

Stefan Hammes  
Dr. med.

## **Mathematische Modelle zur Beschreibung periodischer Hormonprofilverläufe am Beispiel des Luteinisierenden Hormons**

Geboren am 23. 12. 1963 in Mannheim  
Reifeprüfung am 22. 06. 1983 in Mayen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis WS 1998  
Physikum am 29. 03. 1994 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Universitätsklinik Heidelberg  
Staatsexamen am 09. 11. 1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Untersuchung der tonischen und pulsatilen Sekretion von LH in der Luteal- und Follikelphase des weiblichen Zyklus'. Ziel der Arbeit war die Erstellung von computergestützten Verfahren und mathematischen Modellen zur objektiven und reproduzierbaren Detektion von pulsatilen Ausschüttungen in einem Tagesprofil von LH-Konzentrationen, deren Validierung sowie einen Überblick über verschiedene Ansätze zur Analyse von Periodizitäten in Hormontagesprofilen zu geben. Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich bereits mit dem Problem auseinandergesetzt, durch Einsatz eines objektiven und reproduzierbaren Verfahrens die pulsatile Sekretion in einem hormonellen Zeitprofil zu identifizieren. Hierbei wurden bisher ausschließlich deterministische Verfahren eingesetzt. Beispiele hierfür sind die schwellenorientierten, die statistikbasierten und die zeitreihenanalytischen Algorithmen.

Aufgrund dessen wurde das Ziel dieser Arbeit auf zwei diametral entgegengesetzten Wegen erreicht. Zum einen wurde in einem neuartigen, alternativen Ansatz erstmalig ein nichtdeterministisches Berechnungsmodell für die Identifizierung von Hormonpulsen erarbeitet, zum anderen konnte in einem konventionellen Ansatz ein deterministisches, deskriptives Detektionsverfahren entwickelt werden, welches als Referenz für den alternativen Ansatz verwendet wurde.

Beim konventionellen, deterministischen Verfahren, wie auch bei allen bisher in der wissenschaftlichen Literatur entwickelten Verfahren, wurde eine leistungsfähige, deskriptive Methode entwickelt, die das Detektionsproblem löst. Ein Vorteil des Verfahrens besteht darin, mittels variabler Parameter eine Anpassung an das zu detektierende Muster vornehmen zu können. Andererseits zeigte sich bei der Validierung aber auch, daß gerade die Festlegung der Parameter mangels geeigneter Beurteilungskriterien zu Problemen führt, so daß die endgültige Parametrierung des Modells unter visuellen und damit wiederum subjektiven Gesichtspunkten erfolgen mußte.

Zur Methode der LH-Puls-Detektion konnte ein Computerprogramm entwickelt werden, mit dem für eine beliebige Parameter-Konstellation im Dialog am Bildschirm die gefundenen Pulse graphisch dargestellt werden. Die berechneten Parameter, wie Abnahmezeitpunkte, Konzentrationswerte am Pulsfußpunkt, der Pulsspitze, Endpunkt des Pulses, Pulsflächen, Anstiegsgeschwindigkeiten, und Pulsdauern werden gespeichert und können weiter ausgewertet werden.

Das entwickelte deterministische Verfahren zeigte bei der Validierung anhand zufällig erzeugter Zahlenreihen unter verschiedenen Verteilungsannahmen eine gute Diskriminierung. Es wurden dabei 0 - 3, höchstens 4 Pulse identifiziert. Bei der Auswertung von 28 LH-Konzentrationsprofilen der physiologischen weiblichen Lutealphase und 35 LH-Konzentrationsprofilen aus der Follikelphase konnte eine höhere pulsatile Frequenz während der Follikelphase sowie eine höhere tonische Basalsekretion nachgewiesen werden. Während der Follikelphase betrug die durchschnittliche Pulsfrequenz  $7,6 \pm 2,4$  Pulse je Tagesprofil bei insgesamt 261 detektierten Pulsen, während der Lutealphase  $5,5 \pm 1,8$  Pulse bei insgesamt 121 erkannten Pulsen. Gleichzeitig dauerten die Pulse in der Follikelphase mit  $70 \pm 7$  Minuten im Durchschnitt kürzer als in der Lutealphase mit  $124 \pm 56$  Minuten. Die je Puls ausgeschüttete Hormonmenge lag dagegen in der Lutealphase höher. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die tonische LH-Sekretion in der Follikelphase im Durchschnitt mit  $1,9 \pm 0,17$  ng/ml höher liegt als in der Lutealphase mit  $1,2 \pm 0,35$  ng/ml.

Die Verwendung von künstlichen neuronalen Netzen als nichtdeterministischer Ansatz zur Analyse von Hormonverlaufprofilen wird in der vorliegenden Arbeit erstmals vorgestellt. Im Gegensatz zum oben dargestellten deterministischen, konventionellen Verfahren gingen hierbei keinerlei Annahmen über die Form und Lage der zu detektierenden Pulse ein. Weiterhin mußte explizit kein optimaler Parametersatz bestimmt werden. Insgesamt war also erheblich weniger problemorientierte Information vorzugeben, was das Verfahren prinzipiell wesentlich einfacher erscheinen läßt. Diese Vorteile wiegen noch schwerer, da die Wahl der Parameter beim deterministischen Verfahren zwar nach Plausibilitätsüberlegungen durchgeführt wird, es aber keineswegs klar ist, ob sie konzeptuell richtig ist, da das Wissen über die der Hormonsezernierung zugrundeliegenden Prozesse immer noch lückenhaft ist.

Es konnte ein neuronales Berechnungsmodell erstellt werden, das die Aufgabe der Pulsdetektion in Hormonverlaufprofilen löst. Bei der Validierung in einem Simulator für künstliche neuronale Netze zeigte sich eine geringfügig höhere Detektionsfehlerrate als beim deterministischen Modell. Hierbei ist jedoch zu bedenken, daß es ein erster Ansatz ist und strukturelles sowie funktionales Optimierungspotential hat. Neben der Parametrierungsunabhängigkeit ist ein weiterer Vorteil von neuronalen Strukturen, daß sie auf einfache Weise im Kontext eines Multi-Hormon-Modells eingesetzt werden können, in dem implizite und explizite Querbeziehungen zwischen verschiedenen Hormonen vorliegen.

Damit konnte erstmals nachgewiesen werden, daß ein nichtdeterministisches Berechnungsmodell in der Detektionsleistung den etablierten Verfahren ebenbürtig sein kann und bezüglich der subjektiven Parametrierung deutliche Vorteile vorzuweisen hat.

Mittels beider entwickelter Methoden konnte übereinstimmend gezeigt werden, daß in der Follikelphase des normalen weiblichen Zyklus gegenüber der Lutealphase die Hormonpulsanzahl größer und die einzelnen Pulse kürzer sind, und daß in der Follikelphase eine höhere tonische LH-Sekretion vorherrscht sowie die Sekretion pro Puls geringer ist.