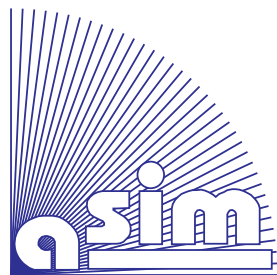


Michael Kinder

Stochastische Simulation biotechnischer Prozesse - Entwurf von Filtern und Reglern



ISBN Ebook 978-3-903347-05-2
ISBN Print 978-3-901608-55-1



Fortschrittsberichte Simulation

FBS Band 5

Herausgegeben von ASIM
Arbeitsgemeinschaft **Simulation**, Fachausschuß 4.5 der GI

Michael Kinder

Stochastische Simulation biotechnischer Prozesse - Entwurf von Filtern und Reglern

ARGESIM / ASIM – Verlag, Wien, 1997
ISBN Print 978-3-901608-55-1

Ebook Reprint 2020 (Scan)
ISBN Ebook 978-3-903347-05-2
DOI: 10.11128/fbs.05

ASIM Fortschrittsberichte Simulation / ARGESIM Reports

Herausgegeben von ASIM, Arbeitsgemeinschaft Simulation, Fachausschuß 4.5 der GI und der ARGESIM

Betreuer der Reihe:

Prof. Dr. G. Kampe (ASIM)
Fachhochschule Esslingen
Flandernstraße 101, D-73732 Esslingen
Tel: +49-711-397-3741, Fax: --397-3763
Email: kampe@ti.fht-esslingen.de

Prof. Dr. D.P.F. Möller (ASIM)
Inst. F. Informatik, TU Clausthal-Zellerfeld
Erzstraße 1, D-38678 Clausthal-Zellerfeld
Tel: +49-5323-72-2404, Fax: --72-3572,
moeller@vax.in.tu-clausthal.de

Prof. Dr. F. Breitenecker (ARGESIM / ASIM)
Abt. Simulationstechnik, Technische Universität Wien
Wiedner Hauptstraße 8 - 10, A - 1040 Wien
Tel: +43-1-58801-5374, Fax: +43-1-5874211,
Email: Felix.Breitenecker@tuwien.ac.at

FBS Band 5

Titel: Stochastische Simulation biotechnischer Prozesse - Entwurf. von Filtern und Reglern

Autor: Michael Kinder
Email: kinder@io.bota.uni-bonn.de

Begutachter des Bandes:

Prof. Dr. F. Breitenecker TU Wien, Prof. Dr. D.P.F. Möller Univ. Hamburg

ARGESIM / ASIM – Verlag, Wien, 1997

ISBN Print 978-3-901608-55-1

Ebook Reprint 2020 (Scan)

ISBN Ebook 978-3-903347-05-2

DOI: 10.11128/fbs.05

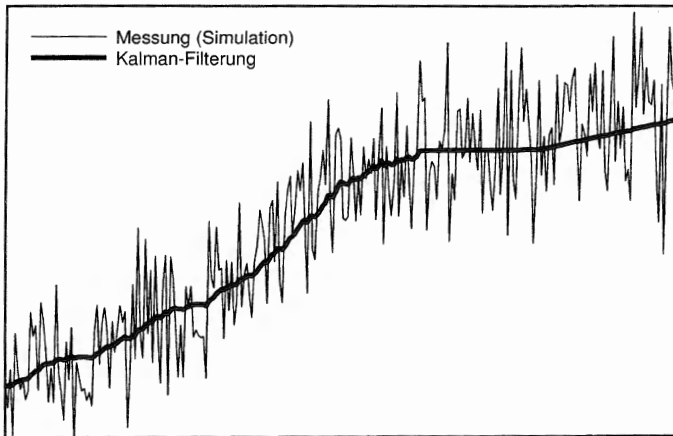
Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

© by ARGESIM / ASIM, Wien, 1997

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zur Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz - Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Stochastische Simulation biotechnischer Prozesse

Entwurf von Filtern und Reglern



Michael Kinder
Universität Bonn

1996

*Für meine Eltern
Gisela und Hans-Peter Kinder*

Vorwort

Hintergrund der Arbeit

Die Motivation für diese Dissertation beruht auf der langjährigen, intensiven Kooperation zwischen dem Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie der Universität Bonn, dem Institut für Biotechnologie II des Forschungszentrums Jülich und der Abteilung Theoretische Biologie am Institut für Botanik der Universität Bonn. Ausprägungen dieser Zusammenarbeit sind Lehrveranstaltungen wie etwa das Praktikum *Kultivierungsverfahren im Bioreaktor und Bearbeitung verrauschter Meßsignale* im Jahre 1995 am Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie der Universität Bonn oder die von Prof.Dr.W. Wiechert initiierten Seminare *Mathematische Methoden in Mikrobiologie und Biotechnologie* in den Jahren 1990-92 am Institut für Botanik sowie die Industrieseminare zur Prozesssimulation im Haus der Technik in Essen, siehe [WSS88] und [WKPS92]. Daneben schlägt sich die fächer- und institutsübergreifende Forschungstätigkeit in Publikationen nieder, wie z.B. in [Wie90], [GSAK96] oder [KS]. Weitere Resultate sind Software-Systeme bzw. Numerik-Komponenten, die in den genannten Instituten verwendet werden.

Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit war die von mir durchgeführte Entwicklung und Implementation von Filter- und Regelkomponenten für Fermentersteuerungen an den genannten Instituten. Die bei der Anwendung dieser Bioprozeßkontrollstrategien sowie deren Analyse und Verbesserung durch Simulationsstudien gewonnenen Erfahrungen und Ergebnisse sind in dieser Arbeit zusammengetragen.

Einordnung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit berührt die Fachgebiete *Biotechnologie*, *Mathematik* und *Regelungstechnik*. Für die *Biotechnologie* werden Methoden zur Verfügung gestellt, die die Auslegung von rechnergestützten Bioprozeßkontrollsystemen unterstützen. Dazu gehört die bisher sehr selten verwendete Beschreibung biotechnischer Vorgänge durch stochastische Prozesse. Diese sind Lösungen von stochastischen Differentialgleichungen, deren analytische und numerische Behandlung eigene Teilbereiche in der *Mathematik* sind. Die auf dieser fundierten Basis durchgeführten *stochastischen Simulationen* stellen in der *Re-*

gelungstechnik, zu der auch die Filterung von Messungen gezählt wird, einen bisher kaum beachteten Ansatz zur Analyse von Prozeßkontrollstrategien dar. Dadurch können im Gegensatz zur *Fuzzy-Set-Theorie*, siehe [Mö196], dynamische Systeme mit stochastischen Unschärfen kontinuierlich in der Zeit behandelt werden.

Die in dieser Arbeit betrachteten Beispiele basieren zum größten Teil auf biotechnologischen Anwendungen, die an den oben genannten Instituten durchgeführt wurden. Daher wurde zugunsten einer praxisorientierten Auswahl der Fragestellungen auf Probleme von eher theoretischem Interesse verzichtet.

Aus der inhaltlichen Einordnung ergibt sich auch der Kreis der Adressaten aus den Bereichen Bioverfahrenstechnik, Regeltechnik und Angewandte Mathematik. Deshalb werden alle wichtigen Aspekte sowohl von der mathematischen als auch von der biotechnologischen Seite her beleuchtet. Dazu gehört die ausführliche Beschreibung der betrachteten Bioprozesse sowie der damit im Zusammenhang stehenden Modelle. Die verwendeten Methoden werden zum Teil sehr detailliert dokumentiert, damit die aufgeführten Ergebnisse genau nachvollzogen werden können, was für eine Implementation auf einem Prozeßrechner entscheidend ist.

Weiterhin werden Teilaspekte behandelt und Berechnungen angestellt, die nicht direkt in einer der hier durchgeführten Simulation benötigt werden, sondern Grundlage für noch nicht abgeschlossene Arbeiten sind.

Mit der gewählten Darstellungsweise wird versucht, biologische Anschaulichkeit, regelungstechnische Abstraktion und mathematische Exaktheit zu verbinden. Der gleichzeitige Gebrauch von unterschiedlichen Termini für denselben Aspekt, je nach fachspezifischer Sichtweise, ist nicht nur schwer zu vermeiden, sondern soll die bestehende Interdisziplinarität betonen und trägt darüber hinaus dem heterogenen Leserkreis Rechnung.

Formale Gestalt der Arbeit

Die vorliegende Arbeit ist in zwei Teile gegliedert. Im ersten Teil, *Modelle und Methoden* werden alle notwendigen theoretischen Grundlagen aufgeführt. Dabei werden die benötigten mathematischen Begriffe und Zusammenhänge in allgemeiner, knapper Form eingeführt. Die für die Modellbildung und Simulation in der Biotechnologie relevanten Bereiche werden an ausgewählten Beispielen ausführlich behandelt.

Im zweiten Teil, *Simulationen und Ergebnisse*, sind Simulationsstudien zu finden, die den Entwurf von Filtern und Reglern mittels stochastischer Simulation behandeln. Dabei wird der Bogen von tatsächlich durchgeführten Fermentationen zu deren stochastischer Simulation und Betrachtung von Teilaspekten der Bioprozeßsteuerung geschlagen.

Weitere Anmerkungen

Die vorliegende Arbeit wurde teilweise durch das BMBF-Verbundprojekt *Intelligente Methodenintegration am Bioprozeß* sowie indirekt durch das Forschungsprojekt *Computer-aided process engineering (CAPE)* des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

Einige Ergebnisse dieser Arbeit sind in [KW96a], [Kin96] und [KW96b] zu finden und auf den Tagungen *IMACS/IFAC Symposium on Mathematical Modelling and Simulation in Agriculture & Bio-Industries* (9.-12. Mai 1995 in Brüssel) und *ASIM '96, 10. Symposium Simulationstechnik* (16.-19. Sept. 1996 in Dresden) vorgetragen worden. Weitere Veröffentlichungen ([KS], [KW]) sind in der Vorbereitung.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang Alt von der Abteilung Theoretische Biologie des Botanischen Instituts der Universität Bonn für die Betreuung dieser Arbeit und das Bereitstellen optimaler Arbeitsbedingungen bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Christian Wandrey vom Institut für Biotechnologie II des Forschungszentrums Jülich, ohne dessen Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. Thomas Sauer vom Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie der Universität Bonn für die erfolgreiche, praxisbezogene Zusammenarbeit und das Überlassen von Fermentationsdaten bedanken.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei den Kollegen und Kolleginnen der oben genannten Institute, die mich durch konstruktiven Austausch und zahlreiche Anregungen unterstützt haben. Erwähnt sei hierbei vor allem Herr Dipl. Math. Michael Möllney, mit dessen Hilfe so manches Soft- und Hardware-Problem gelöst werden konnte.

Für die kritische Durchsicht des Manuskripts sei Herrn Dr. Andreas Deutsch und vor allem Frau Dipl. Bibl. Ulrike Wesselmann herzlich gedankt.

Mein ganz besonderer Dank gilt jedoch Herrn Prof. Dr. Wolfgang Wiechert, der als Mitglied der Abteilung Theoretische Biologie in Bonn und als Mitarbeiter am Institut für Biotechnologie II in Jülich die Entstehung dieser Dissertation vorbereitet und initiiert sowie in allen Phasen äußerst engagiert und kritisch betreut hat.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
I	Modelle und Methoden	7
2	Deterministische Modelle biotechnischer Prozesse	9
2.1	Allgemeine Darstellung	9
2.2	Lineare Modelle	13
2.3	Lösungen von Differentialgleichungen	15
2.4	Zustandsgrößen	15
2.5	Fermentertypen	20
2.6	Beispiele	24
2.7	Stabilität dynamischer Systeme	28
3	Stochastische Modellierung	37
3.1	Grundlagen	38
3.2	Stochastische Differentialgleichungen (SDE)	46
3.3	Lösungen von SDE	50
3.4	Stabilität von SDE	54
3.5	Modellierung des Systemrauschens	57
3.6	Modellierung des Meßrauschens	63
4	Numerische Behandlung von SDE	65
4.1	Grundbegriffe	66
4.2	Erzeugung von Zufallszahlen	68
4.3	Approximationsverfahren	69
5	Statistische Auswertung	75
5.1	Schätzung des globalen Diskretisierungsfehlers	75
5.2	Erwartungswert und Varianz einer Lösung	76
5.3	Konfidenzgebiete	77
5.4	Konfidenzintervalle	78

6	Der Kalman-Filter zur Systemidentifikation	83
6.1	Der Kalman-Filter	84
6.2	Optimalität des Kalman-Filters	87
6.3	Der erweiterte Kalman-Filter	88
6.4	Weitere Aspekte der Kalman-Filterung	89
6.5	Alternativen zum Kalman-Filter	93
7	Aspekte der Fermenter-Regelung	95
7.1	Grundbegriffe	95
7.2	Sauerstoffregelung	97
7.3	Substratregelung	102
7.4	Minimal-Varianz-Regelung	105
II	Simulationen und Ergebnisse	107
8	Praxis der Kalman-Filterung	109
8.1	Beispiel einer Fermentation	109
8.2	Konfiguration des Kalman-Filters	116
8.3	Kalman-Filter Studien	129
8.4	Alternativen zur Kalman-Filterung	140
8.5	Bemerkungen	145
9	Simulation von System- und Meßrauschen	147
9.1	Simulation einer kontinuierlichen Kultur	147
9.2	Trübungsmessungen	151
10	Simulations-Analyse der Kalman-Filterung	155
10.1	Beispiel einer Fermentation	155
10.2	Stochastische Simulation der Fermentation	157
10.3	Stochastische Simulation der Kalman-Filterung	160
10.4	Parametrisierung des Kalman-Filters	161
10.5	Deterministische Modellunschärfen	163
10.6	Nicht normalverteiltes Meßrauschen	164
10.7	Diskontinuierliche Substratdosierung	167
10.8	Bemerkungen	168
11	Weitere Aspekte der Kalman-Filter Technik	169
11.1	Parametrisierung	169
11.2	Schätzung eines nicht gemessenen Zustandes	171
11.3	Parameterschätzung	172
11.4	Zeitverzögerung	173

12	Geregelte Systeme	177
12.1	Sauerstoffregelung	177
12.2	Nutristatische Proportional-Regelung	179
12.3	Nutristatische Minimal-Varianz-Regelung	181
13	Zusammenfassung	183
A	Numerische Lösung von Differentialgleichungen	187
	Literaturverzeichnis	193
	Abbildungsverzeichnis	201

Kapitel 1

Einleitung

Biotechnische Prozesse

Biotechnische (=biotechnologische) Prozesse stellen bereits seit langem wichtige Methoden zur Herstellung von Nahrungsmitteln dar. Dabei sei nur die Nutzbarmachung der alkoholischen Gärung und der Milchsäuregärung oder die Gewinnung von Hefe und Essig erwähnt. Inzwischen spielen Fermentationen bei der industriellen Produktion von Vitaminen, Antibiotika, Enzymen und anderen biochemischen Verbindungen eine bedeutende und in der Verbindung mit gentechnischen Methoden nicht immer unumstrittene Rolle. Darüber hinaus sei noch auf den technischen Einsatz von Mikroorganismen bei der Abwasserreinigung und der Abfallbeseitigung hingewiesen.

Während früher ein Fermenter aus einem einfachen Gefäß bestand, sind Fermentationsanlagen heute oft, vor allem in Forschungslaboren, hochtechnisierte Konstruktionen.

Bioprozeßkontrolle

Zur Kontrolle und Steuerung von biotechnischen Prozessen werden ganz unterschiedliche Methoden eingesetzt. Alle basieren auf qualitativen Beobachtungen von Fermentationen oder auf konkreten Messungen einzelner Prozeßgrößen. In dieser Arbeit werden Methoden zur Bioprozeßkontrolle behandelt, die auf direkt verfügbaren (=on-line) Meßwerten beruhen, welche also auf einem Prozeßrechner bearbeitet werden können.

Diese Verfahren lassen sich grob in zwei Klassen einteilen. Zum einen existieren Algorithmen, sogenannte *Filter* oder *Filterungen*, die aus den Meßwerten Informationen über den Prozeß "herausfiltern" und zur Verfügung stellen. Die Filterung umfaßt die Glättung von Meßdaten, die Vorhersage von Systemzuständen und die Schätzung von nicht direkt zugänglichen Systemgrößen oder Parametern.

Zum anderen gibt es Komponenten, die, basierend auf der aktuell verfügbaren Systeminformation, den biotechnischen Prozeß gemäß gewisser Vorgaben manipulieren. Diese

Methoden werden *Regler* oder *Regelung* genannt. Im Gegensatz zu einem nur gefilterten System besteht in einem *Regelkreis* eine Rückkopplung der Messungen auf den Prozeß. Daneben gibt es noch den Begriff der *Steuerung*, bei der die Fermentation ohne aktuelle Systeminformation gemäß einer vorab gewählten Strategie manipuliert wird. In der biotechnischen Praxis ist eine Trennung dieser beiden Begriffe jedoch nicht sinnvoll, da die Einstellung fast jeder manipulierbaren Größe einer Fermentation zugleich auf Vorgaben wie auch auf aktueller Prozeßinformation beruht.

Eine geeignete Filter- oder Regelstrategie für einen Bioprozeß ist zumeist das Ergebnis langjähriger Erfahrung und vieler Versuchsreihen. Fermentationen sind oft sehr kostenintensiv, bedürfen u.U. größeren Personalaufwands und können sehr lange dauern. Daher sind die Möglichkeiten, eine geeignete Kontrollstrategie zu finden oder zu verbessern, meistens sehr eingeschränkt.

Erschwerend kommt hinzu, daß Fermentationen im Gegensatz zu "unbelebten" technischen Prozessen nicht ohne weiteres reproduzierbar sind. Ein wesentlicher Grund dafür ist die relativ große Schwankungsbreite bei biologischen Vorgängen. Sie beruht z.B. auf genetischen Inhomogenitäten, so daß die einzelnen Mikroorganismen einer Vorkultur, mit der ein Fermenter beimpft wird, durchaus ganz unterschiedliches Verhalten aufweisen.

Darüber hinaus ist die Tatsache, daß biologische Größen oft gar nicht oder nur sehr unzureichend gemessen werden können, von Bedeutung. Viele Messungen bedürfen umfangreicher laboranalytischer Verfahren. Sonden und Meßverfahren, die in relativ kurzer Zeit Ergebnisse liefern, wurden erst in jüngerer Zeit entwickelt, sind häufig noch sehr ungenau und störanfällig und am industriellen Großprozeß oft nicht einsetzbar.

Biotechnische Systeme sind also nur sehr schwer zu beobachten. In dieser Situation ist der Einsatz von Simulationen zur Unterstützung des Entwurfs von Filtern und Reglern naheliegend.

Simulation in der Biotechnologie

Bei der Simulation eines biotechnischen Prozesses sind zwei Methoden zu unterscheiden. Zum einen kann das Verhalten von *technischen* Systemkomponenten dadurch untersucht bzw. simuliert werden, daß diese mit Messungen einer tatsächlichen Fermentation "versorgt" werden. Diese Vorgehensweise hat z.B. bei der Suche nach einer geeigneten Filterstrategie seine Berechtigung.

Damit kann aber weder ein geschlossener Regelkreis simuliert werden, noch kann eine genauere Ursache-Wirkungs Analyse betrieben werden. Hierfür ist nun zum anderen eine Simulation des "vollständigen" Systems notwendig. Eine Simulation setzt vor allem die modellhafte Beschreibung des biologischen Prozesses innerhalb des Kulturgefäßes voraus.

Die Beschreibung der Computer-gestützten Kontrolleinheit ist als implementierte oder zu implementierende Methode leicht bereitzustellen und auf einfache Weise in eine Simulation einzubeziehen. Falls die Bioprozeßkontrolle in der gleichen Programmiersprache

ausgelegt werden kann wie eine Simulation, ist der Implementationsaufwand besonders gering, was eine Simulation zusätzlich begünstigt.

Modelle biotechnischer Prozesse

Zur vollständigen Simulation einer Fermentation ist die modellhafte Beschreibung des *biotechnischen* Systems nötig. Dabei ist zwischen zwei unterschiedlichen Systemanteilen zu unterscheiden.

Die *technische* Seite des Systems läßt sich durch physikalische Größen und Zusammenhänge in der Regel zufriedenstellend beschreiben, wogegen die Situation bei der Erfassung der *biologischen* Vorgänge ganz anders aussieht. Der Komplexität biologischer Zusammenhänge steht, wie bereits angesprochen, die unzureichende Beobachtbarkeit der Bioprozesse gegenüber.

Ein Modellansatz muß also immer eine vereinfachte Sichtweise der tatsächlichen Gegebenheiten sein. Der Grad der Abstraktion oder die Komplexität des Modells werden in Abhängigkeit von den zur Diskussion stehenden Aspekten gewählt. Die Spannweite reicht dabei von einfachen Klassifikationsmodellen bis hin zur Beschreibung durch hochdimensionale Systeme von Differentialgleichungen.

In dieser Arbeit wird von zeitinvarianten (autonomen) gewöhnlichen Differentialgleichungen zur Beschreibung eines biotechnischen Systems ausgegangen. Da aber die Meßwerte in der Praxis zumeist in zeit-diskreter Form vorliegen, wird der Meßvorgang durch eine zeit-diskrete Gleichung beschrieben. Dieser Ansatz führt auf *gemischt* oder *semikontinuierlich* genannte Modelle, welche in der Literatur nur selten zu finden sind.

In **Kapitel 2** wird dafür eine allgemeine Modellformulierung sowie eine Beschreibung der wichtigsten biologischen Zustandsgrößen und Fermentationstechniken eingeführt. Dort wird auch auf qualitative Eigenschaften wie Stationarität oder Stabilität eines biotechnischen Systems eingegangen. In diesem Kapitel werden die explizit formulierten Modelle aufgelistet, die als Ausgangspunkt für die in dieser Arbeit betrachteten Beispiele dienen.

Stochastische Simulation

Bereits mit *deterministischen* (=von zufälligen Anteilen freien) Methoden und Simulationen können wichtige Eigenschaften eines Bioprozesses nachgewiesen werden. Aber zur realitätsnahen Simulation sind sie nicht geeignet, vor allem dann nicht, wenn es um die Untersuchung von Filter- und Regelungsstrategien geht.

Das Nachempfinden realer Prozesse durch Modelle mit Zufallskomponenten, gelegentlich auch *Monte-Carlo-Methode* genannt, siehe [HT78], ist inzwischen auch in der Biologie eine weit verbreitete Vorgehensweise. Ein Überblick über aktuelle Entwicklungen ist z.B. in [Tau90] zu finden. Hingegen sind stochastische Methoden zur Analyse von biotechnischen Prozessen selten zu finden, obwohl zahlreiche Aspekte einer Fermentation durchaus

als "zufällig" angesehen werden können.

Darunter fallen z.B. inhomogen verteilte Stoffkonzentrationen, Schwankungen und Unregelmäßigkeiten in der Betriebsweise der technischen Geräte, eine Variabilität in den biologischen Parametern und natürlich Fehler bei den Messungen.

Zur Beschreibung eines dynamischen Systems werden in dieser Arbeit die bereits vorliegenden deterministischen Modelle um einen stochastischen Anteil ergänzt, was auf sogenannte *stochastische Differentialgleichungen* führt, siehe **Kapitel 3**. Dieser Ansatz kann als "natürliche" Erweiterung der bestehenden biotechnischen Modelle angesehen werden. Das damit zusammenhängende Rechenkalkül sowie grundlegende Eigenschaften von zeitstetigen stochastischen Prozessen werden hier angesprochen. Zusätzlich werden Fragen zur Modellbildung der stochastischen Einflüsse bei biotechnischen Prozessen ausführlich behandelt.

Die approximative Lösung von stochastischen Differentialgleichungen durch numerische Verfahren wird in dieser Arbeit *stochastische Simulation* genannt. Die dafür benötigten Begriffe und Algorithmen werden in **Kapitel 4** vorgestellt. Der massive Einsatz von Simulationsstudien zur Analyse von Eigenschaften biotechnischer Systeme ist bisher nicht beschrieben worden. Allerdings wurde diese Vorgehensweise bereits in [Wie90] vorgeschlagen und ansatzweise ausgeführt.

Für die statistische Auswertung von Simulationen werden in **Kapitel 5** einige Kriterien besprochen. Darüber hinaus werden effiziente Verfahren angegeben, mit denen Konfidenzintervalle approximativ bestimmt werden können. Diese Algorithmen sind bisher in der Literatur nicht beschrieben worden.

Entwurf von Filtern und Reglern

In der regelungstechnischen Literatur sind zahlreiche Methoden zu finden, die auch auf biotechnische Prozesse anwendbar sind. Diese Ansätze gehen zumeist von vereinfachenden Bedingungen aus. So wird etwa eine lineare Struktur des dynamischen Systems vorausgesetzt, oder die stochastischen Störeinflüsse gelten als bekannt und normalverteilt. Bei modellgestützten Methoden wird die genaue Kenntnis des Systems verlangt.

Unter diesen Idealbedingungen können dann für die Algorithmen zur Prozeßkontrolle deren Eigenschaften berechnet werden. Dadurch ist ein direkter Vergleich bzw. eine Optimierung von Verfahren möglich.

So sind z.B. der in dieser Arbeit schwerpunktmäßig betrachtete *Kalman-Filter*, siehe **Kapitel 6**, und auch der mit ihm verwandte *Minimal-Varianz-Regler*, siehe **Kapitel 7**, in gewisser Hinsicht optimale Methoden. In diesen Kapiteln werden auch anwendungsorientierte Hinweise zur Handhabung und Parametrisierung von Filtern und Reglern gegeben, die ansonsten in der Literatur nicht zu finden sind.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß ein großer Teil der für diese Arbeit implementierten Software-Komponenten Bestandteil einer rechnergestützten Fermentersteuerungseinheit am Institut für Biotechnologie II des Forschungszentrums Jülich sind, siehe

auch [WJW⁺95].

In der Fermentations-Praxis liegen die angesprochenen idealisierten Zustände jedoch nicht vor. Das einen biotechnischen Prozeß beschreibende Modell ist zumeist nichtlinear. Außerdem besteht in der Regel keine genaue Kenntnis über die Struktur des biologischen Systems, die Parameter sind oft nur schlecht bestimmt. Darüber hinaus ist auch die Charakteristik der stochastischen Störeinflüsse und deren Größe nur sehr ungenau bekannt. Die Beschreibung eines biotechnischen Systems ist also mehr oder weniger "unscharf".

In dieser Situation sind nicht *optimale* Methoden gefragt, vielmehr muß eine gewählte Strategie zur Beobachtung und Kontrolle einer Fermentation ein *robustes* Verhalten gegenüber allen möglichen Unregelmäßigkeiten aufweisen. Die Untersuchung der *Robustheit* erfolgt vorzugsweise mittels der stochastischen Simulation einer Fermentation.

Die Simulation biotechnischer Prozesse mit Zufallskomponenten ist zwar bereits ansatzweise zur Analyse von Prozeßkontrollen verwandt worden, siehe z.B. [SS84a] oder [FESW89], aber eine systematische Darstellung dieses Bereiches oder umfangreichere Simulationsstudien sind bisher nicht bekannt.

Bei der Wahl der in der Simulation zu betrachtenden Fragestellungen wird generell eine *praxisorientierte* Sichtweise verfolgt. Dazu werden beispielhaft reale biotechnische Prozesse herangezogen.

In **Kapitel 8** wird eine Hochzelllichtfermentation im Labormaßstab betrachtet. Insbesondere wird das Meßrauschen einer sogenannten *Trübungssonde*, die die Daten für den Kalman-Filter liefert, auf Grund der Ergebnisse mehrerer, speziell für dieses Anliegen durchgeführter Versuchsreihen genauestens untersucht. Darüber hinaus wird anhand von Simulationen, die auf tatsächlichen Fermentationsmeßwerten beruhen, die Einsatzfähigkeit des Kalman-Filters getestet.

Die Güte einer Methode zur Bioprozeßkontrolle kann jedoch erst durch eine vollständige Beschreibung bzw. Simulation des Prozesses umfassend beurteilt werden. In der Simulation ist eine genaue Sensitivitätsanalyse möglich, da die "Unschärfe" einer Systembeschreibung genau bekannt ist. Dadurch kann die Abhängigkeit einer Kontrollstrategie von den unterschiedlichsten Einflüssen charakterisiert und quantifiziert werden.

Zunächst werden dazu Simulationen von Teilaspekten durchgeführt, siehe **Kapitel 9**. Danach werden in **Kapitel 10** die Auswirkungen einer "falschen" Parametrisierung des Kalman-Filters und schlecht bestimmter biologischer Größen sowie der Einfluß nicht normalverteilter Störgrößen in Simulationsstudien untersucht.

Weitere Aspekte der Kalman-Filterung, wie z.B. die Güte einer Schätzung auf Grund zeitverzögerter Meßwerte oder die Möglichkeit, den Kalman-Filter als Parameterschätzer einzusetzen, werden in **Kapitel 11** beispielhaft illustriert.

In **Kapitel 12** werden einige den Entwurf von Reglern betreffende Fragen in Simulationen erörtert. Dabei werden vor allem die Sauerstoff- und die Substratregelung bei unbekanntem Gleichwert betrachtet.

Der Vorgang des Entwurfs robuster Filter und Regler mittels stochastischer Simulation, der bisher in der Regelungstechnik nur wenig verfolgt wurde, kann selbst als Simulation der Realität aufgefaßt werden. Denn mit dem schematischen Ablauf *Implementation des Reglers* → *Geregelte Fermentation* → *Verbesserung der Regelung* → *Geregelte Fermentation* → ... wird sowohl die Vorgehensweise am Fermenter wie auch der Reglerentwurf am Rechner beschrieben.

Damit ist auch ein wichtiger Vorteil der Simulation als Analyseinstrument gegenüber einer rein theoretisch-analytischen Vorgehensweise formuliert. Die Komplexität eines kontrollierten biotechnischen Systems, dessen Struktur sich zudem während des Entwurfs einer Kontrollstrategie ständig ändern kann, favorisieren eindeutig den hier gewählten Ansatz. Auch andere Aspekte, wie die Auswirkungen nichtnormalverteilter Störgrößen, können in der Simulation viel besser untersucht werden.

In dieser Arbeit kann beispielhaft gezeigt werden, daß die stochastische Simulation eine effiziente und aussagekräftig Methode zur Auslegung biotechnischer Prozesse ist und zur Unterstützung des Entwurfs von Filter- und Regelungsstrategien geeignet ist.

Teil I

Modelle und Methoden

Kapitel 2

Deterministische Modelle biotechnischer Prozesse

In diesem Kapitel werden deterministische Modelle vorgestellt, die biotechnische Prozesse beschreiben. Dabei werden zunächst ausschließlich Modelle behandelt, die auf gewöhnlichen Differentialgleichungen beruhen. Weitergehende Ansätze, wie etwa die Unterteilung des Raumes, d.h. des Fermenters, in Kompartimente oder die stetig-räumliche Betrachtung durch partielle Differentialgleichungen werden hier nicht verfolgt, da sie angesichts der praxisrelevanten Fragen zu komplex sind.

Zunächst wird eine allgemeine Darstellungsweise für den hier gewählten Ansatz zur Beschreibung biotechnischer Prozesse eingeführt. Danach werden die als einfacher Sonderfall zu sehenden linearen Modelle zur allgemeinen Beschreibung von dynamischen Prozessen sowie ihre Ableitung von nichtlinearen Ansätzen behandelt. Im dritten Abschnitt wird kurz auf die Lösungen von gewöhnlichen Differentialgleichungen eingegangen.

In den beiden darauffolgenden Abschnitten werden für diese Arbeit relevante Aspekte der Modellbildung bei biotechnischen Prozessen behandelt. Dabei werden nur die wichtigsten biologischen und technischen Gegebenheiten berücksichtigt, die bei den in dieser Arbeit beispielhaft betrachteten Fermentationen von Bedeutung sind. Danach werden die Modelle aufgelistet, auf die in den weiteren Ausführungen Bezug genommen wird. Zum Abschluß des Kapitels wird kurz auf die qualitative Analyse dynamischer Systeme eingegangen, was an einigen biotechnischen Beispielen erläutert wird. Dort sind wichtige Charakteristika einer kontinuierlichen Fermentation aufgeführt.

2.1 Allgemeine Darstellung

Biotechnische Prozesse werden in der Regel durch *gewöhnliche Differentialgleichungen* (ODE) beschrieben.

Definition 2.1.1 (ODE-Notationen) Die allgemeine Gestalt eines biotechnischen Systems ist durch

$$\dot{x} = f(t, x, u, \theta) \quad (2.1)$$

gegeben, siehe [FFT89], [VY83], [Sch91], [Del87]. Dabei ist t die Zeit, $x = x(t)$ die d -dimensionale Zustandsvariable, $\dot{x} = \dot{x}(t)$ deren Ableitung nach der Zeit und θ ein l -dimensionaler Parametervektor. Die oft zustandsabhängige Funktion

$$u(t, x) : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d \longrightarrow \mathbb{R}^k,$$

die den von "außen" manipulierbaren Anteil des Systems beschreibt, wird als *exogene Variable* oder, in der Regeltechnik, als *Stellgröße* bezeichnet. Die in dieser Arbeit als stückweise hinreichend oft stetig differenzierbar angenommene Funktion

$$f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}^k \times \mathbb{R}^l \longrightarrow \mathbb{R}^d$$

wird auch *rechte Seite* der ODE genannt.

Je nachdem, welche Abhängigkeiten verdeutlicht werden sollen, schreibt man statt der Gleichung 2.1 auch

$$\dot{x} = f(t, x), \quad \dot{x} = f(t, x, \theta) \quad \text{oder} \quad \dot{x} = f(t, x, u). \quad (2.2)$$

Eine wichtige Klasse von Modellen in der Biotechnologie sind die zeitinvarianten Systeme.

Definition 2.1.2 (Autonome ODE) Eine Differentialgleichung heißt *autonom*, wenn

$$f(t, x) \equiv f(x)$$

gilt.

Das heißt, die Änderung des Systemzustandes ist nur vom Systemzustand selber und nicht von der Zeit abhängig. Die meisten in der Biotechnologie gebräuchlichen Modelle sind zeitinvariant und beruhen auf einer autonomen Gleichung.

Die Modellierung mit gewöhnlichen Differentialgleichungen basiert auf der Annahme einer *homogenen* Fermentation. Es wird vereinfachend vorausgesetzt, daß der Wert einer Zustandsvariablen überall im Fermenter gleich ist. Das bedingt in der Praxis u.a. eine rasche Durchmischung aller zugegebenen Bestandteile. Man spricht auch von einem homogen gerührten Fermenter. Ansätze, die räumliche Strukturen berücksichtigen, findet man z.B. in [Reu95].

Für die in dieser Arbeit verwandten *bio-technologischen* Modelle ist die Darstellung als Summe zweier Systemanteile möglich. Die additive Zerlegung der Gleichung 2.1 in

$$\dot{x} = f_{bio}(x, \theta_{bio}) + f_{tec}(t, x, u, \theta_{tec}) \quad (2.3)$$

hebt den ganz unterschiedlichen Charakter der beiden Modellkomponenten hervor.

Der Ausdruck f_{bio} beschreibt den biologischen Anteil des Systems. Er enthält die Beschreibung der biochemischen Reaktionen wie Stoffumwandlung oder Wachstum im Kulturgefäß und ist von der Art der Fermentierung nur indirekt über die Zustandsvariablen abhängig.

Die Modellierung durch f_{bio} ist stets sehr vereinfachend, da metabolische Prozesse hochkomplex sind, kaum beobachtbar und von einer Vielzahl Parameter abhängig. Die biologischen Parameter θ_{bio} sind in der Regel schlecht bestimmt, oft nicht einmal in ihrer Größenordnung bekannt.

Die Funktion $f_{bio}(x, \theta_{bio})$ ist nicht von der Zeit abhängig, das heißt, Stoffumwandlung und Wachstum sind nur von den gegebenen Zuständen abhängig. Diese Sichtweise läßt biologische Phänomene wie Adaption oder Alterung unberücksichtigt.

Der Ausdruck f_{ec} beschreibt die technischen Gegebenheiten einer Fermentation, insbesondere, auf welche Art welche Komponenten dem Kulturgefäß zugeführt bzw. entnommen werden und wie die Konzentrationen dadurch verändert werden. Diese Vorgänge sind gut beobachtbar und in der Regel direkt meßbar, weshalb die entsprechenden Parameter relativ exakt bestimmbar sind. Durch die Variable u wird zum Ausdruck gebracht, daß Einstellungen wie Zu- und Abflüsse von außen manipulierbar sind. Bei Steuerungen oder Regelungen kann daher auch eine zeitliche Abhängigkeit vorhanden sein. Eine ähnliche Darstellung findet man in [BD90].

Zur Bestimmung von biotechnischen Zustandsvariablen stehen ganz unterschiedliche Meßverfahren bzw. Meßgeräte zur Verfügung, siehe [Sch91], [Del87]. Die wesentlichen Unterschiede liegen in der Häufigkeit der Messungen und in der Dauer des Meßvorganges.

Definition 2.1.3 (Messungen)

- a) Eine *Messung* $y(t, x)$ ist eine Funktion

$$y : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d \longrightarrow \mathbb{R}^n,$$

die stetig oder diskret in der Zeit sein kann.

- b) Die Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Messung und Verfügbarkeit der Messung wird *Totzeit* genannt.
- c) Falls die Totzeit in Relation zur zeitlichen Dynamik der entsprechenden Größe sehr klein ist, wird von einer *on-line*-Messung gesprochen, andernfalls von einer *off-line*-Messung.
- d) Die Anzahl von Werten einer Meßgröße, die in einer Zeiteinheit aufgenommen werden, heißt *Abtastrate*.

Die Begriffe *diskret* und *stetig* sollen hier nicht im absoluten Sinne gebraucht werden. Betrachtet man das Wachstum von Mikroorganismen, so kann man die alle 5 Sekunden eintreffenden Werte einer Trübungssonde als stetige Messung bezeichnen, während die genauso oft erhaltenen Werte einer Sauerstoffsonde als diskret angesehen werden müssen, da die Sauerstoffkonzentration einer ungleich größeren Dynamik als das relativ langsame Wachstum unterliegt.

Für die einheitliche Darstellung werden bei den in dieser Arbeit behandelten Prozessen alle Messungen als zeit-diskret angesehen, was natürlich streng gesehen auch immer der Fall ist.

Die in der Definition 2.1.3 formulierte Abgrenzung zwischen on-line und off-line Messung ist willkürlich. Sie orientiert sich an der Fermentationspraxis. Eine Totzeit von einer Stunde für eine Sauerstoffmessung macht eine Regelung unmöglich. Dagegen kann eine laboranalytische Biotrockenmassebestimmung auch bei einem Zeitverzug von 3 Stunden noch ein aufschlußreiches Ergebnis z.B. für eine Filterung bringen.

Bei den Modellansätzen in diesem und in dem folgenden Kapitel werden Totzeiten zunächst nicht berücksichtigt. Erst in Kapitel 6 und bei Simulationen in Kapitel 11 wird darauf Bezug genommen.

Abstraten bleiben normalerweise in der Praxis während einer Fermentation konstant. Das ist eine wichtige Voraussetzung für die in der Regelungstechnik weitverbreitete Beschreibung von dynamischen Prozessen durch zeit-diskrete Modelle. Ein Vorteil dieser Vorgehensweise ist die einfachere mathematische Handhabung sowie die schnellere Bearbeitung der auf diesen Modellen basierenden Algorithmen auf Prozeßrechnern.

Demgegenüber stehen gravierende Nachteile. Bei der Beschreibung durch ein zeit-diskretes Modell ist die Bedeutung von Parametern und Termen viel schwerer zu erfassen als bei einer zeitstetigen Beschreibung. Darüber hinaus ist eine diskrete Formulierung sehr viel unflexibler gegenüber einer Veränderung der Gegebenheiten. Die Konstanz der Abtastrate ist z.B. bereits durch das technisch bedingte Wegfallen vereinzelter Messungen nicht mehr gegeben.

Ein weiteres Kriterium zur Charakterisierung von Meßgrößen ist die Meßgenauigkeit bzw. der Meßfehler. Darauf wird in Kapitel 9 eingegangen.

In die folgende Definition gehen die bisherigen Überlegungen ein.

Definition 2.1.4 (Semikontinuierliches Zustandsraummodell) Die Modellierung eines biotechnischen Systems durch die Zustandsgleichung

$$\dot{x} = f(t, x, u, \theta) \quad t \in [t_0, T] \quad (2.4)$$

$$= f_{bio}(x, \theta_{bio}) + f_{tec}(t, x, u, \theta_{tec}) \quad (2.5)$$

mit der Zustandsvariablen $x(t) = (x_1(t), \dots, x_d(t))^T$, dem Parametervektor θ , der exogenen Variablen $u(t, x)$ und dem Anfangswert $x(t_0) = t_0$ sowie der Beobachtungs- oder

Messgleichung für die Messung $y = (y_1, \dots, y_n)^T$

$$y_{t_k} = y(t_k, x_{t_k}) \quad t_k \in \{t_1, t_2, \dots, t_N\} \subset [t_0, T]$$

wird *Zustandsraummodell* genannt. Die Funktionen f_{bio} und f_{tec} , siehe auch Gleichung 2.3, werden biologischer bzw. technischer Systemanteil genannt.

2.2 Lineare Modelle

Die meisten Ansätze, einen biotechnischen Prozeß zu modellieren, führen auch bei den einfachsten Annahmen auf nichtlineare Systeme von Differentialgleichungen. Demgegenüber steht die Tatsache, daß explizite Lösungen in der Regel nicht verfügbar sind oder einige analytische Methoden unmittelbar nur auf lineare Systeme anwendbar sind.

Für die Praxis noch entscheidender ist, daß viele modellgestützte Methoden zur Bioprozeßkontrolle in erster Linie für lineare Systeme entwickelt sind. Daher wird auf lineare Modelle zurückgegriffen bzw. bereits vorhandene nichtlineare Modelle werden auf lineare Modelle zurückgeführt.

Allgemeine Darstellung

Ein zeitstetiges lineares System wird im allgemeinen Fall durch die lineare (inhomogene) Differentialgleichung

$$\dot{x} = A(t)x + b(t) \tag{2.6}$$

beschrieben. Zusammen mit den Beobachtungen von x erhält man das folgende Modell.

Modell 2.2.1 (Lineares Zustandsraummodell) Die Gleichungen

$$\dot{x}(t) = A(t)x(t) + b(t) \quad t \in [t_0, T] \tag{2.7}$$

$$y(t_k) = C(t_k)x(t_k) \quad t_k \in [t_0, T] \tag{2.8}$$

mit der *Zustandsgleichung* 2.7, der *Beobachtungsgleichung* 2.8 und dem Anfangswert $x(t_0) = x_0$ beschreiben ein *lineares semikontinuierliches Zustandsraummodell*. Die $(d \times d)$ -Matrix A wird *Systemmatrix*, und die $(n \times d)$ -Matrix C wird *Beobachtungs-, Meß- oder Ausgangsmatrix* genannt.

Bemerkung 2.2.2 (Lineares Zustandsraummodell mit Steuerungsmatrix)

Oft wird angenommen, daß nur in den inhomogenen Anteil der Gleichung die exogene Variable u , auch *Stellgröße* oder *Eingangsgröße* genannt, eingeht. Damit hat die *Zustandsgleichung 2.7* die Form

$$\dot{x} = A(t)x(t) + B(t)u(t),$$

wobei B *Steuerungs-* oder *Eingangsmatrix* (engl. distribution matrix) genannt wird. Dieser Modellansatz spielt bei der Betrachtung geregelter Systeme eine zentrale Rolle.

Linearisierung

Lineare Modelle werden sowohl für analytische Betrachtungen als auch als Basis für den Regler- und Filterentwurf benötigt. Entweder wird hierzu ein biotechnischer Zusammenhang direkt durch ein lineares Modell beschrieben, oder ein bereits vorhandenes nichtlineares Modell wird linearisiert.

Definition 2.2.3 (Linearisierte Funktion) Für eine stetig differenzierbare Funktion

$$h(x) : \mathbb{R}^d \supset U \longrightarrow \mathbb{R}^k$$

und einen Punkt $x^* \in U$ wird die Funktion

$$h(x^*) + J_h(x^*)(x - x^*)$$

die um den Punkt x^* *linearisierte Funktion* genannt. Dabei ist $J_h(x^*)$ die i.a. nicht quadratische Jacobi- oder Funktionalmatrix von h am Punkt x^* .

Die Güte dieser Approximationen ergibt sich aus der Taylor-Formel, siehe z.B. [For81]. Dabei ist die Differenz $(x - x^*)$ sowie der "Grad der Nichtlinearität", der in dem Betrag der zweiten Ableitung zum Ausdruck kommt, von entscheidender Bedeutung. Analog zur Linearisierung einer Funktion wird auch die Linearisierung eines Modells definiert.

Definition 2.2.4 (Jacobi-Matrix des Systems) Die das dynamische System 2.1.4 definierende Funktion

$$f(t, x) : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d \supset I \times U \longrightarrow \mathbb{R}^d$$

sei stetig differenzierbar. Für einen Punkt $x^* \in U$ wird die quadratische Matrix

$$J_f(t, x^*) := \left(\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(t, x^*) \right)_{i,j=1,\dots,d}$$

Funktional- oder Jacobi-Matrix des Systems oder Modells genannt.

Definition 2.2.5 (Linearisiertes Modell) Für einen stationären Punkt x^* , siehe Definition 2.7.1, und für das Modell 2.1.4 mit seiner Jacobi-Matrix J_f wird das lineare Modell

$$\dot{x} = J_f(t, x^*)(x - x^*)$$

das um x^* *linearisierte Modell* oder *linearisierte System* genannt.

2.3 Lösungen von Differentialgleichungen

In diesem Abschnitt werden übersichtsartig einige Arten von Lösungen gewöhnlicher Differentialgleichungen behandelt.

Der funktionale Zusammenhang aus Gleichung 2.1 zusammen mit der Startbedingung $x(t_0) = x_0$ wird *Anfangswertaufgabe* oder *Anfangswertproblem* genannt. Nach dem Satz von Picard-Lindelöf, siehe z.B. [WA86], ist für die Existenz einer eindeutigen Lösung das Vorliegen der *Lipschitz-Bedingung* hinreichend. Alle hier vorliegenden Beispielsysteme sind bei einer nicht-trivialen Parametrisierung auf den entsprechenden Intervallen stetig differenzierbar.

Für lineare Systeme können explizite Lösungen angegeben werden. So erhält man beispielsweise ausgehend von der Gleichung 2.6 mit zeitinvarianten Ausdrücken A, b ein lineares, inhomogenes Differentialgleichungssystem mit konstanten Koeffizienten.

Dessen Lösung ist im skalaren Fall

$$x(t) = x_0 \cdot \exp(A(t - t_0)) + \int_{t_0}^t \exp(A(\tau - t_0)) \cdot b(\tau) d\tau. \quad (2.9)$$

Im allgemeinen nichtlinearen Fall ist die Lösung oft nur numerisch bestimmbar. Dazu stehen leistungsfähige Algorithmen zur Verfügung. Die grundlegenden Begriffe sowie die den Simulationen in dieser Arbeit zu Grunde liegenden Verfahren werden im Anhang A erläutert.

2.4 Zustandsgrößen

In diesem Abschnitt werden die wichtigsten Ansätze zur Beschreibung der biologischen Zusammenhänge in einer Fermentation behandelt. Dabei wird ein Mittelweg zwischen der Vorgehensweise in [BD90], bei der auf die Modellierung einer Kinetik gänzlich verzichtet

wird, und weitaus komplexeren Modellen gewählt. Es wird stets von den in dieser Arbeit exemplarisch betrachteten Fermentationen ausgegangen. Dabei wird der Umstand berücksichtigt, daß zum Teil sehr gute Kenntnisse über die Kinetik des entsprechenden Mikroorganismus vorliegen, weitere Zusammenhänge aber einer stochastischen Unschärfe unterliegen.

Bei der Beschreibung der biologischen Zusammenhänge wird auf bereits bekannte Gesetzmäßigkeiten zurückgegriffen, die z.B. in [Wie90] ausführlich dokumentiert werden.

Als wichtigste Zustandsgrößen für das Modell 2.1.4 eines biotechnischen Prozesses werden hier

- X Konzentration der Biomasse,
- S Substratkonzentration,
- P Produktkonzentration und
- O Sauerstoffkonzentration

betrachtet. Es wird davon ausgegangen, daß bei der Fermentation nur ein Substrat verwendet und auch nur ein Produkt gebildet wird, die jeweils nicht gasförmig und vollständig in der Kulturflüssigkeit löslich sind. Der Zustandsvektor $x = (X, S, P, O)^T$ hat hier also maximal die Dimension 4. Er beschreibt ausschließlich Komponenten des biologischen Systemanteils. Die einzelnen Zeilen des Systems in der allgemeinen Darstellung aus 2.4 werden demgemäß mit

$$f^X, f^S, f^P, f^O \quad \text{bzw.} \quad f_{bio}^X, f_{bio}^S, f_{bio}^P, f_{bio}^O \quad (2.10)$$

usw. bezeichnet.

Neben diesen Variablen gibt es noch weitere Einflußgrößen, wie etwa den pH-Wert, die Temperatur oder Schaumbildung, die maßgeblich am Gelingen einer Fermentation beteiligt sein können. Oft müssen sie über Regelmechanismen kontrolliert und stabilisiert werden. Auf diese und andere Zustands- oder Meßgrößen wird nicht weiter eingegangen. Es wird nachfolgend angenommen, daß konstante Bedingungen vorliegen, so daß diese Werte vernachlässigt werden können.

Biomasse

Die Konzentration der Biomasse X in der flüssigen Phase des Fermenters wird in g/l angegeben. Genauer handelt es sich dabei um die Konzentration der Biotrockenmasse, ein Wert, der sich auf eine nach einem standardisierten Analyseverfahren behandelten Meßprobe bezieht. Es wird grundsätzlich immer von einer Reinkultur, d.h. dem Vorhandensein nur einer Spezies, ausgegangen.

Das Wachstum der Mikroorganismen wird in dieser Arbeit immer als proportional zu ihrer aktuellen Konzentration modelliert, siehe auch [Wie90].

$$f_{bio}^X = \mu(X, S, P, O) \cdot X$$

Der Faktor μ wird *spezifische Wachstumsrate* genannt. Sie ist von den unterschiedlichsten Einflüssen abhängig. Modelliert wird hier maximal die Abhängigkeit von zwei Zustandsgrößen. Grob vernachlässigt werden dabei die unterschiedlichen Wachstumsphasen einer Mikroorganismenkultur, siehe [Del87], [Fri90]. Diese Wachstumsphasen können von der Zeit, aber auch von der Zellkonzentration abhängen, was dann durch eine logistische Gleichung beschrieben werden kann.

Im einfachsten Fall wird die Wachstumsrate über einen gewissen Zeitraum als konstant angesehen. Dieses erweist sich für einige physiologische Zustände als brauchbare Näherung. So ist während der *exponentiellen Wachstumsphase* $\mu \approx \mu_{const} > 0$ und während der *lag-* sowie der *stationären Phase* $\mu \approx 0$. Die Gestalt der Lösung

$$\dot{X} = \mu \cdot X \quad \text{mit} \quad X(0) = X_0 \quad \implies \quad x(t) = x_0 \exp(\mu t)$$

bestimmt hierbei die Benennung.

Als häufigste Variante wird das Wachstum hier in erster Linie als von der Substratkonzentration S abhängig modelliert. Ein einfacher Zusammenhang ist die *Monod-Kinetik*

$$\mu(S) = \mu_{max} \frac{S}{S + K_S}, \quad (2.11)$$

siehe Abbildung 2.1. Diese Abhängigkeit wird auch gerne *Substratlimitierung* genannt. Die *Halbsättigungskonstante* K_S bezeichnet gerade diejenige Substratkonzentration mit halbmaximaler Wachstumsrate.

Zu hohe Substratkonzentrationen wirken sich jedoch oft negativ auf das Wachstum aus. Die Monod-Kinetik wird dann um einen multiplikativen Inhibierungsterm ergänzt.

$$\mu(S) = \mu_{max} \frac{S}{S + K_S} \frac{K_I}{S + K_I} \quad (2.12)$$

$$= \mu_{max} \frac{S}{(S + K_S)(1 + S/K_I)}, \quad (2.13)$$

wobei die Konstante K_I gerade die Substratkonzentration bezeichnet, bei der die Inhibition halbmaximal ist, siehe auch Abb. 2.1. Der Bereich mit $\frac{\partial \mu}{\partial S} > 0$ wird als *substratlimitierend*, der Bereich mit $\frac{\partial \mu}{\partial S} < 0$ *substratinhibierend* bezeichnet.

Oft wird beim Vorliegen einer Substratinhibierung auch der etwas einfachere Ausdruck

$$\mu(S) = \mu_{max} \frac{S}{S + K_S + S^2/K_I} \quad (2.14)$$

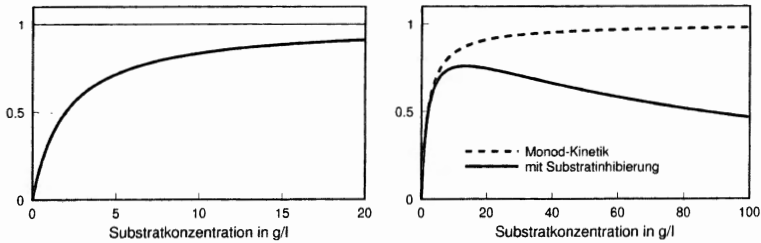


Abbildung 2.1: *links*: Monod-Kinetik (siehe Gl. 2.11) mit den Parametern $\mu_{max} = 1$ (siehe Asymptote) und Halbsättigungskonstante $K_S = 2$ (siehe gestrichelte Linie); *rechts*: Inhibierungskinetik (nach Gl. 2.13) mit $\mu_{max} = 1$, $K_S = 2$ und Inhibierungskonstante $K_I = 90$, dazu im Vergleich die entsprechende Kinetik ohne Inhibierungsterm

verwendet. Die Differenz im Nenner zwischen Formel 2.13 und 2.14 ist $K_S \cdot S / K_I$ und für $K_I \gg K_S$ entsprechend zu vernachlässigen.

Desweiteren wird das Wachstum auch von der Sauerstoffversorgung abhängig gemacht,

$$\mu(S, O) = \mu_{max} \frac{S}{S + K_S} \frac{O}{k_O + O}. \quad (2.15)$$

Analog zur Substratinhibition 2.13 wird eine Wachstumsinhibition durch das Produkt modelliert,

$$\mu(S, P) = \mu_{max} \frac{S}{S + K_S} \frac{K_P}{P + K_P}. \quad (2.16)$$

Zur on-line Messung stehen Trübungssonden zur Verfügung, die die optische Dichte des Kulturmediums bestimmen. Über Eichmessungen wird deren Abhängigkeit von der Biomassekonzentration bestimmt.

Substrat

Die Konzentration des zum Wachstum benötigten Substrates in der flüssigen Phase im Fermenter wird in g/l angegeben, siehe [Wie90].

Der Verbrauch an Substrat wird in der Regel als proportional zum Wachstum angesehen

$$f_{bio}^S = -Y_{SX} \cdot \mu(X, S, P, O), \quad (2.17)$$

wobei die Konstante Y_{SX} der reziproke Wert des *Ertragskoeffizienten* (engl. Yield) Y_{XS} ist, der den Ertrag von Biomasseeinheit pro aufgebrauchter Substrateinheit quantifiziert.

In einer weitergehenden Modellierung wird die Tatsache berücksichtigt, daß auch für den Erhaltungsstoffwechsel (*engl*: maintenance) Substrat verbraucht wird. Die Gleichung 2.17 wird so zu

$$f_{bio}^S = -Y_{SX} \cdot \mu(X, S, P, O) - m(S) \quad (2.18)$$

erweitert. Im einfachsten Fall ist $m(S) = m_S$ eine Konstante.

Die Substratkonzentration wird oft durch schnelle Flüssigkeits-Chromatographen, hier mit HPLC (High Pressure oder Performance Liquid Chromatograph) abgekürzt, on-line gemessen. Dabei können Totzeiten zwischen 10 und 60 Minuten entstehen, die eine Kontrolle des Bioprozesses erschweren. Die für das Analysegerät zu entnehmenden Stoffmengen können bei Fermentationen im Labormaßstab kritische Größenordnungen erreichen.

Eine Alternative dazu ist die indirekte Bestimmung durch eine Abgasanalytik. Der Substratverbrauch kann z.B. aus dem CO_2 -Gehalt in der Abluft geschätzt werden, woraus dann die Substratkonzentration selber bestimmt werden kann.

Produktbildung

Die Konzentration des von den Mikroorganismen gebildeten nicht gasförmigen Produktes in der flüssigen Phase im Fermenter wird ebenfalls in g/l angegeben.

Den einfachsten Ausdruck für die Bildung eines Produktes erhält man unter der Annahme, daß die Produktbildung proportional zur vorhandenen Biomasse ist

$$f_{bio}^P = \pi \cdot X.$$

Komplexer ist die *gemischte Produktbildung*, bei der neben einem wachstumsunabhängigen Anteil auch von einem wachstumsabhängigen Anteil ausgegangen

$$f_{bio}^P = a \cdot f_{bio}^X + b \cdot X$$

wird.

Die Produktkonzentration kann genauso wie die Substratkonzentration gemessen werden.

Sauerstoffverbrauch

Die Sauerstoffkonzentration in der flüssigen Phase im Fermenter ist durch einen temperatur- und druckabhängigen Sättigungswert beschränkt. Die Konzentrationsangabe erfolgt in % der maximal möglichen Konzentration.

Mikroorganismen verbrauchen bei aeroben Fermentationen im Verhältnis zu ihrem Volumen relativ viel Sauerstoff. Daher ist diese Zustandsgröße stets von besonderem Interesse.

Anders als die bisher betrachteten Zustandsvariablen ändert sich die Sauerstoffkonzentration durch die relativ schnelle Veratmung durch die Mikroorganismen in sehr viel kürzeren Zeitspannen. Das stellt u.U. besondere Anforderungen an eine Simulation.

In der Regel ist der Sauerstoffverbrauch proportional zum Wachstum der Mikroorganismen, also

$$f_{bio}^O = -Y_{OX} \cdot f_{bio}^X.$$

Bei allen in dieser Arbeit betrachteten Fermentationen handelt es sich um aerobe Prozesse.

2.5 Fermentertypen

In diesem Abschnitt wird auf die Beschreibung der technischen Gegebenheiten eines biotechnischen Prozesses eingegangen. Dabei ist die Art des Transports von Flüssigkeiten und Gasen in den und aus dem Fermenter das wichtigste Merkmal.

Als *Fermenter* wird die begrenzte Raumeinheit bezeichnet, in der sich der Stoffumsatz und das Wachstum der Mikroorganismen vollzieht. Die Größenordnung reicht dabei von Kleinstgefäßen im ml-Bereich in Analysegeräten, über Weinfässer bis hin zu großen Klärbecken. Synonym werden hier die Begriffe *Bioreaktor*, *Rührkessel* oder *Kulturgefäß* verwandt.

Alle in dieser Arbeit behandelten Fermenter bzw. Fermentationen werden in drei Klassen eingeteilt, die Unterscheidung erfolgt auf Grund der vorhandenen Zu- und Abflüsse.

- Der *Batch*-Reaktor besitzt weder einen Zu- noch Abfluß.
- Der *Fed-Batch*-Reaktor besitzt (mindestens) einen Zufluß aber keinen Abfluß.
- Der Bioreaktor für eine *kontinuierliche* Fermentation besitzt (mindestens) einen Zu- und Abfluß. Dabei ist die Summe der Zuflüsse gleich der Summe der Abflüsse, so daß das Volumen der Kulturflüssigkeit konstant bleibt.

Die diese Umstände beschreibenden Bezeichnungen sind in der folgenden Definition zusammengestellt.

Definition 2.5.1 (Stoffflüsse) Falls jeweils nur ein Zu- bzw. Abfluß existiert, sind die folgenden Stoffflüsse zu berücksichtigen:

- F_{in} , die dem Fermenter pro Zeiteinheit zugeführte Flüssigkeitsmenge in l/h,
- F_{out} , die dem Fermenter pro Zeiteinheit entnommene Flüssigkeitsmenge in l/h,
- V , die im Fermenter enthaltene Flüssigkeitsmenge in l.

Bei Vorhandensein mehrerer Zu- oder Abflüsse werden die Bezeichner entsprechend indiziert.

Es wird immer auf die flüssige Phase im Fermenter, auch *Kulturflüssigkeit* genannt, Bezug genommen, genau wie bei den Zustandsvariablen, siehe Abschnitt 2.4.

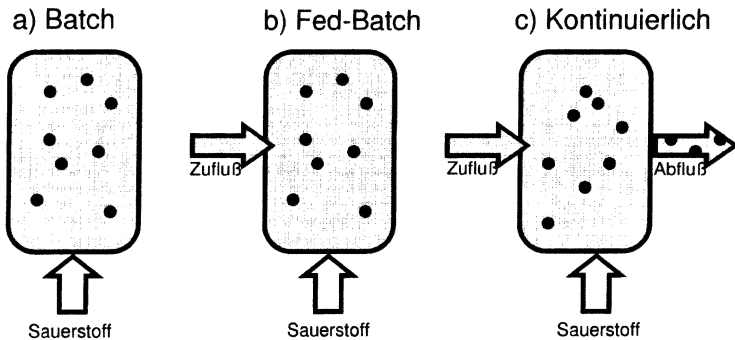


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der drei Fermentertypen, jeweils mit Sauerstoffversorgung zur aeroben Fermentation

Zu einer korrekten Flußbilanzierung gehören auch die Mengen an Säure und Lauge, die zur pH-Regulierung zudosiert werden, Meßproben für die HPLC oder eine Laboranalyse, verdampfende Mengen, usw., die hier jedoch unberücksichtigt bleiben.

Alle hier aufgeführten technischen Größen sind generell gut meß- bzw. einstellbar. Sie sind daher für eine Manipulation des Systems von außen, etwa für eine Regelung, geeignet.

Batch-Kultivierung

Die einfachste Form der Kultivierung von Mikroorganismen in einem Kulturgefäß ist das sogenannte *Batch*-Verfahren. Allgemein bekannte Beispiele sind die Gärprozesse mit *Saccharomyces cerevisiae* zu Alkohol. Alle Edukte befinden sich zum Start der Fermentation bereits komplett im Kessel, von der Kulturflüssigkeit wird nichts entnommen, zugelassen werden nur unterschiedliche Formen von Gasaustausch. Es wird angenommen, daß das Volumen konstant bleibt. In der allgemeinen Darstellung aus 2.5 heißt das $f_{tec}^X = f_{tec}^S = f_{tec}^P = 0$ und bei einem anaeroben Prozeß wie z.B. der Gärung ebenfalls $f_{tec}^O = 0$.

Fed-Batch-Kultivierung

Bei der Kultivierung mit Zufütterung, der *Fed-Batch*-Fermentation, werden über einen oder mehrere Zuläufe ein bzw. mehrere Substrate zugegeben. Beispiele sind die Herstellung

Hier bietet sich die Durchflußrate D als exogene Variable an.

Definition 2.5.2 (Auswaschung) Der durch den Abfluß von Biomasse mögliche Zustand einer organismenfreien Kulturlösung wird *Auswaschung* genannt. Hierbei wird mit *organismenfrei* eine Biomassekonzentration $X \approx 0$ verstanden, die unterhalb einer entsprechenden Nachweisgrenze liegt.

Der Zustand $X = 0$ ist theoretisch nur asymptotisch zu erreichen, bedeutet in der Praxis aber manchmal sehr schnell das Ende einer Fermentation.

Eine Erweiterung dieses Modells erhält man durch die Parallelschaltung mehrerer Zuflüsse mit verschiedenen Substraten S_1, \dots, S_n mit den Zuflüssen $F_{in}^1, \dots, F_{in}^n$, siehe z.B. [Bes96]. Als Bilanz gilt

$$(F_{in}^1 + \dots + F_{in}^n)/V = F_{out}/V = D.$$

Eine weitere Modifikation der kontinuierlichen Kultur erhält man durch die sogenannte *Biomasserückhaltung*, wie sie etwa zur Hochzelldichtefermentation verwandt wird, siehe z.B. [Har95]. Dazu wird ein zusätzlicher Abfluß F_{Filt} installiert, bei dem die Biomasse durch einen speziellen Filter zurückgehalten wird, während Substrat und Produkt ungehindert passieren können. Dabei ergeben sich unterschiedliche mittlere Verweilzeiten für die Biomasse einerseits und Substrat und Produkt andererseits. In diesem Zusammenhang wird von einer *Verweilzeitkopplung* gesprochen.

Auch hier gilt natürlich die Bilanz

$$F_{in}/V = (F_{out} + F_{Filt})/V = D.$$

Ist $F_{Filt} = (1 - \alpha)F_{in}$ mit $\alpha \in [0, 1]$, also $F_{out} = \alpha \cdot F_{in}$, so wird die Gleichung 2.23 zu

$$f_{tec}^X = -\alpha D \cdot X. \quad (2.25)$$

Die Gleichungen 2.22 und 2.24 bleiben unverändert. In dieser Situation ist der Parameter α zusätzlich zu D mit der Zeit veränderbar. Damit lassen sich zwei Größen regeln, was ein Beispiel für eine Mehrgrößenregelung ist, siehe Kapitel 7.

Sauerstoffversorgung

Bei einem aeroben Prozeß muß kontinuierlich Sauerstoff zugeführt werden. Diese Tatsache ist unabhängig von der Wahl der oben besprochenen Fermentertypen.

Für die Modelle in dieser Arbeit wird nur eine Modellierung des Sauerstoffeintrags benötigt. Eine Abgasanalytik, die durch evtl. entweichenden Sauerstoff beeinflusst werden kann, wird hier nicht näher betrachtet.

$$\dot{V} = F \quad (2.30)$$

$$\mu(S) = \mu_{max} \frac{S}{S + K_S} \frac{K_I}{S + K_I} \quad (2.31)$$

beschreiben für $F > 0$ eine Fermentation im Fed-Batch-Verfahren, für $F = 0$ im Batch-Verfahren. Da der Zufluß eine exogene Variable ist, ist die Lösung der Gleichung 2.30 mit

$$V(t) = V_0 + \int_{t_0}^t F(\tau) d\tau \quad \text{mit} \quad V_0 := V(t_0)$$

direkt verfügbar.

Für manche Berechnungen ist statt der Konzentrationsangabe die Angabe von absoluten Stoffmengen günstiger. So erhält man aus den Gleichungen 2.28-2.30

$$\begin{aligned} (\dot{X}V) &= \left(\mu(S)X - \frac{F}{V}X \right) V + XF \\ &= \mu(S)XV \end{aligned} \quad (2.32)$$

$$\begin{aligned} (\dot{S}V) &= \left(-Y_{SX}\mu(S)X + \frac{F}{V}(S_{in} - S) \right) V + SF \\ &= -Y_{SX}\mu(S)XV + FS_{in}, \end{aligned} \quad (2.33)$$

wobei $\mu(S)$ nach wie vor nur von der relativen Stoffkonzentration S abhängt.

An dieser Stelle wird für dieses Modell die Fütterungsstrategie hergeleitet, die in der Fed-Batch-Phase der Hochzelldichtefermentation in Kapitel 8 verwandt wird, siehe auch [Sau95a], [KD78].

Zielsetzung ist es, den Zufluß $F(t)$ so einzustellen, daß die Substratkonzentration im Fermenter auf einem konstanten Wert S_c bleibt, um z.B. ein "Leerfressen" oder eine zu starke Substratinhibierung zu vermeiden. Daraus resultiert eine konstante Wachstumsrate $\mu := \mu(S_c)$. Dadurch wird die Gleichung 2.32 linear. Deren Lösung ist

$$XV(t) = X_0V_0 \exp(\mu(t - t_0)) \quad \text{für} \quad X_0 := X(0). \quad (2.34)$$

Die Umstellung von Gleichung 2.33 ergibt

$$XV(t) = \frac{FS_{in} - (\dot{S}V)}{\mu Y_{SX}}. \quad (2.35)$$

Da die Substratkonzentration durch diesen Ansatz konstant bleibt, gilt

$$\dot{S} = 0 \quad \implies \quad (\dot{S}V) = S_c \dot{V} = S_c F.$$

Dadurch vereinfacht sich die Gleichung 2.35 zu

$$XV(t) = \frac{F(S_{in} - S_c)}{\mu Y_{SX}}. \quad (2.36)$$

Modell 2.6.4 (Kontinuierliche Kultur mit Substratinhibierung) Eine wichtige Variante zu dem Modell 2.6.3 ist durch

$$\dot{X} = (\mu(S) - D) \cdot X \quad (2.40)$$

$$\dot{S} = (S_{in} - S) \cdot D - Y_{SX} \cdot \mu(S) \cdot X \quad (2.41)$$

mit der durch die Substratinhibierung modifizierten Monod-Kinetik

$$\mu(S) = \mu_{max} \frac{S}{S + K_S} \frac{K_I}{S + K_I}$$

gegeben. Es dient auch als Beispielmodell für Stabilitätsbetrachtungen, siehe Abschnitt 2.7, insbesondere aber als Motivation für eine Substratregelung, siehe auch Kapitel 7 und 12.

Die folgenden Varianten der Modelle 2.6.3 und 2.6.4 spielen nur eine untergeordnete Rolle.

Modell 2.6.5 (Kontinuierliche Kultur mit Biomassenrückhaltung)

$$\dot{X} = (\mu(S) - \alpha D) \cdot X$$

$$\dot{S} = (S_{in} - S) \cdot D - Y_{SX} \cdot \mu(S) \cdot X$$

Eine Spezifikation der substratabhängigen Wachstumsrate $\mu(S)$ ist für dieses Modell hier nicht nötig.

Modell 2.6.6 (Kontinuierliche Kultur mit Produktbildung)

$$\dot{X} = (\mu(S) - D) \cdot X$$

$$\dot{S} = (S_{in} - S) \cdot D - Y_{SX} \cdot \mu(S) \cdot X$$

$$\dot{P} = \pi \cdot X - D \cdot P$$

$$\mu(S) = \mu_{max} \frac{S}{S + K_S}$$

Modell 2.6.7 (Kontinuierliche Kultur mit Produktinhibierung)

$$\dot{X} = (\mu(S, P) - D) \cdot X$$

$$\dot{S} = (S_{in} - S) \cdot D - Y_{SX} \cdot \mu(S, P) \cdot X$$

$$\dot{P} = \pi \cdot X - D \cdot P$$

$$\mu(S, P) = \mu_{max} \frac{S}{S + K_S} \frac{K_P}{P + K_P}$$

Definition 2.7.2 (Stabilität) Der stationäre Punkt x^* ist *stabil*, falls es für alle $\epsilon > 0$ ein $\delta > 0$ gibt, so daß gilt:

$$\|x(0) - x^*\| < \delta \quad \implies \quad \|x(t) - x^*\| < \epsilon \quad \text{für alle } t \geq 0.$$

Definition 2.7.3 (Asymptotische Stabilität) Der stationäre Punkt x^* ist *asymptotisch stabil*, falls es eine positive Konstante $\delta > 0$ gibt, so daß gilt:

$$\|x(0) - x^*\| < \delta \quad \implies \quad \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x^*.$$

Bemerkung 2.7.4 (Stabilitätsbegriffe) Der Begriff der (einfachen) Stabilität ist vor allem für periodische Lösungen wichtig und wird in dieser Arbeit nur als Definition für *instabil* = *nicht stabil* gebraucht. Aus der asymptotischen Stabilität folgt die Stabilität. Da hier nur der Begriff der asymptotischen Stabilität von Bedeutung ist, wird der Zusatz "asymptotisch" in den weiteren Abschnitten weggelassen. Die Stabilitätstheorie wird in [Jet89] sehr anschaulich behandelt.

Satz 2.7.5 (Erste Lyapunov-Methode) Für die Jacobi-Matrix $J_f(x^*)$ des Systems an einem stationären Punkt x^* gilt:

- Wenn alle Eigenwerte von $J_f(x^*)$ negative Realteile haben, dann ist x^* asymptotisch stabil
- Wenn mindestens einer der Eigenwerte von $J_f(x^*)$ einen positiven Realteil hat, dann ist x^* instabil.

Diese zentrale Stabilitätsaussage findet man z.B. in [Ver90] oder [Jet89]. Der Satz 2.7.5 hat nur eine lokale Gültigkeit. Das entsprechende Systemverhalten wird nur in der Nähe des Fixpunktes garantiert. Die Größe dieser Umgebung, im stabilen Fall auch Attraktionsgebiet genannt, ist oft nur schwer zu bestimmen.

Bei einem linearen System ist die Jacobi-Matrix nicht mehr von x abhängig, daher ist ein asymptotisch stabiler Punkt, global attraktiv. Die Aussage für den allgemeinen Fall entsteht durch Linearisierung des Systems um einen stationären Punkt herum. Daher wird dieses Kriterium auch Methode der Linearisierung genannt. Daneben steht die zweite oder direkte Lyapunov-Methode, die auf sogenannte Lyapunov-Funktionen zurückgreift, siehe z.B. [BC85].

Bemerkung 2.7.6 Falls der größte Realteil der Eigenwerte von $J_f(x^*)$ gleich Null ist, kann keine Aussage über das Stabilitätsverhalten gemacht werden.

Beweis: (Siehe [KW92])

1) *Stationarität:* Ausgehend von der Gleichung für X erhält man für einen stationären Punkt (X^*, S^*) zwei Möglichkeiten.

$$\text{a) } X^* = 0 \implies S^* = S_{in} \quad (\text{Auswaschung})$$

$$\text{b) } \mu(S^*) = D \implies X^* = \frac{-(S_{in} - S)D}{-Y_{SX}} = Y_{SX}(S_{in} - S)$$

2) *Linearisierung:*

$$J(X, S) = \begin{pmatrix} \mu(S) - D & \mu'(S)X \\ -Y_{SX}\mu(S) & -D - Y_{SX}\mu'(S)X \end{pmatrix}$$

mit dem charakteristischen Polynom

$$P_2(\lambda) = \det(J(X, S) - \lambda Id_2) \quad (2.46)$$

3) *Stabilität:*

a)

$$J(0, S_{in}) = \begin{pmatrix} \mu(S_{in}) - D & 0 \\ -Y_{SX}\mu(S_{in}) & -D \end{pmatrix}$$

Die Eigenwerte sind direkt ablesbar:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= \mu(S_{in}) - D \\ \lambda_2 &= -D \end{aligned}$$

Der Auswaschungspunkt ist also stabil, falls $D > \mu(S_{in})$.

b)

$$J(X^*, S^*) = \begin{pmatrix} 0 & \mu'(S^*)X^* \\ -Y_{SX}\mu(S^*) & -D - Y_{SX}\mu'(S^*)X^* \end{pmatrix}$$

Für das charakteristische Polynom $P(\lambda)$ ergibt sich:

$$\begin{aligned} P(\lambda) &= \lambda^2 + (Y_{SX}\mu'(S^*)X^* + D)\lambda + Y_{SX}\mu(S^*)\mu'(S^*)X^* \\ &=: \lambda^2 + p\lambda + q \end{aligned}$$

$$\implies \lambda_{1/2} = -\frac{p}{2} \pm \sqrt{\frac{p^2}{4} - q}$$

$$\begin{aligned} \implies \operatorname{re}(\lambda_{1/2}) < 0 &\iff p > 0 \wedge q > 0 \\ &\iff \mu'(S^*) > 0 \end{aligned} \quad \square$$

Damit erhält man die Abhängigkeiten $X^*(D)$ und $S^*(D)$, die in einem sog. $X(S)-D$ -Diagramm aufgetragen werden, siehe Abbildung 2.4. Da die Substratkonzentration im Fermenter durch S_{in} beschränkt bleibt, ist die Wachstumsrate im Fermenter nicht durch μ_{max} , sondern bereits durch einen Wert $< \mu_{max}$, manchmal $\bar{\mu}_{max}$ oder auch D_{max} genannt, beschränkt.

Das $X-D$ -Diagramm zeigt auch, daß sich stationäre Punkte mit einer niedrigen Substratkonzentration S^* im Chemostaten gut "anfahen" lassen. In der Abbildung 2.4 wird verdeutlicht, daß in diesem Bereich eine Änderung der Durchflußrate (hellgrau) nur eine sehr geringe Veränderung für (S^*, X^*) (dunkelgrau) bewirkt.

Anders dagegen im Bereich höherer Substratkonzentrationen. Hier ist die Auswirkung stochastischer oder systematischer Abweichungen der Durchflußrate viel größer. Das kann den Einsatz eines Reglers in diesem Bereich erfordern.

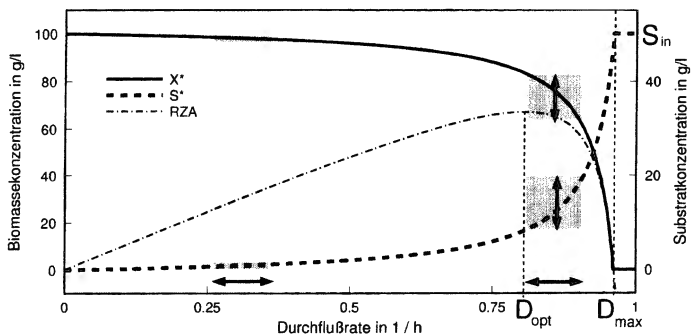


Abbildung 2.4: Abhängigkeit des stabilen Gleichgewichtspunktes (X^*, S^*) von der Durchflußrate D im Modell 2.6.3 mit den Konstanten $S_{in} = 50\text{g/l}$, $\mu_{max} = 1$, Auswirkungen einer Variation der Durchflußrate (hellgrau) auf die Lage des stabilen Punktes (S^*, X^*) (dunkelgrau), RZA=Raum-Zeit-Ausbeute, siehe Bemerkung 2.7.10

Bemerkung 2.7.10 (Raum-Zeit-Ausbeute) Bei vielen kontinuierlichen Fermentationen liegt das Hauptaugenmerk auf der Produktion von Biomasse. Gemessen wird die Produktion der Masse von Mikroorganismen, die pro Zeit- und Volumeneinheit aus dem Fermenter fließt. Diese Größe ist durch

$$RZA = X \cdot D$$

Bemerkung 2.7.12 (Phasenraumdiagramm) Das dynamische Verhalten eines zweidimensionalen (autonomen!) Systems, insbesondere in der Umgebung stationärer Zustände wird auch in *Phasenraumdiagrammen* veranschaulicht. Dabei werden die Verläufe der Zustandsvariablen gegeneinander aufgetragen. Durch Simulationen kann z.B. das Attraktionsgebiet eines Systems in etwa bestimmt werden, oder das Verhalten des Systems in der Nähe eines stationären Punktes charakterisiert werden. In der Abbildung 2.5 sind Phasenraumdiagramme für die Modelle 2.6.3 und 2.6.4 zu finden.

Satz 2.7.13 Für die kontinuierliche Kultur mit Biomasserrückhaltung, Modell 2.6.5, gilt:

- a) Der Auswaschungspunkt $(X^*, S^*) = (0, S_{in})$ ist stationär und überdies stabil, falls

$$\alpha D > \mu(S_{in}).$$

- b) Alle Punkte mit

$$\mu(S^*) = \alpha D \quad \text{und} \quad X^* = \frac{Y_{SX}}{\alpha}(S_{in} - S)$$

sind stationär und überdies stabil, falls

$$\mu'(S^*) := \partial\mu/\partial S(S^*) > 0.$$

Durch den zusätzlichen, gefilterten Abfluß ändert sich also das Stabilitätsverhalten des nichttrivialen stationären Punktes nicht, wohl aber dessen Lage.

Der *Beweis* ergibt sich durch die dem Beweis von Satz 2.7.7 nahezu identische Rechnung.

Als Beispiel für ein leicht zu analysierendes dreidimensionales System ist der folgende Satz zu sehen.

Satz 2.7.14 Die kontinuierliche Kultur mit Produktbildung, Modell 2.6.6, hat die gleichen stationären Punkte, ergänzt um $P^* = \frac{\pi}{D}X^*$, wie die kontinuierliche Kultur aus Satz 2.7.7. Auch das

Stabilitätsverhalten ändert sich nicht.

Beweis: Die Jacobi-Matrix ist hier

$$J(X, S, P) = \begin{pmatrix} \mu(S) - D & \mu'(S)X & 0 \\ -Y_{SX}\mu(S) & -D - Y_{SX}\mu(S)X & 0 \\ \pi & 0 & -D \end{pmatrix}.$$

Kapitel 3

Stochastische Modellierung

Ausgehend von den existierenden deterministischen Modellen für biotechnische Prozesse, werden diese nun um einen stochastischen Anteil erweitert. Im allgemeinen Fall kann das durch eine Ergänzung zu der deterministischen Differentialgleichung 2.1 mit einem Zufallsprozeß w als weitere Variable zu

$$\dot{X} = f(t, X, w) \quad (3.1)$$

bewerkstelligt werden. Setzt man für w einen "rein zufälligen" Prozeß, das sogenannte *weiße Rauschen* an, so führt das auf sogenannte *verallgemeinerte stochastische Prozesse*, welche auf einer Beschreibung durch *Distributionen* (=verallgemeinerte Funktionen) beruhen. Dieser Ansatz führt jedoch nur dann zu einer sinnvollen Theorie, wenn f linear in w ist, da z.B. das Produkt von Distributionen im allgemeinen nicht definiert ist, siehe [Arn73]. Dadurch gelangt man zu der Form

$$\dot{X} = f(t, X) + G(t, X)w \quad (3.2)$$

einer *gewöhnlichen stochastischen Differentialgleichung*. Um das Distributionenkalkül zu vermeiden, wird die Gleichung 3.2 nur als abkürzende Schreibweise für

$$X(t) = X(t_0) + \int_{t_0}^t f(\tau, X(\tau))d\tau + \int_{t_0}^t G(\tau, X(\tau))dW(\tau), \quad (3.3)$$

aufgefaßt, wobei $W(t)$ der *Wiener-Prozeß* ist. Das rechte Integral in der Gleichung 3.3 wird *stochastisches Integral* genannt, die Lösung der Integralgleichung ist unter geeigneten Bedingungen ein *Diffusionsprozeß*, ein spezieller *Markov-Prozeß*.

Allerdings erhält man diese Eigenschaft nur bei dem stochastischen Kalkül nach Itô, das nicht als "natürliche" Übertragung der deterministischen Analysis angesehen werden kann.

In diesem Kapitel werden die grundlegenden Aspekte von stochastischen Differentialgleichung kurz behandelt. Danach werden die damit verbundenen Möglichkeiten aufgezeigt, den stochastischen Anteil eines biotechnischen Prozesses zu beschreiben.

Bemerkung 3.1.3 (Stochastische Prozesse) Auf eine exakte maßtheoretische Darstellung von stochastischen Prozessen muß in dieser Arbeit verzichtet werden. Die damit zusammenhängenden Begriffe wie *Geschichte* eines stochastischen Prozesses oder *nicht vorgeifende Funktion* sind in der entsprechenden Literatur erläutert, siehe z.B. [Arn73], [Shi84] oder [KS88].

Markov-Prozesse

Definition 3.1.4 (Markov-Prozeß) Ein d -dimensionaler (zeit-stetiger) stochastischer Prozeß X_t , $0 \leq t_0 \leq t \leq T < \infty$ mit der (Markov-)Eigenschaft

$$P(X_t \in B | \mathcal{G}[t_0, s]) = P(X_t \in B | X_s) \quad \text{für } t_0 \leq s \leq t \leq T,$$

wobei B ein Element der Borel-Menge über \mathbb{R}^d ist, wird *Markov-Prozeß* genannt. Mit $\mathcal{G}[t_0, s]$ wird dabei die "Geschichte" des Prozesses im Zeitraum von t_0 bis s beschrieben, siehe auch Bemerkung 3.1.3. Die Wahrscheinlichkeit

$$P(X_t \in B | X_s = x) = P(t, B | s, x)$$

wird *Übergangswahrscheinlichkeit* oder *Übergangsfunktion* genannt.

Eine eventuell existierende Dichte $p(t, y | s, x)$ wird *Übergangsdichte* genannt. Insbesondere ist dann für $s = t_0$ und $X_0 = \text{const}$ die eigentliche Dichte des Prozesses X_t durch $p_0(t, y) = p(t, y | t_0, \text{const})$ gegeben.

Ein Markov-Prozeß heißt *homogen*, falls seine Übergangsfunktion zeitinvariant ist.

In Worten ausgedrückt bedeutet die Markov-Eigenschaft, daß für eine Aussage über den zukünftigen Zustand $X_t = y$ bei Kenntnis des aktuellen Zustandes $X_s = x$ in der Vorgeschichte keine zusätzliche Information enthalten ist. Diese verfügbare Information wird komplett durch die Übergangsfunktion beschrieben.

Von besonderem Interesse sind die Markov-Prozesse, die stetige Trajektorien liefern.

Definition 3.1.5 (Diffusionsprozeß) Ein d -dimensionaler Markov-Prozeß X_t mit der Übergangsdichte $p(t, y | s, x)$ und f.s. stetigen Realisierungen, für den gilt

$$\lim_{t \downarrow s} p(t, y | s, x) = \delta(x - y), \quad (3.4)$$

wobei $\delta(x)$ die Dirac-Distribution ist, und für den Funktionen

$$f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d \longrightarrow \mathbb{R}^d \quad \text{und} \quad D : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d \longrightarrow \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}^d$$

existieren, so daß

$$f(s, x) = \lim_{t \downarrow s} \frac{1}{t-s} \mathbb{E}(X_t - X_s | X_s = x)$$

und

$$D(s, x) = \lim_{t \downarrow s} \frac{1}{t-s} \mathbb{E}((X_t - X_s)^2 | X_s = x)$$

gilt, wird *Diffusionsprozeß* genannt. Die genaue Definition ist etwas schwächer und technischer, siehe [Arn73]. Die Bedingung 3.4 schließt große Veränderungen in kurzer Zeit aus. Die Funktion $f(t, x)$ heißt *Driftvektor* und beschreibt die zu erwartende Änderung von $X_t - X_s$ unter der Voraussetzung $X_s = x$. Die Funktion $D(t, x) = (d_{ij})$ heißt *Diffusionsmatrix* oder -koeffizient und beschreibt die zu erwartende Fluktuation des Prozesses $(X_t - x) - f(s, x)(t - s)$.

Die wesentliche Eigenschaft eines Diffusionsprozesses ist, daß unter geeigneten Bedingungen seine Übergangsdichte durch Drift und Diffusionsmatrix bereits eindeutig bestimmt ist. Diese kann mittels der Fokker-Planck-Gleichung berechnet werden.

Satz 3.1.6 (Fokker-Planck-Gleichung) Der Diffusionsprozeß X_t besitze eine Übergangsdichte $p(t, y | s, x)$ und die partiellen Ableitungen

$$\frac{\partial p}{\partial t}, \quad \frac{\partial(f_i p)}{\partial y_i}, \quad \frac{\partial^2(d_{ij} p)}{\partial y_i \partial y_j}, \quad i, j = 1, \dots, d$$

existierten als stetige Funktionen.

Dann ist die Übergangsdichte durch die Drift $f(t, y)$ und die Diffusion $D(t, y) = (d_{ij})$ eindeutig bestimmt, und für festes (s, x) ist $p(t, y | s, x)$ eine Fundamentallösung der Kolmogorov-Vorwärts- oder auch *Fokker-Planck-Gleichung*

$$\frac{\partial p}{\partial t} = - \sum_{i=1}^d \frac{\partial(f_i p)}{\partial y_i} + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^d \sum_{j=1}^d \frac{\partial^2(d_{ij} p)}{\partial y_i \partial y_j}. \quad (3.5)$$

Die Gleichung 3.5 ist eine (parabolische) partielle Differentialgleichung zweiter Ordnung. Deren Lösung, die noch von den zu bestimmenden Randbedingungen abhängt, ist im allgemeinen nur numerisch zu bestimmen. Die analytische Lösung eines Beispiels wird im Abschnitt 3.3 angegeben. Mehr dazu, insbesondere zu physikalischen Systemen, findet man in [Gar85] oder [Hon90].

Wiener Prozeß und weißes Rauschen

Von fundamentaler Bedeutung für die Beschreibung kontinuierlicher stochastischer Prozesse ist der Wiener-Prozeß, siehe [Arn73] oder [KS88].

3.1 Grundlagen

In diesem Abschnitt werden die Grundbegriffe aufgeführt, auf denen die Modellierung mit stochastischen Differentialgleichungen beruht. Das sind insbesondere die Markov-Prozesse, der Wiener-Prozeß und das stochastische Integral von Itô.

Definition 3.1.1 (Notationen) Mit $P[\cdot]$ wird eine Wahrscheinlichkeit, mit E oder $E[\cdot]$ der Erwartungswert einer Zufallsvariablen bezeichnet. Durch den Zusatz ' $|\cdot$ ', etwa $P\{X_1 = y | X_0 = x\}$ werden bedingte Wahrscheinlichkeiten bzw. Erwartungswerte ausgedrückt. Mit $\text{Var } X$ wird die Varianz von X , mit $\text{Kov}(X, Y)$ die Kovarianz(matrix) von X und Y bezeichnet.

Die Abkürzung f.s. (*f.s.*) steht für *fast sicher*, d.h. die so gekennzeichnete Beziehung gilt mit Wahrscheinlichkeit 1.

Eine Normalverteilung mit den Koeffizienten μ und σ^2 wird durch $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$ kenntlich gemacht, eine Gleichverteilung auf dem Intervall $[a, b]$ durch $\mathcal{U}([a, b])$.

Definition 3.1.2 (Stochastischer Prozeß) Eine Familie von Zufallsvariablen $(X_t)_{t \in I}$ für eine Indexmenge I heißt *stochastischer Prozeß*. Wenn $I = \mathbb{N}$ ist, spricht man von einem (*zeit-*)*diskreten Prozeß*, einer *Folge von Zufallsvariablen* oder einer *Zeitreihe*. Wenn $I = [t_0, T] \subset \mathbb{R}^+$ ist, ist $(X_t)_{t \in I}$ ein (*zeit-*)*stetiger Prozeß*.

Im folgenden wird für den kompletten Prozeß die abkürzende Schreibweise X_t verwandt. Damit wird gleichzeitig auch die Zufallsvariable X zum Zeitpunkt t bezeichnet. Die Bedeutung ergibt sich jeweils aus dem Zusammenhang. Die im weiteren stets verwandte Notation X_t , mit der Zeitvariablen t als Index, entspricht der üblichen Schreibweise in der Wahrscheinlichkeitstheorie. Sie dient hier auch der Abgrenzung gegenüber rein deterministischen Variablen bzw. Prozessen.

Ein Ereignis $X_t(\omega)$ wird *Trajektorie*, *Pfad*, *stochastische Simulation* oder *Realisierung* genannt. Der Wert x eines Ereignisses zu einem festen Zeitpunkt t wird oft mit $X_t(\omega) = x_t$ gekennzeichnet. Die Variable ω wird im folgenden zumeist weggelassen.

Ein stochastischer Prozeß heißt (schwach) *stationär*, wenn seine ersten beiden Momente $E X_t$ sowie $\text{Kov}(X_t, X_s)$ für alle $t \in I$ existieren, die Mittelwertfunktion $E X_t$ konstant ist und die Kovarianzfunktion $\text{Kov}(X_t, X_s)$ nur von der Zeitdifferenz $(s - t)$ abhängt. Die Stationarität eines stochastischen Prozesses ist eine Zeitinvarianzeigenschaft. Sie ist vergleichbar mit der Zeitinvarianz einer autonomen Differentialgleichung, aber nicht analog zur Stationarität eines Zustandes.

Eine endliche Menge von Ereignissen wird *Stichprobe* genannt. Eine solche Stichprobe besitzt einen Mittelwert, eine (Stichproben-)Verteilung sowie eine (Stichproben-)Varianz.

Dessen charakteristisches Polynom P_3 ergibt sich aus dem charakteristischen Polynom aus Gleichung 2.46 mit

$$P_3(\lambda) = (-D - \lambda) \cdot P_2(\lambda)$$

durch Entwicklung nach dem dritten Eintrag der dritten Spalte von $\det(J(X, S, P) - \lambda Id_3)$. Zu den bereits bekannten Wurzeln von P_2 kommt also der Wert $-D < 0$ als dritter Eigenwert hinzu. \square

Viel aufwendiger wird die Stabilitätsanalyse, wenn man zusätzlich eine Inhibierung durch das gebildete Produkt einführt. Für die kontinuierliche Kultur mit Produktinhibierung, Modell 2.6.7 ist ein längerer Beweis, siehe [KW92], nötig, der auf das Routh-Kriterium, siehe [BC85], zurückgreift.

gegeben und wird *Raum-Zeit-Ausbeute* genannt. Man kann zeigen, daß die optimale Ausbeute im stationären Zustand

$$RZA_{opt} = X^*(D_{opt}) \cdot D_{opt} = Y_{XS} \left(\sqrt{K_S + S_{in}} - \sqrt{K_S} \right)^2$$

beträgt, die sich mit der Einstellung

$$D_{opt} = \mu_{max} \left(1 - \sqrt{\frac{K_S}{K_S + S_{in}}} \right)$$

erzielen läßt, siehe auch Abbildung 2.4.

Bemerkung 2.7.11 (Bestimmung einer Kinetik) Ein wichtiges Einsatzgebiet des Chemostaten ist die experimentelle Bestimmung der spezifischen Wachstumsparameter eines Mikroorganismus. Anhand des X-D-Diagrammes kann zunächst qualitativ entschieden werden, ob überhaupt eine Abhängigkeit des Wachstums von einem bestimmten Substrat vorhanden ist. Nimmt man eine Monod-Beziehung an, so können durch diese Variation der Durchflußrate und einer Kurvenanpassung die biologischen Parameter bestimmt werden.

Die gleiche Form eines X-D-Diagramms erhält man jedoch auch dann, wenn sich das System durch das Modell 2.6.4 beschreiben läßt, da nach Bem. 2.7.8 alle Punkte auf der inhibierenden Seite der Kinetik nicht stabil sind. Die Bestimmung dieser Wachstumskinetik, siehe auch Abbildung 2.3 (rechts), ist daher im Chemostaten nur in kleinem Bereich möglich. In dieser Situation ist man auf eine Stabilisierung der Punkte im inhibierenden Bereich angewiesen. Dazu greift man häufig auf eine Regelung der Substratkonzentration (Nutristat) zurück, siehe Kapitel 7.

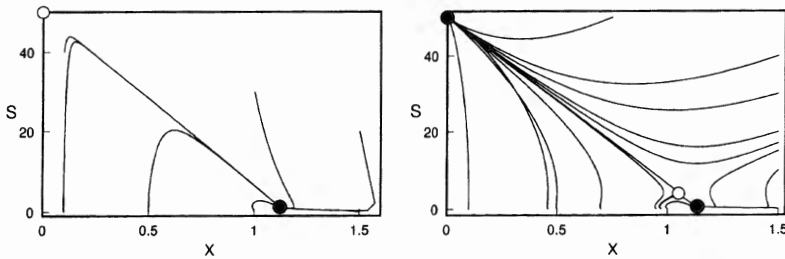


Abbildung 2.5: Phasenraumdiagramme der Modelle 2.6.3 (links) und 2.6.4 (rechts) mit stabilen stationären • und instabilen stationären ◦ Punkten.

Bemerkung 2.7.8 (Chemostat) Der Auswaschungspunkt wird auch als *trivialer* stationärer Punkt bezeichnet. Er ist global stabil, falls

$$\mu(S) < D \quad \text{für alle } S \in [0, S_{in}]. \quad (2.47)$$

Mit Hilfe einer Kurvendiskussion zeigt man, daß für das Modell 2.6.3 maximal ein nichttrivialer stationärer Punkt existiert, der dann zwangsläufig auch stabil ist, siehe Abbildung 2.3. Genauso zeigt man, daß für das Modell 2.6.4 maximal zwei nichttriviale stationäre Punkte existieren, von denen nur der mit der niedrigeren Substratkonzentration stabil ist, siehe Abbildung 2.3 und auch Abbildung 2.5.

Aufgrund der Tatsache, daß die Lage eines eventuell stabilen Punktes von leicht manipulierbaren technischen Größen abhängt, siehe Bem. 2.7.9, läßt sich dieses Gleichgewicht in gewissen Grenzen einstellen. Man spricht in dem Zusammenhang bei dieser Anordnung von einem *Chemostaten*.

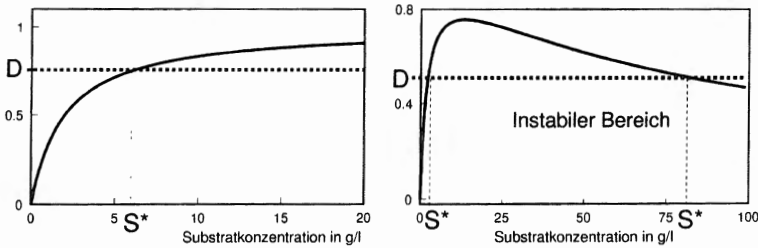


Abbildung 2.3: Stationäre Punkte S^* in einer kontinuierlichen Kultur (Chemostat, siehe Bem. 2.7.8) am Beispiel zweier Kinetiken, vgl. Abb. 2.1 links: Bei der Monod-Kinetik ist der nichttriviale stationäre Punkt global stabil, solange die Bedingung 2.47 gilt. Rechts: In Abhängigkeit von dem Vorzeichen der Steigung dieser Wachstumskinetik existiert ein Bereich (grau), in dem keine stabilen Punkte liegen können.

Bemerkung 2.7.9 (X-D-Diagramm) Für das Modell 2.6.3 gilt nach Gl. 2.43

$$D = \mu(S^*) = \mu_{max} \frac{S^*}{S^* + K_S}$$

$$\Leftrightarrow S^* = \frac{K_S D}{\mu_{max} - D}, \quad (2.48)$$

eingesetzt in Gl. 2.44 ergibt

$$X^* = Y_{SX} \left(S_{in} - \frac{K_S D}{\mu_{max} - D} \right). \quad (2.49)$$

Mit Hilfe der Eigenwerte, genauer mit der Jordan-Normalform der Jacobi-Matrix an einem stationären Punkt x^* , läßt sich das Verhalten eines autonomen dynamischen Systems in der Nähe des Fixpunktes x^* noch differenzierter beschreiben, siehe z.B. [Jet89]. Dazu werden bei zweidimensionalen Systemen Begriffe wie Sattel, Knoten, Wirbel u.a. verwandt.

Schon bei dreidimensionalen Systemen kann die Bestimmung der Eigenwerte sehr aufwendig sein. Da für eine Stabilitätsaussage nur das Vorzeichen der Realteile der Eigenwerte gebraucht wird, kann das Problem vereinfacht werden. Nützliche Dienste leisten dabei z.B. die Kriterien von Hurwitz und Routh, siehe [BC85].

Beispiele

Hier wird beispielhaft das Stabilitätsverhalten von Modellen zur Beschreibung einer kontinuierlichen Kultur untersucht. Dabei tauchen auch Aspekte und Begriffe auf, die bei Simulationen in mehreren Kapiteln eine Rolle spielen.

Satz 2.7.7 (Stabilität einer kontinuierlichen Kultur) Für eine kontinuierliche Kultur,

$$\begin{aligned}\dot{X} &= (\mu(S) - D) \cdot X \\ \dot{S} &= (S_{in} - S) \cdot D - Y_{SX} \cdot \mu(S) \cdot X\end{aligned}$$

mit den Konstanten $S_{in}, D, Y_{SX} > 0$ sowie mit den Wertebereichen $\mu(S) > 0$ für $0 < S \leq S_{in}$ gilt:

- a) Der Auswaschungspunkt $(X^*, S^*) = (0, S_{in})$ ist stationär und überdies stabil, falls

$$D > \mu(S_{in}) \quad (2.42)$$

- b) Alle Punkte mit

$$\mu(S^*) = D \quad (2.43)$$

$$\text{und } X^* = Y_{SX}(S_{in} - S^*) \quad (2.44)$$

sind stationär und überdies stabil, falls

$$\mu'(S^*) := \frac{\partial \mu}{\partial S}(S^*) > 0. \quad (2.45)$$

Lineare Modelle

Das folgende Modell ist eine der Varianten, die zur Konfiguration des Kalman-Filters bei den Simulations-Studien in Kapitel 8 zugrunde liegen.

Modell 2.6.8 (Lineares Wachstumsmodell)

$$\dot{X} = \mu(t) \cdot X - \frac{F}{V} \cdot X$$

Hierbei wird $\mu(t)$ als eine langsam veränderliche zeitabhängige Größe angesehen.

Modell 2.6.9 (Lineares Substratflußmodell)

$$\dot{S} = \frac{(F_{in} \cdot S_{in} - F_{out} \cdot S)}{V} - R(t)$$

Der Ausdruck $R(t)$ bezeichnet den mit der Zeit langsam veränderlichen Verbrauch von Substrat durch die Biomasse.

Dieses Modell ist die Grundlage für eine Anwendung des Minimal-Varianz-Reglers, siehe auch Kapitel 7.

2.7 Stabilität dynamischer Systeme

Auch wenn explizite Lösungen einer Differentialgleichung nicht verfügbar sind, so kann doch durch die Untersuchung der Stabilität eines Systems einiges über den qualitativen Verlauf einer Lösung ausgesagt werden.

Grundlagen

Die grundlegenden Methoden zur qualitativen Analyse deterministischer Systeme findet man z.B. in [Wil70] oder [BC85].

Definition 2.7.1 (Stationarität) Ein Zustand x^* , der bei einer autonomen Differentialgleichung die Bedingung

$$f(x^*) = 0$$

erfüllt, wird *stationärer Punkt* (Zustand) genannt.

Üblich sind auch Bezeichnungen wie Gleichgewichtszustand, Ruhelage, Fixpunkt oder (*engl.*) steady state.

Das Gleichsetzen von 2.34 und 2.36 ergibt schließlich die *exponentielle* Fütterungsstrategie

$$F(t) = \frac{\mu Y_{SX} X_0 V_0}{S_{in} - S_c} \exp(\mu(t - t_0)) \quad (2.37)$$

für die entsprechenden Anfangswerte. Die Substratkonzentration S_c ist über die Wachstumskinetik abhängig von der Vorgabe für μ .

Modell 2.6.2 (Fed-Batch-Fermentation mit Sauerstoffdynamik) Eine Erweiterung des Modells 2.6.1 erhält man durch die Miteinbeziehung der Sauerstoffversorgung:

$$\begin{aligned} \dot{X} &= \mu(S, O) \cdot X - \frac{F}{V} \cdot X \\ \dot{S} &= -Y_{SX} \cdot \mu(S, O) \cdot S + \frac{F}{V} \cdot (S_{in} - S) \\ \dot{V} &= F \\ \dot{O} &= -Y_{OX} \cdot \mu(S, O) \cdot X + (O_{max} - O) \cdot k_{la} \\ \mu(S, O) &= \mu_{max} \frac{S}{S + K_S} \frac{O}{k_O + O} \end{aligned}$$

Diese Kombination von Prozessen mit einer ganz unterschiedlichen zeitlichen Dynamik führt auf ein System, daß bei der Behandlung mit numerischen Algorithmen ein *steifes* Verhalten aufweist. Allerdings reichen die zur Verfügung stehenden Integratoren für eine Simulation aus. Implizite Differentialgleichungslöser werden nicht benötigt, siehe auch [WA86].

Dieses Modell ist die Grundlage für Simulationsstudien zur Auslegung einer Sauerstoffregelung, siehe Abschnitt 12.1 und auch [KW].

Modell 2.6.3 (Kontinuierliche Kultur mit Monod-Kinetik) Ein einfaches Modell für eine kontinuierliche Kultur mit der Beschreibung von Biomasse- und Substratkonzentration ist durch

$$\dot{X} = (\mu(S) - D) \cdot X \quad (2.38)$$

$$\dot{S} = (S_{in} - S) \cdot D - Y_{SX} \cdot \mu(S) \cdot X \quad (2.39)$$

mit der Monod-Kinetik

$$\mu(S) = \mu_{max} \frac{S}{S + K_S}$$

gegeben. Es dient vor allem als Beispielmodell für Stabilitätsbetrachtungen in den Abschnitten 2.7 und 9.1 sowie als Grundlage für Simulationen in den Kapiteln 9 und 11.

Da die Löslichkeit dieses Gases im Wasser relativ gering ist, ist eine ausreichende Sauerstoffversorgung ein wichtiger Faktor. Die Sauerstoffkonzentration in der Kulturflüssigkeit wird durch eine maximal mögliche Sättigung O_{max} beschränkt.

Der Eintrag des Sauerstoffs in die flüssige Phase wird durch den sogenannten $k_L a$ -Wert mit der Einheit $1/h$ beschrieben. Diese Größe hängt im wesentlichen von der technischen Realisierung der Sauerstoffversorgung ab. Typische Werte liegen zwischen 8 und 1000, siehe [Del87]. Damit wird der technische Anteil der Sauerstoffdynamik durch

$$f_{tec}^O = k_L a (O_{max} - O) \quad (2.26)$$

beschrieben.

Viele Bioreaktoren lassen in bestimmten Grenzen eine Variation der Sauerstoffversorgung zu. Oft geschieht das durch einen Rührer, der das eingetragene Gas im Fermenter verteilt. In diesem Fall hängt der $k_L a$ -Wert von der Drehzahl N des Rührers ab. Experimentell läßt sich oft der Zusammenhang

$$k_L a = c \cdot \sqrt{N} \quad (2.27)$$

zeigen, siehe [Wie90], wobei die Konstante c alle weiteren Einflüsse zusammenfaßt, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll. Die Gleichung 2.27 steht in dieser Arbeit exemplarisch für alle Arten der regelbaren Sauerstoffversorgung.

2.6 Beispiele

In diesem Abschnitt werden für eine vereinfachte Bezugnahme die für die weiteren Ausführungen relevanten Beispielsysteme aufgelistet. Sie ergeben sich durch Kombination der entsprechender Ansätze aus den Abschnitten 2.4 und 2.5 und unterscheiden sich oft nur unwesentlich voneinander.

Nichtlineare Modelle

Das folgende Modell ist für die ausführlichen Untersuchungen und umfangreichen Simulationen in den Kapiteln 8 und 10 der zentrale Ausgangspunkt.

Modell 2.6.1 (Fed-Batch-Fermentation) Die Gleichungen

$$\dot{X} = \mu(S) \cdot X - \frac{F}{V} \cdot X \quad (2.28)$$

$$\dot{S} = -Y_{SX} \cdot \mu(S) \cdot X + \frac{F}{V} \cdot (S_{in} - S) \quad (2.29)$$

von Bäckerhefe oder Penicillin.

Die Zunahme des Volumens läßt sich durch die Gleichung

$$V = \int_{t_0}^T F_{in}(\tau) d\tau$$

beschreiben. Ansonsten gilt unter der Annahme, daß sich nur Substrat im Zufluß befindet,

$$f_{tec}^X = -\frac{F_{in}}{V} \cdot X, \quad (2.19)$$

$$f_{tec}^S = \frac{F_{in}}{V} \cdot (S_{in} - S), \quad (2.20)$$

$$f_{tec}^P = -\frac{F_{in}}{V} \cdot P. \quad (2.21)$$

Der Parameter S_{in} bezeichnet die Substratkonzentration im Zulauf.

Die Gleichungen 2.19 und 2.21 beschreiben nur eine Verdünnung, denn die absoluten Mengen ändern sich durch den Substratzufluß nicht.

Für eine Regelung bietet sich hier die Zulaufmenge F_{in} an. Natürlich kann auch S_{in} variiert werden, ist aber gewöhnlich während einer Fermentation konstant.

Kontinuierliche Kultivierung

Bei der kontinuierlichen Kultivierung von Mikroorganismen wird stets die Menge an Kulturflüssigkeit abgeführt, die der zugeführten Menge an Nährflüssigkeit entspricht. Dadurch bleibt das Volumen konstant. Es gilt:

$$F_{in}(t) = F_{out}(t), V(t) = V_0 = V \implies \frac{F_{in}}{V} = \frac{F_{out}}{V} =: D,$$

wobei D die *Durchflußrate* in 1/h bezeichnet, gerade den Anteil an Flüssigkeit, der pro Stunde "ausgetauscht" wird. Der reziproke Wert $1/D$ wird (mittlere) *Verweilzeit* genannt, bezeichnet gerade die Zeit, die ein dem Fermenter zugeführtes Teilchen im (zeitlichen) Mittel im Kessel verweilt.

Mit dieser Notation gilt für das dem Fermenter zugeführte Substrat

$$f_{tec}^S = (S_{in} - S) \cdot D, \quad (2.22)$$

wobei S_{in} wiederum die Konzentration des Substrates im Zulauf bezeichnet. Für die nur abgeführten Größen gilt:

$$f_{tec}^X = -D \cdot X, \quad (2.23)$$

$$f_{tec}^P = -D \cdot P \quad (2.24)$$

Definition 3.1.7 (Wiener-Prozeß) Der auf $[0, \infty)$ definierte d -dimensionale homogene Markov-Prozeß W_t mit

$$W(0) = W_0 = 0$$

und der Übergangsdichte

$$p(t, x, y) = \begin{cases} f_{\mathcal{N}}(t, x, y) = (2\pi t)^{-\frac{d}{2}} \exp\left(-\frac{|y-x|^2}{2t}\right) & t > 0 \\ \delta_x(y) & t = 0 \end{cases}$$

heißt Wiener-Prozeß. Dabei bezeichnet t die Differenz $t - s$, siehe Definition 3.1.5 oder Satz 3.1.6, und $f_{\mathcal{N}}(t, x, y)$ die Dichte der Normalverteilung mit den Koeffizienten x und t an der Stelle y .

Der Wiener-Prozeß beschreibt in idealisierter Weise die zufällige Bewegung eines kleinen Partikels, die keiner Reibung unterliegt. Daher wird synonym für W_t auch oft der Begriff *Brownsche Bewegung* verwendet. Der Wiener-Prozeß ist der Prototyp eines "rein stochastischen" Prozesses. Seine Zuwächse sind unkorreliert, die Drift ist $f = 0$. Die Trajektorien von W_t sind extrem irregulär. Die wichtigsten Eigenschaften, siehe z.B. [Arn73] werden in dem folgenden Satz festgehalten.

Satz 3.1.8 (Eigenschaften des Wiener-Prozeß)

- Der Wiener Prozeß ist ein homogener Diffusionsprozeß mit der Drift $f = 0$ und der Diffusion $D = Id_d$. Insbesondere gilt $E W_t = 0$.
- Die einzelnen Komponenten eines d -dimensionalen Prozesses W_t sind eindimensionale, paarweise unabhängige Wiener-Prozesse.
- Für alle $0 < t_1 < t_2 \leq s_1 < s_2$ sind die Zuwächse $W_{t_2} - W_{t_1}$ und $W_{s_2} - W_{s_1}$ unabhängig und stationär.
- Es gilt in Analogie zum starken Gesetz der Großen Zahlen

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{W_t}{t} = 0.$$

- Es gilt das Gesetz vom iterierten Logarithmus,

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{W_t}{\sqrt{2t \ln \ln t}} = 1 \quad f.s. \quad \text{und} \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} \frac{W_t}{\sqrt{2t \ln \ln t}} = -1 \quad f.s. \quad (3.6)$$

Das bedeutet anschaulich, daß es für jede Realisierung von W_t einen Zeitpunkt gibt, ab dem die Grenzen $\pm \sqrt{2t \ln \ln t}$ nicht mehr überschritten aber immer wieder berührt werden, siehe auch Abbildung 3.1.

- Jede Realisierung eines eindimensionalen Wiener-Prozesses hat f.s. unendlich viele Nullstellen. Die Nullstellen besitzen einen Häufungspunkt, der bei $t = 0$ liegt.
- Jede Realisierung eines zweidimensionalen Wiener-Prozesses liegt f.s. dicht in \mathbb{R}^2
- Die Realisierungen von W_t sind f.s. von unbeschränkter Variation.

Mit dem Wiener Prozeß steht das weiße Rauschen im Zusammenhang.

Bemerkung 3.1.10 (Weißes Rauschen) Eine Folge $(w_k), k \in \mathbb{N}$, von $\mathcal{N}(0, 1)$ -verteilten Zufallsvariablen wird *diskretes weißes Rauschen* genannt. Die Spektraldichte, die Fouriertransformierte der Kovarianzfunktion, dieses diskreten (stationären) Prozesses ist überall konstant $1/2\pi$. Die Benennung "weiß" ist eine Analogie zum weißen Licht, bei dem alle Frequenzen des Farbspektrums mit gleicher Intensität eingehen.

Dieser Begriff läßt sich nicht ohne weiteres auf zeit-stetige Prozesse übertragen. Definiert man ihn als Prozeß mit konstanter Spektraldichte, so stößt man bei der Rücktransformation auf die Kovarianzfunktion

$$E w_t w_s = \delta(t - s), \quad (3.8)$$

wobei $\delta(x)$ die Diracsche Delta-Distribution bezeichnet.

Gerne wird das weiße Rauschen als zeitliche Ableitung des Wiener-Prozesses gesehen,

$$\text{" } \frac{\partial W_t}{\partial t} = w_t \text{ " } \quad \text{oder} \quad \text{" } W_t = \int_0^t w_\tau d\tau \text{ "}. \quad (3.9)$$

Da W_t jedoch nirgends differenzierbar ist, s.o., ist diese Definition so auch nicht haltbar.

Approximiert man den Wiener-Prozeß durch den differenzierbaren Ornstein-Uhlenbeck-(Orts-)Prozeß O_t , siehe Beispiel 3.2.6 und 3.3.4, so erhält man mit

$$\frac{\partial O_t}{\partial t} =: v_t$$

den Ornstein-Uhlenbeck-Geschwindigkeits-Prozeß v_t , auch *farbiges Rauschen* genannt, welches als Näherung für das weiße Rauschen angesehen werden kann. Läßt man nun die Parameter von O_t geeignet konvergieren, erhält man im Grenzwert den Wiener-Prozeß, wobei man für den Grenzwert von $E v_t v_s$ das gleiche Resultat wie in Gleichung 3.8 erhält, was die Gleichung 3.9 zwar motiviert aber nicht interpretierbar macht.

Faßt man jedoch den Wiener-Prozeß mit Hilfe der Theorie der verallgemeinerten Funktionen (=Distributionen) als *verallgemeinerten* stochastischen Prozeß auf, so ist seine Ableitung w_t ebenfalls ein verallgemeinerter stochastischer Prozeß mit den Eigenschaften

$$\begin{aligned} E w_t &= 0 \\ \text{und} \quad E w_t w_s &= \delta(t - s), \end{aligned}$$

Definition 3.1.12 (Stochastisches Itô-Integral) Für eine geeignete Klasse von Funktionen G ist der Grenzwert von 3.11 mit der Wahl der Stützstellen $\tau_i = t_{i-1}$ f.s. eindeutig bestimmt und wird *stochastisches Integral* (im Sinne von Itô) genannt.

Daneben spielt die Interpretation nach Stratonovich eine Rolle, bei der $\tau_i = (t_i + t_{i-1})/2$ gilt.

Bemerkung 3.1.13 (Integrationsbedingungen) Für eine exakte Definition des stochastischen Integrals sei auf [Arn73], [KS88], [WW90], [Hon90], [Øks92] oder [KP92] verwiesen. Dabei wird das Integral, ähnlich wie in der Lebesgue-Theorie, zunächst für geeignete Treppenfunktionen definiert, die den eigentlichen Integranden im Quadratmittel approximieren.

Zur Existenz des Integrals 3.10 werden bestimmte Bedingungen an den "geeigneten" Integranden gestellt. Die matrixwertige Funktion

$$G(s, \omega) : [t_0, T] \times \Omega \longrightarrow \mathbb{R}^{d \times m}$$

sei meßbar, *nicht vorgeifend*, siehe auch Bemerkung 3.1.3, und f.s. aus $\mathcal{L}_2([t_0, T])$, siehe [Arn73]. Für weitere Zusammenhänge wird überdies gefordert, daß

$$\int_{t_0}^t \mathbb{E} |G(\tau)|^2 d\tau < \infty \quad \text{für alle} \quad t \leq T.$$

Diese Eigenschaften werden in den folgenden Ausführungen als gegeben vorausgesetzt. Eine wichtige Eigenschaft des stochastischen Integrals ist die Martingal-Eigenschaft und die Stetigkeit seiner Pfade.

Als vereinfachende Schreibweise wird häufig das stochastische Differential verwandt.

Bemerkung 3.1.14 (Stochastisches Differential) Für geeignete Funktionen G und $f : \mathbb{R} \times \Omega \longrightarrow \mathbb{R}^d$ besitzt der stochastische Prozeß

$$X_t(\omega) = X_{t_0}(\omega) + \int_{t_0}^t f(\tau, \omega) d\tau + \int_{t_0}^t G(\tau, \omega) dW_\tau, \quad (3.12)$$

f.s. stetige Realisierungen. Für den stochastischen Prozeß $X_t - X_{t_0}$ aus Gleichung 3.12 wird die abkürzende Schreibweise

$$dX_t = f(t)dt + G(t)dW_t \quad (3.13)$$

stochastisches Differential genannt. Es gelten die formalen Produktregeln

$$dt dt = dW_t dt = dt dW_t = 0 \quad \text{und} \quad dW_t dW_t = Id_t dt.$$

Dies bezieht sich im wesentlichen auf die Gestalt des stochastischen Anteils. So ist etwa zwischen linearen stochastischen Differentialgleichung mit additivem und multiplikativem Rauschen zu unterscheiden.

Ganz entscheidende Auswirkungen kann die Annahme haben, ob der stochastische Anteil vom momentanen Systemzustand abhängig ist oder nicht.

Definition 3.2.1 (Stochastische Differentialgleichung) Die Gleichung

$$X_t = X_0 + \int_{t_0}^t f(\tau, X_\tau) d\tau + \int_{t_0}^t G(\tau, X_\tau) dW_\tau, \quad t \in [t_0, T] \quad (3.15)$$

für einen \mathbb{R}^d -wertigen Prozeß X_t mit dem stochastischen Integral 3.1.12, mit der als Anfangswert bezeichneten Zufallsvariablen $X_0 = X_{t_0}$, dem m -dimensionalen Wiener Prozeß W_t , dessen Zuwächse $W_t - W_{t_0}$ von X_0 unabhängig seien, der (geeigneten) deterministischen \mathbb{R}^d -wertigen Funktion f und der (geeigneten) deterministischen $\mathbb{R}^{d \times m}$ -wertigen Funktion G wird *stochastische Differentialgleichung (im Sinne von Itô)* oder *stochastisches Anfangswertproblem* genannt. Abkürzende Schreibweisen für 3.15 sind

$$\dot{X}_t = f(t, X_t) + G(t, X_t)w_t, \quad \text{mit } X_{t_0} = X_0, \quad t \in [t_0, T] \quad (3.16)$$

mit dem stetigen weißen Rauschen w_t oder in Differentialform

$$dX_t = f(t, X_t)dt + G(t, X_t)dW_t \quad \text{mit } X_{t_0} = X_0, \quad t \in [t_0, T]. \quad (3.17)$$

Die Funktion f wird auch als der *deterministische Anteil* oder $\dot{x} = f(t, x)$ das *korrespondierende deterministische Modell* und die Funktion G als der *stochastische Anteil* des Systems bezeichnet.

Bemerkung 3.2.2 (Stochastischer Anteil einer SDE) Falls die Funktion $G(t, x) = G(t)$ nicht von der Zustandsvariablen x sondern nur von der Zeit abhängt, spricht man von *additivem Rauschen*, ansonsten von *multiplikativem Rauschen*. Im Fall $G(t, x) \equiv 0$ liegt eine rein deterministische Differentialgleichung vor.

Wenn die Matrix G Diagonalgestalt besitzt, spricht man von *diagonalem Rauschen*. Falls $G(t, x) = G(t) \cdot x$, liegt *lineares Rauschen* vor.

Oft hat der stochastische Anteil die Form

$$G(t, x) = G_1(t) + G_2(t) \cdot x. \quad (3.18)$$

Man spricht dann von einem *absoluten* ($= G_1$) und einem *relativen* ($= G_2$) Rauschanteil.

Es sei erwähnt, daß die Art des stochastischen Einflusses bei einem in der Praxis betrachteten System in der Regel nicht bekannt ist. Die genaue Form von $G(t, x)$ ist vor allem eine Frage der Modellbildung, siehe Abschnitt 3.5.

Beispiel 3.2.6 (Ornstein-Uhlenbeck-Prozeß) Die einfachste (skalare) lineare Gleichung ist die *Langevin-Gleichung*

$$\dot{X}_t = -aX_t + bw_t \quad (3.21)$$

mit den Konstanten $a > 0, b$ und X_0 . Ihre Lösung ist der Ornstein-Uhlenbeck-Geschwindigkeits-Prozeß, siehe Beispiel 3.3.4. Er besitzt f.s stetige Realisierungen und wird auch als *farbiges Rauschen* bezeichnet. Der Prozeß

$$\dot{O}_t = X_t$$

mit dem Anfangswert O_0 besitzt f.s. differenzierbare Realisierungen und wird Ornstein-Uhlenbeck-(Orts-)Prozeß, genannt. Er beschreibt (in einer Dimension) die Brownsche Bewegung eines Teilchens, das einer gewissen Reibung unterliegt und kann als Approximation an den Wiener-Prozeß gesehen werden, siehe auch Bemerkung 3.1.10.

Definition 3.2.7 (Allgemeine lineare stochastische Differentialgleichungen)

Die Gleichung im engeren Sinne nach Definition 3.2.5 besitzt nur einen additiven Rauschanteil, siehe Bemerkung 3.2.2. Die *allgemeine* lineare stochastische Gleichung hat die Gestalt

$$\dot{X}_t = A(t)X_t + b(t) + \sum_{i=1}^m (G_i(t)X_t + g_i(t))w_{t,i}. \quad (3.22)$$

Von besonderem Interesse für die klassische Formulierung des Kalman-Filters, siehe Kapitel 6, ist jedoch die Gleichung im engeren Sinne.

Modell 3.2.8 (Lineares stochastisches Zustandsraummodell) Die weitverbreitete Beschreibung eines durch stochastische Größen (Rauschen) beeinflussten semikontinuierliches lineares dynamisches System ist

$$\begin{aligned} \dot{X} &= A(t)X_t + b(t) + Q(t)w_t & t \in [t_0, T] \\ Y(t_k) &= C(t_k)X_{t_k} + R(t_k)v_{t_k} & t_k \in [t_0, T] \end{aligned}$$

mit einem $\mathcal{N}(\cdot, \cdot)$ -verteilten Anfangswert X_0 , wobei w_t stetiges und v_t diskretes, von w unabhängiges weißes Rauschen ist. Der Term $Q \cdot w$ wird *Systemrauschen* und der Term $R \cdot v$ *Meßrauschen* genannt. Alle übrigen Notationen und Dimensionsangaben sind dem deterministischen Modell 2.2.1 entsprechend.

Satz 3.3.2 (Lösung einer linearen SDE) Für die lineare stochastische Differentialgleichung aus 3.2.5 gelten die Bedingungen des Satzes 3.3.1 und überdies $E|X_0|^2 < \infty$. Dann erfüllt der Erwartungswert $E := EX_t$ die (deterministische) Differentialgleichung

$$\dot{E} = A(t)E + b(t) \quad \text{mit} \quad E_0 = EX_0. \quad (3.23)$$

Die Kovarianzmatrix $K := E(X_t - EX_t)(X_t - EX_t)^T$ ist Lösung der (Matrix-)Differentialgleichung

$$\dot{K} = A(t)K + K(t)A^T + G(t)G^T(t) \quad \text{mit} \quad K_0 = E(X_0 - EX_0)(X_0 - EX_0)^T. \quad (3.24)$$

Man kann also bei mehreren Realisierungen einer linearen stochastischen Differentialgleichung erwarten, daß sie im Mittel der Lösung der korrespondierenden deterministischen Differentialgleichung entsprechen.

Für den Fall eines normalverteilten Anfangswertes, ist durch Satz 3.3.2 auch die Verteilung von X_t gegeben.

Satz 3.3.3 (Normalverteilte Lösung einer SDE) Die Lösung der linearen stochastischen Differentialgleichung aus Satz 3.3.2 ist genau dann ein Gaußscher Prozeß, wenn der Anfangswert X_0 normalverteilt (oder konstant) ist.

Falls alle Koeffizienten der Differentialgleichung konstant sind, ist die Lösung X_t überdies stationär, siehe Definition 3.1.2.

Beispiel 3.3.4 (Ornstein-Uhlenbeck-Prozeß) Die Lösung der Langevin-Gleichung, siehe 3.2.6, ist der Ornstein-Uhlenbeck-(Geschwindigkeits-)Prozeß

$$X_t = X_0 \exp(-at) + b \int_0^t \exp(-a(t-\tau)) dW_\tau. \quad (3.25)$$

Er ist normalverteilt mit den Koeffizienten

$$EX_t = X_0 \exp(-at)$$

und

$$\text{Var } X_t = \frac{b^2(1 - \exp(-2at))}{2a}.$$

Für den Ornstein-Uhlenbeck-(Orts-)Prozeß O_t mit der Konstanten O_0 gilt

$$EO_t = O_0 + X_0 \frac{1 - \exp(-at)}{a}$$

und

$$\text{Var } O_t = \frac{b^2}{a^2}t + \frac{b^2}{2a^3}(-3 + 4\exp(-at) - \exp(-2at)). \quad (3.26)$$

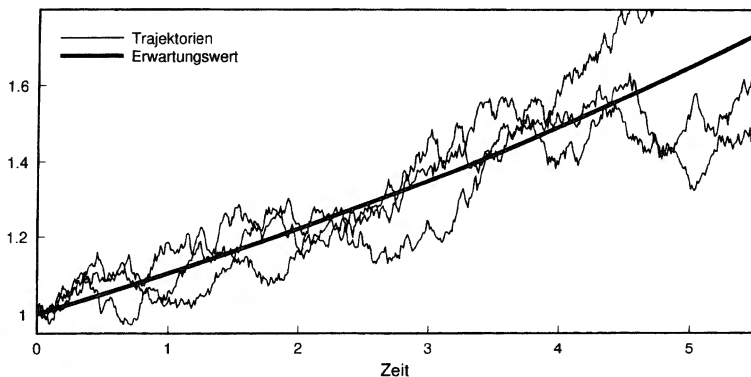


Abbildung 3.2: Einzelne Realisierungen (Trajektorien) und Erwartungswert des Prozesses nach Gleichung 3.25 mit den Parametern $a = 0.1$, $b = 0.1$ und $X_0 = 1$

Satz 3.3.7 (Markov-Prozeß und SDE) Für die stochastische Differentialgleichung nach 3.2.1 ist mit den Voraussetzungen von Satz 3.3.1 die Lösung X_t ein Markov-Prozeß. Sind überdies die Funktionen f und G stetig in t , so ist X_t ein Diffusionsprozeß mit dem Driftvektor $f(t)$ und der Diffusionsmatrix $G(t, x)G(t, x)^T$.

Somit kann die Verteilung der Lösung mit Hilfe der Fokker-Planck-Gleichung, siehe Satz 3.1.6, bestimmt werden. Generell ist damit gezeigt, daß sich Lösungen von stochastischen Differentialgleichungen und Diffusionsprozesse im wesentlichen entsprechen. Diese mächtige Eigenschaft gilt jedoch nur bei der Itô-Interpretation des stochastischen Integrals und geht z.B. bei dem Stratonovich-Kalkül verloren, siehe [Arn73]. Wenn in einer stochastischen Differentialgleichung der Wiener-Prozeß durch den differenzierbaren Ornstein-Uhlenbeck-Prozeß, siehe Beispiel 3.2.6, bzw. weißes durch farbiges Rauschen ersetzt wird, ist die Lösung kein Diffusionsprozeß mehr. Nur bei dem Itô-Ansatz erhält man also Lösungen, deren Eigenschaften mathematisch gut beschreibbar sind.

Im skalaren Fall ist z.B. unter entsprechenden Regularitätsbedingungen der Diffusionsprozeß mit der Drift f und dem Diffusionskoeffizienten D identisch mit der Differentialgleichung

$$\dot{x} = f(t, x) + \sqrt{D(t, x)}w_t.$$

Ein homogener Diffusionsprozeß ist identisch mit der entsprechenden autonomen Differentialgleichung.

Definition 3.4.2 (Stochastische Stabilität) Ein stationärer Punkt x^* wird *stochastisch stabil* genannt, wenn für jedes $\epsilon_1 > 0$ und $\epsilon_2 > 0$ ein $\delta > 0$ existiert, so daß für den bei $x = X_{t_0}$ startenden Prozeß X_t gilt:

$$\|x - x^*\| \leq \delta \quad \implies \quad P[\|X_t - x^*\| \geq \epsilon_1] \leq \epsilon_2 \quad \text{für alle } t > t_0 \quad (3.30)$$

Ansonsten ist x^* instabil.

Die Konstante ϵ_2 gibt also in etwa die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine bei x startende Trajektorie sich mindestens einmal weiter als ϵ_1 von x^* entfernt. Im rein deterministischen Fall ist $\epsilon_2 = 0$ und damit entspricht diese Definition der Definition 2.7.2 für deterministische Systeme.

Definition 3.4.3 (Stochastische asymptotische Stabilität) Ein stationärer Punkt x^* wird *stochastisch asymptotisch stabil* genannt, wenn es für jedes $\epsilon_2 > 0$ ein $\delta > 0$ gibt, so daß für den bei $x = X_{t_0}$ startenden Prozeß X_t gilt:

$$\|x - x^*\| \leq \delta \quad \implies \quad P[\lim_{t \rightarrow \infty} X_t = x^*] > 1 - \epsilon_2 \quad \text{für alle } t > t_0. \quad (3.31)$$

Hier gibt ϵ_2 die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine bei x startende Trajektorie nicht in x^* "endet". Im Fall ohne Diffusion ist wiederum $\epsilon_2 = 0$ und damit entspricht dann auch diese Definition der Definition 2.7.3 für deterministische Systeme.

Die Untersuchung dieser Stabilität stochastischer Systeme, siehe [Arn73], [KP92], basiert im wesentlichen auf der zweiten, direkten Methode von Lyapunov. Daneben gibt es die Möglichkeit, den Erwartungswert oder andere Momente der Lösung mit den Methoden aus Abschnitt 2.7 auf Stabilität zu untersuchen.

Statt auf diese Begriffe und Techniken näher einzugehen, wird hier an einem einfachen Beispiel erläutert, wie sehr eine Stabilitätsaussage von den verwendeten Begriffen abhängig sein kann.

Beispiel 3.4.4 (Stochastische Stabilität) Die Lösung X_t der linearen stochastischen Differentialgleichung

$$\dot{X}_t = aX_t + bX_t w_t \quad \text{mit} \quad X_0 = \text{const.} \quad (3.32)$$

ist

$$X_t = X_0 \exp\left(\left(a - \frac{1}{2}b^2\right)t + bW_t\right),$$

siehe Beispiel 3.3.6. Der einzige stationäre Punkt ist $x^* = 0$. Nach dem Gesetz der Großen Zahlen 3.1.8 gilt:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \left(\left(a - \frac{1}{2}b^2\right) + \frac{bW_t}{t} \right) = a - \frac{1}{2}b^2 \quad f.s.$$

Biotechnologische Prozesse weisen jedoch in der Regel eine ganz deutliche Drift auf. Daher ist der in Gleichung 3.33 angegebene Parameterbereich für die Praxis nicht relevant.

3.5 Modellierung des Systemrauschens

In der Regel ist die Struktur der stochastischen Systemeinflüsse nicht bekannt. Wenn das Meßrauschen zu vernachlässigen oder in einer geeigneten Weise zu filtern ist, kann auf Grund von Untersuchungen von Teilsystemen der stochastische Systemanteil ansatzweise beschrieben werden.

Als stochastische Systemeinflüsse könne u.a. folgende Gegebenheiten in Erwägung gezogen werden:

- Das Wachstum im Fermenter ist die Summe der Stoffwechselprozesse in vielen einzelnen Zellen, die wiederum sind das Resultat vieler Teilreaktionen. Daher sind globale biologische Parameter wie z.B. μ_{max} , Y_{SX} oder K_S aus dem Modell 2.6.3 nicht konstant, sondern variieren stochastisch.
- Auch technische Parameter wie z.B. S_{in} und D aus dem Modell 2.6.3 sind nicht konstant. Das Nährmedium ist evtl. nicht homogen, der Motor der Dosierpumpe läuft nicht gleichmäßig, oder es kommen Luftblasen in den Zulauf.
- Möglich ist eine Verunreinigung der Kulturfüssigkeit durch andere Mikroorganismen.
- Die Verteilung der Teilchen im Fermenter ist heterogen.
- Andere, nicht modellierte Fermentationsparameter, wie Temperatur oder pH-Wert schwanken. Da diese Größen oft der Kontrolle einer Regelung unterliegen, können dadurch stochastischen Störungen verstärkt werden.

Für diese und zahlreiche weitere Möglichkeiten gibt es genügend Beispiele aus der Praxis.

An einem Modell werden beispielhaft die verschiedenen Möglichkeiten aufgezeigt, die eine Modellierung mit stochastischen Differentialgleichungen bieten. Dabei wird gemäß Definition 3.2.1 stets vorausgesetzt, daß sich alle systembedingten stochastischen Einflüsse auf Wiener-Prozesse zurückführen lassen. Ein praktisches Beispiel, für das diese Annahme nicht gilt, wird in Kapitel 9 besprochen.

Als Beispiel dient das hier noch einmal wiedergegebene Modell 2.6.3.

beschreibt ein diagonales Rauschen. Erweiternd kann angenommen werden, daß zwischen den stochastischen Anteilen eine Korrelation besteht. Die Matrix

$$G = \begin{pmatrix} c_{XX} & c_{XS} \\ c_{SX} & c_{SS} \end{pmatrix}$$

hat dann keine Diagonalgestalt mehr.

Falls für den Prozeß das Vorhandensein nur einer Rauschquelle angenommen wird, etwa bei einer stochastisch schwankende Durchflußrate D , sind w_t^X und w_t^S identisch, das weiße Rauschen w_t ist nur eindimensional. Die Matrix G hat dann die reduzierte Gestalt

$$G = \begin{pmatrix} c_X \\ c_S \end{pmatrix}.$$

Falls sich die Varianzen mit der Zeit ändern, erhält man analog die Diffusionsmatrizen

$$G(t, Z_t) = G(t) = \begin{pmatrix} c_X(t) & 0 \\ 0 & c_S(t) \end{pmatrix} \quad \text{oder} \quad \begin{pmatrix} c_X(t) \\ c_S(t) \end{pmatrix}$$

oder das Entsprechende für den Fall von Korrelationen.

Multiplikatives Rauschen

Stellt man dagegen fest, daß das Rauschen durchaus von den Konzentrationen oder der Änderung der Konzentrationen abhängt, so erhält man multiplikatives Rauschen. Ist das Rauschen proportional zu den Systemzuständen, erhält man

$$G(t, Z_t) = G(X, S) = \begin{pmatrix} c_X \cdot X & 0 \\ 0 & c_S \cdot S \end{pmatrix} \quad (3.34)$$

mit den gleichen Varianten wie im additiven Fall oben. Diese modellhafte Auffassung der stochastischen Einflüsse wird *lineares Rauschen* genannt, siehe Bemerkung 3.2.2.

Wenn lineares und additives Rauschen gekoppelt auftreten, spricht man von einem relativen und einem absoluten Anteil. Von den dadurch möglich werdenden Kombinationen seien hier nur eine Variation aufgeführt.

Die Rauschanteile seien durch die Konstanten

$$C_X^{rel}, \quad C_X^{abs}, \quad C_S^{rel} \quad \text{und} \quad C_S^{abs}$$

gegeben. Je nach Modellvorstellung kann man

$$G = \begin{pmatrix} C_X^{rel} \cdot X + C_X^{abs} & 0 \\ 0 & C_S^{rel} \cdot C + C_S^{abs} \end{pmatrix} \quad \text{mit} \quad w_t = \begin{pmatrix} w_t^X \\ w_t^S \end{pmatrix} \quad (3.35)$$

$$\text{oder } G = \begin{pmatrix} C_X^{rel} \cdot X + C_X^{abs} \\ C_S^{rel} \cdot C + C_S^{abs} \end{pmatrix} \quad \text{mit } w_t = w_t^X = w_t^S$$

$$\text{oder sogar } G = \begin{pmatrix} C_X^{rel} \cdot X & 0 & 0 & 0 \\ 0 & C_X^{abs} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & C_S^{rel} \cdot C & 0 \\ 0 & 0 & 0 & C_S^{abs} \end{pmatrix} \quad \text{mit } w_t = \begin{pmatrix} w_t^{X,r} \\ w_t^{X,a} \\ w_t^{S,r} \\ w_t^{S,a} \end{pmatrix}$$

erhalten, je nachdem von wieviel "Rauschquellen" man ausgeht. Für die Simulationen in dieser Arbeit wird oft ein allgemeines Systemrauschen, wie in Gleichung 3.34 beschrieben, verwandt.

Zu nichtlinearen Ausdrücken führt die Annahme, daß das Rauschen proportional zur Änderung der Systemzustände \dot{X} und \dot{S} ist. Die stochastische Differentialgleichung kann dann die Gestalt

$$\begin{aligned} \dot{X} &= f^X + c_X \cdot f^X \cdot w_t^X \\ \dot{S} &= f^S + c_S \cdot f^S \cdot w_t^S \end{aligned}$$

haben. Man erhält

$$G(X, S) = \begin{pmatrix} c_X \cdot (\mu(S) - D)X & 0 \\ 0 & c_S \cdot ((S_{in} - S)D - Y_{SX}\mu(S)X) \end{pmatrix},$$

wobei auch hier wieder viele Variationen und Kombinationen möglich sind.

Dieser Vielzahl an Möglichkeiten, den stochastischen Anteil eines biotechnischen Systems zu beschreiben, steht, wie bereits erwähnt, die Tatsache gegenüber, daß dieser Anteil nur sehr schlecht beobachtbar ist. Ein gewählter Ansatz ist zunächst recht willkürlich, aber nach den hier gemachten Angaben begründbar und nachvollziehbar. Die Aussagekraft einer speziellen Modellierung des Systemrauschens muß vor allem durch den Vergleich von Simulationen und realen Prozessen verifiziert werden.

Spezielle Ansätze

In diesem Abschnitt werden stochastische Modelle entwickelt, die von ganz konkreten Vorstellungen über das biotechnische System ausgehen. Diese Ansätze eignen sich dafür, die Auswirkungen einer speziellen Modellannahme auf die Fermentation oder auf eine Filterung bzw. Regelung zu untersuchen.

Im folgenden wird ein stochastisch variierender Parameter in der Form

$$\theta = \theta^* + \xi_t$$

Modell 3.5.1 (Kontinuierliche Kultur mit Monod-Kinetik)

$$\dot{X} = f^X = (\mu(S) - D) \cdot X$$

$$\dot{S} = f^S = (S_{in} - S) \cdot D - Y_{SX} \cdot \mu(S) \cdot X$$

mit
$$\mu(S) = \mu_{max} \frac{S}{S + K_S}.$$

Zur stochastischen Modellierung wird in diesem Abschnitt stets auf die abkürzende Schreibweise

$$\dot{Z} = f(t, Z_t) + G(t, Z_t)w_t,$$

mit $Z_{t_0} = Z_0$ und $t_0 \leq t \leq T < \infty$, Bezug genommen, siehe Definition 3.2.1. Der Zustandsvektor Z_t ist in diesem Beispiel

$$Z_t = \begin{pmatrix} X(t) \\ S(t) \end{pmatrix}$$

zweidimensional.

Allgemeine Ansätze

Zunächst werden einige allgemeine Beschreibungen des stochastischen Anteils vorgestellt. Sie sind für den Fall geeignet, daß die Struktur der stochastischen Größen kaum bekannt ist. Oder sie werden als allgemeine Beschreibung für stochastisch variierende Inhomogenitäten verwandt. Sie werden auch zu Untersuchungen eingesetzt, bei denen die Auswirkung des stochastischen Verhaltens einer kontinuierlichen Kultur auf andere Komponenten, wie etwa Regler und Filter, betrachtet wird.

Additives Rauschen

Geht man z.B. auf Grund von Beobachtungen davon aus, daß die Größe des Rauschens nicht vom Systemzustand abhängt, erhält man additives Rauschen, siehe Bemerkung 3.2.2.

Der einfachste Ansatz ist die Addition eines weißen Rauschens mit konstanter Varianz. Man erhält

$$\dot{X} = f^X + c_X \cdot w_t^X$$

$$\dot{S} = f^S + c_S \cdot w_t^S$$

mit dem weißen Rauschen $w_t = (w_t^X, w_t^S)^T$ und positiven Konstanten c_i . Die Matrix

$$G(t, Z_t) = G = \begin{pmatrix} c_X & 0 \\ 0 & c_S \end{pmatrix}$$

Daraus folgt

$$\lim_{t \rightarrow \infty} X_t = \begin{cases} 0 & a < \frac{1}{2}b^2 \\ \infty & a > \frac{1}{2}b^2 \end{cases} .$$

Das heißt, der stationäre Punkt 0 ist für $a < \frac{1}{2}b^2$ stochastisch asymptotisch stabil. Der durch b parametrisierte Diffusionsterm hat also eine stabilisierende Wirkung.

Dagegen ist nach Satz 3.3.2 der Erwartungswert der Lösung

$$E X_t = X_0 \exp(at)$$

nur für $a < 0$ stabil, siehe auch Abbildung 3.3.

Das Beispiel 3.4.4 zeigt an einem Extremfall die Konsequenzen des Itô-Kalküls auf. Faßt man die Gleichung 3.32 im Sinne von Stratonovich auf, so ergibt sich diese Diskrepanz nicht.

Allerdings muß diese Beispiel mit Vorsicht betrachtet werden. Schon bei einfachsten Zeitreihen findet man die Tatsache, daß das pfadweise Verhalten scheinbar von der Erwartung abweicht.

Außerdem ist dieses unerwartete Stabilitätsverhalten nur in dem "relativ kleinen" Intervall

$$0 < a < \frac{1}{2}b^2 \tag{3.33}$$

gegeben. Simulationen wie in Abbildung 3.3 zeigen, daß dazu die Diffusion im Vergleich zur Drift "außerordentlich groß" sein muß. Der diffusive Charakter tritt dann derart in den Vordergrund, daß eine Drift nicht mehr erkennbar ist.

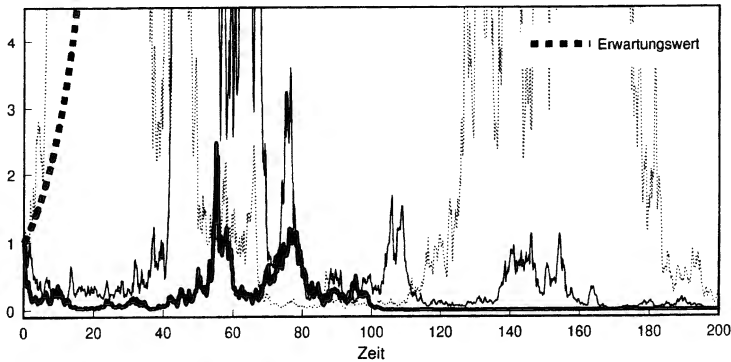


Abbildung 3.3: Drei extrem irreguläre Pfade und der Erwartungswert des stochastisch asymptotischen stabilen Prozesses aus dem Beispiel 3.4.4 mit den Parametern $a = 0.1$, $b = 0.5$ und X_0

Bemerkung 3.3.8 (Diffusionsprozeß und SDE) Auf Grund der gezeigten Beziehung in Satz 3.3.7 werden im folgenden die Begriffe *Lösung einer Differentialgleichung* und *Diffusionsprozeß* synonym verwendet.

Bemerkung 3.3.9 (Fokker-Planck-Gleichung) Im Falle einer skalaren linearen Differentialgleichung nach Definition 3.2.5 mit den entsprechend differenzierbaren Koeffizienten hat die Fokker-Planck-Gleichung für die Dichte $p(t, y)$ die Gestalt

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -(A(t)y + b(t)) \frac{\partial p}{\partial y} + \frac{G^2(t)}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial y^2}. \quad (3.28)$$

Einen normalverteilten Anfangswert vorausgesetzt, ist die Lösung von 3.28 die Dichte einer Normalverteilung, deren Parameter auch durch die gewöhnlichen Differentialgleichungen in Satz 3.3.2 gegeben sind.

Im allgemeinen lassen sich die Lösungstrajektorien nur numerisch approximieren. Methoden dazu werden im Kapitel 4 behandelt.

3.4 Stabilität von SDE

In diesem Abschnitt wird kurz auf die stochastische Stabilität eingegangen. Die Theorie orientiert sich an der deterministischen Stabilitätstheorie. Allerdings kann man durch die Verwendung des stochastischen Kalküls im Sinne von Itô bereits bei allgemeinen linearen Systemen ein Stabilitätsverhalten erhalten, daß von dem des korrespondierenden deterministischen Systems deutlich abweicht.

Über den stochastischen Anteil eines biotechnischen Systems kann in der Regel nur wenig Konkretes ausgesagt werden. Dagegen ist eine Stabilitätsanalyse bei stochastischen Differentialgleichungen, die auf der direkten Methode von Lyapunov beruht, sehr aufwendig, siehe [Arn73]. Da dieser Aufwand für eine praxisrelevante Anwendung nicht gerechtfertigt ist, wird die stochastische Stabilität nur beispielhaft betrachtet.

Bemerkung 3.4.1 (Stabilitätsvoraussetzungen) Für die auf Stabilität untersuchten Gleichungen seien die Voraussetzungen des Existenz- und Eindeutigkeitsatzes 3.3.1 gegeben. Für eine allgemeinere Betrachtung reichte die zusätzliche Forderung der Stetigkeit in t . Um den Begriff der Stationarität, siehe Definition 2.7.1, auf den stochastischen Fall zu übertragen, wird jedoch noch die Zeitinvarianz der Koeffizienten f und G vorausgesetzt. Der *stationäre Punkt* $x^* \in \mathbb{R}^d$ einer stochastischen Differentialgleichung ist durch

$$f(x^*) = 0 \quad (3.29)$$

gegeben, was der Definition 2.7.1 im deterministischen Fall entspricht. Allerdings müssen die Fälle $G(x^*) = 0$ und $G(x^*) \neq 0$ gesondert betrachtet werden, siehe [Arn73].

Für $a, b \rightarrow \infty$ mit $a/b = \text{const}$ erhält man als Grenzwert von 3.26

$$\text{Var } O_t^\infty = \frac{b^2}{a^2} t,$$

was gerade der Varianz des Prozesses $\frac{b}{a} W_t$ entspricht. Damit kann der Ornstein-Uhlenbeck-Prozess als Approximation des Wiener-Prozesses gesehen werden.

Bemerkung 3.3.5 (Lösung einer allgemeinen linearen SDE) Auch für die allgemeinen linearen Gleichungen gemäß Definition 3.2.7 können explizite Lösungen angegeben werden, die dann jedoch nicht mehr normalverteilt sind, siehe Beispiel 3.3.6. Allerdings gilt die Gleichung 3.23 für den Erwartungswert auch in diesem Fall. Auch für die Kovarianzfunktion kann eine der Gleichung 3.24 entsprechende Differentialgleichung angegeben werden, siehe [Arn73].

Beispiel 3.3.6 (Allgemeine lineare SDE) Die lineare skalare stochastische Differentialgleichung

$$\dot{X}_t = aX_t + bX_t w_t$$

mit den Konstanten X_0, a, b besitzt die Lösung

$$X_t = X_0 \exp\left(\left(a - \frac{1}{2}b^2\right)t + bW_t\right), \quad (3.27)$$

die wegen des im Exponenten eingetragenen Wiener-Prozesses offensichtlich nicht normalverteilt ist. Einzelne Pfade dieser Lösung sind mit unterschiedlicher Parametrisierung in den Abbildungen 3.3 auf Seite 56 und 4.1 auf Seite 70 dargestellt. Die Lösung erhält man entweder als Spezialfall eines entsprechenden Satzes, siehe [Arn73], oder, ähnlich wie im deterministischen Fall, mit der Itô-Formel, angewandt auf $h(x) = \ln(x)$, siehe [Øks92]. Der Erwartungswert der Lösung ist

$$E X_t = X_0 \exp(at),$$

siehe auch Abbildung 3.2, und die Varianz ist

$$\text{Var } X = X_0^2 \exp((2a + b^2)t).$$

Nicht nur für lineare Gleichungen, auch über die Lösungen des allgemeinen Problems 3.2.1 können Aussagen erzielt werden.

Es sei darauf hingewiesen, daß es sich bei dem Meßrauschen im Modell 3.2.8 nur um additives Rauschen handelt, siehe auch Bemerkung 3.2.4.

Bemerkung 3.2.9 (Stochastisches Zustandsraummodell mit Steuerungsmatrix)

Analog zum deterministischen Fall, siehe Bemerkung 2.2.2 kann auch im stochastischen Fall eine besondere Abhängigkeit des Systems von der exogenen Variablen u vorausgesetzt werden. Man erhält dann

$$\dot{X}_t = A(t)X_t + B(t)u(t) + Q(t)w_t.$$

3.3 Lösungen von SDE

Ähnlich den Existenzbedingungen im deterministischen Fall muß auch die "rechte Seite" einer stochastischen Differentialgleichung eine Lipschitz- und eine Wachstumsbedingung erfüllen.

Satz 3.3.1 (Existenz und Eindeutigkeit) Für das Anfangswertproblem 3.2.1 existiere eine Konstante K , so daß die beiden folgenden Bedingungen erfüllt sind.

- 1) (Lipschitz-Bedingung) Für alle $t \in [t_0, T]$, $x, y \in \mathbb{R}^d$ gilt

$$\|f(t, x) - f(t, y)\| + \|G(t, x) - G(t, y)\| \leq K\|x - y\|.$$

- 2) (Wachstumsbeschränkung) Für alle $t \in [t_0, T]$, $x \in \mathbb{R}^d$ gilt

$$\|f(t, x)\|^2 + \|G(t, x)\|^2 \leq K^2(1 + \|x\|^2).$$

Dann gibt es eine auf $[t_0, T]$ eindeutige Lösung X_t mit fast sicher stetigen Realisierungen.

Der Beweis ähnelt dem konstruktiven Verfahren von Picard und Lindelöf für den deterministischen Fall, siehe [Arn73].

Die beiden Bedingungen sind hinreichend und nicht notwendig, es gibt verschiedene Möglichkeiten diese noch abzuschwächen.

Für lineare stochastische Differentialgleichungen kann man analog zum deterministischen Fall mit Hilfe eines Fundamentalsystems explizite Lösungen angeben. Interessant ist hier vor allem, daß der Erwartungswert und die Kovarianz explizit angegeben werden können, bzw. als Lösung relativ einfacher, deterministischer Differentialgleichungen ausgedrückt werden können.

Berücksichtigt man bei der Modellbildung zusätzlich diskrete Beobachtungen (Messungen) der Zustandsvariablen, so erhält man:

Modell 3.2.3 (Stochastisches Zustandsraummodell) Mit den Notationen der Definition 3.2.1 beschreiben die Gleichungen

$$\begin{aligned}\dot{X}_t &= f(t, X_t) + G(t, X_t)w_t, & t \in [t_0, T] \\ Y_{t_k} &= C(t_k, X_{t_k}) + R(t, X_{t_k})v_{t_k} & t_k \in [t_0, T]\end{aligned}$$

mit X_0 ein durch stochastische Größen (Rauschen) beeinflusstes und zu den diskreten Zeitpunkten t_k beobachtetes dynamisches System, welches *semikontinuierliches stochastisches Zustandsraummodell* genannt wird. Dabei ist w_t stetiges und v_{t_k} diskretes weißes Rauschen. Der Ausdruck $G \cdot w$ wird *Systemrauschen* und der Ausdruck $R \cdot v$ *Meßrauschen* genannt. Die Funktion R , die oft als nur zeitabhängig gesehen wird, siehe [Kre80], beschreibt im skalaren Fall die Standardabweichung des Meßrauschens. Alle übrigen Notationen und Dimensionen sind den deterministischen Modellen entsprechend.

Die Wahl einer zeit-diskreten Beobachtungsgleichung entspricht den tatsächlichen Gegebenheiten in der Biotechnologie eher als eine kontinuierliche Beschreibung. Daher wird die Bezeichnung *semikontinuierlich* in dieser Arbeit häufig weggelassen.

Bemerkung 3.2.4 (Zustandsraummodell mit additivem Meßrauschen) Oft wird angenommen, daß das Meßrauschen nur aus einem additiven Anteil besteht. Die modifizierte Beobachtungsgleichung hat dann die Gestalt

$$Y(t_k) = C(t_k, X_{t_k}) + R(t)v_{t_k} \quad t_k \in [t_0, T]. \quad (3.19)$$

Lineare SDE

Analog zu den Betrachtungen im deterministischen Fall, siehe Seite 13, werden auch lineare stochastische dynamische Systeme betrachtet.

Definition 3.2.5 (Lineare stochastische Differentialgleichungen) Die Gleichung

$$\dot{X}_t = A(t)X_t + b(t) + G(t)w_t \quad (3.20)$$

mit einem m -dimensionalen weißen Rauschen, den Matrizen $A(t) \in M(\mathbb{R}, d \times d)$, $G(t) \in M(\mathbb{R}, d \times m)$ und dem d -dimensionalen Vektor $b(t)$ wird *lineare stochastische Differentialgleichung (im engeren Sinne)* genannt. Konstante Funktionen A, b, G werden *konstante Koeffizienten* genannt.

Für viele Berechnungen spielt die Itô-Formel eine zentrale Rolle.

Satz 3.1.15 (Itô-Formel) Mit der zweimal stetig differenzierbaren Funktion $h(t, x) : [t_0, T] \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^k$ besitzt die Transformation

$$Y_t = h(t, X_t)$$

des in Gleichung 3.13 beschriebenen Prozesses X_t ebenfalls ein stochastisches Differential

$$dY_t = D_t h dt + D_x h \cdot dX_t + \frac{1}{2} D_{xx} h \cdot (dX_t)^2,$$

wobei $D_t h$, $D_x h$ und $D_{xx} h$ die entsprechenden partiellen Ableitungen von h an der Stelle (t, X_t) sind. In der einfachsten Form, falls alle Dimensionen gleich 1 sind, lautet die Itô-Formel

$$Y_t - Y_s = \int_s^t \left(\frac{\partial h}{\partial t}(\tau, x) + \frac{\partial h}{\partial x}(\tau, x) f(\tau) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 h}{\partial x^2}(\tau, x) G^2(\tau) \right) d\tau + \int_s^t \frac{\partial h}{\partial x}(\tau, x) G \tau dW_\tau.$$

Der folgende Satz zeigt einen Unterschied zwischen deterministischem und stochastischem Kalkül auf.

Satz 3.1.16 (Partielle Integration) Mit der Notation

$$dX_t^i = f^i(t) dt + G^i(t) dW_t \quad i = 1, 2$$

gilt

$$X_t^1 X_t^2 = X_{t_0}^1 X_{t_0}^2 + \int_{t_0}^t X^1 dX^2 + \int_{t_0}^t X^2 dX^1 + \int_{t_0}^t G^1 G^2 d\tau. \quad (3.14)$$

Beweis: Der Ausdruck 3.14 ergibt sich direkt aus der Itô-Formel mit $h(t, x) = x_1 x_2$.

3.2 Stochastische Differentialgleichungen (SDE)

Mit den bisher eingeführten Notationen sind die zuvor motivierten Gleichungen 3.2 bzw. 3.3 interpretierbar. In diesem Abschnitt werden die wichtigsten allgemeinen Modellansätze mit stochastischen Differentialgleichungen aufgeführt. Immer wieder können dabei Parallelen zu der Vorgehensweise im deterministischen Fall gezogen werden.

Da durch die Hinzunahme eines stochastischen Anteils eine systembeschreibende Gleichung mehr Terme umfaßt als zuvor, sind auch mehr Modellansätze zu unterscheiden.

wobei $\delta(x)$ wiederum die Diracsche Delta-Distribution bezeichnet. Auf das Kalkül mit Distributionen wird hier jedoch verzichtet. Der Begriff (stetiges) weißes Rauschen wird jedoch als symbolische Notation im Zusammenhang mit stochastischen Differentialgleichungen, s.u. benutzt.

Für vektorielles weißes Rauschen wird der Zusatz d -dimensional oder vektorwertig häufig weggelassen. Die einzelnen Komponenten sind stets paarweise unabhängig.

Bemerkung 3.1.11 (Rauschen) Der Begriff "Rauschen" (*engl.* noise) stammt aus dem physikalisch-technischen Bereich und wird ganz allgemein für stochastische Größen benutzt, die ein rein deterministisches System "stören". In diesem Zusammenhang wird auch gerne von stochastischen Störeinflüssen oder dem Rauschanteil gesprochen. Damit sind in der Regel die Terme gemeint, die ein rein deterministisches Modell zu einer stochastischen Beschreibung erweitern.

Stochastische Integrale

Zum Verständnis einer stochastischen Differentialgleichung ist das Integral

$$\int_{t_0}^t G(\tau, X_\tau) dW_\tau \quad (3.10)$$

für eine deterministische, $\mathbb{R}^{d \cdot d}$ -wertige Funktion G und einen d -dimensionalen stochastischen Prozeß X_t zu definieren. Naheliegender ist es, den Ausdruck 3.10 als Grenzwert approximierender Summen

$$S_n = \sum_{i=1}^n G(\tau_i, X_{\tau_i})(W_{t_i} - W_{t_{i-1}}) \quad (3.11)$$

mit einer Zerlegung $t_0 \leq t_1 \leq \dots \leq t_n$ und den Zwischenstellen $\tau_i \in [t_{i-1}, t_i]$ zu sehen. Einfache Rechnungen zeigen nun aber, daß der Grenzwert von 3.11 im Gegensatz zu den Integralbegriffen aus der klassischen Analysis von der Wahl der Stützstellen abhängt.

Um zu einem wohldefinierten Integralbegriff zu gelangen, muß die Wahl der Zwischenwerte festgelegt werden. Dadurch erhält man für den gleichen Integranden Ergebnisse, die sich nicht nur im Wert, sondern auch in den Eigenschaften wesentlich unterscheiden können.

Der in der stochastischen Analysis wichtigste Integralbegriff ist der von Itô.

- Eine Realisierung von W_t ist an keiner Stelle differenzierbar.
- Für eine Folge Z_n von Zerlegungen des Intervalls $[0, t]$ mit der maximalen Teilintervalllänge δ_n und $\sum \delta_n < \infty$ ist die *quadratische Variation* von W_t

$$\lim_{\delta_n \rightarrow 0} \sum_j (W_{t_j} - W_{t_{j-1}})(W_{t_j} - W_{t_{j-1}})^T = t \cdot Id_d \quad f.s.$$

Insbesondere gilt für die Varianz

$$E W_t W_t^T = t. \quad (3.7)$$

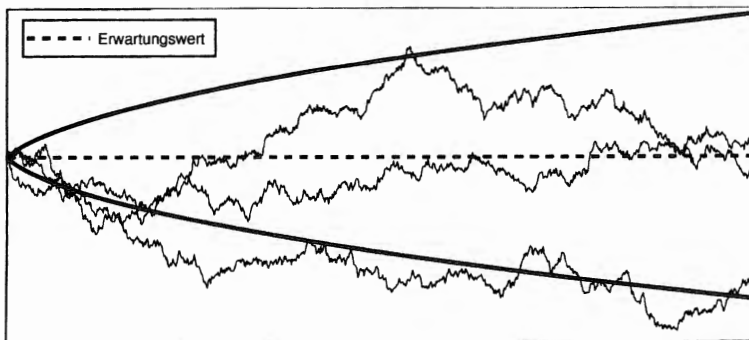
Weitere Aspekte, die einen Eindruck des besonderen Charakters des Wiener-Prozesses vermitteln, werden in der folgenden Bemerkung aufgelistet.

Bemerkung 3.1.9 (Weitere Eigenschaften des Wiener-Prozesses)

- Die Dichte eines eindimensionalen Wiener-Prozesses ist

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi t}} \exp\left(-\frac{|y|^2}{2t}\right),$$

was gerade der Dichte der Normalverteilung $\mathcal{N}(0, t)$ entspricht.



Zeit

Abbildung 3.1: Drei Pfade eines eindimensionalen Wiener-Prozesses, mit den Grenzen aus Gleichung 3.6 und der Varianz (grau), siehe Gleichung 3.7

dargestellt. Dabei ist θ^* eine Konstante und ξ_t ein stochastischer Prozeß, der sich in der Form

$$\Psi(t, Z_t) \cdot w_t$$

für eine geeignete Funktion Ψ darstellen läßt. Damit stehen für ξ_t die zuvor aufgeführten Möglichkeiten zur allgemeinen Beschreibung von Systemrauschen zur Verfügung. Zur Vereinfachung wird bei den folgenden Darstellungen immer davon ausgegangen, daß $\xi_t = w_t$ also Ψ die Einheitsmatrix ist. Im allgemeinen Fall ergibt sich der stochastische Systemanteil einfach durch die Multiplikation $G \cdot \Psi$.

Die aufgeführten speziellen Ansätze können natürlich auch wieder miteinander kombiniert werden.

Rauschen in Y_{SX}

Der Ansatz eines verrauschten Ertragskoeffizienten

$$Y_{SX}(t) = Y_{SX}^* + \xi_t$$

führt zu der stochastischen Differentialgleichung

$$\begin{aligned} \dot{X} &= (\mu(S) - D)X \\ \dot{S} &= (S_{in} - S)D - Y_{SX}\mu(S)X - \mu(S)X \cdot \xi_t. \end{aligned}$$

Die Matrix

$$G(t, X, S) = \begin{pmatrix} 0 \\ \mu(S)X \end{pmatrix}$$

ist klein und schwach besetzt, aber nichtlinear in den Zuständen.

Rauschen in D

Eine stochastisch fluktuierende Durchflußrate $D(t) = D^* + \xi_t$ kann auf einen linearen Rauschanteil führen, der durch die Matrix

$$G(t, X, S) = \begin{pmatrix} -X \\ -S \end{pmatrix}$$

beschrieben wird.

3.6 Modellierung des Meßrauschens

Im Gegensatz zum Systemrauschen ist das Meßrauschen viel einfacher bestimmbar und beschreibbar. Dieser stochastische Einfluß ist in der Regel direkt von der Art der Messung bzw. dem Meßgerät abhängig. Durch (idealerweise) konstante bzw. genau definierte Systembedingungen können Eichkurven erstellt werden, mit deren Hilfe auch die Meßfehler genau beschrieben werden können.

Basierend auf dem Modell 3.2.3 mit der Beobachtungsgleichung

$$Y(t_k) = C(t_k, X_{t_k}) + R(t, X_{t_k})v_{t_k}$$

wird hier nur auf zeit-diskretes Meßrauschen eingegangen. Es sei darauf hingewiesen, daß in diesem Unterabschnitt die Variable X_t wieder für einen allgemeinen d -dimensionalen Diffusionsprozeß steht, was den konkreten Fall, in dem X_t die Biotrockenmasse beschreibt, miteinbezieht.

Im einfachsten, nicht deterministischen Fall ist $C = X$, $R \equiv Id$ und v_{t_k} eine Folge unabhängiger, identisch verteilter Zufallsvariablen. Im "Normal"-Fall werden diese als normalverteilt mit Erwartungswert 0 angenommen.

Für bestimmte Gegebenheiten, z.B. bei der Modellierung von Filtern und Reglern, wird davon ausgegangen, daß die Beobachtungsgleichung die Gestalt

$$Y(t_k) = C(t_k)X_{t_k} + R(t_k)v_{t_k}$$

hat, siehe Modell 3.2.8. Dabei ist v_{t_k} wieder ein diskretes weißes Rauschen, siehe Bemerkung 3.1.10, und R gibt in Abhängigkeit von der Zeit dessen Standardabweichung an. Es gilt

$$E[R \cdot v] = 0.$$

Bei den Simulationen in dieser Arbeit wird allerdings zumeist ein zustandsabhängiger Meßfehler zugrunde gelegt.

Definition 3.6.1 (Reguläres Meßrauschen) Der stochastische Anteil einer Beobachtungsgleichung mit der Gestalt

$$R(t_k, X_{t_k}) \cdot v_{t_k} = (R_{rel}(t_k) \cdot X_{t_k} + R_{abs}(t_k)) \cdot v_{t_k},$$

wobei v diskretes weißes Rauschen ist, wird hier *reguläres Meßrauschen* genannt. Die Funktion R_{rel} beschreibt den *relativen Meßfehler*, die Funktion R_{abs} den *absoluten Meßfehler*.

Bemerkung 3.6.2 (Reguläres Meßrauschen) Wegen der Unabhängigkeit des System- und Meßrauschens, siehe Modell 3.2.3, gilt auch für das reguläre Meßrauschen

$$E[(R_{rel} \cdot X_{t_k} + R_{abs}) \cdot v_{t_k}] = 0.$$

Kapitel 4

Numerische Behandlung von SDE

In diesem Kapitel werden Methoden zur numerischen Lösung von stochastischen Differentialgleichungen vorgestellt. Dabei handelt es sich ausschließlich um zeit-diskrete Verfahren im ursprünglichen Zustandsraum. Sie entsprechen damit den Methoden, die in der Regel bei deterministischen Differentialgleichungen angewendet werden.

Der wesentliche Unterschied ist darin zu sehen, daß für eine Lösungs-Trajektorie eine Realisation des Wiener-Prozesses benötigt wird. Ein Wiener-Pfad wird gewöhnlich durch die wiederholte Erzeugung von geeigneten Pseudozufallszahlen approximiert. Abgesehen vom stochastischen Euler-Verfahren gelangt man allerdings zu stochastischen numerischen Verfahren nicht einfach durch eine formale Übertragung gegebener deterministischer Verfahren, siehe z.B. [CA73].

Die Frage, welchen Algorithmus man auswählt, hängt, genau wie im deterministischen Fall, zum einen von der Struktur der Differentialgleichung und der gewünschten Genauigkeit ab. Zum anderen hängt die Entscheidung für eine Methode jedoch auch davon ab, welche Art von "Lösung" gewünscht ist. Ein Verfahren, mit dem der Erwartungswert der Lösung effizient berechnet werden kann, ist nicht notwendigerweise auch für eine pfadweise Betrachtung geeignet.

Zusammenhängende Darstellungen dieses Themenbereichs findet man z.B in [Rüm82], [Str88] und in großer Ausführlichkeit vor allem in [KP92].

Eine Alternative zu den hier behandelten zeit-diskreten Verfahren, ist, wie in [Kus77] vorgeschlagen, eine Reduktion auf Markov-Ketten durch Diskretisierung des Zustandsraums. Diese Vorgehensweise hat nach [KP92] allerdings zu viele Nachteile.

Ein anderer Ansatz basiert auf einer Polygon-Interpolation einer Realisierung des Wiener Prozesses. Dabei wird aus dem stochastischen Integral ein Riemann-Stieltjes-Integral, was mit den in Kapitel 2 und Anhang A beschriebenen Methoden behandelt werden kann. Dies führt im Grenzübergang jedoch zu einer Lösung der formal gleichen Stratonovich-Differentialgleichung, siehe [Arn73].

Sobald der stochastische Anteil einer SDE verschwindet, d.h. $G \equiv 0$ in Definition 3.2.1, entspricht das starke Konvergenzkriterium 4.2 der Konvergenz bzw. Ordnung einer deterministischen Differentialgleichung, siehe Definition A.0.1.

Gelegentlich wird als pfadweises Konvergenzkriterium auch die stärkere Konvergenz im quadratischen Mittel verwandt, siehe [Str88]. Dieses Kriterium entspricht bei $G \equiv 0$ jedoch nicht mehr dem deterministischen Kriterium.

Ist man dagegen hauptsächlich an den Momenten, Wahrscheinlichkeiten oder anderen Funktionalen der Lösung interessiert, ist die Betrachtung der *schwachen Konvergenz* von Bedeutung. Das ist zum Beispiel der Fall, wenn man die Auswirkung einer ganz bestimmten Modellannahme oder einer Parametrisierung quantifizieren will, um eine Vergleichbarkeit herzustellen.

Definition 4.1.3 (Schwache Konvergenz) Die numerische Approximation Y_t konvergiert *schwach* im ersten bzw. zweiten Moment auf $[t_0, T]$ gegen den Diffusionsprozeß X_t , wenn

$$\begin{aligned} \lim_{\delta_N \downarrow 0} |\mathbb{E} X_T - \mathbb{E} Y_N| &= 0 & (4.3) \\ \text{bzw.} \quad \lim_{\delta_N \downarrow 0} |\mathbb{E} X_T^2 - \mathbb{E} Y_N^2| &= 0. \end{aligned}$$

Die Approximation Y_t konvergiert schwach mit der Ordnung $\beta \in \mathbb{R}_0^+$, wenn es positive Konstanten K, δ_0 gibt, so daß

$$|\mathbb{E} X_T^i - \mathbb{E} Y_N^i| \leq K \delta_N^\beta \quad i = 1, 2$$

für jede Diskretisierung Z_N mit $\delta_N \in (0, \delta_0)$ gilt.

Das schwache Konvergenzkriterium 4.3 entspricht ebenfalls dem im deterministischen Fall, wenn der stochastische Anteil der SDE verschwindet, siehe Def. A.0.1.

Analog zum deterministischen Fall gibt es auch bei numerischen Verfahren zur Lösung einer stochastischen Differentialgleichung *Konsistenz*begriffe. Die Konsistenz ist auch im stochastischen Fall eine notwendige Eigenschaft eines Approximationsverfahrens.

Das Kriterium der *starken Konsistenz* stimmt im Falle $G \equiv 0$ mit der deterministischen Definition überein, siehe [KP92]. Unter leichten Regularitätsbedingungen, ähnlich denen zu Satz 3.3.1, folgt aus der starken Konsistenz auch die starke Konvergenz, siehe [KP92]. Ähnliches gilt für die schwache Konsistenz.

Genau wie im deterministischen Fall hängt die Güte einer Approximation an einen Diffusionsprozeß auch von dem Einfluß der Anfangs- und Rundungsfehler ab. Die Begriffe *Steifheit* und *Stabilität* lassen sich auf stochastischen Differentialgleichungen bzw. deren numerische Lösungsverfahren übertragen, siehe [KP92].

4.3 Approximationsverfahren

In diesem Abschnitt werden einige Algorithmen zur numerischen Approximation eines Diffusionspfades aufgeführt. Dabei wird vor allem das Euler-Verfahren betrachtet, welches am einfachsten zu implementieren ist und für die in dieser Arbeit behandelten Aufgaben zufriedenstellende Ergebnisse liefert.

Die Beschreibung sämtlicher Verfahren basiert auf den in Definition 3.2.1, siehe Seite 47, aufgeführten Notationen, wie etwa

$$\dot{X} = f(t, X_t) + G(t, X_t)w_t, \quad \text{mit } X_{t_0} = X_0, \quad t_0 \leq t \leq T < \infty \quad (4.4)$$

für eine stochastische Differentialgleichung. Die Begriffe *Lösung der Differentialgleichung* 4.4 und *Diffusionsprozeß* mit der in Gleichung 4.4 gegebenen Drift $f(t, X_t)$ und der Diffusionsmatrix $G(t, X_t)G^T(t, X_t)$ werden hier synonym verwendet, siehe Bemerkung 3.3.8. Zusätzlich werden zuweilen die abkürzenden Schreibweisen

$$\begin{aligned} Y_k &:= Y_{t_k} \\ \Delta_k &:= t_{k+1} - t_k \\ \Delta W_k &:= W_{t_{k+1}} - W_{t_k} \end{aligned}$$

verwandt.

Alle hier zusammengestellten Verfahren liefern an zeitdiskreten Punkten t_k Approximationen Y_{t_k} an eine Realisierung des Prozesses X_t . Zwar kann der Prozeß X_t im Falle pfadweiser Konvergenz durch eine Verkleinerung der Schrittweiten theoretisch beliebig genau angenähert werden, praktisch ist jedoch die extreme Irregularität eines solchen stetigen stochastischen Prozesses nicht nachzustellen.

Euler-Verfahren

Algorithmus 4.3.1 (Euler-Verfahren) Sei X_t eine Lösung des Anfangswertproblems 3.2.1 und Z_N eine Zerlegung von $[t_0, T]$. Ein Schritt des *Euler-Maruyama-Verfahrens* Y_t ist durch

$$Y_{t_{k+1}} = Y_k + f(t_k, Y_k)(t_{k+1} - t_k) + G(t_k, Y_k)(W_{t_{k+1}} - W_{t_k}) \quad (4.5)$$

gegeben. Realisierungen der Zufallsvariablen $W_{t_{k+1}} - W_{t_k}$ werden durch weißes Rauschen mit der Varianz $t_{k+1} - t_k$ erzeugt. Eine kürzere Schreibweise für 4.5 ist

$$Y_{k+1} = Y_k + f(Y_k)\Delta_k + G(Y_k)\Delta W_k. \quad (4.6)$$

Sobald die Diffusion $GG^T \equiv 0$ ist, entspricht das Euler-Maruyama-Verfahren genau dem deterministischen Euler-Verfahren, siehe Algorithmus A.0.4 auf Seite 190.

aus der $\mathcal{U}([0, 1])$ -verteilten Variablen u gewonnen wird. Dies führt nach [Str88] zu einer Reduzierung des Rechenaufwands auf 15%. Die Differenz $u - \frac{1}{2}$ hat eine Zentrierung von \tilde{u} um den Nullpunkt zur Folge, der Faktor $\sqrt{12}$ ergibt sich aus der Varianz von u , die gerade $1/12$ beträgt.

Milstein-Verfahren

Ein Verfahren, das ein etwas besseres Konvergenzverhalten zeigt als das Euler-Verfahren, ist das Milstein-Verfahren, was allerdings bereits so aufwendig ist, daß man Vereinfachungen für spezielle Klassen von stochastischen Differentialgleichungen sucht.

Algorithmus 4.3.5 (Milstein-Verfahren) Ein Schritt des Milstein-Verfahrens für eine 1-dimensionale stochastische Differentialgleichung ist durch

$$Y_{k+1} = Y_k + f(Y_k)\Delta_k + G(Y_k)\Delta W_k + \frac{1}{2}G(Y_k)\frac{\partial G}{\partial x}(Y_k)((\Delta W_k)^2 - \Delta_k) \quad (4.7)$$

gegeben, wobei ΔW_k Realisierungen des 1-dimensionalen Rauschens mit der Varianz Δ_k sind.

Ein Schritt des Milstein-Verfahrens für eine d-dimensionale SDE mit diagonalem Rauschanteil, siehe Bem. 3.2.2, ist für die i -te Systemkomponente durch

$$Y_{k+1}^i = Y_k^i + f^i(Y_k)\Delta_k + G^{ii}(Y_k)\Delta W_k^i + \frac{1}{2}G^{ii}(Y_k)\frac{\partial G^{ii}}{\partial x^i}(Y_k)((\Delta W_k^i)^2 - \Delta_k)$$

gegeben.

Falls nur additives Rauschen vorliegt, siehe Bem. 3.2.2, stimmt das Milstein-Verfahren mit dem Euler-Verfahren überein, was z.B. in der Gleichung 4.3.5 direkt an dem Wegfall der partiellen Ableitungen ersichtlich ist.

Im nicht-additiven Fall sind stochastische Mehrfachintegrale zu approximieren, siehe [KP92]. Dieses wird hier nicht dargestellt, der Aufwand einer Implementation ist durch die gegebenen Probleme nicht gerechtfertigt.

Satz 4.3.6 (Konvergenz des Milstein-Verfahrens) Das Milstein-Verfahren ist stark konsistent und konvergiert pfadweise mit der Konvergenzordnung 1, siehe [KP92].

Die starke Konvergenzordnung 1 motiviert die Aussage, das Milstein-Verfahren sei die eigentliche stochastische Variante des deterministischen Euler-Verfahrens.

Weitere Verfahren

Durch eine (stochastische) starke Taylor-Entwicklung des Prozesses, erhält man Verfahren einer gewünschten Konvergenzordnung. Das Euler- und das Milstein-Verfahren sind dafür die einfachsten Beispiele. In [KP92] findet man Verfahren bis zur Ordnung 2 und Aussagen zu Taylor-Verfahren allgemeiner Art. Diese Verfahren haben genau wie ihre deterministischen Entsprechungen den praktischen Nachteil, das entsprechend hohe Ableitungen berechnet werden müssen.

Vergleichbar mit den Runge-Kutta-Verfahren werden ableitungsfreie, sogenannte explizite Verfahren entwickelt. Das Verfahren von Platen, s.o., ist hierfür ein Beispiel. Dabei handelt es sich jedoch nicht um formale stochastische Varianten bekannter Runge-Kutta-Verfahren. Ein solches Vorgehen führt in der Regel zu nicht konsistenten Verfahren, wie das stochastische Heun-Verfahren zeigt.

Weitere Algorithmen wie Mehrschrittverfahren oder implizite Verfahren zur Behandlung steifer Probleme findet man in [KP92].

Ist man nur an einer schwachen Konvergenz interessiert und wünscht eine Konvergenzordnung, die höher als die des Euler-Verfahrens ist, geht man von der (stochastischen) schwachen Taylor-Entwicklung des Prozesses aus. Auch hierbei lassen sich Taylor-Verfahren, explizite und implizite Verfahren beliebiger Ordnung entwickeln, siehe [KP92].

Kapitel 5

Statistische Auswertung

Mit den bisher besprochenen Methoden ist es nun möglich, für eine große Problemklasse die Lösung einer stochastischen Differentialgleichung numerisch zu bestimmen. Dies geschieht bei der Simulation einzelner Pfade, wodurch bereits ein qualitativer Eindruck des stochastischen Systemverhaltens gewonnen werden kann. Einzelner Realisierungen bedient man sich z.B. wenn die Wirkungsweise eines Reglers oder Filters veranschaulicht oder deren Parametrisierung verbessert werden soll.

In anderen Fällen interessiert man sich eher für die Verteilung oder einige Momente der Lösung. Dies ist z.B. der Fall, wenn Lösungsverfahren oder die Auswirkungen unterschiedlicher Modellansätze miteinander verglichen werden sollen.

Die Dichte einer Verteilung kann durch die Lösung der Fokker-Planck-Gleichung bestimmt werden, siehe Satz 3.1.6 und 3.3.7. Jedoch ist die Lösung dieser partiellen Differentialgleichung nur in einigen Spezialfällen explizit verfügbar, siehe Bemerkung 3.3.8. Der Aufwand einer numerischen Lösung der Fokker-Planck-Gleichung ist in der Regel nicht gerechtfertigt.

In diesem Abschnitt werden einige Möglichkeiten zur statistischen Beschreibung des Lösungsverhaltens aufgeführt. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der empirischen Bestimmung von Konfidenzintervallen für die Lösungstrajektorien.

5.1 Schätzung des globalen Diskretisierungsfehlers

Zur empirischen Bestimmung der starken Konvergenz der numerischen Approximation Y_t an die Lösung X_t einer eindimensionalen stochastischen Differentialgleichung muß der Ausdruck

$$\epsilon = E(|X_T - Y_N|) \tag{5.1}$$

am Ende des Integrationsintervalls $[t_0, T]$, der auch als absoluter Fehler bezeichnet wird, berechnet werden, siehe Gleichung 4.2. Falls man die explizite Form der Lösung X_t kennt,

erwartungstreue (unverzerrte) Schätzungen für

$$E[X_t] \quad \text{bzw.} \quad E[X_t^2 - E[X_t]^2], \quad (5.8)$$

siehe [Fis73]. Für den Schätzer m_t kann ebenso wie in Gleichung 5.5 ein Konfidenzintervall angegeben werden.

Der Schätzer m_t kann speichersparend rekursiv berechnet werden, für s_t^2 müssen hingegen alle Realisationen gespeichert werden. In dieser Arbeit werden die Erwartungswerte grundsätzlich über die Mittelwerte nach Gleichung 5.6 geschätzt. Auf eine Möglichkeit, mit deutlich kleinerem Speicherbedarf die Varianz zu schätzen, wird in der Bemerkung 5.4.6 hingewiesen.

Erwartungswert und Varianz reichen bei einer normalverteilten Lösung bereits zur vollständigen Beschreibung der Verteilung aus. Bei schiefen Verteilungen sind diese beiden Momente u.U. wenig aussagekräftig. Statistische Beschreibungen durch Zentralwert oder Median können manchmal sehr hilfreich sein. Ein Beispiel für einen einfachen Zustandsschätzer, der auf der Schätzung des Medians beruht, ist in Abschnitt 6.5 zu finden.

5.3 Konfidenzgebiete

Interessiert man sich für die Verteilung der Lösung zu einem bestimmten Zeitpunkt oder um einen stabilen Punkt herum, so kann dies durch die Angabe von Konfidenzgebieten geschehen.

Definition 5.3.1 (Konfidenzgebiete) Für einen Markov-Prozeß X_t ist ein *Zeit-Konfidenzgebiet* $K_\alpha(t) \subset \mathbb{R}^d$, $t \in [t_0, T]$, zum Niveau $\alpha \in [0, 1]$ eine Menge mit der Eigenschaft

$$P[X_t = x \in K_\alpha(t)] = 1 - \alpha. \quad (5.9)$$

Ein *Zeit-Intervall-Konfidenzgebiet* $K_\alpha(I) \subset \mathbb{R}^d$, $T \subset [t_0, T]$, zum Niveau $\alpha \in [0, 1]$ ist eine Menge mit der Eigenschaft

$$P[X_t = x \in K_\alpha(I)] = 1 - \alpha. \quad (5.10)$$

Bei Kenntnis eines Konfidenzgebietes K_α kann man also sagen, daß sich die Trajektorie des Prozesses X_t zum Zeitpunkt t mit der Wahrscheinlichkeit $1 - \alpha$ innerhalb des Gebietes $K_\alpha(t)$ befindet, bzw. während des Zeitraums I im Mittel zu $(1 - \alpha) \cdot 100\%$ innerhalb des Gebietes $K_\alpha(I)$ befindet. Diese Definition läßt sich leicht auf andere stochastische Prozesse erweitern.

Falls die Lösung (μ, Σ) -normalverteilt ist, können mit Hilfe der Kovarianzmatrix Σ Konfidenzgebiete zu jedem Niveau konstruiert werden, siehe [FH84]. Die symmetrische Matrix Σ beschreibt einen Ellipsoiden (in der Ebene also eine Ellipse) um den Mittelpunkt μ , siehe auch Visualisierung in [Wie90].

Dafür ist allerdings der Speicheraufwand recht groß. Möchte man für einen eindimensionalen Prozeß an zehn Zeitpunkten auf der Basis von 1000 Simulationen die Konfidenzintervalle berechnen, müssen bereits 10000 Zahlen gespeichert werden. Außerdem muß die Funktion $t_{1-\alpha, M-1}$, siehe Gleichung 5.5, berechnet werden bzw. tabelliert vorliegen.

Darüber hinaus ist die Lösung einer stochastischen Differentialgleichung im allgemeinen nicht normalverteilt, was gravierende Konsequenzen für die zuletzt beschriebene Berechnung der Konfidenzintervalle haben kann.

Eine effiziente Methode zur Approximation des symmetrischen Konfidenzintervalls wird im folgenden Algorithmus beschrieben.

Algorithmus 5.4.2 (Symmetrisches Konfidenzintervall) Sei N der Stichprobenumfang und α das Konfidenzniveau. Sei M die ganze Zahl, für die $\alpha N \leq M \leq \alpha N + 1$ gilt. Damit gibt M die erwartete "Anzahl der Punkte außerhalb" des Konfidenzintervalls an. Zur Vereinfachung der Darstellung sei angenommen, daß M gerade ist. Seien x^1, \dots, x^N die N Realisierungen des Markov-Prozesses X_t zum Zeitpunkt t .

Nach der k ten Simulation, $k \geq M + 2$, seien die $M + 2$ der Größe nach sortierten Werte

$$x_1^k \leq \dots \leq x_{\frac{M}{2}}^k \leq x_{\frac{M}{2}+1}^k =: a^k \leq b^k := x_{\frac{M}{2}+2}^k \leq \dots \leq x_{M+2}^k \quad (5.11)$$

gespeichert. Falls für die neue Realisierung $x^{k+1} \in [a^k, b^k]$ gilt, ist die geordnete Folge der $(k+1)$ ten Iteration mit der k ten Iteration aus Gleichung 5.11 identisch. Falls $x^{k+1} < a^k$ gilt, ist $b^{k+1} = b^k$, und die untere Intervallgrenze a^{k+1} muß neu bestimmt werden. Dann ist

$$a^{k+1} := \max\{x_{\frac{M}{2}}^k, x^{k+1}\}.$$

Das Entsprechende gilt für den Fall $x^{k+1} > b^k$.

Die Approximation an das symmetrische Konfidenzintervall $I_{\alpha}^{sym}(X_t)$ ist schließlich durch

$$[a^N, b^N]$$

gegeben. Der Iterationsanfang ergibt sich für $k = M + 2$ aus Gleichung 5.11.

Ein Vorteil dieser in der Literatur bisher nicht beschriebenen Methode ist in dem vergleichsweise geringen Speicherplatzbedarf zu sehen. Bei einem Konfidenzniveau von 0.1 müssen statt der oben genannten 10.000 nur 1.000 Werte gespeichert werden. Ein Nachteil liegt darin, daß auf Grund der gespeicherten Werte im Nachhinein nur noch größere Konfidenzintervalle, für ein Niveau kleiner als das vorgewählte Niveau α , berechnet werden können.

Der Hauptvorteil ist jedoch darin zu sehen, daß diese Approximation für eine *beliebige* Verteilung der Lösung eine zufriedenstellende Näherung darstellt. Eine Aussage über die Güte dieser numerischen Approximation ist in der Bemerkung 9.2.1 auf Seite 153 zu finden.

Bei manchen Fragestellungen wird gefordert, daß ein bestimmter Wert, z.B. der Zustand des korrespondierenden deterministischen Systems innerhalb des Konfidenzintervalls liegt. Das wird in der Regel beim symmetrischen Konfidenzintervall auch zutreffen. Bei extremen, bimodalen Verteilungen ist das jedoch evtl. nicht gegeben. Will man beispielsweise die "Attraktivität" des Auswaschungspunktes beim Modell 2.6.3 untersuchen, so wird dieser Punkt bei vielen Parametrisierungen gar nicht in I_{α}^{sym} enthalten sein. Dafür bietet sich eine andere Definition des Begriffes Konfidenzintervall an.

Definition 5.4.3 (Festwert-Konfidenzintervall) Für den eindimensionalen Markov-Prozeß X_t (mit einer geeigneten Dichtefunktion) ist das *Festwert-Konfidenzintervall* zum Zeitpunkt $t \in [t_0, T]$ zum Konfidenzniveau $\alpha \in [0, 1]$ für den Wert x^* durch

$$I_{\alpha}^*(X_t) := [a, b] \subset \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad P(X_t = x \in [a, b]) = 1 - \alpha \quad \text{und} \quad |b - a| = \min$$

gegeben.

Das Intervall $I_{\alpha}^*(X_t)$ ist also das kleinste Intervall, daß im Mittel $(1 - \alpha) \cdot 100\%$ der Realisationen zum Zeitpunkt t und zugleich den Punkt x^* enthält. Für *geeignete Dichtefunktionen* ist das Konfidenzintervall $I_{\alpha}^*(X_t)$ eindeutig bestimmt. Auszuschließen sind z.B. die Dichten f , für die zum Zeitpunkt t in einer "großen" Umgebung von x^* $f' = 0$ gilt. Durch eine leichte Modifikation des Algorithmus 5.4.2 erhält man auch für dieses Intervall eine effiziente Approximation, die bisher nicht vorgeschlagen wurde.

Algorithmus 5.4.4 (Festwert-Konfidenzintervall) Mit den gleichen Notationen wie beim Algorithmus 5.4.2 seien nach der k ten Simulation M Werte nach ihrem Abstand von x^* sortiert:

$$|x_1^K - x^*| \leq \dots \leq |x_M^K - x^*|. \quad (5.12)$$

Außerdem gibt es Zahlen a^k, b^k mit

$$|a^K - x^*|, |b^K - x^*| \leq |x_1^K - x^*|.$$

Falls für die neue Realisierung $x^{k+1} \in [a^k, b^k]$ gilt, ist die $(k+1)$ te Iteration mit der k ten Iteration aus Gleichung 5.12 identisch. Andernfalls ist zwischen den vier Fällen

$$\begin{array}{llll} a^{k+1} = x_a^k, & b^{k+1} = b^k & \text{wenn} & x^{k+1} \leq x_a^k \\ a^{k+1} = x^{k+1}, & b^{k+1} = b^k & \text{wenn} & x_a^k < x^{k+1} < a^k \\ a^{k+1} = a^k, & b^{k+1} = x^{k+1} & \text{wenn} & b^k < x^{k+1} < x_b^k \\ a^{k+1} = a^k, & b^{k+1} = x_b^k & \text{wenn} & x^{k+1} \geq x_b^k \end{array}$$

Die Voraussetzung der Normalverteiltheit ist generell allerdings nicht gegeben, siehe Kapitel 3. So ist man entweder auf eine Linearisierung angewiesen oder man benutzt empirische Methoden.

Durch die Definition 5.3.1 ist jedoch ein Konfidenzgebiet nicht eindeutig bestimmt. Für eine gegebene, entsprechende "Punktwolke", wie etwa in Abbildung 9.3, können beliebig viele Konfidenzgebiete konstruiert werden. Sogar, wenn man sich auf ellipsenförmige Konfidenzgebiete beschränkt, gibt es kein eindeutiges Gebiet. Wenn man allerdings von dem Vorhandensein einer Dichte ausgeht, kann auf eindeutige Weise ein Konfidenzgebiet angegeben werden, siehe [Paz93].

Die Berechnung und Darstellung von Konfidenzgebieten bei mehr als zwei Dimensionen ist aber in der Regel sehr aufwendig. Aus diesen Gründen wird im weiteren auf die Angabe von Konfidenzgebieten verzichtet.

5.4 Konfidenzintervalle

Als die Projektion eines Konfidenzgebietes auf die Koordinatenachsen können die Konfidenzintervalle aufgefaßt werden. Ein *Konfidenzintervall* I_α zum Niveau α besitzt analog zu dem Begriff *Konfidenzgebiet* für einen eindimensionalen Markov-Prozeß X_t die Eigenschaft

$$P[X_t = x \in I_\alpha] = 1 - \alpha.$$

Damit ist jedoch das Intervall nicht eindeutig bestimmt. Erst durch eine zusätzliche Bedingung erhält man ein eindeutig bestimmtes Konfidenzintervall.

Definition 5.4.1 (Symmetrisches Konfidenzintervall) Für den eindimensionalen Markov-Prozeß X_t ist das *symmetrische Konfidenzintervall* zum Zeitpunkt $t \in [t_0, T]$ und zum Konfidenzniveau $\alpha \in [0, 1]$ durch

$$I_\alpha^{sym}(X_t) := [a, b] \subset \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad P[X_t = x < a] = P[X_t = x > b] = \frac{\alpha}{2}$$

gegeben. Durch die Symmetrieforderung, nach der die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis $x < a$ gleich der Wahrscheinlichkeit $x > b$ ist, ist das Konfidenzintervall I_α^{sym} eindeutig bestimmt.

Falls die Trajektorien normalverteilt sind, kann das symmetrische Konfidenzintervall aus den beiden Parametern berechnet werden. Müssen Erwartungswert und Varianz geschätzt werden, können Konfidenzintervalle zu jedem Niveau mit Hilfe der Student-t-Verteilung berechnet werden, vgl. Gleichung 5.5.

kann man mit Simulationen x^i der Lösung X_t sowie der Approximation y^i durch die Abschätzung

$$\hat{\epsilon} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |x_T^i - y_T^i| \quad (5.2)$$

die Güte des Lösungsverfahrens Y_t zu gegebenen Schrittweiten testen, bzw. die Verteilung von ϵ zu gegebener Schrittweite bestimmen.

Wichtig dabei ist, daß die Pfade von X_t und Y_t auf der jeweils selben Realisation des Wiener-Prozesses beruhen. Nach dem zentralen Grenzwertsatz, siehe [Shi84], konvergiert $\hat{\epsilon}$ gegen eine normalverteilte Zufallsvariable. In [KP92] wird vorgeschlagen, die Schätzung 5.2 für festes N M -mal zu wiederholen. Es wird angenommen, damit M Realisierungen

$$\hat{\epsilon}_j = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |x_T^{i,j} - y_T^{i,j}|$$

einer (annähernd) normalverteilten Variablen zu haben, deren Erwartungswert sich analog zu 5.2 mit

$$\hat{\epsilon} = \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M \epsilon_j = \frac{1}{NM} \sum_{j=1}^M \sum_{i=1}^N |x_T^{i,j} - y_T^{i,j}| \quad (5.3)$$

und deren Varianz sich mit

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{M-1} \sum_{j=1}^M (\hat{\epsilon}_j - \hat{\epsilon})^2 \quad (5.4)$$

konsistent schätzen läßt. Das Konfidenzintervall für $\hat{\epsilon}$ zum Niveau α wird durch

$$(\hat{\epsilon} - t, \hat{\epsilon} + t) \quad \text{mit} \quad t = t_{1-\alpha, M-1} \sqrt{\frac{\hat{\sigma}^2}{M}} \quad (5.5)$$

geschätzt, wobei $t_{1-\alpha, M-1}$ durch die t-Verteilung mit $M-1$ Freiheitsgraden bestimmt wird. Nach [KP92] kann $\hat{\epsilon}_j$ bereits für $N \geq 15$ als normalverteilt angesehen werden.

5.2 Erwartungswert und Varianz einer Lösung

Der oben beschriebenen empirischen Methoden kann man sich natürlich auch bedienen, wenn die exakte (eindimensionale) Lösung nicht bekannt ist. Für die N Realisationen x_t^1, \dots, x_t^N des Markov-Prozesses X_t zum Zeitpunkt t liefern die Ausdrücke

$$m_t = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_t^i \quad (5.6)$$

und

$$s_t^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_t^i - m_t)^2 \quad (5.7)$$

Verfahren von Platen

Wenn im Milstein-Verfahren die Ableitung von G durch einen Differenzenquotienten ersetzt wird, wofür eine weitere Auswertung der rechten Seite notwendig ist, erhält man z.B. das folgende, ableitungsfreie Verfahren, was ebenfalls mit Ordnung 1 stark konvergent ist.

Algorithmus 4.3.7 (Verfahren von Platen) Im 1-dimensionalen Fall ist ein Schritt durch

$$Y_{k+1} = Y_k + f(Y_k)\Delta_k + G(Y_k)\Delta W_k + \frac{1}{2\sqrt{\Delta_k}} \left(G(\tilde{Y}_k) - G(Y_k) \right) ((\Delta W_k)^2 - \Delta_k)$$

mit der zusätzlichen Auswertung

$$\tilde{Y} = Y_k + f(Y_k)\Delta_k + G(Y_k)\sqrt{\Delta_k}.$$

gegeben. Entsprechendes gilt für den allgemeinen Fall.

Heun-Verfahren

Als ein einfaches Runge-Kutta-Verfahren kann das deterministische Heun-Verfahren angesehen werden, siehe Seite 190. Die formale stochastische Variante des Heun-Verfahrens ist ein Beispiel dafür, daß numerische Approximationen zur Lösung von stochastischen Differentialgleichungen sich nicht einfach von deterministischen Algorithmen ableiten lassen.

Algorithmus 4.3.8 (Heun-Verfahren) Das stochastische Heun-Verfahren ist durch

$$Y_{k+1} = Y_k + \frac{1}{2} \left(f(Y_k)\Delta_k + G(Y_k)\Delta W_k + f(\tilde{Y})\Delta_k + G(\tilde{Y})\Delta W_k \right)$$

mit

$$\tilde{Y} = Y_k + f(Y_k)\Delta_k + G(Y_k)\Delta W_k.$$

gegeben.

Dieses Verfahren ist für $G \not\equiv 0$ nicht stark konsistent, siehe [KP92] und daher für eine pfadweise Betrachtung nicht geeignet. Dagegen ist es aber mit der Ordnung 2 schwach konvergent, allerdings nur bei einem additiven Rauschanteil, siehe [Hon90].

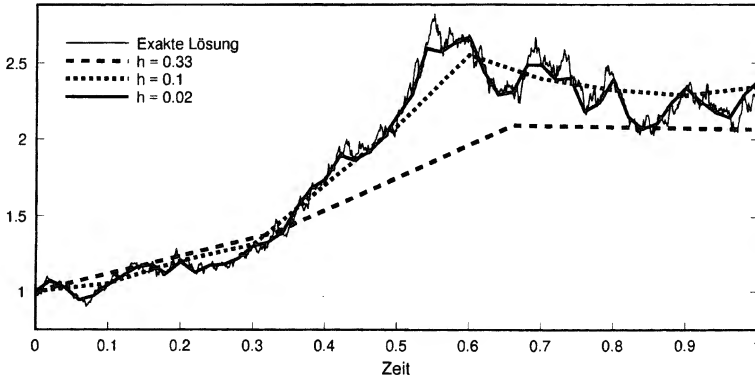


Abbildung 4.1: Euler-Approximationen mit unterschiedlichen Schrittweiten an die exakte Lösung des Beispiels 3.3.6, Seite 52 mit den Parametern $X_0 = 1$, $a = 1$ und $b = 0, 4$.

Satz 4.3.2 (Starke Konvergenz des Euler-Verfahrens) Unter gewissen Lipschitz-Bedingungen und anderen Beschränkungen ist das Euler-Verfahren stark konsistent und konvergiert pfadweise mit der Ordnung $\alpha = \frac{1}{2}$. Im Fall additiven Rauschens, $G(t, x) = G(t)$, gilt sogar $\alpha = 1$.

Zum Beweis siehe [GS72], [KP92].

Satz 4.3.3 (Schwache Konvergenz des Euler-Verfahrens) Ebenfalls bei bestimmten Lipschitz-Bedingungen und Wachstumsbeschränkungen, sowie der vierfachen stetigen Differenzierbarkeit von f und G ist das Euler-Verfahren schwach konvergent mit der Ordnung $\beta = 1$.

Beweis: siehe [KP92].

Beispiele für Euler-Approximationen, bei denen die Voraussetzungen des Satzes 4.3.3 verletzt sind und das Verfahren mit einer schwachen Konvergenzordnung kleiner als 1 konvergiert, findet man in [MP86].

Bemerkung 4.3.4 (Rechenaufwand) Für den Fall, daß man bei einer *großen* Serie mit Realisierungen eines Diffusionsprozesses nur an den ersten beiden Momenten der Lösung interessiert ist, kann man bei Verwendung des Euler-Verfahrens die $\mathcal{N}(0, h)$ -verteilte Zufallsvariable $(W_{t+h} - W_t)$ durch die Zufallsvariable \bar{u} ersetzen, die durch die Transformation

$$\bar{u} = \sqrt{12h} \left(u - \frac{1}{2} \right)$$

4.2 Erzeugung von Zufallszahlen

Zur numerischen Behandlung von stochastischen Differentialgleichungen werden i.a. Realisierungen des Wiener-Prozesses W_t gebraucht. Für einen Diskretisierungsschritt von t nach $t + h$ hat der Wiener-Prozeß einen normalverteilten Zuwachs mit der Varianz h . Ein Wiener-Pfad kann also durch eine stationäre, normalverteilte Zeitreihe, dem diskreten weißen Rauschen, punktweise approximiert werden.

Eine normalverteilte Zufallsvariable wird in der Regel in zwei Schritten generiert, die nachfolgend erläutert werden.

1. Erzeugung einer $\mathcal{U}((0, 1])$ -(d.h. gleich)verteilten Zufallsvariablen.
2. Transformation dieses Zufallswertes mittels der Box-Müller Transformation.

Gleichverteilte Zahlen werden bevorzugt durch Kongruenzmethoden erzeugt. Methoden dieses Typs sind in der Regel bereits Bestandteil von Programm-Bibliotheken.

Definition 4.2.1 (Kongruenzgenerator) Eine *Kongruenzmethode* oder ein *Kongruenzgenerator* basiert auf der rekursiven Linearkombination

$$x_{n+1} = a_1 x_n + \dots + a_k x_{n-k+1} + b \pmod{M}, \quad n \geq k$$

mit den Startwerten x_1, \dots, x_k . Dabei ist zu beachten, daß die Koeffizienten, die Startwerte und M zueinander teilerfremd sind.

Mit dieser Methode wird eine deterministische Folge von Zahlen erzeugt, die den Anschein hat, unabhängige, diskrete $\mathcal{U}(0, 1, \dots, M - 1)$ -verteilte Zufallswerte zu liefern. Daher rührt auch der Begriff *Pseudozufallszahlen*. Nach maximal M^k Schritten wiederholt sich die Zahlenfolge, siehe auch [HT78]. Die Länge dieser Periode sowie die statistische Qualität dieser Methode hängt entscheidend von der Wahl der Parameter ab.

Ein Pseudozufallszahlengenerator kann mit statistischen Tests auf seine Qualität hin überprüft werden, siehe dazu [Rub81] oder [HT78].

Satz 4.2.2 (Box-Müller-Transformation) Seien Φ, R zwei $\mathcal{U}((0, 1])$ -verteilte Zufallsvariablen. Dann sind die beiden Zufallsvariablen

$$\begin{aligned} x &= \sqrt{-2 \ln R} \cdot \cos 2\pi\Phi \\ y &= \sqrt{-2 \ln R} \cdot \sin 2\pi\Phi \end{aligned}$$

voneinander unabhängig und $\mathcal{N}(0, 1)$ -verteilt.

Dieses Resultat erhält man durch die Anwendung des Transformationssatzes für Dichten, siehe etwa [Rub81].

4.1 Grundbegriffe

Zunächst werden die grundlegenden Aspekte einer numerischen, stochastischen Approximation aufgeführt. Hierbei handelt es sich vor allem um die beiden Konvergenzbegriffe.

Definition 4.1.1 (Zeit-Diskretisierung)

Für ein Zeitintervall $[t_0, T]$ mit $0 \leq t_0 \leq T \leq \infty$ sei $Z_N, N < \infty$, mit

$$t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_N = T$$

eine disjunkte Zerlegung (Diskretisierung) in N Teilintervalle. Der Wert

$$\delta_N := \max_{i=1, \dots, N} (t_i - t_{i-1})$$

bezeichne die Länge des größten Teilintervalls der Diskretisierung Z_N . Im Falle äquidistanter Stützstellen ist beispielsweise $\delta_N = T/N$.

Die zeit-diskreten Werte einer numerischen Approximation Y_t an die Lösung X_t einer stochastischen Differentialgleichung sind durch die Zufallsvariablen $Y_0 = X_{t_0}, Y_1 = Y_{t_1}, \dots, Y_N = Y_T$ gegeben.

Der Begriff der *starken Konvergenz* spielt dann eine Rolle, wenn man schwerpunktmäßig an einzelnen Realisierungen der Lösung interessiert ist. Das ist z.B. der Fall, wenn die Eigenschaften einer Filter- oder Regelungsstrategie untersucht und verbessert werden sollen. Die pfadweise Betrachtung einer Lösung ist als qualitative Analyse zu sehen.

Definition 4.1.2 (Starke Konvergenz) Eine numerische Approximation Y_t mit der Diskretisierung Z_N *konvergiert stark* (=pfadweise oder *im Mittel*) gegen den Diffusionsprozeß $X_t, t \in [t_0, T]$, wenn

$$\lim_{\delta_N \downarrow 0} \mathbb{E} (|X_T(\omega) - Y_N(\omega)|) = 0. \quad (4.1)$$

Die Approximation Y_t konvergiert stark mit der *Ordnung* $\alpha \in \mathbb{R}_0^+$ gegen X_t , wenn es positive Konstanten K, δ_0 gibt, so daß

$$\mathbb{E} (|X_T(\omega) - Y_N(\omega)|) \leq K \delta_N^\alpha \quad (4.2)$$

für jede Diskretisierung Z_N mit $\delta_N \in (0, \delta_0)$.

Es sei darauf hingewiesen, daß in dem Ausdruck $|X_T(\omega) - Y_N(\omega)|$ in Gleichung 4.1 und 4.2 die Pfade $X(\omega)$ und $Y(\omega)$ jeweils von demselben Ereignis ω abhängen. Eine Realisierung des *Diskretisierungsfehlers* $|X_T(\omega) - Y_N(\omega)|$, siehe auch Definition A.0.1, beruht also auf derselben Realisation eines Wiener-Prozesses, siehe auch Abbildung 4.1 sowie Abschnitt 5.1.

Abweichungen von dieser Art des Meßrauschens und deren Auswirkungen auf Kontrollkomponenten werden in den entsprechenden Kapiteln erläutert.

Beispiele für die Modellierung von Meßrauschen bei biotechnologischen Systemen findet man auch in [Wie90].

Rauschen in μ_{max}

Geht man von einem verrauschten Wachstumsparameter $\mu_{max}(t) = \mu_{max}^* + \xi_t$ aus, gelangt man zu der stochastischen Differentialgleichung

$$\dot{X} = f^X + \frac{S \cdot X}{S + K_S} \cdot \xi_t \quad (3.36)$$

$$\dot{S} = f^S - Y_{SX} \frac{S \cdot X}{S + K_S} \cdot \xi_t, \quad (3.37)$$

wodurch wiederum ein nichtlinearer Rauschanteil entsteht.

Rauschen in K_S

Ein Beispiel für eine nicht so direkt durchführbare Modellierung ist der Ansatz $K_S(t) = K_S^* + \xi_t$ für eine stochastisch variierende Halbsättigungs"konstante". Der Ausdruck

$$\mu(S, \xi) := \mu_{max} \frac{S \cdot X}{S + K_S + \xi} \quad (3.38)$$

führt nicht auf eine Itô-Darstellung, sondern auf eine allgemeinere Form, siehe Gleichung 3.1 auf der Seite 37.

Linearisiert man aber den Ausdruck 3.38 um $\xi = 0$, so erhält man

$$\mu(S, \xi) \approx \mu(S) - \mu_{max} \frac{S \cdot X}{(S + K_S)^2} \cdot \xi_t,$$

womit eine Modellierung in der bisherigen Weise möglich wird.

Diese Beispiele zeigen, daß man in Abhängigkeit von einem gewählten speziellen Ansatz stochastische Differentialgleichungen mit ganz unterschiedlicher Charakteristik erhält, was sich auch in den Simulationen niederschlägt, siehe z.B. Abschnitt 9.1.

Gerade durch das letzte Beispiel wird deutlich, daß nicht jeder Parameter beliebig um ein weißes Rauschen ergänzt werden darf, da dadurch evtl. die additive Form einer Itô-Differentialgleichung nicht mehr gegeben ist. Ein Ansatz mit farbigem Rauschen ist zwar möglich, aber die Lösung ist dann kein Diffusionsprozeß mehr, siehe auch Satz 3.3.7 mit den anschließenden Ausführungen. Außerdem erfordert die Beschreibung durch farbiges Rauschen die Bestimmung weiterer Parameter, wodurch sich die Anzahl der schlecht bestimmbareren stochastischen Parameter unnötig erhöht.

zu unterscheiden. Dabei ist x_a^k der größte Wert aus $\{x_1^k, \dots, x_N^k\}$, für den $x_i^k < a^k$ gilt, und x_b^k entsprechend der kleinste Wert aus $\{x_1^k, \dots, x_N^k\}$, für den $x_j^k > b^k$ gilt. Der Anfang der Iteration ist bei $k = M$ mit $a^M = b^M = x^*$.

Die Approximation des Festwert-Intervalls ist dann durch

$$[a^N, b^N]$$

gegeben.

Bemerkung 5.4.5 (Konfidenzintervall und Mittelwert) Bei normalverteilten Trajektorien — wie auch bei anderen symmetrischen Verteilungen — erwartet man den Mittelwert gerade in der Mitte des symmetrischen Konfidenzintervalls, genau wie den Wert des korrespondierenden deterministischen Systems. Die Größe der Differenzen zwischen diesen drei Größen in Abhängigkeit vom Stichprobenumfang kann ein Maß für die Schiefeit der tatsächlich vorliegenden Verteilung sein.

Bemerkung 5.4.6 (Konfidenzintervall und Varianz) Bei einer Normalverteilung kann aus der Varianz die Länge eines Konfidenzintervalls berechnet werden. Diese Vorgehensweise wurde in den Abschnitten 5.1 und 5.2 erläutert. Umgekehrt kann man natürlich auch von der Intervalllänge auf die Varianz schließen. Führt man das für Intervalle zu unterschiedlichen Konfidenzniveaus aus, bekommt man damit durch die Art und das Maß der Abweichungen der Varianzschätzungen voneinander ein Indiz, ob eine Normalverteilung

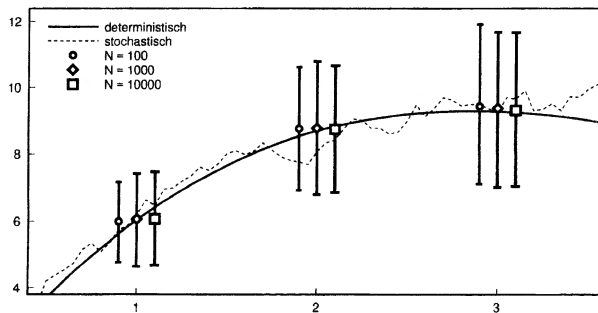


Abbildung 5.1: Vergleich von Konfidenzintervallen (90%), die auf Grund von Stichproben mit unterschiedlichem Umfang N berechnet wurden. Die simulierten Daten stellen einen Ausschnitt der Daten in Abbildung 9.2 (oben) dar.

Kapitel 6

Der Kalman-Filter zur Systemidentifikation

In diesem Kapitel wird der Kalman-Filter als Methode zur on-line Schätzung von Zustandsvariablen und Parametern vorgestellt. Dabei werden nur die Grundzüge behandelt, ausführliche Darstellungen der mit dem Kalman-Filter verbundenen Theorie sind in [Jaz70], [Dav77], [Kre80], [Kal80], [DV85], [Ise88] u.a. zu finden. Praktische und numerische Aspekte werden z.B. in [BS75a], [Sch77] und [Kre80] erläutert. Als Kalman-Filter-Anwendungen in der Biotechnologie sei hier auf [SS84b], [SS84a], [MW89] und [SASS91] hingewiesen, wo ganz ähnliche Fragestellungen behandelt werden, wie in dem praxisorientierten Kapitel 8. Eine ausführliche Betrachtung der Kalman-Filterung als ein Aspekt bei der Methodenintegration zur Bioprozeßsteuerung wird in [Wie90] angestellt, siehe dazu auch [WHH⁺92]. Biotechnische Anwendungen des im Rahmen dieser Arbeit implementierten semikontinuierlichen Kalman-Filters sind in [Lan95], [Sau95b] und [Bes96] zu finden.

Ein Verfahren, welches aus stochastisch beeinflussten (=verrauschten) Messungen den aktuellen Zustand eines Systems schätzt, wird *Filter* genannt. In anderen Zusammenhängen werden die Begriffe Zustandsschätzer, Zustandsbeobachter oder in der Meßtechnik auch Softwaresensor, siehe [BD90], benutzt. Wird auf Grund der vorliegenden Messungen der Systemzustand in der Zukunft (vom neuesten Meßwert aus gesehen) geschätzt, spricht man von Prädiktion oder Extrapolation.

Entgegen dem weitverbreiteten Sprachgebrauch im ingenieurwissenschaftlichen Bereich wird hier durchweg die Variante der Filter anstelle von *das* Filter verwandt.

Der Kalman-Filter, im zeit-stetigen Fall auch *Kalman-Bucy-Filter* genannt, zeichnet sich neben seinem weitverbreiteten Einsatz durch verschiedene Charakteristika aus. Er ist modellgestützt, benötigt zur Filterung nur den aktuellen Meßwert und besitzt gewisse Optimalitäts-Eigenschaften.

gegeben. Dabei ist \hat{x}_t die a priori Schätzung für den Systemzustand, \hat{y}_t die a priori Schätzung für die erwartete Messung und \hat{P}_t die a priori Schätzung für die Kovarianz, siehe Bemerkung 6.1.3. Die Anfangswerte der Differentialgleichungen 6.2 und 6.3 für $k \geq 1$ sind die a posteriori Schätzwerte

$$\tilde{x}_{t_k} = \hat{x}_{t_k} + K_{t_k} (y_{t_k} - \hat{y}_{t_k}) \quad (6.4)$$

$$\tilde{P}_{t_k} = (Id_d - K_{t_k} C_{t_k}) \hat{P}_{t_k}, \quad (6.5)$$

welche durch Korrektur mittels der Messung y_{t_k} bestimmt werden. Die $(n \times d)$ -Matrix

$$K_{t_k} = \hat{P}_{t_k} C_{t_k}^T (C_{t_k} \hat{P}_{t_k} C_{t_k}^T + R_{t_k} R_{t_k}^T)^{-1} \quad (6.6)$$

heißt *Kalman-Verstärkungs-Matrix*.

Bemerkung 6.1.2 (Linearer Filter) Als *Filterung im engeren Sinne* wird \tilde{x}_{t_k} , die Korrektur der Extrapolation durch einen neuen Meßwert, bezeichnet, siehe [Kre80]. Diese Korrektur, auch Update genannt, ist linear in dem Residuum $(y_{t_k} - \hat{y}_{t_k})$, siehe Gleichung 6.4. Daher ist der Kalman-Filter ein *linearer*, allerdings zeitabhängiger Filter bzw. Zustandsschätzer.

Bemerkung 6.1.3 (Kovarianzmatrix) Die mit der Gleichung 6.3 bestimmte Matrix \hat{P}_t ist gerade die Kovarianzmatrix des Diffusionsprozesses, der auf dem entsprechenden Teilintervall durch die Gleichung 6.1 gegeben ist, siehe auch Satz 3.3.2. Diese Matrix ist symmetrisch und positiv semi-definit. Auf der Hauptdiagonalen stehen die Varianzen der einzelnen Komponenten, die anderen Einträge sind die entsprechenden Kovarianzen.

Im Falle stetiger Messungen fallen Extrapolation und Korrektur durch Messungen zusammen. Die Gleichung zur Bestimmung der Kovarianzmatrix wird dann *Matrix-Riccati-Gleichung* genannt.

An der Kalman-Verstärkungs-Matrix

$$K = \hat{P} C^T (C \hat{P} C^T + R R^T)^{-1} \quad (6.7)$$

ist die Gewichtung des Residuums gut erkennbar. Das über die Matrix Q parametrisierte Systemrauschen geht in die Kovarianzmatrix \hat{P} der Zustandsschätzung \hat{x} ein, siehe Gleichung 6.3. Der Ausdruck $C \hat{P} C^T$ kann demnach als Kovarianzmatrix der a-priori-Schätzung \hat{y} angesehen werden. Dem gegenüber steht das Meßrauschen, welches durch die Matrix $R R^T$ parametrisiert wird. Die Summe dieser beiden Kovarianzen wird mittels $\hat{P} C^T$ "skaliert".

als wenn von zehn Zustandsgrößen nur eine gemessen wird und die anderen neun daraus geschätzt werden sollen, siehe auch Bemerkung 6.2.4.

Simulationen zu diesem Problem sind im Kapitel 11 zu finden.

6.2 Optimalität des Kalman-Filters

Zur Untersuchung der Qualität der Kalman-Zustandsschätzung muß zunächst ein geeignetes Gütekriterium formuliert werden. Oft wird dazu das zweite Moment des Schätzfehlers

$$\mathbb{E} \left[\left(X_t - \hat{X}_t(\mathcal{Y}_{t_k}) \right) \left(X_t - \hat{X}_t(\mathcal{Y}_{t_k}) \right)^T \right], \quad (6.8)$$

herangezogen. Dabei ist $\hat{X}_t(\mathcal{Y}_{t_k})$ die durch die Messungen y_0, \dots, y_{t_k} bedingte Schätzfunktion im Zeitintervall $[t_k, t_{k+1}]$.

Symmetrische Matrizen wie 6.8 können durch die Relation

$$P_1 \leq P_2 \iff P_2 - P_1 \text{ ist positiv semi-definit} \quad (6.9)$$

verglichen werden, wodurch die Güte zweier Schätzfunktionen verglichen werden kann.

Damit läßt sich auch das folgende Schätzproblem formulieren.

Definition 6.2.1 (Minimal-Varianz-Schätzproblem) Der im Sinne der Relation 6.9 beste Schätzer \hat{X}_t^{MV} minimiert bezüglich der Menge aller Schätzer $\hat{X}_t(\mathcal{Y}_{t_k})$ den Ausdruck 6.8. Er wird daher *Minimal-Varianz-Filter* oder *-Schätzer* genannt.

Daneben existieren noch andere Güte- bzw. Optimalitätskriterien, siehe [Kre80] oder [BS75b], wo auch das folgende Resultat zu finden ist.

Satz 6.2.2 (Minimal-Varianz-Filter, MVF) Das Filter-Problem 6.2.1 wird in dem Intervall $[t_k, t_{k+1}]$ durch den Schätzer

$$\hat{X}_t^{MV}(\mathcal{Y}_{t_k}) = \mathbb{E}[X_t | \mathcal{Y}_{t_k}]$$

gelöst. Dabei ist $\mathbb{E}[\cdot | \mathcal{Y}_{t_k}]$ der bezüglich der Messungen Y_0, \dots, Y_{t_k} bedingte Erwartungswert. Darüber hinaus ist dieser Schätzer unverzerrt (erwartungstreu), d.h. es gilt

$$\mathbb{E}[\hat{X}_t^{MV}(\mathcal{Y}_{t_k})] = \mathbb{E}[X_t].$$

Algorithmus 6.3.1 (Semikontinuierlicher erweiterter Kalman-Filter, EKF) Für das stochastische Modell 3.2.3 ist die Extrapolation (Prädiktion) des erweiterten Kalman-Filters für $t \in (t_k, t_{k+1}]$ durch

$$\begin{aligned}\dot{\hat{x}}_t &= f(t, \hat{x}_t) \\ \hat{y}_t &= C_t \hat{x}_t \\ \dot{\hat{P}}_t &= J_t \hat{P}_t + \hat{P}_t J_t^T + Q_t Q_t^T\end{aligned}$$

gegeben. Die Matrix J_t ist die Jacobi-Matrix $J_f(t, \hat{x}_t)$ des Systems, siehe Definition 2.2.4. Sie enthält die partiellen Ableitungen von f nach den einzelnen Komponenten von x zum Zeitpunkt t .

Die Korrektur durch den neuen Meßwert erfolgt genauso, wie im Algorithmus 6.1.1 beschrieben.

Der erweiterte Algorithmus besitzt i.a. nicht mehr die Optimalitäts-Eigenschaften des Kalman-Filters 6.1.1. Die Nichtlinearität bewirkt, daß die Prädiktion $\hat{X}_t(\mathcal{Y}_{t_k})$ i.a. auch für $\tilde{x}_{t_k} = x_{t_k}$ nicht mehr erwartungstreu ist. Die Güte des EKF hängt jetzt sehr von der Verteilung des Prozesses ab, was auch bei dem folgenden, aus [Kre80] entnommenen Sachverhalt, zum Tragen kommt.

Bemerkung 6.3.2 (EKF und MVF 1.Ordnung) Die Dichte p des durch das Modell 3.2.4 gegebenen Markov-Prozesses X_t sei näherungsweise symmetrisch und um ihren Mittelwert konzentriert.

Dann basiert der *Minimal-Varianz-Schätzer 1.Ordnung* auf den Linearisierungen, siehe Definition 2.2.5, der Funktionen f, C und GG^T . Der erweiterte Kalman-Filter ist dann identisch mit dem Minimal-Varianz-Schätzer 1.Ordnung.

Zur Problematik der nichtlinearen Filterung und für Algorithmen höherer Ordnung sei auf [Kre80] oder [Jaz70] verwiesen.

6.4 Weitere Aspekte der Kalman-Filterung

In diesem Abschnitt wird vor allem auf praktische Aspekte eingegangen, die in der gängigen Literatur oft nicht angesprochen werden.

KF-Parameterschätzung

Soll neben der Filterung der Zustandsgrößen auch ein Systemparameter(vektor) θ geschätzt werden, faßt man θ selber als Zustandsvariable auf. Nimmt man den Parameter als kon-

mit den Anfangswerten $\tilde{x}_{t_{k-1}}$ und $\tilde{P}_{t_{k-1}}$ gegeben. Nach dem Eintreffen des Meßwertes $y_{t_k+T_k}$ sind die a-posteriori-Schätzwerte

$$\tilde{x}_{t_k} = \hat{x}_{t_k} + K_{t_k} (y_{t_k+T_k} - \hat{y}_{t_k}) \quad (6.10)$$

$$\tilde{P}_{t_k} = (I d_d - K_{t_k} C_{t_k}) \hat{P}_{t_k} \quad (6.11)$$

die Anfangswerte für die Extrapolation im Zeitintervall $(t_k, t_k+T_k]$. Die Kalman-Verstärkungs-Matrix behält ihre ursprüngliche Form 6.6 bei.

Je nach Größe der Totzeiten, bzw. der Verfügbarkeit der Messungen existieren also für ein bestimmtes Teilintervall mehrere Prädiktionen bzw. Extrapolationen. Die jeweils letzte hat die kleinste Kovarianz, genau die, die man im Fall ohne Totzeiten erhält.

Die Bezeichnung "Prädiktion" ist in diesem Zusammenhang nicht mehr ganz angebracht, da man auch für in der Vergangenheit liegende Zeitpunkte neue Schätzungen berechnet. Für die Extrapolation zum aktuellen Zeitpunkt ist der Begriff Prädiktion nach wie vor zutreffend. Allerdings ist diese Schätzung naturgemäß von geringerer Güte als im Fall unverzögerter Meßwerte. Das kommt auch in den Simulationen zum Ausdruck, siehe Abschnitt 11.4.

Man spricht in diesem Zusammenhang auch anschaulich von einem "Zurücksetzen des Kalman-Filters". Beim Eintreffen einer Messung für den Systemzustand zu einem in der Vergangenheit liegende Zeitpunkt t_{hist} wird der Filter-Algorithmus eben an diesem Punkt mit den neuen Anfangswerten $\tilde{x}_{t_{hist}}$ und $\tilde{P}_{t_{hist}}$ "gestartet".

Für den einfachen Kalman-Filter 6.1.1 kann beim Vorhandensein von Totzeiten eine entsprechende Modifikation vorgenommen werden.

On-line Modifikation der Beobachtungsmatrix

Im Idealfall stehen zu jedem Meßzeitpunkt t Beobachtungen für jede Komponente des Systemzustandes zur Verfügung. Dann besitzt die Beobachtungsmatrix C_t zu jedem Zeitpunkt die maximale Anzahl von Zeilen, der Meßvektor y_t ist vollständig. Im günstigsten Fall ist C_t regulär.

Technisch bedingt werden die einzelnen Komponenten oft mit ganz unterschiedlichen Abtastraten gemessen. Im einfachsten Fall läßt man Teilmessungen weg oder führt die Kalman-Korrektur nur an den durch die kleinste Abtastrate vorgegebenen Zeitpunkten durch, indem man den Meßvektor auf "geeignete Weise" auffüllt. Dadurch bleibt die Zeilenzahl von C_t während des Prozesses stets die gleiche, was für manche Implementation eines Kalman-Filters zwingende Voraussetzung ist.

Durch die Nichtberücksichtigung von Meßwerten wird aber die zur Verfügung stehende Information über den Systemzustand nur unzureichend genutzt. Außerdem kann die Güte der Schätzung unter der Art und Weise, wie der Meßvektor komplettiert wird, leiden. So wird beispielsweise durch die willkürliche Angabe eines tatsächlich nicht vorhandenen Meßwertes die Kovarianz systematisch unterschätzt.

Beispiel 6.4.3 (Änderung der Zeitskala) Das Wachstum von Mikroorganismen sei durch die Beziehung

$$\dot{x} = \mu X \quad \text{mit} \quad X(0) = 1g/l$$

gegeben. Die Wachstumsrate μ betrage $1h^{-1}$ bei einer Zeitskala in Stunden. Bei einer Betrachtung in Sekunden ist $\mu = \frac{1}{3600}s^{-1}$.

Der durch

$$\dot{x} = \mu X + w_t \quad \text{für } t \text{ in Stunden}$$

gegebene Diffusionsprozeß ist dann identisch zu dem Prozeß

$$\dot{x} = \mu X + \frac{1}{60}w_t \quad \text{für } t \text{ in Sekunden.}$$

Es ist also darauf zu achten, daß der stochastische Anteil einer stochastischen Differentialgleichung anders skaliert wird als der deterministische Anteil.

6.5 Alternativen zum Kalman-Filter

Neben der Kalman-Filterung gibt es eine Vielzahl anderer Möglichkeiten zur Schätzung von Zustandsvariablen oder Parametern, siehe [GP77], [You81], [Lju87], [UR87] oder [Ise88].

Hier wird nur ein Teil der Methoden aufgelistet, die bei den im Teil II beispielhaft behandelten biotechnischen Prozessen eine Rolle spielen. Sie zeichnen sich durch schnelle Verfügbarkeit und einfache Handhabung aus. Sie werden häufig dann benutzt, wenn keine Systemkenntnis vorliegt oder Datenreihen ohne größeren Rechenaufwand geglättet werden sollen. Allerdings beruhen sie alle auf der Annahme, daß die Beobachtungen zu äquidistanten Zeitpunkten vorliegen, wodurch sie für viele Prozesse nicht verwendbar sind.

Definition 6.5.1 (MA-Filter) Für eine Folge von Meßwerten y_0, y_1, y_2, \dots wird der diskrete Prozeß

$$z_k = a_0 y_k + a_1 y_{k-1} + \dots + a_n y_{k-n}$$

Moving-Average-Prozeß (Filter) oder *Prozeß der gleitenden Mittel* der Ordnung n genannt, wobei $y_k := 0$ für $k < 0$ gilt.

Definition 6.5.2 (AR-Filter) Für eine Folge von Meßwerten y_0, y_1, y_2, \dots wird der diskrete Prozeß

$$z_k = a_0 y_k - b_1 z_{k-1} - \dots - b_m z_{k-m}$$

autoregressiver Prozeß (Filter) der Ordnung m genannt, wobei $y_k := 0$ für $k < 0$ gilt.

Kapitel 7

Aspekte der Fermenter-Regelung

In diesem Kapitel werden an ausgewählten Beispielen einige praxisbezogene Aspekte der Regelung von Fermentationen behandelt. Dabei handelt es sich im wesentlichen um die Regelungen der Sauerstoffkonzentrationen sowie der Substratkonzentration. Weitere Gesichtspunkte zur Regelung eines Fermentationsprozesses sind im Abschnitt 12 zu finden.

Zunächst werden einige Grundbegriffe aufgelistet. Dann wird der PID-Regler eingeführt, dessen Wirkungsweise an dem Beispiel des Sauerstoffreglers erläutert wird. Dabei wird auch auf die Problematik eines unbekanntes Gleichwertes eingegangen. Danach wird die Substratregelung behandelt und abschließend auf die Minimal-Varianz-Regelung eingegangen. Der im Rahmen dieser Arbeit implementierte Minimal-Varianz-Regler findet bei Fermentationen Verwendung, deren Ergebnisse u.a. in [Bes96] und [TWWBW96] beschrieben sind.

Für eine grundlegende Einführung in die Regeltechnik sei auf [Sch71], [Föl72] oder [Ise87] verwiesen, wo auch die hier aufgeführten Begriffe und Notationen zu finden sind.

7.1 Grundbegriffe

Wegen der einfacheren Darstellung werden in diesem Abschnitt die Beobachtungen y eines Systems zeit-stetig angesehen. In der Regeltechnik werden Wirkungsabläufe gerne schematisch angegeben, siehe Abbildung 7.1.

Definition 7.1.1 (Komponenten des Regelkreises) Für ein durch Differentialgleichungen beschriebenes System, siehe Definition 2.1.1, und für zeit-stetige Messungen y , siehe Definition 2.1.3, werden die folgenden Begriffe eingeführt, siehe auch Abbildung 7.1:

- Die über das *Meßglied* gemessene, zu regelnde Größe y wird *Regelgröße*, gelegentlich auch *Istwert* genannt.

Definition 7.1.3 (PID-Regler) Der skalare PID-Regler entsteht durch Addition dreier Regelkomponenten,

$$u_{PID} = u_{\infty} + u_p + u_i + u_D,$$

einem **Proportionalanteil** u_p , einem **Integralanteil** u_i und einem **Differentialanteil** u_D zu dem Gleichwert u_{∞} . Im einzelnen gilt

$$\begin{aligned} u_p(t) &= k_p (y(t) - y_{\infty}) \\ u_i(t) &= k_i \int_{t_0}^t y(\tau) - y_{\infty} d\tau \\ u_D(t) &= k_D \frac{\partial}{\partial t} (y(t) - y_{\infty}) = k_D \frac{\partial y}{\partial t} \end{aligned}$$

mit den reelwertigen Konstanten k_p , k_i und k_D .

Einen Überblick über neuere Entwicklungen findet man in [ÄHPH92].

7.2 Sauerstoffregelung

In diesem Abschnitt werden einige Aspekte einer Sauerstoffregelung mit dem PID-Regler erläutert, dessen Wirkungsweise im einzelnen dargestellt wird. Die Sauerstoffversorgung spielt bei vielen aeroben Prozessen eine entscheidende Rolle. Ziel einer Regelung ist es, die Sauerstoffkonzentration im Fermenter durch die Regulierung der Drehzahl auf einem Sollwert O_{Soll} , der deutlich über dem für den Mikroorganismus kritischen Wert liegen muß, konstant zu halten. Hierbei ist die Sauerstoffsonde das Meßglied und der Rührer das Stellglied. Um die Problematik der Sauerstoffmessung, siehe Kapitel 8, an dieser Stelle auszuklammern, wird in diesem Abschnitt von einer korrekten Messung der Sauerstoffkonzentration O ausgegangen. Die Messungen können also direkt mit der Variablen O identifiziert werden.

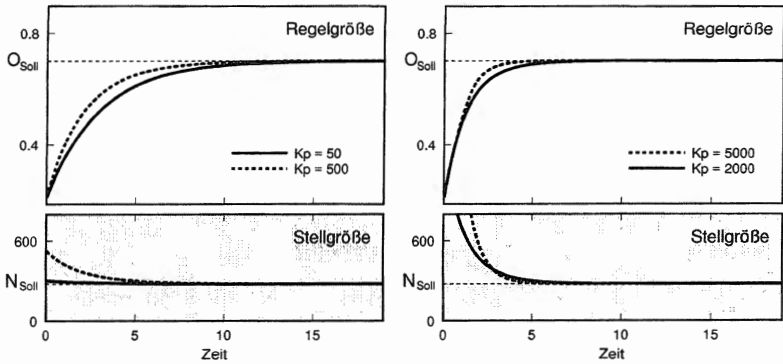
Die Dynamik des Sauerstoffs werde durch die Gleichung

$$\dot{O} = -Y_{OX}X + k_L a (O_{max} - O)$$

beschrieben, siehe Gleichungen 2.4 auf Seite 20 und 2.26 auf Seite 24. Dabei wird ein konstantes Wachstum vorausgesetzt, was bei der Betrachtung eines relativ kleinen Zeitintervalls zu keinen großen Fehlern führt.

Der die regelbare Sauerstoffversorgung kennzeichnende Ausdruck sei durch die Gleichung

$$k_L a = \sqrt{N} \tag{7.1}$$

Abbildung 7.2: P-Sauerstoffregler mit unterschiedlichen Einstellungen k_p

Integral-Regelung

Der reine Integralregler berücksichtigt die Regeldifferenz über die gesamte Prozeßzeit bis hin zum aktuellen Zeitpunkt. Er hat die Form

$$N = N_{Soll} + k_i \int_{t_0}^t (O(\tau) - O_{Soll}) d\tau.$$

Durch Ableitung erhält man ein zweidimensionales Differentialgleichungssystem

$$\begin{aligned} \dot{O} &= \sqrt{N_{Soll} + N} (O_{max} - O) - Y_{OX} X \\ \dot{N} &= k_i (O - O_{Soll}) \end{aligned}$$

mit den Anfangswerten $O(t_0) =: O_0$ und $N(t_0) = 0$.

Beispiele für die Wirkungsweise des I-Reglers sind in Abbildung 7.3 zu finden. Das Überschwingen der Regelgröße, was beim P-Regler nicht auftreten kann, ist charakteristisch für den Integralansatz. Dieses Verhalten ist auch an den Eigenwerten mit komplexen Anteilen ersichtlich.

In der Praxis hängt die Auslegung des Integralreglers von der Größe seines Zeitfensters ab. In die Bioreaktorsteuerung bereits fest installierte Regler besitzen oft nur einen kleinen Zeithorizont von einigen Meßwerten. Reine Integralregler sind selten anzutreffen, da sie je nach Parametrisierung entweder zu träge sind oder aber zu stark aufschwingen.

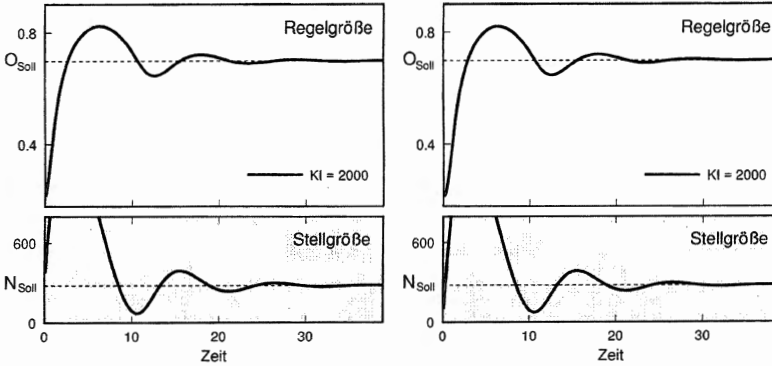


Abbildung 7.3: I-Sauerstoffregler, links mit und rechts ohne Kenntnis des Gleichwertes N_{Soll}

Differential-Regelung

Der reine Differentialregler reagiert nur auf eine Änderung der Regelgröße. Sein Einsatz ist dann sinnvoll, wenn sich das System bereits in etwa im gewünschten Zustand befindet und Abweichungen, z.B. stochastischer Natur schnell ausgeglichen werden sollen, siehe Abschnitt 12.1. Der D-Regler ist durch

$$N = N_{Soll} + k_D \dot{O}$$

gegeben, was nach Einsetzen in Gleichung 7.2 den Zusammenhang

$$\dot{O} \sqrt{N_{Soll} + k_D \dot{O} (O_{max} - O)} - Y_{OX} X$$

ergibt. Man erhält eine quadratische Gleichung für \dot{O} , deren Lösungen

$$\dot{O} = \frac{1}{2} \left(-\alpha + \sqrt{\alpha^2 - 4\beta} \right)$$

mit

$$\alpha = 2Y_{OX} X - k_D (O_{max} - O)^2 \quad \text{und} \quad \beta = Y_{OX}^2 X^2 - N_{Soll} (O_{max} - O)^2$$

sind.

gegeben, siehe Gleichung 2.27, Seite 24, wobei die Konstante c hier gleich 1 gesetzt wird. Damit wird die Dynamik des Sauerstoffs durch die Gleichung

$$\dot{O} = \sqrt{N}(O_{max} - O) - Y_{OX}X \quad (7.2)$$

gegeben.

Hierbei ist die Sauerstoffkonzentration O die Regelgröße und die Drehzahl N die zeit-invariante Stellgröße $u = N(O)$.

Gleichwert

Zunächst wird angenommen, daß der zum gewünschten Sollwert O_{Soll} gehörige Gleichwert N_{Soll} bekannt ist. Befindet sich das System in einem stationären (eingeregelten) Zustand, so ist hier dieser Zusammenhang ausgehend von Gleichung 7.2 durch

$$N_{Soll} = \left(\frac{Y_{OX}X}{O_{max} - O_{Soll}} \right)^2$$

gegeben. Der Gleichwert hängt von der Biomassekonzentration ab, ändert sich also während einer laufenden Fermentation. Auch hierbei wird offensichtlich, daß der Gleichwert bestenfalls in seiner Größenordnung bekannt sein kann. Allerdings spielt sich die Sauerstoffdynamik auf sehr viel kleineren Zeitskalen ab als das Wachstum der Zellen, so daß der Gleichwert über einen bestimmten Zeitraum als konstant angesehen werden kann. Von dieser Annahme wurde in den Abbildungen 7.2 bis 7.5 ausgegangen.

Proportional-Regelung

Die rein proportionale Sauerstoffregelung ist durch

$$N = N_{Soll} + k_p(O - O_{Soll})$$

gegeben. Dabei wird die aktuelle Regeldifferenz berücksichtigt. Die Differentialgleichung des geregelten Systems hat damit die Gestalt

$$\dot{O} = \sqrt{N_{Soll} + k_p(O - O_{Soll})} (O_{max} - O) - Y_{OX}X.$$

Die Regelcharakteristik für verschiedene Parametrisierungen ist in Abbildung 7.2 zu sehen. Von Interesse ist dabei auch das Verhalten der Stellgröße, die bei dieser und den folgenden Darstellungen nicht beschränkt ist.

Die Verwendung eines reinen P-Reglers ist in der Praxis möglich, allerdings auch mit Nachteilen verbunden, s.u!

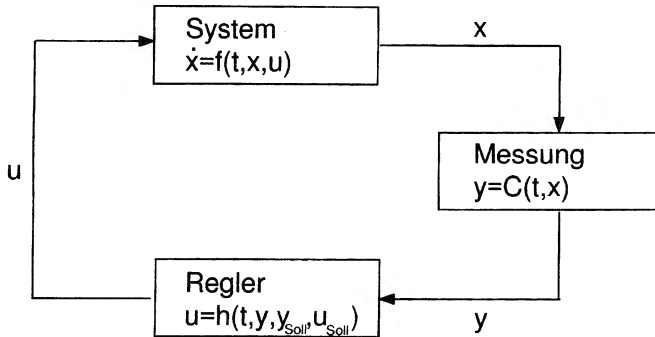


Abbildung 7.1: Schematische Darstellung eines Regelkreises, siehe auch Definition 7.1.1

- Der gewünschte, einzuregelnde Wert für die Regelgröße heißt *Sollwert* und wird mit y_{Soll} oder y_∞ notiert.
- Die Differenz $y - y_\infty$ wird *Regeldifferenz* genannt.
- Wird für mehrere Komponenten von y ein Sollwert vorgegeben, so spricht man von *Mehrgrößenregelung*. In dieser Arbeit werden aber nur Regler für eine Größe betrachtet.
- Die von außen über das *Stellglied* auf das System einwirkende Größe wird *Stellgröße* genannt. Sie wird durch die Funktion u beschrieben und ist hier immer reelwertig.

In dieser Arbeit wird immer davon ausgegangen, daß y_{Soll} über einen langen Zeitraum konstant bleibt. Das wird *Festwertregelung* genannt, im Gegensatz zur *Nachlaufregelung*.

Eine wichtige Größe, die in der Regeltechnik zumeist als bekannt vorausgesetzt wird, was in der Praxis aber nur selten der Fall ist, ist der Gleichwert.

Definition 7.1.2 (Gleichwert) Die Konstante u_{Soll} (oder u_∞), gerade der Wert, für den

$$y(x(u_\infty)) = y_\infty \quad \text{bzw.} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} y(t, x(t, u_\infty)) = y_\infty$$

gilt, wird *Gleichwert* genannt. Das ist gerade die Einstellung des Reglers, bei dem die Regelgröße den gewünschten Sollwert (asymptotisch) annimmt.

Der klassische Regler, der heute noch bei sehr vielen technischen Anwendungen zu finden ist, ist der sogenannte *PID-Regler*.

Bemerkung 6.5.3 (ARMA-Filter) Die Summe der Filter 6.5.1 und 6.5.2 ergibt einen sogenannten ARMA-Filter, die in der Literatur über diskrete dynamische Systeme ausführlich behandelt werden, z.B. [Lju87], [LS83] oder [Kai80].

Definition 6.5.4 (Median-Filter) Der *Median* einer Stichprobe mit einer ungeraden Anzahl n von Messungen y_i ist gerade der (Mittel-)Wert $z = y_j$, für den die Relation $y_i \leq z$ gerade für $(n-1)/2$ Meßwerte gilt. Für eine gerade Anzahl ist z das arithmetische Mittel der beiden "mittleren" Werte.

Für eine Folge von Meßwerten y_0, y_1, y_2, \dots wird dementsprechend der diskrete Prozeß

$$z_k = \text{Median}(y_k, y_{k-1}, \dots, y_{k-n+1})$$

Median-Filter der Ordnung n genannt.

Insbesondere die ARMA-Filter werden in der oben genannten Literatur unter den verschiedensten Gesichtspunkten ausführlich untersucht. In der Praxis sind jedoch diese Filter in Kombination mit anderen, auch modellgestützten Methoden, zu finden. Zur Analyse einer solchen Verschaltung von Filter- und Regelkomponenten bieten sich hier Simulationsstudien an, da andere Methoden hierfür bereits als zu aufwendig angesehen werden müssen.

Alternativ bietet sich die on-line Modifikation der Beobachtungsmatrix an. Dabei wird für einen Zeitpunkt t , für den ein unvollständiger Meßvektor vorliegt, die Matrix C_t daran angepaßt, siehe Beispiel 6.4.2.

Beispiel 6.4.2 (Unterschiedliche Abtastraten) Für einen zweidimensionalen Prozeß $(Y^1, Y^2)^T$ liegen folgende durch $(v^1, v^2)^T$ verrauschte Messungen vor:

$$Y_t^1 = X_t^1 + v_t^1 \quad t = 1, 3, \dots, 2k+1 \quad (6.12)$$

$$Y_t^2 = X_t^2 + v_t^2 \quad t = 2, 4, \dots, 2k \quad (6.13)$$

für $k \in \{1, 2, \dots, N\}$. Die Beobachtungsmatrix hat dann die Gestalt

$$C_t = \begin{cases} (1 & 0) & t = 1, 3, \dots, 2k+1 \\ (0 & 1) & t = 2, 4, \dots, 2k \end{cases}$$

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Möglichkeiten stehen auch zur Verfügung, wenn man einen Meßwert erhält, der außerhalb eines sinnvollen Bereichs liegt oder der Meßwert etwa durch einen Gerätefehler ganz wegfällt.

Zeitskalen

Bei der Beschreibung eines dynamischen Systems ist auch auf die Wahl der Einheiten, insbesondere die der Zeiteinheit zu achten. Davon hängt auch die Parametrisierung der Rauschanteile ab. Für den zu Grunde liegenden Wiener-Prozeß W_t gilt stets

$$E W_t^2 = t.$$

Der zunächst einheitenlose, standardisierte Wiener-Prozeß ist bezüglich der gewählten Zeiteinheit zu skalieren. Bei einem Wechsel der Zeitskala ist die Beziehung

$$E (g \cdot W_t)^2 = g^2 \cdot t$$

zu beachten, siehe auch Beispiel 6.4.3.

In der Regel ist das Systemrauschen nicht bekannt. Bei der Parametrisierung des Kalman-Filters dient es dazu, die Zuverlässigkeit eines neuen Meßwertes im Verhältnis zur Kalman-Extrapolation zu gewichten. Der stochastische Einfluß auf die Messungen ist in der Regel durch Vorversuche, Eichmessungen u.a. gut quantifizierbar. Da die Beobachtungen zeitdiskret sind, ist hier keine Abhängigkeit von der Wahl der Zeitskala vorhanden. Deshalb richtet sich die Parametrisierung des Systemrauschens nach der Größe des Meßrauschens und nach der Abtastrate.

stant an, erhält man für den deterministischen Anteil des erweiterten Systems

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(t, x, \theta) \\ \dot{\theta} &= 0.\end{aligned}$$

Vermutet man eine zeitliche Variation des Parameters, deren Struktur nicht bekannt ist, so kann man neben dem Parameter $\theta(t)$ selber seine Ableitungen

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = c_1, \quad \frac{\partial^2 \theta}{\partial t^2} = c_2, \quad \text{usw.}$$

schätzen. Das ergibt die Gleichungen

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(t, x, \theta) \\ \dot{\theta} &= c_1 \\ \dot{c}_1 &= c_2 \quad \text{usw.}\end{aligned}$$

Ausführliche Betrachtungen zum Kalman-Filter als Parameter-Schätzer sind in [Lju79] zu finden.

Bei der Verwendung des Kalman-Filters zur Parameter-Schätzung muß natürlich ebenfalls ein vernünftiges Verhältnis von Anzahl der Meßgrößen zur Anzahl der zu bestimmenden Größen gewahrt bleiben, siehe Bemerkung 6.1.4.

Zeitverzögerte Messungen

Oft stehen Messungen nicht direkt zur Verfügung, es tritt eine Zeitdifferenz, auch Totzeit genannt, auf, siehe auch Definition 2.1.3. Um diese Totzeit vergrößert sich das Zeitintervall in dem der Systemzustand extrapoliert werden muß.

Algorithmus 6.4.1 (EKF mit Totzeiten) Basierend auf dem stochastischen Zustandsraummodell 3.2.3 mit der Beobachtungsgleichung

$$Y_{t_k+T_k} = C(t_k, X_{t_k}) + R(t, X_{t_k})v_{t_k}$$

für die um die Totzeiten T_k verzögerten Messungen, ist die Extrapolation des Kalman-Filters für $t \in (t_{k-1}, t_k+T_k]$ vor dem Eintreffen des Meßwertes $y_{t_k+T_k}$ durch

$$\begin{aligned}\dot{\hat{x}}_t &= f(t, x_t) \\ \hat{y}_t &= C_t \hat{x}_t \\ \dot{\hat{P}}_t &= J_t \hat{P}_t + \hat{P}_t J_t^T + Q_t Q_t^T\end{aligned}$$

Satz 6.2.3 (Optimalität der Kalman-Filterung) Für das Modell 3.2.8 löst der durch den Algorithmus 6.1.1 erhaltene Schätzer das Optimierungsproblem 6.2.1. Der Kalman-Filter ist in diesem Fall also ein Minimal-Varianz-Filter.

Falls der Anfangswert X_0 nicht normalverteilt ist oder die Prozesse w_t und v_{t_k} kein weißes Rauschen sind, dann ist dieser Schätzer zumindest optimal unter den linearen Schätzern.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt ist diese Optimalitäts-Eigenschaft ein wichtiger Grund für die Verwendung des Kalman-Filters. Für die von dem Modell 3.2.8 abweichende Praxis aber viel entscheidender sind Eigenschaften, die sich mathematisch nur schwer formulieren lassen und in Simulationsstudien viel besser untersucht werden können.

Die Qualität einer Zustandsschätzung für das Modell 3.2.8 hängt nicht nur vom gewählten Algorithmus ab, sondern auch davon, welche Struktur das System 3.2.8 vorgibt. So läßt z.B. eine singuläre Matrix A oder eine Beobachtungsmatrix $C = 0$ sicherlich keine zufriedenstellende Schätzung zu. Um einen Systemzustand vollständig aus den Messungen schätzen zu können, muß das System *beobachtbar* sein.

Bemerkung 6.2.4 (Beobachtbarkeit) Das zu 3.2.8 korrespondierende deterministische System 3.2.8 heißt *beobachtbar*, wenn die Matrix

$$[C^T \mid (CA)^T \mid \dots \mid (CA^{m-1})^T]^T$$

den Rang m besitzt. Dann kann jeder unbekannte Anfangswert x_0 auf Grund einer endlichen Anzahl von Messungen bestimmt werden, siehe [Kai80], [DV85] oder [BC85].

6.3 Der erweiterte Kalman-Filter

Im allgemeinen, nicht linearen Fall liegt das semikontinuierliche Modell 3.2.3

$$\begin{aligned} \dot{X}_t &= f(t, X_t) + G(t, X_t)w_t, & t \in [t_0, T] \\ Y_{t_k} &= C(t_k, X_{t_k}) + R(t, X_{t_k})v_{t_k} & t_k \in [t_0, T] \end{aligned}$$

vor, siehe Seite 48. Auch für diesen Fall kann ein auf 6.1.1 basierender Algorithmus angegeben werden.

Wenn also das Meßrauschen gegenüber dem Systemrauschen klein ist, ist die Verstärkung K groß, das Residuum $y - \hat{y}$ wird stark gewichtet, die a-posteriori-Schätzung \hat{x} folgt im wesentlichen dem wenig verrauschten, zuverlässigen Meßwert y , siehe Gleichung 6.4. Ist dagegen das Meßrauschen relativ groß, so ist K klein, und die a-posteriori-Schätzung \hat{x} orientiert sich eher an der weniger verrauschten und damit zuverlässigeren a-priori-Schätzung \hat{x} , siehe auch Abbildung 6.1.

In der Praxis ist das Systemrauschen oft nicht genau bekannt. Daher bestimmen die Annahmen, die über die Größe des Systemrauschens gemacht werden, die Charakteristik einer Kalman-Filterung. Die Abbildung 6.1 zeigt den Ausschnitt einer Simulation eines von System- und Meßrauschen beeinflussten Prozesses und das Folgeverhalten dreier Kalman-Filter mit unterschiedlicher Parametrisierung.

Bemerkung 6.1.4 Die Güte der Kalman-Schätzung hängt bei einem vollständig bekannten System neben der Größe der Rauscheinflüsse auch von dem Verhältnis der Dimensionen des Meß- und des Zustandsvektors ab. Stehen gleichzeitig d unabhängige Messungen für den d -dimensionalen Zustandsvektor zur Verfügung, darf man mehr Genauigkeit erwarten,

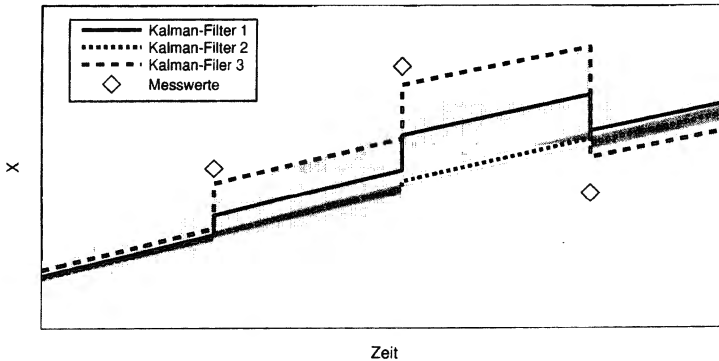


Abbildung 6.1: Zur Arbeitsweise des semikontinuierlichen Kalman-Filtern. Die Varianz der Zustandsschätzung ist durch die grauen Bereiche kenntlich gemacht. Der Kalman-Filter 3 schätzt in Gegenwart von großem Systemrauschen, was eine große Varianz der Zustandsschätzung (hellgrau) mit sich bringt, und folgt im wesentlichen den Meßwerten. Deutlich ist die Verringerung dieser Varianz nach der Korrektur durch einen Meßwert zu sehen. Der Kalman-Filter 1 (mittelgrau) gewichtet Prädiktion und Meßwert etwa gleich stark. Der Varianzbereich des Kalman-Filters 2 (dunkelgrau) ist sehr klein. Hier ist das Meßrauschen gegenüber dem Systemrauschen relativ groß. Deshalb wird die Zustandsschätzung nur sehr wenig von den als unzuverlässig angesehenen Meßwerten beeinflusst, siehe auch Abschnitt 10.3.

6.1 Der Kalman-Filter

Die *semikontinuierliche* Kalman-Filterung basiert auf dem semikontinuierlichen linearen dynamischen Modell

$$\begin{aligned}\dot{X} &= A(t)X_t + b(t) + Q(t)w_t & t \in [t_0, T] \\ Y_{t_k} &= C(t_k)X_{t_k} + R(t_k)v_{t_k} & t_k \in [t_0, T],\end{aligned}\quad (6.1)$$

in dieser Arbeit als semikontinuierliches lineares stochastisches Zustandsraummodell 3.2.8 eingeführt, siehe Seite 49.

Die Idee der Kalman-Filterung wurde zunächst für diskrete und für stetige Systeme entwickelt. Wegen der auf den Überlegungen zur Modellbildung basierenden durchgängigen Bezugnahme auf das semikontinuierliche Modell, wird hier vor allem der seltener zu findende gemischte Ansatz verfolgt.

Die Arbeitsweise des semikontinuierlichen Kalman-Filters läßt sich wie folgt beschreiben. Ausgehend von einem exakt bekannten oder geschätzten Anfangszustand wird der Systemzustand x in dem Zeitraum zwischen zwei Messungen $y_{t_{k-1}}$ und y_{t_k} auf Grund des korrespondierenden deterministischen Modells, siehe Definition 3.2.1 geschätzt (extrapoliert). Für den Zeitpunkt t_k nennt man den bis hierhin extrapolierten Wert

$$\hat{x}_{t_k} \quad \text{a priori Schätzung für } x_{t_k}.$$

Daraus kann mit Hilfe der Beobachtungsgleichung direkte eine Schätzung \hat{y}_{t_k} für den erwarteten Meßwert \tilde{y}_{t_k} bestimmt werden. Mit Hilfe eines gewichteten Mittels zwischen \hat{y}_{t_k} und dem tatsächlichen Meßwert y_{t_k} wird eine neue Schätzung, die

$$\tilde{x}_{t_k} \quad \text{a posteriori Schätzung für } x_{t_k},$$

auch Korrektur durch Messung genannt, berechnet. In diese Gewichtung geht die Kenntnis über den stochastischen Anteil des Systems ein. Je nachdem wie "zuverlässig" die Messung y_{t_k} gegenüber dem erwarteten Meßwert \hat{y}_{t_k} ist, wird sie mehr oder weniger stark gewichtet.

Zur besseren Übersichtlichkeit der Algorithmen wird im folgenden auch bei deterministischen Funktionen die Zeitabhängigkeit durch einen Index kenntlich gemacht, z.B. $A(t) = A_t$.

Algorithmus 6.1.1 (Semikontinuierlicher Kalman-Filter) Für das stochastische Zustandsraummodell 3.2.8 ist mit den Anfangswerten $x_0 = x(t_0)$, der $(d \times d)$ -Matrix $P_0 = P(t_0)$ und den endlich vielen Meßwerten y_{t_k} mit $t_k \in [t_0, T], k \geq 1$ und $t_0 < t_1 < \dots < t_k < t_{k+1}$ ist die Extrapolation (Prädiktion) des Kalman-Filters für $t \in (t_k, t_{k+1}]$ durch

$$\begin{aligned}\dot{\hat{x}}_t &= A_t \hat{x}_t + b_t & (6.2) \\ \hat{y}_t &= C_t \hat{x}_t \\ \dot{\hat{P}}_t &= A_t \hat{P}_t + \hat{P}_t A_t^T + Q_t Q_t^T & (6.3)\end{aligned}$$

vorliegt oder nicht. Für die in dieser Arbeit häufiger verwendeten Niveaus gilt bei einer $\mathcal{N}(0, 1)$ -Verteilung

KI	80%	Länge	2.563
KI	90%	Länge	3.290
KI	95%	Länge	3.920.

Die Angaben wurden durch Interpolation von Werten einer tabellierten Standardnormalverteilung in [HPS71] ermittelt. Die Genauigkeit beträgt mindestens 2 Dezimalstellen. Eine dazu beispielhaft durchgeführte Berechnung ist in der Bemerkung 9.2.1 zu finden. Die geschätzte Standardabweichung ist gerade der Quotient aus der empirisch bestimmten Länge mit eben jenen Standardlängen.

Darüber hinaus ist die Lage von Konfidenzintervallen unterschiedlicher Niveaus zueinander ein Hinweis für Symmetrie bzw. Schiefeit der zugrunde liegenden Verteilung.

Bemerkung 5.4.7 (Stichprobenumfang) Der zu wählende Stichprobenumfang hängt von der Systemdynamik, der Parametrisierung und natürlich von der gewünschten Genauigkeit ab. Die Konfidenzintervalle für die Simulationsstudien in den folgenden Kapiteln werden in der Regel auf der Basis von 1000 Simulationen berechnet. Auch mit 100 Simulationen können bereits gute Ergebnisse erzielt werden. Die Abbildung 5.1 zeigt, daß mit 10.000 Simulationen keine wesentlichen Verbesserungen erzielt werden.

Der Nachteil einer ausschließlichen Betrachtung von Konfidenzintervallen ist, daß die in der Regel ausgeprägte Korrelationen zwischen einzelnen Zustandsgrößen einer stochastischen Differentialgleichung nicht direkt sichtbar werden. Allerdings kann durch eine Variation einzelner stochastischer Parameter und die Beobachtung der Auswirkungen dennoch ein Eindruck von der Korrelation gewonnen werden.

Regelung ohne Gleichwert

Alle bisher demonstrierten Beispiele basieren auf der exakten Kenntnis des Gleichwertes. In der Praxis kann dieser Wert jedoch nur geschätzt werden. Auf den reinen Integralregler hat das kaum eine Auswirkung, siehe Abbildung 7.3, im Gegensatz zum P-Regler, der den Sollwert nicht einregeln kann. Es ergibt sich eine systematische Regeldifferenz, siehe Abbildung 7.4. Ausgehend von der Gleichung im stationären Zustand ($\dot{O} = 0$)

$$\sqrt{N_{Soll} + N_{\Delta} + k_p(O^* - O_{Soll})} (O_{max} - O^*) = Y_{OX}X,$$

wobei N_{Δ} die absolute Abweichung von N_{Soll} ist erhält man die Abweichung

$$O^* - O_{Soll} = \frac{-N_{\Delta}}{k_p},$$

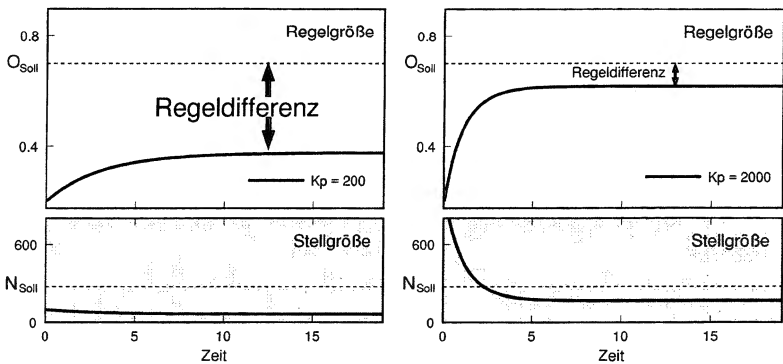


Abbildung 7.4: P-Sauerstoffregler mit unterschiedlichen Einstellungen ohne Kenntnis des Gleichwertes N_{Soll}

Adaptiver Proportional-Regler

Eine Möglichkeit, die systematische Regelabweichung bei der Proportionalregelung zu kompensieren, ist, den Gleichwert als Variable aufzufassen und solange zu adaptieren, bis die Regeldifferenz verschwindet.

Der Ansatz

$$\begin{aligned} \dot{O} &= \sqrt{\hat{N}_{Soll} + k_p(O - O_{Soll})} (O_{max} - O) - Y_{OX}X \\ \dot{\hat{N}}_{Soll} &= k_a(O - O_{Soll}) \end{aligned}$$

Eine Alternative zum Turbidostaten ist eine direkte Regelung der Substratkonzentration.

Definition 7.3.2 (Nutristat) Die Einstellung einer vorgewählten Substratkonzentration S_{Soll} in einer kontinuierlichen Kultur über die Messung von S (Regelgröße) und Regelung über die Durchflußrate $D(S)$ (Stellgröße) wird *nutristatische* Regelung genannt. Hierbei kann eine Abgasanalytik oder eine on-line HPLC als Meßglied fungieren. Das Stellglied ist wiederum die Substratdosierpumpe.

Die Wahl zwischen turbidostatischer und nutristatischer Regelung hängt von der zur Verfügung stehenden Meßanalytik ab. Im folgenden werden einige Aspekte des Proportional-Nutristaten beleuchtet.

Satz 7.3.3 (Stabilität des P-Nutristaten) Für eine kontinuierliche Kultur, mit

$$\begin{aligned}\dot{X} &= (\mu(S) - D(S)) \cdot X \\ \dot{S} &= (S_{in} - S) \cdot D(S) - Y_{SX} \cdot \mu(S) \cdot X\end{aligned}$$

und der proportionalen Regelung der Substratkonzentration S durch die Drehzahl D des Rührers

$$D(S) = D_{Soll} + a(S - S_{Soll}) \quad (7.3)$$

sind $D_{Soll}, S_{Soll}, S_{in}, Y_{SX} > 0$ und $D(S), \mu(S) > 0$ für $0 < S \leq S_{in}$.

Dann gilt

- a) Der stationäre Auswaschungspunkt $(X^*, S^*) = (0, S_{in})$ ist stabil, falls

$$D(S_{in}) > \mu(S_{in}).$$

- b) Alle Punkte, siehe auch Satz 2.7.7, mit

$$\mu(S^*) = D(S^*) \quad (7.4)$$

$$X^* = Y_{XS}(S_{in} - S^*)$$

sind stationär und überdies stabil, falls

$$\mu'(S^*) := \frac{\partial \mu}{\partial S}(S^*) > a. \quad (7.5)$$

Beweis:

1) *Stationarität:* Siehe Beweis zu Satz 2.7.7 auf Seite 30

2) *Linearisierung:*

$$J(X, S) = \begin{pmatrix} \mu(S) - D(S) & (\mu'(S) - a)X \\ -Y_{SX}\mu(S) & -D(S) + a(S_{in} - S) - Y_{SX}\mu'(S)X \end{pmatrix}$$

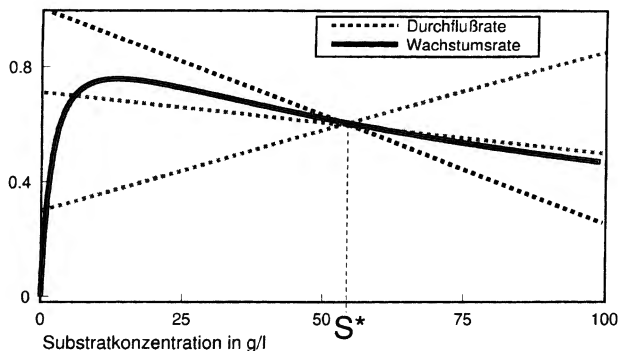


Abbildung 7.6: Nutristatische Proportionalregelung, stabilisierende Reglercharakteristik (schwarze Linie), Reglercharakteristik ohne Stabilisierung graue Linien am Beispiel einer Inhibierungskinetik, siehe Gleichung 2.13

wobei D_{Δ} die absolute Abweichung von D_{∞} ist. Der Regelfehler ist in erster Näherung

$$(S^* - S_{\infty}) \approx \frac{D_{\Delta}}{\mu'(S_{\infty}) - a}. \quad (7.6)$$

Diese Aussage gilt natürlich nur für stabile Zustände ($\mu' > a$), siehe Satz 7.3.3. Für die Gleichung 7.6 wurde die Linearisierung

$$\mu(S^*) \approx \mu(S_{\infty}) + \mu'(S_{\infty})(S^* - S_{\infty})$$

verwandt, siehe auch Definition 2.2.3.

7.4 Minimal-Varianz-Regelung

In diesem Abschnitt wird die Idee der Minimal-Varianz-Regelung kurz erläutert. Analog zum Ansatz einer Filterung mit minimaler Varianz der Zustandsvariablen, siehe Abschnitt 6.2, kann auch eine Regelstrategie gefordert werden, die die Varianz in der Regel- und in der Stellgröße minimiert. Dies führt auf ein Problem der stochastischen optimalen Kontrolle, siehe [FR75].

Sehr häufig wird ein System durch das folgende, einfache Modell beschrieben, siehe auch Bemerkung 2.2.2.

Simulationen und Ergebnisse

Teil II

Kapitel 8

Praxis der Kalman-Filterung

In diesem Kapitel werden an einer konkreten Fermentation der Entwurf und Einsatz einer Kalman-Filter-Strategie ausführlich behandelt. Dieses Beispiel zeigt die Art der in der Praxis auftauchenden Probleme bei der Bioprozeßkontrolle auf. Stichwortartig seien hier nur großes Meßrauschen, systematischer Fehler bei den Messungen, nicht adaptive Sauerstoffregelung, Schaumbildung und das Fehlen einer on-line HPLC erwähnt.

Dabei treten die Möglichkeiten und die Grenzen einer Meßdatenauswertung durch den Kalman Filter deutlich zu Tage. Ergänzend wird der Kalman-Filter-Ansatz mit anderen Methoden verglichen.

Der erfolgreiche Einsatz des Kalman Filters hängt ganz entschieden von der qualitativen Beschreibung und Quantifizierung der stochastischen Störeinflüsse ab. Dazu werden umfangreiche Untersuchungen angestellt, die hier zum Teil dokumentiert werden.

Im Zusammenhang damit steht die geeignete Parametrisierung des Filters. Anhand verschiedener Simulationsstudien wird der Einfluß der einzelnen Parameter verdeutlicht. Eine "optimale" Parametrisierung ist jedoch von vornherein nicht zu erwarten, da eine bestimmte Filter-Auslegung nicht allen Anforderungen gleichzeitig gerecht werden kann.

8.1 Beispiel einer Fermentation

Allgemeines

Bei der hier behandelten Kultivierung handelt es sich um eine Hochzelllichtfermentation von *Halomonas elongata* im Labormaßstab zur Isolierung der kompatiblen Solute Ectoin und Hydroxyectoin, durchgeführt von T.Sauer, siehe [Sau95b], [SG96] und [HFSG95]. Nach dem Animpfen des Fermenters mit einer Vorkultur wird der Mikroorganismus zunächst im Batch-Verfahren, dann im Fed-Batch-Modus und dann in einer kontinuierlichen Kultur fermentiert.

Drehzahlabhängige Trübungsmessung

Ein wesentlicher Aspekt dieser Fermentationsart ist die starke Abhängigkeit der Trübungsmessung von der Rührerdrehzahl. Diese Eigenschaft wirkt sich zum einen global aus, da der Sauerstoffbedarf der Mikroorganismen mit zunehmender Zellkonzentration steigt. Zum anderen ist die Sauerstoffregelung so sensitiv, daß die Rührerdrehzahl auch in kleinen Zeitintervallen stärker variiert, was sich direkt auf die Trübungsmessung auswirkt, siehe Abbildung 8.1.

Um diese Abhängigkeit der Trübungsmessung von der Umdrehungszahl des Rührers zu bestimmen, werden sogenannte Drehzahlprofile aufgenommen. Dabei wird während ca. einer Stunde die Drehzahl in einem weiten, für die Fermentation relevanten Bereich systematisch variiert. In den Abbildungen, siehe z.B. Abb. 8.2, wird dieses jeweils als deutlicher Peak sichtbar. Zur besseren Auflösung wird zur Aufzeichnung der Drehzahlprofile eine Abtastrate von 12 Meßwerte/s gewählt.

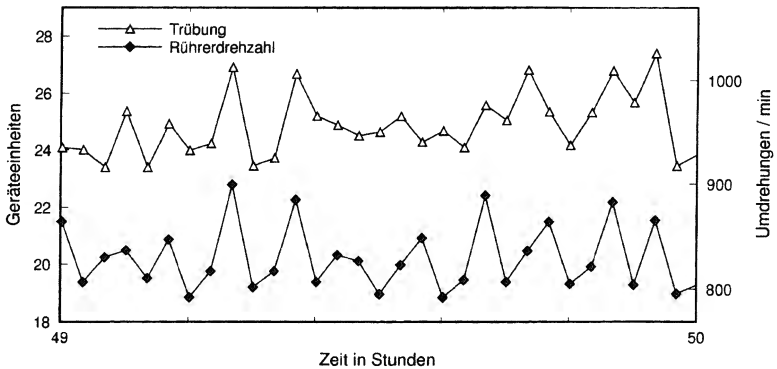


Abbildung 8.1: Deutlich sichtbare Abhängigkeit der Trübungsmessung von der Drehzahl, siehe auch Abbildung 8.13 auf Seite 126

Die Batch-Phase

Einen Überblick über den Verlauf der Batch-Fermentation, bzw. die Auftragung der wichtigsten Zustandsgrößen findet man in der Abbildung 8.2. Einige Erläuterungen sind zum Verständnis dieser Daten hilfreich.

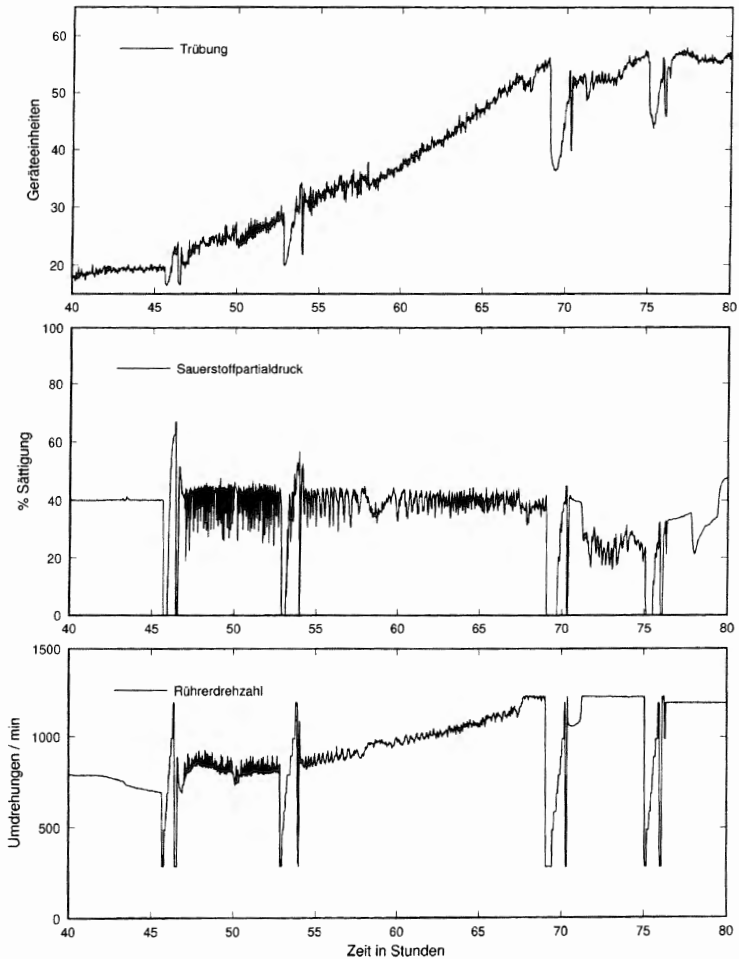


Abbildung 8.3: Übersicht über die Fermentation während der Fed-Batch-Phase, Meßdaten der Trübung, Sauerstoffpartialdruck und Rührerdrehzahl, Daten von T.Sauer, siehe auch [HFSG95]

Drehzahlprofile

In der Fed-Batch-Phase wurde zu den Zeiten 53h, 68h und 76h (Profile 5-7) die Rührerdrehzahl systematisch variiert. Bei den beiden letzten Profilen ist bereits das obere Ende des Drehzahlbereiches erreicht, die Sauerstoffversorgung nicht mehr optimal, die Wachstumsrate wird kleiner. Die Auswirkungen der kurzfristigen Sauerstoffunterversorgung während der Drehzahlprofile sind nicht bestimmbar.

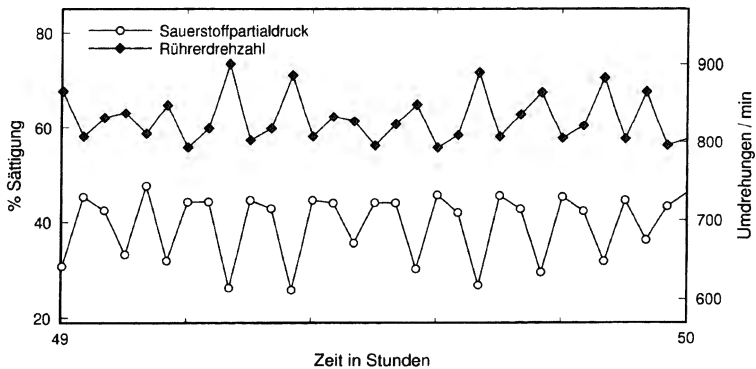


Abbildung 8.4: Diskontinuierliche Fütterung während der Fed-Batch-Phase, deutlich sichtbar am periodisch variierenden Sauerstoffbedarf. In diesem einstündigen Ausschnitt wurden offensichtlich 11 Substrattropfen automatisch zudosiert.

Diskontinuierliche Fütterung

Zur Optimierung der Raum-Zeit-Ausbeute wird bei konstanter Zuflußkonzentration der Zuflußstrom automatisch, exponentiell, vergrößert, siehe [Sau95b] und Modell 2.6.1 auf Seite 24. Dabei ist, bedingt durch die Apparatur, der Zufluß jedoch so gering, etwa 200 ml Nährlösung in 30 Stunden, daß der Zufluß nicht kontinuierlich sondern tropfenweise erfolgt. Um den Substrattropfen zu verarbeiten, steigt der Sauerstoffbedarf kurzzeitig an, der Sauerstoffpartialdruck sinkt, siehe Abb. 8.4.

Bedingt durch die Sauerstoffregelung steigt die Drehzahl an, siehe ebd. Dadurch ist das Trübungssignal in der Fed-Batch-Phase stärker verrauscht als in der Batch-Phase, vgl.

In dem hier vorliegenden Zusammenhang wird die Wachstumsrate in einem gewissen Zeitbereich als konstant und nicht als funktional von anderen Größen abhängig angesehen, daher die Bezeichnung *kinetikfrei*.

Alternativ wird versucht, auch die Substratkonzentration im Fermenter aus den Trü-
bungsdaten zu schätzen. Dann kann der Verlauf der Fermentation mit dem Modell 2.6.1
beschrieben werden, was hier *Modell mit Wachstumskinetik* genannt wird.

Modell 8.2.2 (Modell mit Wachstumskinetik) Eine Beschreibung einer Fed-Batch-
Kultivierung mit Biomasse- und Substratkonzentration ist durch

$$\dot{X} = \mu(S) \cdot X - \frac{F}{V} \cdot X \quad (8.3)$$

$$\dot{S} = -Y_{SX}\mu(S) \cdot X + \frac{F}{V} \cdot (S_{in} - S). \quad (8.4)$$

$$(8.5)$$

gegeben.

Die Wachstumsrate μ wird hier nicht als Zustandsvariable aufgefaßt, sondern ist über
die aus [Sau95b] bekannte Kinetik

$$\mu(S) = \mu_{max} \frac{S}{(S + K_S)(1 + S/K_I)} \quad (8.6)$$

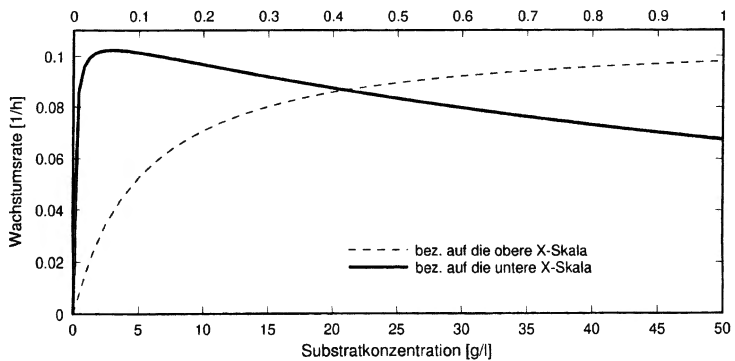


Abbildung 8.5: Wachstumskinetik vom *Halomonas elongata* nach [Sau95b], Übersichtsdarstellung
(untere X-Skala) und Spreizung des limitierenden Bereichs (obere X-Skala)

Damit läßt sich das Rauschen für die Modelle 8.2.1 und 8.2.2 mit jeweils vier Parametern komplett beschreiben.

Kinetikfreies Modell		Modell mit Wachstumskinetik	
C_{rel}^X	Relatives Systemrauschen in X	C_{rel}^X	Relatives Systemrauschen in X
C_{abs}^μ	Absolutes Systemrauschen in μ	C_{abs}^S	Absolutes Systemrauschen in S
R_{abs}	Absolutes Meßrauschen	R_{abs}	Absolutes Meßrauschen
R_{rel}	Relatives Meßrauschen	R_{rel}	Relatives Meßrauschen

Das das Modell 8.2.1 ergänzende stochastische Systemrauschen wird demzufolge durch die Matrix

$$G = \begin{pmatrix} C_{rel}^X \cdot X & 0 \\ 0 & C_{abs}^\mu \end{pmatrix} \quad \text{bzw.} \quad G = \begin{pmatrix} C_{rel}^X \cdot X & 0 \\ 0 & C_{abs}^S \end{pmatrix}$$

beschrieben, siehe auch Gleichung 3.35 auf Seite 59.

Das Meßrauschen wird durch reguläres Meßrauschen beschreiben, siehe Definition 3.6.1.

Daß es sich bei diesen Annahmen nur um eine Idealisierung handelt, wird insbesondere in Abschnitt 8.2 deutlich.

Drehzahlabhängigkeit

Vorversuche

Zur Quantifizierung der Abhängigkeit der Trübungsmessung von der Drehzahl des Rührers wurden zunächst Vorversuche (in Zusammenarbeit mit T.Sauer) mit gewöhnlicher Bäckerhefe unternommen. Dazu wurden Hefewürfel in Wasser suspendiert. Substrat wurde nicht dazu gegeben, so daß sich kein oder nur ein sehr geringer Anteil Nährmedium im Fermenter befand. Damit wurde ein nennenswertes Wachstum ausgeschlossen, somit spielt die Sauerstoffversorgung auch keine bedeutende Rolle.

Über einen Zeitraum von etwa 30-60 Minuten wurde für drei verschiedene Hefekonzentrationen der in der Praxis relevante Drehzahlbereich des Rührers abgefahren. Da die von dem Mikroorganismus bedingte Trübung während dieses Zeitraums als konstant angesehen werden darf, ist eine Variation der Trübungswerte nur auf die Messung zurückzuführen. Diese weist ganz deutlich eine drehzahlabhängige Streuung sowie eine drehzahlabhängige systematische Verzerrung auf, siehe Abbildung 8.6.

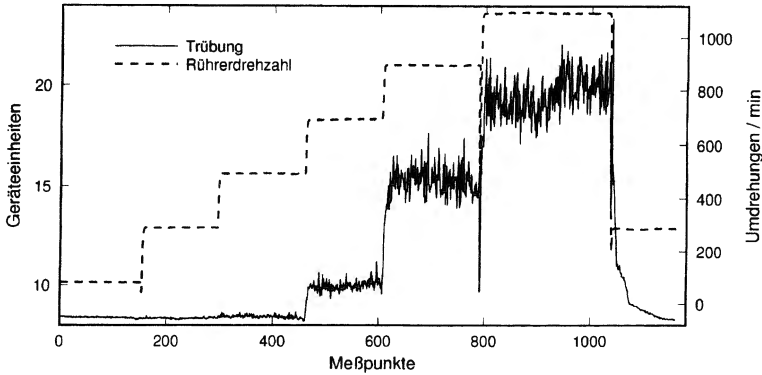


Abbildung 8.6: Drehzahlprofil bei der festen Hefekonzentration 1, die Trübungswerte am Ende der Meßreihe zeigen, daß über den Zeitraum der Meßreihe kein Wachstum stattgefunden hat, die Drehzahlabhängigkeit ist deutlich sichtbar

Um diese drehzahlbedingte Verzerrung zu bestimmen, werden die Mittelwerte der Trübung für jedes drehzahlkonstante Intervall berechnet. Um die Werte der drei unterschiedlichen Biomassekonzentrationen zu vergleichen, wurde von den Mittelwerten der drei Meßreihe der kleinste Mittelwert subtrahiert. Diese Zunahme der mittleren Trübungswerte läßt sich mit der einfachen Funktion

$$\Delta \text{Trüb}(rpm) = \begin{cases} 0 & : rpm \leq 600 \\ (x - 600) \cdot \frac{15}{600} & : rpm \geq 600 \end{cases} \quad (8.7)$$

bereits zufriedenstellend beschreiben, siehe Abbildung 8.7.

Damit können die während einer Fermentation gewonnenen Trübungsmeßwerte Trüb_{mes} mit der Formel

$$\text{Trüb}_{kor}(\text{Trüb}_{mes}, rpm) = \begin{cases} \text{Trüb}_{mes} & : rpm \leq 600 \\ \text{Trüb}_{mes} - (x - 600) \cdot \frac{15}{600} & : rpm \geq 600 \end{cases} \quad (8.8)$$

um die drehzahlbedingte Drift bereinigt werden. Diese korrigierten Trübungsmeßwerte Trüb_{kor} können die Meßdaten für die Kalman-Filterung darstellen.

Neben der systematischen störungsbedingten Abweichung, der Drift, ist für eine robuste Parametrisierung des Kalman-Filters die Art des Rauschens von Bedeutung. Die

von S abhängig, siehe auch Seite 17.

Da die Substratkonzentration selber nicht on-line gemessen wird, hängt die Güte der Kalman-Filter-Schätzung ganz entscheidend von der qualitativen und quantitativen Güte des zu Grunde liegenden Modells ab.

In diesem Fall wird für Wachstum und Substratverbrauch eine Monod-Kinetik mit Inhibierungsterm angenommen, siehe auch Abbildung 8.5. Ein Erhaltungsstoffwechsel, verschiedene physiologische Zustände, eine evtl. Inhibierung durch Produkte oder hohe Zelldichten bleiben unberücksichtigt.

Die Werte der einzelnen Parameter für dieses Modell, die auch für die stochastischen Simulationen in Kapitel 10 verwandt wurden, sind in Tabelle 8.1 zu finden.

Parameter	Bez.	Wert	Einheit
Maximale Wachstumsrate	μ_{max}	0.11	h^{-1}
Halbsättigungskonstante	K_S	0.11	g/l
Inhibierungskonstante	K_I	80	g/l
Ertragskoeffizient	$Y_{X,S}$	0.5	—

Tabelle 8.1: Parameter des Wachstumsmodells für *Halomonas elongata* nach [Sau95b]

System- und Meßrauschen

Die Verwendung des Kalman Filters beruht auf der Annahme, daß ein die Daten exakt beschreibendes Modell zugrunde liegt. D.h., daß die Abweichungen von dem deterministischen Wachstumsmodell rein stochastischer Natur sind. Die stochastischen Störeinflüsse werden in Meß- und Systemrauschen unterteilt, siehe Kapitel 3.

Speziell für diese Anwendung werden folgende Annahmen gemacht:

- Das Systemrauschen in X ist von dem Systemrauschen in μ bzw. S unabhängig, d.h. die Kovarianzmatrix hat Diagonalgestalt.
- Das Systemrauschen in X besitzt nur einen zeitinvarianten, relativen Anteil.
- Das Systemrauschen in μ bzw. S besitzt nur einen zeitinvarianten, absoluten Anteil.
- Das Meßrauschen besitzt einen zeitinvarianten absoluten und relativen Anteil.
- Alle stochastischen Komponenten bestehen aus weißem Rauschen

Diese Annahmen resultieren u.a. aus der Vorgabe, die Anzahl der stochastischen Parameter so gering wie möglich zu halten. Die Entscheidung, ob eine Komponente des Systemrauschens eher als additiv oder als multiplikativ anzusehen ist, beruht auf den erhaltenen on- und off-line Meßwerten.

z.B. Abb. 8.2 und 8.3. Der bei dieser Fütterungsstrategie exponentiell steigende Substratzufluß nährt sich einer kontinuierlichen Zudosierung, alle Signale sind zunehmend geringer verrauscht. Diesem Effekt läuft allerdings der mit steigender Drehzahl einhergehende steigende Rauschanteil zuwider.

Eine Dämpfung des durch die diskontinuierliche Zudosierung bedingten Rauschens könnte durch eine trägere Parametrisierung des Sauerstoffreglers erzielt werden. Diese Fragestellung kann auch mit Hilfe von Simulationsstudien behandelt werden, siehe [KW].

Schaumbildung

Auch hier führt die Schaumbildung zu einer Beeinträchtigung der Trübungsmessung. Betroffen hiervon ist besonders der Zeitbereich von 68h bis 73h, in dem auch das Drehzahlprofil 6 liegt, siehe Abbildung 8.11, S. 124 oder Abbildung 8.12, S. 125.

8.2 Konfiguration des Kalman-Filters

Zur Konfiguration des Kalman-Filters gehören im wesentlichen das entsprechende deterministische biotechnologische Modell und die qualitative und quantitative Kenntnis der Störeinflüsse.

In diesem Kapitel liegt der Schwerpunkt auf der Untersuchung der Messungen. Es gilt, eine funktionale Beziehung zwischen Trübungsmeßwert und Biotrockenmassekonzentration herzustellen. Dabei ist die Untersuchung der Drehzahlabhängigkeit der Messungen wichtigster Gesichtspunkt. Daneben muß die Art und Größe des Meßrauschens festgestellt werden.

Deterministische Modellierung

Ist man nur an einer Schätzung der Wachstumsrate interessiert, kommt das Modell 2.6.8, siehe Seite 28, in Frage, hier als *kinetikfreies Wachstumsmodell* bezeichnet.

Modell 8.2.1 (Kinetikfreies Wachstumsmodell) Das einfachste, kinetikfreie Wachstumsmodell für eine Batch- und Fed-Batch-Fermentation ist durch

$$\dot{X} = \mu X - \frac{F}{V} \cdot X \quad (8.1)$$

$$\dot{\mu} = 0 \quad (8.2)$$

gegeben. Die Gleichung 8.2 entspringt den Überlegungen zur KF-Parameterschätzung, siehe Seite 89.

Drehzahlprofile

In der Batch-Phase werden zu den Zeiten 1h, 23h, 28h und 47h (Profile 1-4) Drehzahlprofile aufgenommen. Die kurzfristige Sauerstoffunterversorgung wird von dem Mikroorganismus toleriert. Der eigentliche Verlauf wird dadurch nicht beeinträchtigt, siehe Abbildung 8.2 oder 8.29.

Lag-Phase

Die Lag-Phase ist mit Sicherheit weniger als zwei Stunden lang, siehe Abbildung 8.29. Genauer läßt sich dieser Zeitraum nicht bestimmen, da die Trübung an der unteren Grenze des Meßbereiches der Sonde liegt und hier fast vollständig von Meßrauschen überlagert ist.

Aufzeichnungslücke

Während der Nacht, in dem Zeitraum von 15h bis 22h, unterblieb wegen eines technischen Defektes die Aufzeichnung der Meßdaten.

Schaumbildung

Die Antischaumsonde wurde so in den Fermenter eingesetzt, daß eine gewisse Schaumbildung zulässig war. Das führte im Extremfall zu einer Ausschäumung von Biomasse um den Zeitpunkt 32h. Aufgrund der dadurch veränderten Konsistenz des Kulturmediums nahm das Trübungssignal deutlich ab.

In der Zeit ab etwa 24h, führt die zunehmende Schaumbildung zu einer wachsenden Beeinträchtigung der Trübungsmessung. Deutlich wird das an dem Drehzahlprofil 3 bei 28h, bei dem die Drehzahlvariation eine viel größere Auswirkung hat als bei den unverschäumten Profilen, siehe Abbildung 8.11, S. 124 oder Abbildung 8.12, S. 125.

Stationäre Phase

Ganz deutlich geht die Fermentation bei 39h erst in die Übergangs- dann in die stationäre Phase über, siehe Abbildung 8.2 oder Abbildung 8.28.

Die Fed-Batch-Phase

Die Fed-Batch-Fermentation wurde gegen 47h gestartet, siehe auch Überblick in Abbildung 8.3.

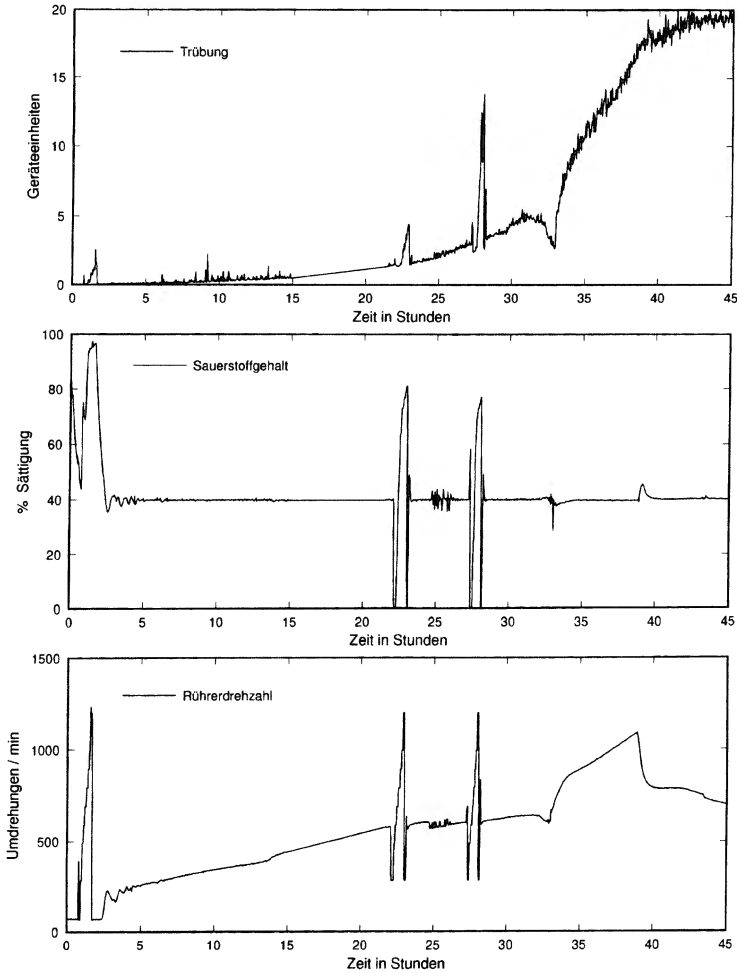


Abbildung 8.2: Übersicht über den Verlauf der Fermentation während der Batch-Phase, Meßdaten der Trübung, Sauerstoffpartialdruck und Rührerdrehzahl, Daten von T.Sauer, siehe auch [HFSG95]

Die Fed-Batch-Fermentation wird gestartet, wenn das zuvor eingesetzte Substrat nahezu verbraucht ist. Da dessen Konzentration jedoch nicht direkt meßbar ist, ist die Bestimmung dieses Zeitpunktes mit Unsicherheiten behaftet.

Zur Optimierung der Fermentation wird für die Fed-Batch-Phase eine exponentiell ansteigende Substratdosierung vorgeschlagen, s.u. Dazu ist eine genaue Kenntnis der aktuellen Wachstumsrate vorteilhaft. Diese kann mit dem Kalman-Filter aus den stark verrauschten Trübungsmessungen errechnet werden.

An die Auswertung der Trübungssondensignale werden verschiedene Ansprüche gestellt. Neben einer brauchbaren Schätzung der Wachstumsrate ist auch die Schätzung der Biotrockenmasse- oder sogar Substratkonzentration von Interesse.

Messungen

Von den während der Fermentation direkt (on-line) gemessenen Zustandsgrößen wird hier auf die Umdrehungszahl des Rührers, den Sauerstoffpartialdruck und vor allem die Trübungsmessung Bezug genommen. Alle diese Größen werden mit einer Abtastrate von 2 Minuten gemessen und mittels eines Meßdatenerfassungssystems automatisch aufgezeichnet. Daneben wurden in unregelmäßigen Abständen Proben gezogen, die zur nachträglichen (off-line) Bestimmung der Konzentrationen von Biotrockenmasse und Substrat (Glucose) dienen, siehe [Sau95b], [HFSG95].

Sauerstoffregelung

Da es sich bei *Halomonas elongata* um einen Aerobier handelt, muß die ausreichende Versorgung mit Sauerstoff sichergestellt sein. Dazu wird der Fermenter mit einem konstanten Luftstrom von unten begast. Der Rührer verteilt und zerkleinert die aufsteigenden Luftblasen. Je höher die Drehzahl ist, desto besser wird der Sauerstoff im Kulturgefäß verteilt. Eine Sauerstoffelektrode mißt den relativen Sättigungswert, siehe ebd.

Die Sauerstoffmessung wird mittels eines PID-Reglers über die Rührerdrehzahl als Stellgröße auf die Fermentation rückgekoppelt und in diesem Beispiel auf 40% Sättigung eingeregelt. Der für den Mikroorganismus kritische Wert, unter dem eine Dämpfung der Wachstumsrate zu erwarten ist, liegt bei 5-10%. Der verwendete PID ist nicht parameteradaptiv und besitzt auch keine Kenntnis des aktuellen Gleichwertes. Die Sauerstoffkonzentration wird während der Batch-, der Fed-Batch- und der kontinuierlichen Phase mit einer konstanten Parametrisierung geregelt. Diese Fermentationsphasen stellen ganz unterschiedliche Anforderungen an eine Regelung, so daß eine gewählte Parametrisierung nicht in allen Bereichen "optimal" sein kann. Einen Eindruck von dem Reglerverhalten vermittelt Abb. 8.4 auf Seite 115.

Modell 7.4.1 (Stochastischen Zustandsraummodell mit Steuerungsmatrix)

Durch die Gleichungen

$$\begin{aligned}\dot{x} &= A(t)x(t) + B(t)u(t) + Q(t)w_t & t \in [t_0, T] \\ y(t) &= C(t)x(t) & + R(t)v_t \quad t_k \in [t_0, T].\end{aligned}$$

ist ein zeit-stetiges Zustandsraummodell gegeben. Auf die damit verbundenen zusätzlichen benötigten Notationen wird hier nicht eingegangen

Zu minimieren ist die durch r gewichtete Summe

$$E \left[\int_{t_0}^T y_t^2 + r \cdot u_t^2 dt \right]. \quad (7.7)$$

Dieses Problem läßt sich mit Hilfe eines Separationstheorems, siehe [Ise87] für den rein diskreten Fall oder [CC86], [FR75] für den stetigen Fall, in zwei Teilprobleme aufteilen.

Satz 7.4.2 (Separationstheorem) Für das Modell 7.4.1 mit stetigen Beobachtungen ist eine Minimal-Varianz-Regelung, in der Klasse der linearen Regler, gemäß dem Kriterium 7.7 durch zwei Schritte gegeben.

1. Optimale Schätzung des vollständigen Systemzustandes, im Sinne der Minimal-Varianz-Filterung, auf Grund der stochastisch verrauschten und eventuell unvollständigen Beobachtung durch den Kalman-Filter.
2. Optimale (lineare) deterministische Regelung auf Grund der vollständigen Zustandsschätzung durch einen adaptiven linearen Regler.

Obwohl eine semikontinuierliche Formulierung eines dynamischen Systems der Praxis am nächsten kommt, siehe z.B. [Kre80] oder [Sch77], wird in der gängigen Literatur eine optimale Regelung für dieses System nicht behandelt, sondern die Gleichungen der Lösung nur für die rein kontinuierliche oder die rein diskrete Beschreibung angegeben. Hier besteht noch der Bedarf, die Minimal-Varianz-Regelung in einer effizienten Form für die Biotechnologie verfügbar zu machen.

Bemerkung 7.4.3 Das "lineare" Modell 7.4.1 basiert auf der Tatsache, daß Systemzustand und exogene Variable nur additiv zusammenhängen. Es ist also als Sonderfall des linearen stochastischen Zustandsraummodells 3.2.8. Fällt ein Modellansatz in diese zuletztgenannte Klasse, so muß das System noch um den Gleichgewichtspunkt (x_∞, u_∞) linearisiert werden.

Die Bemerkung 7.4.3 ist z.B. auf das Substratflußmodell 2.6.9, Seite 28, anzuwenden, sofern F_{in} oder F_{out} als Steuergröße fungieren. Eine diskrete Formulierung einer Minimal-Varianz-Regelung für dieses System findet man in [Str93].

3) *Stabilität:*

a) Genau wie im Beweis zu Satz 2.7.7 zeigt man, daß der Auswaschungspunkt stabil ist, falls $D(S_{in}) > \mu(S_{in})$.

b)

$$J(X^*, S^*) = \begin{pmatrix} 0 & (\mu'(S^*) - a)X^* \\ -Y_{SX}\mu(S^*) & -D(S^*) + a(S_{in} - S^*) - Y_{SX}\mu'(S^*)X^* \end{pmatrix}$$

Für die Eigenwerte ergibt sich

$$\lambda_{1/2} = -\frac{p}{2} \pm \sqrt{\frac{p^2}{4} - q}$$

mit

$$p := Y_{SX}\mu'(S^*)X^* + D(S^*) - a(S_{in} - S^*)$$

$$q := Y_{SX}\mu(S^*)(\mu'(S^*) - a)X^*$$

Daraus folgt

$$\begin{aligned} \operatorname{re}(\lambda_{1/2}) < 0 &\iff p > 0 \wedge q > 0 \\ &\iff \mu(S^*) > a \quad \square \end{aligned}$$

Bemerkung 7.3.4 (Lage des stabilen Punktes) Die Aussage von Satz 7.3.3 wird in der Abbildung 7.6 illustriert. Dabei ist der stabile Punkt gerade der Schnittpunkt der durch die Gleichung 7.3 gegebenen Reglerkennlinie und der Kinetik $\mu(S)$, siehe auch Gleichung 7.4. Eine Stabilisierung wird also nur dann erreicht, wenn die Steigung der Kinetik im Schnittpunkt größer ist, als die Steigung der durch die Gleichung 7.3 gegebenen Gerade, siehe Gleichung 7.5. Bei der in der Abbildung 7.6 beispielhaft gewählten Inhibierungskinetik können unter Umständen sogar zwei Zustände stabilisiert werden, worauf im Abschnitt 12.2 eingegangen wird.

Falls der Gleichwert bekannt ist, gilt $S^* = S_\infty$, ansonsten weicht die eingeregelter Substratkonzentration vom Sollwert ab, siehe Bemerkung 7.3.5.

Bemerkung 7.3.5 (Systematische Regeldifferenz) Auch für die nutristatische Proportionalregelung erhält man einen systematischen Regelfehler, sobald der Gleichwert D_∞ nicht genau bekannt ist. Im stationären Zustand (S^*, X^*) gilt für die Durchflußrate D^*

$$\mu(S^*) = D^* = D_\infty + D_\Delta + a(S^* - S_\infty),$$

mit einer negativen Konstanten k_a leistet das Gewünschte. Je nach Parametrisierung erhält man ein Überschwingen der Regelgröße (komplexe Eigenwerte) wie beim Integralregler, oder ein monotonen Einregelverhalten (reelle Eigenwerte) wie beim Proportionalregler, siehe Abbildung 7.5.

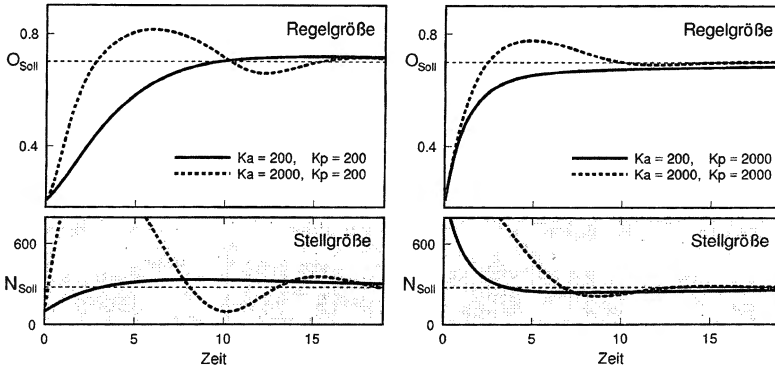


Abbildung 7.5: Adaptiver P-Sauerstoffregler mit unterschiedlichen Einstellungen ohne Kenntnis des Gleichwertes N_{Soll} , zur Verdeutlichung wurde $N_{Soll} = 0$ gesetzt.

7.3 Substratregelung

Die experimentelle Bestimmung des funktionalen Zusammenhangs (Kinetik) zwischen spezifischer Wachstumsrate und der Substratkonzentration wird zumeist im sogenannten Chemostaten durchgeführt, siehe Bemerkung 2.7.8. Dabei kann jedoch oft nur ein kleiner Teil der Kinetik bestimmt werden, siehe Bemerkung 2.7.11.

Weitere Betriebspunkte müssen durch einen Regler stabilisiert werden. Eine Möglichkeit besteht darin, eine konstante Biomassekonzentration einzuregeln.

Definition 7.3.1 (Turbidostat) Die Einstellung einer vorgewählten Biomassekonzentration X_{Soll} in einer kontinuierlichen Kultur über die Messung von X (Regelgröße) und Regelung über die Durchflußrate $D(S)$ (Stellgröße) wird *turbidostatische* Regelung genannt. Die Benennung basiert auf der Tatsache, daß die Biomassekonzentration in der Regel durch eine Trübungssonde (Meßglied) gemessen wird. Das Stellglied ist die Substratdosierpumpe.

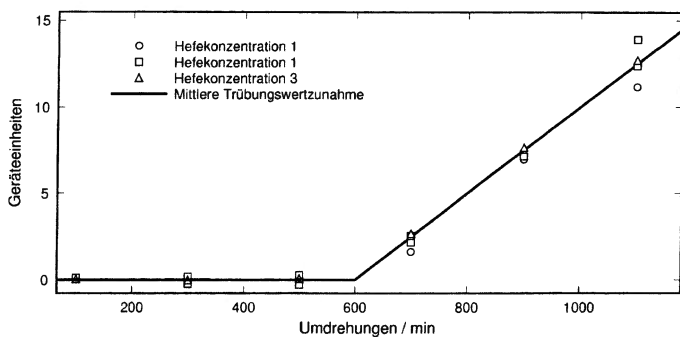


Abbildung 8.7: Zunahme der mittleren Trübungswerte durch Variation der Rührerdrehzahl, Meßreihen von drei verschiedenen Hefekonzentrationen (jeweils kleinster Mittelwert auf Null normiert) und eine Näherung 1. Ordnung

Abbildung 8.6 zeigt eine deutlich sichtbar zunehmende Varianz bei zunehmender Drehzahl.

Dieses Verhalten ist i.w. von der Hefekonzentration unabhängig, wie die Auftragung in Abbildung 8.8 zeigt. Das heißt, der (zur Hefekonzentration) relative Anteil am Meßrauschen ist vernachlässigbar, der absolute Anteil ließe sich über die Drehzahl parametrisieren.

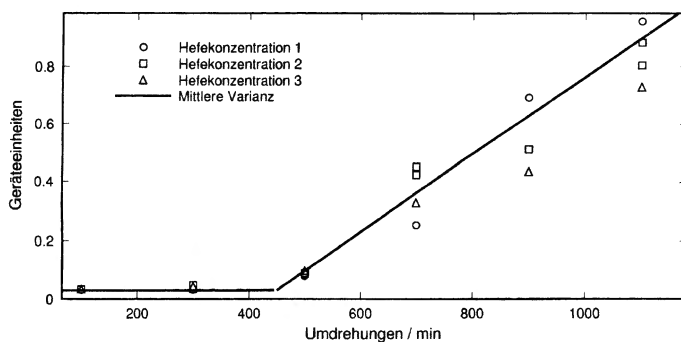


Abbildung 8.8: Zunahme der (empirischen) Varianz der Trübungswerte durch Variation der Rührerdrehzahl, Meßreihen von drei verschiedenen Hefekonzentrationen und eine Näherung 1. Ordnung

- Außerdem zeigt sich im Gegensatz zu den Vorversuchen eine Abhängigkeit von der absoluten Biomassekonzentration, siehe Abbildung 8.11. Dies ist jedoch vor allem bei kleineren Trübungswerten der Fall.

Dennoch können ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Das Rauschen ist weitestgehend normalverteilt, Ausnahme siehe Abschnitt 8.2. Die drehzahlabhängige Drift sowie die Zunahme der Varianz sind auch hier mit Einschränkungen zu finden, siehe Abbildung 8.10 oder 8.11.

Die Art der Driftzunahme ist auch hier mit der in Abbildung 8.7 angegebenen Kurve in etwa beschreibbar, siehe Abbildung 8.11. Eine Korrektur der Trübungsmessungen erweist sich hier jedoch als weitaus problematischer. Die notwendigste Erweiterung der Formel 8.8 ist die Anpassung an die unterschiedlichen Meßbereiche, die in dem Ausdruck

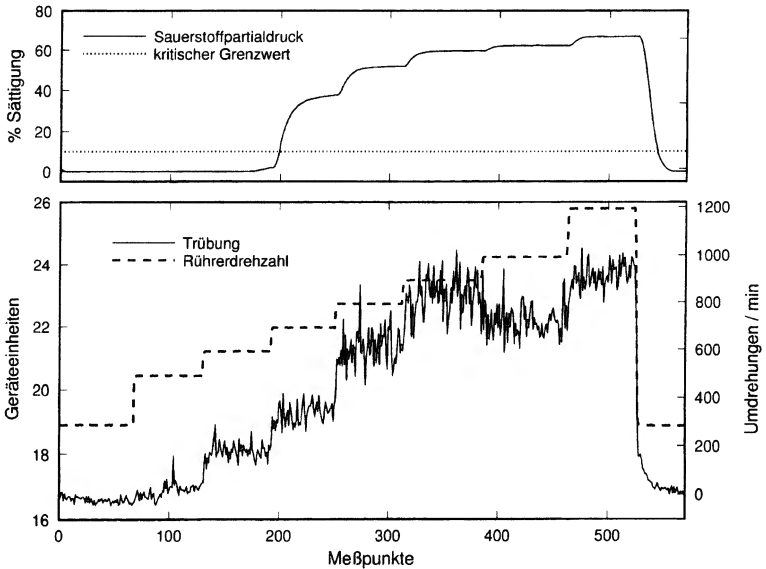


Abbildung 8.10: Drehzahlprofil Nr.4 zu Beginn der Fed-Batch-Phase (bei 46h), deutlich erkennbar sind Sauerstoffunterversorgung, nicht durchgehende Monotonie bei der Zunahme der Drift

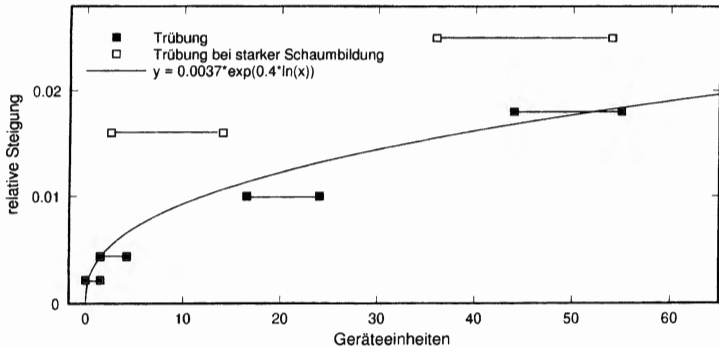


Abbildung 8.12: Meßbereichsabhängigkeit der drehzahlbedingten Zunahme der mittleren Trübung (Drift), Trübungsmessbereiche der einzelnen Drehzahlprofile, Anpassung der Funktion Γ aus Gleichung 8.10, Meßbereiche die durch starke Schaumbildung beeinträchtigten Drehzahlprofile wurden bei der Anpassung schwächer gewichtet

Trübungsmessung.

Der Aufwand einer sensitiveren, aufwendigeren Drehzahlkorrektur, die lokal zu einer deutlichen Glättung führen könnte, ist bei dieser und vielen anderen Anwendungen nicht gerechtfertigt. Diese Tatsache ist ein weiterer Grund für einen stochastischen Modellansatz. Obwohl in diesem Beispiel der Zusammenhang zwischen Drehzahl und Trübungsmessung ganz deutlich sichtbar ist, läßt er sich nur sehr grob bestimmen. Weitere, zumeist unbekannte Einflüsse bewirken auch nach der Drehzahlkorrektur ein deutliches stochastisches Verhalten des Trübungssignals.

Drehzahlkorrektur und Biotrockenmasse

Unter Berücksichtigung des direkten Zusammenhangs zwischen Drehzahl des Rührers und der Trübungsmessung kann der Meßwert vor der Kalman-Filterung korrigiert werden. Für den Anwender ist nun neben der evtl. korrigierten oder geglätteten Trübungsmessung $Trüb_{kor}$ die damit korrelierte Biomassekonzentration X von Interesse. Dazu wurden bereits bei anderen Fermentationsläufen off-line Proben untersucht. Daher ist der Zusammenhang zwischen korrigierter Trübungsmessung und dem standardisierten Wert der *Biotrockenmassekonzentration* bekannt. Bei der vorliegenden Versuchsanordnung gilt

$$Trüb_{kor} \quad [\text{Geräteeinheiten}] = 2.0 \cdot X \quad [\text{g/l}] . \quad (8.11)$$

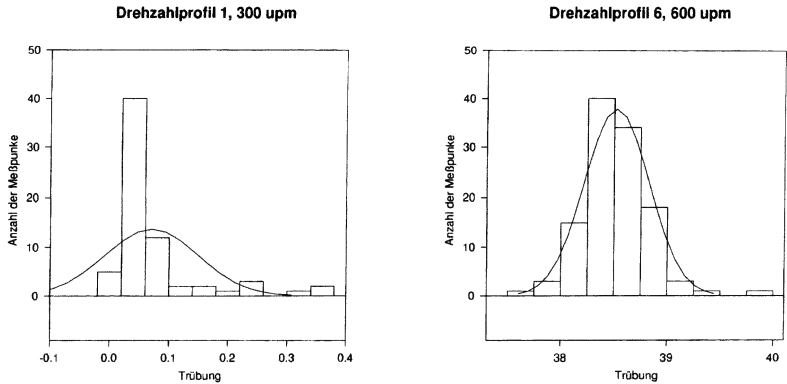


Abbildung 8.14: Verteilung der Meßwerte bei unterschiedlichen Biomassekonzentrationen, Vergleich mit der Dichte der Normalverteilung, deren Mittelwert und Varianz durch die Stichprobe gegeben sind

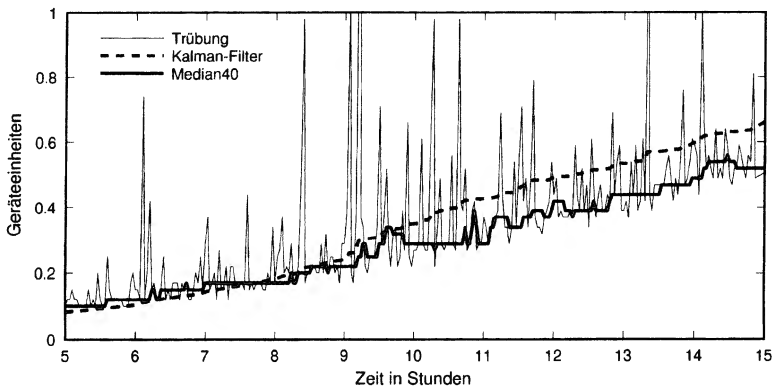


Abbildung 8.15: Ausschnitt aus der Batch-Phase, in der besonders hohe einseitige Meßstörungen auftreten, Vergleich einer Kalman-Filterung (Simulation 23, siehe auch Abb. 8.16 auf Seite 130) und einer Medianschätzung (Zeitfenster 40 min = 20 Meßwerte), siehe auch Definition 6.5.4

Durch diese grobe Grenzsetzungen erhält man mathematisch gesehen nichtdifferenzierbare Anteile im dynamischen System, wodurch die Voraussetzungen für den Kalman-Filter verletzt werden. In der Praxis erweist sich diese Vorgehensweise jedoch als praktikabel.

8.3 Kalman-Filter Studien

In diesem Abschnitt werden für die beiden Modellvarianten und verschiedenen Parametrisierungen Kalman-Filter-Simulationen durchgeführt. Die Datenbasis liefert vor allem die in Abschnitt 8.1 vorgestellte Beispielfermentation. Es handelt sich also um Simulationen, die auf realen Fermentationsdaten beruhen. Die Kalman-Schätzungen werden mit (offline) Meßwerten verglichen, die auf Grund einer längeren laboranalytischen Untersuchung erst nach Beendigung der Fermentation zur Verfügung stehen.

Für die in diesem Abschnitt dargestellten Untersuchungen wurden etwa 100 Simulationsstudien erstellt. Die in den Tabellen und Abbildungen zu findenden Numerierungen für einzelne Simulationen beziehen sich auf die entsprechende Sammlung von Datensätzen.

Filterung mit dem kinetikfreien Modell ohne Korrektur der Meßwerte

Zur Demonstration der Reaktion des Kalman-Filters auf die Wahl der Anfangswerte, das asymmetrische Meßrauschen sowie das Ausschäumen, wird zunächst nur auf Filterungen in der Batch-Phase eingegangen. Außerdem wird zunächst auf eine vorherige Drehzahlkorrektur verzichtet. Damit können die hier erzielten Ergebnisse mit denen, der in Abschnitt 8.4 aufgeführten Alternativen, für die die Möglichkeit der Drehzahlkorrektur nicht bestand, verglichen werden.

Parametrisierung

Zum Veranschaulichung des Einflusses der einzelnen Parameter des Kalman Filters werden hier die Simulationen mit vier verschiedenen Parametrisierungen vorgestellt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden nur die beiden Parameter des schwerer zugänglichen Systemrauschens variiert.

Simulation	Rel. Rauschen in X	Abs. Rauschen in μ
13	0.1	0.01
14	0.01	0.01
17	0.1	0.001
23	0.01	0.001

Alle anderen Einstellungen für den Kalman Filter wurden konstant gehalten:

Parameter	Wert	Einheit
Absolutes Meßrauschen	1	—
Relatives Meßrauschen	0.1	—
Anfängliche Trübung	0.03	—
Anfangsschätzung der Wachstumsrate (μ)	0.18	h^{-1}
Minimal zulässiger Wert für μ	-0.1	h^{-1}
Maximal zulässiger Wert für μ	0.3	h^{-1}

Filterung der Trübungsdaten

Die vier Simulationen unterscheiden sich in dem Grobverhalten bei der Filterung der Trübungswerte kaum, siehe Abbildung 8.16. Auch in den Detailvergrößerungen sind zunächst keine wesentlichen Unterschiede zu erkennen. Alle vier Simulationen weisen eine deutliche Glättung der Meßwerte auf.

Schätzung der Wachstumsrate

Erst bei der Schätzung der Wachstumsrate, siehe Abbildung 8.17, treten die Unterschiede zwischen den vier Simulationen deutlich hervor. Allen Parametrisierungen gemein ist jedoch

- eine Schätzung der Wachstumsrate innerhalb der richtigen Größenordnung,
- eine deutliche Überschätzung in der Anfangsphase,

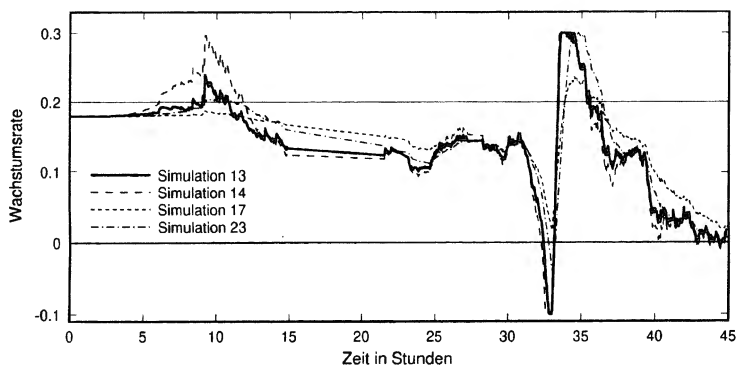


Abbildung 8.17: Vier Simulationen der Schätzung der Wachstumsrate nach dem Modell aus 8.2.1 während der Batch-Phase

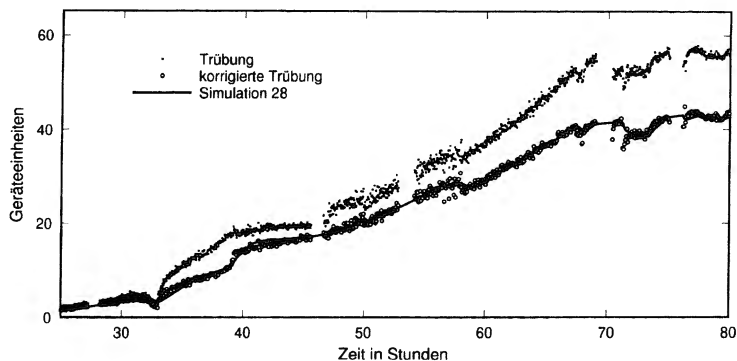


Abbildung 8.18: Vergleich zwischen Originalmeßdaten (oberer Punktgraph) und den korrigierten Trübungsdaten (unterer Punktgraph) sowie einer Filterung der korrigierten Meßwerte, Batch- und Fed-Batch-Phase

Alle anderen Einstellungen für den Kalman-Filter wurden konstant gehalten:

Parameter	Wert	Einheit
Absolutes Meßrauschen	1	—
Anfängliche Trübung	0.03	—
Anfängliche Biotrockenmasse	0.015	g/l
Anfangsschätzung der Wachstumsrate (μ)	0.18	h^{-1}
Minimal zulässiger Wert für μ	-0.1	h^{-1}
Maximal zulässiger Wert für μ	0.3	h^{-1}

Filterung der Trübungsdaten

Die Filterung der korrigierten Trübungsdaten, siehe Abbildung 8.18, entspricht im wesentlichen der der unkorrigierten Meßdaten, siehe Abbildung 8.16. Die beständig steigende Differenz zwischen diesen beiden Datensätzen ergibt sich gemäß der Formel 8.9 aus der stetig ansteigenden Rührerdrehzahl, siehe Abbildung 8.2 oder 8.3.

Schätzung der Biotrockenmasse

Die Abbildung 8.19 mit der Angabe der laboranalytisch gewonnenen Konzentrationsangaben für die Biotrockenmasse zeigt, daß eine zufriedenstellende Schätzung der Biotrocken-

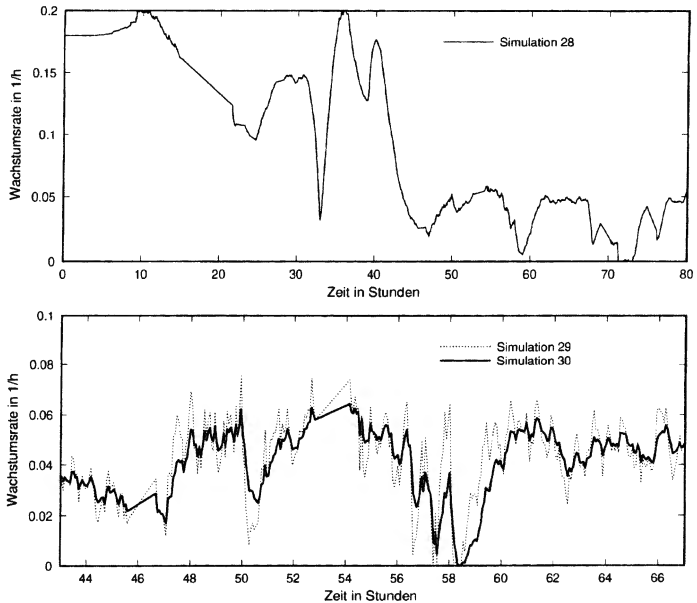


Abbildung 8.20: Schätzung der Wachstumsrate mit dem kinetikfreien Modell 8.2.1, eine Simulation in der gesamten Batch- und Fed-Batch-Phase; zwei weitere in einem Ausschnitt aus der Fed-Batch-Phase; für die Fed-Batch-Phase ab 47h war eine Wachstumsrate von 0.04 1/h "eingestellt".

Filterung mit dem Modell mit Wachstumskinetik

Als Alternative zu dem kinetikfreien Modell 8.2.1 werden die korrigierten Trübungsdaten auf der Basis des Modells 8.2.2 mit Wachstumskinetik gefiltert.

Parametrisierung

Sim. Nr.	Rel. Mess.-Rauschen	Rel. Rauschen in X	Abs. Rauschen in S	Bemerkung
33	0.1	0.1	0.5	vgl. Sim. 29
35	1	0.01	0.02	vgl. Sim. 28

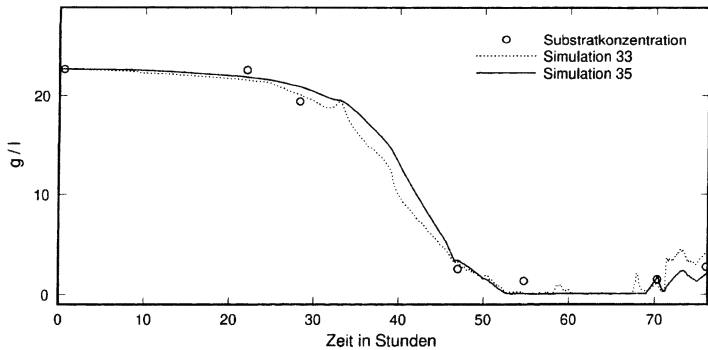


Abbildung 8.22: Schätzung der Substratkonzentration mit dem Modell 8.2.2 in der Batch- und Fed-Batch-Phase, die Werte liegen immer über Null, siehe z.B. Abb.8.23, Vergleich mit off-line-Meßproben \circ

Schätzung der Wachstumsrate

Die Schätzung der Wachstumsrate weist hier eine völlig andere Charakteristik als zuvor auf, siehe Abbildung 8.23. Das liegt daran, dass die "Schätzung" nur den rechnerischen Zusammenhang zwischen Substratkonzentration und Wachstum in der exponentiellen Wachstumsphase des Mikroorganismus wiedergibt. Dadurch sind andere physiologische Zustände, wie Lag-, Übergangs- oder stationäre Phase nur schwer zu detektieren. Simulationsstudien die diese Problematik verdeutlichen, finden sich in Kapitel 10.

Trotz dieser Schwierigkeiten läßt sich die für die Fed-Batch-Fermentation vorgegebene Wachstumsrate von 0.04 g/l auch in dieser Schätzung wiederfinden, was auf eine sehr gute Kenntnis der Kinetik hindeutet!

Die Abbildung 8.23 zeigt auch, daß die Substratkonzentration immer größer als Null ist, denn andernfalls wäre das Wachstum auch Null. Außerdem wird sichtbar, daß der Kalman-Filter auch in dieser Größenordnung eine gute Auflösung bietet, liegen doch die Werte für die Substratkonzentration in der Batch- und der Fed-Batch-Fermentation um mehr als den Faktor 100 auseinander.

Der Vergleich mit dem durch die Simulation 28 repräsentierten kinetikfreien Ansatz zeigt, daß Größenordnung und Charakter der verschiedenen Modellansätze zur Wachstumsratenschätzung sehr unterschiedlich sind. Welcher der beiden Möglichkeiten der Vorzug gegeben wird, oder ob eventuell zwei Kalman-Filter nebeneinander eingesetzt werden, hängt von der Intention der Wachstumsratenschätzung ab.

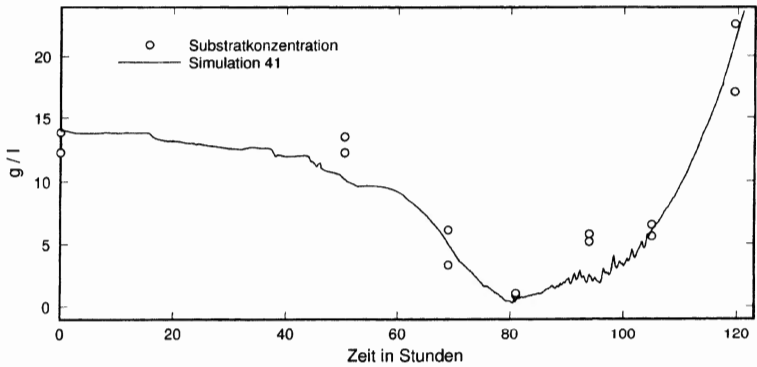


Abbildung 8.24: Schätzung der Substratkonzentration bei einer Vergleichsfermentation, Vergleich mit off-line-Messungen \circ

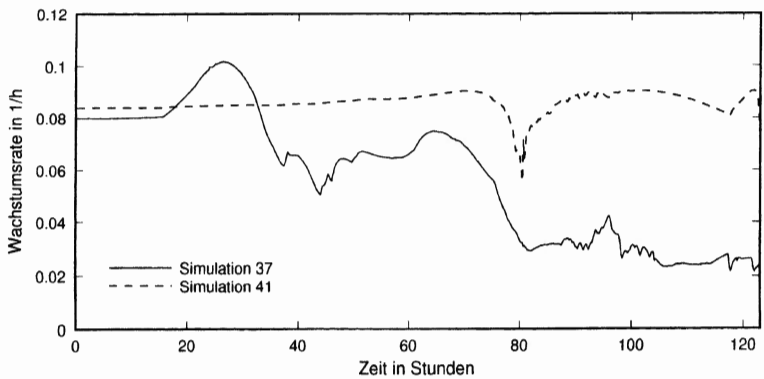


Abbildung 8.25: Schätzung der Wachstumsrate bei einer Vergleichsfermentation WS93/94b, zum einen mit dem Modell 8.2 (Simulation 37), siehe auch Abb. 8.26, zum anderen mit dem Modell 8.2.2 (Simulation 41), siehe auch Abb. 8.24,

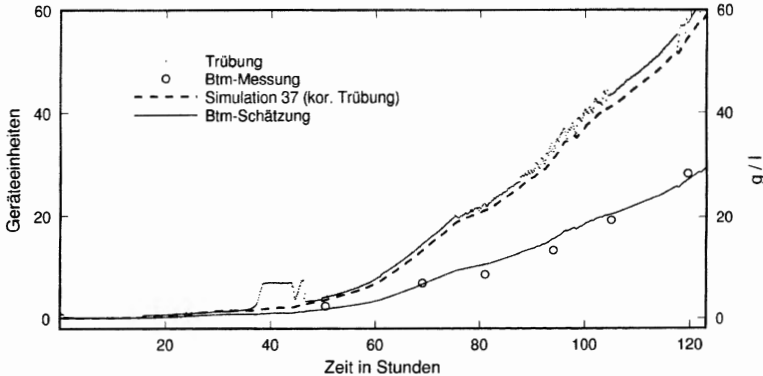


Abbildung 8.26: Trübungsmessung einer Vergleichsfermentation, Filterung der drehzahlbereinigten Trübungswerte, Schätzung der Biotrockenmassekonzentration und Vergleich mit off-line-Messungen ◦

8.4 Alternativen zur Kalman-Filterung

Die hier aufgeführten Methoden sind herkömmliche Möglichkeiten, die Trübungsdaten zu glätten und evtl. die Wachstumsrate zu schätzen und können in gewisser Hinsicht eine Alternative zur Kalman-Filterung darstellen. Diese Methoden können on-line angewandt werden, benötigen aber zum Teil ein gewisses Zeitfenster als Grundlage.

AR-Glättung des Trübungssignals

Zur Glättung der Trübungssondenmeßdaten kann ein einfacher linearer Filter, siehe Abschnitt 6.5 herangezogen werden. Während der Fermentation wurden die Messungen $X(0), \dots, X(t)$ on-line durch den autoregressiven Prozeß 1.Ordnung

$$Y(t) = 0.99 \cdot Y(t-1) + 0.01 \cdot X(t) \quad \text{mit} \quad Y(0) = 0$$

gefiltert, siehe Abbildung 8.27. Dabei sind die Peaks der Drehzahlprofile immer noch deutlich sichtbar. Die Gewichtung eines neuen Meßwertes mit 0.01 ist im Zusammenhang mit der Abtastrate von 30 Meßwerten/h zu sehen. Wünscht man bei einer niedrigeren Abtastrate das gleiche Folgeverhalten (Trägheit) des Filters, muß der aktuelle Meßwert höher gewichtet werden. Dadurch ist die Filterung jedoch nicht mehr so glatt. Diese

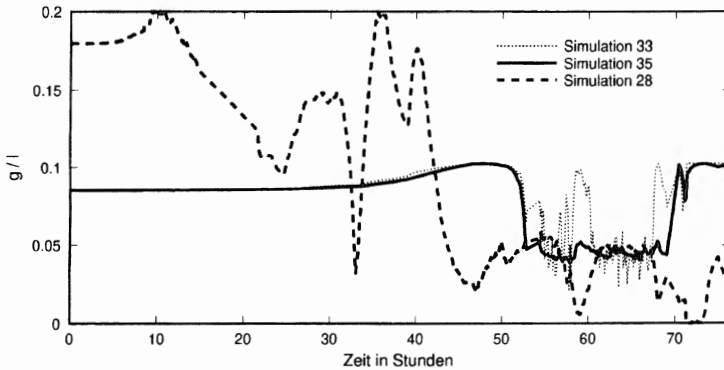


Abbildung 8.23: Schätzung der Wachstumsrate nach dem Modell 8.2.2 (Simulation 33 und 35) in der Batch- und Fed-Batch-Phase, dazu im Vergleich die auf dem kinetikfreien Ansatz beruhende Simulation 28, siehe auch Abbildung 8.20

Vergleichssimulationen

In diesem Abschnitt werden ohne ausführliche Bemerkungen Simulationen einer anderen von T.Sauer durchgeführten Fermentation mit der gleichen Versuchsanordnung gezeigt. Damit wird demonstriert, daß die für spezielle Meßdaten entwickelten Methoden übertragbar sind.

Anhand einer Fermentation, die mit einer sehr ähnlichen Versuchsanordnung durchgeführt wurde, wird die Reproduzierbarkeit der gewonnenen Resultate untersucht. Trotz eines teilweise sehr unterschiedlichen Prozeßverlaufs lassen sich gute Filterergebnisse erzielen. Substrat- und Biotrockenmassekonzentration werden gut geschätzt, siehe Abbildung 8.24 und 8.26. Bei der Schätzung der Wachstumsrate, siehe Abbildung 8.25, zeigt sich jedoch die deutliche Überlegenheit des speziell zur Wachstumsratenschätzung ausgelegten kinetikfreien Ansatzes.

Alle anderen Einstellungen für den Kalman Filter werden konstant gehalten:

Parameter	Wert	Einheit
Absolutes Meßrauschen	1	—
Anfängliche Trübung	0.03	—
Anfängliche Biotrockenmasse	0.015	g/l
Anfangsschätzung der Substratkonzentration	22.7	g/l

Filterung der Trübungsdaten und Schätzung der Biotrockenmasse

Die Schätzung der Biotrockenmassekonzentration, die direkt auf die Filterung der korrigierten Trübungsmeßwerte zurückgeht, ist zu den vorangegangenen Studien nahezu identisch. Dazu vergleiche man die Abbildungen 8.18 und 8.21, wobei allerdings die unterschiedliche Y-Skala beachtet werden muß.

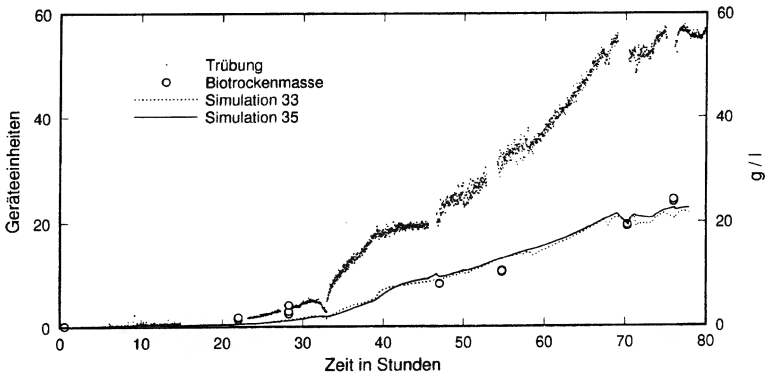


Abbildung 8.21: Schätzung der Biotrockenmassekonzentration nach dem Modell 8.2.2 in der Batch- und Fed-Batch-Phase, Vergleich mit off-line Meßwerten \circ

Schätzung der Substratkonzentration

Obwohl für die Substratkonzentration im Fermenter keine on-line-Meßwerte zur Verfügung stehen, läßt sie sich relativ gut bestimmen. Unterschiedliche Filter-Parameter wirken sich nur wenig auf die Schätzung aus. Gut läßt sich der Zeitpunkt vorhersagen, an dem das Substrat in der Batch-Fermentation verbraucht ist.

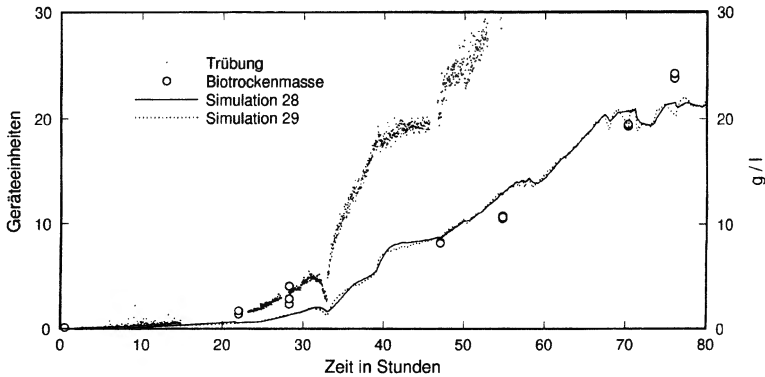


Abbildung 8.19: Schätzung der Biotrockenmassekonzentration in der Batch- und Fed-Batch-Phase mit dem kinetikfreien Modell 8.2.1, Vergleich mit off-line-Meßproben \circ

massekonzentration möglich ist. Dabei kommt es weniger auf die Parametrisierung des Filters, als auf die Drehzahlbereinigung der Meßwerte und deren Umrechnung an.

Schätzung der Wachstumsrate

Die Schätzung der Wachstumsrate hängt auch hier sehr stark von der Parametrisierung ab, siehe Abbildung 8.20. Dabei ist auch zu berücksichtigen, daß sowohl das System- als auch das Meßrauschen in der Fed-Batch-Phase größer sind, als in der Batch-Phase.

Die Simulationen 29 und 30 sind sehr stark sensitiv. Dagegen zeigt die Simulation 28 ein zufriedenstellendes Ergebnis. Die Simulation 28 zeigt deutlich den Unterschied zwischen den beiden Fermentationsphasen. Der Erfolg der Fütterungsstrategie, die Wachstumsrate wurde auf 0.04 g/l eingestellt, siehe [HFSG95], läßt sich ablesen! Dieser Ansatz ist also für eine Beobachtung der Wachstumsrate sehr gut geeignet.

- realistische Schätzwerte, vgl. Tabelle 8.1 auf Seite 118, erst ab 15h,
- eine robuste Überbrückung der Aufzeichnungslücke von 15h bis 22h.

Zur Charakterisierung der Unterschiede zwischen den einzelnen Parametrisierungen wird das Verhalten an exponierten Stellen während der Batch-Phase herangezogen. Dazu werden folgende Abschnitte ausgewählt:

- (**Asymmetrie**) Stark asymmetrisches Rauschen zwischen 8h und 15h
- (**Ausschäumen**) Austragung von Mikroorganismen aus der flüssigen Phase des Fermenters in den Schaum bei 32h
- Beginn der **stationären Phase** ab 39h

Das Verhalten an diesen Stellen wird entweder als träge oder als (sehr) sensitiv bezeichnet.

Simulation	Asymmetrie	Ausschäumen	stationäre Phase
13	sensitiv	sensitiv	sensitiv
14	sehr sensitiv	sensitiv	sensitiv
17	träge	träge	träge
23	träge	sensitiv	träge

Welcher Parametrisierung man nun den Vorzug gibt, hängt maßgeblich von der Motivation für den Kalman-Filter-Einsatz ab. Wünscht man die rasche Detektion von unterschiedlichen Prozeßzuständen, kommen die Werte, die den Simulationen 13 und 14 zugrunde liegen, eher in Frage. Liegt das Augenmerk eher auf einer globalen Beobachtung des Wachstumsverhaltens, sind die trägeren Parametrisierungen für die Simulationen 17 und 23 von Interesse.

Korrektur der Messungen und Filterung mit dem kinetikfreien Modell

In diesem Abschnitt wird eine Filterung der Trübungsdaten mit dem kinetikfreien Modell 8.2.1 simuliert, die auf den drehzahl-korrigierten Trübungswerten beruht.

Parametrisierung

Zusätzlich zu dem Einfluß des Systemrauschens wird hier auch der Einfluß des Meßrauschens verdeutlicht.

Sim. Nr.	Rel. Mess.-Rauschen	Rel. Rauschen in X	Abs. Rauschen in μ	Bemerkung
28	1	0.01	0.001	vgl. Sim. 23
29	0.1	0.1	0.01	wie Sim. 13
30	1	0.1	0.01	

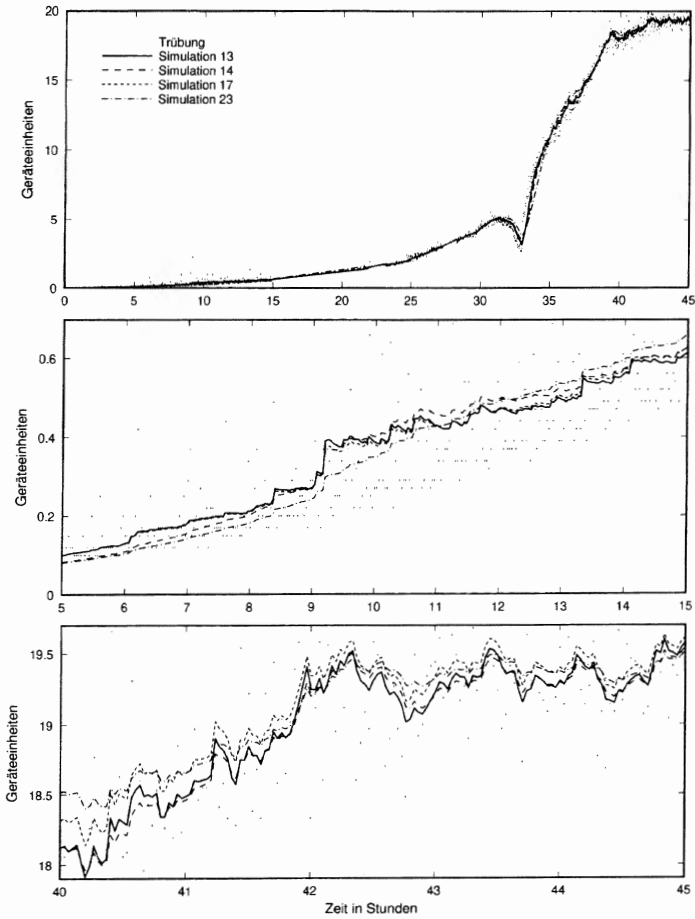


Abbildung 8.16: Vier Simulationen der Filterung der Trübungswerte nach dem Modell aus 8.2.1 während der Batch-Phase, Gesamtübersicht und zwei zeitliche Ausschnitte

Anfangswerte

Trübung Als Startwert für die Filterung wird der Mittelwert aus den ersten aufgezzeichneten Werten genommen. Eine andere Möglichkeit ist die Vorabbestimmung der Biotrockenmassekonzentration in der Animpfmasse und die Umrechnung in Geräteeinheiten nach bekannten Kennlinien. Bei den hier vorliegenden sehr kleinen Werten kann auch Null gewählt werden.

Biotrockenmasse Wird entsprechend wie die Trübung initialisiert, je nach Vorhandensein von trübungssondenspezifischen Kennlinien.

Wachstumsrate In der Simulation wird der Wert 0.18 h^{-1} gewählt, da dieser der Datenlage der ersten Stunden am ehesten entspricht. Dieser Wert ist aus physiologischer Sicht sicher zu hoch. Gerade bei der Schätzung der Wachstumsrate nach den Modellen aus den Abschnitten 8.2.1 und 8.2 ist zu berücksichtigen, daß diese Messungen am unteren Ende des Meßbereichs sehr ungenau und außerdem noch diskret vorliegen, siehe etwa Abbildung 8.15 (Stufen) oder Abbildung 8.27 (viele Meßpunkte auf einer Linie).

Substratkonzentration Hier ist die Abhängigkeit von dem Startwert besonders hoch, da für die Größe keine on-line-Messungen zur Verfügung stehen. In der Simulation wird der erst nach der Fermentation bestimmte off-line-Meßwert aus der Anfangsphase gewählt. In der Praxis läßt sich dieser Wert aus den Verdünnungsstufen exakt bestimmen.

Kovarianzmatrix Die zur Berechnung der Kalman-Verstärkungsmatrix wichtige Kovarianzmatrix P wird in den Simulationen gleich Null gesetzt, was zu einer anfänglich starken und dann exponentiell abklingenden Stabilisierung der Anfangswerte führt. Je nach Datenlage und Intention kann diese Matrix auch anders besetzt werden.

Grenzen

Eine weitere Manipulationsmöglichkeit ergibt sich durch die Angabe einer oberen und unteren Schätzwerte für jede Zustandsgröße sowie für die Messungen. Je nachdem was man aus einer Schätzung ablesen möchte, bzw. welche Rückkopplung auf den Prozeß stattfindet, sind diese Grenzen anders zu wählen.

So sind bei der Trübung negative Werte oder z.B. durch Übertragungsfehler auftretende, unrealistisch hohe Schätzwerte in der Praxis zu korrigieren oder auszulassen. Dabei sind die im Abschnitt 6.4 aufgeführten Hinweise zu beachten.

Bei der Wachstumsrate ist es ebenfalls sinnvoll, unrealistische Werte, die z.B. aus meßtechnischen Gründen entstehen, zu korrigieren.

Vor allem bei der Substratkonzentration, die hier im limitierenden Bereich während der Fed-Batch-Phase nahe bei Null liegt, sind negative Werte zu vermeiden.

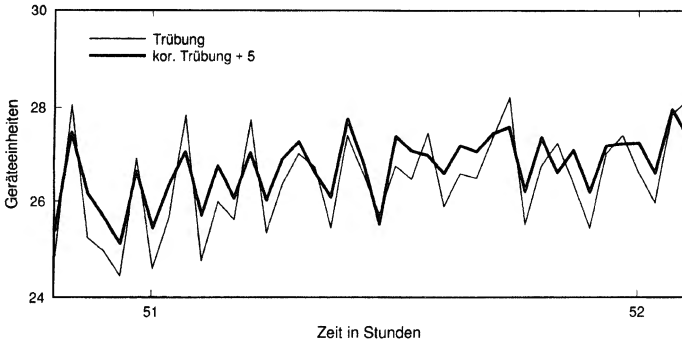


Abbildung 8.13: Nur geringe Glättung der Trübungsmessung durch die Drehzahlkorrektur, zur besseren Vergleichbarkeit des Rauschens werden die korrigierten Trübungswerte um 5 erhöht

Der Faktor 2.0 ist ein Mittelwert, der auf Grund von off-line Messungen experimentell ermittelt werden konnte. Damit ist die für den Kalman-Filter zugrunde liegende Beobachtungsgleichung durch

$$Trüb_{kor} = 2 \cdot X$$

gegeben.

Asymmetrie bei niedrigen Drehzahlen

Während das Meßrauschen in weiten Bereichen als etwa normalverteilt angesehen werden kann, sieht die Situation bei sehr kleinen Biomassekonzentrationen anders aus, siehe Abbildung 8.14 und 8.15.

Bei normalverteilten Meßfehlern sind große Abweichungen besonders selten. Bei der Kalman-Filterung werden große Residuen daher auch eher als größere Systemänderung gewertet. Bei dem Drehzahlprofil 1, siehe Abbildung 8.14 und bei der Fermentation bis etwa 15h — die Meßwerte sind hier alle kleiner als eins — ist zusätzlich zu beobachten, daß große Abweichungen nur in eine Richtung auftreten. Gegenüber dieser Asymmetrie ist der Kalman-Filter nicht besonders robust, siehe Abbildung 8.15.

Ein einfacher Mittelwertschätzer, der relativ robust gegen gelegentlich auftretende hohe Abweichungen ist, ob symmetrisch oder nicht, ist der Median, siehe Kapitel 6. Je nach Länge des Zeitfensters ist dieser Schätzer träge oder sensitiv. Bei der hier gewählten Länge von 40 Minuten, was bei der vorliegenden Abtastrate 20 Meßwerten entspricht, ist der Median ein viel besserer Schätzer für die Trübung als der Kalman-Filter.

$$Trüb_{kor}(Trüb_{mes}, rpm) = \begin{cases} Trüb_{mes} & : rpm \leq 500 \\ Trüb_{mes} - (x - 500) \cdot \Gamma & : rpm \geq 500 \end{cases} \quad (8.9)$$

$$\Gamma = \Gamma_1 \cdot (Trüb_{mes})^{\Gamma_2} \quad (8.10)$$

durch die Funktion $\Gamma(Trüb_{mes})$, hier relative Steigung genannt, bewerkstelligt wird. Γ_1 und Γ_2 sind anzupassende Konstanten.

Diese Maßnahmen führen bei der Filterung zu recht brauchbaren Ergebnissen, siehe Kapitel 8.3, sofern man zeitlich eng begrenzte Ereignisse ausklammert, und das Augenmerk mehr auf die globale Entwicklung richtet.

Die in der Abbildung 8.4, Seite 115, gezeigte diskontinuierliche Zufütterung induziert Schwankungen in der Rührerdrehzahl, was eine direkte Auswirkung auf die Trübungsmessung hat, siehe Abbildung 8.1. Durch die immer noch sehr grobe Korrektur nach Gleichung 8.9 ist lokal gesehen, kaum eine Wirkung zu erreichen, siehe Abbildung 8.13. Aus diesem Grunde ist die Parametrisierung des Kalman-Filters von der Verwendung dieser drehzahlbedingten Trübungsmessungskorrektur unabhängig, da sich das stochastische Verhalten des Eingangssignals durch diese Korrektur nur sehr unwesentlich ändert. Aus dem gleichen Grunde erübrigen sich auch Korrelationsanalysen zwischen Drehzahl und

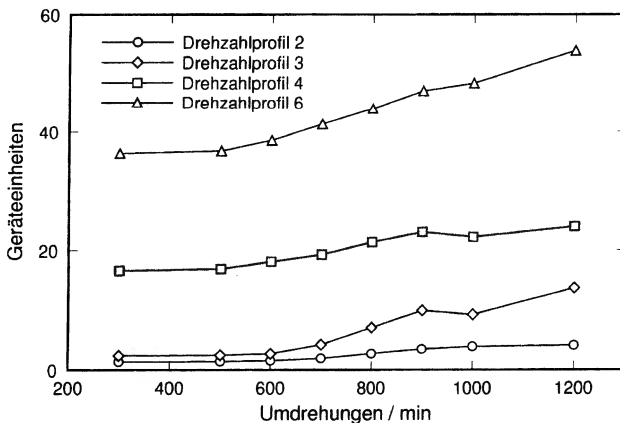


Abbildung 8.11: Meßbereichs- und drehzahlabhängige Zunahme der mittleren Trübung bei vier unterschiedlichen Biomassekonzentrationen

Bei den eigentlichen Fermentationen tritt dieser Effekt jedoch nicht so deutlich hervor.

Zu überprüfen ist weiterhin die Verteilung des Rauschens. Dazu eignen sich z.B. Häufigkeitsdiagramme oder auch Kernschätzer, siehe [Sco92]. Für den Hefeversuch wurden auf der Basis von über 3000 Einzelmessungen für 24 Datenreihen Säulendiagrammen erstellt sowie verschiedene Mittelwerte, Median, Standardabweichung und Schiefeite(engl. Skewnes) berechnet. Alle gewonnenen Ergebnisse besagen, daß die Normalverteilung eine gute Näherung für das Meßrauschen ist, siehe auch Abbildung 8.9.

Fermentations-Drehzahlprofile

Mit der gleichen Vorgehensweise, allerdings mit einer noch feineren Abstufung der Umdrehungszahlen, werden während der Fermentation Drehzahlprofile gefahren und auf die oben beschriebene Weise ausgewertet.

Allerdings kommen hier neben dem eigentlichen Meßvorgang weitere Einflüsse zum Tragen:

- Während der Drehzahlprofile sind die Mikroorganismen weiterhin mit Substrat versorgt, d.h weiteres Wachstum ist möglich.
- Durch die abschnittsweise starke Schaumbildung wird bei hohen Drehzahlen viel Schaum in die flüssige Phase eingerührt. Durch die veränderte Konsistenz — wahrscheinlich viel mehr Luftblasen — und die veränderte Lichtbrechung am Rande der Gasblasen werden die Ergebnisse wesentlich beeinflusst.

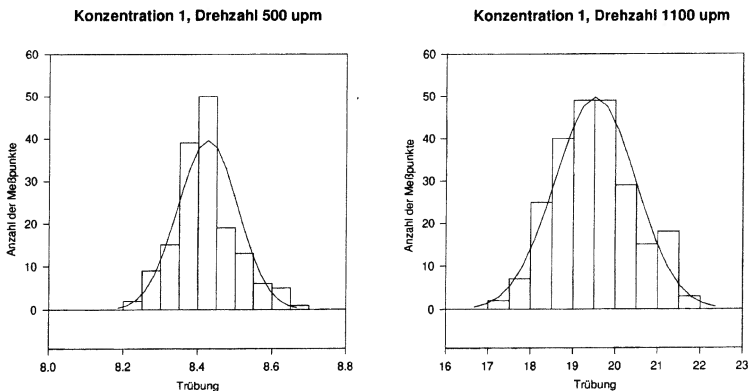


Abbildung 8.9: Verteilung der Meßwerte bei der Hefekonzentration 1 bei den Drehzahlen 500 und 1100 Umdrehungen/Minute, Vergleich mit der Dichte der Normalverteilung, deren Mittelwert und Varianz durch die Stichprobe gegeben sind

Glättung berücksichtigt *alle* bisherigen Messungen, allerdings mit exponentiell abnehmender Gewichtung. Hier wäre auch ein gleitendes Mittel (*engl.* moving average process) mit einem *endlichen* Zeithorizont denkbar, siehe Abschnitt 6.5.

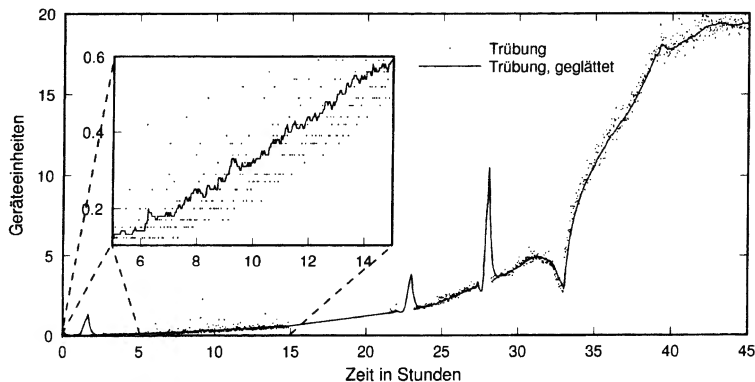


Abbildung 8.27: Vergleich der gemessenen Trübungsdaten (ohne Drehzahlprofile) mit den geglätteten Werten mit einer Detailvergrößerung aus der Anfangsphase. Die Detailvergrößerung zeigt auch die Grenzen der Auflösung des Meßgerätes.

Diese Methode liefert bereits eine brauchbar geglättete Kurve. Diese Werte können auch Ausgangsbasis für eine Schätzung der Wachstumsrate sein, siehe unten.

Bestimmung der Wachstumsrate

Für die in diesem Abschnitt gemachten Aussagen wird vereinfachend angenommen, daß die Trübung direkt proportional zur Biomassekonzentration ist. Damit ist die Bestimmung der Wachstumsrate identisch zur Bestimmung des "Wachstums" der Trübungswerte. Falls eine genauere Umrechnung in Biomassekonzentration möglich ist, gelten diese Ausführungen analog. Die Ergebnisse in diesem Abschnitt sind mit den in Abbildung 8.17 dargestellten Kalman-Filterungen zu vergleichen.

Logarithmische Auftragung

Die Mikroorganismen befinden sich bis zum Beginn der stationären Phase am Ende der Batch-Phase in der exponentiellen Wachstumsphase mit in etwa konstanter Wachstumsrate μ . Es gilt also für die Biomassekonzentration X

$$X = X_0 e^{\mu t}. \quad (8.12)$$

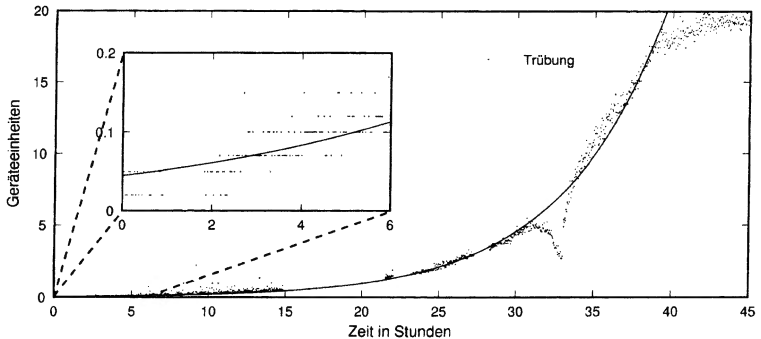


Abbildung 8.29: Anpassung einer Exponentialfunktion an die Trübungsdaten ohne Drehzahlprofile

Die Parameterschätzung auf der Basis dieser ausgewählten 1014 Datenpunkte ergab $X_0 = 0.0456 \text{ g/l}$ und $\mu = 0.154 \text{ h}^{-1}$.

Numerische Differentiation

Differenziert man $X(t)$ in der Gleichung 8.12 erhält man die Differentialgleichung

$$\dot{X} = \mu X. \quad (8.14)$$

Mit einer numerischen Approximation von \dot{X} , siehe z.B. [WS72], steht einem damit auch eine Schätzung von $\mu = \dot{X}/X$ zur Verfügung. In den hier aufgeführten Beispielen wird der durch den AR-Filter geglättete Datensatz numerisch differenziert.

Mit verschiedenen Schrittweiten erhält man unterschiedlich glatte Resultate. Die daraus resultierenden Schätzungen für die Wachstumsrate sind in der Abbildung 8.30 illustriert. Die Abhängigkeit von der Wahl einer geeigneten Schrittweite ist vor allem in der Anfangsphase sehr deutlich.

Version A liefert im ersten Zeitdrittel viel zu stark fluktuierende Werte, die zum großen Teil physiologisch unbrauchbar sind. Erst in der zweiten Zeithälfte schwankt die Schätzung um den bereits vorher ermittelten Wert von 0.15 h^{-1} . Der Beginn der stationären Phase ist deutlich erkennbar.

Version B liefert zu Anfang noch fluktuierende Werte, die aber bereits akzeptabel sind. Ab 20h scheint die Schätzung sehr gut zu sein, immer die besonderen Ereignisse außer acht lassend. Die stationäre Phase ist sehr gut erkennbar.

Version C ist zwar relativ glatt, aber in manchen Bereichen zu träge, das Ausschäumen etwa wird nicht erkannt. Dazu kommen zu hohe Schätzungen bei 22h und 27h.

8.5 Bemerkungen

Die Ergebnisse in diesem Kapitel zeigen, daß mit dem erweiterten Kalman-Filter auch bei stark verrauschten Trübungsmessungen brauchbare on-line Schätzungen erhalten werden können. Die Konfiguration des Filters richtet sich allerdings nach der Zielsetzung. So ist eine Wachstumsraten- und eine Substratverbrauchsschätzung nicht in gleicher Güte von einem einzigen Filter zu erwarten. Hier bietet sich der Einsatz mehrerer Filterbausteine nebeneinander an.

Die im Abschnitt 8.4 aufgeführten Methoden können nur dann als sinnvolle Alternativen zur Kalman-Filterung betrachtet werden, wenn es um eine grobe Schätzung der Wachstumsrate geht. Allen alternativen Methoden ist gemein, daß sie nicht zur Schätzung der Substratkonzentration eingesetzt werden können. Außerdem kann keine Vorhersage von Systemzuständen vorgenommen werden, was bei anderen Problemstellungen eine Rolle spielen kann. Einige der alternativen Methoden basieren auf äquidistanten Beobachtungen, was zu den bereits beschriebenen Problemen führen kann.

Die hier gezeigten Filterungsstrategien eignen sich als Ausgangspunkt z.B. für eine geregelte Fütterungsstrategie oder für ein Mini-Expertensystem, das etwa die stationäre Phase erkennt oder den restlosen Verbrauch des Substrates in der Batch-Phase prognostiziert.

Eine Verbesserung der Filterung bei dieser Versuchsanordnung ist nach gegenwärtigem Erkenntnisstand am ehesten durch die konsequente Vermeidung der Schaumbildung zu erreichen. Auf der Seite der Modellierung muß über die Einbeziehung weiterer physiologischer Zustände wie der Lag- oder Übergangsphase nachgedacht werden.

Anhand von Simulationsstudien, die anstelle von Meßdaten auf stochastischen Simulationen von Fermentation basieren, siehe Kapitel 10 kann die Güte der hier erzielten Resultate eingeschätzt werden. Danach zeigt sich, daß die kinetischen Parameter von *Halomonas elongata* bereits recht gut bestimmt sind und eine brauchbare Basis auch für das etwas komplexere Modell 8.2.2 bieten.

Weiterhin kann mit der Simulation von Fermentationen die Abhängigkeit der Filterung von asymmetrischem Meßrauschen, diskontinuierlicher Fütterung, Modellunschärfen u.a. eingeschätzt und quantifiziert werden.

Kapitel 9

Simulation von System- und Meßrauschen

Zur systematischen Analyse von Filter- und Regelungsstrategien werden Simulationen von stochastisch beeinflussten Bioprozessen benötigt. Dazu werden in den vorangegangenen Kapiteln die Modelle und Methoden bereit gestellt.

In diesem Kapitel werden die Methoden zur Simulation von System- und Meßrauschen beispielhaft angewandt, ohne dabei Regler oder Filter miteinzubeziehen. Dadurch werden zunächst einmal die Eigenschaften der stochastischen Systeme illustriert.

Die Auswirkungen einer unterschiedlichen Gestaltung oder Parametrisierung des Systemrauschens werden ersichtlich. Dies geschieht durch eine pfadweise Betrachtung und auch durch die Angabe von Mittelwerten und Konfidenzintervallen.

9.1 Simulation einer kontinuierlichen Kultur

Die Simulationen in diesem Abschnitt basieren auf den Modellen 2.6.3 und 2.6.4 einer kontinuierlichen Kultur als deterministischen Systemanteil. Die Diffusion wird zumeist durch den allgemeinen Ansatz mit multiplikativem Rauschen nach der Gleichung 3.35, Seite 59, beschrieben. In diesem Zusammenhang wird auch von *normalverteiltem Systemrauschen* gesprochen, womit gemeint ist, daß der stochastische Anteil im Itô-Sinne durch einen Wiener-Prozeß dargestellt werden kann.

Damit erhält man das folgende System gewöhnlicher stochastischer Differentialgleichungen.

$$\dot{X} = (\mu(S) - D) \cdot X + (C_X^{rel} \cdot X + C_X^{abs}) \cdot w_t^X \quad (9.1)$$

$$\dot{S} = (S_{in} - S) \cdot D - Y_{SX} \mu(S) X + (C_S^{rel} \cdot C + C_S^{abs}) \cdot w_t^S \quad (9.2)$$

mit der entsprechenden Wachstumskinetik.

Die Lösungen der Gleichungen 9.1 und 9.2 werden mit dem Euler-Maruyama-Verfahren,

druck von den Auswirkungen einer unterschiedlichen Parametrisierung des stochastischen Anteils geben. Alle anderen Parameter bleiben unverändert.

Für die stochastische Simulation werden als Anfangswert keine Zufallsvariablen gewählt, sondern der gleiche, konstante Wert, wie bei der deterministischen Simulation. Alle Trajektorien beginnen also im jeweils gleichen Punkt, deshalb ist zu Anfang die stochastische Variation deutlich kleiner, als im weiteren Verlauf.

Für die deterministische Trajektorie ist das Einstellen eines Gleichgewichtszustandes zu beobachten, vgl. Satz 2.7.7 und Bemerkung 2.7.8. Gleichzeitig stellt sich eine stationäre

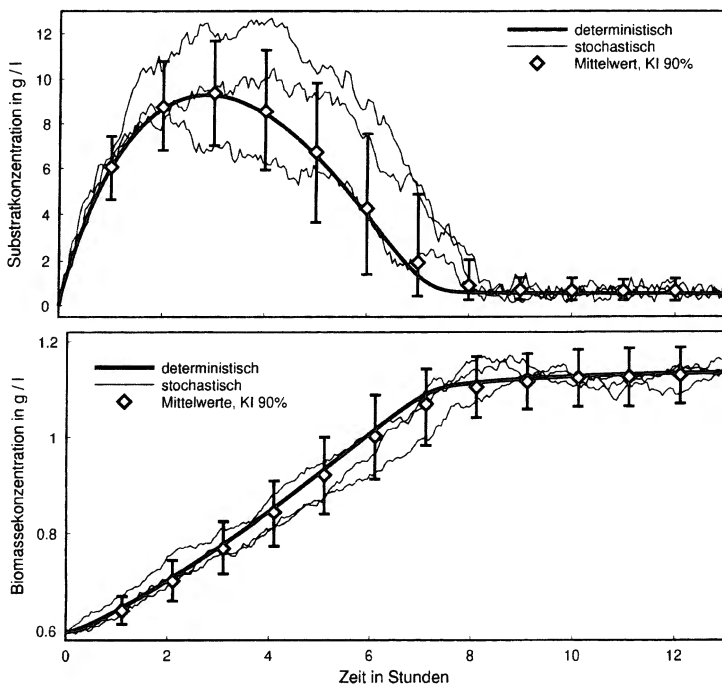


Abbildung 9.2: Simulation (Zeitverlaufsdarstellung) einer kontinuierlichen Kultur (Modell 2.6.3), Systemrauschen nach Gleichung 3.35 mit den Parametern $C_S^{abs} = 1$, $C_S^{rel} = 0.02$, $C_X^{abs} = 0.03$ und $C_X^{rel} = 0.01$, Konfidenzintervalle (KI) zum Niveau 0.1 (90%) auf der Basis von 1000 Simulationen

Bei den bisherigen Beispielen verhält sich die stochastische Simulation "im Mittel" etwa so, wie das korrespondierende deterministische System. Das liegt daran, daß fast sicher alle möglichen Zustände im Attraktionsgebiet des einzigen stabilen Punktes liegen.

Bei einer zusätzlichen Einbeziehung einer Substratinhibierung, statt Modell 2.6.3 liegt nun Modell 2.6.3 als Drift zugrunde, erhält man zwei stabile Punkte, deren Attraktionsgebiet von der Wahl der Parametrisierung abhängt, siehe auch Abbildung 2.5. Im stochastischen Fall gibt es keine scharfe Grenze zwischen den zwei Attraktionsgebieten.

Je nach Größe der stochastischen Variation erhält man nun mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit Pfade, die deutlich von dem deterministischen Verhalten abweichen.

Dieser Problematik steht man z.B. bei der Optimierung der Raum-Zeit-Ausbeute gegenüber, siehe Bemerkung 2.7.10 auf Seite 33. Wie aus der Abbildung 2.4 hervorgeht, liegt die optimale Durchflußrate in einem Bereich großer Dynamik. Kleine, stochastische Systemänderungen können einen großen Einfluß auf den Systemzustand haben und im Extremfall zur Auswaschung führen. Hier kann trotz "optimaler" Durchflußrate die Biomasse ausgewaschen werden, siehe Abbildung 9.4 links, was auch in der Praxis zu beobachten ist. Genauso kann eine Mikroorganismenkultur durch stochastische Einflüsse einer Auswaschung entgehen, siehe Abbildung 9.4 rechts.

Zu einem festen Startwert, wie in dieser Abbildung, erhält man eine ausgeprägt bimodale stationäre Verteilung.

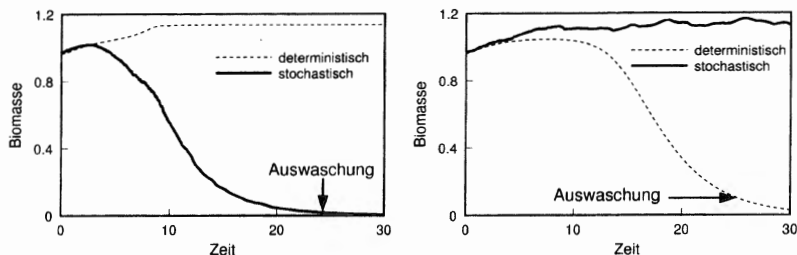


Abbildung 9.4: Deutliche Abweichung stochastischer Simulationen von dem korrespondierenden deterministischen System, Startwerte $S_0 = 0$, links: $X_0 = 0.972$ rechts: $X_0 = 0.970$

9.2 Trübungsmessungen

Zur Messung der Zellkonzentration wird häufig eine Trübungssonde verwendet. Diese mißt photoelektrisch die optische Dichte des Kulturmediums, was in etwa proportional zur Biomassekonzentration ist. Die Messung wird durch Luftblasen im Strahlengang gestört,

zu simulieren, siehe Definition 3.6.1.

Die Abbildung 9.5 zeigt die beiden Komponenten des regulären Meßrauschens. Das Verhältnis der Längen der Konfidenzintervalle verschiedener Niveaus zueinander, macht das zugrunde liegende weiße Rauschen sichtbar. Beispielhaft werden in der Bemerkung 9.2.1 die Konfidenzintervalle der unteren Abbildung auf Normalverteilung untersucht.

Bemerkung 9.2.1 (Konfidenzintervalle und Normalverteilung) Mit den für die Abbildung 9.5 (unten) berechneten Konfidenzintervallen, läßt sich, wie in der Bemerkung 5.4.6 erläutert, das simulierte Meßrauschen auf Normalverteiltheit untersuchen. Dazu wird die Symmetrie untersucht, wofür der Quotient der Längen der beiden durch den Mittelwert getrennten Teilintervalle gebildet wird. Darüber hinaus wird aus den Intervalllängen die Varianz geschätzt.

Symmetrie	80 %	90 %	95 %	"Wahrer" Wert
$X_{S_{ys}} = 1$	0.987	0.995	0.972	1
$X_{S_{ys}} = 10$	0.999	1.011	1.006	1

Varianz	80 %	90 %	95 %	"Wahrer" Wert
$X_{S_{ys}} = 1$	0.398	0.390	0.398	0.4
$X_{S_{ys}} = 10$	3.91	3.82	3.86	4.0

Die tabellierten Werte zeigen, daß die Stichprobenverteilung der idealen Normalverteilung sehr nahe kommen!

Allerdings gibt es auch Bereiche, in denen das Meßrauschen stark asymmetrisch, also ganz offensichtlich nicht normalverteilt ist, siehe Abschnitt 8.2. Dieses kann mit unterschiedlichen Ansätzen modelliert werden, siehe z.B. [Wie90].

Hier liegt das Hauptaugenmerk auf der in Kapitel 8 behandelten Fermentation, bei der es sich um die Überlagerung zweier stochastischer Einflüsse handelt. Zum einen ist ein in etwa symmetrisches Meßrauschen mit kleiner Varianz (σ^2) zu beobachten, zum anderen treten gelegentlich Abweichungen mit großer Varianz ($\bar{\sigma}^2$) in eine Richtung auf. Die Summe kann mit einem nichtnormalverteilten Meßrauschen beschrieben werden, daß durch die Gleichung

$$v_{t_k} = \sigma_t w_{t_k} + n_{t_k} \bar{\sigma}_t |\bar{w}_{t_k}| \quad (9.3)$$

gegeben ist. Dabei sind w_{t_k} und \bar{w}_{t_k} voneinander unabhängiges diskretes weißes Rauschen und n_{t_k} eine von dem weißen Rauschen unabhängige Zufallsvariable, die die Werte 0 und 1 annehmen kann. Dadurch wird die Häufigkeit modelliert, mit der diese einseitigen

Kapitel 10

Simulations-Analyse der Kalman-Filterung

Bei der praktischen Kalman-Filterung treten Effekte und Schwierigkeiten auf, deren Auswirkungen auf die Güte der Schätzungen bei der Simulation mit echten Fermentationsdaten nur in eingeschränkter Weise beurteilt werden können. Dazu werden stochastische Simulationen von Fermentationen durchgeführt, um die Sensitivität der Filterung gegenüber verschiedenen Einflüssen zu analysieren und zu quantifizieren.

Nur in der Simulation ist genau bekannt, inwieweit das Modell für den Kalman-Filter und das die Meßdaten erzeugende System übereinstimmen. Unterschiedliche Abhängigkeiten der Schätzungen von der Modellgüte werden in diesem Kapitel untersucht. Stichwortartig erwähnt seien dabei die Parametrisierung des Kalman-Filters, ungenaue Modellbeschreibungen und nicht normalverteiltes Rauschen.

Es sei hier deutlich darauf hingewiesen, daß bei der Simulations-Analyse der modellgestützten Kalman-Filterung zwei Beschreibungen desselben Modells nebeneinander existieren. Das ist zum einen das stochastische Modell, mit dem eine Fermentation simuliert wird. Zum anderen liegt dem Kalman-Filter eine Modellbeschreibung zugrunde, die mit dem zuerst genannten Modell nur im Idealfall übereinstimmt. Diese Diskrepanz zwischen Kalman-Filter-Modell und dem "wahren" System entspricht genau den Gegebenheiten in der Realität.

10.1 Beispiel einer Fermentation

Das hier betrachtete Modell einer Fermentation wird in Anlehnung an das Praxis-Beispiel in Kapitel 8 gewählt. Es basiert auf dem Modell 2.6.1

$$\dot{X} = \mu(S) \cdot X - \frac{F}{V} \cdot X$$

Die Zudosierung des Substrates erfolgt im Fed-Batch-Modus gemäß einer exponentiellen Strategie, siehe Gleichung 2.37

$$F(t) = \frac{\mu Y_{SX} X_0 V_0}{S_{in} - S_c} \exp(\mu(t - t_0)), \quad (10.2)$$

und deren Herleitung auf Seite 26, um die Wachstumsrate bei einem Wert von $\mu = 0.04 \text{ h}^{-1}$ in etwa konstant zu halten. In die Gleichung 2.37 werden die gleichen Parameter eingesetzt wie in das der Simulation zugrunde liegende Modell. Dabei bleibt die zu Beginn der Fed-Batch-Phase noch im Fermenter befindliche Substratmenge unberücksichtigt. Deshalb nimmt die Wachstumsrate bei der deterministischen Simulation nicht direkt beim Einsetzen der Zudosierung den vorgewählten Wert an, sondern schwingt sich erst auf diesen ein, siehe Abbildung 10.2.

Simuliert wird eine alle 2 Minuten eintreffende Messung der Trübung, welche, wie bereits erwähnt, zur Vereinfachung in diesem Kapitel mit der Biomassekonzentration identifiziert wird. Die Substratkonzentration wird nicht gemessen. Allerdings wird deren Anfangswert $S_0 = S(0)$ als bekannt vorausgesetzt, genauso wie der Wert X_0 .

10.2 Stochastische Simulation der Fermentation

Die stochastischen Simulationen beruhen auf dem im vorherigen Abschnitt nochmals aufgeführten Modell 2.6.1 als Driftterm. Das *Systemrauschen* wird nach dem allgemeinen Ansatz mit multiplikativem Rauschen nach Gleichung 3.35 auf Seite 59 simuliert, siehe auch Abschnitt 9.1.

Die auf diese Weise erhaltene stochastische Differentialgleichung

$$\dot{X} = \mu(S) \cdot X - \frac{F}{V} \cdot X + (C_X^{rel} \cdot X + C_X^{abs}) \cdot w_t^X \quad (10.3)$$

$$\dot{S} = -Y_{SX} \cdot \mu(S) \cdot X + \frac{F}{V} \cdot (S_{in} - S) + (C_S^{rel} \cdot C + C_S^{abs}) \cdot w_t^S \quad (10.4)$$

mit der Wachstumskinetik aus Gleichung 10.1, wird mit dem stochastischen Euler-Verfahren, Algorithmus 4.3.1, Seite 69, numerisch gelöst. Die Schrittweite wird in der Größenordnung von $h = 0.001$ (Stunden) gewählt.

Einen Eindruck von der Charakteristik des simulierten Systemrauschens vermittelt Abbildung 10.2.

In weiten Bereichen weichen die stochastisch simulierten Systemzustände nur wenig von dem korrespondierenden deterministischen System ab. Nur der Zeitpunkt, zu dem das Substrat im Fermenter nahezu aufgebraucht ist, variiert relativ stark. In diesem Bereich weichen auch die Mittelwerte deutlich vom deterministischen Wert ab, die Konfidenzintervalle sind unsymmetrisch. Auffällig ist auch, daß die Wachstumsrate (und die

Substratkonzentration) in der Fed-Batch-Phase viel stärker verrauscht ist, als in der Batch-Phase. Das liegt an der sehr unterschiedlichen Steigung (Ableitung) der Wachstumskinetik in diesen Phasen, siehe Abbildung 8.5.

Die stochastischen Fehler bei der Messung durch die Trübungssonde werden durch reguläres *Meßrauschen*,

$$R(t_k, X_{t_k}) \cdot v_{t_k} = (R_{rel}(t_k) \cdot X_{t_k} + R_{abs}(t_k)) \cdot v_{t_k},$$

siehe Definition 3.6.1, beschrieben. Simulationen dieses Meßrauschens wurden bereits in Abschnitt 9.2 vorgestellt. Analog zum Praxisbeispiel erfolgen die Messungen alle 2 Minuten. Einen Eindruck der Charakteristik von System- und Meßrauschen vermittelt Abbildung 10.3.

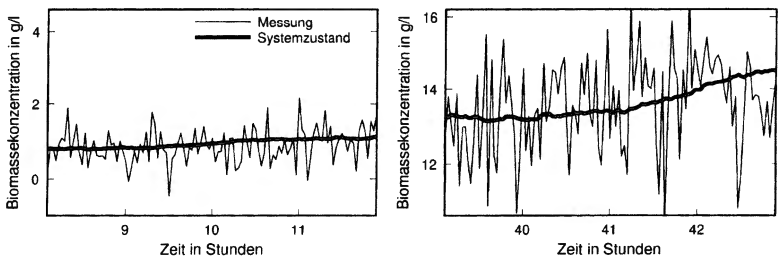


Abbildung 10.3: Simuliertes Meßrauschen einer Trübungssonde in zwei verschiedenen Meßbereichen im Vergleich zum simulierten Systemzustand, die Auftragungen auf der X- und Y-Achse haben zur Vergleichbarkeit in beiden Koordinatensystemen die gleichen Abstände. (Trübung = Biomassekonzentration)

Die stochastischen (Rausch-) Parameter wurden so gewählt, daß die erhaltenen Simulationswerte denen der tatsächlichen Fermentationsdaten, siehe Kapitel 8, sehr ähnlich sind, siehe Abbildung 10.4.

Ganz deutlich wird in der Abbildung 10.3 die Abhängigkeit der Messung vom Meßbereich. Ebenfalls deutlich wird, daß das um das Systemrauschen bereinigte simulierte Meßsignal viel stärker fluktuiert, als das stochastisch simulierte Systemverhalten. Dieser Charakter der simulierten Größen entspricht den praktischen, biotechnologischen Gegebenheiten, siehe auch Kapitel 8.

Die angegebenen Konfidenzintervalle sind, wenn nicht anders angegeben, die symmetrischen Intervalle nach Definition 5.4.1, die mit dem Algorithmus 5.4.2 berechnet werden. In den Abbildungen in diesem Kapitel werden in der Regel die Konfidenzintervalle zum Niveau $\alpha = 0.1$ (90%) angegeben. Zur Kontrolle werden auch Intervalle zu den Niveaus

$\alpha = 0.2$ (80%) und $\alpha = 0.05$ (95%) berechnet, die aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht angegeben werden.

Zum Abschluß dieses Abschnittes wird das simulierte Trübungssondensignal mit dem aus einer realen Fermentation verglichen. Die Abbildung 10.4 zeigt, daß der stochastische Charakter der realen Trübungsmessung in der Simulation sehr gut nachempfunden wird. Dadurch können die in der Simulation ermittelten Parameter für den Kalman-Filter auf die Filterung von tatsächlichen Fermentationsdaten übertragen werden.

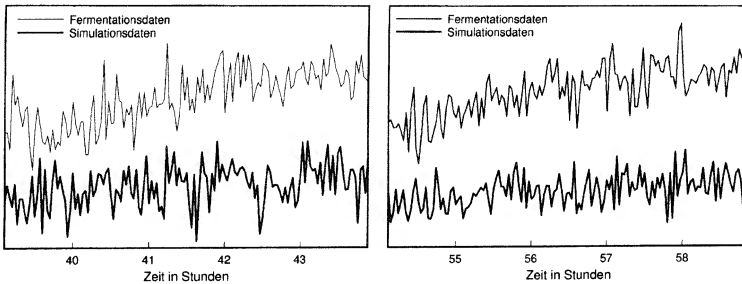


Abbildung 10.4: Trübungssondensignale, Vergleich von Simulationsdaten mit realen Fermentationsdaten

10.3 Stochastische Simulation der Kalman-Filterung

Zur Glättung des Trübungssondensignals und zur Schätzung der Substratkonzentration sowie der Wachstumsrate wird der erweiterte Kalman-Filter (EKF) nach Algorithmus 6.3.1 verwandt. Zur Konfiguration des Kalman-Filters wird ebenfalls eine modellhafte Beschreibung des zu filternden Systems benötigt. Bei der stochastischen Simulation einer Kalman-Filterung existieren also zwei, möglicherweise unterschiedliche Modelle für das gleiche biotechnische System, siehe auch Abbildung 10.5.

Durch die genaue Kenntnis der Differenzen zwischen diesen beiden Modellen können in der stochastischen Simulation die Auswirkungen dieser Differenzen auf die Kalman-Filterung detailliert untersucht werden. Damit wird der praxisrelevanten Tatsache Rechnung getragen, daß ein reales biotechnisches System durch ein Modell, hier für den Kalman-Filter, immer unscharf beschrieben wird. Wegen der realitätsnahen Simulation der beispielhaft betrachteten Fermentation, siehe Abbildung 10.4, können die in diesem Kapitel gewonnenen Ergebnisse direkt in die Praxis übertragen werden.

Bezugnehmend auf die Abbildung 10.5 wird bei den Kalman-Filter-Simulationen in diesem Kapitel nur das Modell B, auch Kalman-Filter-Modell genannt, modifiziert. Das

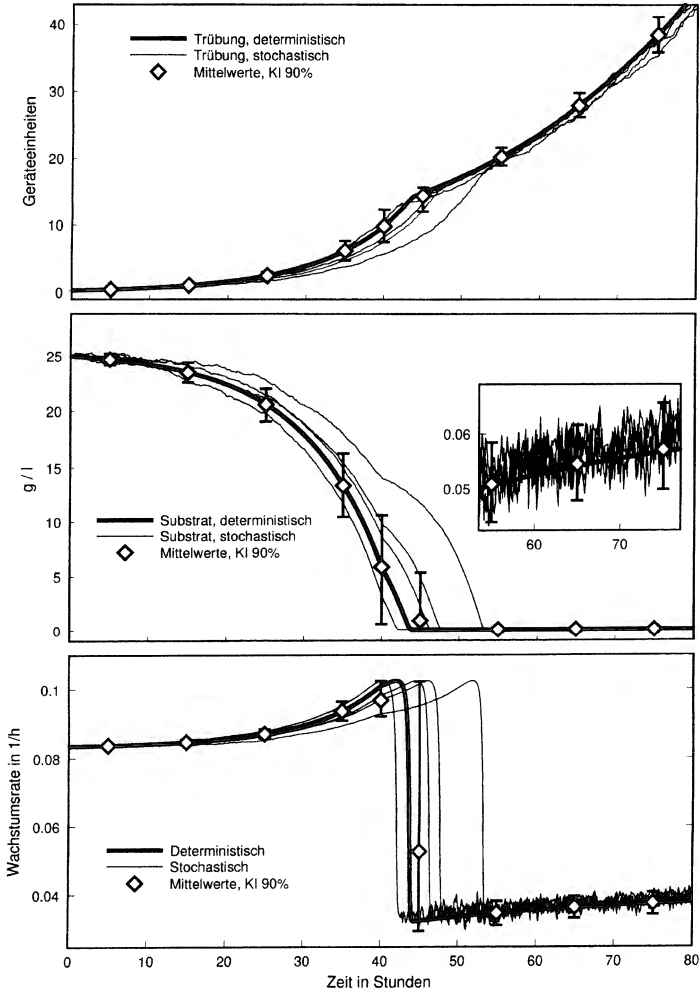


Abbildung 10.2: Deterministische und vier stochastische Simulationen (zeitlicher Ausschnitt) der Trübung (=Biomassekonzentration) und der Substratkonzentration (mit Detailausschnitt), Angabe der Wachstumsrate, Mittelwerte und Konfidenzintervalle (90%) auf der Basis von 1000 Simulationen

$$\dot{S} = -Y_{SX} \cdot \mu(S) \cdot X + \frac{F}{V} \cdot (S_{in} - S)$$

mit der Wachstumskinetik mit Substratinhibition

$$\mu(S) = \mu_{max} \frac{S}{(S + K_S)(1 + S/K_I)}, \quad (10.1)$$

siehe auch Abschnitt 8.2. Der Einfachheit halber werden die Größen *Biomassekonzentration* und *Trübung* gleichgesetzt. Der eigentliche Zusammenhang zwischen diesen beiden Größen wird im Abschnitt 8.2 ausführlich besprochen.

Die Simulationen dieser Fermentation erfolgen über einen (simulierten) Zeitraum von 80 Stunden. In der ersten Hälfte dieses Zeitraums wird die Fermentation im Batch-Modus betrieben, d.h.

$$F(t) = 0 \quad \text{für} \quad t \in [0, 40),$$

und danach im Fed-Batch-Modus, d.h.

$$F(t) > 0 \quad \text{für} \quad t \in [40, 80],$$

siehe Abbildung 10.1. Die Parameter und die Anfangswerte entsprechen den experimentellen Daten. Sie werden gerade so aufeinander abgestimmt, daß das Substrat am Ende der Batch-Phase fast, aber nicht gänzlich aufgebraucht ist, was ebenfalls der Zielsetzung in der Praxis entspricht.

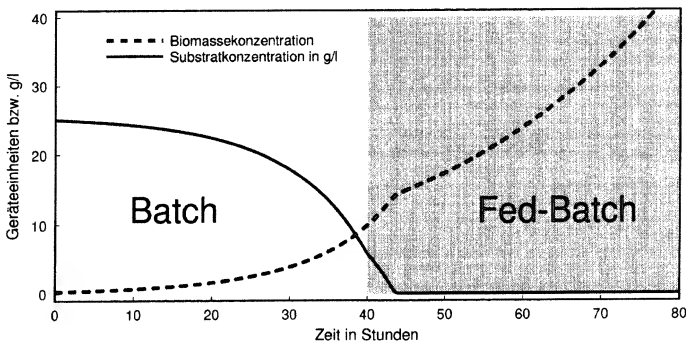


Abbildung 10.1: Übersicht über die Fermentation, der Beginn der Fed-Batch-Phase ist an dem leichten Knick in der Kurve der Substratkonzentration zu erkennen. Wie an dem fortwährenden Wachstum erkennbar ist, ist die Substratkonzentration bis zum Ende der simulierten Fermentation von Null verschieden.

Abweichungen auftreten. Die Parameter σ_t und $\bar{\sigma}_t$ können selber wieder absolute, relative und andere Anteile enthalten.

Die Abbildung 9.6 zeigt eine Überlagerung von relativem Meßrauschen, was zu dem in Abbildung 9.5 (unten) identisch ist, und einem rein asymmetrischen Rauschanteil, der meßbereichsunabhängig ist. Das entspricht den in Abschnitt 8.2 festgestellten Gegebenheiten.

Die Konfidenzintervalle in Abbildung 9.6 verdeutlichen, daß diese Asymmetrie im unteren Meßbereich eine größere Auswirkung hat, als im oberen Meßbereich.

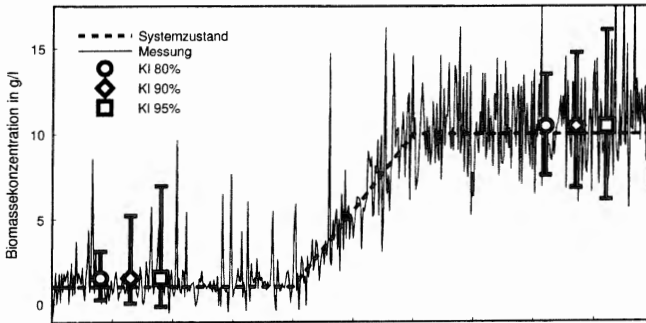


Abbildung 9.6: Asymmetrisches Meßrauschen nach Gleichung 9.3 mit den Koeffizienten $\sigma_t = \sqrt{0.4} \cdot X$ ($X = \text{Biomassekonzentration}$), $\bar{\sigma}_t = 4$ und $P[n_{t_k} = 1] = 0.15$, Konfidenzintervalle auf der Basis von 10.000 Simulationen

Weitere Umstände können in der Praxis ebenfalls die Normalverteiltheit des Meßrauschens beeinträchtigen. Dazu gehören das Abschneiden von Messungen bei Meßbereichsüberschreitung, die Ausgabe von diskreten Werten, wenn die Auflösungsgrenze des Meßgerätes erreicht ist, oder das Glätten des Meßsignals durch geräteseitig festeingebaute Filter. Falls es sich im letzten Fall um lineare Filter handelt, wird aus weißem Rauschen sogenanntes farbiges Rauschen, siehe Abschnitt 6.5.

siehe [Wie90]. Dies ist in besonderem Maße bei aeroben Hochzellichtfermentationen, bei denen ein hoher Sauerstoffbedarf besteht, der Fall, siehe Kapitel 8.

Durch spezielle Messungen können die Charakteristik und einige Kenndaten des Meßrauschens ermittelt werden, siehe Abschnitt 8.2. Dabei ist bei der in Kapitel 8 betrachteten Fermentation zunächst festzustellen, daß die Varianz des Meßrauschens zustandsabhängig ist. Desweiteren kann in weiten Bereichen angenommen werden, daß die Meßfehler bei der Trübungssonde normalverteilt sind. Daher bietet es sich an, das Meßrauschen einer Trübungssonde durch reguläres Meßrauschen

$$R(t_k, X_{t_k}) \cdot v_{t_k} = (R_{rel}(t_k) \cdot X_{t_k} + R_{abs}(t_k)) \cdot v_{t_k}$$

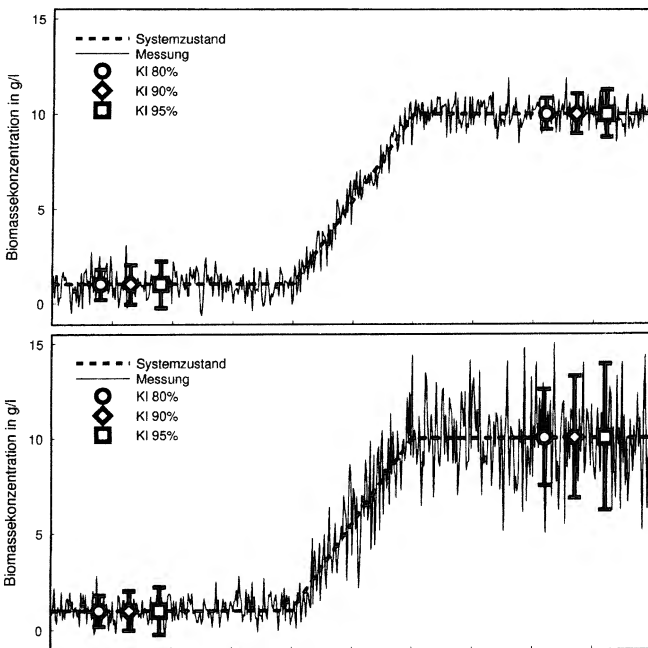


Abbildung 9.5: Vergleich von absolutem und relativem Meßrauschen, keine Meßbereichsbeschränkung, Parameter, nach Definition 3.6.1, oben: $R_{abs} = \sqrt{0.4}, R_{rel} = 0$, unten: $R_{abs} = 0, R_{rel} = \sqrt{0.4}$, Konfidenzintervalle auf der Basis von 10.000 Simulationen

Verteilung für den Diffusionsprozeß ein. Mit den in der Bemerkung 5.4.6 beschriebenen Methoden kann diese Verteilung auf Normalverteiltheit getestet werden.

Betrachtet man die stochastischen Parameter der Simulationen, siehe Legenden zu den Abbildungen 9.1 und 9.2 etwas genauer, so kann die Korrelation zwischen den beiden Zustandsvariablen in etwa abgelesen werden.

Eine Alternative zur Zeitverlaufsdarstellung einer Simulation ist bei autonomen Systemen, wie dem hier vorliegenden, die Darstellung in einem Phasenraumdiagramm. Dadurch können Zusammenhänge oder Unterschiede sichtbar gemacht werden, die ansonsten nicht so deutlich zu Tage treten. So kann z.B. direkt ein Eindruck von einer Verteilung um einen stationären, stabilen Punkt herum gewonnen werden.

Die Abbildung 9.3 zeigt die Auswirkungen eines unterschiedlichen Modellansatzes zur Beschreibung des stochastischen Anteils. Charakteristik des Kurvenverlaufs und stationäre Verteilung unterscheiden sich deutlich voneinander.

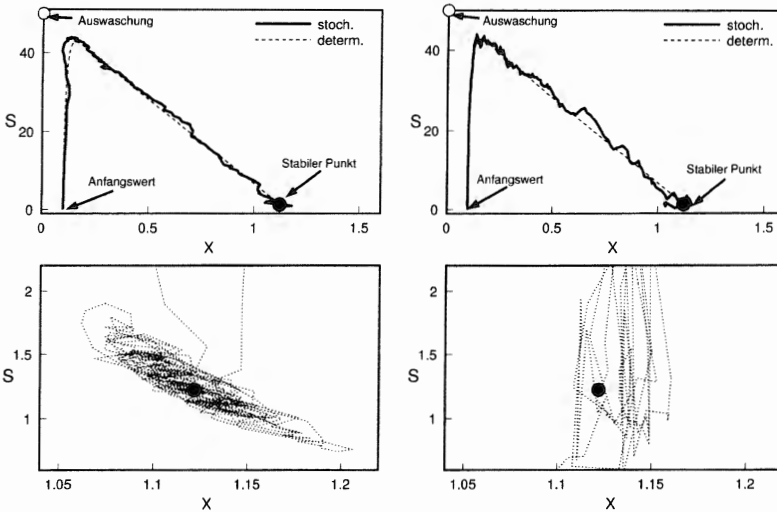


Abbildung 9.3: Stochastische Simulation im Phasenraum (X = Biomasse-, S = Substratkonzentration) des Modells 2.6.3 im Vergleich zum deterministischen Verlauf (*oben*) und Betrachtung der Umgebung des Gleichgewichtszustandes (*unten*), *links*: Systemrauschen mit dem allgemeinen Ansatz nach Gleichung 3.35, *rechts*: Systemrauschen mit dem speziellen Ansatz nach Gleichung 3.36 und 3.37.

siehe Algorithmus 4.3.1, numerisch approximiert. Die Schrittweite liegt bei $h = 0.001$ Stunden. Die Gleichung des entsprechenden deterministischen Systems wird mit einem Runge-Kutta-Verfahren, dessen vorgegebene Genauigkeit bei $tol = 10^{-7}$ liegt, integriert, siehe auch Anhang A.

Die Konfidenzintervalle sind die symmetrischen Konfidenzintervalle nach Definition 5.4.1, die auf der Basis von 1000 Simulationen gemäß Algorithmus 5.4.2 berechnet werden; zur Wahl des Stichprobenumfangs siehe auch Bemerkung 5.4.7.

In den Abbildungen 9.1 und 9.2 sind Simulationsbeispiele aufgetragen, die einen Ein-

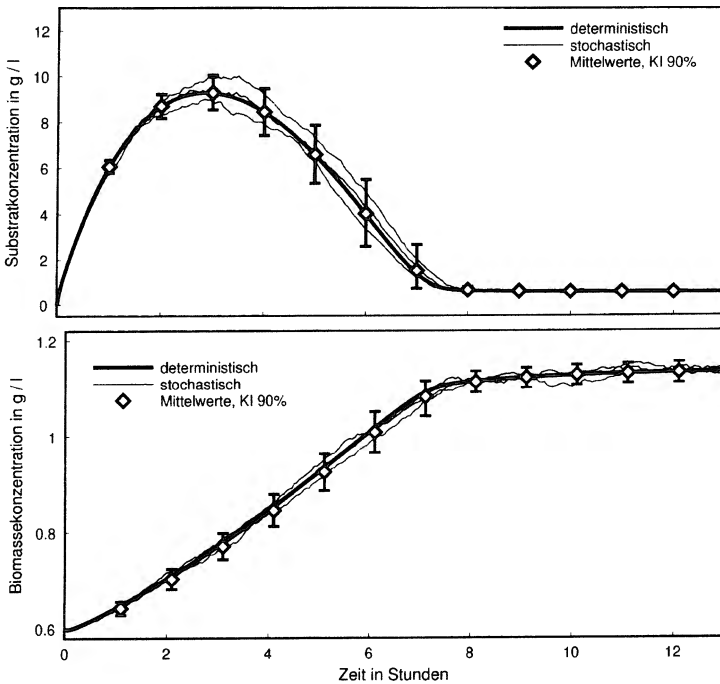


Abbildung 9.1: Simulation (Zeitverlaufsdarstellung) einer kontinuierlichen Kultur (Modell 2.6.3), Systemrauschen nach Gleichung 3.35 mit den Parametern $C_S^{abs} = 0.1$, $C_S^{rel} = 0.02$, $C_X^{abs} = 0.02$ und $C_X^{rel} = 0.05$, Konfidenzintervalle (KI) zum Niveau 0.1 (90%) auf der Basis von 1000 Simulationen

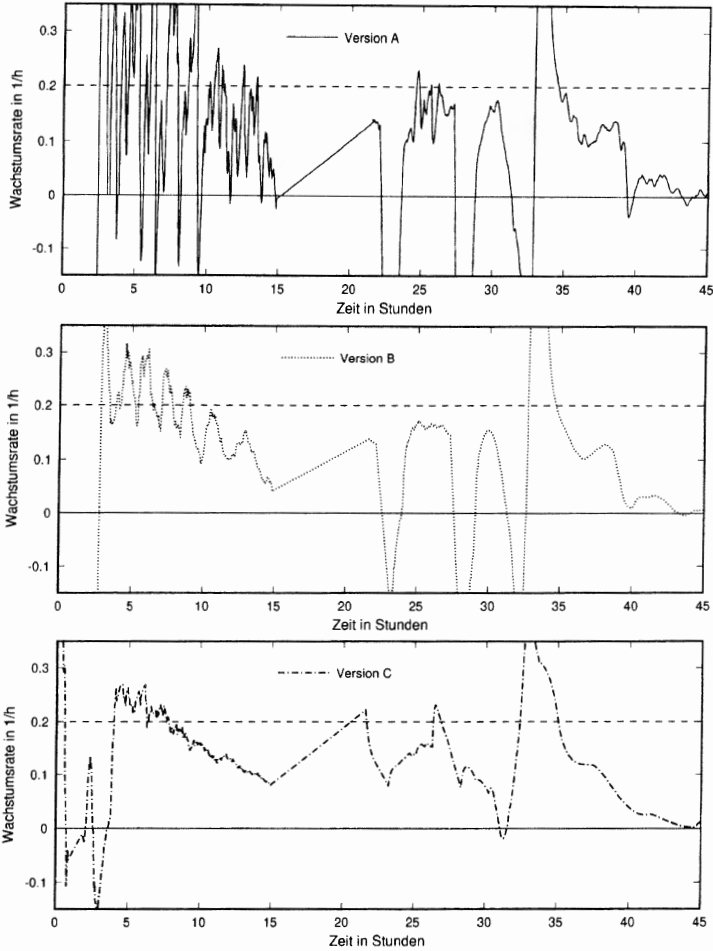


Abbildung 8.30: Wachstumsratschätzung mit den numerisch bestimmten Ableitungen, Version A mit $h = 0.25$, B mit $h = 0.8$, C mit $h = 2$ auf der Basis der geglätteten Trübungsmessungen, siehe Abbildung 8.27. Bedingt durch die Drehzahlprofile sind bei 1h, 23h und 28h deutliche Peaks erkennbar. Dazu kommen die Auswirkungen der Schaumbildung zwischen 30h und 35h.

Logarithmiert man diese Gleichung, erhält man mit

$$\log X = \log X_0 + \mu \log et, \quad (\log 10 = 1) \quad (8.13)$$

einen linearen Zusammenhang. Durch eine einfache lineare Regression kann nun der Parameter μ bestimmt werden. Veranschaulicht wird das in der Abbildung 8.28.

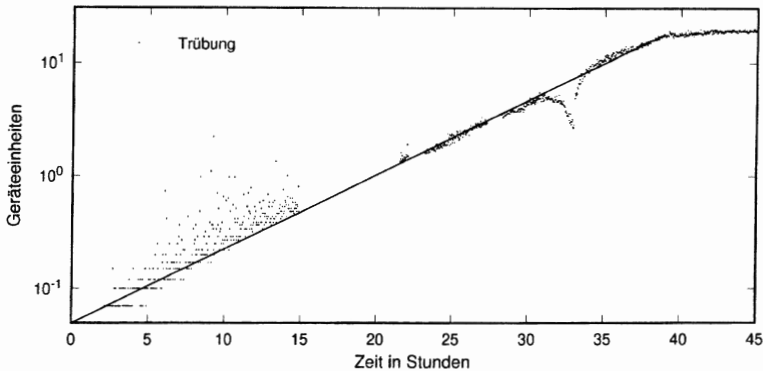


Abbildung 8.28: Einfach logarithmische Darstellung der Trübungssondenmeßdaten (ohne Drehzahlprofile) und Hilfsgerade

Deutlich ist die Phase des exponentiellen Wachstums und die stationäre Phase zu erkennen. Die Steigung dieser graphischen Hilfsgeraden ergibt eine Wachstumsrate von etwa 0.15 h^{-1} .

Außerdem ist auf der Abbildung 8.28 gut zu sehen, daß die Messungen anfänglich von einem absoluten Fehler dominiert werden, wogegen sie später von einem gleichbleibendem relativen Fehleranteil beeinflusst werden. Dazu mehr im Abschnitt 8.2.

Anpassung einer Exponentialfunktion

Falls die Möglichkeit besteht, direkt eine nichtlineare Regression durchzuführen, so kann man über ein gewisses Zeitfenster eine Exponentialfunktion an die Meßdaten anpassen. Die Größe dieses Zeitfensters hängt von der Abtastrate, dem Meßrauschen und der Dynamik des Prozesses ab.

Zur Bestimmung einer durchschnittlichen Wachstumsrate wurde eine Exponentialfunktion in dem Bereich von $t=0$ bis zum Beginn der stationären Phase unter Auslassung der Schaumbildung von 32h bis 33.5h angepaßt, siehe auch Abbildung 8.29.

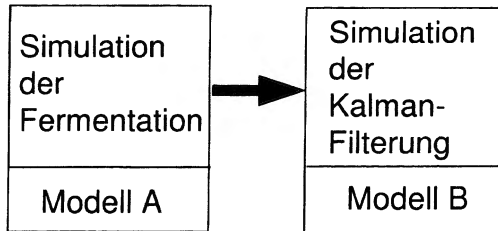


Abbildung 10.5: Schematische Darstellung der Kalman-Filterung in der stochastischen Simulation mit den zwei, möglicherweise unterschiedlichen Modellen des gleichen biotechnischen Systems

in den Abschnitten 10.1 und 10.2 beschriebene stochastische Modell einer Fermentation, Modell A in der Abbildung 10.5, wird nicht verändert.

In den folgenden Abschnitten werden vor allem Unterschiede bei der Art und Größe der stochastischen Anteile angenommen und deren Konsequenzen auf die Filterung analysiert. Daneben wird die Abhängigkeit des Kalman-Filters von Unschärfen bei der deterministischen Modellierung der Wachstumsrate untersucht.

10.4 Parametrisierung des Kalman-Filters

Zunächst wird der Fall betrachtet, daß zur Konfiguration des Kalman-Filters das korrespondierende deterministische System, einschließlich der biologischen Parameter genau bekannt ist und sich durch das Modell aus Abschnitt 10.1 beschreiben läßt. Er basiert also zunächst auf dem gleichen Modell 2.6.1, das auch Grundlage für die stochastische Simulation ist.

Darüber hinaus wird angenommen, analog zum Praxisbeispiel aus Kapitel 8, daß die Art und die Parameter der stochastischen Einflüsse, nicht genau bekannt sind. Für die Biomassekonzentration wird ein zeitinvariantes, zustandsabhängiges, multiplikatives Rauschen angenommen. Bei der Substratkonzentration vermutet man nur einen zeitinvarianten, additiven Anteil. Auf diesen Vorgaben beruhen auch die Kalman-Filter-Studien in Kapitel 8, siehe Seite 118.

Die das Systemrauschen parametrisierende Matrix Q hat also die Gestalt

$$Q = \begin{pmatrix} q_{ret}^X \cdot X & 0 \\ 0 & q_{abs}^S \end{pmatrix}. \quad (10.5)$$

Aus dieser Matrix geht auch hervor, daß die beiden stochastischen Systemeinflüsse als

10.5 Deterministische Modellunscharfen

Das im Abschnitt 2 aufgeführte Modell beschreibt Mikroorganismen, die sich in der exponentiellen Wachstumsphase befinden. Tatsächlich gibt es aber auch andere physiologische Zustände, wie etwa die *Lag-Phase*, in der der Mikroorganismus nicht wächst. In der Fermentations-Simulation wird das durch die Modifizierung von Gleichung 10.1 zu $\mu(S) = 0$ für $t \in [0, 20]$, ausgedrückt. Der Start der Fed-Batch-Phase wird für $h = 60$ simuliert.

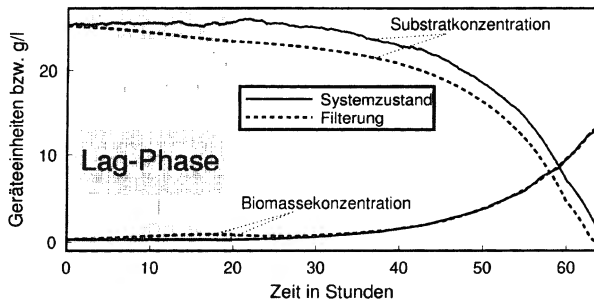


Abbildung 10.7: Abhängigkeit der Filterung von einer unvorhergesehenen Lag-Phase, Vergleich der simulierten Systemzustände mit der systematisch abweichenden EKF-Schätzung (Parametrisierung wie Filterung 53, siehe Tabelle auf Seite 162)

Es zeigt sich, daß die Filterung der direkt meßbaren Biomassekonzentration davon kaum betroffen ist, siehe Abbildung 10.7. Bei der Schätzung der Substratkonzentration ist die systematische Verzerrung auch nicht so groß und nur bei einer sehr trägen Parametrisierung gut sichtbar. Man kann daher in der Praxis auf eine gesonderte Modell-Beschreibung der Lag-Phase verzichten, da der EKF diese durch die nicht exponentiell steigende Biomassekonzentration anzeigt. Da die Schätzung der kinetik-gestützten Wachstumsrate funktional von der Schätzung der Biomassekonzentration abhängt, kann bei dieser Auslegung des Kalman-Filters die Lag-Phase nicht direkt ablesen. Dies kann mit dem kinetikfreien Ansatz mit Modell 8.2.1 im Abschnitt 8.2 erreicht werden.

In der Praxis läßt sich die Halbsättigungskonstante K_S experimentell oft nur schlecht bestimmen. Diese Problematik in Verbindung mit einer daraufhin ausgelegten Versuchsplanung wird z.B. in [Hol83], [Mun89] und [TWWBW96] behandelt.

Auf die Schätzung der Wachstumsrate kann eine ungenaue Kenntnis der Halbsättigungskonstanten K_S große Auswirkungen haben, siehe Abbildung 10.8.

Gibt man für den EKF fälschlicherweise einen doppelt so großen K_S -Wert an, Filterung 35, so hat das nur geringe Auswirkungen. In dem Bereich, in dem $\mu(S)$ fast μ_{max}

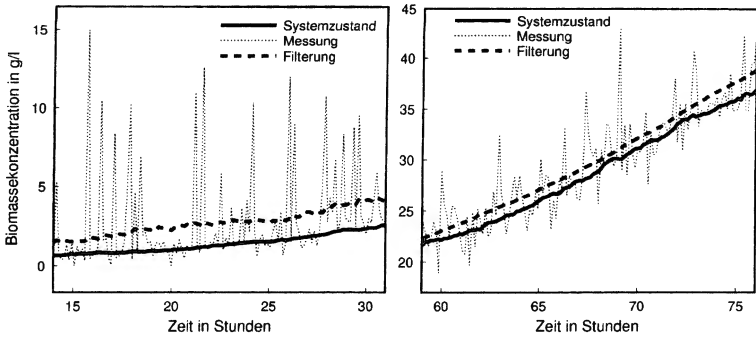


Abbildung 10.9: Asymmetrisches Meßrauschen und dessen Auswirkungen auf die Kalman-Filterung in zwei unterschiedlichen Fermentationsphasen, Standardabweichung $\bar{\sigma}_{abs} = 6$, siehe auch Gleichung 10.7

1) Eine Zielsetzung bei der Schätzung der nicht gemessenen Substratkonzentration durch den Kalman-Filter ist, festzustellen, wann das Substrat im Fermenter nahezu aufgebraucht ist, und der Fed-Batch gestartet werden kann. Durch die systematische "Überschätzung" der Biomassekonzentration verringert sich die Substratkonzentration langsamer, als die Schätzung des Filters angibt. Dadurch kann der Zeitpunkt t_{fed} , für den (willkürlich gewählt) $S(t_{fed}) = 1 \text{ g/l}$ gilt, nur ungenau angegeben werden. Das Maß der Fehlschätzung

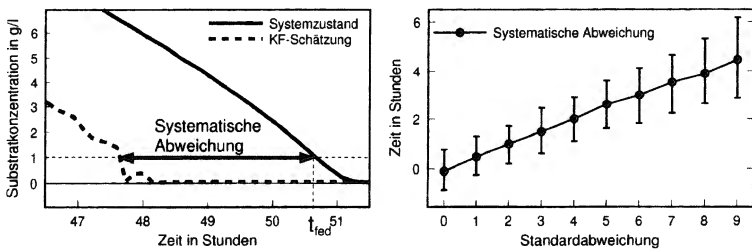


Abbildung 10.10: Systematische Fehlschätzung der Substratkonzentration, links: Eine Realisierung mit $\bar{\sigma}_{abs} = 6$, systematischer Fehler bei Bestimmung des Zeitpunktes mit $S(t_{fed}) = 1 \text{ g/l}$ rechts: Abhängigkeit der Schätzung von der Standardabweichung $\bar{\sigma}_{abs}$ des asymmetrischen Rauschanteils, Mittelwerte und Konfidenzintervalle (90%) auf der Basis von je 200 Simulationen

10.7 Diskontinuierliche Substratdosierung

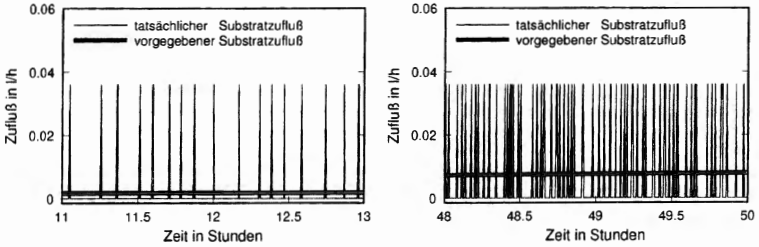


Abbildung 10.12: Substratdosierung mit Tropfen gleicher Größe aber "zufälligem" Abstand, Vergleich zwischen der (kontinuierlichen) Vorgabe nach Gleichung 10.2 und der (simulierten) tatsächlichen tropfenweisen Dosierung

In dem Fermentationsbeispiel aus Kapitel 8 erfolgt die Substratgabe nicht kontinuierlich, sondern auf Grund technischer Gegebenheiten tropfenweise, siehe Abbildung 8.4. Sowohl die Größe der Tropfen als auch deren zeitlicher Abstand variieren stochastisch. Das kann durch eine C^∞ -Funktion mit zufälligen Parametern beschrieben werden, siehe Abbildung 10.12.

Dadurch erhält man für jeden Pfad eine Realisation eines Diffusionsprozesses mit jeweils derselben Diffusion, aber mit unterschiedlicher Drift. Für die Filterung bedeutet das eine zufällige, asymmetrische Abweichung vom Modell, was als *nicht normalverteiltes Systemrauschen* aufgefaßt werden kann.

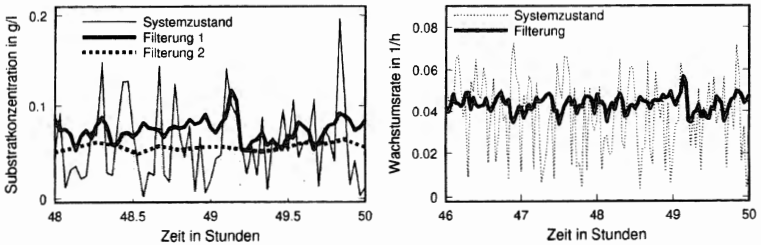


Abbildung 10.13: Auswirkungen einer tropfenweisen Substratdosierung auf die Kalman-Filterung *links*: Schätzung der Substratkonzentration (Filterung 1), Vergleich zu einer Schätzung bei kontinuierlicher Dosierung (Filterung 2) *rechts*: Schätzung der Wachstumsrate, Berechnung auf Basis der Filterung 1, links

Kapitel 11

Weitere Aspekte der Kalman-Filter Technik

In diesem Kapitel werden einige Aspekte der Kalman-Filterung, die in vorigen Kapiteln bereits angesprochen wurden, an Simulationsbeispielen illustriert. Dabei wird jeweils auf ein lineares Modell Bezug genommen. Die auftretenden Effekte werden nur dargestellt, sind aber für eine intensivere Untersuchung, vergleichbar mit denen aus Kapitel 10, geeignet.

11.1 Parametrisierung

Die bisher behandelten Beispiele zur Anwendung der Kalman-Filter-Technik stammen ausschließlich aus der biotechnologischen Praxis und basieren durchweg auf nichtlinearen Modellen. So überlagern sich bei den Simulationsstudien die Auswirkungen der untersuchten Größen, z.B. Sensitivität der Kalman-Filterung gegenüber Modellunschärfen, mit den hier nicht analysierten Effekten, die auf Grund der Nichtlinearität und der (lokalen) Linearisierung entstehen.

Um sich mit Handhabung des Kalman-Filters vertraut zu machen, ist es sinnvoll, die Auswirkungen einer Parametrisierung an einem linearen Beispiel zu simulieren. Dazu wird das fast schon klassische Beispiel einer Spirale herangezogen.

Modell 11.1.1 (Spirale) Durch die Differentialgleichungen

$$\dot{x} = ax - y \tag{11.1}$$

$$\dot{y} = x + ay \tag{11.2}$$

ist eine Spirale im zweidimensionalen Phasenraum gegeben.

Simulationsbeispiele dazu, insbesondere für den kontinuierlichen Kalman-Filter sind in [Wie90] zu finden.

Die Abbildung 11.1 zeigt eine Simulation, die auf dem Modell 11.1.1 mit zusätzlichem System- und Meßrauschen basiert. Gemessen werden die Zustände x und y , die Beobachtungsmatrix hat hier die Gestalt

$$C(t) = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (11.3)$$

Dabei wird nur der Zeitverlauf der Zustandsgröße y dargestellt. Die Varianz dieses Zustandes ist als grauer Bereich kenntlich gemacht. Die Simulation und die drei Filterungen, die jeweils auf den gleichen simulierten Meßdaten basieren, haben den gleichen Anfangswert.

Deutlich wird, daß durch eine optimale Parametrisierung nicht zu jeder Zeit auch der beste Schätzwert garantiert wird. Die Problematik der Wahl der stochastischen Parameter für den Kalman-Filter wird auch in den Abschnitten 8.2 und 10.4 besprochen.

11.2 Schätzung eines nicht gemessenen Zustandes

Ein wesentliches Charakteristikum des Kalman-Filters ist die durch ihn gegebene Möglichkeit, den Zustand nicht direkt meßbarer Größen zu schätzen. Damit kann beispielsweise auf Grund einer Trübungsmessung die nicht gemessene Substratkonzentration im Fermenter geschätzt werden, siehe Kapitel 8 und 10. In der Abbildung 10.2 wird deutlich, daß die Güte der Substratschätzung stark von dem Grad der Nichtlinearität abhängt.

Deshalb wird die Güte der Schätzung des nicht gemessenen Zustandes auch an dem linearen Modell 11.1.1 untersucht. Die Komponente y wird nicht gemessen, die Beobachtungsmatrix hat also die Gestalt

$$C(t) = \begin{pmatrix} 1 & 0 \end{pmatrix}. \quad (11.4)$$

Die Abbildung 11.2 zeigt einen Vergleich zweier Kalman-Filterungen. Der Filter 1 basiert auf der Beobachtungsmatrix aus Gleichung 11.3, der Filter 2 auf der Beobachtungsmatrix aus Gleichung 11.4. Es ist deutlich zu sehen, daß sich die Schätzungen für die x -Komponente, wie auch deren geschätzte Varianzen kaum unterscheiden. Die y -Komponente wird von dem Kalman-Filter 2 zwar in der richtigen Größenordnung geschätzt, es ist aber eine deutliche systematische Verzerrung der Schätzung zu verzeichnen. Die Güte dieser Schätzung ist an den gegenüber der Filterung 1 deutlich größeren Varianzen abzulesen.

$$\dot{a} = 0,$$

welches nun nicht mehr linear in den Zuständen ist. Daher kommt hier der erweiterte Kalman-Filter, siehe Algorithmus 6.3.1 zum Einsatz. Die entsprechende Beobachtungsmatrix hat nun die Gestalt

$$C(t) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}.$$

Die von den aktuellen Schätzwerten abhängige Jacobi-Matrix J des Systems ist hier durch

$$J = \begin{pmatrix} a & 1 & x \\ 1 & a & y \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

gegeben.

Die Abbildung 11.3 zeigt das Verhalten dreier unterschiedlich parametrisierter Kalman-Filter. Dabei wurde der Spiral-Parameter a als konstant angesehen. Die Parameterschätzungen unterscheiden sich zum einen im Einschwingverhalten und zum anderen in der Sensitivität gegenüber der Streuung der Meßwerte.

Ob zur Parameterschätzung ein träger oder ein eher sensitiver Kalman-Filter verwendet wird, hängt von der vermuteten, dem Parameter zugrunde liegenden zeitlichen Dynamik ab.

11.4 Zeitverzögerung

Eine weitere charakteristische Eigenschaft des Kalman-Filters ist die Möglichkeit, aufgrund von Messungen, die erst nach einer gewissen Zeitspanne (=Totzeit) zur Verfügung stehen, den aktuellen Systemzustand zu extrapolieren, siehe auch Algorithmus 6.4.1.

Der im Rahmen dieser Arbeit implementierte Kalman-Filter wurde bei einer kontinuierlichen Fermentation zur Nährmedienoptimierung eingesetzt, siehe [Bes96] und auch [Wil94]. Mittels einer on-line HPLC wird die Substratkonzentration alle 20 Minuten bei einer Totzeit von 9 Minuten gemessen.

Mit dem Kalman-Filter wird die aktuelle Substratkonzentration und der aktuelle Substratverbrauch geschätzt. Die Filterung beruht auf dem linearen Substratflußmodell 2.6.9, siehe Seite 28 mit dem unbekanntem, zeitveränderlichen, zu schätzenden Parameter R . Unter den oben angegebenen Bedingungen wird also eine Extrapolation über einen Zeitraum bis zu 29 Minuten benötigt. In diesem Zeitraum kann der Substratverbrauch R nicht mehr als konstant angesehen werden. Daher wird die zeitliche Ableitung von R als weitere, zu schätzende Zustandsgröße eingeführt.

Gemäß den Ausführungen in Abschnitt 6.4 liegt der Kalman-Filterung nun das Modell

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \frac{(F_{in} \cdot S_{in} - F_{out} \cdot S)}{V} - R(t) \\ \dot{R} &= c_1 \\ \dot{c}_1 &= F_{in} \cdot c_2\end{aligned}\quad (11.5)$$

für eine Konstante c_2 zugrunde. Der Faktor F_{in} skaliert die Gleichung 11.5 gemäß des aktuellen Zuflusses, was als ein Maß für die aktuelle Dynamik des Prozesses angesehen werden kann. Die Darstellung einer Substratmessung der hier beschriebenen Fermentation und der entsprechenden Kalman-Filterung ist in der Abbildung 12.5 zu finden.

Die Auswirkungen zeitverzögerter Messungen lassen sich gut mit Hilfe stochastischer Simulationen untersuchen. Damit wird der Entwurf einer gegenüber Totzeiten robusten Filterung wirkungsvoll unterstützt. Ein Ansatz dazu ist in der Abbildung 11.4 dargestellt.

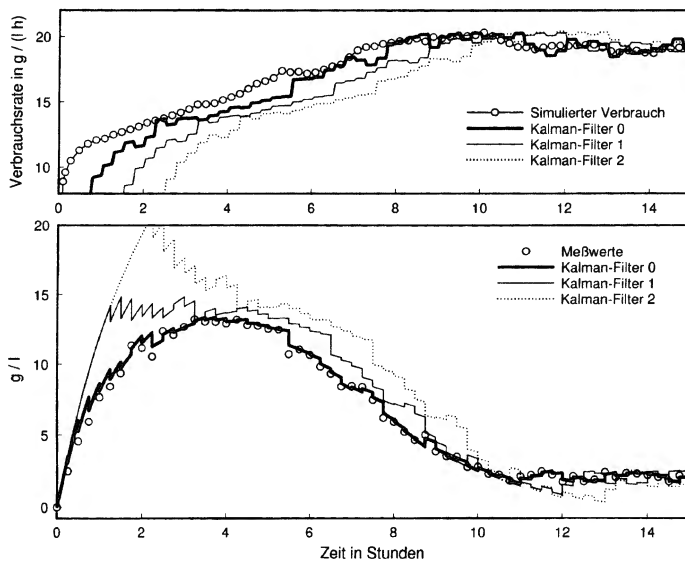


Abbildung 11.4: Drei Filterungen der gemessenen Substratkonzentration, zeitverzögerter Eingang der Meßwerte um 0, 1 bzw. 2 Stunden bei einer Abtastrate von 4 Werte/h.

Kapitel 12

Geregelte Systeme

In diesem Kapitel werden einige Aspekte der Fermenter-Regelung aufgeführt, die mit Hilfe stochastischer Simulationen untersucht werden und Gegenstand noch laufender Arbeiten sind, siehe [KW]. Dabei handelt es sich um die Sauerstoffregelung sowie um die Regelung durch einen Nutristaten.

12.1 Sauerstoffregelung

In der in Kapitel 8 beispielhaft betrachteten Fermentation wird die Trübungsmessung durch Luftblasen stark verrauscht. Das Ausmaß der Störung ist von der Drehzahl des Rührers abhängig. Durch die Drehzahl wird die Sauerstoffkonzentration auf ein konstantes Niveau eingeregelt. In der Batch-Phase arbeitet die Sauerstoffregelung zufriedenstellend, siehe Abbildung 8.2, wogegen der Regler in der Fed-Batch-Phase viel zu sensitiv ist. Durch die ständige Variation der Drehzahl wird die Trübungsmessung zusätzlich beeinträchtigt.

Der Reglerentwurf kann durch stochastische Simulationen unterstützt werden. Dazu dienen die in der Abbildung 12.1 dargestellten Simulationen, die auf dem in Abschnitt 7.2 verwendeten Regelmechanismus beruhen.

Die Simulation der aeroben Fermentation beruht auf dem Modell 2.6.2, siehe auch Abbildung 12.2. Dabei ist sowohl für die Simulation der Fermentation als auch für die Kalman-Filterung das steife Verhalten des Systems zu berücksichtigen, siehe auch die Bemerkungen zum Modell 2.6.2 auf Seite 26.

12.2 Nutristatische Proportional-Regelung

Die Vermessung einer Kinetik, die eine Substratinhibierung aufweist, erfolgt vorzugsweise im Nutristaten, siehe dazu die Bemerkung 2.7.11 und die Definition 7.3.2. Der stabilisierte Punkt ergibt sich durch die Gleichung

$$\mu(S^*) = D(S^*),$$

siehe Gleichung 7.4 in Satz 7.3.3. Die Abbildung 7.6 veranschaulicht die Bemerkung 7.3.4 über die Lage des stabilen Punktes. Je nach Auslegung des Reglers kann auch die in der Abbildung 12.3 dargestellte Situation entstehen.

Durch die stochastischen Einflüsse bedingt, können sich die beiden Attraktionsgebiete so sehr überlappen, daß das System zwischen zwei "stabilen" Zuständen wechselt. Dieses in der Praxis beobachtbare Phänomen läßt sich auch in der stochastischen Simulation reproduzieren, siehe Abbildung 12.4.

Um diese Bistabilität zu vermeiden kann die Reglerkonstante k_p betragsmäßig größer gewählt werden. Dadurch wird eine Regelung aber unter Umständen zu sensitiv, siehe auch Abbildung 12.1.

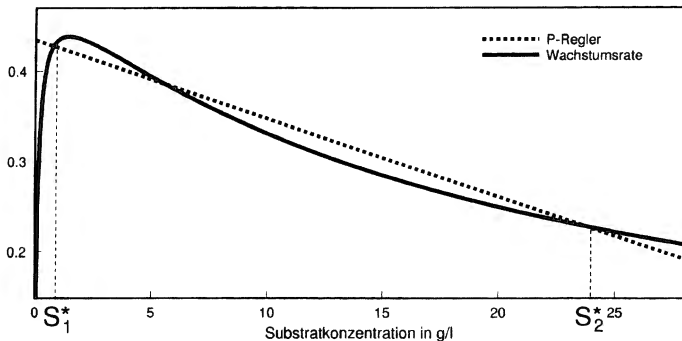


Abbildung 12.3: Stabilisierung von zwei Substratkonzentrationen S_1^* durch einen P-Regler

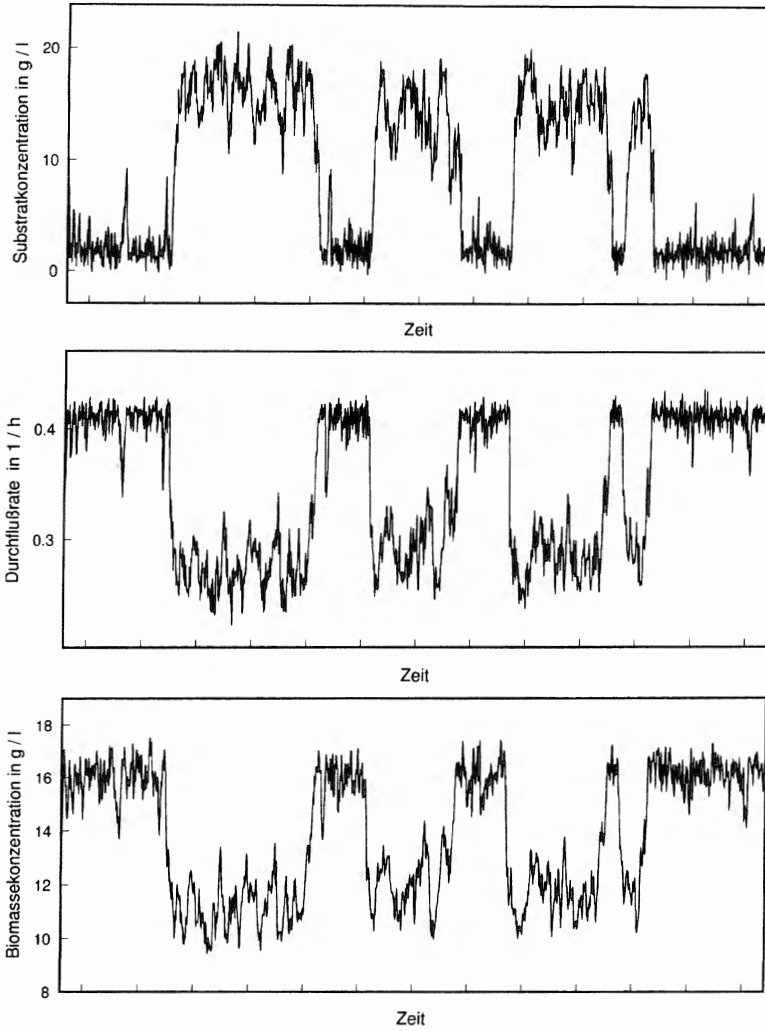


Abbildung 12.4: Stochastische Simulation eines bistabilen, nutritivisch geregelten Systems

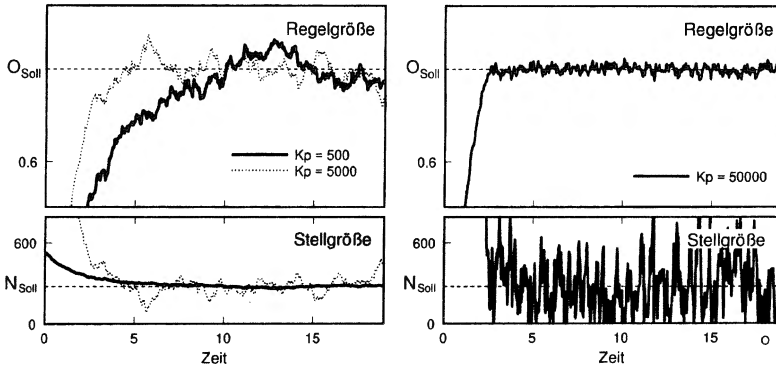


Abbildung 12.1: P-Sauerstoffregler mit unterschiedlichen Einstellungen mit Kenntnis des Gleichwertes N_{Soll}

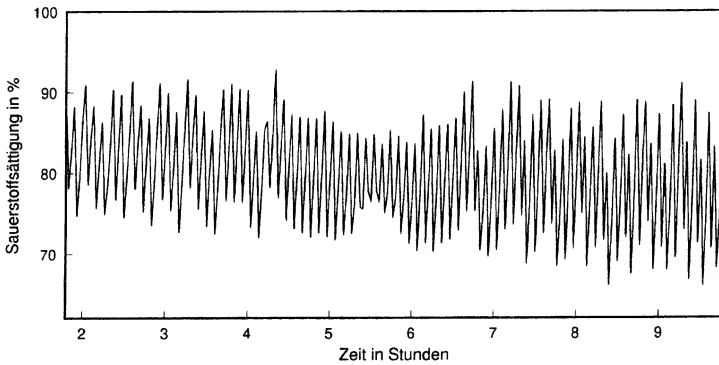


Abbildung 12.2: Simulation der Sauerstoffdynamik nach Modell 2.6.2 bei diskontinuierlicher Substratdosierung

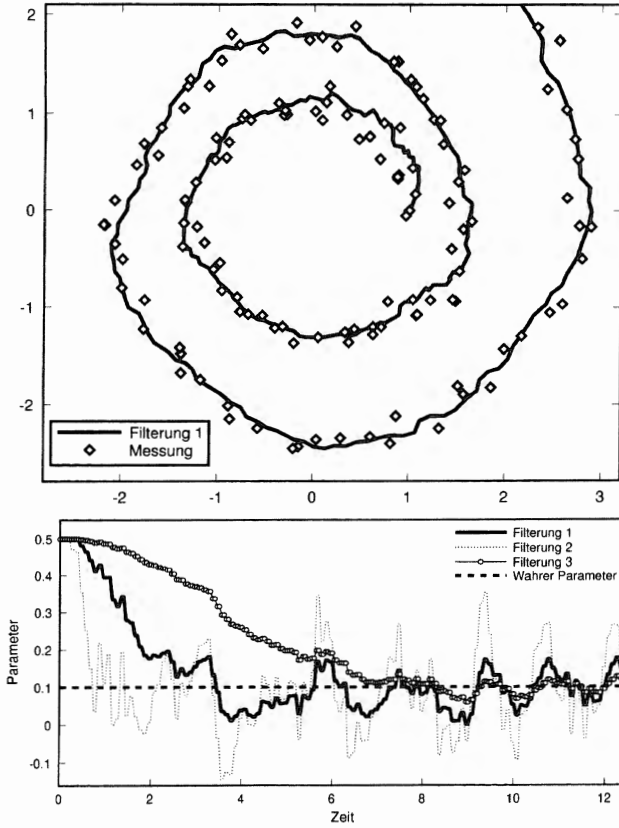


Abbildung 11.3: Parameter-Schätzung durch Kalman-Filterungen mit unterschiedlicher stochastischer Parametrisierung

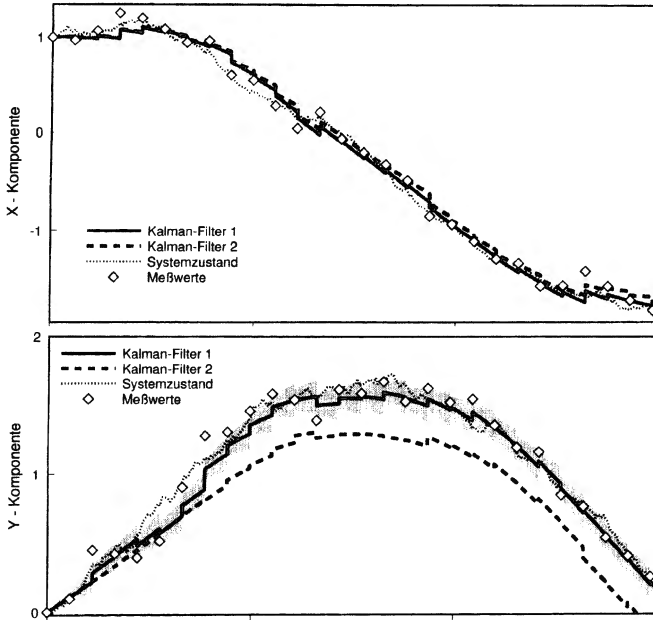


Abbildung 11.2: Auswirkung einer unvollständigen Messung: Der Kalman-Filter 1 (hellgraues Varianzintervall) mißt beide Zustandsvariablen, der Kalman-Filter 2 (dunkelgraues Varianzintervall) nur die Variable X.

11.3 Parameterschätzung

In diesem Abschnitt wird der Einsatz des Kalman-Filters als Parameterschätzer illustriert. Hier liegt wieder das lineare Modell 11.1.1 zugrunde. Allerdings wird der Parameter a jetzt als unbekannt angesehen und als weitere, zu schätzende Zustandsvariable aufgefaßt.

Gemäß den Ausführungen in Abschnitt 6.4 basiert die Kalman-Filterung dann auf dem erweiterten Modell

$$\dot{x} = ax - y$$

$$\dot{y} = x + ay$$

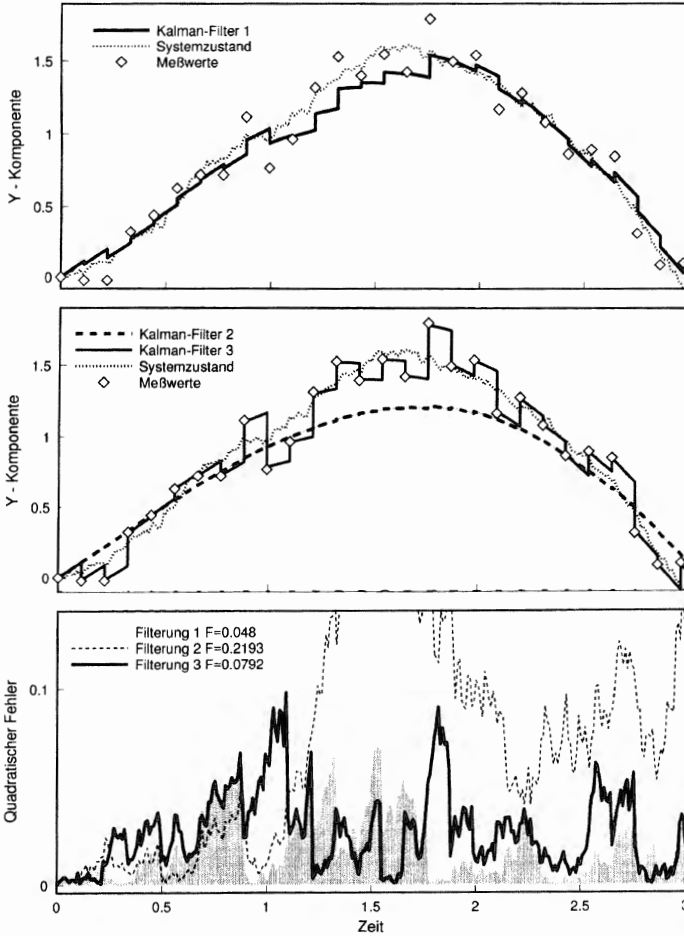


Abbildung 11.1: Zustandsschätzung durch einen semikontinuierlichen Kalman-Filter, optimale (oben) und extreme (Mitte) Parametrisierungen mit Varianzintervall (grau), unten: Summe (X- und Y-Komponente) des quadratischen Fehlers zwischen dem Systemzustand und der Filterung, F bezeichnet die Fehlersumme über das ganze Zeitintervall

Wie in Kapitel 8 auf Seite 115 ausgeführt, hat die tropfenweise Dosierung einen weitreichenden Einfluß auf das Systemverhalten, aber auch auf das Meßrauschen. Eine Filterung der meßbaren Biomassekonzentration und eine Schätzung der nicht gemessenen Substratkonzentration wird dadurch erheblich beeinflusst, siehe Abbildung 10.13.

10.8 Bemerkungen

Die Untersuchungen in diesem Kapitel zeigen, daß die wichtigsten stochastischen Einflüsse charakterisiert und quantifiziert werden können. Die Möglichkeiten und Grenzen einer Kalman-Filterung für die Fermentation aus Kapitel 8 sind deutlich gemacht worden, die Filterungen in Praxis und Simulation zeigen eine sehr ähnliche Charakteristik.

Besonders zu erwähnen ist, daß für eine zufriedenstellende Kalman-Schätzung eine sehr gute Kenntnis der Wachstumskinetik von außerordentlicher Bedeutung ist. Bringt man dieses Resultat mit den Kalman-Filter-Studien aus dem Kapitel 8 in Verbindung, kann festgestellt werden, daß die Wachstumskinetik sehr gut bestimmt ist!

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß Abweichungen von der Normalverteilung ähnliche Auswirkungen auf die Kalman-Filterung haben, wie andere Modellunsicherheiten oder eine ungeeignete Parametrisierung.

hängt auch von der Varianz \bar{r}_{abs}^2 der einseitigen Störungen ab, siehe Abbildung 10.10.

In dieser Abbildung wird die lineare Abhängigkeit des Fehlers von der Standardabweichung deutlich. Mit diesem klaren Zusammenhang kann die Schätzung des Substratverbrauches korrigiert werden. Für diese Zielsetzung kann damit die Asymmetrie kompensiert werden, wodurch eine Substratschätzung zuverlässiger wird.

2) Eine andere Zielsetzung bei der Schätzung der Substratkonzentration ist die damit auf Grund des kinetischen Modells mögliche Berechnung der Wachstumsrate. In Abhängigkeit von der systematischen Abweichung, siehe Abbildung 10.10, tritt natürlich auch hier ein systematischer Fehler auf, siehe Abbildung 10.11. Zusätzlich wird die Güte der Wachstumsratenschätzung zu einem ausgewählten Zeitpunkt untersucht. Dazu wird in Simulationsstudien die Standardabweichung \bar{r}_{abs} variiert und jeweils die mittlere Schätzung und Konfidenzintervalle berechnet, siehe Abbildung 10.11.

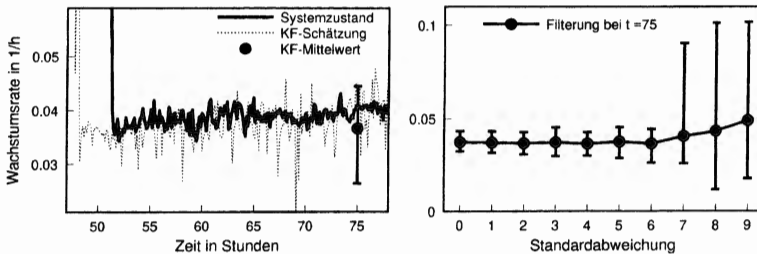


Abbildung 10.11: Einfluß des asymmetrischen Meßrauschens auf die Schätzung der Wachstumsrate, links: Eine Realisierung mit $\bar{r}_{abs} = 6$, systematischer Fehler bei $t \approx 50$, beim Übergang in die Fed-Batch-Phase, vgl. Abbildung 10.10, rechts: Abhängigkeit der mittleren Schätzung bei $t = 75$ von der Standardabweichung \bar{r}_{abs} des asymmetrischen Rauschanteils, Mittelwerte und Konfidenzintervalle (90%), je 200 Simulationen

Dabei zeigt sich, daß die mittlere Größe der einseitigen Abweichungen über einen weiten Bereich keinen Einfluß auf die Güte der Kalman-Schätzung hat, die Länge der Konfidenzintervalle bleibt nahezu unverändert. Erst wenn eine kritische Größe erreicht ist, verschlechtert sich die Güte der Schätzung sprunghaft. Eine sinnvolle Wachstumsratenschätzung ist dann nicht mehr gegeben.

Beim Vorliegen von asymmetrischen Meßrauschen liefern einfache, nicht modellgestützte Methoden u.U. viel bessere (=robustere) Filterungsergebnisse, siehe beispielsweise den Medianschätzer in Abbildung 8.15 auf Seite 127. Das bezieht sich jedoch nur auf die Filterung des Trübungssignals, eine Wachstumsraten- oder gar Substratkonzentrationsschätzung ist mit einem Median-Schätzer nicht möglich, siehe auch Abschnitt 6.5.

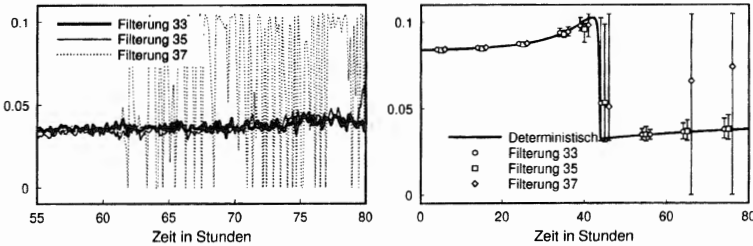


Abbildung 10.8: Schätzung der Wachstumsrate durch den EKF bei Vorgabe falscher K_S -Werte, Nr. 33 $K_S = 0.11$ (wahrer Wert), Nr. 35 $K_S = 0.25$, Nr. 37 $K_S = 0.05$, links: drei einzelne Realisationen, rechts: Mittelwerte und Konfidenzintervalle (90%) auf der Basis von 1000 Simulationen

erreicht, sind geringfügige systematische Abweichungen zu beobachten. Im umgekehrten Fall, Filterung 37, kommt es dagegen zu erheblichen Oszillationen. Die Auswirkung einer falschen Vorgabe für K_S sind mit einer schlechten Wahl der stochastischen Parameter zu vergleichen, siehe auch Abbildung 10.6.

10.6 Nicht normalverteiltes Meßrauschen

Bei der Trübungs-messung kann es durch Luftblasen zu Meßfehlern kommen, die offensichtlich nicht normalverteilt sind, siehe Abschnitt 8.2. Die Beschreibung dieses asymmetrischen Meßrauschens erfolgt mit dem Ansatz

$$v_{t_k} = (r_{rel} \cdot \bar{X} + r_{abs})w_{t_k} + n_{t_k} \bar{r}_{abs} |\bar{w}_{t_k}| \quad (10.7)$$

aus dem Abschnitt 9.2.

Wie in dem Beispiel in Kapitel 8 beschrieben, tritt die Asymmetrie nur im unteren Meßbereich auf. Daher wird dieses Phänomen durch einen absoluten Anteil beschrieben. Dabei wird die Häufigkeit eines einseitigen Peaks mit 20% angesetzt, also $P[n_{t_k}] = 0.2$. Die Parameter des regulären Rauschanteils sind $r_{rel} = r_{abs} = \sqrt{0.1}$. Der Parameter \bar{r}_{abs} , im folgenden auch Standardabweichung des asymmetrischen Anteils genannt, wird variiert.

Die Kalman-Schätzung beruht auf der Normalverteilung, bei der große Abweichungen nur selten und im Mittel symmetrisch auftreten. Bei asymmetrischem Meßrauschen mit gelegentlich auftretenden Ausreißern liefert der Kalman-Filter Schätzwerte, die mit einem systematischen Fehler behaftet sind, siehe Abbildung 10.9.

Dieser Fehler wird hier näher untersucht, wobei bei den folgenden Simulationsstudien die Parametrisierung des Kalman-Filters nicht verändert wird. Als Fehlermaß werden hier zwei Kriterien herangezogen.

voneinander unabhängig angenommen werden. Mit dieser Matrix Q ist der stochastische Anteil aus den Gleichungen 10.3 und 10.4 zu vergleichen.

Bei dem Meßrauschen wird ebenso verfahren, wie im praktischen Beispiel, in Kapitel 8, wo von regulärem Meßrauschen

$$R = \left(r_{rel}^X \cdot X + r_{abs}^X \right) \quad (10.6)$$

ausgegangen wird.

Nun sind die Parameter des stochastischen Anteils des Kalman-Filter-Modells zu wählen, was als *Parametrisierung des Kalman-Filters im engeren Sinne* aufgefaßt wird.

Beispielhaft werden hier die Auswirkungen von drei verschiedenen Parametrisierungen, siehe nachstehende Tabelle, des Kalman-Filters demonstriert.

Filterung	q_{rel}^X	q_{abs}^S	Verhalten
33	0.01	0.02	optimal
45	0.05	0.1	sensitiv
53	0.001	0.001	träge

Die Parameter für das Meßrauschen werden nicht variiert.

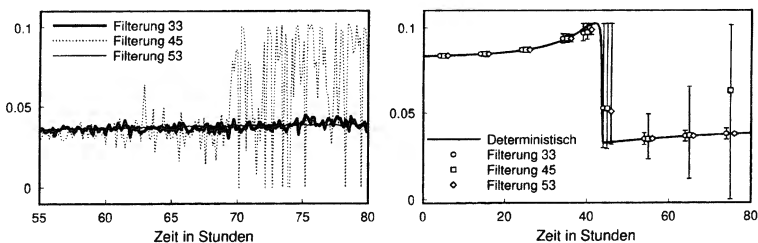


Abbildung 10.6: Schätzung der Wachstumsrate durch den EKF mit verschiedenen Parametrisierungen, links: drei einzelne Realisationen mit ganz unterschiedlicher Charakteristik, rechts: Mittelwerte und Konfidenzintervalle (90%) auf der Basis von 1000 Simulationen

In Abhängigkeit von dem Bereich, in dem sich das System befindet, hat die unterschiedliche Parametrisierung keine oder eine sehr große Auswirkung, siehe Abbildung 10.6. Eine zu sensitive Filterung kann zu starken Oszillationen führen, die eine Wachstumsratenschätzung unmöglich machen.

12.3 Nutristatistische Minimal-Varianz-Regelung

Die nutristatistische Regelung kann auch durch einen Minimal-Varianz-Regler erfolgen, siehe Kapitel 7. Der im Rahmen dieser Arbeit implementierte Regler wird für Fermentationen eingesetzt, bei denen es um eine Optimierung der Nährmedienzusammensetzung bzw. eine Optimierung der Versuchsplanung zur Kinetikmessung geht, siehe auch [Bes96] und [TWWBW96].

Ein spezielles, bisher nicht zufriedenstellend gelöstes Problem ist die adaptive Bestim-

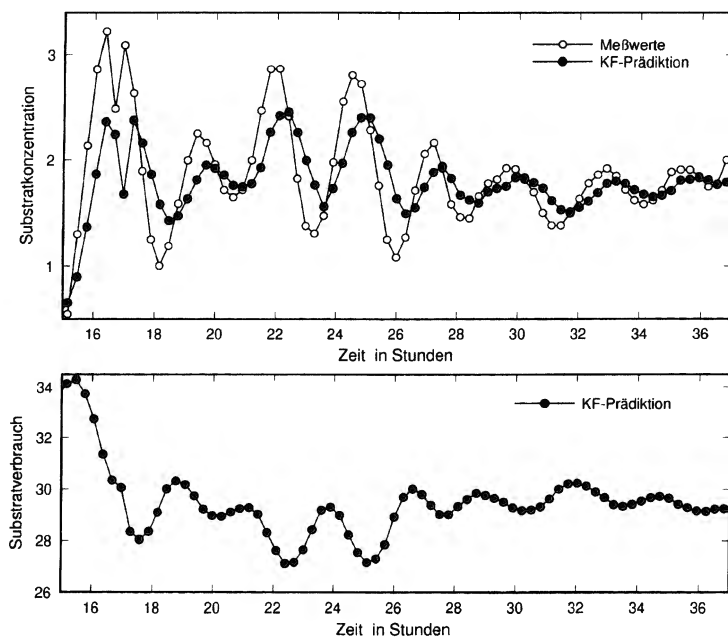


Abbildung 12.5: Kalman-Filter Vorhersage von Substratkonzentration und -verbrauch bei einem Meßintervall von 20 Minuten, zu beobachten ist das Einschwingen der kontinuierlichen Fermentation in einen stabilen Betriebspunkt, Versuchsdaten von H. Beste, siehe auch [Bes96]

Kapitel 13

Zusammenfassung

In diesem Kapitel werden die Hauptaspekte der gewählten Methodik sowie die wichtigsten Resultate zusammengefaßt und bewertet.

Das deterministische Grobverhalten eines biotechnischen Systems kann mit den hier zusammengestellten einfach strukturierten Modellen gut beschrieben werden. Dabei werden zu einem großen Teil Modelle berücksichtigt, die eine Beschreibung der Wachstumskinetik beinhalten. Somit nehmen die hier beschriebenen deterministischen Modelle eine Zwischenstellung neben den einfachen kinetikfreien und den komplexeren Modellen, deren Behandlung sehr aufwendig und deren Validierung nur schwer möglich ist, ein.

Für den Entwurf von robusten Filtern und Reglern ist die rein deterministische Systembeschreibung nicht ausreichend. Die in der Praxis festzustellenden Abweichungen von diesen relativ einfachen Modellen besitzen in hohem Maße einen stochastischen Charakter. Darunter fallen rein stochastische Anteile wie auch Modellunschärfen. Dem Einfluß von verrauschten Störgrößen wird durch die Modellierung mit stochastischen Differentialgleichungen Rechnung getragen, indem die vorhandenen deterministischen Modelle um einen stochastischen Anteil additiv erweitert werden. Dadurch kann das System auch im stochastischen Fall zeit-stetig beschrieben werden, die Bedeutung der deterministischen Systemanteile und der Parameter bleibt in vollem Umfang erhalten.

Durch die Festlegung auf die Itô-Interpretation einer stochastischen Differentialgleichung (SDE) steht ein geschlossenes analytisches Kalkül zur Verfügung. Dadurch können z.B. exakte Angaben über die Existenz einer Lösung einer SDE und deren charakteristisches Verhalten gemacht werden, wie in dieser Arbeit kurz dargestellt wird. Außerdem beruhen alle bekannten Untersuchungen des Kalman-Filters sowie des Minimal-Varianz-Reglers auf dem Itô-Ansatz. Daneben steht eine, in jüngster Zeit umfassend erweiterte Sammlung von numerischen Verfahren zur Approximation einer Lösung einer SDE zur Verfügung, von denen einige in dieser Arbeit angegeben werden.

Allerdings zeigt sich, daß die Itô-Sichtweise nicht unbedingt als natürliche Erweiterung eines deterministischen Systems angesehen werden kann. Außerdem gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten, das Systemrauschen zu beschreiben, etwa durch einen additiven oder

durchgeführten Filterung genau zu beurteilen. Umgekehrt können damit auf Grund der durch die stochastische Simulation gewonnenen Resultate auch Aussagen über die Güte der experimentell bestimmten Wachstumskinetik gemacht werden .

Weitere Anwendungen der stochastische Simulation wie z.B. die Auswirkungen zeitverzögerter Messungen, die Sauerstoffregelung oder die nutritistische Regelung ohne Gleichwert werden kurz aufgezeigt.

In der vorliegenden Arbeit kann gezeigt werden, daß die hier ausgeführte stochastische Simulation biotechnischer Prozesse ein geeignetes Werkzeug zur systematischen Analyse einer Bioprozeßkontrolle darstellt. Die Eignung und Robustheit einer Filter- oder Reglerstrategie kann dadurch bereits in der Simulation beurteilt werden. Damit wird ein in der Biotechnologie und auch in der Regelungstechnik äußerst selten beschriebene Methode mit Erfolg angewandt.

Abschließend soll auf Grund der bei der Anfertigung dieser Arbeit gemachten Erfahrungen noch bemerkt sein, daß die intensive Kooperation von Praktikern und Analytikern eine notwendige Voraussetzung für eine fundierte und aussagekräftige Simulation biotechnischer Prozesse ist.

Anhang A

Numerische Lösung von Differentialgleichungen

In diesem Abschnitt werden einige Grundbegriffe und einige Algorithmen aufgeführt, mit denen eine numerische Approximation an die Lösung einer gewöhnlichen deterministischen Differentialgleichung beschrieben werden kann. Diese Termini und auch einige, der hier aufgeführten Algorithmen sind als Ausgangspunkt für Verfahren bei stochastischen Differentialgleichungen von Bedeutung.

Neben den aufwendigeren Mehrschritt- und Extrapolationsverfahren sind *explizite Einschrittverfahren* der Form

$$y_{m+1} = y_m + h\Phi(t_m, y_m, h_m)$$

Standardverfahren zur Lösung von Anfangswertproblemen

$$\dot{x} = f(t, x) \quad 0 \leq t_0 \leq t \leq T \quad \text{mit} \quad x(t_0) = x_0,$$

siehe [WA86], [HNW87], [SB90]. Diese Algorithmen unterscheiden sich vor allem durch die Gestalt ihrer Verfahrensfunktion Φ , sowie durch ihr Konvergenzverhalten.

Definition A.0.1 (Grundbegriffe) Für eine numerische Approximation $y(t)$ an die wahre Lösung $x(t)$ einer Differentialgleichung wie in Gleichung 2.4 durch ein Einschrittverfahren auf dem Zeitintervall $[t_0, T]$ wird die Differenz

$$\varepsilon_\theta := |x(T) - y(T)|$$

globaler Diskretisierungsfehler genannt. Für einen Diskretisierungsschritt auf dem Teilintervall $[t_m, t_{m+1}] \subset [t_0, T]$ wird die Differenz

$$h_m := t_{m+1} - t_m$$

das Euler-Verfahren nur eine Auswertung von f benötigt, sind es bei dem Verfahren von Heun mit

$$\Phi(t, x, h) = \frac{1}{2} (f(t, x) + f(t + h, x + hf(t, x))) \quad (\text{A.2})$$

und bei dem modifiziertes Euler-Verfahren mit

$$\Phi(t, x, h) = f\left(t + \frac{h}{2}, x + \frac{h}{2}f(t, x)\right)$$

zwei Funktionsauswertungen pro Iterationsschritt. Die beiden letzten Verfahren konvergieren mit der Ordnung 2, das Euler-Verfahren mit der Ordnung 1.

Bemerkung A.0.5 (Klassisches Runge-Kutta-Verfahren) Das klassische Runge-Kutta-Verfahren mit

$$\Phi(t, x, h) = \frac{1}{6} (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

mit

$$\begin{aligned} k_1 &= f(t, x) \\ k_2 &= f\left(t + \frac{h}{2}, x + \frac{h}{2}f(t, x)\right) \\ k_3 &= f\left(t + \frac{h}{2}, x + \frac{h}{2}f(t, x)\right) \\ k_4 &= f(t + h, x + hf(t, x)) \end{aligned}$$

benötigt 4 Funktionsauswertungen und besitzt die Konvergenzordnung 4.

Anschauliche Vergleiche dieser klassischen Verfahren findet man z.B. in [WKPS92].

Die Effizienz eines numerischen Integrators läßt sich durch eine *Schrittweitensteuerung* ganz erheblich steigern. Dabei wird die Schrittweite für jeden Integrationsschritt gerade so gewählt, daß der (geschätzte) Diskretisierungsfehler eine bestimmte, vorgegebene Größenordnung besitzt. Standardschrittweitensteuerungen, wie etwa das *step doubling*, findet man in der oben genannten Literatur.

Eine sehr effektive Möglichkeit den Diskretisierungsfehler abzuschätzen bieten die auf Fehlberg zurückgehenden sogenannten *eingebetteten Verfahren* auch *Runge-Kutta-Fehlberg-Verfahren* genannt. Dabei wird die Differentialgleichung parallel mit zwei Runge-Kutta-Verfahren unterschiedlicher Ordnung aber gleicher Schrittweite gelöst. Die hierbei festgestellte Differenz ist ein Maß für den eigentlichen Fehler. Die Einbettung besteht darin, daß die beiden Verfahren möglichst viele Funktionsauswertungen gemeinsam nutzen, um den Rechenaufwand möglichst klein zu halten. Ein Gegenstand der Forschung der letzten 30 Jahre war es, neue, geeignete Formeln zu finden.

tabellierten Koeffizienten β_{ji} berechnen.

$$\tilde{y} = y_m + \sigma h_m \sum_{i=0}^{\tilde{s}-1} \tilde{b}_i k_i$$

$$\text{mit } \tilde{b}_i(\sigma) = \sum_{j=0}^{d-1} \beta_{ji} \sigma^j,$$

wobei $(\tilde{s} - s)$ die Anzahl der (wenigen) zusätzlich benötigten Funktionsauswertungen ist, die sich mit zusätzlichen Koeffizienten a_{ij} mit der Formel A.3 berechnen lassen.

Bezeichnung	q	\hat{q}	\tilde{q}	s	\tilde{s}	Literatur
DP5(4)T4	5	4	4	7	7	[DP86a], [DP80]
DP5(4)T5	5	4	5	7	9	[DP89], [DP80], [Hei92]
DP6(5)T5	6	5	5	9	10	[DP89], [Hei92]
CM6(5)T5	6	5	5	9	10	[Hei92], [CMR90]
VE6(5)T6	6	5	6	9	12	[Ver91]
DP8(6)T7	8	6	7	12	16	[DP89], [Hei92]

Tabelle A.1: Übersicht (vgl. [Hei92]) der zur Verfügung stehenden Integratoren; q , \hat{q} und \tilde{q} sind die Ordnung des eigentlichen Verfahrens, des eingebetteten Verfahrens bzw. der Interpolation, s bzw. \tilde{s} die Anzahl der benötigten Funktionsauswertungen ohne bzw. mit Interpolation.

Die Verwendung dieser Algorithmen beruht auf entscheidenden Gesichtspunkten. Auf Grund umfangreicher Vergleiche vieler Verfahren zur Lösung von Anfangswertproblemen, siehe [WA86], [HEFS72], [SWD76], [DLO⁺77], kann gesagt werden, daß Runge-Kutta-Fehlberg-Verfahren niedrigerer Ordnung bei "einfachen" Aufgaben und RKF-Verfahren höherer Ordnung bei "mittelschweren" Aufgaben ein "gutes" Verhalten zeigen. Erst bei "schwierigeren" Aufgaben, wie sie in dieser Arbeit nicht vorliegen, sind Extrapolationsverfahren oder Mehrschrittverfahren günstiger.

Desweiteren stehen mit [Hei92] alle Koeffizienten-Tabellen bereits in elektronischer Form zur Verfügung. Hat das klassische Runge-Kutta-Verfahren von 1895 nur 9 Koeffizienten, siehe Bemerkung A.0.5, so sind es bereits 54 Werte bei dem eingebetteten Verfahren aus [CMR90] und weit über 200 Koeffizienten bei dem RKF-Verfahren mit Interpolation aus [DP89]. Bei einer Genauigkeit von 20 Stellen für die Angabe jedes Koeffizienten ist die Eingabe von etwa 4000 Ziffern nötig. Laut [Hei92] wurde durch einen kleinen Fehler in [Feh70] "die Genauigkeit dieser ansonsten guten Formel vollkommen ruiniert".

Auf die vorhandene, im Rahmen diese Arbeit entstandenen Bibliothek mit RKF-Verfahren wird in zahlreichen Implementationen des Kalman-Filters sowie bei hochdimensionalen Problemen der dynamischen Stoffflußanalyse zurückgegriffen.

Literaturverzeichnis

- [ÅPH92] K.J. Åström, C.C. Hang, P. Persson, W.K. Ho. Towards intelligent PID control. *Automatica*, 28(1):1–9, 1992.
- [Arn73] L. Arnold. *Stochastische Differentialgleichungen*. R. Oldenbourg Verlag München, Wien, 1973.
- [BC85] S. Barnett, R.G. Cameron. *Introduction to Mathematical Control Theory, 2nd Edition*. Clarendon Press Oxford, 1985.
- [BD90] G. Bastin, D. Dochain. *On-line Estimation and Adaptive Control of Bioreactors*. Elsevier, 1990.
- [Bes96] H. Beste. *Der Nutristat als Methode zur Optimierung von Nährmedien*. PhD thesis, RWTH Aachen, 1996.
- [BS75a] K. Brammer, G. Siffing. *Kalman-Bucy-Filter*. R. Oldenbourg, 1975.
- [BS75b] K. Brammer, G. Siffing. *Stochastische Grundlagen des Kalman-Bucy-Filters*. R. Oldenbourg, 1975.
- [CA73] D.J. Clements, B.D.O. Anderson. Well behaved Itô equations with simulations that always misbehave. *IEEE Trans. Autom. Control*, AC-18:676–677, 1973.
- [CC86] C.K. Chui, G. Chen. *Optimal Control*. Springer, 1986.
- [CMR90] M. Calvo, J.I. Montijano, L. Randez. A new embedded pair of Runge-Kutta formulas of order 5 and 6. *Computers Math. Applic.*, 20(1):15–24, 1990.
- [Dav77] M.H.A. Davis. *Linear Estimation and Stochastic Control*. Chapman and Hall, 1977.
- [Del87] H. Dellweg. *Biotechnologie — Grundlagen und Verfahren*. VCH, 1987.

- [Fis73] M. Fisz. *Wahrscheinlichkeitsrechnung und mathematische Statistik*. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1973.
- [Föll72] O. Föllinger. *Regelungstechnik*. Springer, 1972.
- [For81] O. Forster. *Analysis 2, 4. Auflage*. Vieweg, 1981.
- [FR75] W.H. Fleming, R.W. Rishel. *Deterministic and Stochastic Optimal Control*. Springer, 1975.
- [Fri90] W. Fritsche. *Mikrobiologie*. Gustav Fischer, 1990.
- [Gar85] C.W. Gardiner. *Handbook of Stochastic Methods, 2nd edition*. Springer, 1985.
- [GP77] G.C. Goodwin, R.L. Payne. *Dynamic System Identification*. Academic Press, 1977.
- [GS72] I.I. Gikhman, A.V. Skorokhod. *Stochastic Differential Equations*. Springer, 1972.
- [GSAK96] E.A. Galinski, M. Stein, B. Amendt, M. Kinder. The kosmotropic (structure-forming) effect of compensatory solutes. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 1996.
- [Har95] A. Hartbricht. *Charakterisierung und Maßstabsübertragung von Zyklon-Reaktoren in der Biotechnologie*. PhD thesis, RWTH Aachen, 1995.
- [HEFS72] Hull, Enright, Fellen, Sedgwick. Comparing numerical methods for ordinary differential equations. *SIAM J. Numer. Anal.*, 9:603-637, 1972.
- [Hei92] G. Heinzel. Beliebig genau — Moderne Runge-Kutta-Verfahren zur Lösung von Differentialgleichungen. *c't*, 8:172-183, 1992.
- [HFSG95] D. Hambrecht, E. Frank, T. Sauer, E.A. Galinski. Kultivierungsverfahren im Bioreaktor und Bearbeitung verrauschter Meßsignale — Versuchsprotokoll Blockkurs Biotechnologie. Technical report, Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie, Universität Bonn, 1995.
- [HNW87] E. Hairer, S.P. Nørsett, G. Wanner. *Solving Ordinary Differential Equations I — Nonstiff Problems*. Springer, 1987.
- [Hol83] A. Holmberg. On the accuracy of estimating the parameters of models containing Michaelis-Menten type nonlinearities. In G.C. Vansteenkiste, P.C. Young, editors, *Modelling and Data Analysis in Biotechnology and medical engineering*. North-Holland, 1983.

- [KW92] M. Kinder, W. Wiechert. Notizen zum Seminar Mathematische Methoden in Mikrobiologie und Biotechnologie, WS 1991/92. Abteilung Theoretische Biologie, Universität Bonn, 1992.
- [KW96a] M. Kinder, W. Wiechert. Simulation nicht normalverteilter Störgrößen bei biotechnologischen Prozessen. In *Fortschritte der Simulationstechnik*. Vieweg, 1996.
- [KW96b] M. Kinder, W. Wiechert. Stochastic simulation of biotechnical processes. *Mathematics and Computers in Simulation*, 42:171–178, 1996.
- [Lan95] H. Lange. Entwicklung eines hybriden Fuzzy-Prozeßkontrollsystems für eine biologische abwasserreinigungsanlage. Master's thesis, TH Aachen, 1995.
- [Lju79] L. Ljung. Asymptotic behavior of the extended Kalman Filter as a parameter estimator for linear systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, AC-24(1):36–50, 1979.
- [Lju87] L. Ljung. *System Identifikation*. Prentice-Hall, 1987.
- [LS83] L. Ljung, T. Söderström. *Theory and Practice of Recursive Identifikation*. MIT Press, 1983.
- [Mö196] D.P.E. Möller. Fuzzy-logik in technischen und nichttechnischen Anwendungen. In *Fortschritte der Simulationstechnik*. Vieweg, 1996.
- [MP86] R. Mikulevicius, E. Platen. Rate of convergence of the Euler approximation for diffusion processes. Technical Report P-Math-38/86, IMath, Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin, 1986.
- [Mun89] A. Munak. Optimal feeding strategy for identification of monod-type models by fed-batch experiments. In N.M. Fish, R.I. Fox, N.F. Thornhill, editors, *Computer Applications in Fermentation Technology: Modelling and Control of Biotechnical Processes*. Elsevier Applied Science, 1989.
- [MW89] P.A. Montgomery, D. Williams. On-line estimation of cell mass using an extended Kalman-Filter. In N.M. Fish, R.I. Fox, N.F. Thornhill, editors, *Computer Applications in Fermentation Technology: Modelling and Control of Biotechnical Processes*. Elsevier Applied Science, 1989.
- [Øks92] B. Øksendal. *Stochastic Differential Equations*. Springer Berlin, Heidelberg, 1992.
- [Paz93] A. Pazman. *Nonlinear Statistical Models*, volume 254 of *Mathematics and its Applications*. Kluwer Academic Publishing, 1993.

- [Str88] W. Strittmatter. *Numerische Behandlung von stochastischen dynamischen Systemen*. PhD thesis, Universität Freiburg, 1988.
- [Str93] B. Striegel. *Entwurf und Implementierung von Regelungskonzepten für biotechnische Prozesse*. PhD thesis, Fakultät für Maschinenwesen, TH Aachen, 1993.
- [SWD76] Shampine, Watts, Davenport. Solving nonstiff ordinary differential equations — the state of the art. *SIAM Review*, 18:376–411, 1976.
- [Tau90] P. Tautu, editor. *Stochastic Modelling in Biology — Relevant Mathematical Concepts and Recent Applications*, Singapore, 1990. World Scientific Publishing.
- [TWWBW96] R. Takors, W. Wiechert, D. Weuster-Botz, C. Wandrey. Versuchsplanung und Diskriminierung zur Parametrisierung makrokinetischer Modelle in der Biotechnologie. In *Fortschritte der Simulationstechnik*. Vieweg, 1996.
- [UR87] H. Unbehauen, G.P. Rao. *Identification of Continuous Systems*. North-Holland, 1987.
- [Ver90] F. Verhulst. *Nonlinear Differential Equations and Dynamical Systems*. Springer, 1990.
- [Ver91] J.H. Verner. Some Runge-Kutta formula pairs. *SIAM J. Numer. Anal.*, 28(2):496–511, 1991.
- [VY83] G.C. Vansteenkiste, P.C. Young, editors. *Modelling and Data Analysis in Biotechnology and Medical Engineering*. North-Holland, 1983.
- [WA86] H. Werner, H. Arndt. *Gewöhnliche Differentialgleichungen*. Springer, 1986.
- [WHH+92] W. Wiechert, T. Höner, C. Hausmann, M. Möllney, M. Kinder-Theißen. Hybrid modelling of bioprocesses within a network transformation framework: A software engineering concept. In *Proc. 5th Int. Congr. Computer Applications in Fermentation Technology: Modelling and Control of Biotechnical Processes*, Keystone, USA, 1992.
- [Wie90] W. Wiechert. *Interaktive Datenanalyse bei biotechnischen Prozeßdaten*. PhD thesis, Universität Bonn, 1990.
- [Wil70] J.L. Willems. *Stability Theory of Dynamical Systems*. Nelson, London, 1970.
- [Wil94] M. Willems. Entwicklung eines Regelkonzeptes zur Substratregelung bei kontinuierlichen biologischen Prozessen. Technical report, Institut für Verfahrenstechnik, TH Aachen, 1994.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Monod-Kinetik	18
2.2	Schematische Darstellung der Fermentertypen	21
2.3	Stationäre Punkte im Chemostat	32
2.4	X-D-Diagramm	33
2.5	Phasenraumdiagramme einer kontinuierlichen Kultur	34
3.1	Wiener-Prozeß	42
3.2	Ornstein-Uhlenbeck-Prozeß	53
3.3	Lineare Gleichung mit multiplikativem Rauschen	56
4.1	Euler-Approximation	70
5.1	Konfidenzintervalle	81
6.1	Arbeitsweise des semikontinuierlichen Kalman-Filters	86
7.1	Schematische Darstellung eines Regelkreises	96
7.2	P-Sauerstoffregler	99
7.3	I-Sauerstoffregler	100
7.4	P-Sauerstoffregler ohne Gleichwert	101
7.5	Adaptiver P-Sauerstoffregler	102
7.6	Nutristatische Proportionalregelung	105
8.1	Abhängigkeit der Trübungsmessung von der Drehzahl	111
8.2	Übersicht über die Batch-Phase	112
8.3	Übersicht über die Fed-Batch-Phase	113
8.4	Diskontinuierliche Fütterung	115
8.5	Wachstumskinetik vom <i>Halomonas elongata</i>	117
8.6	Drehzahlprofil bei der festen Hefekonzentration	120
8.7	Trübungswerte und Rührerdrehzahl, Vorversuch	121
8.8	Variation der Rührerdrehzahl, Vorversuch	121
8.9	Verteilung der Meßwerte, Vorversuch	122
8.10	Drehzahlprofil zu Beginn der Fed-Batch-Phase	123

11.1	Semikontinuierlichen Kalman-Filter, Parametrisierung	170
11.2	Kalman-Filte, unvollständige Messung	172
11.3	Parameter-Schätzung durch Kalman-Filterung	174
11.4	Zeitverzögerter Meßwerte	175
12.1	P-Sauerstoffregler	178
12.2	Simulation der Sauerstoffdynamik	178
12.3	Stabilisierung von zwei Substratkonzentrationen	179
12.4	Stochastische Simulation eines bistabilen Systems	180
12.5	Kalman-Vorhersage von Substratkonzentration und -verbrauch	181

- [WJW⁺95] W. Wiechert, B. Joksch, R. Wittig, A. Hartbrich, T. Höner, M. Möllney. Object-oriented programming for the biosciences. *CABIOS*, 11(5):517–534, 1995.
- [WKPS92] W. Wiechert, M. Kinder-Theißen, C. Posten, J. Severin. Mathematische Grundlagen der Prozeßsimulation in der Biotechnologie und chemischen Verfahrenstechnik. Seminarskriptum, Haus der Technik, Essen, 1992.
- [WS72] H. Werner, R. Schaback. *Praktische Mathematik II*. Springer, 1972.
- [WSS88] W. Wiechert, D. Schürbüscher, J. Severin. Mathematische Grundlagen der Prozeßsimulation in der Biotechnologie und chemischen Verfahrenstechnik. Seminarskriptum, Haus der Technik, Essen, 1988.
- [WW90] H.v. Weizsäcker, G. Winkler. *Stochastic Integrals*. Vieweg, 1990.
- [You81] P. Young. Parameter estimation for continuous time models — a survey. *Automatica*, 17:23–39, 1981.

- [Reu95] M. Reuss. Tools for mathematical models for transport and reaction in stirred tank bioreactors. IMACS/IFAC Symp. on Mathematical Modelling and Simulation in Agriculture & Bio-Industries, Brussels, Belgium, May, 9-12 1995.
- [Rub81] R.Y. Rubinstein. *Simulation and the Monte Carlo Method*. Wiley, 1981.
- [Rüm82] W. Rümelin. Numerical treatment of stochastic differential equations. *SIAM J. Numer. Anal.*, 19(3):604-613, 1982.
- [SASS91] H. Shimizu, K. Araki, S. Shioya, K. Suga. Optimal production of glutathione by controlling the specific growth rate of yeast in fed-batch culture. *Biotechnology and Bioengineering*, 38:196-205, 1991.
- [Sau95a] T. Sauer. Kultivierungsverfahren im Bioreaktor und Bearbeitung verauschter Meßsignale. Technical report, Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie, Universität Bonn, 1995.
- [Sau95b] T. Sauer. *Untersuchung zur Nutzung von Halomonas elongata für die Gewinnung kompatibler Solute*. PhD thesis, Universität Bonn, 1995.
- [SB90] J. Stoer, R. Bulirsch. *Numerische Mathematik 2 — 3.Auflage*. Springer, 1990.
- [Sch71] A. Schöne. *Regeln und Steuern — Eine Einführung für Chemiker und Ingenieure*. VCH, 1971.
- [Sch77] K.W. Schrick. *Anwendungen der Kalman-Filter-Technik*. R. Oldenbourg, 1977.
- [Sch91] K. Schügerl, editor. *Biotechnologie Vol 4 - Measuring, Modelling, and Control*. VCH, 1991.
- [Sco92] D.W. Scott. *Multivariate Density Estimation*. Wiley, 1992.
- [SG96] T. Sauer, E.A. Galinski. Bacterial milking: A new bioprocess for the production of compatible solutes, 1996. In preparation.
- [Shi84] A.N. Shirayev. *Probability*. Springer, 1984.
- [SS84a] K. San, G. Stephanopoulos. Studies on on-line bioreactor identification II, numerical and experimental results. *Biotechnology and Bioengineering*, 26:1189-1197, 1984.
- [SS84b] G. Stephanopoulos, K. San. Studies on on-line bioreactor identification I, theory. *Biotechnology and Bioengineering*, 26:1176-1188, 1984.

- [Hon90] J. Honerkamp. *Stochastische Dynamische Systeme*. VCH, 1990.
- [HPS71] P.G. Hoel, S.C. Port, C.J. Stone. *Introduction to Statistical Theory*. Houghton Mifflin Company, Boston, 1971.
- [HT78] W. Hengartner, R. Theodorescu. *Einführung in die Monte-Carlo-Methode*. Carl Hanser Verlag München, 1978.
- [Ise87] R. Isermann. *Digitale Regelsysteme, Band I und II*. Springer, 1987.
- [Ise88] R. Isermann. *Identifikation dynamischer Systeme, Band I und II*. Springer, 1988.
- [Jaz70] A.H. Jazwinski. *Stochastic Processes and Filtering Theory*. Academic Press, 1970.
- [Jet89] G. Jetschke. *Mathematik der Selbstorganisation*. Harri Deutsch, Berlin, 1989.
- [Kai80] T. Kailath. *Linear Systems*. Prentice Hall, 1980.
- [Kal80] G. Kallianpur. *Stochastic Filtering Theory*. Springer, 1980.
- [KD78] R. Keller, I. Dunn. Fed-batch microbial culture: Models, errors and applications. *J. Appl. Chem. Biotechnol.*, 28:508-514, 1978.
- [Kin96] M. Kinder. Filterung verrauschter Trübungssondensignale zur Bioprozesskontrolle. Technical report, Theoretische Biologie, Universität Bonn, 1996.
- [KP92] P.E. Kloeden, E. Platen. *Numerical Solution of Stochastic Differential Equations*. Springer Berlin, Heidelberg, 1992.
- [Kre80] V. Krebs. *Nichtlineare Filterung*. R. Oldenbourg, München, 1980.
- [KS] M. Kinder, T. Sauer. Optimization of bacterial milking by an extended Kalman-Filter. In preparation.
- [KS88] I. Karatzas, S. Shreve. *Brownian Motion and Stochastic Calculus*. Springer, 1988.
- [Kus77] H. Kushner. *Probability Methods for Approximations in Stochastic Control and for Elliptic Equations*. Academic Press, 1977.
- [KW] M. Kinder, W. Wiechert. Control of biotechnical processes — models and stochastic simulation. In preparation.

Algorithmus A.0.6 (Runge-Kutta-Fehlberg-Verfahren, RKF) Für das Anfangswertproblem aus Abschnitt 2.3 haben die eigentliche Runge-Kutta-Approximation y mit der Ordnung q und die zur Schrittweitenkontrolle eingebettete Runge-Kutta-Approximation \hat{y} mit der Ordnung \hat{q} die Gestalt

$$y_{m+1} = y_m + h_m \sum_{i=0}^{s-1} b_i k_i$$

$$\hat{y}_{m+1} = y_m + h_m \sum_{i=0}^{s-1} \hat{b}_i k_i,$$

wobei s die Anzahl der Auswertungen von s ist. Die beiden Verfahren gemeinsamen Funktionsauswertungen sind

$$k_0 = f(t_m, y_m)$$

$$k_i = f\left(t_m + c_i h_m, y_m + h_m \sum_{j=0}^{i-1} a_{ij} k_j\right) \quad i = 1, \dots, s-1 \quad (\text{A.3})$$

mit den den entsprechenden Tabellen zu entnehmenden Koeffizienten

$$a_{ij} \quad i = 1, \dots, s-1, j = 1, \dots, i-1$$

$$b_i, \hat{b}_i \quad i = 1, \dots, s-1$$

und den daraus zu berechnenden Konstanten

$$c_i = \sum_{j=0}^{i-1} a_{ij}.$$

Eine weitere Entwicklung brachte die Forderung, zwischen zwei Lösungspunkten beliebig viele Zwischenwerte mit möglichst der gleichen Genauigkeit zu interpolieren. Zur Bestimmung des Interpolationspolynoms sollten die bereits erfolgten Funktionsauswertungen benutzt werden.

Verfahren, die diese Anforderungen erfüllen sind in [Hei92] zusammengetragen, wo auch in übersichtlicher Form alle nötigen Formeln und Informationen zu finden sind. Die für diese Arbeit durchgeführten Berechnungen wurden allesamt mit diesen Verfahren durchgeführt, die hier kurz dargestellt werden. Detaillierte Betrachtungen entnimmt man der Originalliteratur [CMR90], [DP80], [DP81], [DP86a], [DP86b], [DP89], [Feh69], [Feh70], [Feh85], [Ver91].

Algorithmus A.0.7 (Polynominterpolation für RKF-Verfahren) Für den Algorithmus A.0.6 läßt sich der Zwischenwert \tilde{y} an der Stelle $t_m + \sigma h_m$, $0 \leq \sigma \leq 1$ mit Hilfe der

Schrittweite genannt. Die Differenz

$$\varepsilon_l := \frac{y_{m+1} - y_m}{h_m} := \frac{y(t_{m+1}) - y(t_m)}{h_m}$$

wird *lokaler Diskretisierungsfehler* genannt. Für die Schrittweite $h = \max_m h_m$ wird q die *Ordnung* des (von h abhängigen) Verfahrens y genannt, falls

$$\varepsilon_g(h) = \mathcal{O}(h^q). \quad (\text{A.1})$$

Sie gibt an, mit welcher Potenz sich der Diskretisierungsfehler bei einer Verkleinerung der Schrittweite h verringert. Mit A.1 gilt auch $\varepsilon_l(h) = \mathcal{O}(h^q)$.

Neben der Konvergenz spielt die Konsistenz des Verfahrens eine Rolle.

Bemerkung A.0.2 (Konsistenz) Eine Forderung an ein Integrationsverfahren ist, daß die Verfahrensfunktion Φ für kleiner werdende Schrittweiten die Differentialgleichung, siehe Gleichung 2.4 approximiert,

$$\lim_{h \rightarrow 0} \Phi(t, x, h) = f(t, x).$$

Wenn die Verfahrensfunktion $\Phi(t, x, h)$ Lipschitz-stetig in x ist, dann folgt aus der Konsistenz die Konvergenz, siehe [SB90] oder [WA86]. Fordert man zusätzlich Lipschitz-Stetigkeit von $\Phi(t, x, h)$ in t und h sowie die Beschränktheit von $\Phi(t, x, 0)$, so sind Konsistenz und Konvergenz äquivalent, siehe [KP92].

Neben der Konvergenz ist das Verhalten eines Diskretisierungsverfahrens gegenüber Rundungsfehlern von Interesse. Dieses kommt in der *Stabilität* zum Ausdruck, siehe [WA86].

Satz A.0.3 (Stabilität einer numerischen Approximation) Ist die Verfahrensfunktion $\Phi(t, x, h)$ Lipschitz-stetig in x , dann ist das Einschrittverfahren asymptotisch stabil. *Beweis:* siehe [WA86].

Im Folgenden wird auf die Klasse der *Runge-Kutta-Verfahren* eingegangen. Algorithmen dieser Herkunft liegen den in Teil II dokumentierten Simulationen zugrunde.

Algorithmus A.0.4 (Klassische Verfahren) Das einfachste Verfahren ist das *Euler-Verfahren*

$$y_{m+1} = y_m + hf(t, y_m),$$

bei dem $\Phi(t, x, h) = f(t, x)$ ist, wodurch die Konsistenz trivialerweise gegeben ist, und woraus bei einer in x Lipschitz-stetigen rechten Seite f sofort die Konvergenz folgt. Während

multiplikativen Anteil. Demgegenüber steht die Tatsache, daß die Struktur und die Parameter des Systemrauschens in der Praxis kaum bestimmbar sind. Eine Modellierung des stochastischen Systemanteils ist eher willkürlich und beruht daher im wesentlichen auf Erfahrungswerten und dem Vergleich von Simulationen und Beobachtungen eines realen Prozesses. Es zeigt sich in dieser Arbeit, daß in diesem Zusammenhang eine genaue Formulierung des Systemrauschens oder eine Diskussion über Fragen der Modellbildung, wie etwa die Interpretation des stochastischen Integrals, für die Praxis nur zweitrangig ist. Ebenso erübrigen sich umfangreichere analytische Betrachtungen wie z.B. die Untersuchung der stochastischen Stabilität. Zwar sind mit verschiedenen Ansätzen durchaus unterschiedliche Konsequenzen verbunden, für eine anwendungsbezogene Simulation ist aber vielmehr das Nachempfinden des stochastischen Verhaltens auf Grund der Beobachtungen eines biotechnischen Prozesses von ausschlaggebender Bedeutung.

Dagegen kann gezeigt werden, daß das Meßrauschen relativ gut beschrieben werden kann. Dazu sind jedoch umfangreiche Voruntersuchungen notwendig, die im Rahmen dieser Arbeit am Beispiel einer Trübungssonde durchgeführt werden. Auch ist das Meßrauschen nicht immer normalverteilt. Deshalb wird hier ein Ansatz vorgestellt, mit dem insbesondere das nicht normalverteilte Rauschen einer Trübungsmeßsonde beschrieben wird.

In dieser Arbeit wird fast durchgängig die Systembeschreibung durch ein semikontinuierliches Modell gewählt. Das entspricht dem Umstand, daß die Modelle zur Beschreibung eines biotechnischen Prozesses zeit-stetig sind, wogegen die Beobachtungen dieses Prozesses aber zeit-diskret sind. Demgegenüber steht allerdings die Tatsache, daß in der Literatur dieser Ansatz kaum beachtet wird. Diese Arbeit zeigt, daß die semikontinuierliche Systembeschreibung stärker betont werden muß, damit mathematische und regelungstechnische Verfahren wirkungsvoll in der Biotechnologie eingesetzt werden können.

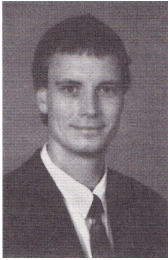
Neben der Modellbildung liegt ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Untersuchung von praxisrelevanten Aspekten der Kalman-Filterung. Deshalb werden bereits im Methodenteil Hinweise zum Einsatz des Kalman-Filters gegeben, die in der einschlägigen Literatur zumeist fehlen. Bei der Kalman-Filterung eines realen biotechnischen Prozesses sowie in der stochastischen Simulation wird die Arbeitsweise des Filters umfassend illustriert und analysiert. Die Möglichkeiten und Grenzen einer Kalman-Filterung werden deutlich herausgearbeitet.

Die in dieser Arbeit durchgeführten stochastischen Simulationen geben den Charakter der real durchgeführten Bioprozesse gut wieder. Dadurch zeigt auch der Kalman-Filter in der Simulation ein sehr ähnliches Verhalten wie bei den realen Fermentationen. Somit können in der stochastischen Simulation die Auswirkungen unterschiedlicher, spezifischer Rauscheinflüsse auf die Kalman-Filterung eingehend untersucht, charakterisiert und quantifiziert werden. Dabei werden beispielsweise die Konsequenzen einer zu sensitiven Filterparametrisierung, eine ungenaue Kenntnis der Wachstumskinetik oder von nicht normal verteilten Störgrößen aufgezeigt. Dadurch gelingt es, die Güte der am realen Bioprozeß

mung des Gleichwertes für die Regelung, siehe auch Definition 7.1.2. In der Literatur zur Regelungstechnik wird die Kenntnis des Gleichwertes stets vorausgesetzt. Daher sind dort kaum Methoden zur robusten Bestimmung des Gleichwertes zu finden.

Die Abbildung 12.5 zeigt eine geregelte Fermentation, bei der eine sehr grobe Gleichwertanpassung zu einem stundenlangen Einschwingvorgang in den gewählten Zustand führt. Dieser Aspekt ist Gegenstand der aktuellen Forschung, siehe auch [KW].

Über den Autor ...



Dr. Michael Kinder studierte Mathematik und Biologie an den Universitäten Bonn und Grenoble (Frankreich). Es folgten wissenschaftliche Anstellungen an biotechnologischen Instituten des Forschungszentrums Jülich und der Universität Bonn sowie an der Abteilung Theoretische Biologie der Universität Bonn. Im Rahmen dieser Tätigkeiten war er mit der Analyse, Implementation und Weiterentwicklung von Filter- und Regelkomponenten zur Kontrolle biotechnischer Prozesse beschäftigt. Er arbeitet jetzt an der Bundesanstalt für Gewässerkunde in Koblenz, wo er unter anderem mit der Modellierung und Simulation von Bioprocessen betraut ist.

Über diesen Band ...

Zum realitätsnahen, simulationsgestützten Entwurf von Filtern und Reglern für biotechnische Prozesse ist die Berücksichtigung stochastischer Einflussgrößen unabdingbar. Dabei werden Kontrollkomponenten gesucht, die ein robustes Verhalten gegenüber Störgrößen aber auch bei Systemunschärfen aufweisen. Ausgehend von kontinuierlichen deterministischen Prozessmodellen wird in diesem Buch deren „natürliche“ Erweiterung zu Systemen stochastischer Differentialgleichungen aufgezeigt.

Anhand einiger praxisrelevanter Beispiele werden die Konsequenzen unterschiedlicher mathematischer Ansätze veranschaulicht. Weiterhin werden statistische Kriterien besprochen, mit denen eine Beurteilung von Simulationsstudien quantifiziert werden kann. Für einen konkreten biotechnischen Prozess wird dann der Entwurf einer Kontrollstrategie ausführlich diskutiert. In Simulationsstudien wird der Einfluss von stochastischen Störgrößen sowie von Unschärfen bei der Modellierung auf die Filterung untersucht. Dabei kann die Praxisrelevanz des gewählten Konzeptes belegt werden..

Über diese Reihe ...

Die Bände dieser neuen ASIM - Reihe Fortschrittsberichte Simulation konzentrieren sich auf neueste Lösungsansätze, Methoden und Anwendungen der Simulationstechnik (Ingenieurwissenschaften, Naturwissenschaften, Medizin, Ökonomie, Ökologie, Soziologie, etc.). ASIM, die deutschsprachige Simulationsvereinigung (Fachausschuss 4.5 der GI - Gesellschaft für Informatik) hat diese Reihe ins Leben gerufen, um ein rasches und kostengünstiges Publikationsmedium für derartige neue Entwicklungen in der Simulationstechnik anbieten zu können.

Die Fortschrittsberichte Simulation veröffentlichen daher: * Monographien mit speziellem Charakter, wie z. B. Dissertationen und Habilitationen * Berichte zu Workshops (mit referierten Beiträgen) * Berichte von Forschungsprojekten * Handbücher zu Simulationswerkzeugen (User Guides, Vergleiche, Benchmarks), und Ähnliches.

Die Kooperation mit den ARGESIM Reports der ARGESIM vermittelt dabei zum europäischen Umfeld und zur internationalen Publikation.