

Inhaltsverzeichnis

0	Einleitende Bemerkungen	1
0.1	Zur Entstehung	1
0.2	Zur Form	4
0.2.1	Homogenität	4
0.2.2	Neue Zusammenhänge	4
0.2.3	Interdisziplinarität	5
0.2.4	Didaktik	6
0.2.5	Visualisierung	6
0.2.6	Stoffaufbereitung	6
0.3	Zum Aufbau	6
0.3.1	Anwendungsorientierter Praktiker	6
0.3.2	Modellierer und Datenanalytiker	6
0.3.3	Programmierer	7
0.3.4	Eigenleistung	7
I	Problemstellung der Dissertation	9
1	Die experimentelle Situation in der Biotechnologie	12
1.1	Der experimentelle Zyklus	12
1.1.1	Laborpraxis	14
1.1.2	Kooperation von Theoretiker und Praktiker	14
1.1.3	Industriepraxis in der Produktion	15
1.2	Die besondere Problematik bei biotechnischen Prozeßdaten	15
1.2.1	Ein Beispiel für eine aufwendige Instrumentierung	15
1.2.2	Klassifikation von Bioprozeßdaten in Hinblick auf die Datenanalyse	15
1.2.2.1	Abtastung	15
1.2.2.2	Zeitverzögerung	16
1.2.2.3	Genauigkeit	17
1.2.2.4	Verzerrungen	19
1.2.2.5	Wertebereich	19
1.2.2.6	Bereichsschranken	20
1.2.2.7	Physikalische Kategorie	20
1.2.2.8	Beziehung zu den Systemzustandsgrößen	20
1.2.2.9	Automatisierbarkeit	21
1.3	Anforderungen an ein Datenanalyzesystem	22
1.3.1	Vereinheitlichendes theoretisches Grundkonzept	22
1.3.2	Graphische Umgebung	22
1.3.2.1	Interaktive Bedieneroberfläche	22
1.3.2.2	Visualisierung von Daten	22
1.3.2.3	Benutzerführung	23
1.3.2.4	Dokumentation	24
1.3.3	Werkzeuge	24

1.3.3.1	Verarbeitung aller Datentypen	24
1.3.3.2	Zukünftige Meßtechnik	24
1.3.3.3	Moderne Analyseverfahren	24
1.3.4	Datenverwaltung	24
1.3.5	Implementierung	24
1.3.5.1	Offene Architektur	25
1.3.5.2	Automatisierbarkeit	25
1.3.5.3	Geschwindigkeit	25
2	Beispiel einer Datenanalytisesitzung	26
2.1	Beispieldatensätze	26
2.1.1	Konzentrationsverläufe	26
2.1.2	Bemerkungen zur Simulation	26
2.1.2.1	Modellannahmen	26
2.1.2.2	Datenerfassung	28
2.1.2.3	Meßbrauschen	28
2.1.3	Ziel der Auswertung	28
2.1.4	Weitere Datensätze	29
2.2	Datenaufbereitung mit einem graphischen Editor	29
2.2.1	Phasensetzung	30
2.2.2	Detaildarstellung	30
2.2.3	Ausreißerauslöschung	30
2.3	Konfiguration eines Kalman-Filters	30
2.3.1	Prozeßmodell	32
2.3.2	Theorie	33
2.3.3	Datenflußschema	34
2.3.4	Interaktive Konfiguration	35
2.3.5	Compiler, Differenzierer und numerische Realisierung	37
2.3.6	Durchlauf	37
2.3.7	Graphische Parametrisierung	39
2.3.8	Erweiterung des Filters	39
2.4	Ausreißer-Erkennung	40
2.4.1	Signifikanztests	40
2.4.2	Verschaltung von Datenanalysebausteinen	41
2.4.3	Durchlauf	42
2.4.4	Makro-Programmierung und Prozeßanbindung	42
2.5	Phasendetektion	44
2.5.1	Umparametrisierung des Kalman-Filters	44
2.5.2	Kumulative-Summen-Tests	44
2.5.3	Datenflußschema und Verschaltung	46
2.5.4	Durchlauf	46
3	Konkretisierung des Datenanalysekonzeptes	48
3.1	Ein Spektrum von Datenanalysemethoden	48
3.1.1	Modellgestützte Verfahren	48
3.1.1.1	Deterministische Simulation	48
3.1.1.2	Stochastische Simulation	49
3.1.1.3	Kurvenanpassung	49
3.1.1.4	Zustandsbeobachter	49
3.1.1.5	Modellgestützte Filter	49
3.1.2	Lineare Systemtheorie	49
3.1.2.1	Lineare Filter und Beobachter	50
3.1.2.2	Pole-Placement-Techniken	50
3.1.3	Regler und Steuerungen	50
3.1.3.1	Dualität zu den Beobachtern und Filtern	50

3.1.3.2	Optimale Kontrolle	50
3.1.4	Nichtparametrische Methoden	50
3.1.4.1	Ausgleichsverfahren und glättende Splines	50
3.1.4.2	Fensterschätzer	51
3.1.4.3	Frequenzanalytische Methoden	51
3.1.5	Tests und Klassifikationsverfahren	51
3.1.5.1	Ein- und Mehrfachhypothesentests	51
3.1.5.2	Klassifikatoren	51
3.1.6	Schätzverfahren	51
3.1.6.1	Schätzer für Erwartungswerte, Varianzen und Verteilungen	51
3.1.6.2	Lineare Schätzer	51
3.1.6.3	Hauptkomponentenanalyse	52
3.1.6.4	Kumulative Summen	52
3.1.7	Transformationen und Algorithmen	52
3.1.7.1	Transformationen	52
3.1.7.2	Algorithmen	52
3.1.8	Visualisierungsmethoden	52
3.2	Das Modularisierungsschema für einen Datenanalysebaustein	52
3.2.1	Theorie und Methodik	53
3.2.2	Konfiguration	54
3.2.3	Compiler	55
3.2.4	Benutzerführung	55
3.2.5	Visualisierung	56
3.2.6	Numerik	56
3.2.7	Datenfluß	56
3.3	Das Arbeiten mit einem interaktiven Datenanalyzesystem	57
3.3.1	Funktionalität	57
3.3.2	Analogie zu einem Werkzeugkasten	58
3.4	Interaktive Computergraphik und Explorative Datenanalyse	58
3.4.1	Interaktive Computergraphik	59
3.4.2	Explorative Datenanalyse	59
3.4.3	Explorative und konfirmatorische Datenanalyse	60
3.4.4	Programmiertechnische Entwicklungen	60
3.5	Gesamt-Ablaufsteuerung des Systems	60
3.5.1	Eine generische Architektur für informationsverarbeitende Systeme	61
3.5.2	Theoretische Grundlagen und Methodik	61
3.5.2.1	Eine vereinheitlichende Theorie der biotechnischen Datenanalyse	61
3.5.2.2	Auswahl der Methoden	61
3.5.2.3	Homogenität des Methodenspektrums	61
3.5.3	Oberfläche	61
3.5.3.1	Kommunikation mit den Werkzeugen	61
3.5.3.2	Weitere Aufgaben	62
3.5.3.3	Vereinheitlichung und Akzeptanz	63
3.5.3.4	Realisierung	63
3.5.4	Werkzeuge	63
3.5.4.1	Wartung und Analyse	63
3.5.4.2	Transformation	63
3.5.4.3	Graphische Präsentation	64
3.5.4.4	Meta-Werkzeuge	64
3.5.5	Daten	64
3.5.5.1	Datenrepräsentation und Speicherverwaltung	64
3.5.5.2	Datenablage	64
3.5.6	Implementierung	64
3.5.6.1	Programmiertechniken	64

3.5.6.2	Datentypen	65
3.5.6.3	Weitere Gebiete der Programmierung	65
3.6	Formulierung des Arbeitsziels	65
3.6.1	Vorhandene Arbeitsumgebung	65
3.6.1.1	Hardware	65
3.6.1.2	Software	66
3.6.2	Arbeitsziel	66
4	Einordnung in das Umfeld der Bioprozeßüberwachung	67
4.1	Ein erweiterter Modellbegriff	67
4.1.1	Eine Modellhierarchie	67
4.1.1.1	Deterministische Modelle	67
4.1.1.2	Stochastische Modelle	68
4.1.1.3	Statistische Modelle	68
4.1.1.4	Logische Modelle	68
4.1.1.5	Heuristische Modelle	68
4.1.2	Vergleich der verschiedenen Modelltypen	68
4.2	Expertensysteme und klassische Regelungstechnik	69
4.2.1	Vergleich der Ansätze	70
4.2.2	Kritikpunkte an der heuristischen Vorgehensweise	70
4.2.2.1	Informationsdichte	70
4.2.2.2	Übertragbarkeit	70
4.2.2.3	Implizite Numerik	70
4.2.2.4	Magische Konstanten	71
4.2.3	Forderungen an heuristische Modelle	71
4.3	Versuch einer Synthese	71
4.3.1	Eine Hierarchie von Prozeßüberwachungskomponenten	71
4.3.2	Beispiele	72
4.3.3	Realisierung der Schnittstellen	72
4.3.4	Frame-basierte Expertensysteme	73
4.4	Von der Datenanalyse zur Prozeßüberwachung	73
4.4.1	Der Entwicklungszyklus	73
4.4.2	Praktische Konsequenzen für den Laboreinsatz	74
4.5	Zur Problematik des On-Line-Einsatzes	74
4.5.1	Besonderheiten der On-Line-Anbindung	75
4.5.2	Methoden zur Anbindung von Datenanalysebausteinen an den Prozeß	75
4.5.3	Vergleich der Methoden	77
II	Modelle für biotechnische Prozesse	79
5	Deterministische Modelle	82
5.1	Modellierung biochemischer Reaktionen	83
5.1.1	Chemische Reaktionsgleichungen	83
5.1.1.1	Beschreibung von Einzelreaktionen	83
5.1.1.2	Verallgemeinerte Reaktionsgleichungen	84
5.1.1.3	Verallgemeinerte stöchiometrische Koeffizienten	85
5.1.1.4	Normierung von Koeffizienten	85
5.1.1.5	Beispiel	86
5.1.2	Reaktionssysteme	87
5.1.2.1	Beschreibung eines Reaktionssystems	87
5.1.2.2	Reaktionskinetiken	87
5.1.2.3	Der theoretische Reaktionsraum	90
5.1.2.4	Ein Beispiel	90
5.1.3	Annahmen zur Modellvereinfachung	92

5.1.3.1	Separierung der Zeitskalen bei biologischen Systemen	92
5.1.3.2	Stationaritätskonzepte	93
5.1.3.3	Ein allgemeiner Modellierungsansatz für Reaktionssysteme	93
5.1.3.4	Ein Beispiel	94
5.2	Modellierung des Wachstums von Mikroorganismen	95
5.2.1	Ein einfaches Wachstumsmodell	95
5.2.1.1	Unstrukturierte Modelle	95
5.2.1.2	Das allgemeine unstrukturierte Wachstumsmodell	97
5.2.1.3	Spezifische Wachstums-, Substrataufnahme- und Produktbildungsrate	97
5.2.1.4	Formalkinetik	98
5.2.2	Ein Stoffwechselmodell	98
5.2.2.1	Energie-, Aufbau- und Erhaltungsstoffwechsel	98
5.2.2.2	Spezifische Raten	99
5.2.2.3	Auswertung der Stationaritäts-Annahmen	100
5.2.2.4	Formalkinetiken für den Erhaltungsstoffwechsel	101
5.2.3	Produktbildung	102
5.2.3.1	Modellannahmen für die Produktbildung	102
5.2.3.2	Auswertung der Modellannahmen	103
5.2.3.3	Zusammenfassung	103
5.2.4	Wachstum auf zwei Substraten	104
5.2.4.1	Stoffwechselwege bei <i>Saccharomyces cerevisia</i>	104
5.2.4.2	Formalisierung	104
5.2.4.3	Der Flaschenhals-Effekt	106
5.2.4.4	Wahl der Kinetiken	107
5.2.4.5	Das Modell von Sonnleitner und Käppeli	108
5.2.5	Methodische Bemerkungen	109
5.2.5.1	Allgemeiner Ansatz	109
5.2.5.2	Deduktive und evolutive Modellierungstechniken	109
5.2.5.3	Grundannahmen	109
5.2.5.4	Ablaufschema	110
5.2.5.5	Didaktische Konsequenzen	110
5.2.5.6	Konsequenzen für die Datenanalyse	111
5.2.6	Eine allgemeine Modellstruktur	112
5.2.6.1	Formalisierung der Vorgehensweise	112
5.2.6.2	Basisdarstellung des theoretischen Reaktionsraums	113
5.2.6.3	Einige Beispiele	113
5.2.6.4	Ein Vergleich mit bestehenden Ansätzen	114
5.2.6.5	Modelle mit veränderlicher Stöchiometrie	114
5.2.6.6	Globale Wachstumsgleichungen	115
5.2.7	Strukturierte Modelle	115
5.2.7.1	Instationäre zellinterne Größen	115
5.2.7.2	Regulation einer Enzymkonzentration	116
5.2.7.3	Die Problematik strukturierter Modelle	116
5.3	Modellierung von Bioreaktoren	117
5.3.1	Das allgemeine Reaktormodell	117
5.3.1.1	Zustandsvariablen	117
5.3.1.2	Konvektion, Diffusion und Reaktion	118
5.3.1.3	Praktische Anwendbarkeit	118
5.3.2	Kompartimentierung	118
5.3.2.1	Einteilung in Kompartimente und Homogenitätsannahmen	118
5.3.2.2	Modellierung eines einzelnen Kompartiments	120
5.3.2.3	Modellierung des Gesamtsystems	120
5.3.2.4	Zusammenfassung	120
5.3.3	Beispiele	121

5.3.3.1	Betriebsweisen des Rührkessels	121
5.3.3.2	Strömungsrohrreaktor	122
5.3.4	Gasübergang	122
5.3.4.1	Der k_L -Wert	122
5.3.4.2	Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren	123
5.3.4.3	Quasistationaritätsannahme	123
5.4	Zustandsraummodelle	123
5.4.1	System- und Meßgleichung	123
5.4.1.1	Systemgleichung	123
5.4.1.2	Meßgleichung	123
5.4.2	Beispiel: Monod-Modell für die kontinuierliche Kultur	123
5.4.2.1	Systemgleichung	123
5.4.2.2	Meßgleichung	124
6	Statistische Modelle	124
6.1	Grundbegriffe	124
6.1.1	Veranschaulichung von Zufallsvariablen	124
6.1.2	Veranschaulichung von Verteilungen	124
6.1.3	Veranschaulichung von Kovarianzmatrizen	125
6.1.3.1	Berechnung der Hauptachsen	125
6.1.3.2	Berechnung der Wurzel	127
6.2	Verteilungen	127
6.2.1	Transformation	128
6.2.1.1	Lineare Transformation	130
6.2.1.2	Polarkoordinatentransformation	130
6.2.2	Faltung	131
6.2.2.1	Unsymmetrische Verteilungen	131
6.2.3	Verteilungen mit unendlicher Varianz und beschränkte Verteilungen	131
6.2.3.1	Verteilungen mit unendlicher Varianz	132
6.2.3.2	Beschränkte Verteilungen	132
6.2.4	Mischverteilungen	132
6.2.4.1	Ausreißerverteilungen	134
6.2.4.2	Mehrgipflige Verteilungen	134
6.3	Ein Fallbeispiel: Messung der optischen Dichte	134
6.3.1	Unverraushtes Signal	134
6.3.2	Normalverteilter absoluter Meßfehler	135
6.3.3	Normalverteilter relativer Meßfehler	135
6.3.4	Bereichsabhängiger Meßfehler	135
6.3.5	Modellierung der Blasenverteilung	136
6.3.6	Bereichsbeschränkung	136
6.3.7	Verwendung der empirischen Verteilungsfunktion	137
6.4	Das statistische Klassifikationsmodell	140
6.4.1	Aufgabenstellung der Klassifikation	140
6.4.1.1	Ein Beispiel	141
6.4.2	Problematik der Klassifikation	141
6.4.3	Das Mischverteilungsmodell für die Klassifikation	141
6.4.3.1	Einschränkung auf die Klassen	141
6.4.3.2	Mischung	141
6.5	Lineare Modelle und Regressionsmodelle	142
6.5.1	Lineare Ansätze	142
6.5.1.1	Das lineare Modell	142
6.5.1.2	Lineare Regressionsmodelle	143
6.5.1.3	Fehler in den Variablen	143
6.5.1.4	Faktorenanalytisches Modell	143
		143
		143
		144
		144
		145

6.5.1.5	Gegenüberstellung der linearen Ansätze	145
6.5.2	Nichtlineare Ansätze	145
6.5.2.1	Nichtlineares Regressionsmodell	145
6.5.2.2	Nichtlineare Verallgemeinerung des Faktoren-Modells	147
6.6	Bilanzierung	147
6.6.1	Erhaltungsgrößen	147
6.6.1.1	Definition einer Erhaltungsgröße	147
6.6.1.2	Beispiel	148
6.6.2	Bilanzierung von Biomasse	149
6.6.2.1	Die Elementarzusammensetzung von Biomasse	149
6.6.2.2	Beispiel	150
6.6.3	Anwendung linearer Modelle auf die Bilanzierung	150
6.6.3.1	Das allgemeine Stoffwechselmodell als lineares Modell	150
6.6.3.2	Die Erhaltungsgleichungen als lineares Modell	152
6.6.3.3	Das allgemeine Stoffwechselmodell als Faktoren-Modell	154
6.6.4	Die Beziehung zwischen theoretischem, stöchiometrischem und empirischem Reaktionsraum	155
6.6.4.1	Unterraumbeziehungen	155
6.6.4.2	Vergleich mit bestehenden Ansätzen	156
6.6.4.3	Modelle mit variabler Stöchiometrie	156
6.6.5	Vorgehensweise im offenen System	157
6.7	Sprung-Modelle	157
6.7.1	Modellstruktur	157
6.7.2	Beispiele	158
6.7.2.1	Ausfall eines Meßgerätes	158
6.7.2.2	Übergang von der Lag-Phase in die exponentielle Wachstumsphase	158
7	Stochastische Modelle	159
7.1	Stochastische Prozesse	159
7.1.1	Informelle Definition eines stochastischen Prozesses	159
7.1.2	Veranschaulichung von stochastischen Prozessen	159
7.1.3	Wahrscheinlichkeits-Dichte und Momente stochastischer Prozesse	161
7.2	Stochastische Differentialgleichungen	161
7.2.1	Definition von stochastischen Differentialgleichungen	161
7.2.1.1	Naive Definition	161
7.2.1.2	Der Wiener-Prozeß	161
7.2.1.3	Exakte Definition	162
7.2.1.4	Der Ito-Kalkül	163
7.2.2	Dichtefunktionen, Erwartungsvektoren und Kovarianzmatrizen bei stochastischen Differentialgleichungen	163
7.2.2.1	Die Fokker-Planck-Gleichung	163
7.2.2.2	Die Matrix-Riccati-Differentialgleichung	164
7.2.2.3	Der nichtlineare Fall	165
7.2.3	Eigenschaften der Matrix-Riccati-Differentialgleichung	165
7.2.3.1	Linearität	165
7.2.3.2	Symmetrie	166
7.2.3.3	Lösung der homogenen Gleichung	166
7.2.3.4	Stabilität	167
7.3	Einige Beispiele	167
7.3.1	Die Brownsche Bewegung	167
7.3.1.1	Berechnung des Erwartungsvektors	167
7.3.1.2	Berechnung der Kovarianzmatrix	168
7.3.2	Linearer Prozeß 1. Ordnung	169
7.3.2.1	Berechnung des Erwartungswertes	169

7.3.2.2	Berechnung der Varianz	169
7.3.2.3	Bemerkungen zur Korrelationszeit	169
7.3.3	Linearer Prozeß 2.Ordnung	171
7.3.3.1	Berechnung des Erwartungsvektors	171
7.3.3.2	Berechnung der Kovarianzmatrix	172
7.3.3.3	Weitere Beispiele	172
7.4	Ein stochastisches Wachstumsmodell	174
7.4.1	Deterministisches Modell	174
7.4.2	Störung der Biomasse	175
7.4.3	Störung des Wachstums	175
7.4.4	Dämpfung der Wachstumsschwankungen	176
7.4.5	Bedeutung der stochastischen Modellierung	176
7.5	Stochastische Zustandsraummodelle	177
7.5.1	Meß- und Systemrauschen	177
7.5.2	Die Matrix-Riccati-Differentialgleichung bei einem stochastischen Zustandsraummodell	178
7.5.3	Biotechnisches Beispiel	178
8	Logische und heuristische Modelle	179
8.1	Aussagenlogische Ausdrücke	179
8.2	Regelsysteme	179
8.3	Algorithmische Darstellung	180
8.4	Syntaktische Klassifikation	181
8.5	Weitere Ansätze	181
III	Methoden zur modellgestützten Datenanalyse	183
9	Deterministische Methoden	186
9.1	Deterministische Simulation	186
9.1.0.1	Steife Systeme	186
9.1.0.2	Beseitigung von Steifheiten durch Stationaritätsannahmen	187
9.1.0.3	Steifheiten bei stochastischen Systemen	187
9.1.1	Schrittweitensteuerung	187
9.2	Beobachter	188
9.2.1	Aufbau eines Beobachters	188
9.2.2	Lineare zeitinvariante Theorie	189
9.2.2.1	Der Konvergenzsatz bei korrektem Modell	190
9.2.2.2	Eindimensionaler Fall	190
9.2.2.3	Ein zweidimensionales Beispiel	190
9.2.2.4	Auswirkungen von Modellfehlern	192
9.2.3	Nichtlineare Beobachter	193
9.2.3.1	Linearisierung	193
9.2.3.2	Verschiedene Linearisierungsansätze	193
9.2.3.3	Konstruktion eines Beobachters auf der Basis der Linearisierung	194
9.2.3.4	Ein Beispiel	194
9.2.4	Adaptive Beobachter	195
9.2.4.1	Umwandlung einzelner Parameter zu Zustandsvariablen	195
9.2.4.2	Ein eindimensionales Beispiel	195

10	Statistische Methoden	196
10.1	Zufallszahlengeneratoren	196
10.1.1	Kongruenzverfahren zur Erzeugung gleichverteilter Zufallszahlen	196
10.1.2	Erzeugung von Zufallszahlen mit beliebiger Verteilung	197
10.1.2.1	Eindimensionale Transformation	197
10.1.2.2	Die Box-Muller-Transformation	198
10.1.2.3	Skalierung	199
10.1.2.4	Rejektion	199
10.1.3	Kombination von Verteilungen	199
10.1.3.1	Faltung	199
10.1.3.2	Beschränkte Verteilungen	199
10.1.3.3	Mischverteilungen	200
10.1.4	Ein Baukasten zur Erzeugung von Zufallszahlen	200
10.2	Regression	201
10.2.1	Gütekriterien für Schätzer	201
10.2.1.1	Definition von "besten" Schätzern	201
10.2.1.2	Beispiele für Minimierungskriterien	201
10.2.1.3	Beispiele für spezielle Klassen von Schätzern	202
10.2.2	Lineare Regression	202
10.2.2.1	Lineare Regression bzgl. des Kovarianzkriteriums	202
10.2.2.2	Lineare Regression bzgl. des Kleinste-Quadrate-Kriteriums	203
10.2.3	Nichtlineare Regression	203
10.2.3.1	Linearisierung	204
10.2.3.2	Optimierverfahren	204
10.2.3.3	Problematik der nichtlinearen Optimierung	204
10.2.4	Parameterschätzung beim Sprung-Modell	205
10.2.4.1	Diskrete Form des Modells	205
10.2.4.2	KQ-Schätzung	205
10.2.4.3	Konstruktion der KQ-Schätzer	205
10.3	Kritische Bemerkungen zur Anwendung der Parameteranpassung	206
10.3.1	"Vertikale" und "horizontale" Minimierungskriterien	206
10.3.1.1	Parameteranpassung bei einer Sinus-Funktion	206
10.3.1.2	Ursache der schlechten Konvergenz	207
10.3.1.3	Ein lokaler Ansatz zur globalen Stabilisierung	207
10.3.1.4	Verallgemeinerung der Ergebnisse	209
10.3.2	Biotechnologische Relevanz	211
10.3.2.1	Parameteranpassung bei Lag-Phasen und Wachstumsstörungen	211
10.3.2.2	Das Phasenkonzept für die Datenanalyse und Prozeßüberwachung	211
10.4	Stationäre Identifikation	212
10.4.1	Der stationäre Betrieb der kontinuierlichen Kultur	212
10.4.1.1	Die stationären Gleichungen	212
10.4.1.2	Praktische Durchführung der Methode	213
10.4.2	Beispiel: Parameterbestimmung bei Modellen mit Erhaltungsstoffwechselterm	213
10.4.2.1	Messung der Linearkombinationen	213
10.4.2.2	Auftragung der gemessenen Werte	214
10.4.2.3	Informationsgehalt der Auftragungen	214
10.4.2.4	Ein Literaturbeispiel	217
10.5	Statistische Tests	218
10.5.1	Likelihood-Quotienten-Test	218
10.5.2	Ausreißertest	219
10.5.2.1	Fehler 1. und 2. Art	220
10.5.3	Sprungdetektion	220
10.6	Faktorenanalyse	221
10.6.1	Hauptkomponentenanalyse	221

10.6.2	Nichtlineare Hauptkomponentenanalyse	221
10.7	Klassifikation	222
10.7.1	Das Klassifikationsproblem	222
10.7.2	Einige Arten von Klassifikatoren	222
10.7.2.1	Likelihood-Klassifikator	222
10.7.2.2	Abstandsklassifikator	223
10.7.2.3	Gebietsklassifikation	223
10.7.3	Heuristische Klassifikation	223
10.7.4	Lernstichproben	225
10.8	Nichtparametrische Glättungsverfahren	225
11	Stochastische Methoden	226
11.1	Stochastische Simulation	226
11.1.1	Das stochastische Euler-Verfahren	226
11.1.1.1	Naiver Lösungsansatz	226
11.1.1.2	Korrekte Formulierung des Verfahrens	227
11.1.2	Verfahren höherer Ordnung	229
11.1.2.1	Übertragung der Verfahren in die stochastische Kategorie	229
11.1.2.2	Konvergenz der Verfahren	229
11.1.2.3	Konvergenzordnung der Verfahren	230
11.1.2.4	Zusammenfassung	230
11.1.3	Hybride Verfahren	231
11.2	Filter	231
11.2.1	Lineare zeitinvariante Theorie	231
11.2.1.1	Die Gleichungen des linearen Filters	231
11.2.1.2	Der Konvergenzsatz	232
11.2.1.3	Konstruktion eines optimalen Filters	232
11.2.1.4	Eindimensionales Beispiel	233
11.2.2	Nichtlineare Theorie	234
11.3	Kalman-Filter	236
11.3.1	Die Filter-Gleichungen	236
11.3.1.1	Arbeitsweise des semi-diskreten Filters	236
11.3.1.2	Herleitung der Updating-Gleichungen	237
11.3.1.3	Der kontinuierliche Fall	238
11.3.2	Beispiele	239
11.3.2.1	Eindimensionaler Fall	239
11.3.2.2	Ein zweidimensionales Beispiel	239
11.3.3	Parametrisierung eines Kalman-Filters	239
11.3.4	Erweiterte und adaptive Kalman-Filter	242
11.3.5	Numerik des Kalman-Filters	242
12	Logische und heuristische Methoden	243
12.1	Aussagenlogische Methoden	243
12.2	Beweismethoden für Regelsysteme	243
12.3	Algorithmische Modelle	244
12.4	Syntaktische Klassifikation	244
12.5	Weitere Methoden	244
13	Graphische Methoden	245
13.1	Graphische Präsentation	245
13.1.1	Visuelle Perzeption	245
13.1.2	Konfiguration graphischer Bausteine	246
13.2	Visualisierungstechniken	246
13.2.1	Hervorhebung und Inspektion von Daten	246
13.2.2	Graphische Dateneingabe und -veränderung	246

13.2.2.1	Dateneingabe	246
13.2.2.2	Datenveränderung	247
13.2.3	Auskoppeln von Teildatensätzen	247
13.2.4	Dynamische Graphik	247
13.2.5	3-dimensionale Darstellungen	248
13.2.6	Höhere Dimensionen	248
13.3	Anforderungen an die graphischen Gestaltungsmöglichkeiten	248
13.3.1	Koordinatensysteme	248
13.3.2	Darstellung von Punkten und Linien	248
13.3.3	On-Line-Graphik	248
13.3.4	Nicht gestellte Anforderungen	249
13.4	Implementierungsansätze	249
13.4.1	Graphisches Basissystem	249
13.4.2	Interaktive Gestaltung	249
13.4.3	Konfiguration	249
IV	Technische Details der Programmierung	251
14	Programmierkonzepte	254
14.1	Modularisierung	254
14.1.1	Überblick über die Module	254
14.1.2	Code-Statistik	256
14.1.3	Einfluß verschiedener Programmier-techniken auf die Module	256
14.2	Objektorientierte Programmierung	257
14.2.1	Grundbegriffe	257
14.2.1.1	Klassen und Methoden	257
14.2.1.2	Vererbung	258
14.2.1.3	Objekte	260
14.2.2	Das Prinzip der späten Bindung	260
14.2.2.1	Prozeduraler Programmierstil	261
14.2.2.2	Objektorientierter Programmierstil	262
14.2.3	Einsatzgebiete und Sprachen für die Objektorientierte Programmierung	262
14.2.3.1	Programmiersprachen	263
14.2.3.2	Umsetzung objektorientierter Konzepte in einer klassischen prozeduralen Programmiersprache	263
14.2.3.3	Weitere Anmerkungen	264
14.3	Weitere Konzepte der Objektorientierten Programmierung	264
14.3.1	Konstruktion, Kapselung und Destruktion	264
14.3.1.1	Konstruktion	265
14.3.1.2	Destruktion	265
14.3.1.3	Kapselung	266
14.3.2	Überladen	266
14.3.2.1	Überladen von Funktionen	266
14.3.2.2	Überladen von Operationen	267
14.3.3	Nachrichten	268
14.3.3.1	Nachrichten in SmallTalk	268
14.3.3.2	Programmdokumentation und versionsunabhängige Konfiguration	268
14.4	Offenheit objektorientierter Systeme	269
14.4	Deklarative Sprachkonzepte	269
14.4.1	Deklarative Programmierumgebungen	269
14.4.2	Anregungen für die prozedurale Programmierung	269
14.4.2.1	Beispiel für den deklarativen Programmierstil	270
14.4.2.2	Imitation in einer prozeduralen Umgebung	270

14.5	Programmierung paralleler Prozesse	271
14.5.1	Warteschlangen	272
14.5.2	Prozeßstatus	272
14.5.3	Inter-Prozeß-Kommunikation	272
14.6	Auswahl der Programmiersprache für diese Arbeit	272
15	Datentypen	274
15.1	Strings	274
15.1.1	Pascal- und C-Strings	274
15.1.2	Erweiterung der C-Strings	275
15.1.3	Restrisiken	276
15.1.4	Operationen auf erweiterten C-Strings	276
15.1.5	Objektorientierte Erweiterung	276
15.2	Vektoren und Matrizen	276
15.2.1	Anforderungen an dynamische Vektoren und Matrizen	276
15.2.2	Realisierung als Datenstruktur	277
15.2.2.1	Einträge in der Struktur	277
15.2.2.2	Unterstützte Typen und Default-Werte	278
15.2.3	Operationen	279
15.2.3.1	Dimensionsoperationen und ihre Umsetzung	279
15.2.3.2	Weitere Operationen	279
15.2.4	Dimensionslisten	280
15.2.4.1	Ein Beispiel	280
15.2.4.2	Arbeitsweise von Dimensionslisten	280
15.2.4.3	Definition von Dimensionslisten	280
15.2.4.4	Constraint Propagating	282
15.2.5	Vorteile und Einschränkungen	282
15.3	Sequentielle Speicher	283
15.3.1	Anforderungen an sequentielle Speicher	283
15.3.1.1	Typ der Elemente	283
15.3.1.2	Operationen	284
15.3.1.3	Performanz	285
15.3.2	Implementierung von sequentiellen Speichern	285
15.3.2.1	Mögliche Datenstrukturen	285
15.3.2.2	Umgesetzte Typen von sequentiellen Speichern	285
15.4	Fehlerbehandlung	286
15.4.1	Aufgaben einer Fehlerprüfung und -behandlung	287
15.4.2	Realisierung der Fehlerbehandlung	287
15.4.2.1	Fehlerdaten	287
15.4.2.2	Fehlerbehandlungsmodi	288
15.4.3	Operationen zur Fehlerbehandlung	288
15.5	Objektorientierte Realisierung der Datentypen	288
15.5.1	Klassenbibliotheken	289
15.5.2	Kopieroperationen	289
16	Benutzeroberflächen	290
16.1	Anforderungen und Lösungsansätze	290
16.1.1	Anforderungen an eine Benutzeroberfläche für Datenanalyse und Prozeßüberwachung	290
16.1.2	Verschiedene Ansätze zur Beschreibung von Benutzeroberflächen	291
16.1.2.1	Interface-Definitions-Sprachen	291
16.1.2.2	Deklarative Formulierung	291
16.1.2.3	Datenstrukturen aus Menüobjekten	292
16.2	Konzeption und Arbeitsweise des Maskengenerators	292
16.2.0.4	Nachrichtenbasierte Kontrolle	293
16.2.0.5	Ein Beispiel für eine Maskendefinition	293

16.2.1	Nachrichten	294
16.2.1.1	Der Nachrichten-Stack	295
16.3	Lösung der gestellten Probleme	295
16.3.1	Übersichtliche Codierung	295
16.3.2	Wissenschaftliche Datentypen	295
16.3.3	Dynamische Strukturen	296
16.3.4	Konfiguration	296
16.3.4.1	Dateiformat	296
16.3.4.2	Abspeichern	296
16.3.4.3	Einlesen	297
16.3.5	Hilfestellung	297
16.3.6	Dokumentation	297
17	Graphik	298
17.1	Anforderungen an ein Graphiksystem für die Datenanalyse	298
17.1.1	Erfahrungen aus der Anwendungspraxis	298
17.1.2	Ein Anforderungskatalog	299
17.2	Offene und portable Konzeption	300
17.3	Koordinaten	300
17.3.1	Koordinatenebenen	300
17.3.2	Koordinatentransformationen	300
17.3.3	Aspekt, Rotation und Scherung	301
17.3.4	Welten	302
17.4	Graphische Grundelemente	302
17.4.1	Verwendung von Vektorfonts	304
17.5	Zeichenstifte	304
17.5.1	Virtuelle Zeichenstifte	304
17.5.1.1	Beschreibungsdaten	304
17.5.1.2	Operationen	304
17.5.2	Welt-Zeichenstifte	305
17.5.2.1	Attribute	305
17.5.2.2	Operationen	305
17.6	Koordinatensysteme	305
17.6.1	Grundelemente eines Koordinatensystems	305
17.6.2	Formulierung des Koordinatenlayouts	307
17.6.3	Realisierung des Layouts	308
17.6.4	Mögliche Erweiterungen	308
17.7	Meta-Files und Hard-Copies	309
17.7.1	Meta-Files	309
17.7.1.1	Realisierung	309
17.7.2	Konvertierung in andere Graphikformate	309
17.7.3	Hard-Copies	309
17.7.3.1	Realisierung und Format	309
17.7.4	Konvertierung in andere Graphikformate	309
17.8	Fallstricke	309
17.8.1	Clipping	310
17.8.2	Virtuelle Koordinaten	311
17.8.3	Metafile-Formate	311
17.8.4	Ganzzahliges Rechnen	312
17.8.5	Koordinatenlayout	312
17.8.6	Cursor	313
17.8.7	Linienmusterzähler	313

18 Compiler	315
18.1 Anforderungen	315
18.2 Prinzipieller Aufbau eines Compilers	316
18.3 Sprachklassen und Sprachanalyse	317
18.3.1 Grammatiken	317
18.3.2 Chomsky-Hierarchie	318
18.3.3 Unterscheidung der kontextsensitiven Sprachen	320
18.3.4 Scanner- und Parser-Generatoren	321
18.4 Der Scanner	321
18.4.1 Ringpuffer und Lookahead-Puffer	322
18.4.2 Funktionen	323
18.4.3 Zusätzliche Wahlmöglichkeiten bei der Initialisierung	323
18.5 Der prädiktive Parser	323
18.5.1 Eine prädiktive Grammatik	324
18.5.2 Rekursiver Abstieg	324
18.5.3 Mehrdeutigkeiten	326
18.6 Der Operator-Präzedenz-Parser	326
18.6.1 Präzedenz	326
18.6.2 Assoziativität	327
18.6.3 Die Operatortabelle	327
18.6.4 Die Bezeichnertabelle	328
18.6.5 Arbeitsweise des Operator-Präzedenz-Parsers	328
18.7 Codegenerierung	329
18.7.1 Umgekehrte Polnische Notation	329
18.7.2 Übersetzung und Auswertung der Umgekehrten Polnischen Notation	329
18.7.3 Maschinencode-Generierung für arithmetische Ausdrücke	330
18.7.4 Übersetzung von Kontrollstrukturen	331
18.8 Differenzieren und Vereinfachen	331
18.8.1 Differenzieren	331
18.8.2 Vereinfachen	332
19 Numerik	334
19.1 Verfahren der linearen Algebra	334
19.2 Verfahren für gewöhnliche Differentialgleichungen	334
19.3 Zufallszahlengeneratoren und Verteilungen	335
19.4 Statistische Verfahren	335
19.5 Verfahren für stochastische Differentialgleichungen	335
20 Datenflußmanagement und Datenverwaltung	337
20.1 Statistische und regelungstechnische Ansätze	337
20.1.1 Das Kanalkonzept bei regelungstechnischen Systemen	337
20.1.2 Das Transformationskonzept bei statistischen Systemen	338
20.1.3 Eine Hybridlösung	338
20.2 Anforderungen an ein biotechnologisches Datenanalysesystem	341
20.2.1 Speicherplatzbedarf	341
20.2.2 Ein Anforderungskatalog	341
20.2.2.1 Datentypen	341
20.2.2.2 Zeitausdehnung	341
20.2.2.3 Zugriff	342
20.2.2.4 Zeitrepräsentation	342
20.2.2.5 Interpolation	342
20.2.2.6 Markierung	342
20.2.2.7 Vektor- und Matrizen-Repräsentation	342
20.3 Ein erweitertes Kanalkonzept	342
20.3.1 Erweiterte Kanäle	342

20.3.2	Kanalverwaltung	343
20.3.3	Verwirklichung des Phasen-Konzepts für die Datenanalyse	343
20.3.4	Kommunizierende Objekte	344
20.3.5	Objektorientierte Realisierung	344
20.4	Datenbasis	344
 V Anwendungsbeispiele		347
21	Ein frei konfigurierbares Kalman-Filter	350
21.1	Benutzeroberfläche und Funktionen	350
21.1.1	Datei-Eingabe und Ausgabe	350
21.1.2	Modelleingabe	351
21.1.3	Parameter- und Variableneingabe	351
21.1.4	Bereichsgrenzen für die Rauschterme	351
21.1.5	Graphik-Konfiguration	351
21.1.6	Übersetzung, Fehlerprüfung und Durchlauf	351
21.2	Implementierung	352
21.2.1	Datenstruktur	352
21.2.2	Oberfläche	353
21.2.3	Operationen	353
21.3	Einsatzbereiche	354
21.3.1	Parameter- und Modellstudien	354
21.3.2	Praktische Erfahrungen	354
21.3.3	Downloading	354
21.4	Vergleich mit anderen Systemen	354
22	Weitere Anwendungsbeispiele	357
22.1	Instationäre Identifikation	357
22.1.1	Prinzip der instationären Identifikation	357
22.1.1.1	Stationäre und instationäre Identifikation mittels Parameteridentifikation	357
22.1.1.2	Instationäre Identifikation mittels Filterung	358
22.1.1.3	Voraussetzungen für die Anwendbarkeit der Methode	358
22.1.2	Ein Beispiel	358
22.1.2.1	Batch-Kultur	359
22.1.2.2	Kontinuierliche Kultur	359
22.1.2.3	Verlängerte Batch-Kultur mit Pulszufütterung	359
22.1.2.4	Verlängerte Batch-Kultur mit stetiger Zufütterung	362
22.1.2.5	Instationär geführte kontinuierliche Kultur	362
22.1.2.6	Fed-Batch-Kultur	363
22.1.3	Weitere Entwicklungen	363
22.1.3.1	Modularer Aufbau im Rahmen des Datenanalysesystems	363
22.2	On-Line-Optimierung	363
22.2.1	Anwendungsbereiche für heuristische Methoden	363
22.2.2	Das Optimierungsproblem	364
22.2.2.1	Heuristische Vorgehensweise eines Betreibers	364
22.2.3	Klassifikationsansatz	365
22.2.3.1	Merkmalsraum	365
22.2.3.2	Berechnung des Merkmalsvektors	366
22.2.3.3	Lernstichprobe	366
22.2.3.4	Heuristischer Klassifikator	366
22.2.3.5	Durchlauf	368
22.2.4	Ausblick über weitere Entwicklungen	368
22.2.4.1	Weitere Probleme bei der On-Line-Optimierung	368
22.2.4.2	Modularer Aufbau	371

22.2.4.3	Weiterentwicklung	371
22.3	Dynamische Methode zur Bestimmung des k_{La} -Werts	371
22.3.1	Durchführung des Experiments	371
22.3.1.1	Grundannahmen	371
22.3.1.2	Ablauf	372
22.3.2	Theoretischer Kurvenverlauf	372
22.3.3	Auswertung des Experiments	372
22.3.3.1	Parameteranpassung	372
22.3.3.2	Problematik der Parameteranpassung	372
22.3.3.3	Hybrid-Methode	373
22.3.4	Realisierung	374
22.3.4.1	Interaktive Lösung	374
22.3.4.2	On-Line-Realisierung im Rahmen des Datenanalyse-Konzepts	375
VI	Anhang	377
A	Technische Anforderungen für eine Implementierung	379
A.0.5	Software	379
A.0.5.1	Programmiersprachen	379
A.0.5.2	Programmierung interaktiver und heuristischer Komponenten	379
A.0.5.3	Benutzeroberfläche	380
A.0.5.4	Graphik	380
A.0.5.5	Numerik	380
A.0.5.6	Betriebssystem	381
A.0.6	Hardware	381
A.0.6.1	Systemarchitektur	381
A.0.6.2	Rechengeschwindigkeit	381
A.0.6.3	Speicherplatz	382
A.0.7	Entscheidung für eine Konfiguration	382
A.0.7.1	Auswahlkriterien	382
A.0.7.2	Auswahl der Hardware	382
A.0.7.3	Auswahl der Software	383
A.0.7.4	Mixed Language Programming	383
B	Notationen	384
B.1	Reaktionssysteme und Kinetik	384
B.1.1	Verallgemeinerte Reaktionssysteme	384
B.1.2	Enzymkinetik	384
B.1.3	Kinetik-Funktionen	385
B.2	Stoffwechsel-Modelle	385
B.2.1	Stoffwechselwege	385
B.2.2	Stoffkonzentrationen bzw. -mengen	386
B.2.3	Stoffwechselwege	386
B.2.4	Wachstumskinetik	386
B.2.5	Stöchiometrische Koeffizienten	387
B.2.6	Allgemeines Stoffwechselmodell	387
B.2.7	Bilanzierung	387
B.2.8	Empirischer Reaktionsraum	387
B.3	Spezielle Modelle	388
B.3.1	Backhefe-Modell	388
B.3.2	Bioreaktoren	388
B.3.3	Gasübergang	388
B.4	Wahrscheinlichkeitstheorie	389
B.4.1	Grundbegriffe	389

B.4.2	Verteilungen	389
B.4.3	Hauptachsentransformation	389
B.5	Statistik	389
B.5.1	Schätztheorie	389
B.5.2	Lineare und nichtlineare Modelle	390
B.5.3	Testtheorie	390
B.5.4	Sprungdetektion	390
B.5.5	Klassifikation	391
B.6	Deterministische und stochastische Prozesse	391
B.6.1	Stochastische Prozesse	391
B.6.2	Stochastische Differentialgleichungen	391
B.7	Zustandsraum-Modelle, Beobachter und Filter	392
B.7.1	Zustandsraum-Modelle	392
B.7.2	Lineare Zustandsraum-Modelle	392
B.7.3	Filter und Beobachter	392