stützstellen kann durch eine Mixed-Integer-Optimierung berechnet werden. Aufgrund der vielen Einflussparameter und Nichtlinearitäten der Zielfunktion kann die Optimierung besonders aufwändig sein. Ein einfacher erster Vergleich zwischen einer Zero-Order-Hold (ZOH), einer First-Order-Hold (FOH) und einer Second-Order-Hold (SOH) parametrisierten Trajektorie zeigt, welche der drei Steuerfunktionen die Produktmenge maximiert und für die modellgestützte Prozessführung realisiert werden sollte.

Das Bild 4.8 zeigt die Optimierungsergebnisse für die drei Parametrisierungsarten, deren

theoretischer Hintergrund in Kapitel 2.4.1 dargestellt ist. Ein interessantes vom Stamm *S. tendae* gebildete Antibiotika ist Nikkomycin (Ni). Die Gleichung

$$\phi_{\text{TP}}(\underline{x}_0, \mathbf{U}) = m_{\text{Ni}}^2 \quad (4.53)$$

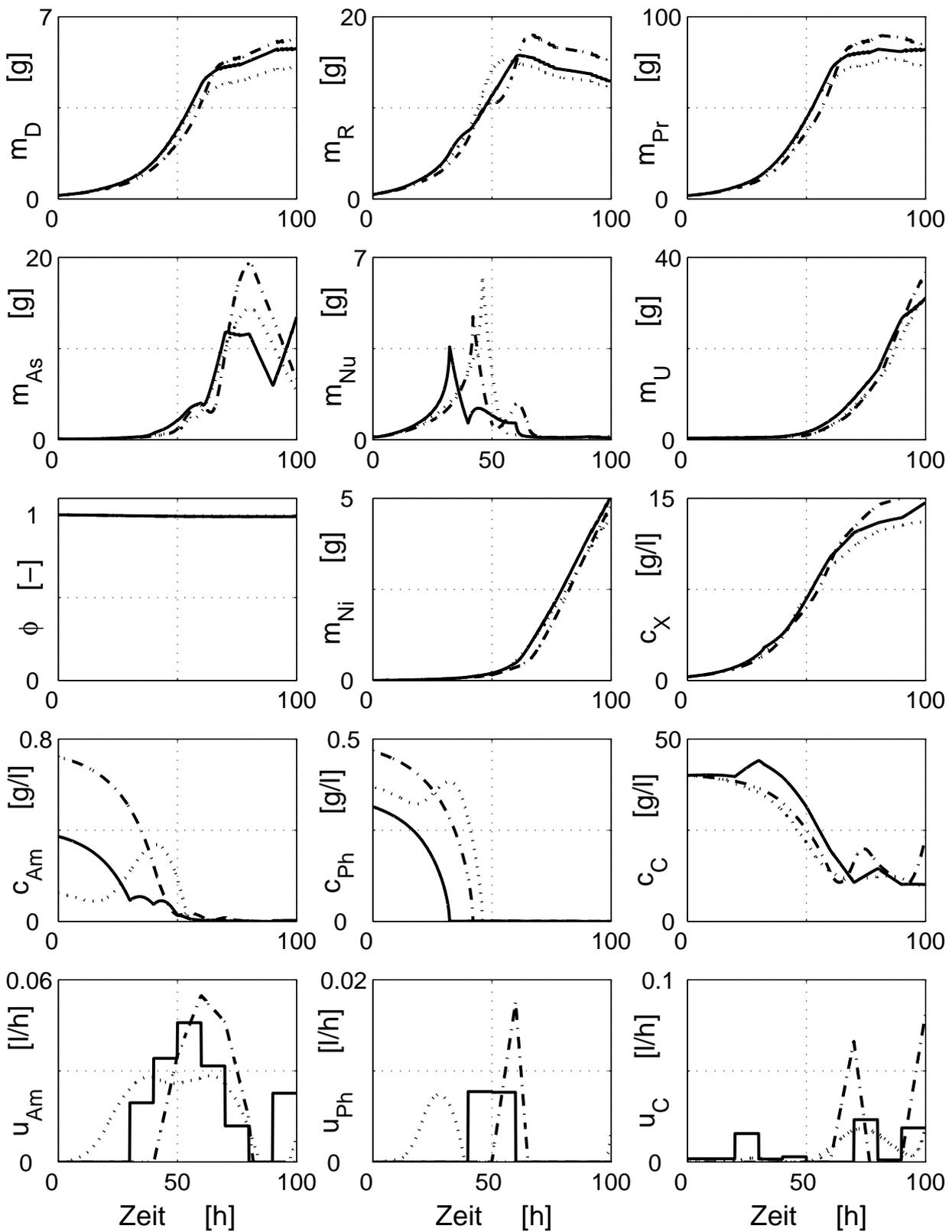
diente den optimierungsbasierten Trajektorienberechnungen als Zielfunktion. Die variablen Parameter der nichtlinearen Optimierungen bestehen aus den Substratmassen bei Fermentationsbeginn, den Umschaltzeitpunkten und den Parametern der Stellgrößenmenge \mathbf{U} . Um eine globale Optimierung zu erhalten, wurden die Optimierer und Startpunkte während der Optimierung variiert. Die Beschränkungen des Startzustands, des Zustands- und Messgrößenverlaufs und der Stellgrößen für die Prozessführungen mit dem Stamm *S. tendae* sind in der Tabelle 4.12 angegeben.

Tabelle 4.12: Beschränkungen des Startzustands, der Zustands-, Messgrößen- und Stellgrößenverläufe bei der Trajektorienplanung für den Stamm *S. tendae*.

Größe	Minimaler Wert	Maximaler Wert	Einheit	Größe	Minimaler Wert	Maximaler Wert	Einheit
m_{Am}	0	14	g	c_x	0	17	g/l
m_{Ph}	0	7	g	u_{Am}	0	0.1	l/h
m_{C}	10	450	g	u_{Ph}	0	0.1	l/h
V	8	10	l	u_{C}	0	0.1	l/h

In Bild 4.8 ist zu erkennen, dass die biotischen Zustandsverläufe trotz der unterschiedlichen Nährmedienzusammensetzungen beim Fermentationsstart und der unterschiedlichen Fütterprofile Ähnlichkeiten aufweisen. Nach einer anfänglichen Phase exponentiellen Wachstums kommt es zu einer Limitation von Phosphat und Ammonium.

Die Modellgleichungen des Stammes *S. tendae* beschreiben die spezifische Produktbildungsrate in Abhängigkeit von der Aminosäure- und der Nukleotidkonzentration (siehe Anhang B). Bei der Limitation von Nukleotiden ergibt sich eine höhere spezifische Bildungsgeschwindigkeit als bei der Limitation der zellinternen Aminosäuren. Die Nukleotidlimitation wird von allen gezeigten Trajektorien zur Produktbildung kurz nach der fünfzigsten Stunde angefahren. Die spätere Nukleotidlimitation der FOH-Trajektorie hat das spätere Ansteigen der Produktmasse zur Folge. Da die absolute Produktionsrate im Modell proportional zur Masse der DNA ist, hat der Produktmengenverlauf der zur SOH-TP gehörenden gestrichelten Linie einen geringeren Anstieg. Die Unterschiede in der Produktmenge der verschiedenen TPs sind in Anbetracht dessen, dass die Anzahl der Stützstellen in allen drei Fällen identisch gewählt wurde, nicht stark ausgeprägt. Für die praktische Realisierung bedeutet dies, dass es ausreicht, die einfache ZOH-Parametrisierung umzusetzen, ohne das Produktbildungspotenzial des Prozesses zu beschneiden.

Bild 4.8: Vergleich von optimalen Trajektorien für den Stamm *S. tendae*.

– Zero-Order-Hold, -- First-Order-Hold, ... Second-Order-Hold

4.4 Zustandsschätzung

Die modellbasierten Zustandsschätzungen stellen bei strukturiert modellierten, biologischen Prozessen den Ausgangspunkt der Regelung dar. Die Güte der Prozessführung ist somit von der Qualität der Zustandsschätzung abhängig. Je genauer der wahre Systemzustand rekonstruiert werden kann, desto präziser ist die Modellprädiktion und umso besser ist das zu erwartende Reglerergebnis. Um eine optimalen Einstellung der Filtermatrizen zu erreichen wurden die Diagonalelemente der Spektraldichte- und teilweise der Kovarianzmatrix des Startzustands durch eine numerische Optimierung der Qualität der Zustandsschätzungen bestimmt.

Die im Online-Einsatz erzielten Ergebnisse der Zustandsschätzungen durch das EKF und das CEKF werden im Ergebnisteil der modellprädiktiven Prozessregelungen gezeigt (siehe Abschnitt 4.5). Im Folgenden werden lediglich mögliche Unterschiede der Zustandsschätzungen der verschiedenen Filterverfahren dargestellt. Das Bild 4.9 zeigt den Vergleich der Prädiktionsgenauigkeit des EKF und des CEKF in einer gesteuerten Fed-Batch-Fermentation des Stammes *S. griseus*. Die Diagonalelemente von \mathbf{P}_0 wurden vorgegeben und die Elemente in \mathbf{Q} durch eine SQP-basierte Optimierung berechnet (siehe Tabelle 4.13).

Tabelle 4.13: Diagonalelemente der Kovarianzmatrix des Startzustands \mathbf{P}_0 und der Spektraldichtematrix \mathbf{Q} . Messsituation: V_{Base} als Online- und c_{Am} und c_x als Atline-Messdaten (siehe Bild 4.9 und 4.10).

Zustand	Diagonalelement in \mathbf{P}_0	Einheit	Diagonalelement in \mathbf{Q}	Einheit
m_D	0.0015	g^2	0.002582	g^2/h
m_R	0.05	g^2	0.24657	g^2/h
m_{Pr}	0.04	g^2	5.3053	g^2/h
m_{As}	0.001	g^2	$4.66 \cdot 10^{-5}$	g^2/h
m_{Nu}	0.001	g^2	0.12728	g^2/h
m_{Pp}	$1 \cdot 10^{-5}$	g^2	0.13117	g^2/h
m_{Gg}	$1 \cdot 10^{-5}$	g^2	10.405	g^2/h
m_U	0.133	g^2	49.952	g^2/h
ϕ	0.001	-	$1.0774 \cdot 10^{-6}$	-
m_{Am}	0.25	g^2	$1.205 \cdot 10^{-5}$	g^2/h
m_{Ph}	0.25	g^2	$1.534 \cdot 10^{-5}$	g^2/h
m_C	1	g^2	$9.939 \cdot 10^{-5}$	g^2/h
m_{exAs}	0.05	g^2	$1.15 \cdot 10^{-10}$	g^2/h
m_{Sm}	0.001	g^2	$1.063 \cdot 10^{-10}$	g^2/h
V	0.001	l^2	$1.048 \cdot 10^{-10}$	l^2/h
V_{Base}	$1 \cdot 10^{-10}$	l^2	$1 \cdot 10^{-10}$	l^2/h

Die gezeigten Zustandsschätzungen des EKF und des CEKF basieren auf der Messung der Biotrockenmasse, der Ammoniumkonzentration und dem Volumen der durch die pH-Regelung zudosierten Base. Das EKF schätzt die Systemzustände bereits zu Beginn der Fermentation fehlerhaft. Dadurch, dass die Masse der DNA auf den Wert 0 geschätzt wird, ergibt sich bei der Modellprädiktion ein unsinniger Verlauf. Das Kompartimentmodell des Stammes *S. griseus* beschreibt das Wachstum, indem die Information von der DNA über die RNA auf die Proteine übergeht. Wird die Menge der DNA auf 0 gesetzt, verlässt das Modell den Phasenraum, in dem eine sinnvolle Zustandsprädiktion möglich ist.

Das CEKF und die MHSE berücksichtigen bei der optimierungsbasierten Zustandsschätzung die nichtlineare Messgleichung. Durch die in Tabelle 4.14 angegebenen Beschränkungen wird beim CEKF und der MHSE verhindert, dass eine biologisch nicht sinnvolle Zellzusammensetzung geschätzt wird. Die Verbesserung der Schätzgüte wirkt sich signifikant auf eine Prozessführung aus.

Tabelle 4.14: Beschränkungen der Zustandsschätzung durch das CEKF und die MHSE für den Stamm *S. griseus*.

Zustand	Minimaler Prozentsatz von m_x	Maximaler Prozentsatz von m_x
m_D	3	6
m_R	10	25
m_{Pr}	20	60

Das Bild 4.10 zeigt die Zustandsschätzung der MHSE und des CEKF für den bereits in Bild 4.9 dargestellten Fed-Batch-Versuch. Dabei wurden die gleichen Filtermatrizen und Beschränkungen wie bei der Zustandsschätzung durch das CEKF verwendet. Für die MHSE wurde der Horizont 4 vorgegeben, so dass 5 Messwerte im Gütefunktional berücksichtigt werden, um die aktuelle Schätzung durchzuführen. Dadurch ergeben sich pro Online- bzw. Atline-Messwert bis zu 5 Linienverläufe, die durch die aktuelle und die nachfolgenden Schätzungen entstehen. Zur übersichtlicheren Darstellung sind diese Zustandsschätzungsverläufe nicht gezeigt.

Die lange und variierende Optimierungsdauer der MHSE-Zustandsschätzung verbietet zur Zeit den Online-Einsatz für die Prozessregelung. Teilweise dauerte eine einzelne Zustandsschätzung für den Stamm *S. griseus* bei Verwendung eines SQP-Verfahrens bis zu 3 Stunden. Nicht in allen Fällen war die Schätzgüte der MHSE besser als die des CEKF. Aus diesem Grund wird für die im Abschnitt 4.5 gezeigten Prozessführungen das EKF und das CEKF zur Zustandsschätzung verwendet.

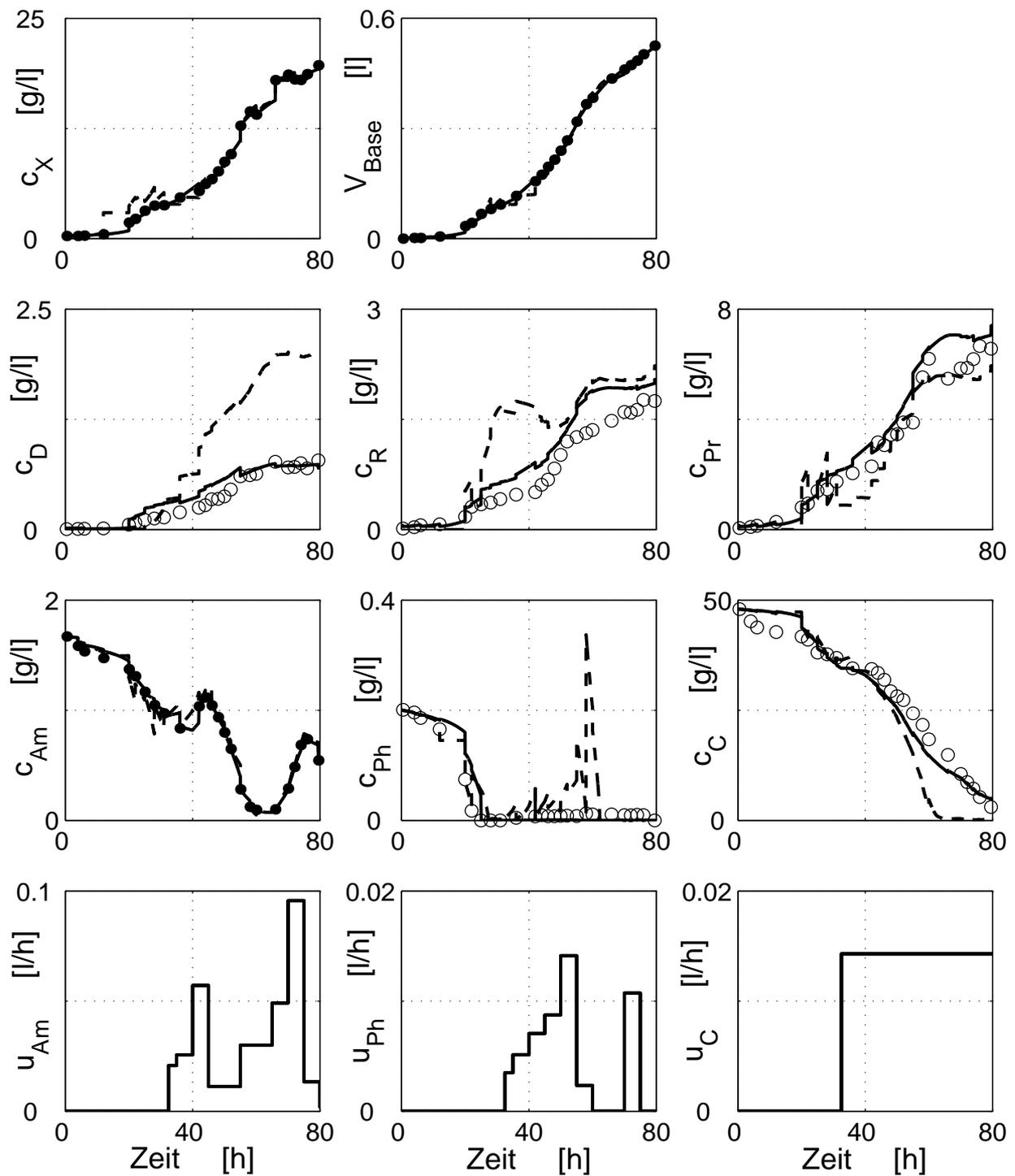


Bild 4.9: Vergleich der Zustandsschätzungen durch ein EKF und CEKF für eine Fed-Batch-Fermentation des Stammes *S. griseus* (SGdef 26). V_{Base} , c_x , und c_{Am} wurden als online verfügbare Messgrößen zur Zustandsschätzung verwendet.

- Online- und Aline-Messungen; ○ Offline-Messungen; - - EKF-Zustandsschätzung;
- CEKF-Zustandsschätzung

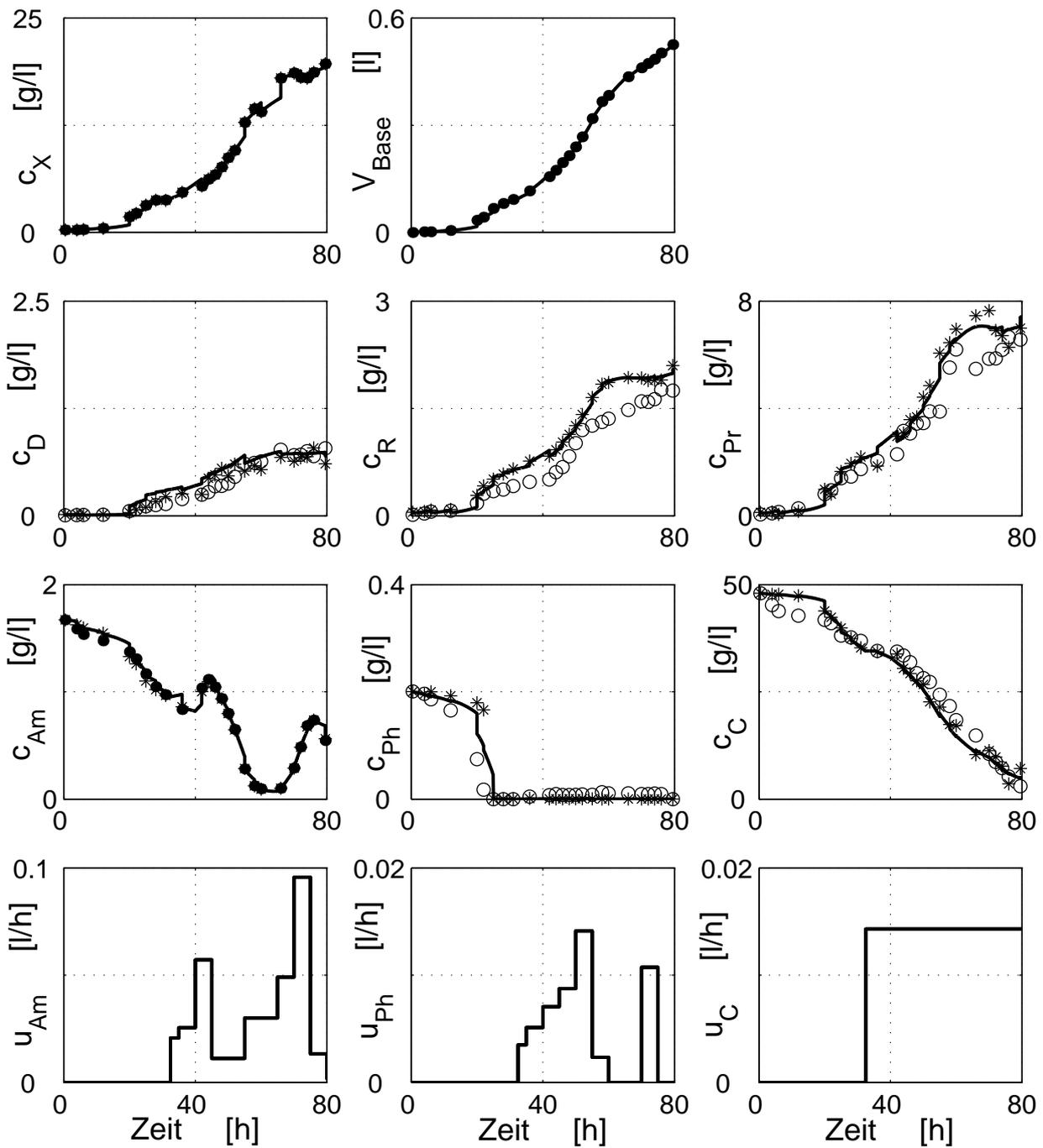


Bild 4.10: Vergleich der Zustandsschätzungen durch ein CEKF und die MHSE mit dem Horizont 4 für eine Fed-Batch-Fermentation des Stammes *S. griseus* (SGdef 26). V_{Base} , c_X , und c_{Am} wurden als online verfügbare Messgrößen zur Zustandsschätzung verwendet.

- Online- und Atline-Messungen; ○ Offline-Messungen; – CEKF-Zustandsschätzung;
- * MHSE-Zustandsschätzung Horizont 4

4.5 Modellprädiktive Regelung

Zur praktischen Erprobung des PLS und der beschriebenen modellbasierten Prozessführungskonzepte dienten die Fermenter des Fachgebiets für Mess- und Regelungstechnik der TU Berlin. Die Diskussion der experimentellen Ergebnisse erfolgt an verschiedenen gefütterten Fermentationen der Stämme *S. griseus* und *S. tendae*.

4.5.1 Trajektorienbasierte nichtlineare modellprädiktive Folge- regelung von Fed-Batch-Fermentationen des Stammes *S. griseus*

Der Online-Betrieb aller PLS Module wurde durch Fermentationsläufe überprüft. Die Prozessführungen mit dem Modell des Stammes *S. griseus* basieren auf dem in Tabelle 4.4 dargestellten Parametersatz. Die Trajektorien für das Wachstumsverhalten der beiden im Folgenden gezeigten geregelten Fed-Batch-Fermentationen wurden wegen der ungeklärten Produktbildungskinetik manuell vorgegeben (siehe Abschnitt 4.1). Der gewünschte Prozessverlauf besteht aus einer dreißigstündigen Batchphase, an die sich eine bis zum Fermentationsende andauernde Feedingphase anschließt. Aus den geplanten Zugabeprofilen von Ammonium, Phosphat und Glucose ergeben sich die Soll-Trajektorien der Nährmedienkonzentrationen, wie sie in Bild 4.11 als durchgezogene Linien dargestellt sind. Innerhalb der ersten 25h liegen alle Nährstoffe in ausreichender Konzentration vor, so dass alle Zellbestandteile im gleichen Verhältnis zueinander zunehmen und die Biomasse insgesamt unlimitiert wächst. Nach der Batchphase kommt es zur Phosphatlimitation, die das unbalancierte Wachstum einleitet. Das dann zugeführte Phosphat wird von den Organismen sofort aufgenommen, ohne sich im Nährmedium zu akkumulieren. Die Ammonium- und Glucosekonzentrationen werden durch die Fütterung so stark gestützt, dass diese Nährstoffe nicht vollständig verbraucht werden.

Zur Zustandsschätzung wurde ein CEKF verwendet, dessen Schätzungen auf Online- und Atline-Messwerten basierte. Das Volumen der Basenflüssigkeit, die von der pH-Regelung dosiert wurde, stand dem CEKF als Online-Messwert zur Verfügung. Nach den Probenahmen wurde die Biotrockenmasse und die Ammoniumkonzentration im Kulturbrühenüberstand bestimmt. Die Messwerte trafen durch die Analyse und durch die Trocknung in einem Umlufttrockenschrank ca. 1.5h nach den Probenahmen ein. Die Atline-Daten wurden vom PLS automatisch mit den Online-Daten vervollständigt und an das CEKF übergeben. Sobald die zeitversetzt eintreffenden Atline-Messdaten verfügbar waren, aktualisierte das CEKF die auf der Online-Messung basierende Zustandsschätzung in der Prozessdatenbank. Während der Nachtperioden, in denen keine Atline-Messwerte bestimmt wurden, basierte die Zu-

standsschätzung auf den im Zweistundentakt eintreffenden Online-Daten. Tabelle 4.15 zeigt die Einstellung der Diagonalelemente der Kovarianzmatrix des Startzustands, die nach einer Analyse der Wiederholungsgenauigkeit manuell vorgegeben wurde. Die Diagonalelemente der Spektraldichtematrix des Systemrauschens wurden für die oben angegebene Messsituation durch die Optimierung der Prädiktionsgenauigkeit des EKF auf den umfangreichen experimentellen Fermentationsdaten eingestellt, die schon Grundlage der Identifikation waren. Verglichen mit dem in Tabelle 4.13 dargestellten Optimierungsergebnis, basierte die Optimierung der in Tabelle 4.15 gezeigten Diagonalelemente der Spektraldichtematrix auf umfangreicheren Versuchsdaten.

Tabelle 4.15: Diagonalelemente der Kovarianzmatrix des Startzustands \mathbf{P}_0 und der Spektraldichtematrix \mathbf{Q} bei Prozessführungen mit dem Stamm *S. griseus*. Messsituation: V_{Base} als Online- und c_{Am} und c_x als Atline-Messwerte (siehe Bild 4.11).

Zustand	Diagonalelement in \mathbf{P}_0	Einheit	Diagonalelement in \mathbf{Q}	Einheit
m_D	0.0015	g^2	0.000478	g^2/h
m_R	0.05	g^2	0.013656	g^2/h
m_{Pr}	0.04	g^2	0.279010	g^2/h
m_{As}	0.001	g^2	0.000112	g^2/h
m_{Nu}	0.001	g^2	0.035549	g^2/h
m_{Pp}	$1 \cdot 10^{-5}$	g^2	0.002138	g^2/h
m_{Gg}	$1 \cdot 10^{-5}$	g^2	22.075911	g^2/h
m_U	0.133	g^2	382.266746	g^2/h
ϕ	0.001	-	$2.8720 \cdot 10^{-7}$	-
m_{Am}	0.25	g^2	$1.1246 \cdot 10^{-5}$	g^2/h
m_{Ph}	0.25	g^2	$4.2608 \cdot 10^{-6}$	g^2/h
m_C	1	g^2	0.000142	g^2/h
m_{exAs}	0.05	g^2	$5.7721 \cdot 10^{-11}$	g^2/h
m_{Sm}	0.001	g^2	$1.4813 \cdot 10^{-10}$	g^2/h
V	0.001	l^2	$7.3823 \cdot 10^{-11}$	l^2/h
V_{Base}	$1 \cdot 10^{-10}$	l^2	$4.25835 \cdot 10^{-11}$	l^2/h

Neben den in Tabelle 4.16 dargestellten Beschränkungen für die Zellmassenanteile von DNA, RNA und Proteinen wurden alle CEKF-Zustandsschätzungen von Massen und Volumina auf positive Werte beschränkt.

Tabelle 4.16: Beschränkungen der Zustandsschätzung durch das CEKF für den Stamm *S. griseus*.

Zustand	Minimaler Prozentsatz von m_x	Maximaler Prozentsatz von m_x
m_D	3	6
m_R	10	25
m_{Pr}	20	60

Die modellprädiktive Folgeregelung hatte das Ziel, die Konzentrationen der Biotrockenmasse und der Nährmedienkomponenten Ammonium, Phosphat und Glucose auf die vorgegebene Trajektorie zu regeln. Im Gütefunktional der NMPC wurden die quadratischen Abweichungen dieser Messgrößenverläufe von der Offline-Trajektorie normiert. Hierfür werden die Maximalwerte der Offline-Trajektorie innerhalb des Prädiktionshorizonts verwendet, die nach unten auf einen Minimalwert von 0,1 begrenzt sind. Als Prädiktionshorizont wurden 40h vorgegeben. Für die optimierungsbasierte Berechnung der Stellgrößenverläufe innerhalb des dreißtündigen Stellhorizonts wurde ein SQP-Verfahren verwendet, dessen Ergebnisse nach Ablauf der einstündigen Rechenzeit dem Prozess übergeben wurden. Wenn für die Stellgrößenoptimierung in weniger als 15 Minuten ein optimaler Verlauf berechnet werden konnte, wurde die Rechenzeit verkürzt und ein früherer optimaler Stelleingriff berechnet.

Der NMPC-Regler begann die Stellgrößenberechnung, nachdem eine neue Zustandsschätzung durch das CEKF vorlag. Die Schätzung auf einem neuen Online-Messwert beinhaltet indirekt die Zustandsschätzung, die auf den vergangenen Online- und Atline-Messwerten basiert, und stellt damit einen geeigneten Startpunkt für eine neue Stellgrößenberechnung dar. Die Aktualisierung einer nicht aktuellen, zurückliegenden Zustandsschätzung durch verspätet eingetroffene Atline-Messdaten führte nicht zum Start der Regelung. Auf diese Weise wird verhindert, dass schon eine neue bessere, weil aktuellere Zustandsschätzung vorliegt, während die NMPC noch an den Stellgrößen rechnet, die auf der nun veralteten Zustandsschätzung basieren.

Das Bild 4.11 zeigt eine NMPC geregelte Fed-Batch-Fermentation des Stammes *S. griseus*. Nach dem Fermentationsstart ist eine starke Wachstumsstörung zu erkennen, da die Biomasse in den ersten Stunden kaum ansteigt, obwohl alle Nährmedienkomponenten in ausreichenden Mengen vorliegen, um ein exponentielles Wachstum zu ermöglichen. In dieser Phase liegt die Biomasse unterhalb der Soll-Trajektorie. Durch das geringe Wachstum wird nur wenig Nährmedium aufgenommen, so dass die Konzentrationen der Nährstoffe oberhalb der vorgegebenen Trajektorie verlaufen. Die Anforderungen an die Regelung widersprechen sich in diesem Bereich. Beispielsweise würde eine Zugabe von Nährstoffen, mathematisch

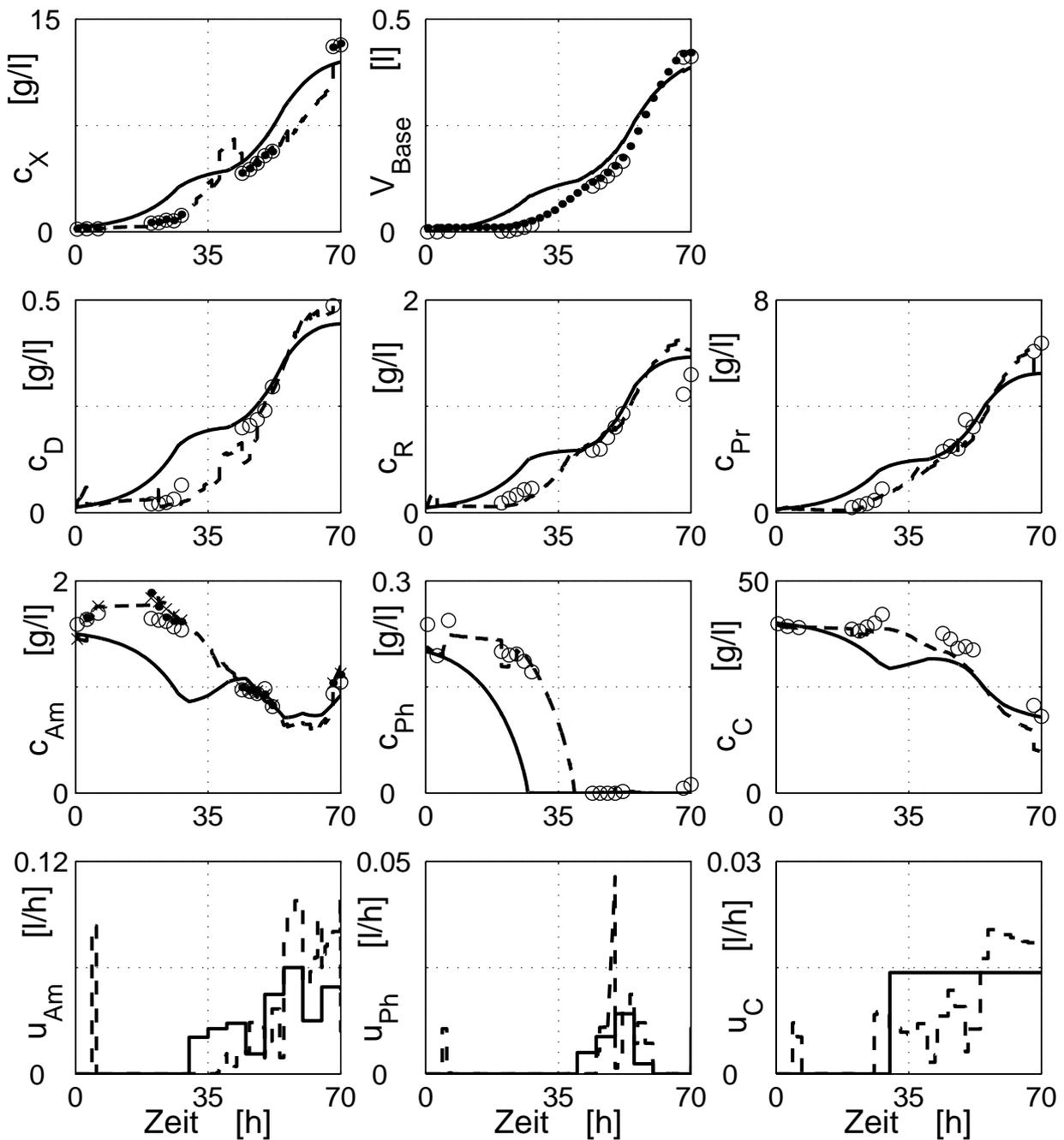


Bild 4.11: NMPC geregelte stark wachstumsgestörte Fed-Batch-Fermentation des Stammes *S. griseus* (SGdef 32). Zustandsschätzung durch das CEKF mit V_{Base} als Online- und c_x und c_{Am} als Atline-Messgrößen.

- Online- und Atline-Messungen; ○ Offline-Messungen — Trajektorie;
- – Zustandsschätzung bzw. umgesetzte Stellgrößen

gesehen, das Wachstum fördern und den Abstand der Biomassenkonzentration vom Sollverlauf verringern. Gleichzeitig würde sich der Abstand der Nährstoffkonzentrationen von

den Nährstofftrajektorien vergrößern. Deshalb dosiert die NMPC in den ersten 30h kaum Nährstoffe zu. Der umgesetzte Stellgrößenverlauf zeigt kurze Fütterströme aller Nährstoffe um die 4.5te Stunde. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das CEKF-Filterverfahren eine Zeit zum Einschwingen benötigt. Der Online-Messwert zeigte ein leicht erhöhtes Wachstum gegenüber der Trajektorie. Da sich die Differentialgleichungen gegenüber kleinen Schwankungen der Anfangsbedingung in diesem Phasenraum als besonders steif darstellt, werden Fehler in der Zustandsschätzung besonders verstärkt. Als Folge dieser Beobachtungen wurde in allen weiteren Fermentationen der Regler erst nach dem Einschwingen des jeweiligen Schätzverfahrens zur zwanzigsten Stunde zugeschaltet. Wie oben beschrieben, ist das biologische System in dieser Batchphase nur sehr eingeschränkt steuerbar, so dass hierdurch die Regelgüte nicht beeinflusst wird.

Nachdem in der dreißigsten Stunde die Biomasse anwuchs und das Nährmedium verbraucht wurde, nahm die Steuerbarkeit des Systems zu. Durch die NMPC-geregelte Zufütterung konnte der reale Zustandsverlauf bis zur vierzigsten Stunde auf die Soll-Trajektorie zurückgeregelt werden. Da es sich um einen Mehrzielansatz handelt, ist nicht zu erwarten, dass nach einer solchen starken Wachstumsstörung eine vollständige Übereinstimmung mit der Soll-Vorgabe erreicht werden kann. Aus den Differenzen zwischen den Stellgrößen der vorgegebenen Soll-Trajektorie und dem realisierten Stellgrößenverlauf ist zu erkennen, dass der Regler stark eingreifen musste und eine reine Steuerung, aller Voraussicht nach, hier nicht zum Erreichen des Regelziels geführt hätte.

Da es sich bei der oben gezeigten Fermentation um einen sehr stark gestörten, untypischen Wachstumsverlauf handelt, wurde eine weitere NMPC geregelte Fed-Batch-Fermentation für den Stamm *S. griseus* durchgeführt. Hierfür wurde eine leicht abgewandelte Soll-Trajektorie vorgegeben. Auf die Atline-Analyse der Ammoniumkonzentration wurde verzichtet und der Stellhorizont der NMPC betrug 20h. Die neuen Diagonalelemente der Spektraldichtematrix \mathbf{Q} , die auf einer Optimierung der Prädiktionsgenauigkeit des EKFs mit dieser Messsituation basieren, zeigt die Tabelle 4.17.

Tabelle 4.17: Hauptdiagonalelemente der Spektraldichtematrix \mathbf{Q} für die Prozessführungen mit dem Stamm *S. griseus*. Messsituation: V_{Base} als Online- und c_x als Atline-Messdaten (siehe Bild 4.12).

Zustand	Diagonalelement in \mathbf{Q}	Einheit	Zustand	Diagonalelement in \mathbf{Q}	Einheit
m_D	0.204183	g^2/h	ϕ	$6.7415 \cdot 10^{-5}$	–
m_R	21.38850	g^2/h	m_{Am}	0.001060	g^2/h
m_{Pr}	35.53509	g^2/h	m_{Ph}	0.002338	g^2/h
m_{As}	0.003490	g^2/h	m_C	0.006541	g^2/h
m_{Nu}	8.442017	g^2/h	m_{exAs}	$1.1941 \cdot 10^{-8}$	g^2/h
m_{Pp}	1.993936	g^2/h	m_{Sm}	$3.1801 \cdot 10^{-8}$	g^2/h
m_{Gg}	407.860151	g^2/h	V	$7.1714 \cdot 10^{-9}$	l^2/h
m_U	839.835769	g^2/h	V_{Base}	$5.93 \cdot 10^{-9}$	l^2/h

Mit den Erfahrungen aus dem vorhergehenden Versuchslauf wurde der erste Stelleingriff der NMPC erst zum Ende der Batchphase in der zwanzigsten Stunde zugelassen (siehe Bild 4.12). Obwohl die NMPC die Stellgrößen zum Teil stark verändert, war es möglich, die reale Messgrößentrajektorie in der Nähe der Soll-Trajektorie zu halten. Die Zustandsschätzung durch das CEKF gelingt auch ohne die Messung der Ammoniumkonzentration als Atline-Information.

Beurteilt man die Beobachtbarkeit des lokal linearisierten Kompartimentmodells basierend auf den Messgrößen V_{Base} und c_x nach Hautus [ABQ⁺99], ergeben sich nach der Phosphatlimitation Eigenwerte, die teilweise schwach bzw. nicht beobachtbar sind. Die Eigenvektoren des linearisierten Systems zeigen, dass diese Eigenbewegungen in mehrere Modellzustände eingehen. Aus praktischer Sicht reicht die Güte der Zustandsschätzung, wie das Bild 4.12 zeigt, für die modellprädiktive Folgeregelung jedoch aus.

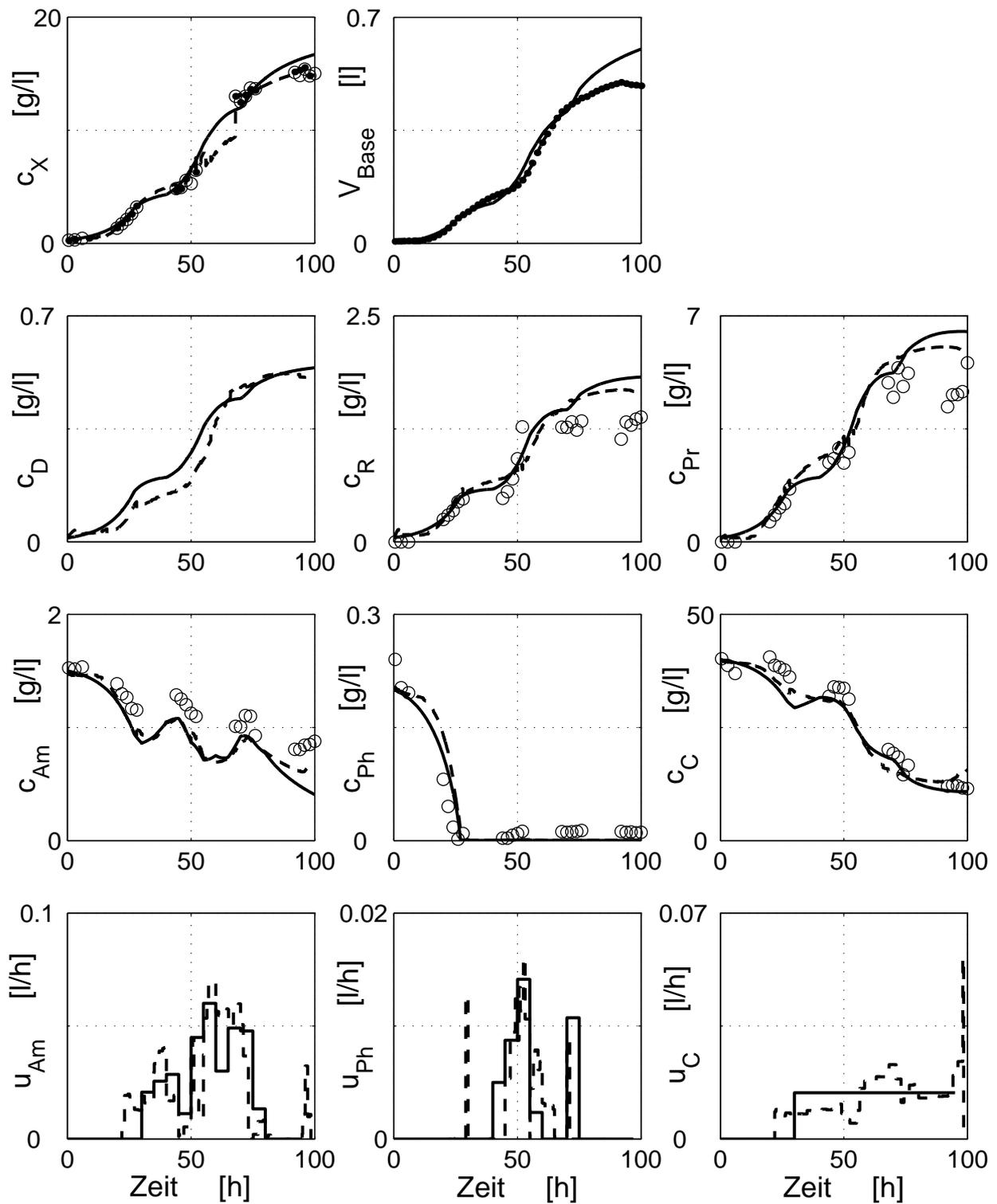


Bild 4.12: NMPC geregelte Fed-Batch-Fermentation des Stammes *S. griseus* (SGdef 33). Zustandsschätzung durch das CEKF mit V_{Base} als Online- und c_x als Atline-Messgröße. Legende siehe Bild 4.11.

4.5.2 Nichtlineare modellprädiktive Regelung von Fed-Batch-Fermentationen des Stammes *S. tendae* basierend auf wiederholter Online-Trajektorienplanung

Vor allem wenn starke Störungen vorliegen, kann die Regelung zurück auf die Trajektorie nicht immer der optimale Weg sein, um das eigentliche Ziel einer Fermentation zu erreichen. Das Ziel der Trajektorienplanung ist meist die Maximierung der Raum-Zeit-Ausbeute eines Fermentationsprozesses. Dies kann auch online gewährleistet werden, indem das Gütefunktional der Trajektorienplanung zur Regelung verwendet wird. Nach jeder Zustandsschätzung wird von dem gestörten und von der Offline-Trajektorie abweichenden Ausgangspunkt online eine neue optimale Prozesstrajektorie geplant.

Die Starttrajektorie einer solchen, auf einer Online-Trajektorienplanung (OT) basierenden Regelung ist der offline optimal geplante Prozessverlauf. Die in Abschnitt 4.3 angegebenen Beschränkungen der Zustands-, Mess- und Stellgrößen wurden bei der Trajektorienplanung und bei der Regelung berücksichtigt. Der vor Prozessbeginn geplante optimale Verlauf ist im Bild 4.13 als gestrichelte Linie dargestellt. Die optimalen Diagonalelemente der Kovarianzmatrix des Startzustands \mathbf{P}_0 und der Spektraldichtematrix des Systemrauschens \mathbf{Q} sind in der Tabelle 4.18 dargestellt. Die Werte sind das Ergebnis der Optimierung der Prädiktionsgenauigkeit des EKF in nur einem gefütterten Fermentationslauf, hier für das Modell für *S. tendae* (s. Anhang B).

Tabelle 4.18: Diagonalelemente der Kovarianzmatrix des Startzustands \mathbf{P}_0 und der Spektraldichtematrix \mathbf{Q} bei Prozessführungen mit dem Stamm *S. tendae*. Messsituation: V_{Base} als Online- und c_x als Atline-Messwerte (siehe Bild 4.13).

Zustand	Diagonalelement in \mathbf{P}_0	Einheit	Diagonalelement in \mathbf{Q}	Einheit
m_D	0.001139	g^2	$4.1 \cdot 10^{-8}$	g^2/h
m_R	0.01265625	g^2	193906081	g^2/h
m_{Pr}	0.2025	g^2	10645557222	g^2/h
m_{As}	0.0009	g^2	$9.02 \cdot 10^{-5}$	g^2/h
m_{Nu}	0.0009	g^2	$2.53 \cdot 10^{-5}$	g^2/h
m_U	0.0087890625	g^2	18365774	g^2/h
ϕ	0.001	-	0.007242	-
m_{Am}	0.25	g^2	47.859	g^2/h
m_{Ph}	0.25	g^2	28487.38	g^2/h
m_C	4	g^2	0.01053	g^2/h
m_{Ni}	0.001	g^2	$3.89 \cdot 10^{-11}$	g^2/h
V	0.001	l^2	$2.05 \cdot 10^{-11}$	l^2/h
V_{Base}	0.0001	l^2	22425.64	l^2/h

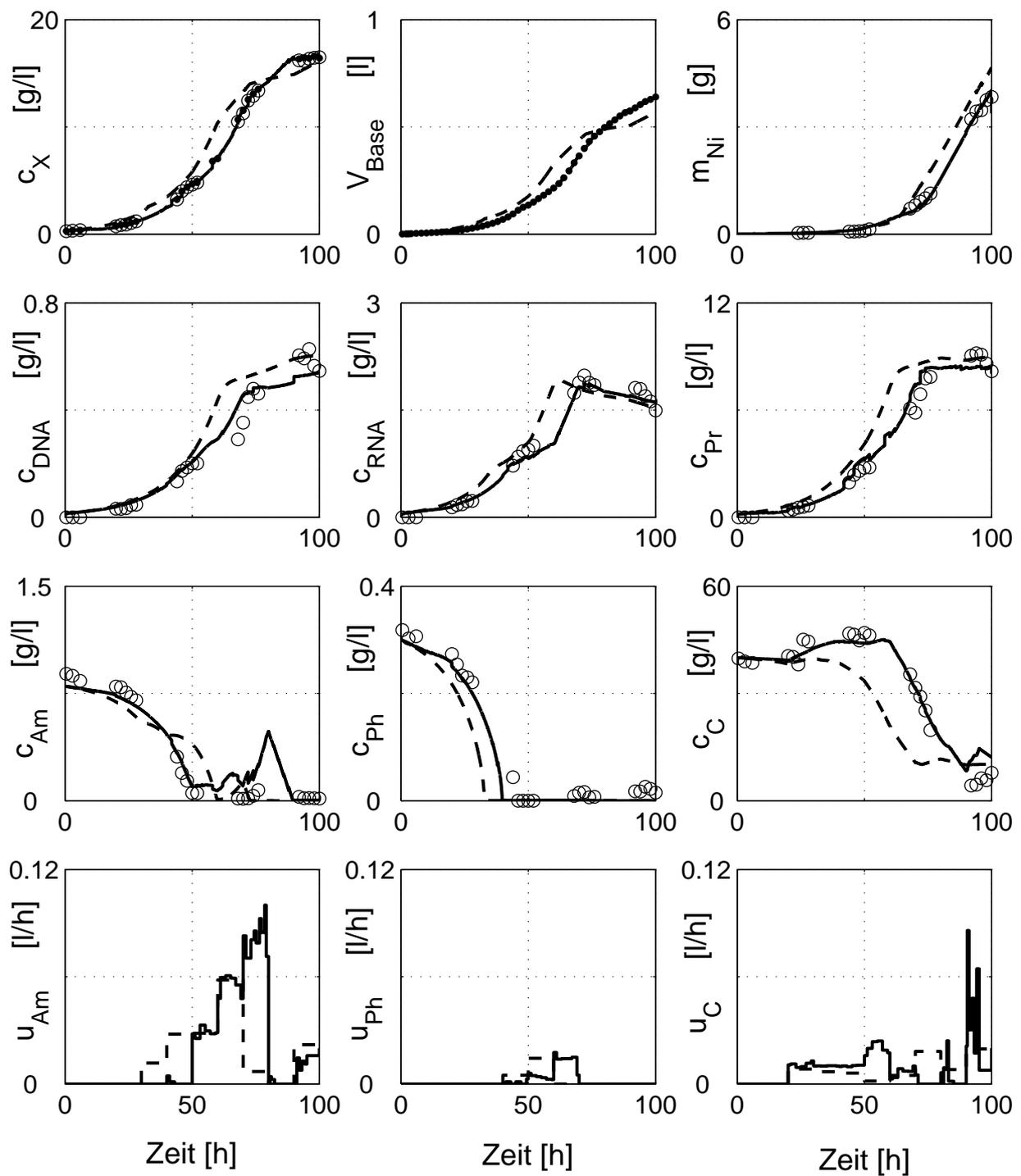


Bild 4.13: Fed-Batch-Fermentation des Stammes *S. tendae*, die durch eine wiederholte Online-Trajektorienplanung geregelt wurde (STdef 2). Zustandsschätzung durch das EKF mit V_{Base} als Online- und c_x als Atline-Messgrößen.

- Online- und Atline-Messungen; ○ Offline-Messungen; - - - Trajektorie;
- Zustandsschätzung bzw. umgesetzte Stellgrößen

Zur Zustandsschätzung bei der in Bild 4.13 gezeigten OT geregelten Fermentation diene das EKF. Obwohl die Identifikation der Filtermatrizen nur auf einem Versuchslauf basiert, stimmen die Zustandsschätzungen des EKF sehr gut mit den offline analysierten Messwerten überein. In der anfänglichen Batchphase zeigt sich im Verlauf der Biomassen- und der DNA-Konzentration, dass es zu einem leichten Wachstumsverzug gekommen ist. Dies wird durch die Online-Daten der zudosierten Base ersichtlich. Die Masse der DNA im Zustandsverlauf bleibt hinter der offline berechneten, optimalen Trajektorie zurück. Die absolute Bildungsgeschwindigkeit des Produktes Nikkomycin ist direkt proportional zur Masse der DNA. Weiterhin ist die Bildungsgeschwindigkeit von den zellinternen Gewichtsanteilen von Aminosäuren und Nukleotiden abhängig. Durch die Regelung entfernt sich die Zustandstrajektorie vom zuvor berechneten optimalen Zustandsverlauf, um das Ziel einer maximalen Produktmenge in der 100sten Stunde zu erreichen. Besonders deutlich wird die Abweichung von der Offline-Trajektorie in den Konzentrationsverläufen von Glucose und Ammonium. Im Verlauf der Glucosemesswerte ist zu erkennen, dass zu Beginn der Fermentation die Messwerte über den Schätzungen des EKFs liegen und sich zum Fermentationsende unterhalb der Schätzwerte befinden. Dies kann an der ungenau modellierten Erhaltungskinetik liegen. Waldruff [Wal96] hat diese Modellschwäche durch die Online-Schätzung des Erhaltungspareameters im erweiterten Zustand des EKF berücksichtigt.

4.5.3 Vergleich zweier modellprädiktiver Prozessführungskonzepte an gezielt gestörten Fermentationen des Stammes *S. tendae*

Die Eignung der beiden in den vorangegangenen Abschnitten gezeigten Regelungsverfahren kann in Simulationsstudien, denen verschiedene Störungsszenarien zugrunde liegen, beurteilt werden. Umfangreiche Simulationen haben gezeigt, dass in den meisten angenommenen Störungsszenarien die OT basierte Regelung im Vergleich zur NMPC zu besseren Prozessergebnissen führt [HKK02].

Zur Verifikation dieser Simulationsergebnisse in realen Fermentationen wurden alle für den Reglervergleich durchgeführten Fermentationsprozesse in den ersten 20 Stunden gleichartig und gezielt stark gestört. Eine im Modell nicht bekannte Erhöhung der Fermentationstemperatur von 27°C auf 36°C führte zu einer starken Wachstumssteigerung und zu einer Verschiebung der physiologischen Gleichgewichtsreaktionen im biologischen Organismus des Stammes *S. tendae*. Die Zustandsschätzungen basieren auf einem CEKF, dessen Beschränkungen in der Tabelle 4.19 dargestellt sind. Die verwendeten Filtermatrizen sind in der Tabelle 4.18 im vorhergehenden Abschnitt bereits gezeigt worden.

Tabelle 4.19: Beschränkungen der Zustandsschätzung durch das CEKF für den Stamm *S. tendae*.

Zustand	Minimaler Prozentsatz von m_x	Maximaler Prozentsatz von m_x
m_D	2.5	5
m_R	5	25
m_{Pr}	30	75

Ein Vorversuch hat gezeigt, dass der Erhaltungsparameter bezüglich der Glucose für das genannte Störungsszenario angepasst werden musste, um unerwünschte Glucoselimitationen zu vermeiden (siehe Bild B.1 im Anhang B.2). In den im Folgenden gezeigten Prozessläufen wurde der Wert des Parameter μ_{Em} im Modell für den Stamm *S. tendae* auf 0.07 1/h gesetzt.

Das Bild 4.14 zeigt eine NMPC geregelte, gezielt gestörte Fed-Batch-Fermentation des Stammes *S. tendae*, um eine Wachstumserhöhung in den ersten 20 Fermentationsstunden herbeizuführen. Das Gütefunktional der Regelung wurde im Vergleich zu den im vorhergehenden Abschnitt gezeigten NMPC geregelten Prozessen von *S. griseus* durch eine Gewichtungsmatrix erweitert. Im ersten Schritt werden die quadratischen Abweichungen der Zustands-, Messgrößen- und Kompartimentanteilsverläufe von der Offline-Trajektorie normiert. Hierfür werden die Maximalwerte der Offline-Trajektorie innerhalb des Prädiktionshorizonts verwendet, die nach unten auf die in Tabelle 4.20 angegebenen Minimalwerte begrenzt wurden. Im nächsten Schritt werden dann die normierten Abweichungen mit den Gewichtungsfaktoren multipliziert. Im Bild 4.15 sind die zellinternen Kompartimentanteile und einige Messgrößen des bereits in Bild 4.14 gezeigten Versuchs dargestellt.

Tabelle 4.20: Gewichtungsfaktoren für die NMPC geregelte Fermentation des Stammes *S. tendae* in Bild 4.14.

Prozessgröße	c_x	c_{Am}	c_{Ph}	c_C	g_D	g_R	g_{As}	g_{Nu}	ϕ	m_{Ni}
Gewichtungsfaktor w_{ii}	20	1	20	20	1	1	0,1	1	1	1
Minimale Normierungsgröße	-	0.01	0.01	1	-	-	0.0015	0.0004	0.001	0.1

Obwohl die gezielt erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit im Modell nicht bekannt war, ist die Zustandsschätzung durch den CEKF mit hoher Genauigkeit möglich. Durch die Temperaturerhöhung in den ersten 20 Fermentationsstunden wuchs die Biomasse schneller als es von der Offline-Trajektorienplanung vorausberechnet worden war. Die Eingriffe der NMPC erfüllen das Ziel der Regelung mit guter Genauigkeit. Die sehr gering gewichtete Abweichung

der Ammoniumkonzentration wird von der NMPC dazu verwendet, die Abweichungen der anderen Nährmedienkomponenten von der Offline-Trajektorie gering zu halten. Die Differenzen im Konzentrationsverlauf der Glucose können durch den veränderten Erhaltungsparameter erklärt werden. Durch die manuelle Erhöhung des Erhaltungsparameters konnte eine ungewollte Glucoselimitation verhindert werden. Lediglich die Bildung des Produktes Nikkomycin beginnt früher, als es das Modell prädiziert. Bezüglich der Produktmenge wurde am Ende der Fermentation weniger erhalten als es durch die Trajektorie geplant war. Insgesamt ist die Güte der NMPC-Regelung und der Zustandsschätzung in Anbetracht der immensen Prozessstörung als sehr gut zu bezeichnen.

Das Bild 4.16 zeigt einen durch die wiederholte Online-Trajektorienplanung geregelten, gezielt wachstumsgestörten Versuchslauf. Das durch die wiederholte Online-Optimierung geregelte Störungsszenario zeigt einen von der Offline-Trajektorie abweichenden Verlauf der Stell- und Messgrößen. Die OT regelt den Verlauf nicht unmittelbar zurück auf die Trajektorie, verletzt aber keine der in der Tabelle 4.12 vorgegebenen Beschränkungen. Die Zustandsschätzung des CEKF in Bild 4.16 zeigt auch in dieser Fermentation starke Abweichungen in der Nikkomycinprädiktion. Wie schon das Bild 4.14 zeigt, wird der Zeitpunkt, zu dem die Nikkomycinproduktion beginnt, nicht richtig erfasst. Zum Ende der Fermentation brechen die Biomassenkonzentration und die Konzentration von Nikkomycin ein. Vermutlich führt die Ammoniumlimitation um die achtzigste Stunde dazu, dass die zellinterne Konzentration der Aminosäuren, aus denen das Produkt gebildet wird, zu gering wurde. Verglichen mit dem vorhergehenden NMPC-geregelten, gestörten Verlauf wird nur unwesentlich mehr Produkt am Ende der Fermentation erhalten.

Vergleichend kann festgestellt werden, dass beide Regelungsansätze sich gleichermaßen für das zugrundeliegende Störungsszenario eignen. Die OT ist bei der Prozessführung benachteiligt, da es kaum gelingt, in der vorgegebenen Rechenzeit den gesamten Stellgrößenverlauf mit allen Steuerparametern optimal einzustellen. Die meisten Optimierungen mussten nach Ablauf der Rechentotzeit angehalten werden, um das bis dahin beste Ergebnis an den Prozess zu übergeben. Lediglich die Berechnungen der letzten Stellgrößenverläufe zum Ende der Fermentation sind erfolgreich beendet worden. Schneller konvergierende Optimierungsalgorithmen und Differentialgleichungslöser, die weniger Simulationszeit benötigen, könnten das Regelungsergebnis der OT verbessern.

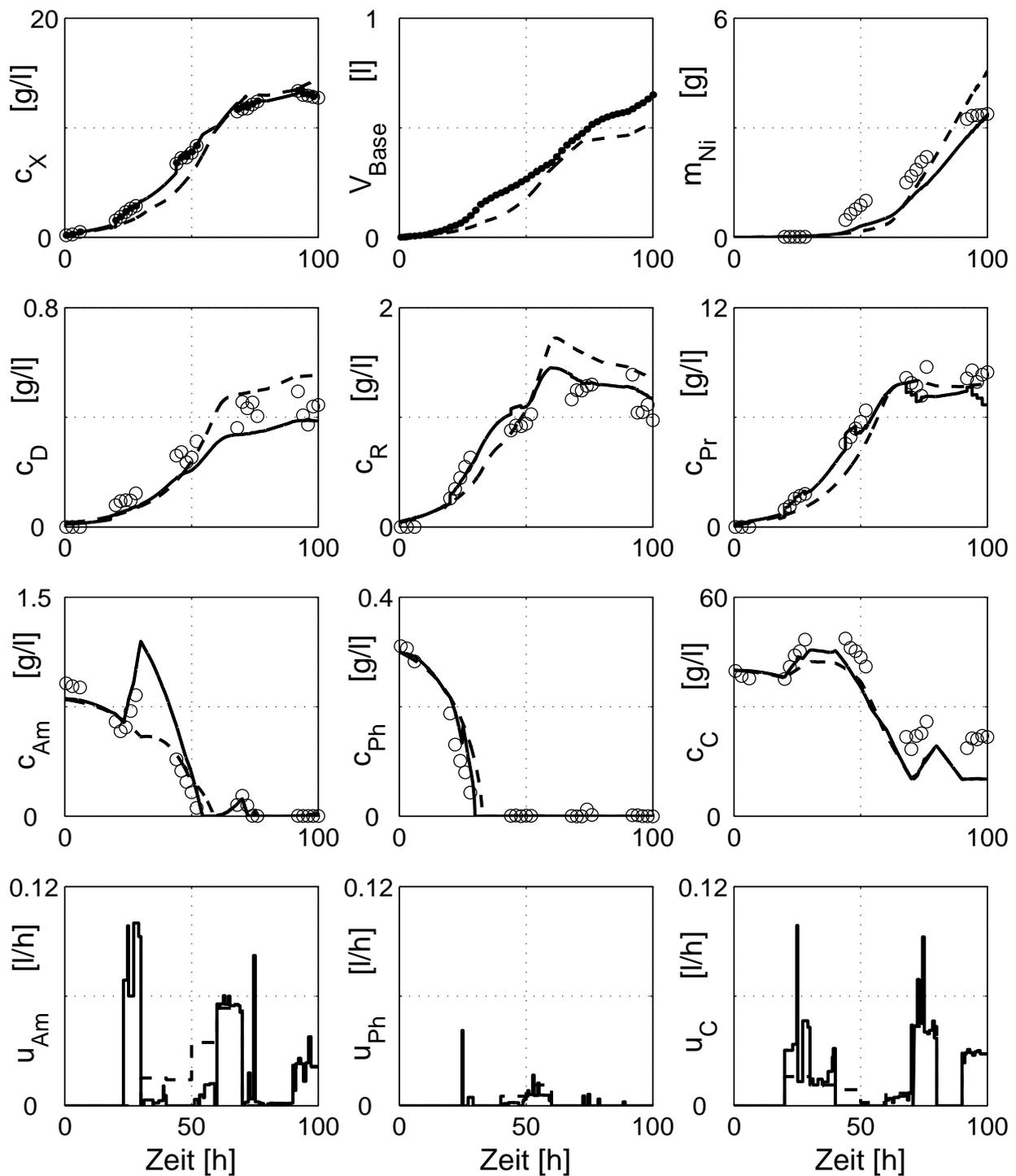
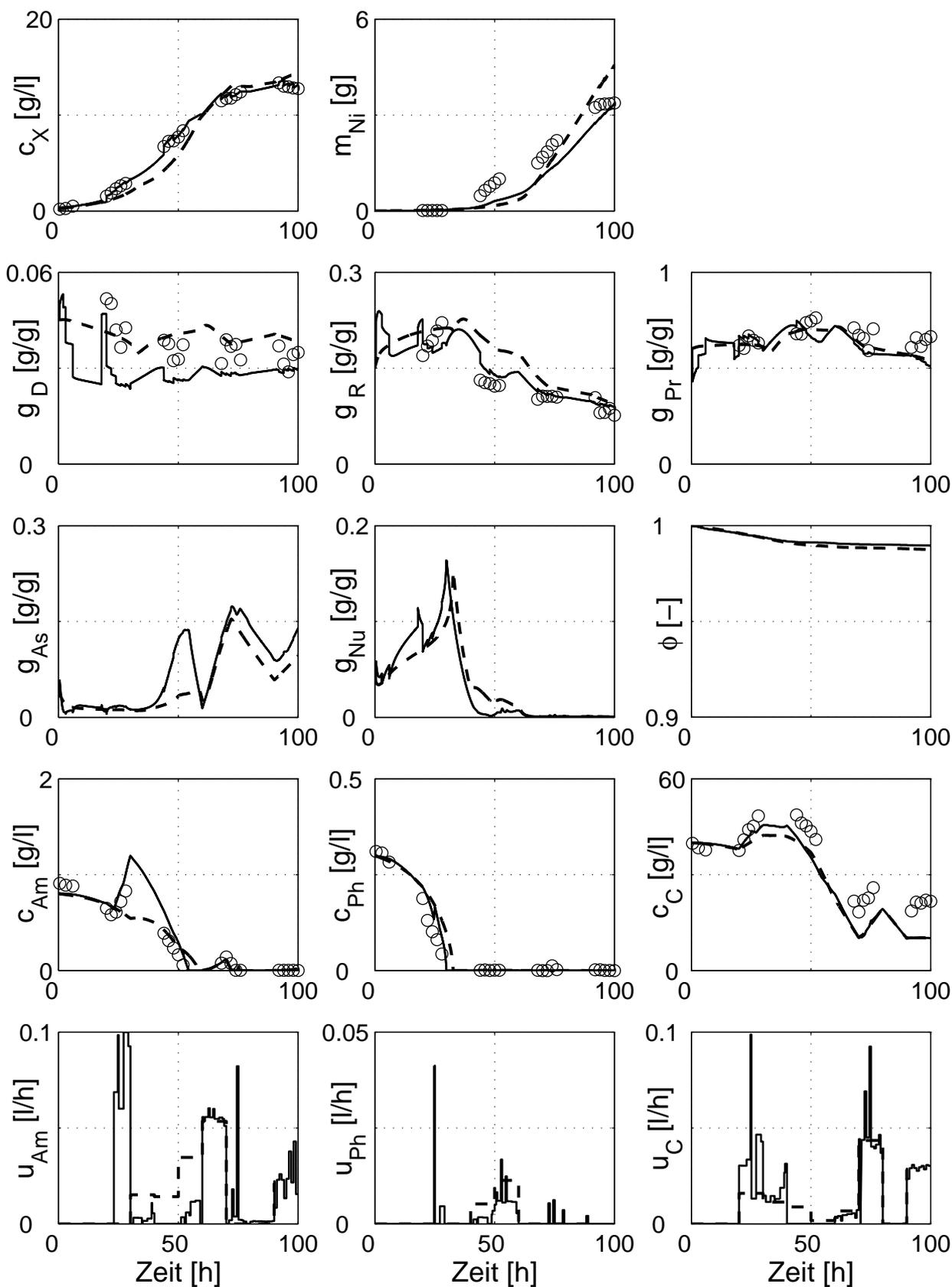


Bild 4.14: NMPC geregelte Fed-Batch-Fermentation von *S. tendae* mit gezielt gestörtem Wachstum (STdef 4). Kompartimentanteilsverläufe sind im folgenden Bild dargestellt. Zustandsschätzung durch das CEKF mit V_{Base} als Online- und c_x als Atline-Messgröße.

- Online- und Atline-Messungen; ○ Offline-Messungen; - - - Trajektorie;
- Zustandsschätzung bzw. umgesetzte Stellgrößen

Bild 4.15: NMPC geregelte Fed-Batch-Fermentation von *S. tendae*. Legende s. Bild 4.14

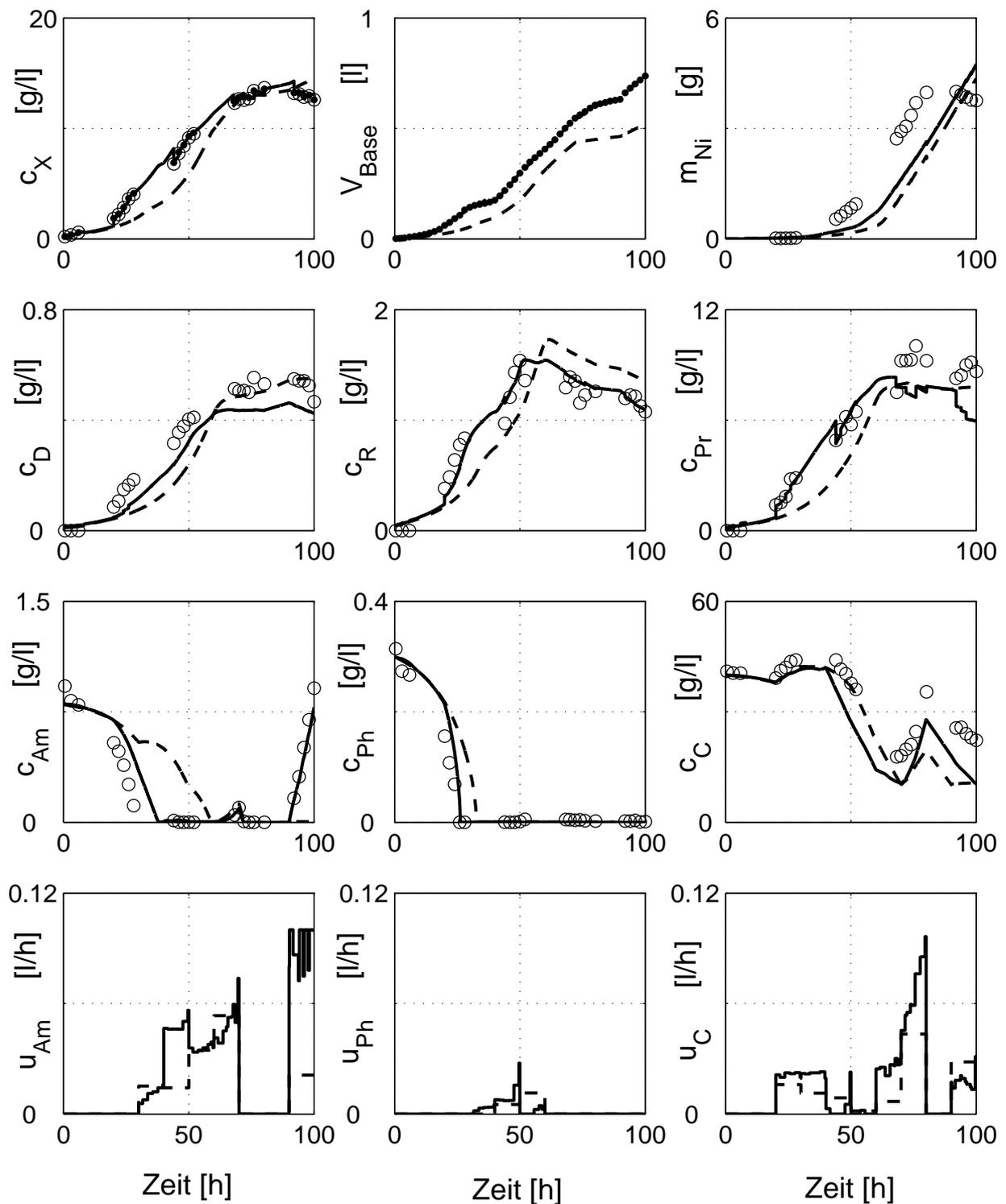


Bild 4.16: Gezielt gestörte Fed-Batch-Fermentation des Stammes *S. tendae*, die durch eine wiederholte Online-Trajektorienplanung geregelt wurde (STdef 5). Zustandsschätzung durch das CEKF mit V_{Base} als Online- und c_x als Atline-Messgröße.

- Online- und Atline-Messungen; ○ Offline-Messungen - - - Trajektorie;
- Zustandsschätzung bzw. umgesetzte Stellgrößen

5 Zusammenfassung und Ausblick

In den vergangenen Jahren ist vermehrt der Versuch unternommen worden, mit analytisch erstellten Zustandsraummodellen die komplexen Mechanismen in biologischen Systemen zu beschreiben. Hierzu werden meist gekoppelte, nichtlineare Bilanzgleichungen für die einzelnen Zellkompartimente aufgestellt. Der Bedarf an modellgestützten Verfahren zur Regelung und Überwachung von biotechnologischen Produktionsprozessen hat durch die gestiegenen Ansprüche an die Prozessführung stark zugenommen.

Ziel der Arbeit war die Entwicklung und Erprobung von onlinefähigen Prozessführungsstrategien für strukturiert modellierte biologische Systeme. Als mathematische Modelle dienten zwei verschiedene, nichtlineare mittelstrukturierte Kompartimentmodelle mit bis zu 16 Modellzuständen und bis zu 65 Modellparametern. Durch reale Fermentationsläufe der Stämme *Streptomyces griseus* und *Streptomyces tendae* wurde die praktische Umsetzung der angewandten Verfahren veranschaulicht.

Parameteridentifikation

Die Identifikation der Parameter (PI) des Kompartimentmodells für den Stamm *S. griseus* wurde mit Hilfe der Maximum-Likelihood-Estimation (MLE) durchgeführt. Die hierfür benötigte Kovarianzmatrix des Messrauschens basiert auf einer statistischen Auswertung von 11200 Einzelmessungen. Die Varianz der untersuchten Konzentrationsmessverfahren konnte als Funktion der zu messenden Konzentration approximiert werden. Die aufgestellten Varianzgleichungen haben die Anwendung der MLE auf das biologische System und die Besetzung der Kovarianzmatrix des Messrauschens der im Online-Betrieb verwendeten Zustandsschätzverfahren ermöglicht. Durch eine Erweiterung der MLE mit einer messwertdichteabhängigen Gewichtungsfunktion wurde den üblicherweise stark diskontinuierlichen Probenahmen Rechnung getragen. Neben den Modellparametern erfolgte eine Identifikation der Startbiomassen der einzelnen Identifikationsexperimente.

Parameteranalyse und Optimale Versuchsplanung

Die Güte der Parameteridentifikation wurde im Sinne einer Validierung durch die in dieser Arbeit gezeigten Prozessführungen und anhand von Experimenten, die nicht Grundlage der Identifikation waren, überprüft. Die Basis der Optimalen Versuchsplanung (OVP) bildet die Fischer'sche Informationsmatrix, mit der sich der zu erwartende, verbliebene Parameterfehler abschätzen ließ. Die näherungsweise Berechnung der Fischer'schen Informationsmatrix erfolgte durch Lösen einer Matrixdifferentialgleichung. Durch die OVP wurde sowohl ein Fer-

mentationslauf geplant und realisiert, dessen Messdaten den Informationsgehalt der bereits durchgeführten Experimente optimal vervollständigte, als auch ein Stellgrößenverlauf erhalten, der die optimale Anregung des Systems zur gezielten Modellverifikation ermöglichte. In einer Simulationsstudie wurde der Informationsgehalt und die zu erwartenden Parameterfehler bei Identifikation von Batch-, gepulsten und optimal geplanten Fermentationen an einem dreiparametrischen, unstrukturierten Wachstumsmodell verglichen.

Trajektorienplanung

Die in der Arbeit gezeigten Prozessführungskonzepte basieren auf offline geplanten Prozess trajektorien. Für die genannten, eingeschränkt steuerbaren biologischen Systeme wurden mittels direkter Schießverfahren optimale Zustands- und Messgrößentrajektorien berechnet. Die Auswirkungen unterschiedlich parametrierter Eingangsfunktionen auf das Ergebnis der Trajektorienplanung wurde für den Stamm *S. tendae* untersucht. Verglichen wurden eine treppenförmige, eine abschnittsweise konstant steigende und eine polygonförmige Steuerfunktion. Bei optimaler Stützstellenverteilung konnte kein signifikanter Unterschied der bis zum Prozessende gebildeten Produktmengen festgestellt werden. Aus diesem Grund basieren die realisierten Prozessführungen auf der am einfachsten praktisch umzusetzenden treppenförmigen Eingangsfunktion.

Zustandsschätzung durch modellbasierte Messverfahren

Durch die schwierige Messsituation in der Biotechnologie ist es zur Zeit nicht möglich, über eine direkte Messung der Bilanzgrößen die durch Störungen und Modellfehler vom realen Prozessverlauf abweichende Modellvorhersage zu korrigieren. Meist sind die Messgrößen durch eine Laboranalyse erst so stark zeitversetzt zugänglich, dass sie nicht online für eine Modellkorrektur zur Verfügung stehen. Aus diesem Grund kommt bei biotechnologischen Prozessführungen der Schätzung des biologischen Systemzustands durch die Verwendung von online verfügbaren Messgrößen eine besonders zentrale Rolle zu. Die Realisierung der Zustandsschätzung erfolgte durch das Extended-Kalman-Filter (EKF), das Constrained-EKF (CEKF) und die Moving-Horizon-State-Estimation (MHSE). Die Schätzungen basieren auf online verfügbaren Daten, wie dem Basenvolumen zur pH-Regelung und auf atline verfügbaren Daten, wie der Biotrockenmasse, die nach 1.5h Trocknung zur Verfügung steht. Zusätzlich wurde in einigen Experimenten die Ammoniummessung bei der Schätzung berücksichtigt. Die Einstellung der Filtermatrizen erfolgte durch eine Optimierung der Schätzgenauigkeit des EKF auf teils umfangreichen, realen Versuchsdaten. Das Ergebnis waren optimale Einstellungen der Kovarianzmatrix des Startzustands und der Spektraldichtematrix des Systemrauschens für verschiedene Messsituationen. Die Zustandsschätzung des CEKF für den Stamm *S. tendae* erwies sich als sehr robust, da auch die Erhöhung der Fermentationstemperatur um 9°C und die dadurch nahezu verdoppelte Wachstumsgeschwindigkeit lediglich zu geringen Abweichungen in den Schätzungen geführt hat. Die optimierungsba-

sierte Zustandsschätzung durch die MHSE benötigt aufgrund die zyklische Berechnung des Gütefunktions mehr Zeit als die Zustandsschätzung durch einen (C)EKF. Die Berechnung der Korrektur basiert beim EKF auf einer Approximation des nichtlinearen Modells. Bei der MHSE und beim CEKF ist die Nichtlinearität explizit durch Lösung der vollständigen, nichtlinearen Systembeschreibung enthalten. Es können somit in den meisten Fällen bessere Ergebnisse erwartet werden. Durch den hohen Bedarf an Rechenleistung kann die MHSE für komplexe biologische Modelle jedoch noch nicht online zur Zustandsschätzung verwendet werden.

Prozessüberwachung, -leitstruktur und Alarmmanagement

Zur Koordination der Einzelaufgaben bei der modellbasierten Prozessauslegung, -führung und -überwachung wurde ein netzwerkfähiges, modulares Prozessleitsystem entwickelt, dessen interne Kommunikation auf Standards wie TCP/IP/UDP, OPC und ODBC basiert. Um dem hohen Rechenbedarf von optimierungsbasierten Prozessführungskonzepten gerecht zu werden, können die Computer des PLS bei der Optimierung zu einem Rechencluster zusammengeschaltet werden. Die optimale Verteilung der einzelnen Rechenaufgaben auf die beteiligten Computer wird durch einen Rechenserver ermöglicht, der über eine Rechenzeitstatistik auch bei heterogener Rechenleistung einen hohen Nutzungsgrad der Einzelrechner garantiert. Zur netzwerkbasierter Optimierung steht ein SQP und ein evolutionäres Verfahren zur Verfügung. Die Benutzerinteraktion geschieht mit Hilfe von grafischen Benutzeroberflächen. Der Prozessverlauf wird dezentral auf Internetseiten visualisiert. Hier sind die Zeitverläufe der Mess- und Schätzdaten, die Modellprädiktionen und ein Ablaufreport der Prozessführung dargestellt. Die wichtigsten Daten werden für den Zugriff von WAP-fähigen Mobiltelefonen aufbereitet und als Grafiken in ein WAP-Dokument eingebunden.

Die Module des PLS sind mit einem zentralen und dezentralen Alarmmanagement ausgestattet und signalisieren nicht-bestimmungsgemäßen Betrieb durch grafische Anzeigen und Alarmtöne. Die aufgetretenen Störungen werden durch Versenden von Email und SMS weitergeleitet. Über eine Text-to-Speech Engine wird die Störung den Prozessbetreuern durch einen Telefonanruf gemeldet. Der Zugriff auf prozessnahe Regler des PLS ist für die Prozessbetreuer auch aus der Ferne über Email und Internet möglich.

Modellprädiktive Prozessregelung

Ein bekanntes Regelungsverfahren für nichtlineare Modelle ist die trajektorienbasierte modellprädiktive Folgeregelung (NMPC). Die NMPC wurde hier für die Regelung von Fed-Batch-Fermentationen beider Streptomycesstämme eingesetzt. Vorgegeben wurden sowohl einfache als auch komplexe Nährmedienverläufe, die Kompartimentmassenverhältnisse berücksichtigende, optimal produzierende Trajektorien. Trotz der stark eingeschränkten Steuerbarkeit der biologischen Systeme und der harten Prozessbeschränkungen war die

Regelung auch nach starken Wachstumsstörungen erfolgreich. Hierbei handelt es sich zum einen um einen unvorhergesehenen, starken Wachstumsverzug einer *S. griseus* Fermentation und zum anderen um geplante Prozessstörungen bei *S. tendae* Fermentationen. Durch die Erhöhung der Fermentationstemperatur um 9°C verdoppelte sich hierbei nahezu die spezifische Wachstumsgeschwindigkeit in den ersten 20h. Dieses Störungsszenario wurde einem Reglervergleich zugrundegelegt, indem die klassische NMPC mit einer Regelstrategie verglichen wird, die auf einer wiederholten Online-Trajektorienplanung (OT) des zukünftigen Stellgrößenverlaufs basiert. Das Ziel dieses Verfahrens ist es, die Steuertrajektorie so anzupassen, dass das Ziel der Offline-Trajektorienplanung auch online erfüllt wird. Durch den bis zum Prozessende reichenden Prädiktions- und Stellhorizont der OT können zusätzlich Zustandsbeschränkungen und online geschätzte Modellparameter für die Prozessführung optimal berücksichtigt werden. Obwohl sich in Simulationsstudien gezeigt hat, dass die OT-basierte Regelung verglichen mit der NMPC in den meisten gestörten Fermentationen zu besseren Prozessergebnissen führt, waren in den real durchgeführten, gezielt gestörten Fed-Batch-Fermentationen des Stammes *S. tendae* beide Regelungsansätze etwa gleich gut zur Prozessführung geeignet.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass trotz des komplexen Charakters der verwendeten biologischen Systembeschreibungen die Entwicklung und Realisierung modellgestützter Prozessführungen sowie die modellbasierte Überwachung möglich war. Dies ebnet den Weg für den zukünftigen Einsatz von komplex strukturierten Modellen bei industriellen Fermentationen, um deren Wirtschaftlichkeit weiter zu verbessern.

Ausblick

Grundsätzlich kann im Rahmen der modellbasierten Prozessauslegung immer wieder festgestellt werden, dass sich fehlerhafte Modellparameter auf nahezu alle für die Prozessführung notwendigen Arbeitsschritte auswirken. Einige verwendete Methoden lassen sich im Sinne einer robusten Prozessauslegung, Zustandsschätzung und Prozessführung erweitern. Beispielsweise basiert die Planung von optimalen Experimenten auf einem fehlerbehafteten Parametersatz. Die Fehler in den Parametern haben starke Abweichungen des realen Fermentationsverlaufs von der Simulation zur Folge, wodurch sich der Informationsgehalt der Messdaten verringert. Das reale Experiment ist aufgrund der Parameterfehler suboptimal. Mit Hilfe der Fischer'schen Informationsmatrix, die auch die Grundlage der OVP bildet, können diese Fehler abgeschätzt werden. Darauf aufbauend lässt sich die Unsicherheit des optimal geplanten Versuches berechnen und bei der Planung berücksichtigen. Die robuste OVP berechnet einen Versuchslauf, der auch bei Variation der Parameter innerhalb der geschätzten Unsicherheiten nur wenig an Informationsgehalt einbüßt.

Weiterhin ist es denkbar, aus den Zusammenhängen, die zur Berechnung der approximierten Fischer'schen Matrix führen, eine Formulierung zu finden, die es ermöglicht, bei

der Trajektorienplanung eine robuste Prozesstrajektorie zu berechnen, in die Parameter mit großen zu erwartenden Fehlern nur mit einer geringen Sensitivität eingehen.

A

A.1 Ableitungsregeln für Vektoren

$$\frac{da}{d\underline{x}} = \left(\frac{da}{dx_1} \quad \frac{da}{dx_2} \quad \cdots \quad \frac{da}{dx_n} \right) \quad (\text{A.1})$$

$$\frac{d(\underline{a}^T \underline{x})}{d\underline{x}} = \underline{a}^T \quad (\text{A.2})$$

$$\frac{d(\underline{x}^T \underline{a})}{d\underline{x}} = \underline{a}^T \quad (\text{A.3})$$

$$\frac{d(\underline{x}^T \mathbf{A} \underline{a})}{d\underline{x}} = \underline{a}^T \mathbf{A}^T \quad (\text{A.4})$$

$$\frac{d(\underline{a}^T \mathbf{A} \underline{x})}{d\underline{x}} = \underline{a}^T \mathbf{A} \quad (\text{A.5})$$

$$\frac{d(\underline{x}^T \mathbf{A} \underline{x})}{d\underline{x}} = \underline{x}^T (\mathbf{A} + \mathbf{A}^T) \quad (\text{A.6})$$

Für symmetrische Matrizen \mathbf{A} gilt:

$$\frac{d(\underline{x}^T \mathbf{A} \underline{x})}{d\underline{x}} = 2\underline{x}^T \mathbf{A} \quad (\text{A.7})$$

A.2 Matrix-Inversions-Lemma

$$(\mathbf{A} + \mathbf{BCD})^{-1} = \mathbf{A}^{-1} - \mathbf{A}^{-1} \mathbf{B} (\mathbf{C}^{-1} + \mathbf{DA}^{-1} \mathbf{B})^{-1} \mathbf{DA}^{-1} \quad (\text{A.8})$$

Gültig für alle Matrizen \mathbf{A} , \mathbf{B} , \mathbf{C} , \mathbf{D} für die \mathbf{A}^{-1} und \mathbf{C}^{-1} existiert.

A.3 Prozessführungen mit dem Modell des Stammes *S. griseus*

Tabelle A.1: Modellparameter für den Stamm *S. griseus* nach [Büd04].

Teil-system	Parameter Wert	Ein-heit	Teil-system	Parameter	Wert	Ein-heit	
μ_D	μ_{Dm}	0.829	$l/(gh)$	μ_{Gg}	μ_{Ggm}	0.583	$1/h$
	K_{DAs}	0.0157	g/l		K_{Gg1}	0.092	g/l
	K_{PrNu}	$1.5 \cdot 10^{-3}$	g/l		K_{Gg2}	0.0157	g/l
μ_ϕ	$\mu_{\phi m}$	0.000183	$1/h$	μ_{zGg}	μ_{zGgm}	0.0859	$1/h$
	$K_{\phi As}$	0.0568	g/l		K_{zGg}	0.567	g/l
μ_R	μ_{Rm}	0.562	l/h	μ_{Des}	μ_{Desm}	0.444	$1/h$
	K_{RNu}	0.0000856	g/l		K_{Des1}	1.04	g/l
	K_{RG}	3.48	–	K_{Des2}	2.05	g/l	
	K_G	0.000127	g/l	μ_{exAs}	μ_{exAsm}	0.0936	$1/h$
μ_{zR}	μ_{zRm}	0.0225	$1/h$		K_{exAs1}	1.15	g/l
	K_{zR}	0.000108	g/l	K_{exAs2}	0.00485	g/l	
μ_{Pr}	μ_{Prm}	0.245	$1/h$	μ_U	μ_{Um}	0.356	$1/h$
	K_{PrAs}	0.00991	g/l		K_{UAs}	0.000846	g/l
μ_{zPr}	μ_{zPrm}	0.00528	$1/h$		K_{UNu}	0.000237	g/l
	K_{zPr}	0.00592	g/l	μ_{Sm}	μ_{Smm}	0.0237	g/l
μ_{As}	μ_{As1m}	0.259	$1/h$		K_{SmAs}	0.00411	g/h
	μ_{As2m}	0.0484	$1/h$		K_{ISmAs}	0.123	g/h
	K_{As1}	0.0302	g/l	μ_{zSm}	μ_{zSmm}	$2.99 \cdot 10^7$	$1/h$
	K_{As2}	3.61	g/l		K_{zSm1}	0.387	g/h
	K_{AsNu}	0.00341	g/l		K_{zSm2}	$6.51 \cdot 10^3$	g/h
	K_{AsC}	0.799	g/l	Ausbeute- koeffi- zienten	Y_{AsU}	1.19	g/g
K_{AsA}	0.0739	g^3/l^3	Y_{AsNu}		1.05	g/g	
μ_{Nu}	μ_{Nu1m}	0.0489	$1/h$		Y_{AAs}	0.19	g/g
	μ_{Nu2m}	0.168	$1/h$		Y_{PhNu}	0.277	g/g
	K_{NuAs}	0.0434	g/l		Y_{CAAs}	1.31	g/g
	K_{Nu1}	0.00256	g/l		Y_{CAAs}	1.31	g/g
	K_{Nu2}	0.139	g/l		Y_{CNu}	0.914	g/g
μ_{Pp}	μ_{Ppm}	3.1	$1/h$		Y_{CPp}	41.7	g/g
	K_{Pp1}	2.62	g/l		Y_{AsA}	0.296	g/g
	K_{Pp2}	0.0397	g/l		Y_{AsC}	0.79	g/g
μ_{zPp}	μ_{zPpm}	0.0585	$1/h$	Y_{AsSm}	1.11	g/g	
	K_{zPp}	0.00135	g/l				
μ_E	μ_{Em}	1.74	$1/h$				
	K_{EC}	0.513	g/l				

Tabelle A.2: Fermentationsbedingungen für den Stamm *S. griseus*.

Belüftungsrate	5	l/min
Rührerdrehzahl	500	h^{-1}
Temperatur	28	$^{\circ}C$
pH	7	-
Arbeitsvolumen	8.5 – 10	l
Inoculum	0.5	l

Tabelle A.3: Parameter der Fütterströme und des Basezufflusses für den Stamm *S. griseus*.

Teil-system	Para-meter	Wert	Ein-heit	Teil-system	Para-meter	Wert	Ein-heit
<i>Am</i>	$c_{Am,Feed}$	14	g/l	<i>C</i>	$c_{C,Feed}$	450	g/l
	ρ_{Am}	1025	g/l		ρ_C	1159	g/l
<i>Ph</i>	$c_{Ph,Feed}$	24	g/l	<i>Base</i> <i>3n – NaOH</i>	c_{Base}	3normal	–
	ρ_{Ph}	1031	g/l				

B

B.1 Kompartimentmodell des Stammes *S. tendae*

Das Modell und die Parameter wurden von [Kin92] entwickelt und mit den Anpassungen von [Wal96] übernommen. Der Parametersatz, der durch [Maj97] nach Identifikation eines optimal geplanten Versuches geschätzt wurde, ist in der folgenden Tabelle wiedergegeben. Die Massenbilanzen von allen am Wachstum beteiligten Kompartimenten und Substraten sind in den folgenden Gleichungen zusammengefaßt, wobei μ_i und μ_{zi} die Auf- und Abbaureaktionen des i -ten Kompartiments beschreiben. Die Produktbildung wird gesondert behandelt.

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} m_D(t) \\ m_R(t) \\ m_{Pr}(t) \\ m_{As}(t) \\ m_{Nu}(t) \\ m_U(t) \\ m_{Am}(t) \\ m_{Ph}(t) \\ m_C(t) \end{pmatrix} &= Q_e(t) \underbrace{\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ c_{Ame}(t) \\ c_{Phe}(t) \\ c_{Ce}(t) \end{pmatrix}}_{\text{Zulauf}} - \frac{Q_a(t)}{V(t)} \underbrace{\begin{pmatrix} m_D(t) \\ m_R(t) \\ m_{Pr}(t) \\ m_{As}(t) \\ m_{Nu}(t) \\ m_U(t) \\ m_{Am}(t) \\ m_{Ph}(t) \\ m_C(t) \end{pmatrix}}_{\text{Ablauf}} - \underbrace{\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \mu_E(t)V_x(t) \end{pmatrix}}_{\text{Erhaltung}} + \\
 & \hspace{15em} \text{(B.1)}
 \end{aligned}$$

$$\underbrace{V_x(t) \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & -1 & 1 & -Y_{AsNu} & -Y_{AsU} & 0 & Y_{AsPr} \\ -1 & -1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 - Y_{AsPr} \\ 0 & 0 & 0 & -Y_{AAs} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -Y_{PhNu} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -Y_{CAAs} & -Y_{CNu} & Y_{AsU} - 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}}_{\text{Baustoffwechsel}} \begin{pmatrix} \mu_D(t) \\ \mu_R(t) \\ \mu_{Pr}(t) \\ \mu_{As}(t) \\ \mu_{Nu}(t) \\ \mu_U(t) \\ \mu_{zR}(t) \\ \mu_{zPr}(t) \end{pmatrix}$$

Als Indizes treten in den Modellgleichungen für den Stamm *S. tendae* auf: D - DNA; R - RNA; Pr - Proteine; As - Aminosäuren; Nu - Nukleotide; U - Strukturelemente; A -

Ammonium; Ph - Phosphat; C - Glucose.

$$g_i(t) = \frac{m_i(t)}{V_x(t)}$$

$$c_i(t) = \frac{m_i(t)}{V(t)}$$

1. Replikation

$$\mu_D(t) = \mu'_{Dm} \cdot g_D(t) \cdot g_I(t)$$

2. Transkription und RNA-Abbau

$$\mu_R(t) = \mu_{Rm} \cdot \frac{g_{Nu}(t)}{g_{Nu}(t) + K_{RNu} + K'_{RG} \cdot g_G(t)} \cdot g_D(t)$$

$$\mu_{zR}(t) = \mu_{zRm} \cdot \frac{K_{zR}}{K_{zR} + c_A(t)} \cdot g_R(t)$$

3. Regulation der Transkription

$$\mu_G(t) = \mu_{Gm} \cdot \frac{K_G}{K_G + g_{As}(t)} \cdot g_R(t)$$

$$\mu_{zG}(t) = \mu_{zGm} \cdot g_G(t)$$

$$\frac{1}{V_x(t)} \cdot \frac{dm_G(t)}{dt} = \mu_G(t) - \mu_{zG}(t)$$

$$\frac{dg_G(t)}{dt} = \mu_G(t) - \mu_{zGm} \cdot g_G(t) - \mu_x(t) \cdot g_G(t)$$

Dabei ist μ_x die spezifische Wachstumsrate der Gesamtbiomasse:

$$\mu_x(t) = \frac{1}{m_x(t)} \cdot \frac{dm_x(t)}{dt} = \frac{1}{V_x(t)} \cdot \frac{dV_x(t)}{dt}$$

$$g_G(t) = \frac{\mu_{Gm}}{\mu_{zGm}} \cdot \frac{K_G}{K_G + g_{As}(t)} \cdot g_R(t)$$

$$\mu_R(t) = \mu_{Rm} \cdot \frac{g_{Nu}(t)}{g_{Nu}(t) + K_{RNu} + K_{RG} \cdot \frac{K_G}{K_G + g_{As}(t)}} \cdot g_D(t)$$

$$K_{RG} = K'_{RG} \cdot \frac{\mu_{Gm}}{\mu_{zGm}}$$

4. Translation und Proteinabbau

$$\mu'_{Pr}(t) = \mu'_{Prm} \cdot \frac{g_{As}(t)}{g_{As}(t) + K_{PrAs}} \cdot \frac{g_{Nu}(t)}{g_{Nu}(t) + K_{PrNu}} \cdot g_R(t)$$

$$\mu_{zPr}(t) = \mu_{zPrm} \cdot \frac{K_{zPr}}{K_{zPr} + c_A(t)} \cdot g_{Pr}(t)$$

5. Regulation der Replikation

$$\mu_{zI}(t) = \mu_{zIm} \cdot g_I(t)$$

Quasistationaritätsannahme näherungsweise für $\mu_x \ll \mu_{zIm}$

$$g_I(t) = \frac{\nu}{\mu_{zIm}} \cdot \mu'_{Pr}(t)$$

$$\mu_D(t) = \mu_{Dm} \cdot \frac{g_{As}(t)}{g_{As}(t) + K_{PrAs}} \cdot \frac{g_{Nu}(t)}{g_{Nu}(t) + K_{PrNu}} \cdot g_R(t) \cdot g_D(t)$$

$$\mu_{Dm} = \mu'_{Dm} \cdot \frac{\nu}{\mu_{zIm}} \cdot \mu'_{Prm}$$

6. Aminosäurenbildung

$$\mu_{As} = \left(\mu_{As1m} \frac{c_A(t)}{c_A(t) + K_{As1}} + \mu_{As2m} \frac{K_{As2}}{K_{As2} + c_A(t)} \right) \cdot \frac{c_C(t)}{c_C(t) + K_{AsC}} \cdot \rho(g_{Nu}) \cdot g_{Pr}(t) \quad , \quad c_A > 0$$

$$\rho(g_{Nu}) = 1 + \mu_{AsNu} \cdot \frac{g_{Nu}(t)}{g_{Nu}(t) + K_{AsNu}}$$

7. Nukleotidbildung

$$\mu_{\text{Nu}}(t) = \left(\mu_{\text{Nu}1m} \frac{c_{\text{Ph}}(t)}{c_{\text{Ph}}(t) + K_{\text{Nu}1}} + \mu_{\text{Nu}2m} \frac{K_{\text{Nu}2}}{K_{\text{Nu}2} + c_{\text{Ph}}(t)} \right) \cdot \frac{g_{\text{As}}(t)}{g_{\text{As}}(t) + K_{\text{NuAs}}} \cdot g_{\text{Pr}}(t) \quad c_{\text{Ph}} > 0$$

8. Strukturelemente, Speicherstoffe und andere Zellbestandteile

Für $c_{\text{C}}(t) > 0$ gilt

$$\mu_{\text{U}}(t) = \mu_{\text{Um}} \cdot \frac{g_{\text{As}}(t)}{g_{\text{As}}(t) + K_{\text{UAs}} + g_{\text{As}}^2(t)/K_{\text{UI}} + K_{\text{UNu}} \cdot g_{\text{Nu}}(t)} \cdot g_{\text{Pr}}(t)$$

9. Substrate im Medium

$$\mu_{\text{E}}(t) = \mu_{\text{Em}} \cdot \frac{c_{\text{C}}(t)}{c_{\text{C}}(t) + K_{\text{EC}}} \cdot g_{\text{x}}$$

10. Produktbildung

$$\mu_{\text{W}}(t) = \left(\mu_{\text{W}1m} \cdot \frac{K_{\text{WAs}}}{K_{\text{WAs}} + g_{\text{As}}(t)} + \mu_{\text{W}2m} \cdot \frac{K_{\text{WNu}}}{K_{\text{WNu}} + g_{\text{Nu}}(t)} \right) \cdot g_{\text{D}}(t)$$

$$\mu_{\text{zW}}(t) = \mu_{\text{zWm}} \cdot e^{[K_{\text{zW}1} \cdot \text{pH}(t) - K_{\text{zW}2/\text{T}}(t)]} \cdot c_{\text{W}}$$

Die Massenbilanz für die Nikkomycine lautet

$$\frac{dm_{\text{W}}(t)}{dt} = V_{\text{x}}(t) \cdot \mu_{\text{W}}(t) - V(t) \cdot \mu_{\text{zW}}(t)$$

11. Reaktorvolumen

$$\frac{dV(t)}{dt} = Q_{\text{e}}(t) - Q_{\text{a}}(t) + \sum_j Q_j(t)$$

12. Modellerweiterungen

$$\frac{d\phi(t)}{dt} = -\mu_{\phi m} \cdot \frac{K_{\phi \text{As}}}{K_{\phi \text{As}} + g_{\text{As}}(t)} \cdot \phi(t) \quad , \quad \phi(t_0) = 1$$

Für verschiedene Bakterienstämme kann in Fermentationen mit hohen Phosphatkonzentrationen ein verzögertes Anfangswachstum beobachtet werden. Zur besseren Beschreibung dieses Verhaltens kann die Bildungsgeschwindigkeit für die Aminosäuren μ_{As} mit dem Faktor

$$\frac{1}{1 + c_{Ph}^3(t) \cdot K_{AsPh}}$$

multipliziert werden.

Für die Prozessführungen wurde das oben angegebene Modell durch die zusätzliche Schätzgleichung

$$\frac{dV_{Base}(t)}{dt} = Y_{BpH} \cdot \dot{m}_x(t)$$

erweitert.

Parameter des Modells des Stammes *S. tendae*

Parameter der Auf- und Abbaureaktionen und Ausbeutekoeffizienten mit $g_x = 1$ g/l

	Parameter	Wert aus[Kin92]	Wert aus [Maj97]	Einheit		Parameter	Wert aus[Kin92]	Wert aus [Maj97]	Einheit	
μ_D	μ_{Dm}	0.776	0.705	1/(gh)	μ_{As}	μ_{As1m}	0.04	0.02	1/h	
	K_{DAs}	0.0985	0.0164	g/l		K_{As1}	0.0321	$0.414 \cdot 10^{-2}$	g/l	
μ_R	μ_{Rm}	0.288	1.888	1/h		μ_{As2m}	0.0258	$0.64 \cdot 10^{-2}$	1/h	
	K_{RNu}	$2.82 \cdot 10^{-4}$	0.0183	g/l		K_{As2}	0.0399	0.606	g/l	
	K_{RG}	52.6	11263	1		K_{AsC}	11.6	1.1418	g/l	
	K_G	$2.3 \cdot 10^{-4}$	$0.138 \cdot 10^{-5}$	g/l		μ_{AsNu}	3.51	2.07	1	
μ_{zR}	μ_{zRm}	0.0194	0.0154	1/h		K_{AsNu}	$3.99 \cdot 10^{-4}$	$0.248 \cdot 10^{-2}$	g/l	
	K_{zR}	0.0427	0.607	g/l		K_{AsPh}	5.07	0.856	l ³ /g ³	
μ_{Pr}	μ_{Prm}	0.275	0.43	1/h		μ_{Nu}	μ_{Nu1m}	0.0592	0.0334	1/h
	K_{PrAs}	0.0278	0.013	g/l			K_{Nu1}	0.0723	0.0774	g/l
	K_{PrNu}	0.00142	$0.556 \cdot 10^{-2}$	g/l	μ_{Nu2m}		0.0325	0.606	1/h	
μ_{zPr}	μ_{zPrm}	0.00812	$0.9 \cdot 10^{-2}$	1/h	K_{Nu2}		0.00605	$0.931 \cdot 10^{-2}$	g/l	
	K_{zPr}	0.0341	$0.29 \cdot 10^{-3}$	g/l	K_{NuAs}		0.152	$0.436 \cdot 10^{-2}$	g/l	
μ_U	μ_{Um}	0.0917	0.018	1/h	μ_E	μ_{Em}	0.0634	0.0353	1/h	
	K_{UAs}	0.272	0.1	g/l		K_{EC}	7.81	0.6	g/l	
	K_{UI}	0.336	0.241	g/l	μ_ϕ	$\mu_{\phi m}$	0.0320	0.0237	1/h	
	K_{UNu}	31.6	1.85	1		$K_{\phi As}$	$9.53 \cdot 10^{-4}$	$0.123 \cdot 10^{-3}$	g/l	
	μ_{W1m}	$4.85 \cdot 10^{-3}$	$0.377 \cdot 10^{-2}$	1/h		Y_{AsNu}	0.0972	0.0183	g/g	
μ_W	K_{WAs}	$1.73 \cdot 10^{-2}$	0.368	g/l	Y_{AsU}	0.737	0.175	g/g		
	μ_{W2m}	$3.3 \cdot 10^{-2}$	0.03	1/h	Y_{AsPr}	0.188	0.157	g/g		
	K_{WNu}	$1.4 \cdot 10^{-3}$	0.165	g/l	Y_{AAs}	0.192	0.226	g/g		
	μ_{zWm}	$2.74 \cdot 10^8$	$2.74 \cdot 10^8$	1/h	Y_{PhNu}	0.327	0.313	g/g		
μ_{zW}	K_{zW1}	$7.87 \cdot 10^{-1}$	$7.87 \cdot 10^{-1}$	1	Y_{CAs}	0.709	2.143	g/g		
	K_{zW2}	$8.83 \cdot 10^3$	$8.83 \cdot 10^3$	K	Y_{CNu}	1.35	1.096	g/g		

Der Erhaltungsparameter wurde für die im Abschnitt 4.5.3 gezeigten temperaturerhöhten

Prozessführungen auf $\mu_{Em} = 0.07 \text{ 1/h}$ erhöht. Der Koeffizient der zusätzlichen Zustandsgleichung beträgt $Y_{BpH} = 0.0032353 \text{ l/g}$.

Tabelle B.1: Fermentationsbedingungen für den Stamm *S.tendae*.

Belüftungsrate	5	l/min
Rührerdrehzahl	500	h^{-1}
Temperatur	27	$^{\circ}C$
pH	6	-
Arbeitsvolumen	8.5 – 10	l
Inoculum	0.5	l

Tabelle B.2: Startzusammensetzung für den Stamm *S. tendae* nach [Wal96].

Biotischer Anteil der Gesamtbiomasse bei $t = 0$	Wert [%]
g_D	4.5
g_R	15
g_{Pr}	60
g_{As}	4
g_{Nu}	4
g_U	12.5

Tabelle B.3: Parameter der Fütterströme und des Basezufflusses für den Stamm *S. tendae*.

Teil-system	Parameter	Wert	Ein-heit	Teil-system	Parameter	Wert	Ein-heit
Am	$c_{Am,Feed}$	14	g/l	C	$c_{C,Feed}$	450	g/l
	ρ_{Am}	1025	g/l		ρ_C	1159	g/l
Ph	$c_{Ph,Feed}$	24	g/l	Base (3n-NaOH)	c_{Base}	3normal	
	ρ_{Ph}	1031	g/l				

B.2 Gezielt gestörte Fermentation des Stammes *S. tendae*

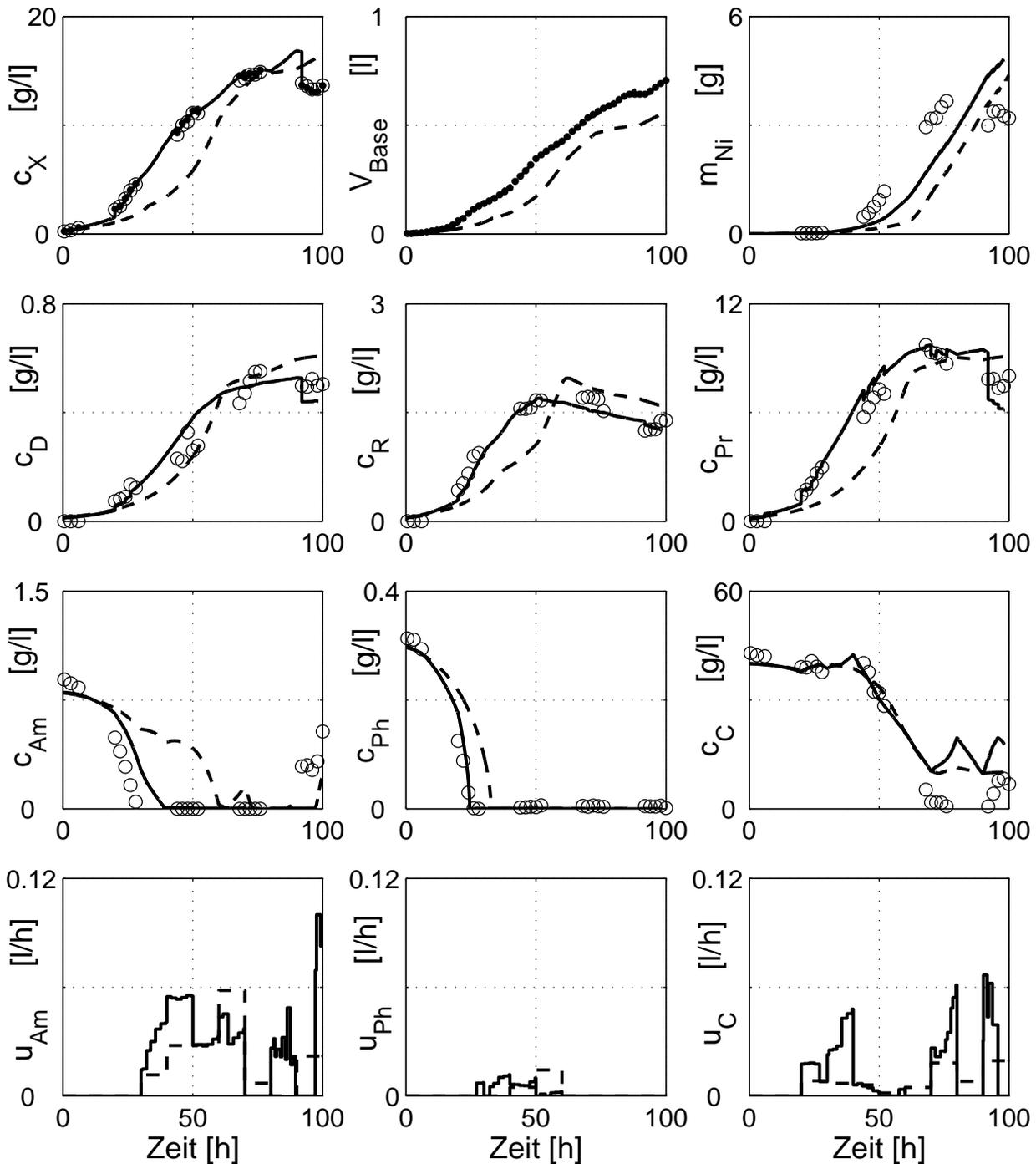


Bild B.1: OT geregelte Fed-Batch-Fermentation des Stammes *S. tendae* mit gezielt herbeigeführter Wachstumserhöhung in den ersten 20h (STdef 3). Zustandsschätzung durch das EKF mit V_{Base} als Online- und c_x als Atline-Messgröße.

- Online- und Atline-Messungen; ○ Offline-Messungen; — Trajektorie;
- - - Zustandsschätzung bzw. umgesetzte Stellgrößen

Das Bild B.1 zeigt eine OT geregelte Fermentation von *S. tendae* mit einer gezielt herbeigeführten Wachstumserhöhung in den ersten 20h (siehe Abschnitt 4.5.3). Die Temperaturerhöhung führt zu stärkerem anfänglichem Wachstum, so dass die reale Zustandstrajektorie vom zuvor berechneten Verlauf abweicht. Obwohl das EKF nicht für einen solch ausgeprägten Modellfehler trainiert wurde, zeigt die Zustandsschätzung gute Übereinstimmungen mit den Offline-Messwerten. Das erhöhte Wachstum hat eine schnellere Aufnahme von Ammonium, Phosphat und Glucose zur Folge.

Eine fehlerhafte Schätzung der Glucosekonzentration in der Phase nach der siebzigsten Stunde führt dazu, dass die Glucose limitiert und die Biomasse abstirbt. Die Unsicherheiten im Erhaltungsverbrauch der Glucose haben in diesem Störungsszenario durch den Fehler in der Glucoseschätzung zum ungewollten Absterben der Biomasse geführt. Als Folge dessen sinkt auch die Menge an Nikkomycin. Da das verwendete Modell des Stammes *S. tendae* im Bereich einer Glucoselimitation keine Gültigkeit besitzt, ist der Erhaltungsparameter bezüglich der Glucose im Modell vergrößert worden, was dazu führen muss, dass in allen folgenden Zustandsschätzungen und Simulationen die realen Glucosemesswerte oberhalb der Modellprädiktion liegen.

Literaturverzeichnis

- [ABQ⁺99] ALLGÖWER, F. ; BADGWELL, T. A. ; QIN, J. S. ; RAWLINGS, J. B. ; WRIGHT, S. J.: *Nonlinear Predictive Control and Moving Horizon Estimator - An Introductory Overview, Advances in Control*. London, Berlin : Springer, 1999.
- [AMD⁺03] A., Van Winden W. ; M., Van Gulik W. ; D., Schipper ; J., Verheijen P. ; P., Krabben ; L., Vinke J. ; J., Heijnen J.: Metabolic flux and metabolic network analysis of *Penicillium chrysogenum* using 2D [¹³C, ¹H] COSY NMR measurements and cumulative bondomer simulation. In: *Biotechnology and Bioengineering* (2003), S. 75–92.
- [Bad86] BADER, F. G.: Physiology and Fermentation Development. In: QUEENER, S. W. (Hrsg.) ; E., Day L. (Hrsg.): *The Bacteria - A Treatise on Structure and Function, Vol. IX: Antibiotic-Producing Streptomyces*. New York : Academic Press, 1986.
- [Bai98] BAILEY, J. E.: Mathematical modelling and analysis in biochemical engineering: past accomplishment and future opportunities. In: *Biotechnology Progress* 14 (1998), S. 8–20.
- [BBKS00] BAUER, I. ; BOCK, H. G. ; KÖRKEL, S. ; SCHLÖDER., J. P.: Numerical Methods for Optimum Experimental Design in DAE Systems. In: *Journal of Computational and Applied Mathematics* 120 (2000), S. 1–25.
- [Bir92] BIRK, J.: *Rechnergestützte Analyse und Lösung nichtlinearer Beobachteraufgaben*, Universität Stuttgart, Diss., 1992.
- [BK00] BÜDENBENDER, C. ; KING, R.: A Structured Model for Simulation and Control of Fermentation Processes with Complex Medium Components. In: I. TROCH, F. B. (Hrsg.): *Proceedings of 3rd MATHMOD* Bd. 2. Wien, Österreich, 2000, S. 665–666.

- [BL92] BUB, W. ; LUGNER, P.: *Systematik der Identifikation, Teil 2: Verifikation und Validierung. Modellbildung für Regelung und Simulation, Methoden -Werkzeuge-Fallstudien*. VDI Fortschritt-Berichte, Düsseldorf 1992.
- [Boe] BOEHRINGER. *D-Glucose Test Nr. 716251*.
- [BS92] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A.: *Taschenbuch der Mathematik*. Stuttgart Leipzig und Moskau : B. G. Teubner Verlagsgesellschaft und Verlag Nauka, 1992.
- [BSSR94] BALTES, M. ; SCHNEIDER, R. ; STURM, C. ; REUSS, M.: Optimal Experimental Design for Parameter Estimation in Unstructured Growth Models. In: *Biotechnology Progress* 10 (1994), S. 480–488.
- [Büd04] BÜDENBENDER, C.: *Modellentwicklung und Trajektorienplanung für Fed-Batch Fermentationen mit komplexen Nährmedien*, Universität Berlin, Diss., 2004.
- [CB99] CAMACHO, E. F. ; BORDONS, C.: *Model Predictive Control*. Berlin : Springer Verlag, 1999.
- [Coo81] COOPER, T.: *Biochemische Arbeitsmethoden*. Walter de Gruyter Verlag, 1981.
- [DBM03] DIARD, J. ; BRESSIERE, P. ; MAZER, E.: A survey of probabilistic models, using the Bayesian Programming methodology as a unifying framework. In: *International Conference on Computational Intelligence, Robotics and Autonomous Systems (CIRAS 2003)* (2003)
- [Dem00a] DEMAÏN, A. L.: Microbial biotechnology. In: *Trends Biotechnology* 18 (2000), S. 26–31.
- [Dem00b] DEMAÏN, A. L.: Small bugs, big business: The economic power of the microbe. In: *Biotechnology Advances* 18 (2000), S. 499–514.
- [DMSP92] DISTLER, J. ; MANSOURI, K. ; STOCKMANN, M. ; PIEPERSBERG, W.: Streptomycin biosynthesis and its regulation in Streptomyces. In: *Gene* 115 (1992), S. 105–111.
- [EIP01] EDWARDS, J. S. ; IBARRA, R. U. ; PALSSON, B. O.: In silico predictions of Escherichia coli metabolic capabilities are consistent with experimental data. In: *Nature Biotechnology* 19 (2001), S. 125–130.
- [Eng02] ENGELL, S.: Online-Optimierung in der Automatisierung. In: *Automatisierungstechnik* 50 (2002), 12, S. 555–562.

- [Est95] ESTLER, M.: *Neue Ansätze zur adaptiven nichtlinearen Regelung von Fed-Batch-Bioreaktoren*, Universität Stuttgart, Diss., 1995.
- [Far92] FARWIG, H. M.: *Ein Beratungssystem zur Systemidentifikation*, Universität Bochum, Diss., 1992.
- [Fle80] FLETCHER, R.: *Practical Methods of Optimization.-Vol. 1, Unconstrained Optimization, and Vol. 2, Constrained Optimization*. John Wiley and Sons, 1980.
- [Gel74] GELB, A.: *Applied Optimal Estimation*. Cambridge, MA : The M.I.T. Press, 1974.
- [Ges01] GESTHUISEN, R.: *Prozessvisualisierung von Polymerisationsprozessen mittels nichtlinearer Zustandsschätzung*, Universität Dortmund, Diss., 2001.
- [GK01] GESTHUISEN, R. ; KLATT, K. U.: Zustandsschätzung auf bewegtem Horizont - ein simultaner Ansatz. In: *Automatisierungstechnik* 49 (2001), S. 124–131.
- [GKR01] GRÖTSCH, M. ; KRUMKE, S. ; RAMBAU, J.: *Online Optimization of Large Scale Systems*. Berlin, Heidelberg, New York : Springer-Verlag, 2001.
- [GP77] GOODWIN, G. ; PAYNE, R.: *Dynamic System Identification: Experimental Design and Data Analysis*. New York : Academic Press, 1977.
- [Gru95] GRUPP, F.: *Parameteridentifizierung nichtlinearer mechanischer Deskriptorsysteme mit Anwendungen in der Rad-Schiene-Dynamik*, Universität München, Diss., 1995.
- [GWM88] GOODFELLOW, M. ; WILLIAMS, S. T. ; MORDARSKI, M.: *Actinomyces in Biotechnology*. London : Academic Press, 1988.
- [Han98] HANSEN, N.: *Verallgemeinerte individuelle Schrittweitenregelung in der Evolutionsstrategie*. Mensch und Buch Verlag, 1998.
- [HB94] HORINOUCI, S. ; BEPPU, T.: A-factor as a microbial hormone that controls cellular differentiation and secondary metabolism in *Streptomyces griseus*. In: *Mol. Microbiol.* 12 (1994), S. 859–864.
- [HKK02] HEINE, T. ; KAWOHL, M. ; KING, R.: Comparison of a Trajectory-Based Non-linear MPC with a Control Strategy based on Online Optimization. In: *Proceedings of the 8th IEEE International Conference on MMAR*. Szczecin, Polen, 2002.

- [HKK03] HEINE, T. ; KAWOHL, M. ; KING, R.: Parameterschätzung für nichtlineare dynamische Modelle auf Basis stark verrauschter, statistisch unvollständig bestimmter Messdaten. In: *Chemie Ingenieur Technik* 75 (2003), Nr. 5, S. 543–550.
- [HR82] HARDER, A. ; ROELS, J. A. ; FIECHTER (Hrsg.): *Application of Simple Structured Models in Bioengineering. Microbes and Engineering Aspects*. Akademie-Verlag, 1982.
- [HS72] HWANG, M. ; SEINFELD, J. H.: Observability of nonlinear systems. In: *Journal of Optimization Theory and Applications* 10(2) (1972), S. 67–77.
- [HT93] HEGE-TERSKATIS, D.: *Untersuchungen zur Regulation der Nikkomycin- und der Juglomycinproduktion des Produzentenstammes Streptomyces tendae Tü 901/9c*, Universität Tübingen, Diss., 1993.
- [INN82] INUOE, S. ; NISHIZAWA, Y. ; NAGAI, S.: Effects of Phosphate and Asparagine on Streptomycin Formation by Streptomyces griseus in pH-stat Cultures. In: *Journal of Fermentation Technology* 60 (1982), S. 105–110.
- [Ise88] ISERMANN, R.: *Identifikation dynamischer Systeme, Band I*. Berlin : Springer Verlag, 1988.
- [JW99] JAULIN, L. ; WALTER, E.: Guaranteed parameter bounding for nonlinear models with uncertain experimental factors. In: *Automatica* 49 (1999), S. 843–856.
- [Kal60] KALMAN, R. E.: A new approach to linear filtering and prediction. In: *Journal of Basic Engineering (ASME)* 82D (1960), S. 35–45.
- [KB61] KALMAN, R. E. ; BUCY, R.: New results in linear filtering and prediction. In: *Journal of Basic Engineering (ASME)* 83D (1961), S. 98–108.
- [KB97] KING, R. ; BÜDENBENDER, C.: A structured mathematical model for a class of organisms. 2. Application of the model to other strains. In: *Journal of Biotechnology* 52 (1997), S. 235–244.
- [Kin89] KING, R.: *Modellgestützte Überwachung kritischer Reaktionssysteme*, Universität Stuttgart, Diss., 1989.
- [Kin92] KING, R.: *Mathematische Modelle myzelförmig wachsender Mikroorganismen*. Düsseldorf : VDI Fortschritt-Berichte, 1992.
- [Kin97] KING, R.: A Structured Mathematical Model for a Class of Organisms: 1. Development of a Model for Streptomyces tendae and Application of Model Based Control. In: *Journal of Biotechnology* 52 (1997), S. 219–234.

- [Kin98] KING, R.: Mathematical Modelling of the Morphology of Streptomyces Species. In: *Advances in Biochemical Engeneering/Biotechnology* 60 (1998), S. 95–119.
- [Kin03] KING, R. *Persönliche Mitteilung*. 2003.
- [Kör02] KÖRKEL, S.: *Numerische Methoden für Optimale Versuchsplanungsprobleme bei nichtlinearen DAE-Modellen*, Universität Heidelberg, Diss., 2002.
- [Loh89] LOHR, D.: *Untersuchungen zum Wachstum und zur Nikkomycinbildung des Bakteriums Streptomyces tendae Tu901/8c im Hinblick auf eine mathematische Modellbildung*, Universität Stuttgart, Diss., 1989.
- [Lud99] LUDEWIG, D.: *Expertensystem zur Entwicklung von Prozessmodellen für biotechnische Prozesse*, Universität Hannover, Diss., 1999.
- [Lue64] LUENBERGER, D. G.: Observing the state of a linear system. In: *IEEE Transactions on Military Electronics* 8 (1964), S. 74–80.
- [Maj97] MAJER, P.: *Parameterschätzung, Versuchsplanung und Trajektorienoptimierung für verfahrenstechnische Prozesse*, Universität Stuttgart, Diss., 1997.
- [MD03] MAHADEVAN, R. ; DOYLE, F. J.: Efficient optimization approaches to nonlinear model predictive control. In: *International Journal of Robust and Nonlinear Control* 13 (2003), S. 309–329.
- [Mera] MERCK. *Merckotest-Harnstoff, Artikel-Nr. 1.03334.0001*.
- [Merb] MERCK. *Merckotest-Anorganisches Phosphat, Artikel-Nr. 1.03331.0001*.
- [MGL⁺02] MOLL, E. ; GRÖGER, J. ; LIESEBACH, M. ; RODOLPH, P.-E. ; STAUBER, T. ; ZILLER, M.: *Einführung in die Biometrie I, Grundbegriffe und Datenanalyse*. Ribbesbüttel : Saphir Verlag, 2002.
- [MKHB90] MIYKAKE, K. ; KUZUYAMA, T. ; HORINOCHI, S. ; BEPPU, T.: The A-Factor-Binding protein of Streptomyces griseus Negatively Controls Streptomycin Production and Sporulation. In: *Journal of Bacteriology* 172 (1990), S. 3003–3008.
- [MP89a] MUNACK, A. ; POSTEN, C.: Design of Optimal Dynamical Experiments for Parameter estimation. In: *Proceedings of the 1989 American Control Conference* 4 (1989), S. 2010–2016.
- [MP89b] MUNACK, A. ; POSTEN, C.: Optimale Versuchsplanung zur Modellierung des Wachstums von Pflanzenzellen in Submerskultur. In: *Automatisierungstechnik* 37(2) (1989), S. 55–65.

- [MR94] MUSKE, K. R. ; RAWLINGS, J. B.: Nonlinear Moving Horizon State Estimation. In: *NATO ASI Series 293* (1994), S. 349–365.
- [MRL93] MUSKE, K. R. ; RAWLINGS, J. B. ; LEE, J. H.: Receding horizon recursive state estimation. In: *Proceedings of the American Control Conference, San Francisco* (1993), S. 900–904.
- [Mun91] MUNACK, A.: Optimization of Sampling. In: *Biotechnology* 4 (1991), S. 251–264.
- [NPD96] NEUMANN, T. ; PIEPERSBERG, W. ; DISTLER, J.: Decision phase regulation of streptomycin production in *Streptomyces griseus*. In: *Microbiology* 142 (1996), S. 1953–1963.
- [OAN⁺95] ONAKA, H. ; ANDO, N. ; NIHIRA, T. ; YAMADA, Y. ; BEPPU, T. ; HORINOUCI, S.: Cloning and characterization of the A-Faktor receptor gene from *Streptomyces griseus*. In: *Journal of Bacteriology* 177 (1995), S. 6083–6092.
- [Pal] PALACIOS, S.: *Streptomycin Biosynthesis regulation by A-Faktor, a microbial hormone in Streptomyces*. <http://www.bact.wisc.edu/gradstudents/palacios/Bact826/A%7Ffaktor.html>, Zugriffdatum: 23.03.2004.
- [Pap96] PAPAGEORGIOU, M.: *Optimierung, statische, dynamische, stochastische Verfahren für die Anwendung*. München, Wien : Oldenburg Verlag, 1996.
- [Poh99] POHLHEIM, H.: *Evolutionäre Algorithmen, Verfahren, Operatoren und Hinweise für die Praxis*. Berlin, Heidelberg, New York : Springer-Verlag, 1999.
- [RLR96] ROBERTSON, D. G. ; LEE, J. H. ; RAWLINGS, J. B.: A moving horizon-based approach for least-squares estimation. In: *AIChE Journal* 42 (1996), Nr. 8, S. 2209–2224.
- [Rou02] ROUBOS, J. A.: *Bioprocess Modelling and Optimization: Fed-Batch Clavulanic Acid Production by Streptomyces clavuligerus*. Netherlands : Posen and Looijen, 2002.
- [RRM03] RAO, C. V. ; RAWLINGS, J. B. ; MAYNE, D. Q.: Constrained State Estimation for Nonlinear Discrete-Time Systems: Stability and Moving Horizon Approximations. In: *IEEE Transactions on Automatic Control* 48(2) (2003), S. 246–258.
- [Sch91] SCHÜRCEL, K.: *Analytische Methoden in der Biotechnologie*. Wiesbaden, Braunschweig : Vieweg Verlag, 1991.
- [Sch92] SCHLEGEL, H.G.: *Allgemeine Mikrobiologie*. Stuttgart, New York : Thieme Verlag, 1992.

- [Sch01] SCHÜRGEL, K.: Progress in monitoring, modelling and control of bioprocesses during the last 20 years. In: *Journal of Biotechnology* 85 (2001), S. 149–173.
- [Sha89] SHAPIRO, S.: Nitrogen Assimilation in actinomycetes and the influence of nitrogen nutrition on actinomycete secondary metabolism. In: *Regulation of Secondary Metabolism in Actinomycetes*. Boca Raton, Florida : CRC Press, Inc., 1989.
- [Sto85] STOER, J.: Principles of sequential quadratic programming methods for solving nonlinear programs. In: *Computational Mathematical Programming* 15 (1985), S. 165–208.
- [Tha99] THAMM, S.: *Genetische und biochemische Untersuchungen von StrR- dem pathway-spezifischen Transkriptionsaktivator von Genen der Streptomycin-Biosynthese in Streptomyces griseus N2-3-11*, Universität Wuppertal, Diss., 1999.
- [Wal96] WALDRAFF, W.: *Modellgestützte Überwachung und Führung von Fed-Batch-Bioreaktoren*, Universität Stuttgart, Diss., 1996.
- [WB] WELCH, G. ; BISHOP, G.: *An Introduction to the Kalman Filter*. http://www.cs.unc.edu/welch/kalman/kalman_filter/kalman.html, Aktualisierungsdatum: 01.03.2004.
- [Wil02] WILLIAM, J. A.: Keys to bioreactor selections. In: *Chemical Engineering Progress* (2002), 3, S. 34–41.
- [WKG97] WALDRAFF, W. ; KING, R. ; GILLES, E. D.: Optimal feeding strategies by adaptive mesh selection for fed-batch bioprocesses. In: *Bioprocess Engineering* 17 (4) (1997), S. 221–227.
- [WP97] WALTER, E. ; PRONZATO, L.: *Identification of Parametric Models from Experimental Data*. Berlin : Springer Verlag, 1997.
- [You01] YOUNG, E.: European Life Science Report / Unternehmensberatung. 2001. – Forschungsbericht
- [Zei77] ZEITZ, M.: *Nichtlineare Beobachter für chemische Reaktoren*. VDI Fortschritt-Berichte, 1977.