

Diplomarbeit

Neuroendokrine Pathomechanismen bei PCOS

eingereicht von

Marlene Anna Fellner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Barbara Obermayer-Pietsch

Ines Föbl, PhD, MSc

Graz, am 13.03.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 13.03.2024

Marlene Fellner eh

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei meiner Betreuerin Univ.-Prof. Dr. med. univ. Barbara Obermayer-Pietsch bedanken, die mich immer unterstützt und herzlichst in ihrem Team aufgenommen hat. Weiters danke ich meiner Zweitbetreuerin Ines Föböl, PhD, MSc. Ebenfalls ist Roswitha Gumpold und Cornelia Missbrenner zu danken, die mir bei der Datenextraktion geholfen haben. Ein weiteres Dankeschön will ich dem gesamten Laborteam aussprechen, das an den Leptin- und Adiponectin-Messungen gearbeitet hat.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mich stets unterstützt haben.

Zusammenfassung

Einleitung: Das Polyzystische Ovar-Syndrom (PCOS) ist eine Hormonveränderung mit einer Prävalenz von etwa 20%. Frauen mit PCOS weisen einen erhöhten Androgen-Spiegel, Oligo- oder Amenorrhö und/oder polyzystische Ovarien auf. Neben den reproduktiven Organen ist besonders der Stoffwechsel bei PCOS verändert. Das Gehirn als übergeordnetes Zentrum und Schaltstelle für Regelkreisläufe spielt bei der Verknüpfung der Reproduktionsfähigkeit mit dem Metabolismus eine wichtige Rolle. So zeigen Sexualhormone wie Androgene, aber auch Leptin und Adiponectin als metabolische Parameter bei PCOS-Frauen Unterschiede im Vergleich zu Frauen ohne PCOS. Eine Leptin/Adiponectin-Messung wurde als klinisch-praktischer Zugang zu diesem Thema mit aktuellen Daten in einer PCOS-Kohorte analysiert und mit aktuellen Hypothesen zur Neuroendokrinologie des PCOS dargestellt, um als Ausblick für weitere Forschung zu dienen.

Methode: Der Literaturteil dieser Arbeit wurde in PubMed recherchiert. Im zweiten Teil wurden Leptin- und Adiponectin-Messungen mittels ELISAs in einer PCOS-Kohorte an 188 Proben von diagnostizierten PCOS-Patientinnen (EK-Nummer 18-066 ex 06/07) durchgeführt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt mittels SPSS Version 27.

Ergebnisse: 188 Leptin- und Adiponectin-Messungen wurden durchgeführt und zeigten einen positiven Zusammenhang des Body-Mass-Index (BMI) mit Leptin, während Adiponectin und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) eine negative Korrelation aufwiesen ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Bei erhöhtem Leptin und erhöhtem freiem Testosteron war auch das Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) deutlich erhöht ($p < 0,001$; $p < 0,001$). Adiponectin und SHBG zeigten ein inverses Bild ($p < 0,001$; $p < 0,001$). Leptin und freies Testosteron waren positiv korreliert, im Gegensatz zu Leptin und SHBG ($p < 0,001$; $p < 0,001$). Adiponectin war umgekehrt positiv mit SHBG und negativ mit freiem Testosteron korreliert ($p < 0,001$; $p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: In dieser Arbeit werden signifikante Zusammenhänge von Adipokinen, Androgenen und metabolischen Parametern dargestellt und Ergebnisse von bestehenden Studien bestätigt. Damit wird neuerlich die komplexe neuroendokrine Regulation von PCOS und zentralen Regulationen nachgewiesen und soll zu weiteren Forschungsprojekten anregen.

Abstract

Background: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a hormone imbalance with a prevalence of about 20%. Women with PCOS show elevated androgen levels, oligo- or amenorrhea, and/or polycystic ovaries. In addition to the reproductive organs, metabolism is particularly altered in PCOS. The brain as the control center for regulatory circuits plays an important role in linking reproductive capacity and metabolism. Sex hormones such as androgens, but also leptin and adiponectin as metabolic parameters show differences between women with PCOS and women without PCOS. The leptin/adiponectin measurement provides a clinically practical approach to the topic. The subjects were recruited from an existing PCOS cohort. This diploma thesis provides an overview of the hypotheses of neuroendocrinology in PCOS, and it is intended as an outlook for further research.

Methods: The work consists of a literature part that was created through research on Pubmed. In the second part, leptin and adiponectin measurements were performed using a PCOS cohort with 188 samples from diagnosed PCOS patients (EK number 18-066 ex 06/07). The evaluation of results was conducted by using SPSS version 27.

Results: 188 measurements of leptin and adiponectin were conducted, revealing a positive association between body mass index (BMI) and leptin, while adiponectin and sex hormone-binding globulin (SHBG) exhibited a negative correlation ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$). Elevated leptin levels and increased free testosterone were also significantly associated with higher Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) values ($p < 0.001$; $p < 0.001$). Adiponectin and SHBG displayed an inverse pattern ($p < 0.001$; $p < 0.001$). Leptin and free testosterone exhibited a positive correlation, in contrast to the association between leptin and SHBG ($p < 0.001$; $p < 0.001$). Adiponectin demonstrated a positive correlation with SHBG and a negative correlation with free testosterone ($p < 0.001$; $p < 0.001$).

Conclusion: This work demonstrates significant associations between adipokines, androgens, and metabolic parameters, confirming findings from existing studies. This once again provides evidence for the complex neuroendocrine regulation of PCOS and central regulations, which should encourage further research projects.

Bereits bestehende Veröffentlichungen

Peng Y, Yang H, Song J, Feng D, Na Z, Jiang H, u. a. Elevated Serum Leptin Levels as a Predictive Marker for Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 9. März 2022 [zitiert 5. November 2023];13. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok1a03.han.medunigraz.at/35355566/>

Namavar Jahromi B, Dabaghmanesh MH, Parsanezhad ME, Fatehpoor F. Association of leptin and insulin resistance in PCOS: A case-controlled study. *Int J Reprod Biomed.* Juli 2017;15(7):423–8

Yilmaz M, Bukan N, Demirc H, Öztürk Ç, Kan E, Ayvaz G, u. a. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. April 2009 [zitiert 11. September 2023];25(4):246–52. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/19408174/>

Borzan V, Lerchbaum E, Missbrenner C, Heijboer AC, Goschnik M, Trummer C, u. a. Risk of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Women with Hyperandrogenemia: A Comparison between PCOS Phenotypes and Beyond. *J Clin Med* [Internet]. 1. Februar 2021 [zitiert 11. September 2023];10(4):1–14. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/33670546/>

Liu CC, Huang SP, Cheng KH, Hsieh TJ, Huang CN, Wang CJ, u. a. Lower SHBG level is associated with higher leptin and lower adiponectin levels as well as metabolic syndrome, independent of testosterone. *Sci Rep* [Internet]. 1. Dezember 2017 [zitiert 11. September 2023];7(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5332239.han.medunigraz.at/28577342/>

Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	II
Zusammenfassung.....	III
Abstract	IV
Bereits bestehende Veröffentlichungen	V
Inhaltsverzeichnis.....	VI
Abkürzungen	8
Abbildungsverzeichnis.....	10
Tabellenverzeichnis	14
1 Einleitung.....	15
1.1 Prävalenz und Ätiologie von PCOS	15
1.2 Diagnosekriterien und Phänotypen von PCOS.....	16
1.3 Komorbiditäten bei PCOS.....	16
1.4 Hormonelle Veränderungen bei PCOS.....	17
1.5 Neuroendokrinologie und physiologische Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden- Achse.....	18
1.5.1 GnRH-Puls-Generator	18
1.5.2 Steroidales Feedback	20
1.6 Leptin.....	22
1.6.1 Leptin und Metabolismus.....	22
1.6.2 Leptin und Reproduktion.....	23
1.6.3 Leptinresistenz	24
1.7 Adiponectin.....	25
1.7.1 Adiponectin und Metabolismus	25
1.7.2 Adiponectin und Reproduktion	25
1.8 Neuroendokrinologie des PCOS.....	26
1.8.1 Kisspeptin	27

1.8.2 Neurokinin B	28
2 Methoden	31
2.1 PCOS-Kohorte	31
2.2 Labormessungen	31
2.3 Statistik	32
2.4 Literaturzusammenstellung	33
3 Ergebnisse	34
4 Diskussion	52
5 Literaturverzeichnis	55

Abkürzungen

AE-PCOS Society	Androgen Excess and PCOS Society
AgRP	Agouti-related peptide
AMH	Anti-Müller-Hormon
ARC	Nucleus arcuatus
AUC	Area under the curve
AVPV	Nucleus periventricularis anteroventralis
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CART	cocaine and amphetamine regulated transcript
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DHT	Dihydrotestosteron
ER α	Östrogenrezeptor α
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
fT	freies Testosteron
GABA	Gamma Aminobuttersäure
GnRH	Gonadotropin-Releasign-Hormon
GnSAF	gonadotropin surge-attenuating factor
GPR54	G-protein-coupled receptor 54
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
IL1 β	Interleukin 1 beta
KNDy-Neuronen	Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin A-Neuronen
LepRb	Leptinrezeptor
LH	Luteinisierendes Hormon
MCH	melanin concentrating hormone
mg/d	Milligramm pro Tag
MUA Volleys	Multiple Unit Activity Volleys
μ g/ml	Mikrogramm pro Milliliter
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NIH	National Institute of Health
NKB	Neurokinin B
NK3	Neurokinin 3
NO	Stickoxid

NPY	Neuropeptid Y
n.s.	nicht signifikant
NTS	Nucleus tractus solitarii
OB	obese Gen
PACAP	Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide
PCOS	Polyzystisches Ovar Syndrom
Pdyn	Prodynorphin-Gen
PMV	Nucleus premammillaris ventralis
POMC	Proopiomelanocortin
PR	Progesteronrezeptor
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SF-1	steroidogenic factor 1
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
Tac2	Tachykinin 2
TAC3	Tachykinin Precursor 3
TACR3	Tachykinin Receptor 3
TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor α
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TT	Gesamt-Testosteron („total testosterone“)
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
WHR	Waist-To-Hip-Ratio
*	signifikant

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: GnRH-Pulsgenerator (68): Neurokinin B stimuliert über NK3-Rezeptoren die Kisspeptin-Freisetzung. Kisspeptin stimuliert die Freisetzung von GnRH über GPR54. Dynorphin A inhibiert über κ -Opioid-Rezeptoren die Kisspeptin-Sekretion..... 19

Abbildung 2: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für Adiponectin. Hier zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Gruppen. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)..... 36

Abbildung 3: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für Leptin. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Phänotyp B und D ($p = 0,027$). Alle anderen sind nicht signifikant. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) 37

Abbildung 4: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für den BMI. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Phänotyp B und D ($p = 0,011$). Alle anderen sind nicht signifikant. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) 38

Abbildung 5: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für die WHR. Hier zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)..... 38

Abbildung 6: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für HOMA-IR. Hier zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)..... 39

Abbildung 7: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für TT. Hier zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)..... 39

Abbildung 8: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für fT. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Phänotyp A und D ($p < 0,001$), B und D ($p < 0,001$) und C und D ($p = 0,001$). (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)..... 40

Abbildung 9: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für SHBG. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Phänotyp A und D ($p = 0,018$) und B und D ($p = 0,006$). Die anderen sind nicht signifikant. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)..... 41

Abbildung 10: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für DHEAS. Hier zeigen sich Unterschiede zwischen Phänotyp A und D ($p = 0,001$), B und D ($p < 0,001$) und C und D ($p < 0,001$). (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) 42

Abbildung 11: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für Androstendion. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Phänotyp A und D ($p < 0,001$), B und D ($p < 0,001$) und C und D ($p < 0,001$). (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) 42

Abbildung 12: Boxplot der BMI-Klassen $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ für Adiponectin. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) 43

Abbildung 13: Boxplot der BMI-Klassen $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ für Leptin. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) 44

Abbildung 14: Boxplot der BMI-Klassen $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ für HOMA-IR. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) 44

Abbildung 15: Boxplot der BMI-Klassen $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ für TT. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) 46

Abbildung 16: Boxplot der BMI-Klassen $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ für fT. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)..... 46

Abbildung 17: Boxplot der BMI-Klassen $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ für SHBG. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) 47

Abbildung 18: Boxplot der BMI-Klassen $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ für DHEAS. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)..... 47

Abbildung 19: Boxplot der BMI-Klassen $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ für Androstendion. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) 48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik des gesamten Kollektivs, des Phänotyps A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für Adiponectin, Leptin, BMI, WHR, HOMA-IR, TT, fT, SHBG, DHEAS und Androstendion.	36
Tabelle 2: deskriptive Statistik der Gruppen BMI < 25 kg/m ² und BMI ≥ 25 kg/m ² für Adiponectin, Leptin und HOMA-IR	43
Tabelle 3: deskriptive Statistik der Gruppen BMI < 25 kg/m ² und BMI ≥ 25 kg/m ² für TT, fT, SHBG, DHEAS und Androstendion	45
Tabelle 4: Korrelationstabelle des gesamten Kollektivs für Adiponectin, BMI, WHR, TT, fT, SHBG, DHEAS, Androstendion und HOMA-IR (r = Spearman-Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl der Probandinnen)	49
Tabelle 5: Korrelationstabelle der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für Adiponectin, BMI, WHR, TT, fT, SHBG, DHEAS, Androstendion und HOMA-IR. (r = Spearman-Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl der Probandinnen). 50	
Tabelle 6: Korrelationstabelle des gesamten Kollektivs für Leptin, BMI, WHR, TT, fT, SHBG, DHEAS, Androstendion und HOMA-IR (r = Spearman-Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl der Probandinnen)	51
Tabelle 7: Korrelationstabelle der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für Leptin, BMI, WHR, TT, fT, SHBG, DHEAS, Androstendion und HOMA-IR. (r = Spearman-Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl der Probandinnen)	51

1 Einleitung

1.1 Prävalenz und Ätiologie von PCOS

PCOS ist die häufigste endokrin-metabolische Veränderung bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter und darüber hinaus. Laut Bozdag et al. lag die angenommene Prävalenz 2016 zwischen 8% und 13% (1). Aufgrund von verschiedenen Diagnosekriterien, Phänotypen, Ethnizität und Unterschieden in den verschiedenen Kohorten und deren Auswahlkriterien entstehen Diskrepanzen zwischen der angegebenen Prävalenz und weiteren Einschätzungen. Dabei ergab sich eine Prävalenz nach NIH Kriterien von 6% und nach Rotterdam- und AE-PCOS Society Kriterien von 10% (1). Nach neueren Beobachtungen dürfte die Prävalenz aber mit mindestens 21% deutlich höher sein (2).

Die Ätiologie von PCOS ist noch nicht vollständig geklärt und Gegenstand intensiver Forschung. Forschende gehen von einer multifaktoriellen Genese aus, die genetische und epigenetische Komponenten beinhaltet (3). Durch Exposition gegenüber Umweltfaktoren pränatal und in der frühen postnatalen Periode, werden Gen-Expressions-Muster verändert, die später die Manifestation eines PCOS unterstützen. Auch Kinder von Müttern mit PCOS sind durch die erhöhte intrauterine Androgen-Exposition prädisponiert, später PCOS zu entwickeln. Diese Entdeckungen konnten durch Tiermodelle bestätigt werden. Durch pränatal exogen applizierte Androgene und Anti-Müller-Hormon (AMH) konnte im Mausmodell PCOS induziert werden (4,5). Ein anderes Modell behandelte die Versuchstiere postnatal mit Dihydrotestosteron (DHT), woraufhin diese behandelten Mäuse polyzystische Ovarien und die metabolische Ausprägung von PCOS entwickelten, allerdings ohne erhöhtes LH (6). Durch die Komplexität, die verschiedenen Ausprägungen und die multifaktorielle Genese von PCOS ist es schwierig, alle Gene zusammenzufassen, die an der Entstehung des PCOS beteiligt sind. Einige der identifizierten Gene sind CYP11a, CYP17, CYP19, CYP21, LH, FSHR, AMH, INSR und SHBG. Eine Reihe weitere Genloci ist aktuell in Publikation (7).

Aktuelle Studien zeigen, dass männliche Verwandte von Frauen mit PCOS ein PCOS-ähnliches Syndrom aufweisen. Diese Männer haben höhere FSH-, LH- und AMH-Spiegel (8), sowie einen höheren Spiegel an freien Androgenen und vermindertes Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) (9). Betroffene Männer zeigen häufig androgenetische Alopezie, Hyperinsulinämie und Hypertriglyzeridämie. Ebenfalls konnte bei Brüdern von Frauen mit

PCOS Insulinresistenz, Übergewicht, Hypertonie und Dyslipidämie festgestellt werden (10). Folglich kam es in der Kohorte vermehrt zu Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und kardiovaskulären Ereignissen (11,12). So konnten Familien-Studien zeigen, dass Väter von Frauen mit PCOS ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von T2DM (12) und ein 1,4-fach erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom haben (13). Brüder von PCOS-Frauen haben ein 3,9-fach erhöhtes Risiko für Dyslipidämie (13) und erhöhte Androgen-Spiegel (14).

1.2 Diagnosekriterien und Phänotypen von PCOS

Für die Diagnose von PCOS sind die „Rotterdam Kriterien“ am gebräuchlichsten. Damit PCOS diagnostiziert werden kann, müssen 2 von 3 Kriterien zutreffen: Oligo-/Anovulation, klinischer oder biochemischer Hyperandrogenismus und/oder polyzystische Ovarien.

Um PCOS festzustellen, müssen andere Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen ausgeschlossen werden, wie zum Beispiel Cushing-Syndrom, kongenitale adrenale Hyperplasie, androgen-produzierende Tumore, Schilddrüsenerkrankungen, hypogonadotroper Hypogonadismus oder Hyperprolaktinämie (15).

Aufgrund der verschiedenen Ausprägung werden laut Rotterdam Kriterien vier PCOS-Phänotypen unterschieden (16):

- Typ A: Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation und Polyzystische Ovarien
- Typ B: Hyperandrogenismus und Oligo-/Anovulation
- Typ C: Hyperandrogenismus und Polyzystische Ovarien
- Typ D: Oligo-/Anovulation und Polyzystische Ovarien

1.3 Komorbiditäten bei PCOS

Frauen mit PCOS haben häufig auch Begleiterkrankungen. Frauen mit PCOS weisen häufiger Adipositas oder Übergewicht auf im Gegensatz zu Nicht-PCOS-Frauen (17). Eine oft ausgeprägte Insulinresistenz und ein erhöhtes Risiko für T2DM im Vergleich zu Kontrollgruppen gleichen Alters können beobachtet werden (18,19). Weiters wird bei Frauen mit PCOS häufiger ein metabolisches Syndrom diagnostiziert als bei Frauen gleichen Alters und ähnlichem Body-Mass-Index (BMI) (20). Zusätzlich ist das Risiko einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung erhöht (21). Durch die Insulinresistenz mit folgender

Hyperinsulinämie und chronischen Entzündungsprozessen kommt es zu vaskulären Dysfunktionen mit konsekutiv erhöhter Gefahr der Entwicklung von arterieller Hypertonie (22) und zerebrovaskulären Ereignissen (23). Trotz oben genannter vaskulärer Dysfunktion sind die Daten bezüglich vermehrter kardiovaskulärer Ereignisse bei PCOS-Frauen uneins (24,25).

Durch die veränderte Hormonlage weisen Frauen mit PCOS ein erhöhtes Risiko für endometriale Hyperplasie und Karzinome auf (26). Möglicherweise besteht auch ein Zusammenhang mit erhöhter Gefahr für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms (26).

Oligo-/Anovulation aufgrund von PCOS ist der häufigste Grund für einen unerfüllten Kinderwunsch bei geschlechtsreifen Frauen. Allerdings sind Frauen mit PCOS nach Konzeption für Schwangerschaftskomplikationen, wie schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Gestationsdiabetes und Makrosomie, prädisponiert (27).

Auch psychosoziale Folgen werden im Rahmen von PCOS beobachtet. In Studien wurde gezeigt, dass Frauen mit PCOS ein erhöhtes Risiko für Angstzustände und Depressionen haben, welche die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen (28).

1.4 Hormonelle Veränderungen bei PCOS

Frauen mit PCOS weisen eine höhere Luteinisierendes Hormon (LH): Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)-Ratio auf (29). Durch diese erhöhte LH:FSH-Ratio kommt es infolge zur vermehrten Anzahl an kleinen Antralfollikeln, die das Anti-Müller-Hormon (AMH) produzieren, und damit zu erhöhten AMH-Spiegeln bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu Frauen ohne PCOS führen (30). Zum Teil kann der Hyperandrogenismus bei PCOS-Frauen durch die LH-FSH-Dysbalance erklärt werden. Hierbei stimuliert LH die Thekazellen zur Produktion von Androgenen (31). Durch die verminderte Ausschüttung von FSH ist die Umwandlung von Androgenen in Östrogenen in den Granulosazellen reduziert, wodurch es zu erhöhten Androgen-Spiegeln im Blut kommt (32). Allerdings wurde bei PCOS-Frauen auch ein erhöhtes Nebennierenvolumen festgestellt im Vergleich zu Frauen ohne PCOS (33). Auch erhöhte Dehydroepiandrosteron-Werte weisen auf eine Beteiligung der Nebennieren beim Hyperandrogenismus bei PCOS hin (34). Auch erniedrigte Blutspiegel an Sexualhormon-bindendem Globulin tragen zu erhöhten Androgen-Spiegel bei, welche häufig im Zusammenhang mit erhöhter Insulin-Resistenz beobachtet werden können (35). Dies zeigt sich bei PCOS-Frauen, die oft eine verminderte Insulin-Sensitivität im Vergleich zu Frauen ohne PCOS haben (36). Damit wird klar, dass PCOS nicht nur Auswirkungen auf die Reproduktion

hat, sondern auch auf den Stoffwechsel. Dies bestätigt sich unter anderem in der Abweichung der Adipokine. Frauen mit PCOS weisen signifikant höhere Leptin-Werte auf als Frauen ohne PCOS (37). Im Gegensatz dazu ist der Plasma-Adiponectin-Spiegel bei PCOS-Frauen niedriger als im Vergleich zu Nicht-PCOS-Frauen (38). Auch ein Ungleichgewicht zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen, wie Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) (39,40), Interleukin 6 (41), Interleukin 8 (42), Interleukin 10 (43), Interleukin 18 (44), Interleukin 33 (45) und C-reaktives Protein (46), trägt zu reproduktiven und metabolischen Veränderungen bei PCOS bei.

1.5 Neuroendokrinologie und physiologische Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

Um die neuroendokrinologischen Zusammenhänge besser erfassen zu können, werden in den folgenden Kapiteln die Physiologie von Neurotransmittern, Hormonen und Regelkreisläufen beschrieben.

Im Nucleus arcuatus (ARC) des Hypothalamus befinden sich die Gonadotropin-Releasing-Hormon-sezernierenden (GnRH) Neuronen. Die Axone dieser Neuronen reichen bis zur Eminentia mediana des mediobasalen Hypothalamus. Von dort wird GnRH pulsatil in das hypothalamische Portalsystem abgegeben und gelangt so zur Adenohypophyse. Durch die GnRH-Freisetzung wird im Hypophysenvorderlappen LH und FSH sezerniert (47).

1.5.1 GnRH-Puls-Generator

Kisspeptin ist ein Peptidhormon, das vom KiSS1-Gen kodiert wird und als Ligand für den G-Protein-gekoppelter Rezeptor 54 (GPR54) fungiert (48–50). Die wichtige Rolle von Kisspeptin in der Regulation der GnRH-Pulse wurde durch Versuche an KiSS1 oder GPR54 Knock-out Nagetieren gezeigt. Diese entwickelten einen hypogonadotropen Hypogonadismus (51–54). Studien konnten auch bei Männern und Frauen mit hypogonadotropen Hypogonadismus und Pubertätsstörungen zeigen, dass inaktivierende Mutationen vom KiSS1-Gen oder dem GPR54-Gen vorhanden waren (54–56). Weiters löste in Tierversuchen an Ratten und Mäusen die zentrale und periphere Applikation von Kisspeptin eine GnRH/Gonadotropin-Freisetzung aus (53,57,58). Elektrophysiologische Studien konnten einen direkt depolarisierenden Effekt von Kisspeptin auf GnRH-Neuronen beweisen (59). In Ziegen als auch in Mäusen konnte elektrophysiologisch der Zusammenhang zwischen KNDy-Aktivität und LH-Pulsen festgestellt werden (60–62). Navarro et al. zeigten durch in situ-Hybridisierung, dass in den meisten

Kisspeptin-Neuronen des ARC von Mäusen ebenfalls Dynorphin-, Neurokinin B-, Neurokinin 3-Rezeptor-Gene (NK3) und κ -Opioid-Rezeptor-Gene exprimiert werden (63). Dies konnte auch bei anderen Säugetieren, wie Kühen (64) und Primaten (65) nachgewiesen werden. Die Wichtigkeit von Neurokinin B und dessen Rezeptor NK3 in der Reproduktion bei Menschen zeigte sich bei einer Studie von Topaloglu et al., die inaktivierende TAC3 (kodiert Neurokinin B) und TACR3 (kodiert NK3-Rezeptoren) Mutationen in türkischen Familien mit hypogonadotropem Hypogonadismus entdeckten (66). Wakabayashi et al. konnten bei Ziegen zeigen, dass die zentrale Verabreichung von Neurokinin B die GnRH-Pulsfrequenz fördert. Durch die zentrale Substitution von Dynorphin A wurde die Frequenz erniedrigt (67). Deshalb gehen Forschende davon aus, dass Neurokinin B die Kisspeptin-Freisetzung über NK3-Rezeptoren initiiert und/oder verstärkt. Kisspeptin selbst stimuliert die GnRH-Sekretion der Hypophyse über GPR54. Dynorphin A beendet über κ -Opioid-Rezeptoren die Aktivität der KNDy-Neuronen (siehe Abbildung 1) (68).

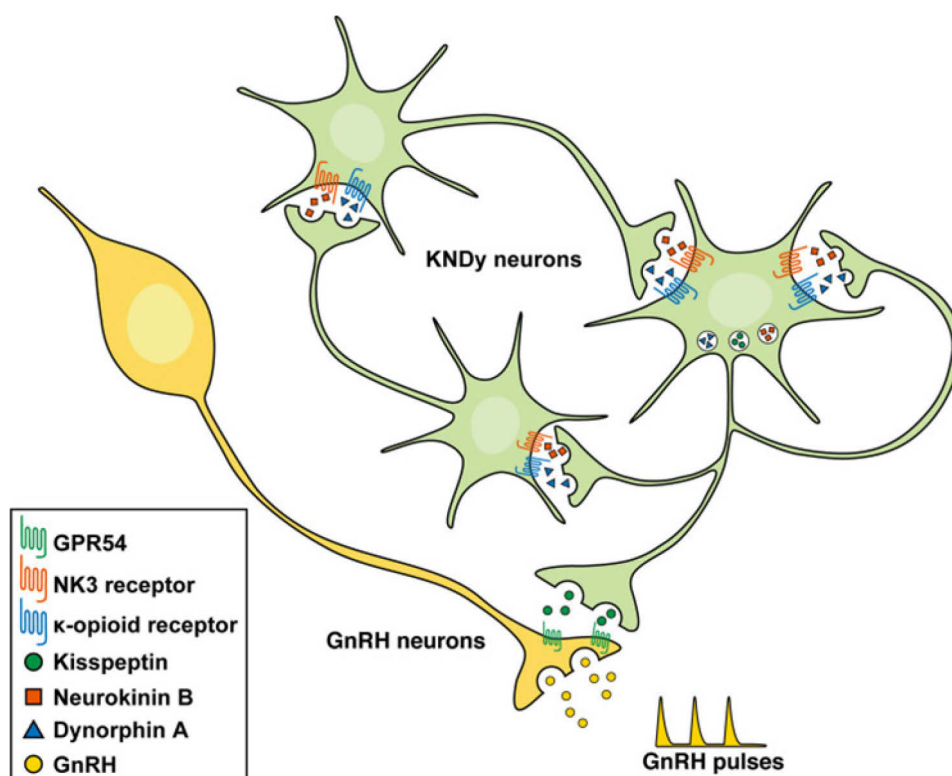


Abbildung 1: GnRH-Pulsengenerator (68): Neurokinin B stimuliert über NK3-Rezeptoren die Kisspeptin-Freisetzung. Kisspeptin stimuliert die Freisetzung von GnRH über GPR54. Dynorphin A inhibiert über κ -Opioid-Rezeptoren die Kisspeptin-Sekretion.

1.5.2 Steroidales Feedback

Sowohl der ARC als auch der Nucleus periventricularis anteroventralis (AVPV) sind für das steroidale Feedback verantwortlich. Smith et al. zeigten, dass die KiSS1 mRNA im ARC der Mäuse nach bilateraler Ovariectomie ansteigt und nach Östrogenbehandlung wieder sinkt (69). Im AVPV konnte der gegenteilige Effekt beobachtet werden. Nach der Ovariectomie sinkt die Expression von KiSS1 mRNA und steigt nach der Gabe von Östrogen (69). Dies lässt darauf schließen, dass die Kisspeptin-Neuronen im ARC am Östrogen-vermittelten negativen Feedback beteiligt sind und die Kisspeptin-Neuronen im AVPV am Östrogen-vermittelten positiven Feedback. Weiters konnte gezeigt werden, dass die Feedbackmechanismen über den Östrogenrezeptor α (ER α) wirken und in den Kisspeptin-Neuronen exprimiert werden (69). In einer weiteren Studie konnten sie zeigen, dass während des LH-Anstiegs KiSS1 mRNA im AVPV erhöht, aber im ARC erniedrigt war (70). Bei postmenopausalen Frauen und Primatinnen mit Ovariectomie kam es zu einer Hypertrophie des ARC mit erhöhter KiSS1 mRNA Expression. Durch eine Östrogensersatztherapie konnte im ARC der Primatinnen die KiSS1 mRNA Expression wieder gesenkt werden. Diese Studie impliziert auch bei Menschen und Primaten, dass der ARC Ort des negativen Östrogen-Feedbacks ist (71).

Ebenfalls wurde bei postmenopausalen Frauen und ovariectomierten Primatinnen erhöhte Neurokinin B (NKB) mRNA im ARC nachgewiesen, was zeigt, dass NKB im negativen Feedback auch eine tragende Rolle spielt (72,73).

Dynorphin ist ebenfalls wichtig in der neuroendokrinen Kontrolle des Östrogen-gesteuerten negativen Feedbacks. Die Prodynorphin-Expression bei postmenopausalen Frauen im ARC war vermindert durch die verminderten Östrogen-Spiegel (74). Shoupe et al. konnten durch die Verabreichung von Naloxon (Dynorphin-Antagonist) die LH-Sekretion bei Frauen steigern. Allerdings blieb dieser Anstieg bei ovariectomierten Frauen aus und konnte erst durch die Verabreichung von Östrogen induziert werden (75).

Interessanterweise konnte in ER α Knock-out-Mäusen durch eine Östrogentherapie ein negatives Feedback und somit eine Senkung des LH-Spiegels bewirkt werden, obwohl die KiSS1 Expression im ARC nicht unterdrückt wurde. Allerdings konnte bei den ER α Knock-out Mäusen kein positives Feedback durch Östrogentherapie erreicht werden. Dies zeigt, dass ER α in Kisspeptin-Neuronen für das positive Feedback essenziell ist, aber nicht für das negative (76).

Studien bestätigten die Hypothese, dass die Kisspeptin-Neuronen im AVPV für den LH-Anstieg verantwortlich sind, indem die AVPV der Geschlechter verglichen wurden. An Ratten wurde gezeigt, dass Weibchen eine höhere Anzahl an Kisspeptin-Neuronen im AVPV besitzen als

Männchen. Im ARC wurden keine Unterschiede gemessen (77,78). Bei männlichen kastrierten Ratten konnte durch die Applikation von Östrogen nie ein präovulatorischer LH-Anstieg verzeichnet werden (79). Weibchen, die neonatal mit Androgenen behandelt wurden, zeigten eine männliche Verteilung der Kisspeptin-Neuronen im AVPV (77). Männchen, die sofort nach der Geburt kastriert wurden, zeigten eine Verweiblichung der AVPV-Kisspeptin-Neuronen-Verteilung und Östrogen-abhängige LH-Anstiege. Dies impliziert, dass neonatale testikuläre Androgene für die männliche Verteilung von Kisspeptin-Neuronen verantwortlich sind (80).

Kauffman et al. zeigten in einer Studie, dass auch Progesteron-Rezeptoren (PR) in den Kisspeptin-Neuronen des AVPV in Mäusen exprimiert werden (81). Die Bedeutung von Progesteron für das positive Feedback wurde durch die Infertilität und die Unfähigkeit zur Erzeugung von LH-Anstiegen der globalen PR Knock-out Mäuse bewiesen (82). Mohr et al. konnten durch die Wiedereinführung der PR im AVPV bei PR Knock-out Mäusen das Auftreten der LH-Anstiege wieder herstellen und somit die essenzielle Rolle von Progesteron beim positiven Feedback zeigen (83). In Mausmodellen mit Ovariectomie und Adrenalectomie wurden bei einer Östrogen-therapie erhöhte Spiegel an Progesteron im Hypothalamus, aber nicht peripher, gemessen und es kam zum typischen LH-Anstieg. Diese Studie unterstützt die Hypothese der Neuroprogesteron-Bildung durch Astrozyten (84,85).

Neben den KNDy-Neuronen haben auch Feedbackmechanismen durch Steroidhormone und Peptidhormone Einfluss auf den Hypothalamus und die Hypophyse (81). In der Follikelphase ist Östradiol das primäre Steroidhormon, welches für das negative Feedback verantwortlich ist. Verschiedene Studien konnten durch exogene Östrogen-Applikation eine Senkung des LH- und FSH-Spiegels bewirken (86–89). Allerdings spielt auch das in geringeren Mengen vorhandene Progesteron in der Follikelphase eine Rolle. Kazem et al. bewiesen, dass die Verabreichung von Mifepriston, ein Anti-Progesteron, in der Follikelphase die LH-Konzentration signifikant senkt (90). Durch exogene FSH-Zufuhr steigt der Östrogen-Spiegel stark an und es kommt zur verminderten Sekretion von LH (91–93).

AMH wird aus den Granulosazellen der Primordial- und Antralfollikel sezerniert (94). Die AMH-Konzentration im Blut verändert sich nicht wesentlich innerhalb des Menstruationszyklus oder unter antikonzeptiver Hormongabe (95). Ob AMH eine Rolle im Feedbackmechanismus spielt, ist noch unklar (96), allerdings kann der AMH-Spiegel als Marker für die Eizell-Reserve einer Frau herangezogen werden (97).

1.6 Leptin

Leptin, ein Produkt des „obese“ Gens (OB), wird in weißen Fettzellen (98), Skelettmuskulatur (99), dem Magen (100), der Hypophyse (101) und der Plazenta (102) exprimiert und beeinflusst die Reproduktion und den Metabolismus über neuroendokrine Mechanismen im Gehirn (103,104). Dabei ist die Serum-Konzentration von Leptin proportional zur Fettmasse (105) und die Serum-Leptin-Level sind hauptsächlich von Adipozyten abhängig (106), womit Informationen über die metabolische Lage des Körpers ans Gehirn weitergegeben werden.

Aufgrund der wichtigen Funktion von Leptin bezüglich des Stoffwechsels und der Reproduktion und der erhöhten Serum-Konzentrationen bei PCOS (37) wird in diesem Kapitel die neuroendokrinologische Physiologie erklärt.

1.6.1 Leptin und Metabolismus

Proopiomelanocortin-Neuronen (POMC), die das anorexigene α -Melanozyten-stimulierende Hormon (α -MSH) exprimieren, befinden sich im ARC und im Nucleus tractus solitarii (NTS) des Hirnstamms (107). Cowley et al. zeigten in elektrophysiologischen Studien, dass Leptin die Aktivität von anorexigenen Proopiomelanocortin/Cocain- und Amphetamin-regulierendes Transkript-Neuronen (POMC/CART) fördert und die Hemmung von orexigenen AgRP/NPY-Neuronen auf die POMC/CART-Neuronen reduziert (108). Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass die gewichtssenkende Wirkung von Leptin teilweise durch GABAerge Neuronen vermittelt wird, indem sie die Inhibierung von POMC-Neuronen reduzieren (109). Diese Leptin-sensitiven GABAergen Neuronen sind im ARC, dem dorsomedialen und lateralen Hypothalamus nachgewiesen worden (109). Im lateralen Hypothalamus verringert Leptin die Expression der orexigenen Neuropeptide Melanin-konzentrierendes Hormon (MCH) (110) und Orexin (111). Im ventromedialen Hypothalamus wirkt Leptin auf Steroidogener Faktor 1 (SF-1), der zur Verhinderung von Adipositas beiträgt (112). Dodd et al. bewiesen in einer Studie, dass Leptin und Insulin über POMC-Neuronen des Hypothalamus die Umwandlung von weißem in braunes Fettgewebe fördern und somit den Energieverbrauch steigern (113). Die Leptin-Sensitivität von POMC-Neuronen im Hirnstamm betreffend die Thermoregulation kann durch GLUT-2 vermitteltes Glukose-Erkennung erhöht werden (114). Weiters tragen die LepR-exprimierenden Neuronen im NTS zum Sättigungsgefühl bei (115) und niedrige Leptin-Spiegel wirken auf den Glukosehaushalt, indem sie die glykämische Gegenregulation bei Hypoglykämie verstärken (116).

Gao et al. konnten LepR auch in Mikroglia nachweisen und zeigten, dass Mikroglia LepR

Knock-out-Mäuse höheres Körpergewicht und Hyperphagie aufweisen, womit die Rolle von Mikroglia bei der Energie-Homöostase impliziert wird (117).

1.6.2 Leptin und Reproduktion

Mäuse mit homozygoten Funktionsverlustmutationen im OB-Gen (*ob/ob*) sind adipös, haben eine höhere Nahrungsaufnahme und sind steril (118). Durch die Gabe von Leptin konnte die Fertilität in weiblichen Mäusen wiederhergestellt werden, sowie eine Gewichtsreduktion erzielt werden (118). Aufgrund der Rolle von Leptin bei der Reproduktion wurden die möglichen neuronalen Zielorte von Leptin gesucht. Louis et al. zeigten in Maus- und Schafmodellen, dass weder in GnRH-Neuronen noch in Kisspeptin-Neuronen des AVPV der Leptin-Rezeptor (*LepRb*) exprimiert wird (119). Auch in Kisspeptin-Neuronen des ARC wurde nur in wenigen der Neuronen *LepRb* nachgewiesen (119). Dies weist darauf hin, dass Leptin nicht direkt auf diese Neuronen wirkt. Donato et al. generierten Mäuse, deren *LepRb* in Kisspeptin-Neuronen ausgelöscht wurden. Hier zeigte sich keine Auswirkung auf die Fertilität und den Beginn der Pubertät (120). In derselben Studie wurde die Auswirkung von Leptin auf den Nucleus preammillaris ventralis (PMV) untersucht. In *ob/ob*-Mäusen mit PMV-Läsionen konnte eine Leptin-Gabe nicht die typische LH-Erhöhung auslösen (120). Außerdem wurde in *LepRb*-Knock-out-Mäusen mit Wiedereinführung von *LepRb* im PMV die GnRH-Ausschüttung des Hypothalamus wieder normalisiert, die Fertilität verbessert und der Pubertätsbeginn induziert (120). Fasern der *LepRb* exprimierenden Neuronen des PMV ziehen bei Mäusen zu Kisspeptin-Neuronen des AVPVs und GnRH-Neuronen der Eminentia mediana (120). Dies zeigt, dass der PMV bei der Leptin-vermittelten Reproduktion eine wichtige Rolle spielt. Diese Neuronen des PMV exprimieren Glutamat als exzitatorischen Neurotransmitter (120). Auch viele nitrege Neuronen konnten im PMV nachgewiesen werden, die durch Leptin stimuliert werden konnten. Durch Injektion von Stickoxid (NO)-Spendern oder Leptin in den PMV konnte eine Kisspeptin mRNA-Expression im ARC erzielt werden. Wurde die NO-Synthese blockiert, so wurde auch der Effekt von Leptin auf die Kisspeptin-Expression im ARC gehemmt (121). Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP), ein Neuromodulator, der ebenfalls in *LepRb*-exprimierenden Neuronen des PMV vorkommt, wurde untersucht. Die Ablation von PACAP in den *LepRb*-exprimierenden Neuronen führte in Mäusen zum verspäteten Einsetzen der Pubertät, verringerter LH-Sekretion und einer erniedrigten Anzahl an Jungen im Vergleich zur Kontrollgruppe (122). Diese PACAP-Knock-out Mäuse zeigten bei der Gabe von Kisspeptin einen Anstieg des LHs, wodurch bewiesen wurde, dass die GnRH-Neuronen intakt waren und

die Dysfunktion auf der Ebene der Kisspeptin-Neuronen lag (122). Durch die Gabe von Leptin nach einer Nacht Fasten wurde unerwarteterweise die LH-Sekretion in PACAP-Knock-out-Mäusen gefördert, was nahelegt, dass PACAP zwar für die normale reproduktive Funktion wichtig ist, aber nicht für die Leptin-vermittelte Signale (122). Zuure et al. führten Experimente an LepRb-exprimierenden Gamma-Amino-Buttersäure-Neuronen (GABA) Knock-out-Mäusen durch und entdeckten verminderte Fertilität, ein verspätetes Einsetzen der Pubertät und einen verminderten präovulatorischen LH-Anstieg (123). Da es GABAerge Agouti-ähnliches Protein/Neuropeptid Y-Neuronen (AgRP/NPY) Populationen im ARC gibt (124), gehen Zuure et al. davon aus, dass auch diese Neuronen eine Rolle in der Leptin-vermittelten Reproduktion spielen (123). Dies wurde durch Egan et al. bewiesen, die selektiv AgRP-Neuronen in Mäusen ausschalteten und somit eine Verzögerung des Pubertätsbeginns induzieren konnten (125). Durch die Wiedereinführung von LepR nur in AgRP-Neuronen bei LepR-Null-Mäusen konnte die Fertilität und der Pubertätsbeginn wieder hergestellt werden (125). Padilla et al. zeigten, dass die chemogenetische Aktivierung von AgRP-Neuronen zur Inhibierung von Kisspeptin-Neuronen im ARC und AVPV in Mäusen führte, wodurch es zur verminderten Fertilität kam und somit AgRP eine hemmende Wirkung auf die Reproduktion in Hungerzeiten hat (126).

1.6.3 Leptinresistenz

Messungen der Serum-Leptin-Spiegel bei Menschen zeigt, dass der Leptin-Spiegel bei adipösen Menschen proportional zum Körperfettanteil erhöht ist im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden und Probandinnen (105). Diese Beobachtung der erhöhten Leptin-Werte ohne den gewichtsreduzierenden Effekt von Leptin lässt auf eine verminderte Wirkung von Leptin schließen.

Durch weitere Forschung konnten die verschiedenen Mechanismen der Leptinresistenz gezeigt werden. Diese entsteht durch den eingeschränkten Transport von Leptin durch die Blut-Hirn-Schranke (127), die verminderte Expression von LepRb (128) oder durch Fehler in der Leptin-vermittelten Signal-Kaskade (129). Bei übergewichtigen Probanden und Probandinnen wurde eine höhere exogene Leptin-Dosis benötigt, um eine Gewichtsabnahme zu erzielen (130). Adipöse Mäuse mit Mutationen im Agouti-Gen zeigten eine Resistenz gegenüber der anorexigenen und gewichtsreduzierenden Wirkung von Leptin (131). Aizawa-Abe et al. konnten bei übergewichtigen, hyperleptinämischen, Agouti-mutierten Mäusen einen Leptin-vermittelten Blutdruckanstieg feststellen ohne die oben beschriebene Wirkung von Leptin auf

die Nahrungsaufnahme und die Gewichtsreduktion (132). Dies weist darauf hin, dass es eine selektive Leptinresistenz gibt.

1.7 Adiponectin

Adiponectin ist ein Hormon, das von Adipozyten sezerniert wird. Es hat Einfluss auf den Metabolismus und die Reproduktion. Seine verschiedenen Wirkungsweisen beeinflussen die Leber (133), die Nieren (134), das Pankreas (135), die Blutgefäße (136), das Gehirn (137), die Knochen (138) und die Muskulatur (139).

Adiponectin senkt die Gluconeogenese (140) und die Glykogenolyse (141) und fördert die Aufnahme von Glukose in Skelettmuskelzellen und die Leber (142). Ebenfalls steigert es die Fettsäure-Oxidation (142). In Studien konnte der Insulinsensitivitätssteigernde (133), anti-atherosklerotische (143) und anti-inflammatorische (143) Effekt gezeigt werden.

Aufgrund der erniedrigten Adiponectin-Spiegel bei PCOS (38) wird in diesem Kapitel die neuroendokrinologische Physiologie von Adiponectin bezüglich Stoffwechsel und Reproduktion näher erläutert.

1.7.1 Adiponectin und Metabolismus

Abgrall et al. wiesen die Expression von Adiponectin mRNA und dessen Rezeptoren, Adiponectin-Rezeptor 1 und Adiponectin-Rezeptor 2, in Zellen des mediobasalen Hypothalamus im Mausmodell nach (144). Ebenfalls zeigten sie, dass die Adiponectin-Expression bei Insulinresistenz im Hypothalamus verringert ist (144). Koch et al. führten eine intrazerebroventrikuläre Adiponectin-Injektion bei Mäusen mit Leptin-Defizit und bei Mäusen, die einer Diät mit hohem Fettanteil zugeführt wurden, durch und konnten eine verbesserte Glukosetoleranz 60 Minuten nach der Injektion feststellen (145). Über den Adiponectin-Rezeptor 1 des ARC konnte Adiponectin die Nahrungsaufnahme bei Mäusen erhöhen und deren Energieverbrauch senken (146). Dieser Anstieg des Adiponectin und Adiponectin-Rezeptor 1 wurde vor allem durch Fasten induziert (146).

1.7.2 Adiponectin und Reproduktion

Kos et al. wiesen Adiponectin-Rezeptor 1 im anterioren und posterioren Hypothalamus nach, sowie Adiponectin-Rezeptor 2 im Nucleus paraventricularis von Menschen (147). Ebenfalls

konnten sie Adiponectin im Liquor detektieren, wobei der Liquor-Adiponectin-Spiegel tausendfach niedriger war als im Serum (147). In vitro konnte Adiponectin die GnRH-Sekretion inhibieren (148), sowie die Gentranskription von Kisspeptin 1 (149). Humane Hypophysen zeigten Adiponectin-, Adiponectin-Rezeptor 1- und Adiponectin-Rezeptor 2-Expression in GH-, FSH-, LH- und Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Zellen der Pars distalis (150). Die Pars tuberalis wies nur eine Adiponectin-Expression in FSH-, LH- und TSH-Zellen auf und keine Rezeptor-Expression (150). Adiponectin-Rezeptor 1 wurde weiters auch im lateralen Hypothalamus und dem Nucleus basalis Meynert detektiert (150). Rodriguez-Pacheco et al. zeigten in Zellkulturen von Ratten Hypophysen, dass Adiponectin die basale und GnRH-vermittelte LH-Sekretion bei Kurzzeitexposition und die Growth Hormone-Sekretion inhibiert (151). Allerdings zeigte die Langzeitgabe keinen Effekt auf LH (151). Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) wurde durch Adiponectin stimuliert (152). Kiezun et al. konnten Adiponectin mRNA und Proteinexpression sowohl in der Adeno- als auch in der Neurohypophyse bei Schweinen nachweisen (153). In vitro erhöhte Adiponectin die basale FSH-Sekretion aber nicht die basale LH-Sekretion (153). Die GnRH- und/oder Insulin-stimulierte Freisetzung von FSH und LH variierte je nach Zyklusphase und Adiponectin-Dosis (153). Hypophysen-Zellkulturen zeigten eine GnRH-induzierte Senkung von Adiponectin mRNA aber keine Senkung der Rezeptoren bei männlichen Ratten (154).

Wang et al. untersuchten Adiponectin und Kisspeptin bei fastenden Schafen. Nach zweimonatiger Nahrungsrestriktion wiesen präpubertäre Schafe eine höhere Serum-Adiponectin-Konzentration auf, sowie erhöhte Adiponectin-Rezeptor 1- und Adiponectin-Rezeptor 2- mRNA-Expression im Hypothalamus, der Hypophyse und den Ovarien (155). Kisspeptin, sein Rezeptor und GnRH waren im Hypothalamus erniedrigt (155). Diese Studien zeigen, dass Metabolismus und Reproduktion eng verknüpft sind und Adiponectin eine modulierende Rolle spielt.

1.8 Neuroendokrinologie des PCOS

Probandinnen mit anovulatorischem PCOS wiesen im Vergleich zu Probandinnen ohne PCOS eine erhöhte Serum-LH-Konzentration und eine erhöhte LH:FSH-Ratio auf (29). Ebenfalls konnte eine erhöhte LH-Puls-Frequenz gezeigt werden, die unabhängig vom Körpergewicht auftrat und somit in normalgewichtigen als auch übergewichtigen Frauen mit PCOS eine Rolle in der Pathophysiologie spielt (29). In Mausmodellen konnte beobachtet werden, dass die LH-Sekretion durch eine hohe GnRH-Puls-Frequenz gefördert wurde und die FSH-Sekretion durch

eine langsamere GnRH-Puls-Frequenz zustande kam (156). Durch diese Beobachtung und die erhöhte LH:FSH-Ratio bei Frauen mit PCOS lässt sich auf eine erhöhte GnRH-Puls-Frequenz schließen.

Auch das negative steroidale Feedback durch Progesteron ist bei PCOS beeinträchtigt. Pastor et al. zeigten, dass bei Probandinnen ohne PCOS niedrigere Dosen von Progesteron die GnRH-Ausschüttung reduzieren konnten als bei Frauen mit PCOS (157). Pielecka et al. zeigten im Mausmodell, dass die GnRH-Puls-Frequenz durch die Behandlung mit Östradiol und DHT erhöht war (158). Die Applikation von Progesteron konnte diese Frequenz-Erhöhung nicht vermindern und zeigte damit, dass Androgene das negative Feedback von Progesteron verhindern (158). Flutamid, ein Anti-Androgen, konnte bei Frauen mit PCOS die Sensibilität des GnRH-Puls-Generators gegenüber dem negativen Feedback von Östradiol und Progesteron wiederherstellen (159).

Durch LH wird in den Thekazellen der Ovarien die Androgen-Produktion physiologisch induziert (31) und FSH fördert die Umwandlung von Androgenen in Östrogene in den Granulosa-Zellen (32). Die erhöhte LH:FSH-Ratio und das verminderte negative Feedback bei PCOS trägt zur vermehrten Androgen-Produktion in den Ovarien bei.

1.8.1 Kisspeptin

Aufgrund der gesteigerten LH-Puls-Frequenz wurde Kisspeptin im Zusammenhang mit PCOS genauer untersucht, da, wie in der Einleitung beschrieben, Kisspeptin als wichtiger Neurotransmitter im GnRH-Puls-Generator fungiert.

Messung der Serum-Kisspeptin-Spiegel bei Frauen mit PCOS zeigten verschiedene Ergebnisse. Panidis et al. entdeckten überraschenderweise eine signifikante Verminderung der Kisspeptin-Werte bei Frauen mit PCOS mit einem BMI >25 kg/m² im Vergleich zu Personen mit BMI <25 kg/m² und Personen ohne PCOS (160). Weiters zeigte sich bei den Frauen mit PCOS eine negative Korrelation zwischen den Kisspeptin-Werten und Insulin-Resistenz bzw. freien Androgen-Leveln (160).

In einer Studie, die in Saudi-Arabien an nicht-übergewichtigen Frauen mit PCOS und ohne PCOS durchgeführt wurde, zeigte sich keine signifikante Abweichung der Kisspeptin-Level zwischen den beiden Gruppen (161). Katulski et al. zeigten in einer weiteren Studie, dass oligomenorrhöische Frauen mit PCOS einen signifikant erhöhten Kisspeptin-Wert aufweisen im Gegensatz zu eumenorrhöischen Frauen mit PCOS (162).

Akad et al. beschrieben erhöhte Kisspeptin-Level bei subfertilen Frauen mit PCOS (163). Zwei Meta-Analysen, die beide 2021 publiziert wurden, ergaben, dass Frauen mit PCOS signifikant höhere Kisspeptin-Werte aufweisen als die Vergleichsgruppen (164,165).

Diese Daten weisen darauf hin, dass nicht alle Subgruppen des PCOS erhöhte Kisspeptin-Level aufweisen.

Esparza et al. zeigten bei Letrozol-behandelten Mäusen, dass Kiss1-Zellen, sowie deren Kiss1-mRNA im Vergleich zu der Kontrollgruppe erhöht sind (166). Ebenfalls konnte eine höhere Anzahl an Tac2-Zellen mit erhöhter Tac2-mRNA und eine erhöhte Anzahl an Prodynorphin-Zellen (Pdyn) mit erhöhter Pdyn-mRNA nachgewiesen werden (166). Auch eine gesteigerte Aktivität der Kiss1-Neuronen konnte bestätigt werden (166). Diese Ergebnisse bekräftigen die Hypothese von hyperaktiven KNDy-Neuronen als Ursache für erhöhte LH-Werte bei PCOS. Im Gegensatz dazu behandelten Brown et al. Ratten postnatal mit DHT (167). Nach 26 Tagen und 60 Tagen wurden die Ratten seziiert. Die Gruppe, die 26 Tage mit DHT behandelt wurde, zeigte eine deutliche Reduktion von Kisspeptin im Hypothalamus (167). Bei den Ratten, die 60 Tage mit DHT behandelt wurden, gab es keinen Unterschied der Kiss1-mRNA im Hypothalamus im Vergleich zur Kontrollgruppe (167). Osuka et al. verglichen zwei verschiedene Rattenmodelle. Einerseits Ratten, die pränatal mit DHT behandelt wurden und Ratten, denen postnatal DHT appliziert wurde. Die Ratten, die postnatal behandelt wurden, waren übergewichtig und hatten ovulatorische Störungen, aber normale LH- und Kisspeptin-Spiegel (168). Im Vergleich dazu zeigten die pränatal behandelten Ratten einen schlanken Phänotyp mit irregulären Zyklen, erhöhtem LH, erhöhtem Kisspeptin und erhöhtem NKB im ARC (168).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die unterschiedliche Kisspeptin-Expression durch die verschiedenen PCOS-Tiermodelle zustande kommt. Außerdem wird deutlich, dass der Zeitpunkt der Androgen-Exposition essenziell für die Entwicklung der verschiedenen Phänotypen von PCOS ist.

1.8.2 Neurokinin B

Wie in dem Kapitel Kisspeptin bereits erwähnt, konnten Esparza et al. zeigen, dass bei Letrozol-behandelten Mäusen die Tac2-Expression im ARC deutlich erhöht war, im Vergleich zur Kontrollgruppe (166). Ebenfalls konnte eine erhöhte Anzahl an Tac2-Zellen nachgewiesen werden (166).

In einer doppelblind, Placebo-kontrollierten Phase 2-Studie wurde der Effekt von dem NK3-Antagonisten AZD4901 auf die LH- und Testosteron-Spiegel bei 65 Frauen mit PCOS mit Hyperandrogenämie und polyzystischen Ovarien getestet. Dabei wurde den Probandinnen randomisiert 20, 40, 80mg/d oder ein Placebo für 28 Tage verabreicht. Probandinnen, die 80mg/d AZD4901 erhielten, hatten nach 7 Tagen eine um 52% verringerte LH-AUC, als die Placebo-Gruppe (169). Die niedrigeren Dosierungen zeigten keine signifikanten Änderungen verglichen mit der Placebo-Gruppe (169). Ebenfalls konnte in der 80mg/d AZD4901-Gruppe nach 7 Tagen eine signifikante Senkung des totalen und freien Testosterons beobachtet werden (169). Die LH-Puls-Frequenz nahm um 3,55 Pulse pro 8 Stunden ab und die basale LH-Sekretion zeigte einen Rückgang von 78,8% (169). Diese signifikanten Änderungen blieben allerdings nur bei den Studienteilnehmerinnen, die während dieser Periode nicht ovulierten, bis zu Tag 28 erhalten (169). Aufgrund dieser Ergebnisse werden NK3-Antagonisten als neue Behandlungsmöglichkeit für anovulatorische Frauen mit PCOS interessant. Fraser et al. verglichen in einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie den NK3-Antagonist Fezolinetant in einer Dosierung von 60 oder 180mg/d mit einem Placebo bei 73 Frauen mit PCOS über einen Zeitraum von 12 Wochen. Fezolinetant 60mg führte zu einer signifikanten Senkung des totalen Testosterons in Woche 3 und 12, wohingegen Fezolinetant 180mg in allen 12 Wochen eine signifikante Reduktion erzielte (170). Fezolinetant 60mg und 180mg senkten LH in einem größeren Ausmaß als FSH und verringerte so die LH:FSH-Ratio (170). Es wurden keine signifikanten Änderungen der Estradiol- und Progesteron-Spiegel durch Fezolinetant 60mg und 180mg im Vergleich zum Placebo gemessen (170). Auch eine Regulierung des Menstruationszyklus wurde durch Fezolinetant nicht erreicht (170). Ebenfalls kam es zu keinen signifikanten Änderungen des SHBG, des Leptins, des Prolaktins und der Hormone der Hypophysen-Nebennieren-Achse (170). In der Kohorte, die 180mg Fezolinetant verabreicht bekam, wurde eine Erniedrigung des AMH-Spiegels gemessen, die allerdings statistisch nicht signifikant war (170). Auch das gesamte Ovar-Volumen zeigte eine Abnahme ohne statistische Signifikanz (170). Diese beiden Parameter könnten bei längerer Behandlungsdauer signifikant werden und sind deshalb interessant für weiter Studien (170). Diese Studien zeigen die Auswirkungen von NK3-Antagonisten auf die LH:FSH-Ratio und die Androgene.

In Mausmodellen wurden Veränderungen der metabolischen Parameter durch NK3-Antagonisten untersucht. Zhang et al. untersuchten die metabolische Wirkung von NK3-Antagonisten im Mausmodell, in dem metabolische PCOS-Komponenten durch eine hochkalorische Diät und dauernde Lichtexposition induziert wurden (171). Die Mäuse wurden

zehn Wochen mit NK3-Antagonisten behandelt und zeigten im Vergleich zu der Kontrollgruppe ein geringeres Körpergewicht, verringertes viszerales, subkutanes und totales Fett und ein verringertes Adipozytenvolumen (171). Ebenfalls kam es bei den mit NK3-Antagonisten behandelten Mäusen zu einer Verbesserung des Lipid- und Glukosemetabolismus (171). Durch diese Studie konnte der positive Effekt von NK3-Antagonisten auf metabolische Symptome nachgewiesen werden, was die Behandlung durch NK3-Antagonisten für die weitere PCOS-Forschung und darüber hinaus interessant machen.

2 Methoden

2.1 PCOS-Kohorte

Für die Leptin- und Adiponectin-Messungen wurden Blutproben von 188 Frauen im Alter von 18-45 Jahren, die im Zeitraum von 2007-2022 abgenommen wurden, herangezogen. Alle untersuchten Frauen sind Teil der „PCOS-Kohorte“ (EK-Nummer 18-066 ex 06/07) an der Endokrinologie-Ambulanz der Univ. Klinik für Innere Medizin, Klin. Abt. für Endokrinologie und Diabetologie.

PCOS wurde anhand von mindestens zwei der drei Rotterdam Kriterien diagnostiziert.

Klinische Hyperandrogenämie wurde durch die Präsentation von Hirsutismus (modifizierte Ferriman-Gallwey Score > 4), Akne, Alopezie und/oder Seborrhö definiert. Die biochemische Hyperandrogenämie wurde diagnostiziert bei erhöhtem totalem Testosteron (TT $> 0,77$ ng/mL), freiem Testosteron (fTesto $> 3,18$ pg/mL), Androstendion (ASD $> 3,2$ ng/mL) und/oder Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS $> 2,75$ ng/mL). Oligomenorrhö wurde durch eine mittlere Zyklusdauer von > 35 oder < 25 Tagen über die letzten 12 Monate definiert oder eine einzelne Zykluslänge > 90 Tagen. Die polyzystische Ovarien-Morphologie wurde durch transvaginalen Ultraschall festgestellt.

Zusätzlich wurde bei allen Frauen mit Hyperandrogenämie andere Ursachen, wie Cushing-Syndrom, kongenitale adrenale Hyperplasie, Hyperprolaktinämie oder Androgenproduzierende Tumore, ausgeschlossen.

Die Probandinnen wurden anschließend den PCOS Phänotypen A-D zugeordnet.

Die Blutproben entstammen der Biodatenbank der Medizinischen Universität Graz. Ein angenommener Ethikantrag (EC 18-066 ex 06-07) der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz lag bereits für diese Kohorte vor und musste deshalb nicht erneut eingereicht werden.

2.2 Labormessungen

Adiponectin:

Für die Messung von Adiponectin wurde ein Human Adiponectin ELISA der Firma BioVendor, Deutschland verwendet.

Die Proben wurden in Wells inkubiert, die mit rekombiniertem Humanadiponectin und mit Meerrettichperoxidase-konjugierten polyklonalen anti-human Adiponectin-Antikörpern beschichtet waren. Nach dem Waschprozess verblieb das an Meerrettichperoxidase gebundene Adiponectin und reagierte mit der Substratlösung. Die Reaktion wurde durch das Hinzufügen einer sauren Lösung nach 15 Minuten gestoppt. Danach wurde die Absorption der entstandenen gelben Flüssigkeit gemessen, wobei die Adiponectinkonzentration umgekehrt proportional zur Absorption war. Durch das Vergleichen der Ergebnisse mit einer Standardkurve konnte auf die Adiponectinkonzentration geschlossen werden.

Leptin:

Die Leptinmessungen wurden mittels eines Leptin Sandwich ELISAs der Firma DRG, Deutschland durchgeführt.

Die Proben wurden in Wells inkubiert, die mit monoklonalen Leptin-Antikörpern beschichtet waren. Danach erfolgte eine zweite Inkubation mit einem spezifischen biotinylierten Anti-Leptin-Antikörper, wodurch ein Sandwichkomplex gebildet wurde. Durch Waschen wurde das nicht-gebundene Material entfernt. Weiters folgte die Inkubation mit einem Streptavidin-Peroxidase Enzymkomplex. Nach einem weiteren Waschschrift wurde die Substratlösung hinzugefügt und die Farbentwicklung nach 15 Minuten gestoppt. Die Intensität der Farbe war proportional zur Leptinkonzentration.

2.3 Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mittels SPSS, Version 27, durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Auswertungen mit $p < 0,05$ festgelegt.

Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet, wobei Shapiro-Wilk ausschlaggebend war aufgrund höherer Power.

Zuerst wurde die deskriptive Statistik erhoben. Danach wurden die BMI-Gruppen mittels des Mann-Whitney-U-Tests und die Phänotypen mittels des Kruskal-Wallis-Tests verglichen. Schließlich wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet für multiples Testen, um Fehler erster Art vorzubeugen.

Anschließend wurde Adiponectin und Leptin mit dem gesamten (TT) und freien Testosteron (fT), dem Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG), Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), Androstendion, BMI, Waist-to-Hip-Ratio (WHR) und dem Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) unterteilt in Phänotyp A-D mittels Spearman korreliert.

2.4 Literaturzusammenstellung

Bei dieser Arbeit wurde PubMed als Datenbank für die Literaturquellen verwendet. Hierbei wurde nach folgenden Begriffen gesucht: „PCOS“, „PCOS neuroendocrinology“, „PCOS etiology“, „PCOS LH“, „PCOS FSH“, „PCOS GnRH-puls generator“, „PCOS kisspeptin“, „PCOS neurokinin B“, „PCOS dynorphin A“, „PCOS KNDy“, „PCOS GABA“, „PCOS AMH“, „PCOS leptin“, „PCOS adiponectin“, „PCOS insulin“, „Leptin physiology“, „Adiponectin physiology“, „Leptin resistance“, „PCOS LH adipokine“.

3 Ergebnisse

In dieser Arbeit soll die Komplexität des PCOS verdeutlicht und die neusten neuroendokrinen Hintergründe veranschaulicht werden. Da PCOS-Frauen neben reproduktiven Schwierigkeiten auch prädisponiert für das metabolische Syndrom sind, wurden im folgenden Kapitel metabolische Parameter analysiert und korreliert. Aufgrund der Schwierigkeit zentralnervöser Messungen von Neurotransmittern und Hormonen, wurde im peripheren Blut die Leptin- und Adiponectin-Spiegel gemessen und mittels Literatur mit ihrer neuroendokrinen Bedeutung verknüpft.

In der beschriebenen Kohorte fanden sich 188 prämenopausale Frauen mit PCOS zwischen 18 und 45 Jahren. Die Kohorte wurde in die Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) aufgeteilt. Ebenfalls wurde die gesamte Kohorte nach $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ unterteilt.

Die Phänotyp-Gruppen wurden hinsichtlich Adiponectin, Leptin, BMI, WHR, HOMA-IR, TT, fT, SHBG, DHEAS und Androstendion verglichen (siehe Tabelle 1). Die Verteilung von Adiponectin zwischen den Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,06$).

Der Kruskal-Wallis-Test ergab signifikante Unterschiede für Leptin ($p = 0,013$). Beim paarweisen Vergleich konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Phänotyp B und D festgestellt werden ($p = 0,027$). Auch ein signifikanter Unterschied konnte beim BMI zwischen Phänotyp B und D detektiert werden ($p = 0,011$).

Phänotyp A, B und C wurden daraufhin als Hyperandrogenämie-Gruppe zusammengefasst und mit Phänotyp D, der keine Hyperandrogenämie aufweist, verglichen. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich Leptin ($p = 0,204$).

Phänotyp A und D ($p < 0,001$), B und D ($p < 0,001$) und C und D ($p = 0,001$) wiesen signifikante Unterschiede des freien Testosteron-Spiegels auf. Der SHBG-Spiegel unterschied sich signifikant zwischen Phänotyp A und D ($p = 0,018$) und B und D ($p = 0,006$). Der paarweise Vergleich von DHEAS ergab signifikante Unterschiede zwischen Phänotyp A und D ($p = 0,001$), B und D ($p < 0,001$) und C und D ($p < 0,001$). Androstendion zeigte signifikante

Abweichungen zwischen Phänotyp A und D ($p < 0,001$), B und D ($p < 0,001$) und C und D ($p < 0,001$).

WHR, TT und HOMA-IR unterschied sich nicht signifikant zwischen den Phänotypen.

	Alle	Phänotyp A	Phänotyp B	Phänotyp C	Phänotyp D	p
Adiponectin 7,1 - 19,3 $\mu\text{g/ml}$	9,7 \pm 4,2 (1,8 - 26,4)	10,4 \pm 4,7 (1,8 - 26,4)	8,9 \pm 3,5 (3,9 - 18,5)	8,4 \pm 3,3 (3,5 - 19,4)	10,5 \pm 4,6 (4,1 - 24,4)	0,060
Leptin 3,6 - 11,1 ng/ml	14,5 \pm 14,7 (0,8 - 66,0)	13,2 \pm 13,7 (0,8 - 57,5)	21,4 \pm 18,0 (0,9 - 66,0)	11,4 \pm 10,2 (0,9 - 41,6)	10,6 \pm 12,1 (1,3 - 60,9)	0,013
BMI 18,5 - 24,99 kg/m ²	26,76 \pm 7,63 (16,59 - 55,49)	26,89 \pm 8,51 (18,13 - 55,49)	28,79 \pm 7,34 (16,73 - 44,27)	25,93 \pm 6,35 (16,59 - 39,04)	24,38 \pm 6,92 (17,95 - 48,31)	0,017
Waist-To-Hip-Ratio < 0,80	0,85 \pm 0,09 (0,59 - 1,04)	0,84 \pm 0,10 (0,59 - 1,04)	0,87 \pm 0,09 (0,68 - 1,02)	0,86 \pm 0,07 (0,75 - 0,99)	0,82 \pm 0,08 (0,63 - 0,97)	0,274
HOMA-IR	1,40 \pm 1,04 (0,36 - 5,56)	1,36 \pm 1,21 (0,36 - 5,56)	1,51 \pm 1,02 (0,37 - 4,67)	1,44 \pm 0,97 (0,40 - 4,00)	1,30 \pm 0,82 (0,46 - 4,50)	0,504
totales Testosteron 0,14 - 0,77 ng/ml	0,46 \pm 0,18 (0,02 - 1,03)	0,50 \pm 0,22 (0,07 - 1,03)	0,46 \pm 0,13 (0,23 - 0,85)	0,42 \pm 0,13 (0,17 - 0,72)	0,39 \pm 0,17 (0,02 - 0,73)	0,064
freies Testosteron \leq 3,18 pg/ml	2,49 \pm 1,13 (0,47 - 6,33)	2,84 \pm 1,27 (0,47 - 6,33)	2,68 \pm 1,11 (0,81 - 5,66)	2,41 \pm 0,90 (0,67 - 4,34)	1,63 \pm 0,46 (0,83 - 2,40)	< 0,001
SHBG 19 - 117 nmol/l	60,12 \pm 37,12 (11,6 - 200,00)	56,37 \pm 33,60 (11,6 - 191,6)	56,06 \pm 37,54 (13,1 - 200,0)	59,76 \pm 40,19 (15,5 - 171,3)	76,29 \pm 37,80 (30,6 - 174,0)	0,006
DHEAS 0,46 - 2,75 ng/ml	1,91 \pm 0,90 (0,37 - 4,80)	1,89 \pm 0,93 (0,37 - 4,80)	2,17 \pm 0,78 (0,47 - 4,34)	2,32 \pm 0,99 (0,85 - 4,47)	1,25 \pm 0,46 (0,44 - 2,90)	< 0,001
Androstendion 0,3 - 3,5 ng/ml	3,56 \pm 1,49 (0,54 - 10,00)	3,78 \pm 1,45 (0,72 - 10,00)	4,04 \pm 1,59 (0,54 - 7,41)	3,73 \pm 1,61 (0,98 - 8,76)	2,45 \pm 0,55 (1,31 - 3,39)	< 0,001

Tabelle 1: Deskriptive Statistik des gesamten Kollektivs, des Phänotyps A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für Adiponectin, Leptin, BMI, WHR, HOMA-IR, TT, fT, SHBG, DHEAS und Androstendion.

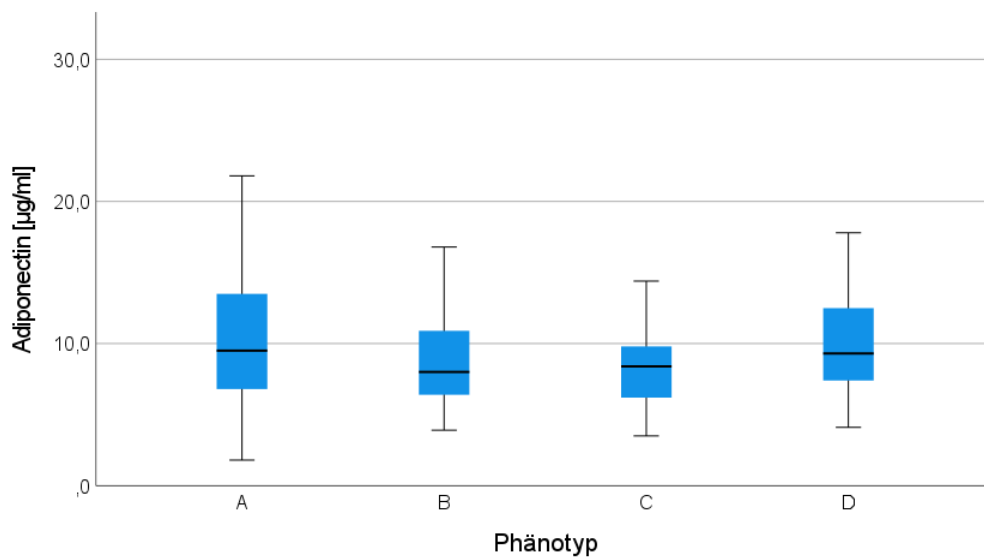


Abbildung 2: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für Adiponectin. Hier zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Gruppen. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$)**

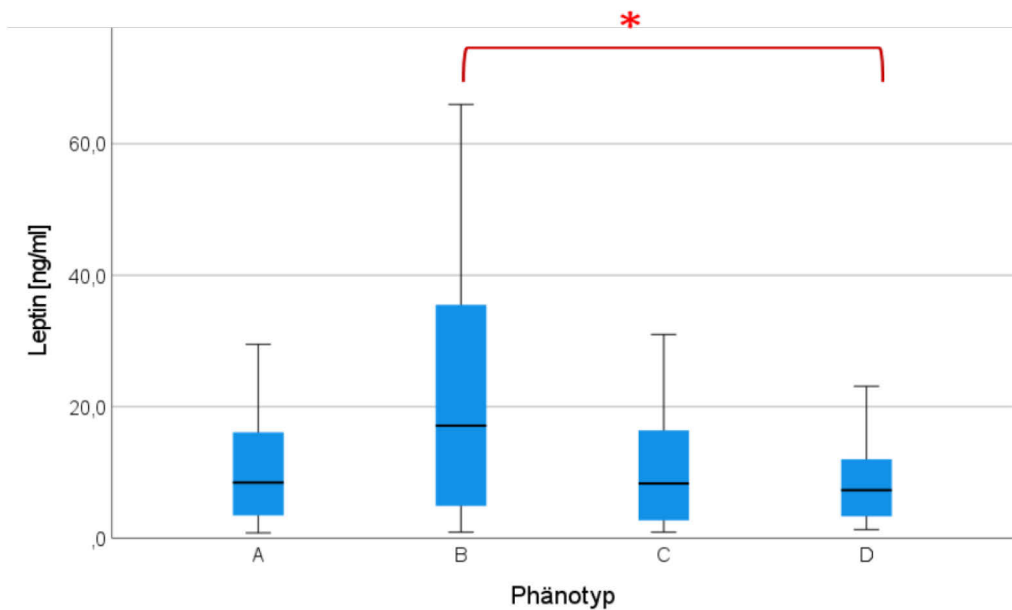


Abbildung 3: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für Leptin. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Phänotyp B und D ($p = 0,027$). Alle anderen sind nicht signifikant. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$)**

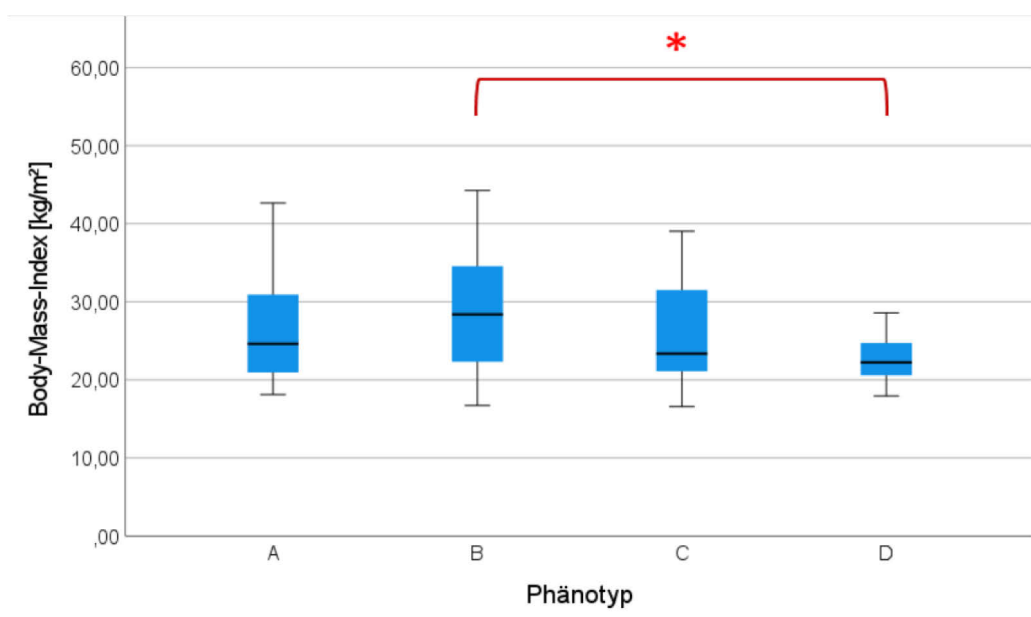


Abbildung 4: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für den BMI. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Phänotyp B und D ($p = 0,011$). Alle anderen sind nicht signifikant. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$)**

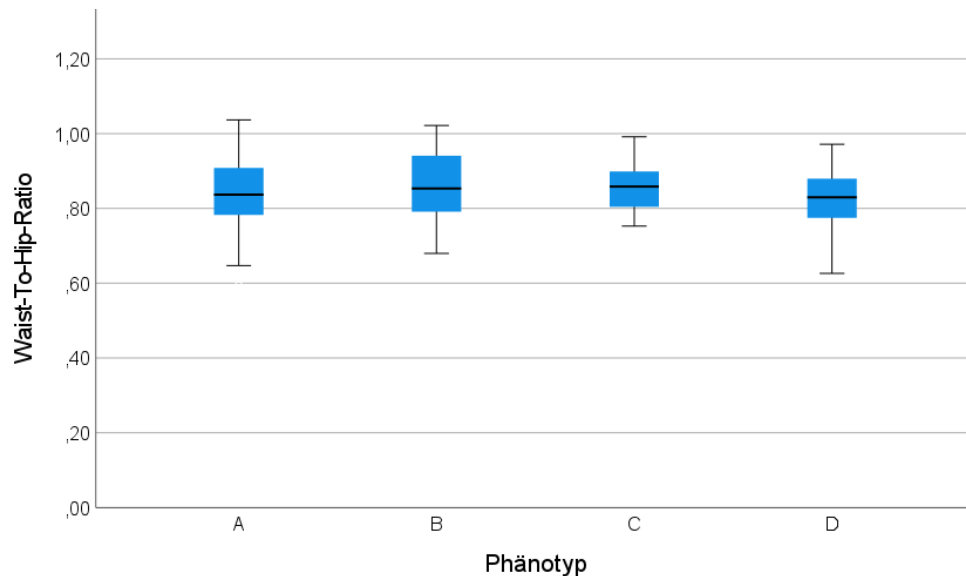


Abbildung 5: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für die WHR. Hier zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$)**

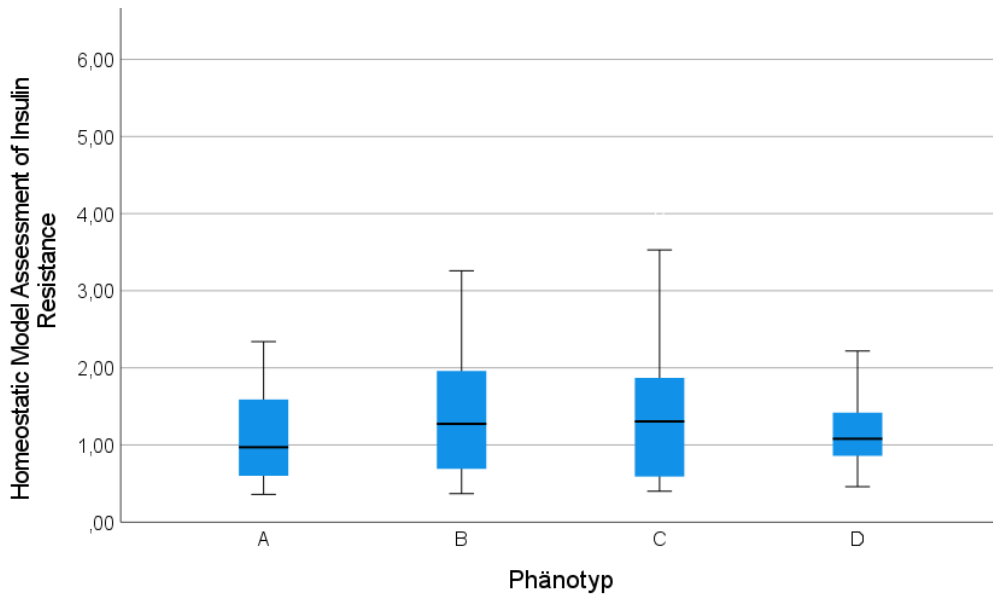


Abbildung 6: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für HOMA-IR. Hier zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$)**

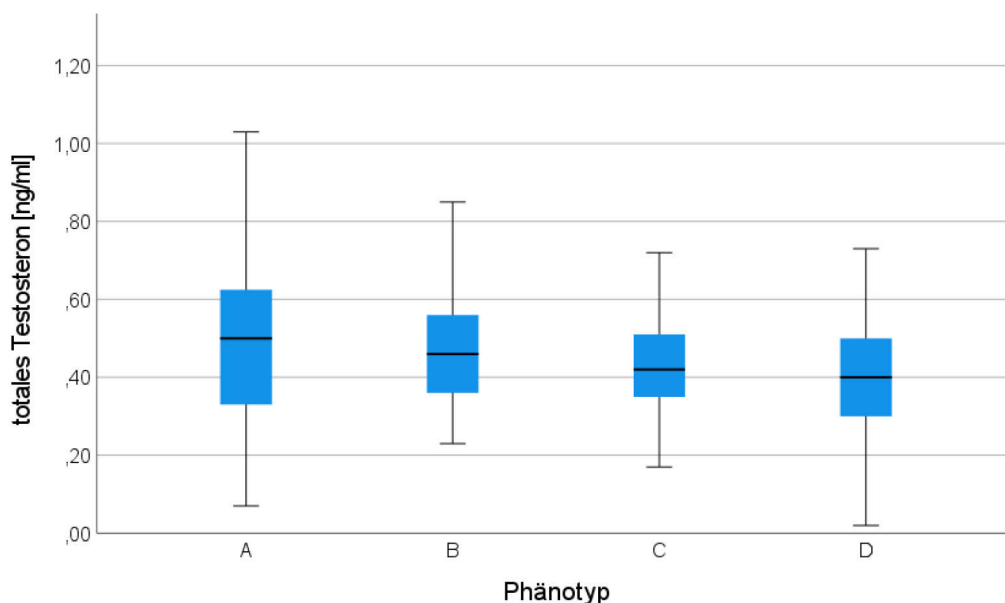


Abbildung 7: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für TT. Hier zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$)**

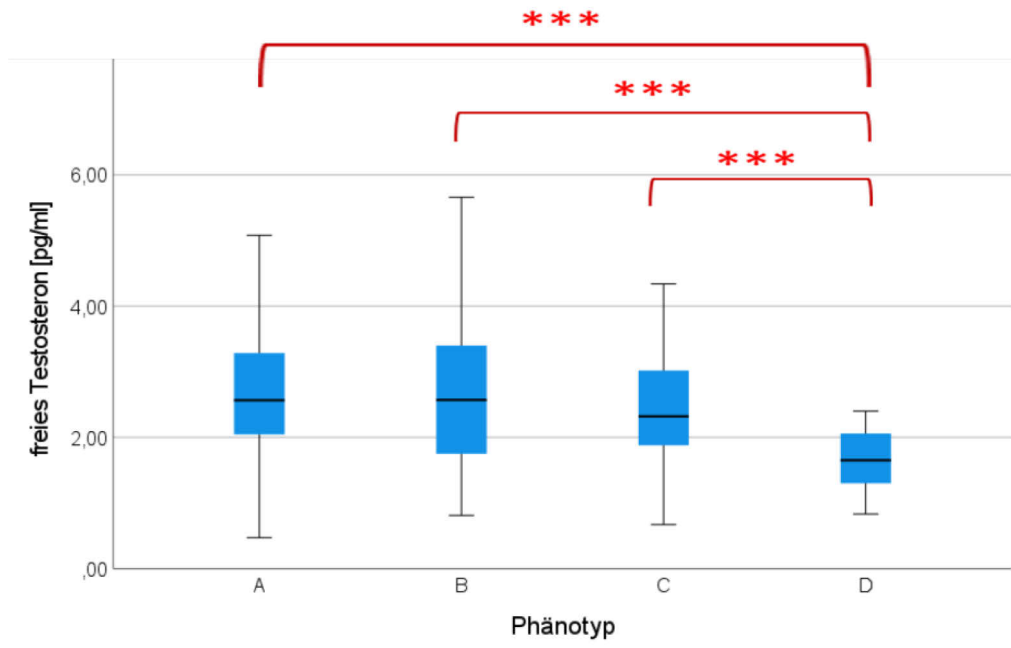


Abbildung 8: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für ft. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Phänotyp A und D ($p < 0,001$), B und D ($p < 0,001$) und C und D ($p = 0,001$). (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$)**

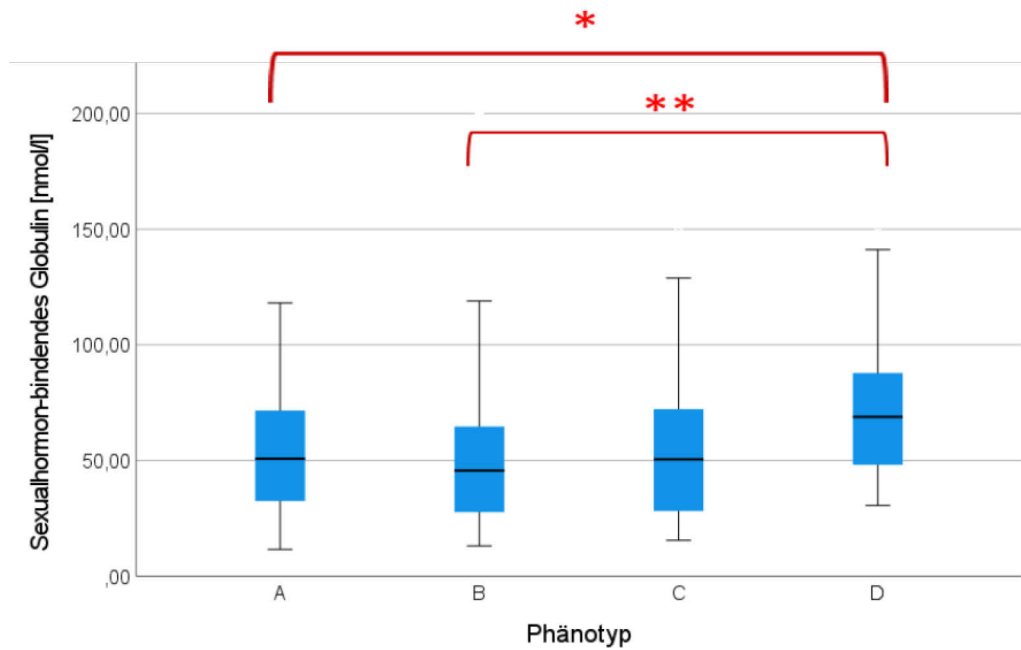


Abbildung 9: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für SHBG. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Phänotyp A und D ($p = 0,018$) und B und D ($p = 0,006$). Die anderen sind nicht signifikant. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$)**

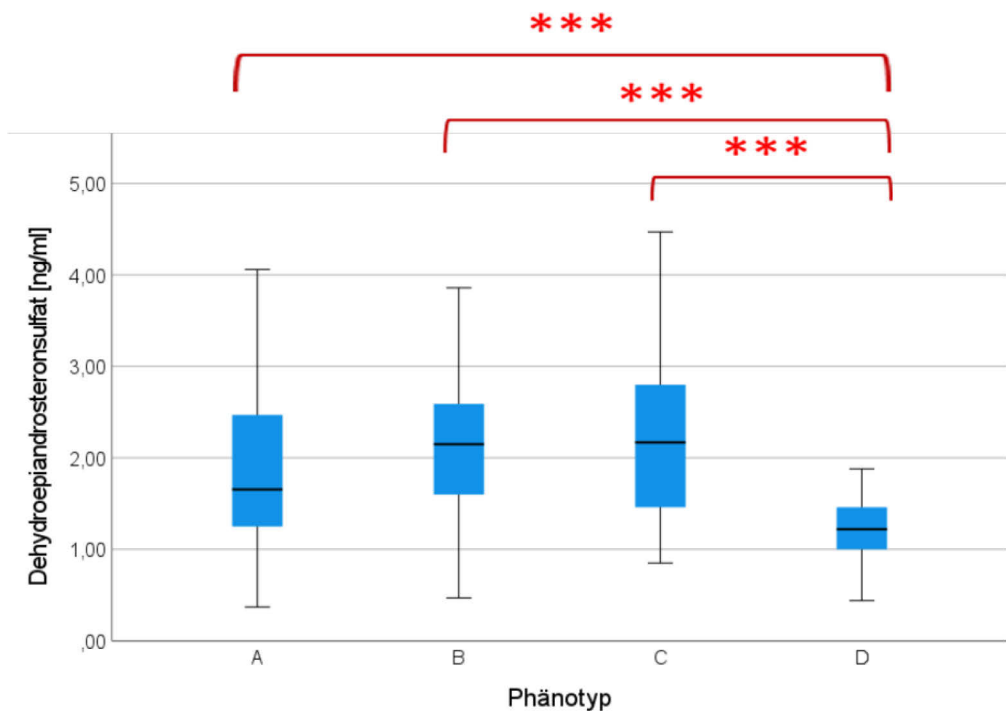


Abbildung 10: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für DHEAS. Hier zeigen sich Unterschiede zwischen Phänotyp A und D ($p = 0,001$), B und D ($p < 0,001$) und C und D ($p < 0,001$). (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$)**

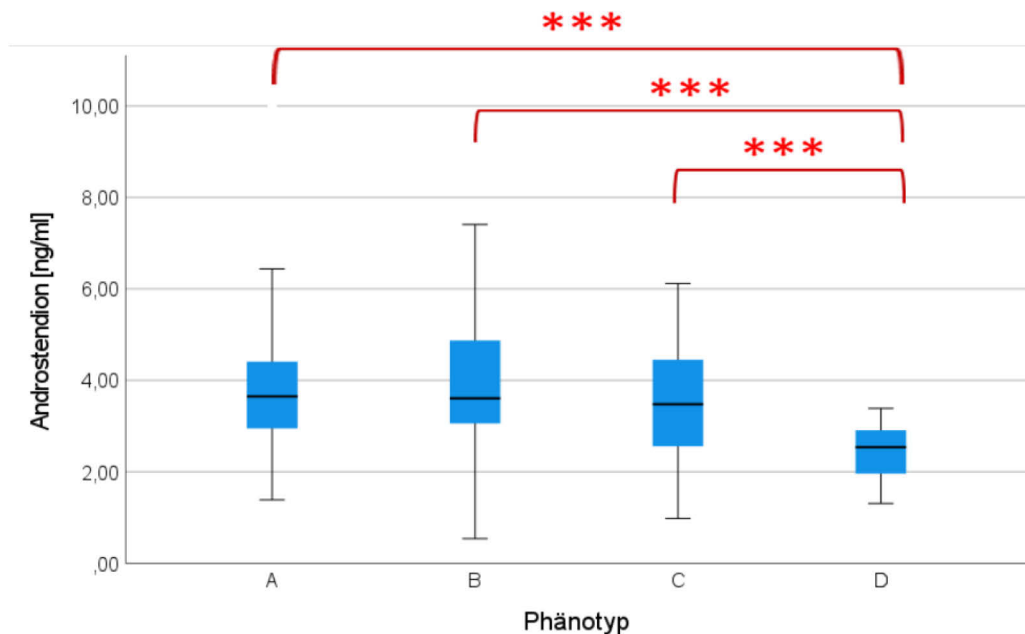


Abbildung 11: Boxplot der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für Androstendion. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Phänotyp A und D ($p < 0,001$), B und D ($p < 0,001$) und C und D ($p < 0,001$). (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$)**

Die BMI-Gruppen BMI < 25 kg/m² und BMI ≥ 25 kg/m² wurden hinsichtlich Adiponectin, Leptin, HOMA-IR, TT, fT, SHBG, DHEAS und Androstendion verglichen (siehe Tabelle 2 und 3).

Es konnten signifikante Unterschiede zwischen BMI < 25 kg/m² und ≥ 25 kg/m² sowohl für Leptin als auch Adiponectin festgestellt werden (p < 0,001, p < 0,001). Ebenfalls unterschieden sich die BMI-Gruppen bezüglich HOMA-IR (p < 0,001).

	BMI < 25 kg/m ²	BMI ≥ 25 kg/m ²	p
Adiponectin 7,1 - 19,3 µg/ml	10,9 ± 4,1 (4,1 - 26,4)	8,0 ± 3,6 (1,8 - 18,1)	< 0,001
Leptin 3,6 - 11,1 ng/ml	6,0 ± 5,2 (0,8 - 31,0)	24,8 ± 15,8 (1,5 - 66,0)	< 0,001
HOMA-IR	0,95 ± 0,61 (0,36 - 4,00)	1,95 ± 1,21 (0,46 - 5,56)	< 0,001

Tabelle 2: deskriptive Statistik der Gruppen BMI < 25 kg/m² und BMI ≥ 25 kg/m² für Adiponectin, Leptin und HOMA-IR

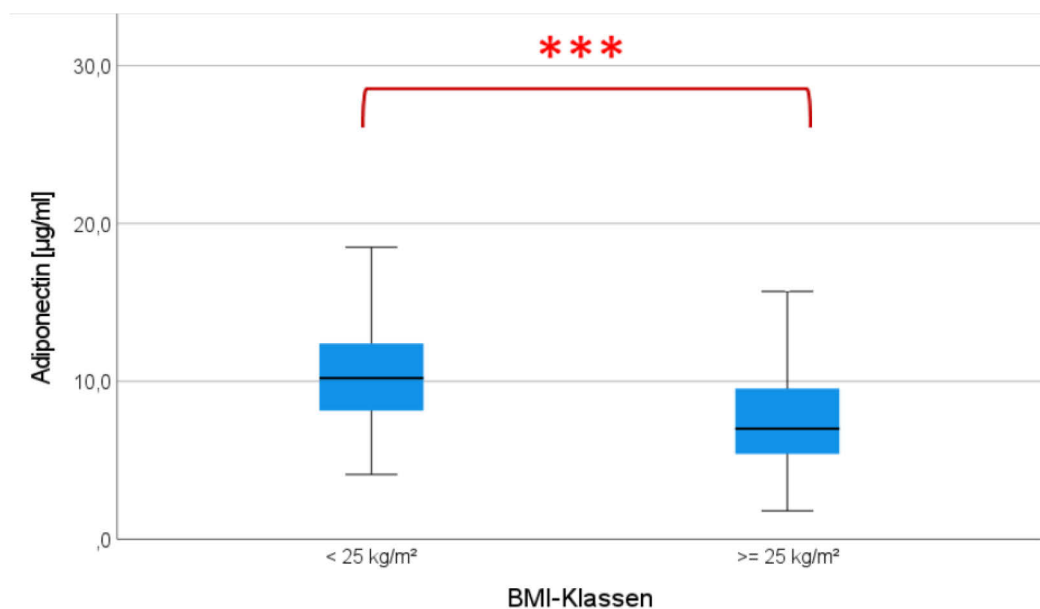


Abbildung 12: Boxplot der BMI-Klassen < 25 kg/m² und ≥ 25 kg/m² für Adiponectin. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied (p < 0,001). (n.s. nicht signifikant, * p < 0,05, ** p < 0,01, * p < 0,001)**

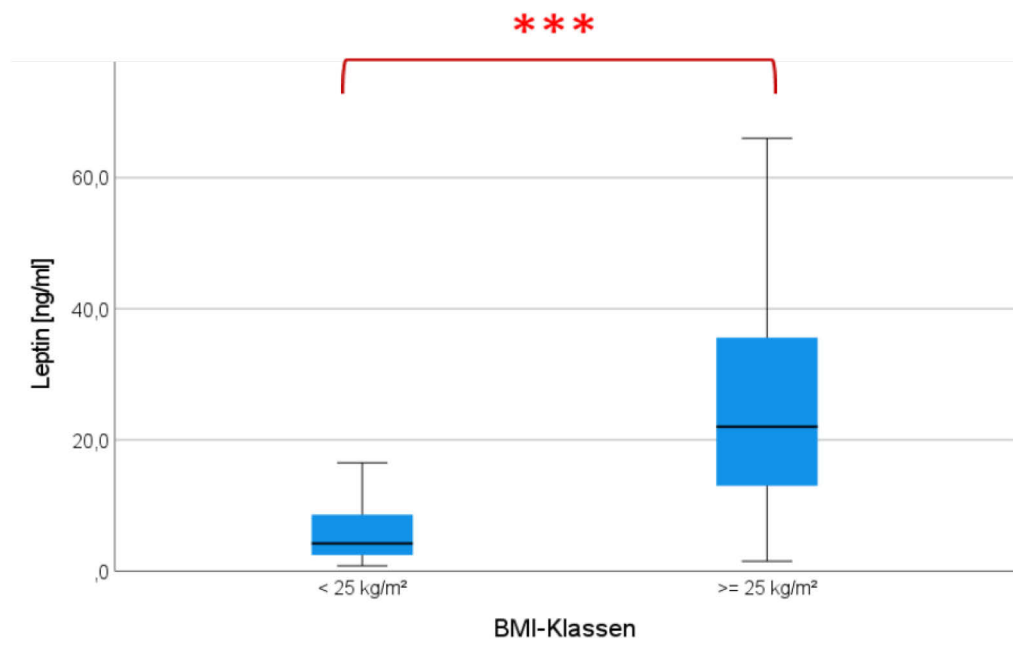


Abbildung 13: Boxplot der BMI-Klassen < 25 kg/m² und ≥ 25 kg/m² für Leptin. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied (p < 0,001). (n.s. nicht signifikant, * p < 0,05, ** p < 0,01, * p < 0,001)**

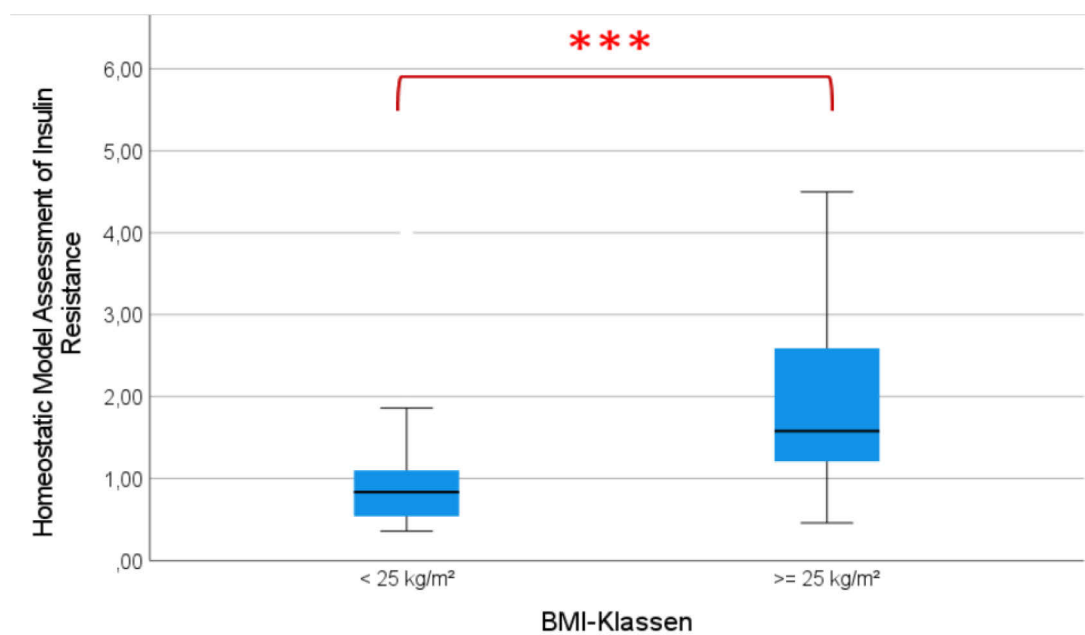


Abbildung 14: Boxplot der BMI-Klassen < 25 kg/m² und ≥ 25 kg/m² für HOMA-IR. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied (p < 0,001). (n.s. nicht signifikant, * p < 0,05, ** p < 0,01, * p < 0,001)**

Bezüglich der Sexualhormone konnten signifikante Unterschiede bei dem SHBG-Spiegel ($p < 0,001$) und dem fT-Spiegel ($p < 0,001$) festgestellt werden.

	BMI < 25 kg/m ²	BMI ≥ 25 kg/m ²	p
totales Testosteron 0,14 - 0,77 ng/ml	0,46 ± 0,19 (0,02 - 0,90)	0,44 ± 0,17 (0,07 - 1,03)	0,409
freies Testosteron ≤ 3,18 pg/ml	2,24 ± 1,00 (0,80 - 6,33)	2,79 ± 1,21 (0,47 - 6,23)	< 0,001
SHBG 19 – 117 nmol/	75,17 ± 36,80 (24,80 - 191,60)	43,05 ± 29,74 (11,60 - 200,00)	< 0,001
DHEAS 0,46 - 2,75 ng/ml	1,92 ± 0,95 (0,37 - 4,47)	1,92 ± 0,83 (0,39 - 4, 80)	0,628
Androstendion 0,3 - 3,5 ng/ml	3,48 ± 1,41 (1,31 - 8,76)	3,69 ± 1,62 (0,54 - 10,00)	0,302

Tabelle 3: deskriptive Statistik der Gruppen BMI < 25 kg/m² und BMI ≥ 25 kg/m² für TT, fT, SHBG, DHEAS und Androstendion

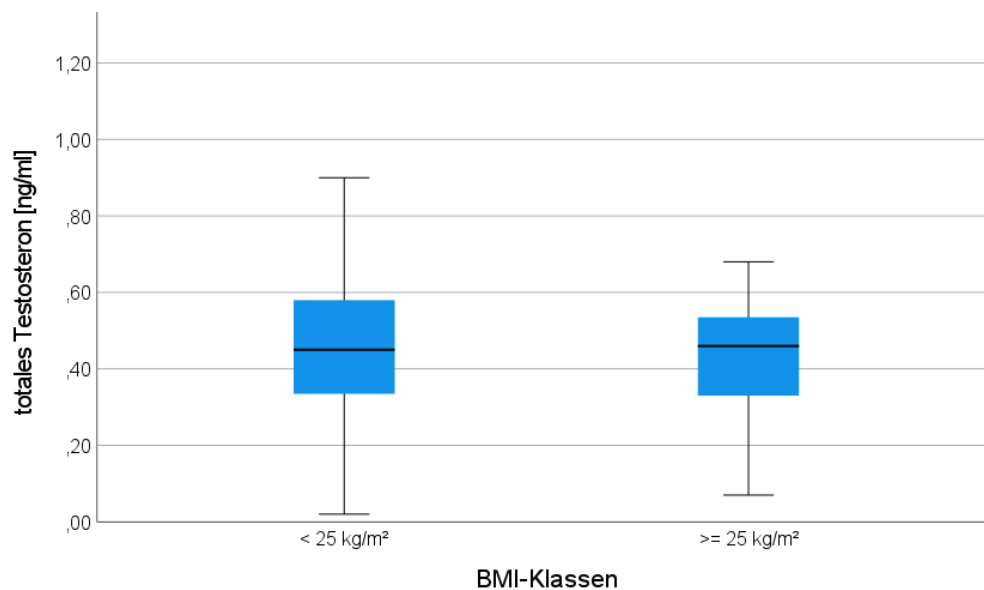


Abbildung 15: Boxplot der BMI-Klassen $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ für TT. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied.
 (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

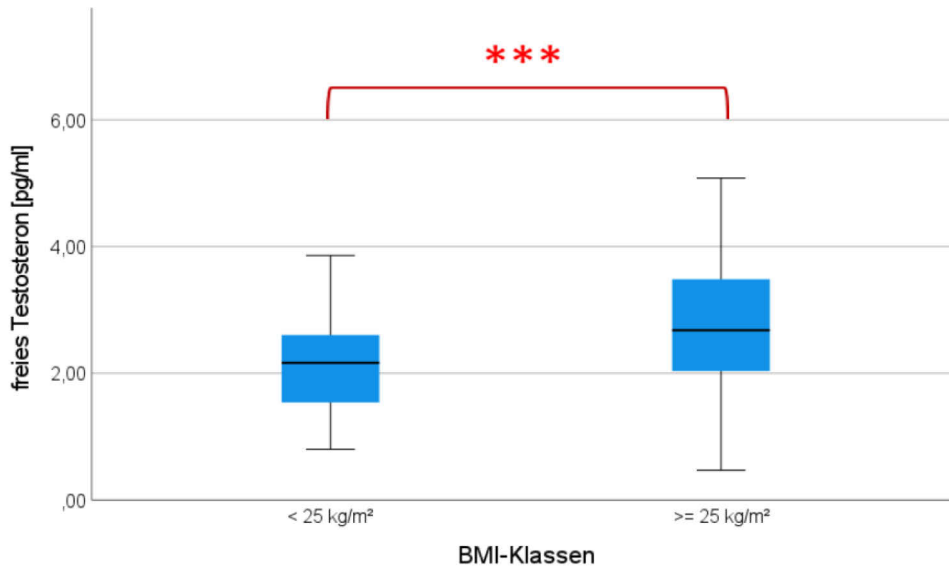


Abbildung 16: Boxplot der BMI-Klassen $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ für fT. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).
 (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

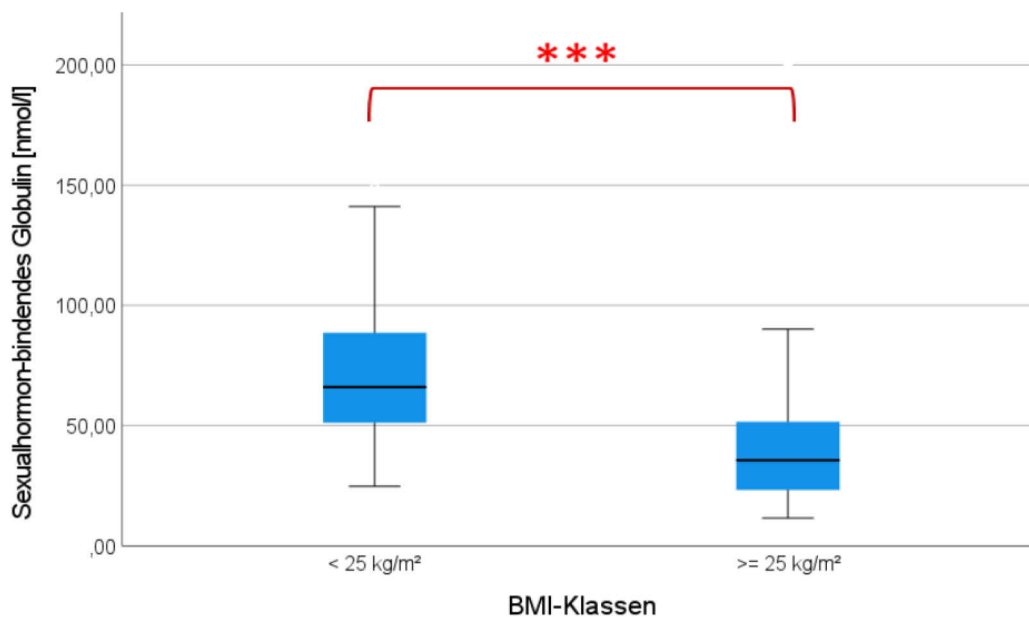


Abbildung 17: Boxplot der BMI-Klassen $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ für SHBG. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$)**

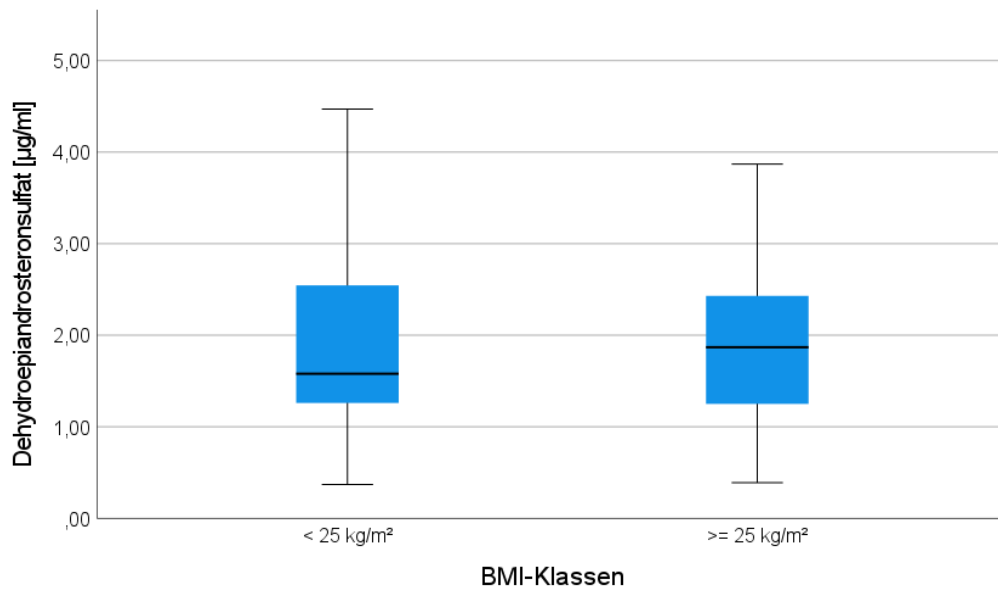


Abbildung 18: Boxplot der BMI-Klassen $< 25 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ für DHEAS. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied. (n.s. nicht signifikant, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$)**

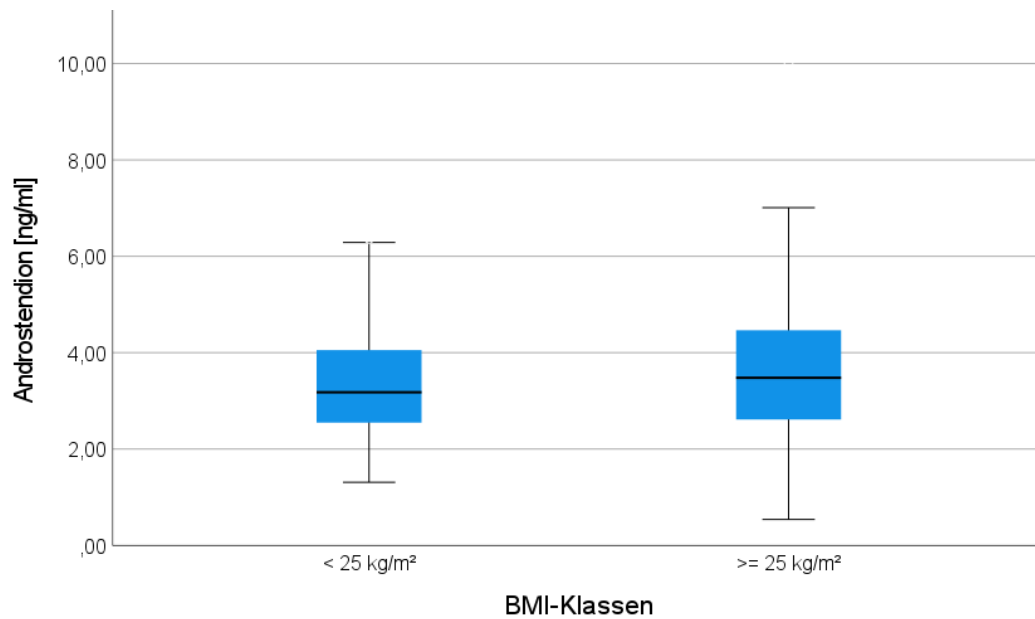


Abbildung 19: Boxplot der BMI-Klassen < 25 kg/m² und ≥ 25 kg/m² für Androstendion. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied. (n.s. nicht signifikant, * p < 0,05, ** p < 0,01, * p < 0,001)**

Um Zusammenhänge zwischen den Parametern Adiponectin und BMI, WHR, TT, fT, SHBG, DHEAS, Androstendion und HOMA-IR bzw. Leptin und BMI, WHR, TT, fT, SHBG, DHEAS, Androstendion und HOMA-IR zu finden, wurden Korrelationskoeffizienten berechnet. Dabei wurden die Korrelationen einmal im Kollektiv berechnet und aufgeteilt nach den Phänotypen A-D (siehe Tabelle 4-7).

Der Adiponectin-Spiegel zeigte generell einen negativen Zusammenhang mit BMI, WHR und HOMA-IR ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). HOMA-IR behielt bei allen Phänotypen seine Signifikanz bei. Der BMI zeigte eine signifikante negative Korrelation bei Phänotyp A, B und D mit dem Adiponectin-Spiegel. Die WHR präsentierte sich nur für Phänotyp A und B signifikant. Bezüglich der Sexualhormone konnte ein negativer Zusammenhang zwischen dem Adiponectin- und fT-Spiegel ($p = 0,001$) und dem Adiponectin- und DHEAS-Spiegel ($p = 0,036$) gezeigt werden, sowie ein positiver Zusammenhang zwischen dem Adiponectin- und SHBG-Spiegel ($p < 0,001$). Bei der Betrachtung der einzelnen Phänotypen stellte sich die negative Korrelation bei fT- mit Adiponectin-Leveln und DHEAS- mit Adiponectin-Leveln nur bei Phänotyp A heraus. Die positive Korrelation zwischen dem Adiponectin- und SHBG-Spiegel zeigte sich bei Phänotyp A, B und D.

	Adiponectin		
	r	p	N
BMI	- 0,448	< 0,001	182
Waist-To-Hip-Ratio	- 0,474	< 0,001	162
totales Testosteron	- 0,087	0,235	188
freies Testosteron	- 0,247	0,001	188
SHBG	0,411	< 0,001	188
DHEAS	- 0,154	0,036	184
Androstendion	- 0,085	0,248	188
HOMA-IR	- 0,486	< 0,001	181

Tabelle 4: Korrelationstabelle des gesamten Kollektivs für Adiponectin, BMI, WHR, TT, fT, SHBG, DHEAS, Androstendion und HOMA-IR (r = Spearman-Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl der Probandinnen)

	Adiponectin											
	Phänotyp A			Phänotyp B			Phänotyp C			Phänotyp D		
	r	p	N	r	p	N	r	p	N	r	p	N
BMI	- 0,44	< 0,001	65	- 0,51	< 0,001	49	- 0,27	0,132	32	- 0,44	0,009	35
Waist-To-Hip-Ratio	- 0,60	< 0,001	60	- 0,54	< 0,001	42	- 0,33	0,091	28	- 0,05	0,812	31
totales Testosteron	- 0,21	0,091	68	- 0,04	0,791	49	- 0,17	0,334	33	0,10	0,549	37
freies Testosteron	- 0,37	0,002	68	- 0,18	0,215	49	- 0,27	0,133	33	- 0,18	0,280	37
SHBG	0,46	< 0,001	68	0,33	0,022	49	0,33	0,062	33	0,49	0,002	37
DHEAS	- 0,25	0,043	66	0,16	0,279	47	- 0,02	0,904	33	- 0,10	0,547	37
Androstendion	- 0,09	0,469	68	- 0,04	0,780	49	0,004	0,982	33	0,05	0,780	37
HOMA-IR	- 0,46	< 0,001	65	- 0,39	0,006	48	- 0,49	0,006	30	- 0,56	< 0,001	37

Tabelle 5: Korrelationstabelle der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für Adiponectin, BMI, WHR, TT, fT, SHBG, DHEAS, Androstendion und HOMA-IR.

(r = Spearman-Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl der Probandinnen)

Der Leptin-Spiegel zeigte einen signifikanten positiven Zusammenhang mit dem BMI, der WHR und HOMA-IR ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). Die Signifikanz zwischen dem Leptin-Spiegel und dem BMI sowie dem Leptin-Spiegel und HOMA-IR blieb bei allen vier Phänotypen erhalten. Die positive Korrelation zwischen dem Leptin-Level und der WHR ergab sich für Phänotyp A, B und C. Zwischen dem Leptin- und dem fT-Level zeigte sich ein positiver Zusammenhang und zwischen dem Leptin- und SHBG-Level ein negativer ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Der Leptin- und fT-Spiegel korrelierte bei der Aufteilung nach Phänotypen positiv mit den Phänotypen A, C und D. Die Signifikanz der negativen Korrelation zwischen Leptin- und SHBG-Spiegel konnte bei allen vier Phänotypen beobachtet werden.

	Leptin		
	r	p	N
BMI	0,796	< 0,001	182
Waist-To-Hip-Ratio	0,425	< 0,001	162
totales Testosteron	0,034	0,648	188
freies Testosteron	0,307	< 0,001	188
SHBG	- 0,442	< 0,001	188
DHEAS	0,053	0,478	184
Androstendion	0,061	0,407	188
HOMA-IR	0,644	< 0,001	181

Tabelle 6: Korrelationstabelle des gesamten Kollektivs für Leptin, BMI, WHR, TT, fT, SHBG, DHEAS, Androstendion und HOMA-IR (r = Spearman-Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl der Probandinnen)

	Leptin											
	Phänotyp A			Phänotyp B			Phänotyp C			Phänotyp D		
	r	p	N	r	p	N	r	p	N	r	p	N
BMI	0,76	< 0,001	65	0,83	< 0,001	49	0,78	< 0,001	32	0,69	< 0,001	35
Waist-To-Hip-Ratio	0,33	0,011	60	0,63	< 0,001	42	0,45	0,016	28	0,16	0,378	31
totales Testosteron	0,26	0,030	68	- 0,07	0,612	49	- 0,07	0,707	33	- 0,30	0,069	37
freies Testosteron	0,31	0,011	68	0,21	0,142	49	0,41	0,019	33	0,39	0,016	37
SHBG	- 0,41	< 0,001	68	- 0,47	< 0,001	49	- 0,40	0,020	33	- 0,54	< 0,001	37
DHEAS	0,10	0,444	66	- 0,20	0,178	47	- 0,23	0,189	33	0,20	0,234	37
Androstendion	0,20	0,097	68	0,001	0,996	49	- 0,40	0,022	33	- 0,04	0,813	37
HOMA-IR	0,67	< 0,001	65	0,67	< 0,001	48	0,59	< 0,001	30	0,71	< 0,001	37

Tabelle 7: Korrelationstabelle der Phänotypen A (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien), B (Hyperandrogenismus, Oligo-/Anovulation), C (Hyperandrogenismus, Polyzystische Ovarien) und D (Oligo-/Anovulation, Polyzystische Ovarien) für Leptin, BMI, WHR, TT, fT, SHBG, DHEAS, Androstendion und HOMA-IR.

(r = Spearman-Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl der Probandinnen)

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die bekannte Assoziation des Leptin-Spiegels und des BMI (172) auch bei PCOS-Patientinnen erhoben. Bei einer Zuordnung von Leptin zu den PCOS-spezifischen Phänotypen A-D fanden sich signifikante Unterschiede bei den Phänotyp B und D. Allerdings unterschieden sich diese beiden Gruppen auch signifikant bezüglich des BMI. Ein Vergleich der Phänotypen mit Hyperandrogenämie (A, B und C) und Phänotyp D, der keine erhöhten Androgene aufweist, zeigte keine signifikanten Abweichungen bezüglich des Leptins. In diesen beiden Gruppen wich der BMI nicht signifikant voneinander ab. Damit konnten wir keine Unterschiede zwischen den einzelnen Phänotypen bezogen auf Leptin nachweisen, die BMI-unabhängig waren. Auch Adiponectin wies keine Unterschiede bezogen auf die Phänotypen A-D auf.

Probandinnen mit einem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ hatten signifikant niedrigere Leptin-Werte als Probandinnen mit einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. Auch in der Korrelation ergab sich ein starker positiver Zusammenhang zwischen BMI und Leptin. Aufgrund der Synthese von Leptin in den Adipozyten steigt Leptin mit dem Körperfettanteil an, wie auch durch Considine et al. beschrieben (105). Adiponectin-Spiegel verhielten sich umgekehrt proportional, wodurch Probandinnen mit einem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ höhere Adiponectin-Werte aufwiesen als Probandinnen mit einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. Der BMI und Adiponectin korrelierten negativ miteinander (173). Dies weist darauf hin, dass die Veränderungen der Leptin- und Adiponectin-Spiegel hauptsächlich vom BMI abhängig sind und nicht von den PCOS-Phänotypen. SHBG zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen. Hierbei kam es zu höheren SHBG-Plasmakonzentrationen bei niedrigerem BMI. Baglietto et al. beschrieben die negative Korrelation von dem SHBG-Spiegel mit BMI und Taillenumfang bei postmenopausalen Frauen 0-15 Jahren nach der Menopause (174). Peter et al. zeigten im Gegensatz dazu, dass der SHBG-Spiegel vor allem von den Leberfetten abhängig ist (175).

Eine positive Korrelation zeigte sich zwischen Leptin und HOMA-IR, die ebenfalls bei Namavar Jahromi et al. publiziert worden ist (176). Adiponectin verhielt sich, wie beim BMI, auch bei der HOMA-IR gegensätzlich zu Leptin und sank bei einer höheren HOMA-IR (177). SHBG und HOMA-IR korrelierten indirekt miteinander (178). Ebenfalls wiesen erhöhte freie Testosteron-Spiegel eine höhere HOMA-IR auf. Aus der eigenen Arbeitsgruppe zeigten Borzan et al., dass eine Hyperandrogenämie den größten Risikofaktor für Insulinresistenz bei PCOS-Frauen im Vergleich zu allen anderen Faktoren darstellt (179).

In den 1980er Jahren wurde Insulin als SHBG-senkend von Plymate et al. beschrieben (180). Heute geht man davon aus, dass nicht primär Insulin für die verminderte SHBG-Synthese verantwortlich ist, sondern dessen anti-inflammatorische Wirkung. Simo et al. zeigten in einer Studie an humanen HepG2-Zellen sowie an humanen SHBG-transgenen Mäusen den SHBG-senkenden Effekt von TNF α (181). Ebenfalls wurde durch die tägliche Behandlung mit Interleukin 1 beta (IL1 β) die SHBG-Spiegel und die SHBG mRNA Synthese in humanen SHBG-transgenen Mäusen gesenkt (182). Dies deutet auf eine wichtige Rolle von entzündlichen Prozessen bei der Regulation der SHBG-Produktion hin. In vielen Studien wurde gezeigt, dass PCOS mit geringgradiger chronischer Entzündung einhergeht (40–44), wodurch die niedrigen SHBG-Spiegel bei PCOS erklärt werden können. Durch den konsekutiven Anstieg an freiem Testosteron, das als wichtigster Risikofaktor für Insulinresistenz bei PCOS gilt, bestätigt sich unser Resultat der erhöhten HOMA-IR bei erhöhtem freiem Testosteron- und erniedrigtem SHBG-Spiegel.

Die positive Korrelation zwischen Leptin und freiem Testosteron spiegelt sich in einer negativen Korrelation zwischen Leptin und Sexualhormon-bindendem Globulin. Bei Adiponectin verhielt es sich umgekehrt. Der Zusammenhang zwischen Adiponectin und freiem Testosteron war negativ und der Zusammenhang zwischen Adiponectin und SHBG positiv proportional. Aufgrund der niedrigen SHBG-Werte zirkuliert mehr freies Testosteron im Blut, wodurch die Hyperandrogenämie verstärkt wird. Simo et al. wiesen in humanen HepG2-Zellen und humanen Leberbiopsien eine Adiponectin-vermittelte Erhöhung von SHBG durch AMPK-Aktivierung auf (183). Die verringerten Adiponectin-Spiegel bei PCOS und ihre fehlenden anti-inflammatorischen Eigenschaften, sowie erhöhte inflammatorische Marker bei PCOS könnten Grund für die verminderten SHBG-Werte sein (183,184). Ebenso sank der Adiponectin-Spiegel bei Mäusen durch Behandlung mit Testosteron (185). Liu et al. konnte bei taiwanesischen Männern erniedrigtes SHBG bei erhöhtem Leptin und verringertem Adiponectin nachweisen. All diese Männer hatten ein erhöhtes Risiko für ein Metabolisches Syndrom, wodurch diese Parameter zur Risikostratifizierung dienen können (186). Eine aktuelle Studie an Mäusen, die mit DHT behandelt wurden, zeigte in der Steroidgruppe eine höhere Nahrungsaufnahme als in der Kontrollgruppe und weiters eine erniedrigte hypothalamische Sensibilität gegenüber Insulin und Leptin vor der Gewichtszunahme und sogar bei eingeschränkter Nahrungsaufnahme (187). Ebenfalls zeigte sich bei den DHT-behandelten Mäusen eine verringerte Leptin-Konzentration im Liquor und eine erhöhte Serum-Leptin-Konzentration als bei der Vergleichsgruppe, was auf einen erniedrigten Leptin-Transport über die Blut-Hirn-Schranke hinweisen könnte (187). Benrick et al. zeigten vermindertes Adiponectin- und Insulin-Sensitivität bei DHT-behandelten

Mäusen (188). Mäuse, die Adiponectin überexprimierten, waren gegenüber der DHT-induzierten Insulin-Resistenz geschützt und zeigten geringgradige Verbesserungen der reproduktiven Symptomatik (188). Wahab et al. zeigten, dass auch Kisspeptin eine Auswirkung auf Adipokine hat. Durch die Applikation von Kisspeptin konnten sie bei männlichen Rhesusaffen, die normal gefüttert wurden, und bei männlichen Rhesusaffen, die 24 Stunden nüchtern waren, einen Anstieg des Serum-Adiponectin-Spiegels nachweisen (189). Die Verabreichung von NKB3-Rezeptor-Antagonisten führte in PCOS-Mausmodellen zum Anstieg an Adiponectin im Serum, Verminderung der pro-inflammatorischen Zytokinen, zur Verbesserung der Lipidparametern und der Glukosetoleranz und zur Reduktion der Inulinresistenz (190). Obwohl Tiermodelle nicht uneingeschränkt auf Menschen übertragbar sind, könnte sich durch diese Studien ein Hinweis ergeben, dass Hyperandrogenämie und Adipokine auf neuroendokriner Ebene interagieren und die Veränderung des GnRH-Pulsengenerators bei PCOS wesentliche Einflüsse auf die metabolische Lage hat, was ein potenzieller, zukünftiger Therapieansatz sein könnte.

Die Stärken dieser Studie sind die große Probandinnen-Anzahl, sowie die Unterteilung in die vier Phänotypen. Limitiert wird sie durch eine fehlende Kontrollgruppe bestehend aus Nicht-PCOS-Frauen und fehlender Prüfungsmöglichkeit auf Kausalität. Dies kann durch Tiermodelle, Zellkulturen oder genetische Testungen erreicht werden.

In dieser Arbeit konnten Zusammenhänge zwischen Adipokinen, Androgenen und metabolischen Parametern dargestellt und Ergebnisse von bestehenden Studien bestätigt werden. Es bedarf weiterer Forschung, um einen Einblick in die zugrundeliegenden Mechanismen zu bekommen und somit neue diagnostische und therapeutische Ansätze zu schaffen.

5 Literaturverzeichnis

1. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* [Internet]. 1. Dezember 2016 [zitiert 30. August 2023];31(12):2841–55. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331277.han.medunigraz.at/27664216/>
2. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci* [Internet]. 1. Oktober 2020 [zitiert 30. August 2023];13(4):261–71. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331277.han.medunigraz.at/33627974/>
3. Puttabyatappa M, Cardoso RC, Padmanabhan V. Effect of maternal PCOS and PCOS-like phenotype on the offspring's health. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 5. November 2016 [zitiert 30. August 2023];435:29–39. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331281.han.medunigraz.at/26639019/>
4. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New Perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 1. Dezember 2018 [zitiert 30. August 2023];29(12):841–52. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331281.han.medunigraz.at/30195991/>
5. Tata B, Mimouni NEH, Barbotin AL, Malone SA, Loyens A, Pigny P, u. a. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med* [Internet]. 1. Juni 2018 [zitiert 30. August 2023];24(6):834–46. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331281.han.medunigraz.at/29760445/>
6. Caldwell ASL, Middleton LJ, Jimenez M, Desai R, McMahon AC, Allan CM, u. a. Characterization of reproductive, metabolic, and endocrine features of polycystic ovary syndrome in female hyperandrogenic mouse models. *Endocrinology* [Internet]. 2014 [zitiert 30. August 2023];155(8):3146–59. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331281.han.medunigraz.at/24877633/>
7. Wawrzekiewicz-Jałowicka A, Kowalczyk K, Trybek P, Jarosz T, Radosz P, Setlak M, u. a. In Search of New Therapeutics-Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology:

- Genetics, Hormones, Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1. Oktober 2020 [zitiert 30. August 2023];21(19):1–24. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331281.han.medunigraz.at/32992734/>
8. Torchen LC, Kumar A, Kalra B, Savjani G, Sisk R, Legro RS, u. a. Increased antimüllerian hormone levels and other reproductive endocrine changes in adult male relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 1. Juli 2016 [zitiert 30. August 2023];106(1):50–5. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331281.han.medunigraz.at/27042970/>
 9. Gorsic LK, Dapas M, Legro RS, Hayes MG, Urbanek M. Functional Genetic Variation in the Anti-Müllerian Hormone Pathway in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 21. März 2019 [zitiert 30. August 2023];104(7):2855–74. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331281.han.medunigraz.at/30786001/>
 10. Cannarella R, Condorelli RA, Mongioì LM, La Vignera S, Calogero AE. Does a male polycystic ovarian syndrome equivalent exist? *J Endocrinol Invest*. 1. Jänner 2018;41(1):49–57.
 11. Yilmaz M, Bukan N, Ersoy R, Karakoç A, Yetkin I, Ayvaz G, u. a. Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* [Internet]. 2005 [zitiert 30. August 2023];20(9):2414–20. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331281.han.medunigraz.at/15890734/>
 12. Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Diabetes mellitus and insulin resistance in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 1. August 2018 [zitiert 30. August 2023];110(3):523-533.e14. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331281.han.medunigraz.at/29960703/>
 13. Yilmaz B, Vellanki P, Ata B, Yildiz BO. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperlipidemia in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 1. Februar 2018 [zitiert 30. August 2023];109(2):356-364.e32. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331281.han.medunigraz.at/29331234/>

14. Lenarcik A, Bidzińska-Speichert B, Tworowska-Bardzińska U, Krępuła K. Hormonal abnormalities in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endokrynol Pol.* 2011;62(2):129–33.
15. Fauser BCJM, Tarlatzis, Fauser, Chang, Aziz, Legro, u. a. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod [Internet]*. Jänner 2004 [zitiert 30. August 2023];19(1):41–7. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331296.han.medunigraz.at/14688154/>
16. NIH. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome - EXECUTIVE SUMMARY (Final Report) [Internet]. 2012 Dez [zitiert 30. August 2023]. Verfügbar unter: <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReport.pdf>
17. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update [Internet]*. November 2012 [zitiert 30. August 2023];18(6):618–37. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331296.han.medunigraz.at/22767467/>
18. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, u. a. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod [Internet]*. 2013 [zitiert 30. August 2023];28(3):777–84. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331296.han.medunigraz.at/23315061/>
19. Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 1. Oktober 2017 [zitiert 30. August 2023];102(10):3848–57. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331296.han.medunigraz.at/28938447/>
20. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, u. a. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev [Internet]*. 1. Februar 2019 [zitiert 30. August 2023];20(2):339–52. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331296.han.medunigraz.at/30339316/>

21. Manzano-Nunez R, Santana-Dominguez M, Rivera-Esteban J, Sabiote C, Sena E, Bañares J, u. a. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *J Clin Med* [Internet]. 1. Februar 2023 [zitiert 30. August 2023];12(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331296.han.medunigraz.at/36769504/>
22. Joham AE, Kakoly NS, Teede HJ, Earnest A. Incidence and Predictors of Hypertension in a Cohort of Australian Women With and Without Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1. Juni 2021 [zitiert 30. August 2023];106(6):1585–93. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331296.han.medunigraz.at/33693653/>
23. Wekker V, Van Dammen L, Koning A, Heida KY, Painter RC, Limpens J, u. a. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 1. November 2020 [zitiert 30. August 2023];26(6):942–60. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331296.han.medunigraz.at/32995872/>
24. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 8. März 2018 [zitiert 30. August 2023];17(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331296.han.medunigraz.at/29519249/>
25. Merz CNB, Shaw LJ, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, u. a. Cardiovascular Disease and 10-Year Mortality in Postmenopausal Women with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* [Internet]. 1. September 2016 [zitiert 30. August 2023];25(9):875–81. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331296.han.medunigraz.at/27267867/>
26. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014 [zitiert 30. August 2023];20(5):748–58. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331296.han.medunigraz.at/24688118/>
27. Liu Q, Wang J, Xu Q, Kong L, Wang J. A retrospective cohort study of obstetric complications and birth outcomes in women with polycystic ovarian syndrome. *J*

- Obstet Gynaecol [Internet]. 2022 [zitiert 3. September 2023];42(4):574–9. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533160c.han.medunigraz.at/34392796/>
28. Damone AL, Joham AE, Loxton D, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychol Med* [Internet]. 1. Juli 2019 [zitiert 3. September 2023];49(9):1510–20. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533160c.han.medunigraz.at/30131078/>
 29. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, u. a. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1. Juli 1997 [zitiert 7. September 2023];82(7):2248–56. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/9215302/>
 30. Bungum L, Franssohn F, Bungum M, Humaidan P, Giwercman A. The circadian variation in Anti-Müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome differs significantly from normally ovulating women. *PLoS One* [Internet]. 4. September 2013 [zitiert 1. November 2023];8(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok10b0.han.medunigraz.at/24023708/>
 31. Fukuda S, Orisaka M, Tajima K, Hattori K, Kotsuji F. Luteinizing hormone-induced Akt phosphorylation and androgen production are modulated by MAP Kinase in bovine theca cells. *J Ovarian Res* [Internet]. 2009 [zitiert 7. September 2023];2(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/19917087/>
 32. Taubøll E, Gregoraszczyk EL, Kołodziej A, Kajta M, Ropstad E. Valproate inhibits the conversion of testosterone to estradiol and acts as an apoptotic agent in growing porcine ovarian follicular cells. *Epilepsia* [Internet]. 1. August 2003 [zitiert 7. September 2023];44(8):1014–21. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/12887432/>
 33. Unlu E, Unlu BS, Yildiz Y, Beker-Acay M, Kacar E, Turamanlar O, u. a. Adrenal gland volume assessed by magnetic resonance imaging in women with polycystic ovary syndrome. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 1. Jänner 2016 [zitiert 1. November

- 2023];97(1):57–63. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok1192.han.medunigraz.at/26361992/>
34. Carmina E, Lobo RA. Prevalence and metabolic characteristics of adrenal androgen excess in hyperandrogenic women with different phenotypes. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2007 [zitiert 1. November 2023];30(2):111–6. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok1192.han.medunigraz.at/17392600/>
35. Karakas SE, Kyoungmi K, Duleba AJ. Determinants of Impaired Fasting Glucose Versus Glucose Intolerance in Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Care* [Internet]. 1. April 2010 [zitiert 4. November 2023];33(4):887–93. Verfügbar unter: <https://dx.doi.org/10.2337/dc09-1525>
36. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod* [Internet]. 1. November 2016 [zitiert 4. November 2023];31(11):2619–31. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok1838.han.medunigraz.at/27907900/>
37. Peng Y, Yang H, Song J, Feng D, Na Z, Jiang H, u. a. Elevated Serum Leptin Levels as a Predictive Marker for Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 9. März 2022 [zitiert 5. November 2023];13. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok1a03.han.medunigraz.at/35355566/>
38. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, Georgopoulos NA, Katsikis I, Tarlatzis BC, u. a. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 1. Mai 2009 [zitiert 5. November 2023];15(3):297–307. Verfügbar unter: <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmp006>
39. Emoto N, Baird A. The effect of tumor necrosis factor/cachectin on follicle-stimulating hormone-induced aromatase activity in cultured rat granulosa cells. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 16. Juni 1988 [zitiert 8. November 2023];153(2):792–8. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok2353.han.medunigraz.at/3132919/>
40. Gao L, Gu Y, Yin X. High Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 1. Oktober 2016

- [zitiert 8. November 2023];11(10). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok2353.han.medunigraz.at/27764100/>
41. Tarkun I, Çetinarslan B, Türemen E, Cantürk Z, Biyikli M. Association between Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha, Interleukin-6, and Insulin Resistance in Normal-Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. Juni 2006 [zitiert 8. November 2023];4(2):122–8. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok2353.han.medunigraz.at/18370758/>
 42. Ali DES, Shah M, Ali A, Malik MO, Rehman F, Badshah H, u. a. Treatment with Metformin and Combination of Metformin Plus Pioglitazone on Serum Levels of IL-6 and IL-8 in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res* [Internet]. 2019 [zitiert 8. November 2023];51(11):714–22. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok2369.han.medunigraz.at/31683341/>
 43. Talaat RM, Mohamed YA, Mohamad EH, Elsharkawy M, Guirgis AA. Interleukin 10 (-1082 G/A) and (-819 C/T) gene polymorphisms in Egyptian women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Meta Gene* [Internet]. 1. September 2016 [zitiert 8. November 2023];9:254–8. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok2369.han.medunigraz.at/27617227/>
 44. Long X, Li R, Yang Y, Qiao J. Overexpression of IL-18 in the Proliferative Phase Endometrium of Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci* [Internet]. 1. Februar 2017 [zitiert 8. November 2023];24(2):252–7. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok2369.han.medunigraz.at/27313119/>
 45. Zhang HF, Xie SL, Chen YX, Mai JT, Wang JF, Zhu WL, u. a. Altered serum levels of IL-33 in patients with advanced systolic chronic heart failure: correlation with oxidative stress. *J Transl Med* [Internet]. 8. Juni 2012 [zitiert 8. November 2023];10(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok2369.han.medunigraz.at/22682001/>
 46. Elci E, Kaya C, Cim N, Yildizhan R, Elci GG. Evaluation of cardiac risk marker levels in obese and non-obese patients with polycystic ovaries. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2. Jänner 2017 [zitiert 8. November 2023];33(1):43–7. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok2369.han.medunigraz.at/27425379/>

47. Antunes JL, Carmel PW, Housepian EM, Ferin M. Luteinizing hormone-releasing hormone in human pituitary blood. *J Neurosurg* [Internet]. 1978 [zitiert 3. September 2023];49(3):382–6. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331614.han.medunigraz.at/355605/>
48. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD, u. a. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett* [Internet]. 5. März 1999 [zitiert 3. September 2023];446(1):103–7. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331628.han.medunigraz.at/10100623/>
49. Kotani M, Detheux M, Vandebogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, u. a. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* [Internet]. 14. September 2001 [zitiert 3. September 2023];276(37):34631–6. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533162b.han.medunigraz.at/11457843/>
50. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, u. a. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* [Internet]. 31. Mai 2001 [zitiert 3. September 2023];411(6837):613–7. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533162b.han.medunigraz.at/11385580/>
51. Uenoyama Y, Nakamura S, Hayakawa Y, Ikegami K, Watanabe Y, Deura C, u. a. Lack of pulse and surge modes and glutamatergic stimulation of luteinising hormone release in Kiss1 knockout rats. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 1. März 2015 [zitiert 3. September 2023];27(3):187–97. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533162b.han.medunigraz.at/25582792/>
52. Chan YM, Broder-Fingert S, Wong KM, Seminara SB. Kisspeptin/Gpr54-independent gonadotrophin-releasing hormone activity in Kiss1 and Gpr54 mutant mice. *J Neuroendocrinol* [Internet]. Dezember 2009 [zitiert 3. September 2023];21(12):1015–23. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533162b.han.medunigraz.at/19840236/>
53. Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, u. a. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1. Februar 2005 [zitiert 3. September 2023];102(5):1761–6. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533162b.han.medunigraz.at/15665093/>

54. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Shagoury JK, u. a. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* [Internet]. 23. Oktober 2003 [zitiert 3. September 2023];349(17):1614–27. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533162b.han.medunigraz.at/14573733/>
55. De Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 16. September 2003 [zitiert 3. September 2023];100(19):10972–6. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533162b.han.medunigraz.at/12944565/>
56. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, Ozbek MN, Yilmaz MB, Erdogan S, u. a. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* [Internet]. 16. Februar 2012 [zitiert 3. September 2023];366(7):629–35. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533162b.han.medunigraz.at/22335740/>
57. Pheng V, Uenoyama Y, Homma T, Inamoto Y, Takase K, Yoshizawa-Kumagaye K, u. a. Potencies of centrally- or peripherally-injected full-length kisspeptin or its C-terminal decapeptide on LH release in intact male rats. *J Reprod Dev* [Internet]. 2009 [zitiert 3. September 2023];55(4):378–82. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533162b.han.medunigraz.at/19384054/>
58. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido B V., Crowley WF, u. a. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology* [Internet]. September 2004 [zitiert 3. September 2023];145(9):4073–7. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533162b.han.medunigraz.at/15217982/>
59. Pielecka-Fortuna J, Chu Z, Moenter SM. Kisspeptin acts directly and indirectly to increase gonadotropin-releasing hormone neuron activity and its effects are modulated by estradiol. *Endocrinology* [Internet]. April 2008 [zitiert 3. September 2023];149(4):1979–86. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533162b.han.medunigraz.at/18162521/>
60. Ohkura S, Takase K, Matsuyama S, Mogi K, Ichimaru T, Wakabayashi Y, u. a. Gonadotrophin-releasing hormone pulse generator activity in the hypothalamus of the goat. *J Neuroendocrinol* [Internet]. Oktober 2009 [zitiert 3. September

- 2023];21(10):813–21. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/19678868/>
61. Wakabayashi Y, Nakada T, Murata K, Ohkura S, Mogi K, Navarro VM, u. a. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *J Neurosci* [Internet]. 24. Februar 2010 [zitiert 3. September 2023];30(8):3124–32. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/20181609/>
62. Han SY, Kane G, Cheong I, Herbison AE. Characterization of GnRH Pulse Generator Activity in Male Mice Using GCaMP Fiber Photometry. *Endocrinology* [Internet]. 14. Februar 2019 [zitiert 3. September 2023];160(3):557–67. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/30649269/>
63. Navarro VM, Gottsch ML, Chavkin C, Okamura H, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse. *J Neurosci* [Internet]. 23. September 2009 [zitiert 3. September 2023];29(38):11859–66. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/19776272/>
64. Hassaneen ASA, Naniwa Y, Suetomi Y, Matsuyama S, Kimura K, Ieda N, u. a. Immunohistochemical characterization of the arcuate kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) and preoptic kisspeptin neuronal populations in the hypothalamus during the estrous cycle in heifers. *J Reprod Dev* [Internet]. 2016 [zitiert 3. September 2023];62(5):471–7. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/27349533/>
65. Ramaswamy S, Seminara SB, Ali B, Ciofi P, Amin NA, Plant TM. Neurokinin B stimulates GnRH release in the male monkey (*Macaca mulatta*) and is colocalized with kisspeptin in the arcuate nucleus. *Endocrinology* [Internet]. 2010 [zitiert 3. September 2023];151(9):4494–503. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/20573725/>
66. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM, u. a. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet* [Internet]. März 2009

- [zitiert 3. September 2023];41(3):354–8. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/19079066/>
67. Wakabayashi Y, Nakada T, Murata K, Ohkura S, Mogi K, Navarro VM, u. a. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *J Neurosci* [Internet]. 24. Februar 2010 [zitiert 3. September 2023];30(8):3124–32. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/20181609/>
68. Uenoyama Y, Nagae M, Tsuchida H, Inoue N, Tsukamura H. Role of KNDy Neurons Expressing Kisspeptin, Neurokinin B, and Dynorphin A as a GnRH Pulse Generator Controlling Mammalian Reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 9. September 2021 [zitiert 3. September 2023];12. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/34566891/>
69. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology* [Internet]. September 2005 [zitiert 3. September 2023];146(9):3686–92. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/15919741/>
70. Smith JT, Popa SM, Clifton DK, Hoffman GE, Steiner RA. Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. *J Neurosci* [Internet]. 2006 [zitiert 3. September 2023];26(25):6687–94. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/16793876/>
71. Rometo AM, Krajewski SJ, Voytko M Lou, Rance NE. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 [zitiert 3. September 2023];92(7):2744–50. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/17488799/>
72. Rance NE, Young WS. Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-B and substance-P messenger ribonucleic acids in the hypothalami of postmenopausal women. *Endocrinology* [Internet]. 1. Mai 1991 [zitiert 3. September 2023];128(5):2239–47. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/1708331/>

73. Sandoval-Guzmán T, Stalcup ST, Krajewski SJ, Voytko ML, Rance NE. Effects of ovariectomy on the neuroendocrine axes regulating reproduction and energy balance in young cynomolgus macaques. *J Neuroendocrinol* [Internet]. Februar 2004 [zitiert 3. September 2023];16(2):146–53. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/14764001/>
74. Rometo AM, Rance NE. Changes in prodynorphin gene expression and neuronal morphology in the hypothalamus of postmenopausal women. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2008 [zitiert 3. September 2023];20(12):1376–81. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/19094085/>
75. Shoupe D, Montz FJ, Lobo RA. The effects of estrogen and progestin on endogenous opioid activity in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1985 [zitiert 3. September 2023];60(1):178–83. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/2981084/>
76. Dubois SL, Acosta-Martínez M, DeJoseph MR, Wolfe A, Radovick S, Boehm U, u. a. Positive, but not negative feedback actions of estradiol in adult female mice require estrogen receptor α in kisspeptin neurons. *Endocrinology* [Internet]. 1. März 2015 [zitiert 3. September 2023];156(3):1111–20. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/25545386/>
77. Kauffman AS, Gottsch ML, Roa J, Byquist AC, Crown A, Clifton DK, u. a. Sexual differentiation of Kiss1 gene expression in the brain of the rat. *Endocrinology* [Internet]. April 2007 [zitiert 3. September 2023];148(4):1774–83. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/17204549/>
78. Clarkson J, Herbison AE. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* [Internet]. 2006 [zitiert 3. September 2023];147(12):5817–25. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/16959837/>
79. Olster DH, Blaustein JD. Progesterone facilitates lordosis, but not LH release, in estradiol pulse-primed male rats. *Physiol Behav* [Internet]. 1991 [zitiert 3. September 2023];50(1):237–42. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/1946723/>

80. Homma T, Sakakibara M, Yamada S, Kinoshita M, Iwata K, Tomikawa J, u. a. Significance of neonatal testicular sex steroids to defeminize anteroventral periventricular kisspeptin neurons and the GnRH/LH surge system in male rats. *Biol Reprod* [Internet]. 2009 [zitiert 3. September 2023];81(6):1216–25. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533167f.han.medunigraz.at/19684332/>
81. Stephens SBZ, Kauffman AS. Estrogen Regulation of the Molecular Phenotype and Active Translatome of AVPV Kisspeptin Neurons. *Endocrinology* [Internet]. 1. September 2021 [zitiert 5. September 2023];162(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331962.han.medunigraz.at/33856454/>
82. Chappell PE, Schneider JS, Kim P, Xu M, Lydon JP, O'Malley BW, u. a. Absence of gonadotropin surges and gonadotropin-releasing hormone self-priming in ovariectomized (OVX), estrogen (E2)-treated, progesterone receptor knockout (PRKO) mice. *Endocrinology* [Internet]. 1999 [zitiert 5. September 2023];140(8):3653–8. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331962.han.medunigraz.at/10433223/>
83. Mohr MA, Esparza LA, Steffen P, Micevych PE, Kauffman AS. Progesterone Receptors in AVPV Kisspeptin Neurons Are Sufficient for Positive Feedback Induction of the LH Surge. *Endocrinology* [Internet]. 1. November 2021 [zitiert 5. September 2023];162(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331962.han.medunigraz.at/34379733/>
84. Micevych P, Sinchak K, Mills RH, Tao L, LaPolt P, Lu JKH. The luteinizing hormone surge is preceded by an estrogen-induced increase of hypothalamic progesterone in ovariectomized and adrenalectomized rats. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2003 [zitiert 5. September 2023];78(1):29–35. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331962.han.medunigraz.at/12869797/>
85. Zwain IH, Yen SSC. Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain. *Endocrinology* [Internet]. 1999 [zitiert 5. September 2023];140(8):3843–52. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331962.han.medunigraz.at/10433246/>
86. Tsai CC, Yen SSC. The effect of ethinyl estradiol administration during early follicular phase of the cycle on the gonadotropin levels and ovarian function. *J Clin Endocrinol*

- Metab [Internet]. 1971 [zitiert 5. September 2023];33(6):917–23. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331962.han.medunigraz.at/5135633/>
87. Young JR, Jaffe RB. Strength-duration characteristics of estrogen effects on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in women. II. Effects of varying concentrations of estradiol. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1976 [zitiert 5. September 2023];42(3):432–42. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331962.han.medunigraz.at/767352/>
 88. Monroe SE, Jaffe RB, Rees Midgley A. Regulation of human gonadotropins. XII. Increase in serum gonadotropins in response to estradiol. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1972 [zitiert 5. September 2023];34(2):342–7. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331962.han.medunigraz.at/5059764/>
 89. Messinis IE, Templeton AA. Effects of supraphysiological concentrations of progesterone on the characteristics of the oestradiol-induced gonadotrophin surge in women. J Reprod Fertil [Internet]. 1990 [zitiert 5. September 2023];88(2):513–9. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331962.han.medunigraz.at/2109066/>
 90. Kazem R, Messinis LE, Fowler P, Groome NP, Knight PG, Templeton AA. Effect of mifepristone (RU486) on the pituitary response to gonadotrophin releasing hormone in women. Hum Reprod [Internet]. 1996 [zitiert 5. September 2023];11(12):2585–90. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331962.han.medunigraz.at/9021355/>
 91. Messinis IE, Templeton AA. Endocrine and follicle characteristics of cycles with and without endogenous luteinizing hormone surges during superovulation induction with pulsatile follicle-stimulating hormone. Hum Reprod [Internet]. 1987 [zitiert 5. September 2023];2(1):11–6. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331962.han.medunigraz.at/3106404/>
 92. Messinis IE, Lolis D, Zikopoulos K, Tsalalina E, Seferiadis K, Templeton AA. Effect of an increase in FSH on the production of gonadotrophin-surge-attenuating factor in women. J Reprod Fertil [Internet]. 1994 [zitiert 5. September 2023];101(3):689–95. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331962.han.medunigraz.at/7966027/>

93. Messinis IE, Milingos S, Zikopoulos K, Hasiotis G, Seferiadis K, Lolis D. Luteinizing hormone response to gonadotrophin-releasing hormone in normal women undergoing ovulation induction with urinary or recombinant follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* [Internet]. 1998 [zitiert 5. September 2023];13(9):2415–20. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331962.han.medunigraz.at/9806260/>
94. Weenen C, Laven JSE, von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, u. a. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* [Internet]. Februar 2004 [zitiert 5. September 2023];10(2):77–83. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/14742691/>
95. La Marca A, Stabile G, Carducci Artensio A, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* [Internet]. 12. November 2006 [zitiert 5. September 2023];21(12):3103–7. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/16923748/>
96. Makanji Y, Harrison CA, Robertson DM. Feedback regulation by inhibins A and B of the pituitary secretion of follicle-stimulating hormone. *Vitam Horm* [Internet]. 2011 [zitiert 5. September 2023];85:299–321. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/21353886/>
97. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* [Internet]. Februar 2010 [zitiert 5. September 2023];93(3):855–64. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/19046583/>
98. Green ED, Maffei M, Braden V V., Proenca R, DeSilva U, Zhang Y, u. a. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res* [Internet]. 1995 [zitiert 5. September 2023];5(1):5–12. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/8717050/>
99. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilial N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* [Internet]. 18. Juni 1998

- [zitiert 5. September 2023];393(6686):684–8. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/9641678/>
100. Sobhani I, Bado A, Vissuzaine C, Buyse M, Kermorgant S, Laigneau JP, u. a. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut* [Internet]. 2000 [zitiert 5. September 2023];47(2):178–83. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/10896907/>
 101. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* [Internet]. 1999 [zitiert 5. September 2023];140(12):5995–8. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/10579368/>
 102. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, u. a. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* [Internet]. September 1997 [zitiert 5. September 2023];3(9):1029–33. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/9288733/>
 103. Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, Liu X, Phipps SJ, Kemp CJ, u. a. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology* [Internet]. Juni 2009 [zitiert 5. September 2023];150(6):2805–12. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/19179437/>
 104. Cohen P, Zhao C, Cai X, Montez JM, Rohani SC, Feinstein P, u. a. Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J Clin Invest* [Internet]. 15. Oktober 2001 [zitiert 5. September 2023];108(8):1113–21. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/11602618/>
 105. Considine R V., Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, u. a. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* [Internet]. Februar 1996 [zitiert 11. September 2023];334(5):292–5. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/8532024/>
 106. Odle AK, Haney A, Allensworth-James M, Akhter N, Childs G V. Adipocyte versus pituitary leptin in the regulation of pituitary hormones: somatotropes develop normally in the absence of circulating leptin. *Endocrinology* [Internet]. 1. November 2014

- [zitiert 5. September 2023];155(11):4316–28. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/25116704/>
107. Young JI, Otero V, Cerdán MG, Falzone TL, Cheng Chan E, Low MJ, u. a. Authentic cell-specific and developmentally regulated expression of pro-opiomelanocortin genomic fragments in hypothalamic and hindbrain neurons of transgenic mice. *J Neurosci* [Internet]. 1. September 1998 [zitiert 5. September 2023];18(17):6631–40. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/9712635/>
108. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, Horvath TL, u. a. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* [Internet]. 24. Mai 2001 [zitiert 5. September 2023];411(6836):480–4. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/11373681/>
109. Vong L, Ye C, Yang Z, Choi B, Chua S, Lowell BB. Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. *Neuron* [Internet]. 14. Juli 2011 [zitiert 5. September 2023];71(1):142–54. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/21745644/>
110. Bayer L, Jacquemard C, Fellmann D, Griffond B. Survival of rat MCH (melanin-concentrating hormone) neurons in hypothalamus slice culture: histological, pharmacological and molecular studies. *Cell Tissue Res* [Internet]. 1999 [zitiert 5. September 2023];297(1):23–33. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/10398880/>
111. Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, u. a. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* [Internet]. 5. Juni 2003 [zitiert 5. September 2023];38(5):701–13. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/12797956/>
112. Dhillon H, Zigman JM, Ye C, Lee CE, McGovern RA, Tang V, u. a. Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis. *Neuron* [Internet]. 19. Jänner 2006 [zitiert 5. September 2023];49(2):191–203. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/16423694/>

113. Dodd GT, Decherf S, Loh K, Simonds SE, Wiede F, Balland E, u. a. Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. *Cell* [Internet]. 15. Jänner 2015 [zitiert 5. September 2023];160(1–2):88–104. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/25594176/>
114. Mounien L, Marty N, Tarussio D, Metref S, Genoux D, Preitner F, u. a. Glut2-dependent glucose-sensing controls thermoregulation by enhancing the leptin sensitivity of NPY and POMC neurons. *FASEB J* [Internet]. Juni 2010 [zitiert 5. September 2023];24(6):1747–58. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/20097878/>
115. Kanoski SE, Zhao S, Guarnieri DJ, DiLeone RJ, Yan J, De Jonghe BC, u. a. Endogenous leptin receptor signaling in the medial nucleus tractus solitarius affects meal size and potentiates intestinal satiation signals. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 15. August 2012 [zitiert 5. September 2023];303(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/22693203/>
116. Flak JN, Patterson CM, Garfield AS, D’Agostino G, Goforth PB, Sutton AK, u. a. Leptin-inhibited PBN neurons enhance responses to hypoglycemia in negative energy balance. *Nat Neurosci* [Internet]. 1. Jänner 2014 [zitiert 5. September 2023];17(12):1744–50. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/25383904/>
117. Gao Y, Vidal-Itriago A, Milanova I, Korpel NL, Kalsbeek MJ, Tom RZ, u. a. Deficiency of leptin receptor in myeloid cells disrupts hypothalamic metabolic circuits and causes body weight increase. *Mol Metab* [Internet]. 1. Jänner 2018 [zitiert 5. September 2023];7:155–60. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/29174000/>
118. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* [Internet]. März 1996 [zitiert 5. September 2023];12(3):318–20. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/8589726/>
119. Louis GW, Greenwald-Yarnell M, Phillips R, Coolen LM, Lehman MN, Myers MG. Molecular mapping of the neural pathways linking leptin to the neuroendocrine reproductive axis. *Endocrinology* [Internet]. Juni 2011 [zitiert 5. September

- 2023];152(6):2302–10. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/21427219/>
120. Donato J, Cravo RM, Frazão R, Gautron L, Scott MM, Lachey J, u. a. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. *J Clin Invest* [Internet]. 4. Jänner 2011 [zitiert 5. September 2023];121(1):355–68. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/21183787/>
121. Petrine JCP, Franci CR, Del Bianco-Borges B. Leptin actions through the nitrenergic system to modulate the hypothalamic expression of the kiss1 mRNA in the female rat. *Brain Res* [Internet]. 1. Februar 2020 [zitiert 5. September 2023];1728. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/31790683/>
122. Ross RA, Leon S, Madara JC, Schafer D, Fergani C, Maguire CA, u. a. PACAP neurons in the ventral premammillary nucleus regulate reproductive function in the female mouse. *Elife* [Internet]. 15. Juni 2018 [zitiert 5. September 2023];7. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/29905528/>
123. Zuure WA, Roberts AL, Quennell JH, Anderson GM. Leptin signaling in GABA neurons, but not glutamate neurons, is required for reproductive function. *J Neurosci* [Internet]. 2013 [zitiert 5. September 2023];33(45):17874–83. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/24198376/>
124. Horvath TL, Bechmann I, Naftolin F, Kalra SP, Leranath C. Heterogeneity in the neuropeptide Y-containing neurons of the rat arcuate nucleus: GABAergic and non-GABAergic subpopulations. *Brain Res* [Internet]. 9. Mai 1997 [zitiert 5. September 2023];756(1–2):283–6. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/9187344/>
125. Egan OK, Inglis MA, Anderson GM. Leptin Signaling in AgRP Neurons Modulates Puberty Onset and Adult Fertility in Mice. *J Neurosci* [Internet]. 5. April 2017 [zitiert 5. September 2023];37(14):3875–86. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331988.han.medunigraz.at/28275162/>

126. Padilla SL, Qiu J, Nestor CC, Zhang C, Smith AW, Whiddon BB, u. a. AgRP to Kiss1 neuron signaling links nutritional state and fertility. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 28. Februar 2017 [zitiert 5. September 2023];114(9):2413–8. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/28196880/>
127. Banks WA, DiPalma CR, Farrell CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides (NY)* [Internet]. 1999 [zitiert 5. September 2023];20(11):1341–5. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/10612449/>
128. Martin RL, Perez E, He YJ, Dawson R, Millard WJ. Leptin resistance is associated with hypothalamic leptin receptor mRNA and protein downregulation. *Metabolism* [Internet]. 2000 [zitiert 5. September 2023];49(11):1479–84. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/11092515/>
129. Levin BE, Dunn-Meynell AA, Banks WA. Obesity-prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2004 [zitiert 5. September 2023];286(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/12958061/>
130. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, u. a. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* [Internet]. 27. Oktober 1999 [zitiert 5. September 2023];282(16):1568–75. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/10546697/>
131. Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidahusein N, Denton DA, Friedman JM. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 5. August 1997 [zitiert 5. September 2023];94(16):8878–83. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/9238071/>
132. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, Ebihara K, Satoh N, Iwai H, u. a. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* [Internet]. 2000 [zitiert 5. September 2023];105(9):1243–52. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/10791999/>

133. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, u. a. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* [Internet]. 2001 [zitiert 5. September 2023];7(8):941–6. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/11479627/>
134. Rutkowski JM, Wang Z V, Park ASD, Zhang J, Zhang D, Hu MC, u. a. Adiponectin promotes functional recovery after podocyte ablation. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 31. Jänner 2013 [zitiert 5. September 2023];24(2):268–82. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/23334396/>
135. Ye R, Holland WL, Gordillo R, Wang M, Wang QA, Shao M, u. a. Adiponectin is essential for lipid homeostasis and survival under insulin deficiency and promotes β -cell regeneration. *Elife* [Internet]. 2014 [zitiert 5. September 2023];3. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/25339419/>
136. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, u. a. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* [Internet]. 26. November 2002 [zitiert 5. September 2023];106(22):2767–70. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/12451000/>
137. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, u. a. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* [Internet]. Mai 2004 [zitiert 5. September 2023];10(5):524–9. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/15077108/>
138. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, u. a. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 3. Juni 2005 [zitiert 5. September 2023];331(2):520–6. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/15850790/>
139. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, u. a. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* [Internet]. 1. November 2002 [zitiert 5. September 2023];8(11):1288–95. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/12368907/>

140. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* [Internet]. 2001 [zitiert 5. September 2023];108(12):1875–81. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/11748271/>
141. Brooks NL, Trent CM, Raetzsch CF, Flurkey K, Boysen G, Perfetti MT, u. a. Low utilization of circulating glucose after food withdrawal in Snell dwarf mice. *J Biol Chem* [Internet]. 30. November 2007 [zitiert 5. September 2023];282(48):35069–77. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/17905742/>
142. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, u. a. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* [Internet]. 12. Juni 2003 [zitiert 5. September 2023];423(6941):762–9. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/12802337/>
143. Wang X, Chen Q, Pu H, Wei Q, Duan M, Zhang C, u. a. Adiponectin improves NF- κ B-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Lipids Health Dis* [Internet]. 18. Februar 2016 [zitiert 5. September 2023];15(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53319a2.han.medunigraz.at/26965176/>
144. Abgrall A, Poizat G, Prevost M, Riffault L, De La Barrera L, Hanine R, u. a. Evidence for the Neuronal Expression and Secretion of Adiponectin. *Cells* [Internet]. 1. September 2022 [zitiert 7. September 2023];11(17). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/36078135/>
145. Koch CE, Lowe C, Legler K, Benzler J, Boucsein A, Böttiger G, u. a. Central adiponectin acutely improves glucose tolerance in male mice. *Endocrinology* [Internet]. 2014 [zitiert 7. September 2023];155(5):1806–16. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/24564394/>
146. Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, u. a. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* [Internet]. 11. Juli 2007 [zitiert 7. September 2023];6(1):55–68. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/17618856/>

147. Kos K, Harte AL, Da Silva NF, Tonchev A, Chaldakov G, James S, u. a. Adiponectin and resistin in human cerebrospinal fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 [zitiert 7. September 2023];92(3):1129–36. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/17213280/>
148. Wen JP, Lv WS, Yang J, Nie AF, Cheng XB, Yang Y, u. a. Globular adiponectin inhibits GnRH secretion from GT1-7 hypothalamic GnRH neurons by induction of hyperpolarization of membrane potential. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 11. Juli 2008 [zitiert 7. September 2023];371(4):756–61. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/18466765/>
149. Wen JP, Liu C, Bi WK, Hu YT, Chen Q, Huang H, u. a. Adiponectin inhibits KISS1 gene transcription through AMPK and specificity protein-1 in the hypothalamic GT1-7 neurons. *J Endocrinol* [Internet]. August 2012 [zitiert 7. September 2023];214(2):177–89. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/22582096/>
150. Psilopanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF, Alexandrides TK, Varakis JN. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. *Neuroendocrinology* [Internet]. Jänner 2009 [zitiert 7. September 2023];89(1):38–47. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/18698133/>
151. Rodriguez-Pacheco F, Martinez-Fuentes AJ, Tovar S, Pinilla L, Tena-Sempere M, Dieguez C, u. a. Regulation of pituitary cell function by adiponectin. *Endocrinology* [Internet]. 2007 [zitiert 7. September 2023];148(1):401–10. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/17038552/>
152. Chen M, Wang Z, Zhan M, Liu R, Nie A, Wang J, u. a. Adiponectin regulates ACTH secretion and the HPA axis in an AMPK-dependent manner in pituitary corticotroph cells. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 5. März 2014 [zitiert 7. September 2023];383(1–2):118–25. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/24361598/>
153. Kiezun M, Smolinska N, Maleszka A, Dobrzyn K, Szeszko K, Kaminski T. Adiponectin expression in the porcine pituitary during the estrous cycle and its effect on LH and FSH secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 1. Dezember

- 2014 [zitiert 7. September 2023];307(11):E1038–46. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/25315693/>
154. Kim J, Zheng W, Grafer C, Mann ML, Halvorson LM. GnRH decreases adiponectin expression in pituitary gonadotropes via the calcium and PKA pathways. *Reprod Sci* [Internet]. August 2013 [zitiert 7. September 2023];20(8):937–45. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/23239819/>
155. Wang R, Kuang M, Nie H, Bai W, Sun L, Wang F, u. a. Impact of Food Restriction on the Expression of the Adiponectin System and Genes in the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis of Pre-Pubertal Ewes. *Reprod Domest Anim* [Internet]. 1. Oktober 2016 [zitiert 7. September 2023];51(5):657–64. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/27405252/>
156. Burger LL, Dalkin AC, Aylor KW, Haisenleder DJ, Marshall JC. GnRH pulse frequency modulation of gonadotropin subunit gene transcription in normal gonadotropes-assessment by primary transcript assay provides evidence for roles of GnRH and follistatin. *Endocrinology* [Internet]. September 2002 [zitiert 7. September 2023];143(9):3243–9. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/12193535/>
157. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloi JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Februar 1998 [zitiert 7. September 2023];83(2):582–90. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/9467578/>
158. Pielecka J, Quaynor SD, Moenter SM. Androgens increase gonadotropin-releasing hormone neuron firing activity in females and interfere with progesterone negative feedback. *Endocrinology* [Internet]. März 2006 [zitiert 7. September 2023];147(3):1474–9. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/16339200/>
159. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, u. a. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. November 2000 [zitiert 7. September

- 2023];85(11):4047–52. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5331cf9.han.medunigraz.at/11095431/>
160. Panidis D, Rousso D, Koliakos G, Kourtis A, Katsikis I, Farmakiotis D, u. a. Plasma metastin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. Juni 2006 [zitiert 11. September 2023];85(6):1778–83. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/16650418/>
161. Daghestani MH. Evaluation of biochemical, endocrine, and metabolic biomarkers for the early diagnosis of polycystic ovary syndrome among non-obese Saudi women. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 1. August 2018 [zitiert 11. September 2023];142(2):162–9. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/29745981/>
162. Katulski K, Podfigurna A, Czyzyk A, Meczekalski B, Genazzani AD. Kisspeptin and LH pulsatile temporal coupling in PCOS patients. *Endocrine* [Internet]. 1. Juli 2018 [zitiert 11. September 2023];61(1):149–57. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/29728876/>
163. Akad M, Socolov R, Furnică C, Covali R, Stan CD, Crauciuc E, u. a. Kisspeptin Variations in Patients with Polycystic Ovary Syndrome-A Prospective Case Control Study. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 1. Juni 2022 [zitiert 11. September 2023];58(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/35744039/>
164. Pérez-López FR, Ornat L, López-Baena MT, Santabárbara J, Savirón-Cornudella R, Pérez-Roncero GR. Circulating kisspeptin and anti-müllerian hormone levels, and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 1. Mai 2021 [zitiert 11. September 2023];260:85–98. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/33744505/>
165. Liu J, Qu T, Li Z, Yu L, Zhang S, Yuan D, u. a. Serum kisspeptin levels in polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 1. Juni 2021 [zitiert 11. September 2023];47(6):2157–65. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/33765692/>

166. Esparza LA, Schafer D, Ho BS, Thackray VG, Kauffman AS. Hyperactive LH Pulses and Elevated Kisspeptin and NKB Gene Expression in the Arcuate Nucleus of a PCOS Mouse Model. *Endocrinology* [Internet]. 13. März 2020 [zitiert 11. September 2023];161(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/32031594/>
167. Brown RE, Wilkinson DA, Imran SA, Caraty A, Wilkinson M. Hypothalamic kiss1 mRNA and kisspeptin immunoreactivity are reduced in a rat model of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Brain Res* [Internet]. 27. Juli 2012 [zitiert 11. September 2023];1467:1–9. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/22668987/>
168. Osuka S, Iwase A, Nakahara T, Kondo M, Saito A, Bayasula, u. a. Kisspeptin in the Hypothalamus of 2 Rat Models of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology* [Internet]. 1. Februar 2017 [zitiert 11. September 2023];158(2):367–77. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/27983870/>
169. George JT, Kakkar R, Marshall J, Scott ML, Finkelman RD, Ho TW, u. a. Neurokinin B Receptor Antagonism in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1. November 2016 [zitiert 11. September 2023];101(11):4313–21. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/27459523/>
170. Fraser GL, Obermayer-Pietsch B, Laven J, Griesinger G, Pintiaux A, Timmerman D, u. a. Randomized Controlled Trial of Neurokinin 3 Receptor Antagonist Fezolinetant for Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1. September 2021 [zitiert 11. September 2023];106(9):E3519–32. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/34000049/>
171. Zhang L, Fernando T, Liu Y, Liu Y, Zhu X, Li M, u. a. Neurokinin 3 receptor antagonist-induced adipocyte activation improves obesity and metabolism in PCOS-like mice. *Life Sci* [Internet]. 1. Dezember 2022 [zitiert 11. September 2023];310. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/36252700/>
172. Zulfania, Khan A, Ghaffar T, Kainat A, Arabdin M, Ur Rehman Orakzai S. Correlation between serum leptin level and Body mass index (BMI) in patients with type 2 diabetes

- Mellitus. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 1. Jänner 2020 [zitiert 11. September 2023];70(1):3–6. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/31954015/>
173. Tauqir S, Israr M, Rauf B, Malik MO, Habib SH, Shah FA, u. a. Acetyl-L-Carnitine Ameliorates Metabolic and Endocrine Alterations in Women with PCOS: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Adv Ther* [Internet]. 1. Juli 2021 [zitiert 11. September 2023];38(7):3842–56. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/34047916/>
174. Baglietto L, English DR, Hopper JL, MacInnis RJ, Morris HA, Tilley WD, u. a. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. Mai 2009 [zitiert 11. September 2023];115(1):171–9. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/18509757/>
175. Peter A, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Staiger H, Machicao F, u. a. Relationships of circulating sex hormone-binding globulin with metabolic traits in humans. *Diabetes* [Internet]. Dezember 2010 [zitiert 11. September 2023];59(12):3167–73. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/20841609/>
176. Namavar Jahromi B, Dabaghmanesh MH, Parsanezhad ME, Fatehpour F. Association of leptin and insulin resistance in PCOS: A case-controlled study. *Int J Reprod Biomed*. Juli 2017;15(7):423–8.
177. Yilmaz M, Bukan N, Demirc H, Öztürk Ç, Kan E, Ayvaz G, u. a. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. April 2009 [zitiert 11. September 2023];25(4):246–52. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/19408174/>
178. Chen F, Liao Y, Chen M, Yin H, Chen G, Huang Q, u. a. Evaluation of the Efficacy of Sex Hormone-Binding Globulin in Insulin Resistance Assessment Based on HOMA-IR in Patients with PCOS. *Reprod Sci* [Internet]. 1. September 2021 [zitiert 11. September 2023];28(9):2504–13. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/33721297/>

179. Borzan V, Lerchbaum E, Missbrenner C, Heijboer AC, Goschnik M, Trummer C, u. a. Risk of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Women with Hyperandrogenemia: A Comparison between PCOS Phenotypes and Beyond. *J Clin Med* [Internet]. 1. Februar 2021 [zitiert 11. September 2023];10(4):1–14. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/33670546/>
180. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1988 [zitiert 11. September 2023];67(3):460–4. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b533220c.han.medunigraz.at/2842359/>
181. Simó R, Barbosa-Desongles A, Lecube A, Hernandez C, Selva DM. Potential role of tumor necrosis factor- α in downregulating sex hormone-binding globulin. *Diabetes* [Internet]. Februar 2012 [zitiert 11. September 2023];61(2):372–82. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5332239.han.medunigraz.at/22210320/>
182. Simó R, Barbosa-Desongles A, Hernandez C, Selva DM. IL1 β down-regulation of sex hormone-binding globulin production by decreasing HNF-4 α via MEK-1/2 and JNK MAPK pathways. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2012 [zitiert 11. September 2023];26(11):1917–27. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5332239.han.medunigraz.at/22902540/>
183. Simó R, Saez-Lopez C, Lecube A, Hernandez C, Fort JM, Selva DM. Adiponectin upregulates SHBG production: molecular mechanisms and potential implications. *Endocrinology* [Internet]. 2014 [zitiert 11. September 2023];155(8):2820–30. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5332239.han.medunigraz.at/24828613/>
184. Shorakae S, Ranasinha S, Abell S, Lambert G, Lambert E, de Courten B, u. a. Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1. November 2018 [zitiert 11. September 2023];89(5):628–33. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5332239.han.medunigraz.at/29992612/>
185. Nishizawa H, Shimomura L, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, u. a. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived

- protein. *Diabetes* [Internet]. 2002 [zitiert 11. September 2023];51(9):2734–41. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5332239.han.medunigraz.at/12196466/>
186. Liu CC, Huang SP, Cheng KH, Hsieh TJ, Huang CN, Wang CJ, u. a. Lower SHBG level is associated with higher leptin and lower adiponectin levels as well as metabolic syndrome, independent of testosterone. *Sci Rep* [Internet]. 1. Dezember 2017 [zitiert 11. September 2023];7(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5332239.han.medunigraz.at/28577342/>
187. Liu Y, Xu YC, Cui YG, Jiang SW, Diao FY, Liu JY, u. a. Androgen Excess Increases Food Intake in a Rat Polycystic Ovary Syndrome Model by Downregulating Hypothalamus Insulin and Leptin Signaling Pathways Preceding Weight Gain. *Neuroendocrinology* [Internet]. 1. September 2022 [zitiert 11. September 2023];112(10):966–81. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5332239.han.medunigraz.at/34847556/>
188. Benrick A, Chancelón B, Micallef P, Wu Y, Hadi L, Shelton JM, u. a. Adiponectin protects against development of metabolic disturbances in a PCOS mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 22. August 2017 [zitiert 11. September 2023];114(34):E7187–96. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5332239.han.medunigraz.at/28790184/>
189. Wahab F, Bano R, Jabeen S, Irfan S, Shahab M. Effect of peripheral kisspeptin administration on adiponectin, leptin, and resistin secretion under fed and fasting conditions in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Horm Metab Res* [Internet]. 2010 [zitiert 11. September 2023];42(8):570–4. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5332239.han.medunigraz.at/20446240/>
190. Zhang L, Fernando T, Liu Y, Liu Y, Zhu X, Li M, u. a. Neurokinin 3 receptor antagonist-induced adipocyte activation improves obesity and metabolism in PCOS-like mice. *Life Sci* [Internet]. 1. Dezember 2022 [zitiert 14. November 2023];310. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ok3138.han.medunigraz.at/36252700/>