

SCHEDULING ZUR AUTOMATISIERUNG VARIABLER LABORABLÄUFE

Schulz A., Sack M., Hortig J.
Fraunhofer Institut Fabrikbetrieb und -automatisierung,
Sandtorstraße 22, D-39106 Magdeburg
e-mail: aschulz@iff.fhg.de
Tel.: +49 (0) 391/ 4090-219
Fax: +49 (0) 391/ 4090-250

1. Einleitung

In den vergangenen Jahren ist die Bedeutung der Biotechnologie ständig gewachsen. Forschungsschwerpunkte der Biotechnologie sind unter anderem die Entschlüsselung der Wirkungsweise komplexer biologischer Prozesse auf molekularer und zellulärer Ebene und darauf aufbauend die Entwicklung von Wirkstoffen und Bioprodukten. Krankheiten bei Menschen, Tieren und Pflanzen sollen gezielt bekämpft werden. Der Weg zu neuen Wirkstoffen und Produkten auf diesen Gebieten ist teuer und sehr zeitaufwendig. Bereits im Forschungsstadium stellt sich daher die Frage nach der Automatisierbarkeit umfangreicher, teurer, monotoner und fehleranfälliger manueller Tätigkeiten.

In einige Bereichen der biotechnologischen Forschung ist die Automatisierung bereits stark vorgedrungen. Die wesentlichste Rolle spielt hierbei das High Throughput Screening (HTS). HTS-Anlagen übernehmen die automatisierte Durchführung von immer wiederkehrenden Versuchsabläufen im Bereich des Liquid Handling.

Die Möglichkeiten des Einsatzes von moderner Automatisierungstechnik und automatisierten Anlagen im Bereich von Forschung und Entwicklung der Biotechnologie gehen jedoch weit über die Beschränkungen des auf dem Liquid-Handling basierenden HTS hinaus. Sie reichen bis zur intelligenten und dynamischen Verteilung und Durchführung von wechselnden oder variierenden Testverfahren. Viele Arbeitsabläufe im Laborbereich werden immer noch manuell durchgeführt, gerade dann, wenn die durchgeführten Testverfahren durch hohe Varianz in der Probenbehandlung gekennzeichnet sind.

Am Fraunhofer IFF wird derzeit eine automatisierte Wirkstoff-Screening-Anlage entwickelt und realisiert. Die Anlage stellt die Automatisierung eines neuartigen Verfahrens zur Erprobung von innovativen Wirkstoffen an Zellgewebekulturen dar. Eine Biotechnologie-firma entwickelte dieses Verfahren und etablierte es bereits in ausschließlich manueller Ausführung.

Der geringe Probendurchsatz läßt momentan jedoch nur eine geringe Anzahl an Tests von neuen Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen zu. Für eine effizientere Arbeitsweise und die Weiterentwicklung des neuen Testverfahrens bedurfte es einer automatisierten Versuchsdurchführung.

Trotz des hohen Automatisierungsgrades der Anlage müssen einige Tätigkeiten des Verfahrens manuell ausgeführt werden, die den nachfolgenden Versuchsablauf maßgeblich beeinflussen. Dies erfordert eine ständige Veränderung und Anpassung der Testabläufe einzelner Versuchsobjekte. Die manuelle Anforderung neuer Abläufe bzw. Änderung der bereits eingeplanten Abläufe soll zu jeder Zeit möglich sein und in Echtzeit eingeplant werden. Für erfolgreiche Test von Wirkstoffen gelten zudem hohe Anforderungen an die Einhaltung der Termine einzelner Prozessschritte. Aus diesen Gründen entschieden wir, einen eigenen Algorithmus (Scheduler) für eine Ablaufplansteuerung zu entwickeln und zu implementieren.

Anlagendesign und Arbeitsablauf

Für die Tests der Wirkstoffe werden 6-Lochplatten als Probenträger benutzt. Eine 6-Lochplatte (Multischale) enthält 6 Vertiefungen (Wells). In jedes Well kann ein Membraneinsatz eingelegt werden. Die Membraneinsätze werden mit Zellkulturen bestückt. Die Anlage ist aus mehreren Stationen aufgebaut. Der Transport und das Handling der Multischalen zwischen den Stationen erfolgt durch einen Transportroboter. Die Stationen können folgende Aktionen durchführen:

Inkubator #1 und #2.....	Kultivierung der Testobjekte
Inkubator #3.....	Einbringen der Testobjekte in eine definierte Testatmosphäre
Pipetierstation.....	Wechseln der Nährstofflösungen Zugabe von Testsubstanzen Umsetzen von Membraneinsätzen in eine andere Multischale
Mikroskopstation.....	automatische Bildaufnahmen
Vorratsmagazine.....	Lager für neue Multischalen
Trash.....	Auswurf von Multischalen
Arbeitsstation.....	Arbeitsplatz, an dem manuelle Tätigkeiten an den Zellkulturen ausgeführt werden können
Transporter.....	transportiert die Multischalen zwischen den Stationen

Struktur der Abläufe

Für das Planen der automatisierten **Versuchsabläufe** werden diese in **Struktureinheiten** zerlegt. Die oberste Einheit ist eine **Sequenz**. Eine Sequenz bezieht sich auf eine oder mehrere Multischalen. Eine Multischale ist jedoch immer genau einer Sequenz zugeordnet. Die nächst tieferen Struktureinheit bezeichnen wir als **Vorgang**, **Job** und **Operationen**. In Abbildung 1 ist die allgemeine Struktur gezeigt.

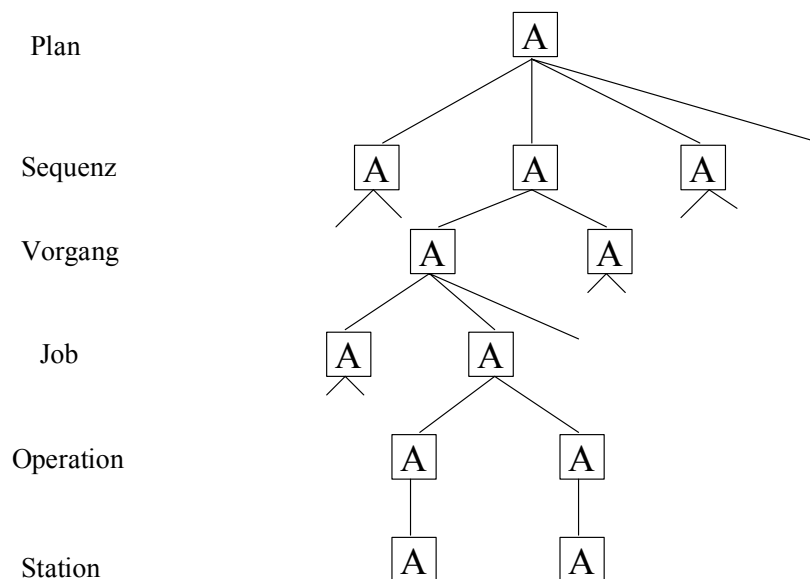


Abbildung 1: UND/ODER Baum der Ablaufplanstruktur

Ein Vorgang ist eine logische Einheit aus Sicht des Bediener. Zum Beispiel ist die Zugabe einer Testsubstanz innerhalb der Pipetierstation ein Vorgang. Dieser Vorgang besteht aus 3 Jobs:

Job#1: Transport der Multischale aus einem Inkubator zur Pipetierstation

Job#2: Zugabe der Testsubstanz

Job#3: Transport der Multischale von der Pipetierstation in einen Inkubator

Der Bediener kennt die einzelnen Jobs im Hintergrund nicht. Die Jobs sind in einer Bibliothek hinterlegt, werden automatisch zusammengefügt und können für verschiedene Vorgänge verwendet werden. Der Bediener kann durch die Verkettung mehrerer Vorgänge einen Versuchsablauf zusammenstellen.

Jeder Job besteht aus mindestens einer **Operation**. So setzt sich der obige Transportjob z.B. aus den folgenden drei Operationen zusammen:

OP#1: Ausschleusen der Multischale aus dem Inkubator#1

OP#2: Transport der Multischale zur Pipetierstation

OP#3: Einschleusen der Multischale in die Pipetierstation

Jede Operation wird dabei an genau einer Station ausgeführt.

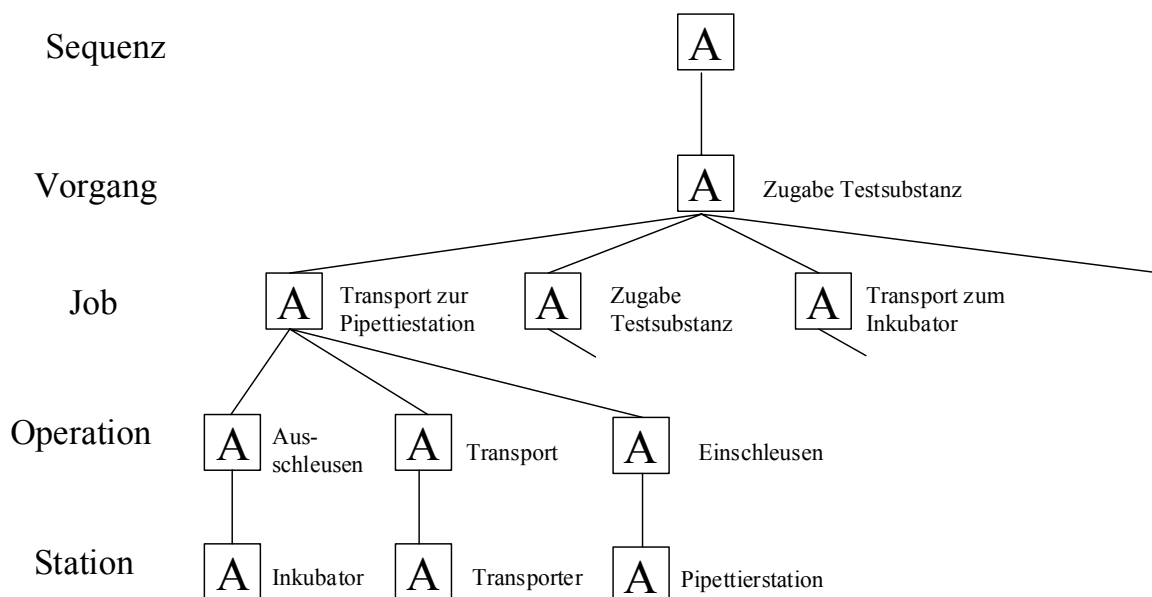


Abbildung 2: UND/ODER Baum des Vorgangs Zugabe von Testsubstanz

Der Scheduler arbeitet auf Ebene der Operationen. Damit wird der zeitlich parallele Ablauf von Jobs verschiedener Vorgänge möglich. Die Operationen werden im voraus in einen bestehenden Zeitplan geplant. Die Software liest ständig den Zeitplan und übergibt den Stationen die aktuell fälligen Operationen zur Ausführung.

Parameter und Datenstrukturen des Schedulers

Ein Ablauf stellt sich für den Scheduler als Abfolge von Operationen dar. Die Operationen haben folgende Parameter:

Startzeit	t_s
Dauer	t_d
Abstand	t_a
minimaler Abstand	t_{\min}
maximaler Abstand	t_{\max}
Deadline	d
Änderung Kapazität	δ_{Kap}

Die Startzeit bestimmt den geplanten Startzeitpunkt der Operation. Der Startzeitpunkt der ersten Operation ist zugleich der Startzeitpunkt der Sequenz.

Der zeitliche Abstand gilt jeweils zwischen zwei aufeinanderfolgenden Operationen einer Sequenz. Abstände zwischen nicht aufeinanderfolgenden Operationen der gleichen Sequenz werden bislang nicht berücksichtigt. Zwischen Operationen verschiedener Sequenzen werden bislang ebenfalls keine Abhängigkeiten definiert.

Der Abstand zwischen den Operationen bewegt sich innerhalb eines vorgegebenen Toleranzbereiches. Der Toleranzbereich wird durch das Zeitfenster t_{\min} und t_{\max} festgelegt. Die Deadline einer Operation benennt den spätest erlaubten Startzeitpunkt der Operation. Die Änderung der Kapazität legt fest, ob die Operation die Kapazität der Station um jeweils eine Multischale erhöht bzw. verringert oder die Kapazität der Station nicht beeinflusst. Die Stationen besitzen jeweils eine maximale Kapazität an Multischalen.

Die Operationen einer Sequenz sind in ihrer Reihenfolge festgelegt. Es gilt

$$t_{s(i+1)} = t_{si} + t_{di} + t_{ai} \quad i \text{ Nummer der Operation in der Sequenz}$$

Es gilt immer $t_{s(i+1)} > t_{si}$. Der Abstand t_s ist zumeist positiv, kann aber auch negative Werte annehmen. Dies wird genutzt, um eine Operation zu starten, während eine andere Operation der gleichen Sequenz in Bearbeitung ist. So kann der Transporter schon an die Station fahren, an der er als nächstes eine Multischale aufnehmen soll. Dennoch darf die Bedingung $t_{s(i+1)} > t_{si}$ nicht verletzt werden.

Algorithmen des Schedulers

Eine wichtige Bedingung für die Entwicklung des Schedulers war die unbedingte Minimierung der benötigten Rechenzeit des Algorithmus. Somit ergab sich eine möglichst geringe Komplexität. Es wurde daher nicht angestrebt eine Zielfunktion zu optimieren, der Scheduler sollte vielmehr sehr schnell eine gültige, suboptimale Lösung finden.

Die Planung einer dem Scheduler übergebenen Sequenz erfolgt an einem bestehenden Zeitplan und kann zu jedem Zeitpunkt erfolgen. Dabei werden sowohl Sequenzen geplant, die erst Stunden bzw. Tage nach der Einplanung starten, als auch Sequenzen, welche unmittelbar nach der Planung ausgeführt werden sollen, z.B. um kurzfristig manuelle Tätigkeiten an einer Multischale durchzuführen. Daher ist die Rechenzeit für den Scheduler begrenzt. Die Planung ähnelt den Plankorrekturverfahren. Die bereits bestehenden Sequenzen im Zeitplan werden durch die derzeitigen Version des Schedulers während eines Planungsvorganges nicht mehr verändert.

Derzeit wird am IFF weiterführend an einem Verfahren gearbeitet, welches es erlaubt, kleine Änderungen an bestehenden Sequenzen im Zeitplan vorzunehmen, ohne dass dadurch der gesamte Zeitplan neu geplant werden muß.

Es ist auch möglich, mehrere einzuplanende Sequenzen an den Scheduler zu übergeben. Dieser verwendet das einfache FIFO Prinzip, um die Reihenfolge der Planung festzulegen. Dabei wird jedoch vorab geprüft, ob die betreffende Multischale nicht bereits von einer anderen Sequenz im gleichem Zeitbereich belegt ist.

Das Einordnen der Operationskette einer Sequenz in den Zeitplan ähnelt dem Tiefensuchverfahren mit Backtracking. Zusätzlich existieren harte Randbedingungen, die erfüllt sein müssen. Diese sind:

- der Abstand zur vorherigen Operation ist kleiner als t_{\max}
- der Abstand zur vorherigen Operation ist größer als t_{\min}
- die Kapazität einer Station ist kleiner als die maximale Kapazität
- die Deadline der Operation ist nicht überschritten

Für die erste Operation wird das nächste freie Zeitfenster ab ihrem Startzeitpunkt t_s auf der betreffenden Station gesucht. Anschließend werden die Randbedingungen geprüft. Sind die Bedingungen erfüllt, wird die nächste Operation betrachtet. Ist dagegen die Deadline überschritten, wird das Einplanen abgebrochen. Ist die Kapazität zu klein, dann wird das nächste freie Zeitfenster gesucht und die Bedingungen für diese Operation erneut geprüft. Wenn der Abstand zur vorherigen Operation zu groß ist, dann wird der Wert der unerlaubten Abweichung ermittelt und die vorherige Operation wieder betrachtet. Für diese Operation wird der Startzeitpunkt um die Abweichung verschoben. Anschließend wird mit der neuen Startzeit für diese Operation erneut das nächste freie Zeitfenster bestimmt und die Randbedingungen geprüft. Dieses rekursive Verfahren wird so lange fortgesetzt, bis eine gültige Lösung gefunden bzw. eine Deadline, wenn vorhanden, überschritten wurde.

6. Ausblick

Mit dem realisierten Scheduler konnten im realen Praxisbetrieb bisher noch keine langfristigen Erfahrungen gesammelt werden, da sich die Labor-Anlage derzeit noch in der Inbetriebnahmephase befindet. Somit kann noch keine Aussage dahingehend getroffen werden, ob der von uns realisierte Optimierungsalgorithmus die an die Anlage gestellten Forderungen vollends erfüllen kann.

Für zukünftige Projekte, bzw. zur weiteren Optimierung der bestehenden Automatisierungsanlage soll der Planungsalgorithmus in seiner Leistungsfähigkeit erweitert werden. Durch die Nutzung weiterer Parameter wie z.B.

- Beziehungen zwischen allen Operationen innerhalb der gleichen Sequenz
- Beziehungen zwischen Operation verschiedener Sequenzen

sollen komplexe Abläufe einfacher und zeitlich besser optimiert planbar werden. Durch Einführung von verschiedenen Varianten für Jobs oder Vorgänge kann die Modularität und Erweiterbarkeit einer Anlage erhöht werden. Weiterhin sollen verbesserte Verfahren für die Plankorrektur zum Einsatz kommen. Dies ist auch für die Änderung des Zeitplans im Fehlerfall wichtig.

Darüber hinaus sollen andere Verfahren aus der KI eingesetzt und getestet werden. Dazu gehören Bottleneck- Verfahren oder der Einsatz von Suchverfahren mit Heuristiken. Aber auch genetische Verfahren, Constrainbasierte Verfahren oder wissensbasierte Methoden.