

Inhaltsverzeichnis

Abstract	III
Kurzfassung	IV
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	XVI
Symbolverzeichnis	XIX
1 Einleitung	1
2 Modellierung biologischer Kultivierungen	5
2.1 Modelltypen	5
2.2 Automatisierte Modellbildung	7
2.3 Parameteridentifikation	8
2.3.1 Latin hypercube sampling	9
2.3.2 Partielle sequentielle Identifikation	10
2.4 Unsicherheitsbeschreibung	11
2.4.1 Messunsicherheiten	11
2.4.2 Parametrische Unsicherheit	12
2.4.3 Unsicherheit der Modellwahl	15
3 Prozessanalysetechnik	17
3.1 Spektroskopie in Bioprozessen	17
3.1.1 Nahinfrarotspektroskopie	18
3.1.2 Datenvorverarbeitung	20
3.1.3 Multivariate Datenanalyse	23
3.2 Modellbasierte Zustandsschätzer	25
3.2.1 Erweitertes Kalman-Filter	26
3.2.2 Sigmapunkt-Kalman-Filter	27
3.2.3 Multimodellzustandsschätzung	29
3.2.4 Beobachtbarkeit	34
3.3 Hybride Ansätze zur Zustandsschätzung	35
3.3.1 Schwächen von Spektroskopie und rein modellbasierter Schätzung	35
3.3.2 Kombination von Spektroskopie und nichtlinearen Modellen	35

4	Optimierungsbasierte Prozessführung	37
4.1	Optimale Versuchsplanung	38
4.1.1	Gütekriterien der optimalen Versuchsplanung	38
4.1.2	Wirtschaftlich optimale Versuchsplanung	39
4.2	Optimale Versuchsplanung für multivariate Modellbildung	41
4.2.1	Optimale Identifizierbarkeit linearer Modelle	42
4.2.2	Gleichmäßige Verteilung von Messungen	44
4.3	Modellrobuste Prozessoptimierung	46
5	Anwendung auf synthetische Biomodelle	49
5.1	Vergleich von Versuchsplanungskriterien für multivariate Modelle	49
5.2	Monte-Carlo-Analyse modellbasierter Versuchsplanungskonzepte	51
5.2.1	Synthetisches Biomodell	52
5.2.2	Studiendesign	54
5.2.3	Ergebnisse und Diskussion	61
5.2.4	Fazit	66
6	Anwendung auf <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	69
6.1	Versuche	69
6.1.1	Versuchsdurchführung	70
6.1.2	Messunsicherheiten	72
6.2	Modell	73
6.2.1	Modellbeschreibung	73
6.2.2	Modellbewertung	77
6.3	Zustandsschätzung mit Prozessdaten	80
6.3.1	Beobachtbarkeit	80
6.3.2	Auslegung der Zustandsschätzer	81
6.3.3	Vergleich nichtlinearer Zustandsschätzer	84
6.4	Auswertung der Nahinfrarotspektroskopie	87
6.4.1	Versuchsplanung für Spektroskopie	87
6.4.2	Datenvorverarbeitung	89
6.4.3	Multivariate Modellbildung	89
6.5	Hybride Zustandsschätzung	94
6.5.1	Auslegung der Zustandsschätzer	94
6.5.2	Vergleich der Szenarien A, B und C	95
7	Anwendung auf <i>Paenibacillus polymyxa</i>	99
7.1	Versuche	100
7.1.1	Versuchsdurchführung	101
7.1.2	Messunsicherheiten	102
7.2	Modellbildung	102
7.2.1	Automatisch gebildete Modellfamilie A	103
7.2.2	Verbesserte Modellfamilie B	111
7.2.3	Partielle sequentielle Identifikation	116

7.3	Auswertung Nahinfrarotspektroskopie	118
7.3.1	Datenvorverarbeitung	118
7.3.2	Multivariate Modellbildung	128
7.4	Prozessführung	135
7.4.1	Nominelle Trajektorienplanung	135
7.4.2	Modellrobuste Planung	137
7.4.3	Versuchsplanung für Spektroskopie	138
7.4.4	Online-Optimierung	140
7.5	Multimodellzustandsschätzung	147
7.5.1	Vergleich anhand von Modellfamilie A	147
7.5.2	Vergleich anhand von Modellfamilie B	152
8	Zusammenfassung und Fazit	161
9	Anhang	165
9.1	Analytik	165
9.1.1	Messungen bei <i>P. polymyxa</i> und <i>S. cerevisiae</i>	165
9.1.2	Messungen bei <i>S. cerevisiae</i>	171
9.1.3	Messungen bei <i>P. polymyxa</i>	175
9.2	Identifikationsversuche	181
9.2.1	Versuche mit <i>S. cerevisiae</i>	181
9.2.2	Versuche mit <i>P. polymyxa</i>	183
	Literaturverzeichnis	XV