

Aus der Klinik für Innere Medizin II  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Prävalenz und Risikofaktoren der Leberfibrose mit Hilfe der Elastographie im  
hausärztlichen Bereich**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von: Felix Maximilian Teuscher

geb. am: 10.08.1996 in St. Ingbert

Für meine Urgroßmutter Albertine Simon  
und meine Kinder Elli und Fritz

Tag der Promotion: 11.07.2025

Dekan: Univ. Prof. Dr. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. Frank Lammert

Prof. Dr. Johannes Jäger

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>8</b>
<b>Summary .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>10</b>
1.1 Gesellschaftliche Bedeutung der Fibrose .....	10
1.2 Prävalenz und Inzidenz .....	10
1.3 Kosten der Erkrankung.....	11
1.4 Rolle der primären Patient*innenversorgung bei der Erkennung und Behandlung von Lebererkrankungen .....	11
1.5 Pathogenese der Leberfibrose .....	12
1.6 Fibrosestadien.....	13
1.7 Komplikationen der Leberzirrhose.....	13
1.8 Diagnostik der Leberfibrose.....	15
1.8.1 Biopsie.....	15
1.8.2 Ultraschall.....	15
1.8.3 Laboruntersuchungen.....	15
1.9 Rolle der arteriellen Hypertonie in der Entstehung von Lebererkrankungen .....	16
<b>2. Zielsetzung.....</b>	<b>17</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>19</b>
3.1 Aufbau.....	19
3.2 Ablauf der Untersuchung.....	20
3.3 Prinzip der Elastographie .....	21
3.4 Einteilung der Patient*innen .....	21
3.5 Statistische Auswertung .....	22
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
4.1 Beschreibung des Patient*innenkollektives .....	23
4.2 Einflussfaktoren auf eine Leberfibrose: Binär logistische Regression .....	24
4.3 Einflussfaktoren der Leberfibrose: Explorative Datenauswertung .....	26
4.4 Einflussfaktoren der Leberverfettung: Multiple lineare Regression.....	28

4.5 Einflussfaktoren der Leberverfettung: Explorativer Ansatz .....	28
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>31</b>
5.1 Validität der Elastographie.....	31
5.2 Bestimmung des <i>controlled attenuation parameter</i> .....	32
5.3 Transiente Elastographie in primären Versorgungseinrichtungen .....	33
5.4 Risikofaktoren der Leberfibrose und Leberzirrhose .....	34
5.5 Arterielle Hypertonie als Risikofaktor.....	37
5.6 Kaffeekonsum als protektiver Faktor .....	38
5.7 Risikofaktoren der Leberverfettung.....	38
5.8 Stark erhöhter CAP-Wert als Teil des metabolischen Syndroms.....	40
5.9 NAFLD als Risikofaktor .....	41
5.10 Stärken und Limitationen der Studie.....	43
5.11 Klinischer Ausblick.....	45
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>48</b>
<b>Appendix .....</b>	<b>48</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>61</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>62</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnisse der binär logistischen Regression als Forest-Plot.....	25
Abbildung 2: Vergleich der Trinkmenge pro Woche zwischen den Geschlechtern.....	26
Abbildung 3: Korrelation zwischen LSM und BMI .....	27
Abbildung 4: Vergleich der beiden hausärztlich Praxen .....	27
Abbildung 5: Korrelation zwischen CAP und Alter .....	29
Abbildung 6: Korrelation zwischen CAP und BMI .....	29
Abbildung 7: Korrelation zwischen CAP und LSM.....	30

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der metrischen Merkmale als Mittelwert mit Standardabweichung .....	23
Tabelle 2: Darstellung der binären Variablen .....	23
Tabelle 3: Darstellung der binären Variablen in Bezug auf die LSM .....	24
Tabelle 4: schrittweise Auswahl (Wald) der binär logistischen Regression .....	25
Tabelle 5: Übersicht über die in NICE vorgestellten Studien .....	34

## Abkürzungsverzeichnis

ACE:	Angiotensin Converting Enzyme
ALT:	Alanin-Aminotransferase
AOK:	allgemeine Ortskrankenkasse
APRI-Score:	aspartate aminotransferase to platelet ratio index
art.:	arteriell(e)
AST:	Aspartat-Aminotransferase
AT1-Antagonisten:	Angiotensin1-Antagonisten
AUDIT:	Alcohol Use Disorders Identification Test
BMI:	Body mass Index
CAP:	controlles attenuation parameter
CB1-Antagonist:	Cannabinoidrezeptor1-Antagonisten
cm:	Centimeter
CRA:	Kolorektales Adenom
CTGF:	Connective tissue growth factor
CVD:	Kardiovaskuläre Erkrankung
dB:	Dezibel
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
Dr.:	Doktor
E. coli:	Escherichia coli
ELF-Score:	enhanced liver fibrosis score
et al.:	„et alii“ -> und andere
FAST-Score:	Fibroscan-AST-Score
FIB-4:	fibrosis-4
GABA:	gamma-aminobutyric acid. Aminobuttersäure
ggf.	gegebenfalls
HE:	Hepatische Enzephalitis
HDL:	high-density Lipoprotein
IQR:	Interquartilsabstand
kcal:	Kilokalorie
kg:	Kilogramm
KI:	Konfidenzintervall
kPa:	Kilopascal
LDL:	Low Densitiy Lipoprotein
LSM:	Liver Stiffness Measurement
mmHg:	milimeter Quecksilbersäule
m	Meter

M-Sonde:	medium-Sonde
mm	Milimeter
MRE:	Magnetresonanz-Elastographie
MRT:	Magnetresonanztomographie
NAFLD:	non alcoholic fatty liver disease
NPW:	negativer prädiktiver Wert
OR:	Odds-Ratio
Pat.	Patient*in
PPW:	positiver prädiktiver Wert
RAAS:	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SEAL:	Strukturierte Früh-Erkennung einer Asymptomatischen Leberzirrhose
siRNA:	small interfering RNA, Inhibition der RNA-Expression
s.o.:	siehe oben
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
u.a.:	unter anderem
USA:	Vereinigte Staaten von Amerika
usw.	und so weiter
vs.	versus
XL-Sonde:	extralarge-Sonde

## Zusammenfassung

Die Leberzirrhose ist weltweit für 1,2 Millionen Todesfälle jährlich verantwortlich und ist die zehnthäufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen. Zu der Lebensprävalenz finden sich in der Literatur Angaben zwischen 6 % und 26 %. Des Weiteren ist ein Rückgang der Häufigkeit nicht absehbar, da die Rate der Nicht-alkoholassozierten Leberverfettungen (NAFLD) weiter zunimmt. Die von uns durchgeführte Studie konnte Risikofaktoren für die Ausbildung einer erhöhten Lebersteifigkeit zeigen. Es zeigte sich, dass Patient\*innen mit arterieller Hypertonie, erhöhtem Controlled Attenuation Parameter (CAP-Wert), zunehmendem Alter und männlichem Geschlecht ein erhöhtes Risiko für eine erhöhte Lebersteifigkeitsmessung (LSM) in der Elastographie hatten. Einen hohen Einfluss auf die LSM hat das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. So ist das Risiko für Patient\*innen mit arterieller Hypertonie im Vergleich zu Patient\*innen ohne arterielle Hypertonie um 140 % erhöht. Es konnte gezeigt werden, dass schon das Ansteigen des CAP-Wertes um einen Punkt in dB/m einem um 1,6 % höherem relativen Risiko entspricht. Der CAP-Wert ist ein Parameter für das Ausmaß einer potentiellen Leberverfettung und wird mit Hilfe der Elastographie bestimmt. Zudem stieg das Risiko für eine Leberfibrose mit jedem Lebensalter um 2,8 % an. Weibliches Geschlecht zeigte sich als protektiver Faktor: Männer haben im Vergleich zu Frauen ein um 181 % höheres Risiko zu erkranken. Zwar tranken Männer signifikant mehr Alkohol als Frauen (5,9 vs. 2,2 Getränke pro Woche), jedoch hatte der Alkoholkonsum in der keinen Einfluss auf das Vorliegen einer Fibrose.

In einem explorativen Ansatz wurden der Einfluss der übrigen Variablen (Kaffeekonsum pro Woche, Diabetes mellitus, Body Mass Index (BMI), Hyperlipidämie und AOK-versichert) mit der LSM errechnet. Hierbei ergab sich eine positive Korrelation von  $r = 0,257$  ( $p < 0,05$ ) zwischen der LSM und dem BMI. Im Weiteren wurde der CAP-Wert als abhängige Variable verwendet. In der multiplen linearen Regression zeigten der BMI mit  $r = 1,335$ , die LSM mit  $r = 2,054$ , das Alter mit  $r = 0,454$  und die arterielle Hypertonie mit  $r = 20,879$  eine signifikante Korrelation mit der Leberverfettung. Explorativ konnten signifikante Ergebnisse für die Korrelationen zwischen CAP, LSM ( $r = 0,230$ ), BMI ( $r = 0,275$ ) und Alter ( $r = 0,236$ ) erreicht werden.

Aus den oben gezeigten Daten schlussfolgern wir, dass die Entstehung einer Leberfibrose durch zwei veränderbare Faktoren beeinflusst werden kann. Arterielle Hypertonie und Leberverfettung, gemessen durch den CAP-Wert, sollten somit deutlich mehr in den Fokus von Hausärzt\*innen genommen werden, um das Risiko einer Leberfibrose so gering wie möglich zu halten. Besonders bei männlichen und älteren Patienten sollten Hausärzt\*innen auf die Optimierung der arteriellen Hypertonie und der Reduktion einer Leberverfettung hinwirken.

## Summary

Liver cirrhosis is the cause of 1.2 million deaths worldwide every year which makes it the number 10 cause of death in Western countries. In a literature research you can find a lifetime prevalence reaching from 5.6 % to 25.6 %. Additionally, a decrease of prevalence is highly unlikely because the number of patients with Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has risen in recent years. This study was able to show risk factors for the development of higher liver stiffness. Patients with arterial hypertension, elevated controlled attenuation parameter (CAP), higher age and men had a higher risk of elevated liver stiffness measurement (LSM). Arterial hypertension had a high impact on LSM. The risk of a patient with arterial hypertension to present with higher LSM is elevated by 140 % in comparison to a patient without arterial hypertension. Another important factor is an elevated CAP. This study shows that with every extra CAP point in dB/m the relative risk cirrhosis rises by 1.6 %. Higher age also appears to be a risk factor: With every additional year the risk increases by 2.8 %. Female sex seems to be a protective factor: In comparison men had a 181 % higher risk of cirrhosis. Men drank more alcoholic beverages than women (5.92 drinks vs. 2.24 drinks per week) but there was no association between alcohol consumption and cirrhosis in our study.

In exploratory testing the remaining variants (coffee consumption per week, diabetes mellitus type 2, hyperlipidemia and social health insurance were evaluated regarding the effect on LSM. There was a positive correlation ( $r = 0.257$ ,  $p < 0.05$ ) between LSM and Body Mass Index (BMI).

In a secondary analysis, CAP was used as dependent variable. In multiple linear regression, BMI showed  $r = 1.335$ , LSM  $r = 2.054$ , age  $r = 0.454$  and arterial hypertension  $r = 20.879$ . All these variants had a significant impact on CAP and therefore on the manifestation of NAFLD. From an exploratory perspective there was a significant correlation between CAP, LSM ( $r = 0.230$ ), BMI ( $r = 0.275$ ) and age ( $r = 0.236$ ).

Taken together our data indicates that the risk of liver fibrosis is strongly related to arterial hypertension and fatty liver, measured via CAP. Primary physicians should be determined to optimize arterial hypertension and fatty liver, especially in male and older patients who have a higher risk of liver fibrosis.

# 1. Einleitung

## 1.1 Gesellschaftliche Bedeutung der Fibrose

Die Leberfibrose ist die Konsequenz aus diversen Lebererkrankungen. Besonders durch die zunehmende Prävalenz der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und der damit einhergehende Fibrosierung der Leber wird in Zukunft die Häufigkeit der Leberfibrose weiter zunehmen. So ist der Anteil der NAFLD in den vergangenen 20 Jahren von 47 % auf 75 % angestiegen. Zu Beginn der Erkrankung ist der Verlauf noch benigne, jedoch entwickeln 25 % der Patient\*innen mit einer Fettleber im Laufe ihres Lebens eine Fibrose, die in eine Zirrhose übergehen kann [13]. Andere Untersuchungen gehen sogar davon aus, dass 37 % aller NAFLD-Patient\*innen in einem Zeitraum von vier bis fünf Jahren einen Progress in ihrem Fibrosestadium haben. Die Hauptrisikofaktoren waren dabei Diabetes mellitus Typ 2 und ein hoher Body-Mass-Index (BMI) [50]. Dabei ist umstritten, ob die NAFLD den Diabetes mellitus Typ 2 bedingt oder die Verhältnisse reziprok sind [18].

## 1.2 Prävalenz und Inzidenz

Die Leberzirrhose ist weltweit für 1,2 Millionen Todesfälle jährlich verantwortlich und ist die zehnthäufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen [126]. Zu der Lebensprävalenz finden sich in der Literatur variierende Angaben zwischen 5,6 % [58] und 25,6 % [49]. Des Weiteren ist ein Rückgang der Häufigkeit nicht absehbar, da unter anderem die Rate der NAFLD weiter zunimmt [34]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) berichtet, dass jährlich 170.000 Menschen, das sind 1,7 % der Todesfälle, in Europa auf eine Leberzirrhose und ihre Folgen zurückzuführen sind [12].

Eine amerikanische Modellierungsstudie von Estes et al. [34] geht von einem Anstieg der NAFLD von 63 % aus. Das bedeutet, dass sich die Zahl der Erkrankten in den USA von 16,52 Millionen (2015) auf 27 Millionen (2030) erhöht. Außerdem steigt die Rate der NAFLD von 20 % auf 27 %, die in eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) übergehen. Zwar steigt auch die Rate der NAFLD von 83,1 Millionen auf 100,9 Millionen, jedoch nicht so stark wie die Rate der NASHs [34]. Eine mögliche Ursache für die vergleichsweise hohe Zahl an Neuerkrankten könnte auch mit dem zu Beginn asymptomatischen bzw. symptomarmen Verlauf zusammenhängen. Durch die geringe Symptomlast haben die Patient\*innen ein geringes Krankheitsgefühl und ändern möglicherweise ihr Verhalten in Bezug auf die Ess- und Trinkgewohnheiten nicht, bzw. gehen mit den Symptomen nicht zur behandelten Hausärzt\*in. Verschlimmern sich die Symptomatik wie Abgeschlagenheit, starker Juckreiz, abdominelle Schmerzen oder Aszites [128], ist die Fibrose meist schon in eine Zirrhose fortgeschritten und die Reversibilität eingeschränkt. Ist der Umbau weit vorangeschritten, ist ein Umbau nur noch eingeschränkt möglich [7].

### 1.3 Kosten der Erkrankung

Durch die hohe Prävalenz und gesellschaftliche Bedeutung entstehen Kosten, die zusätzlich zur individuellen Situation der Patient\*innen mit einer lebensverkürzenden Krankheit betrachtet werden sollte. Individuell werden Patient\*innen jedoch schon finanziell belastet, sei es nun durch direkte Kosten wie Behandlungskosten oder sekundär, wie das Ausbleiben des Verdienstes [34]. Younossi et al. berechneten diese finanzielle Last für Deutschland auf jährlich 56,27 Milliarden Euro, aufgeteilt in direkte finanzielle Belastung durch die Behandlung (4,33 Milliarden Euro) und soziale Kosten (51,94 Milliarden Euro). Gerechnet auf jede einzelne Patient\*in bedeutet dies jährliche Summen von 4.593 Euro, aufgeteilt in 354 Euro direkte und 4.239 Euro für die sozialen Kosten [131]. Durch eine bessere Früherkennung und Prävention könnten diese Ausgaben stark gesenkt werden. Für die Früherkennung eignet sich besonders die Elastographie. Dies ist eine nicht-invasive, schnelle und leicht zu erlernende Methode, die den Patient\*innen sofort nach der Untersuchung eine erste Auskunft über den Zustand der untersuchten Leber geben kann. Mit der Elastographie kann schon früh eine etwaige Leberschäden oder Verfettungen erkannt werden. In diesem frühen Stadium kann eine moderate Gewichtsreduktion von 3-5 % des Körpergewichts positiv auf den Krankheitsverlauf, auch in Bezug auf die Fibroseentwicklung, wirken. Bei einer Gewichtsreduktion von 9 % kann sogar eine Reduktion der Nekroinflammation erzielt werden [124]. Eine Nekroinflammation wird von Sarhan et al. als „die Immunantwort eines lebenden Organismus auf eine Nekrose“ [93] beschrieben. Aus diesen beiden Größen kann man die hohe Relevanz der Früherkennung besonders in der primären Patient\*innenversorgung erkennen.

### 1.4 Rolle der primären Patient\*innenversorgung bei der Erkennung und Behandlung von Lebererkrankungen

Die Früherkennung findet meist in der primären Versorgung durch die niedergelassenen Ärzt\*innen statt. Dort stellen sich die Patient\*innen mit unspezifischen Symptomen wie beispielweise Abgeschlagenheit oder Juckreiz vor. Die Verantwortung der Symptomdeutung liegt nun bei den niedergelassenen Hausärzt\*innen. Studien deuten jedoch an, dass dem Thema Lebergesundheit von Hausärzt\*innen nicht mit der notwendigen Aufmerksamkeit bedacht wird [92]. In Großbritannien gibt es erste Untersuchungen zur standardisierten Herangehensweise zur Detektion von Lebererkrankungen. Dabei wurde eine enge Zusammenarbeit zwischen primärer und sekundärer Versorgung angestrebt. Es wurden vorrangig Scoringssysteme wie der *fibrosis 4* (FIB-4) Score oder der *enhanced liver fibrosis* (ELF) Score verwendet. Die sekundäre Versorgung erfolgte dann über Fachärzt\*innen für Hepatologie. Durch diese Systeme zur Früherkennung konnte im Vergleich zur herkömmlichen Herangehensweise die Diagnose der Leberfibrose fünfmal und die Diagnose

der Leberzirrhose dreimal häufiger gestellt werden. Außerdem konnten die irrelevanten Überweisungen in die sekundäre Versorgung um 80 % reduziert werden [107].

2017 veröffentlichten Harman et al. [49] eine Untersuchung, in der in Großbritannien Patient\*innen mit Risikofaktoren für eine Lebererkrankung gezielt für eine Untersuchung in eine primäre Versorgungseinrichtung eingeladen wurden. Insgesamt wurden 912 Patient\*innen untersucht, von denen 899 (98,57 %) ein gültiges Ergebnis hatten. Von diesen 899 Patient\*innen hatten 230 (25,58 %) eine auffällige Lebersteifigkeitsmessung (LSM) von 8 kPa oder größer. Diese Patient\*innen hatten eine Vielzahl von signifikanten Risikofaktoren, wie zum Beispiel schädlichen Alkoholkonsum, Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht oder arterielle Hypertonie. Hatte eine Patient\*in mehrere Risikofaktoren war die Wahrscheinlichkeit stark erhöht, dass diese Patient\*in auch eine Zirrhose hatte. Außerdem wurden durch die Untersuchung doppelt so viele neu diagnostizierte Zirrhosepatient\*innen gefunden, wie in einem vergleichbaren Zeitraum ohne die zusätzliche Untersuchung mit der Elastographie.

Nicht nur bei der Diagnostik oder Behandlung von Lebererkrankungen spielen Hausärzt\*innen eine wichtige Rolle. Auch verbessert die Abstinenz von Alkohol bei alkoholisch bedingter Lebererkrankung das Überleben. Hausärzt\*innen sind oftmals die erste Anlaufstelle für Suchtkranke, somit fällt ihnen eine erhöhte Relevanz bei der Aufrechterhaltung der Abstinenz zu [79].

### 1.5 Pathogenese der Leberfibrose

Elpek et al. definieren die Fibrose als Zustand „zunehmender Akkumulation und abnehmende Umwandlung von extrazellulärer Matrix, was die normale Architektur der Leber stört“ [33]. Die Pathogenese der Leberfibrose ist multifaktoriell. Zu Beginn steht eine Reizung des Lebergewebes. Wie bereits erwähnt, besteht diese Reizung zu 75 % aus einer NAFLD [13]. Diese Verfettung entsteht durch ein Zusammenspiel aus einer hochkalorischen Ernährung, dem Mikrobiom und der genetischen Variabilität [23]. Überschüssige Energie wird physiologisch im Fettgewebe in Form von Triglyceriden abgespeichert. Bei größeren Mengen überschüssiger Energie lagern sich diese in Organen ab, vor allem in der Leber. Diese ektope Fettablagerung bedeutet einen Stressreiz für das physiologische Lebergewebe [18]. Stressoren von außen bewirken eine Aktivierung der Kupfer-Stern-Zellen. Diese Zellen befinden sich im Disse-Raum zwischen dem sinusoidalen Endothel und den Hepatozyten. In den Ito-Zellen sind große Mengen an Vitamin A gespeichert [55]. Vitamin A spielt eine zentrale Rolle in der Regulation von extrazellulären Bestandteilen, wie zum Beispiel Kollagen oder Proteoglykanen [8,41]. In der asymptomatischen oder auch „ruhigen“ Phase der Leberfibrose werden die Kupfer-Stern-Zellen durch die äußeren Noxen gereizt, sodass es zu einer Umwandlung der Kupfer-Stern-Zellen in Myofibroblasten kommt, die extrazelluläre Matrix

produzieren [8]. Die Lokalisation des fibrotischen Materials gibt Aufschluss über die Ätiologie des fibrotischen Umbaus. So findet man bei einer Virushepatitis das fibrotische Material um die Portalfelder, wohingegen man bei alkoholinduzierten Fibrose das fibrotische Material eher perizentral oder perisudal findet [104]. Durch die Verdrängung kommt es zum Untergang der Hepatozyten. Durch die Zerstörung der Hepatozyten werden deren intrazelluläre Bestandteile freigesetzt, was zur weiteren Aktivierung der Kupfer-Stern-Zellen führt. Dieser sich selbst verstärkende Prozess wird noch durch die Aktivierung von Wachstumsfaktoren, besonders dem *platelet-derived growth factor* (PDGF), verstärkt. Über eine Rezeptoraktivierung und des daraus resultierende intrazellulären Kalziumanstiegs wird die Proteinkinase C aktiviert. Diese Aktivierung bedingt eine extrazellulären Matrixproliferation [8]. Kommt es zum anhaltenden Stress für die Hepatozyten durch die oben erwähnten Noxen, nimmt die Proliferation der extrazellulären Matrix weiter zu. Schlussendlich kann sich eine hochgradigen Fibrose (F4), eine Zirrhose, bilden.

### 1.6 Fibrosestadien

Die verschiedenen Fibrosegrade (F0-F4) werden nach Desmet et al. [28] eingeteilt. Dieser Score beruht auf einer histologischen Untersuchung, die eine Leberbiopsie erfordert. F0 beschreibt keine Faservermehrung in der Leber, ergo auch keine Fibrose. F1 eine portale Faservermehrung, aber keine Septen, also eine leichte oder geringgradige Fibrosierung. F2 beschreibt eine inkomplette oder komplette portoportale Fasersepten mit erhaltener Architektur, also eine mäßige Fibrose. F3 kennzeichnet eine schwere Fibrose mit septenbildender Faservermehrung mit Architekturstörung, jedoch ohne Anhalt für einen kompletten zirrhotischen Umbau. F4 beschreibt einen wahrscheinlichen oder definitiven zirrhotischen Umbau. Dieser Score hat sich, obwohl er nur fünf verschiedene Stadien beinhaltet, im Vergleich zu sieben Stadien umfassenden Fibroseindex, durchgesetzt. Durch die zusätzlichen Stadien konnte kein eindeutiger Informationsgewinn erzielt werden. Lediglich im Zirrhosestadium weist der Score von Desmet et al. eine gewisse Unschärfe auf. Schirmacher et al. empfehlen in diesem Fall den Score von Chevallier et al. zur genaueren Differenzierung [96,98]. Aus Relevanzgründen wird in dieser Arbeit nicht näher darauf eingegangen.

### 1.7 Komplikationen der Leberzirrhose

Wird die Leberfibrose nicht rechtzeitig erkannt und therapiert, schreitet der Umbauprozess fort und es entwickelt sich eine Leberzirrhose (F4 nach Desmet et al. [28]). Im Folgenden werden die Komplikationen dieser auszugsweise zusammengefasst.

Die Leberzirrhose geht mit einer portalen Hypertension, also mit einem hepatisch venösen Druckgradienten von über 10 mmHg einher [74]. Dies lässt sich durch die vermehrte Bildung

von extrazellulärer Matrix, wie Kollagen, erklären. Die abnormale Leberarchitektur bedingt also einen erhöhten Gefäßwiderstand innerhalb der Leber, der sich auch in der Pfortader zeigt [73,98]. Dieser gesteigerte Druck der Pfortader führt zu vielfältigen Komplikationen. Zirrhosepatient\*innen haben eine erhöhte interstitielle Permeabilität. Eine Infektion vor allem mit gram-negativen Erregern, wie zum Beispiel Escherichia coli (E. coli) oder Staphylokokken, ist dadurch begünstigt. Durch diese bakterielle Translokation und das Vorliegen von großen Mengen an Transsudat, welches einen optimalen Nährboden für Mikroorganismen darstellt, kann sich eine spontan bakterielle Peritonitis entwickeln [29]. Die Mortalität dieser liegt unverändert hoch, bei 33 % [116], aber auch die Überlebenden haben über einen Zeitraum von einem Jahr eine Wahrscheinlichkeit von 58 % zu versterben [29].

Übersteigt der Druck in der Pfortader 10 mmHg, bilden sich Varizen [94]. Von einer Varizenbildung kann ab einem Elastographieergebnis von 20 kPa ausgegangen werden [74]. Diese Varizen sind venöse Kollateralkreisläufe, die sich vor allem in der Mukosa und Submukosa des distalen Ösophagus bilden. Durch die aufgedehnten Venen wird das Blut, unter Umgehung der Leber, ins rechte Herz geleitet. Ab einem Pfortaderdruck von 12 mmHg kommt es zu vermehrten Blutungskomplikationen. Den Goldstandard zur Beurteilung von Ösophagusvarizen stellt die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie dar [94]. Dieses invasive Verfahren muss aber nicht immer angewandt werden. Nur ab einer LSM von über 20 kPa und einer Thrombozytenzahl  $< 150.000 / \text{ml}$  (Baveno VI Kriterium [105]) empfiehlt sich eine invasive Diagnostik mittels Ösophago-Gastro-Duodenoskopie [53,94]. Hier zeigt sich erneut die zunehmende klinische Relevanz der Elastographie, denn durch die Elastographie kann eine invasive durch eine nicht-invasive Methode teilweise ersetzt werden. Die Blutungswahrscheinlichkeit steigt unter anderem mit erhöhtem Child-Plug-Score, zunehmender Varizengröße und dem Vorliegen von Fundusvarizen [94]. Eine Blutung sistiert zwar in 40 % der Fälle, jedoch liegt die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Blutung bei 60 %. Die Mortalität nach stattgehabter Ösophagusvarizenblutung liegt bei bis zu 20 % innerhalb von sechs Wochen nach Blutung, trotz der sich stetig verbesserten Therapieoptionen [53,94,122].

Durch die verminderte Leberfunktion fallen größere Mengen von Ammoniak an. Dieses Ammoniak, das normalerweise durch die Leber umgewandelt und über die Niere ausgeschieden wird, wird in den Astrozyten des Gehirns zusammen mit Glutamat in Glutamin umgewandelt. Glutamin hat eine osmotische Wirkung, diese führt zum Anschwellen des Gehirns. Außerdem bewirkt ein erhöhter Ammoniakspiegel eine vermehrte Aktivierung der  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) - Rezeptoren, das die Schläfrigkeit bei Patient\*innen mit hepatischer Enzephalopathie (HE) erklären könnte. Die Symptome einer HE, wie zum Beispiel Abgeschlagenheit, Desorientierung, Schläfrigkeit bis zum Koma, können noch durch eine Infektion, Ösophagusvarizenblutung oder Übergewicht verschlimmert werden [82,125].

Neben den Folgen der portalen Hypertension und metabolischen Komplikationen könnten noch viele weitere Komplikationen einer dekompensierten Leberzirrhose genannt werden.

## 1.8 Diagnostik der Leberfibrose

Bevor es zu diesen Komplikationen kommen kann, muss die Leberzirrhose jedoch zuerst erkannt werden, dafür steht natürlich die Elastographie zur Verfügung. Da diese jedoch noch nicht in allen Bereichen sich durchgesetzt hat, werden im Folgenden die in der Praxis angewendete Methoden vorgestellt. Die Elastographie wird in Kapitel 3.3 genauer vorgestellt.

### 1.8.1 Biopsie

Die Biopsie wird weiterhin als Goldstandard zur Diagnose der Leberfibrose und -zirrhose angesehen. Studien legen jedoch nahe, dass bis zu 62 % der Leberbiopsie durchgeführt werden, obwohl Vortests, wie zum Beispiel das Verhältnis zwischen Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase (AST / ALT-Verhältnis), schon ein negatives Ergebnis vorhersagen [66]. Die Aussagekraft der Biopsien ist dabei beschränkt. Nur 1 / 50.000 der Leber wird bei einer einzelnen Stanze gewonnen. Diese Ungenauigkeit wird zwar durch die Entnahme zusätzlicher Proben abgeschwächt, jedoch stellt dies eine weitere Invasivität dar. Bei der Auswertung der Proben unterscheiden sich die Fibrosegrade in 41 %. In 35 % der Biopsien wird in einer Probe eine Fibrose festgestellt, während in der andern Probe keine Fibrose zu finden ist [110]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Biopsiehäufigkeit immer weiter zurückgeht und von den nicht invasiven Verfahren abgelöst wird.

### 1.8.2 Ultraschall

Die Ultraschalluntersuchung ist wohl die am weitesten verbreitete Untersuchung in Bezug auf die Abdominalorgane. Bei der Leberfibrose, bzw. der Leberzirrhose, gibt es folgende charakteristische Merkmale: höckerige Leberkontur, Hypertrophie des *lobus caudatus* und das Auftreten von Knoten im Leberparenchym usw. Die Literatur gibt verschiedene Werte für die Sensitivität an. Die Werte können von 57 % [66] bis zu 82,2 % [101] schwanken. Die Aussagekraft kann durch einen zusätzlichen Einsatz eines Dopplers erhöht werden. Berechnet man hier das Verhältnis von der Geschwindigkeit in der Portalvene und dem pulsatilem Index der *Arteria hepatica*, kann eine Sensitivität von 97 % bei einer Spezifität von 93 % erreicht werden [52]. Jedoch konnte dieses Ergebnis nicht in anderen Studien bestätigt werden [101].

### 1.8.3 Laboruntersuchungen

Die Laboranalyse gewinnt auch durch die Einführung neuer Scoringssysteme immer mehr an Bedeutung. So hat sich in der letzten Zeit der Fibroscan-AST-Score (FAST-Score) immer mehr durchgesetzt. Zur Berechnung benötigt man die Lebersteifigkeit und den *Controlled Attenuation Parameter* (CAP-Wert), beides gemessen mit der Elastographie und das Enzym Aspartat-Aminotransferase, das besonders in den Mitochondrien der Hepatozyten lokalisiert

ist, aber auch in Herz- oder Skelettmuskelzellen zu finden ist. Hierbei ist die Aspartat-Aminotransferase der bedeutende Marker, der den größten Einfluss auf die Aussage des Scores hat. Der FAST-Score hat einen negativen prädiktiven Wert (NPW) von 85 % und einen positiven prädiktiven Wert (PPW) von 83 % [76].

Ein weiterer geläufiger Score ist der sogenannte de-Ritis-Quotient, berechnet aus der Serumkonzentration der Aspartat-Aminotransferase geteilt durch die Konzentration der Alanin-Aminotransferase. Ein Quotient über 1 deutet auf einen schweren Leberschaden hin, da die Aspartat-Aminotransferase besonders in den Mitochondrien der Hepatozyten vorkommt, während die Alanin-Aminotransferase eher im Zytosol vorliegt. Daraus folgt, dass ein Score unter 1 einen schweren Leberschaden eher unwahrscheinlich macht, weil dann die Konzentration der Alanin-Aminotransferase höher ist als die der Aspartat-Aminotransferase, das eher für einen Schaden im Zytosol hindeutet und nicht in den Mitochondrien [13]. Der NPW liegt bei 95 % bei einem Cut-Off von 0,8 [66].

### 1.9 Rolle der arteriellen Hypertonie in der Entstehung von Lebererkrankungen

Die arterielle Hypertonie ist eine der häufigsten behandelbaren Erkrankungen in Deutschland. Laut Jordan et. al [54] haben 13 % der Frauen und 18 % der Männer einen unkontrollierten zu hohen Blutdruck über 140/90 mmHg. 54 % der Schlaganfälle und 47 % der ischämischen Herzerkrankungen haben einen Zusammenhang mit einem hohen Blutdruck [60]. In der Literatur gibt es bereits vereinzelte Hinweise darauf, dass das Vorliegen einer Fibrose mit einer arteriellen Hypertonie korreliert [37,47,130]. Dabei wurde die Hypertension meist zusammen mit Übergewicht oder Vorliegen von anderen metabolischen Erkrankungen erfasst [37,49]. In einem Mausmodell, durchgeführt von Piecha et. al [83], wurde die Lebersteifigkeit mittels der Elastographie nach einer Injektion von Epinephrin gemessen. Durch den Blutdruckanstieg von 82,2 mmHg auf 172 mmHg erhöhte sich auch die LSM von 4,1 kPa auf 7,8 kPa. Dieser Anstieg der LSM aufgrund des Blutdruckanstiegs konnte auch beim Menschen beobachtet werden. Dafür wurde der Blutdruck nicht invasiv und nicht mit Epinephrin, sondern durch Sport auf dem Ergometer gesteigert. Bei einer Leistung von 200 W erhöhte sich die LSM von 4,4 kPa auf 6,7 kPa. Der steigende LSM korrelierte also stark mit dem steigenden Blutdruck ( $r = 0,527$ ) [83].

## 2. Zielsetzung

Die Zahl der Patient\*innen mit NAFLD und Leberfibrose ist hoch und steigt weiter an, weshalb es wichtig ist, mehr über die Faktoren zu erfahren, welche die Entstehung einer Leberfibrose bedingen.

In der Literatur ist zwar beschrieben, dass besonders das metabolische Syndrom ein Risikofaktor für die Entstehung einer NAFLD und damit auch für eine Leberfibrose ist, [48] jedoch kann man nicht vom gesamten metabolischen Syndrom auf dessen Einzeleinheiten schließen. Besonders die arterielle Hypertonie wurde als Risikofaktor mit dem größten Einfluss definiert. Diese Hypothese leitet sich aus einem Tiermodell und in Metaanalysen [75,83,130] ab. Jedoch wurde die arterielle Hypertonie nie als primäre Hypothese definiert. Es ist wichtig zu überprüfen, wie groß der Einfluss der arteriellen Hypertonie auf die Leberfibrose ist, weil diese eine häufige Komorbidität ist [54], die aber möglicherweise auch als diagnostischer Parameter für die Fibrose genutzt werden könnte. Die nebenwirkungsarme und einfache Einstellung des Blutdrucks könnte also einen großen Nutzen für die einzelnen Patient\*innen haben. Außerdem wurde vermutet, dass ein zunehmender CAP-Wert eine Fibrosebildung beeinflusst. Der Zusammenhang zwischen der Verfettung und einer Fibrose ist in der Literatur vielfältig beschrieben. In dieser Arbeit geht es jedoch um den CAP-Wert und dessen Einfluss auf die Fibroseentwicklung.

Die Gefahr an einer Leberzirrhose zu erkranken, ist bei der identischen Menge Alkohol, für Männer geringer als für Frauen. Dies gilt jedoch nur für den moderaten Konsum eines Getränks pro Tag. Hierbei haben die Männer, im Gegensatz zu Frauen, kein erhöhtes Krankheitsrisiko im Vergleich zu Abstinenzlern. Bei einem gesteigerten Konsum von über fünf Getränken pro Tag, ist das Erkrankungsrisiko jedoch vergleichbar hoch [67]. Die Annahme, dass Männer trotzdem ein erhöhtes Risiko für Leberfibrose haben, beruht auf der Tatsache, dass Männer nicht nur häufiger als Frauen, sondern auch mehr in einer Sitzung trinken [27]. Diese Studie soll unter anderem herausfinden, ob dieser erhöhte Konsum von Alkohol bei Männern zu einem vermehrten Auftreten von Lebererkrankungen bei diesen führt. Auch soll gezeigt werden, dass Männer unabhängig von ihrem Alkoholkonsum häufiger eine Leberfibrose bekommen.

Folgende Hypothesen sollten durch die Studie verifizieren oder falsifiziert werden:

- Patient\*innen mit arterieller Hypertonie haben ein höheres Risiko eine Leberfibrose zu entwickeln als Patient\*innen ohne arterielle Hypertonie.
- Patient\*innen mit einem höheren CAP-Wert haben ein höheres Risiko eine Leberfibrose zu entwickeln als Patient\*innen mit einem niedrigeren CAP-Wert.
- Männer haben ein höheres Risiko für eine Leberfibrose im Vergleich zu Frauen.

Die genannten Hypothesen wurden mit Hilfe der transienten Elastographie und eines Fragebogens überprüft.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Aufbau

Es handelt sich um eine offene Beobachtungsstudie. Sie wurde vom April 2020 bis Juli 2020 in zwei Praxen in der primären Patient\*innenversorgung durchgeführt. Die erste Praxis mit insgesamt 54 Messungen befindet sich in 66386 Hassel und wird von Herr Dr. Kaiser, niedergelassener Facharzt für Innere Medizin und Pulmologie, geleitet. Die zweite Praxis mit 401 Messungen befindet sich in 66583 Spießen-Elversberg und wird von Frau Dr. Brenner, Fachärztin für Allgemeinmedizin, geleitet. Die restlichen drei Messungen wurden im privaten Umfeld des Autors durchgeführt.

Es wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Personen über 18 Jahre
- Personen mit der Fähigkeit, den Studienablauf und die Untersuchung zu verstehen

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft
- Schrittmacherimplantation
- Nicht ausgefüllter Fragebogen
- Elastographiemessung nicht möglich

In den jeweiligen Praxen wurden möglichst viele Patient\*innen angesprochen und ihnen angeboten an der Studie teilzunehmen. Falls die Patient\*innen Interesse hatten und nicht durch die oben genannten Ausschlusskriterien ausgeschlossen wurden, wurde ein Fragebogen ausgefüllt, dieser ist in Anlage 1 in den Appendix aufgenommen und eine transiente Elastographie durchgeführt. Die Patient\*innen wurden zufällig ausgewählt, weil eine möglichst repräsentative Patient\*innenkohorte erreicht werden sollte, um auf die Gesamtbevölkerung zu schließen.

In der Praxis von Herr Dr. Kaiser in Hassel wurde aus den in diesem Jahr bereits in der Praxis vorstellig gewordenen Patient\*innen eine Zufallsliste erstellt. Die Patient\*innen auf der Zufallsliste wurden telefonisch kontaktiert und in die Praxis eingeladen, um den Fragebogen auszufüllen und eine Elastographie durchzuführen. Aber auch in dieser Praxis wurde der größte Teil der Patient\*innen aus den regulär in die Praxis kommenden Patient\*innen rekrutiert. Die Patient\*innenrekrutierung begann in der Praxis von Herrn Dr. Kaiser (Praxis 1) und wurde dann ohne Unterbrechung in der Praxis von Frau Dr. Brenner (Praxis 2) abgeschlossen.

Bei der Auswertung wurden nur die vollen Jahre berücksichtigt. Beim Geschlecht wurde das binäre Geschlechtersystem verwendet. Die Patient\*innen hatten nur die Möglichkeit, männlich oder weiblich anzugeben. Als Diabetes mellitus Typ 2 wurde eine bestätigte Diagnose der

Behandelnden gewertet. Der Diabetes mellitus Typ 2 wurde dabei durch einen Langzeitzuckerwert (HbA1c) von  $\geq 6,5\%$ , Nüchtern glukose  $> 126$  mg/dl oder einen Blutzuckerwert von 200 mg/dl nach zwei Stunden im oralen Glucosetoleranztest definiert [129]. Bei der arteriellen Hypertonie wurde die bestätigte Diagnose durch die behandelnden Ärzt\*in gewertet. Eine arterielle Hypertonie liegt bei wiederkehrenden Blutdruckwerten  $> 140/90$  mmHg vor [127]. Die Frage, ob eine Hyperlipidämie vorliegt, wurde je nach Risikoprofil gewählt. Für Patient\*innen mit einem sehr hohen kardio-vaskulären Risiko wurde ein *low density lipoprotein* (LDL)-Wert  $> 70$  mg/dl als Hyperlipidämie, bei hohem Risiko wurde ein LDL-Wert von über 100 mg/dl und bei niedrigem bis mittlerem Risiko wurde ein LDL-Wert  $> 115$  mg/dl als Hyperlipidämie gewertet [127]. Die drei oben genannten Variablen, Diabetes mellitus Typ 2, abhängig von der Insulinpflichtigkeit, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie, wurden von den behandelnden Ärzt\*innen diagnostiziert und behandelt. Ihre Behandlungsindikation ist maßgebend für die Antworten im Fragebogen. Die Frage, ob man bei der AOK versichert war, war nicht von abrechnungstechnischer Relevanz, sondern beruht auf der Unterstützung des Vorsorgeprogrammes zur strukturierten Früh-Erkennung einer asymptomatischen Leberzirrhose (SEAL) durch die Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK) und die darauf basierende Überweisung an die Universität des Saarlandes in Homburg. Die Entscheidung zur Überweisung beruhte auf dem Studienkonzept des *LiverScreen Project*. Hierbei sollen europaweit über 30.000 Patient\*innen erfasst werden. In einem ersten Schritt wurden primär lebergesunde Patient\*innen  $\geq 40$  Jahre eingeladen, um an der Früherkennung für Leberzirrhose teilzunehmen. Dafür wurde eine Laboruntersuchung und eine Bestimmung der Leberverfettung und -steifigkeit mithilfe der Elastographie durchgeführt. Sollte die LSM  $\geq 8$  Pa oder die ALT-Konzentration das 1,5-fache des zu erwartenden Wertes entsprechen, wurden die entsprechenden Patient\*innen an eine Klinik zur weiteren Abklärung überwiesen, ggf. auch für eine Leberbiopsie. Das Ziel der Studie ist es herauszufinden, ob eine Früherkennung bei asymptomatischen Patient\*innen effektiv ist und ob diese Früherkennung sogar Kosten sparen könnte [46].

Die von uns durchgeführte Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt (Aktenzeichen 228/20).

### 3.2 Ablauf der Untersuchung

Die Patient\*innen hatten während des Ausfüllens des Fragebogens jederzeit die Möglichkeit, Fragen zu stellen oder Antworten zu verweigern. Im Anschluss wurde durch geschultes Personal eine transiente Elastographie durchgeführt. Die Patient\*in legt sich dafür auf eine Untersuchungsfläche und hob den rechten Arm hinter den Kopf, sodass der Intercostalraum sich weitete. Zusätzlich legte die Patient\*in das rechte über das linke Bein und legt die Beine nach links. So kann eine zusätzliche Weitung des Intercostalraums erreicht werden. Für die

Messung wurde die Sonde auf die mittlere Axillarlinie auf der Höhe des Processus xiphoideus zwischen zwei Rippen platziert. Es wurden zwölf valide Messungen durchgeführt. Die Untersuchung wurde mit der M-Sonde begonnen. Zeigte das Gerät an, dass die M-Sonde nicht geeignet sei, was vor allem auf dickes subkutanes Fettgewebe zurückzuführen war, wurde die XL-Sonde verwendet. Dies war bei 65 (14,2 %) Patient\*innen der Fall. Die beiden Sonden unterscheiden sich vor allem in der Eindringtiefe in das Gewebe (25-65 mm bei der M-Sonde, 35-75 mm bei der XL-Sonde). Daraus folgt, dass bei Patient\*innen mit einer hohen Haut-Kapsel-Entfernung, wie zum Beispiel bei dickem subkutanem Fettgewebe, die XL-Sonde verwendet werden sollte. Beide Sonden messen eine Strecke von 40 mm mit einem runden Durchmesser von 10 mm. Außerdem unterscheiden sich die Sonden in der Schallwellenfrequenz: Die M-Sonde benutzt eine Frequenz von 3,5 MHz, die XL-Sonde 2,5 MHz [77,80].

Mit der Elastographie können die Lebersteifigkeit (LSM) und die Leberverfettung (CAP) gemessen werden. Zusätzlich zu diesen Parametern werden der Interquartilsabstand (IQR) der LSM in absoluten Werten angegeben. Außerdem erhält man den relativen IQR, der sich aus dem absoluten IQR geteilt durch den gemessenen Median errechnet. Die Angabe erfolgt in Prozent und sollte nach Abschluss von 12 Messungen 30 % nicht überschreiten.

### 3.3 Prinzip der Elastographie

Die transiente Elastographie, Handelsname Fibroscan (Echosens, Paris, Frankreich), beruht auf dem physikalischen Prinzip der Schallwellausbreitung. Schall wird in einem Medium mit einer höheren Dichte schneller geleitet. Durch die zunehmende Veränderung des Lebergewebes bei einer Fibrose kommt es zu solch einer Veränderung der Dichte. Die zunehmende Dichte führt dazu, dass der Schall schneller wird [95] und einen höheren Wert erzielt [77]. Dabei gilt, je höher die Dichte des Gewebes, desto schneller die Schallleitung und desto höher ist der ermittelte Wert in kPa. Es können Werte zwischen 1,5 kPa und 75 kPa gemessen werden [71].

### 3.4 Einteilung der Patient\*innen

Nach dem Studienschema von LiverScreen wurden die Patient\*innen ab einer Lebersteifigkeit von  $\geq 8$  kPa als Fibrosepatient\*innen, und ab einer Lebersteifigkeit von  $\leq 13$  kPa als Patient\*innen mit Zirrhose. Eine LSM-Messung  $\geq 8$  kPa hatten 49 von 458 Patient\*innen (10,7 %), von diesen 49 hatten 16 einen Wert über 13 kPa (3,1 % des Gesamtpatient\*innenkollektivs und 28,6 % der Patient\*innen mit einer LSM  $\geq 8$  kPa). Werte  $\geq 20$  kPa, wovon 7 von den 16 Patient\*innen betroffen waren (1,5 % des Gesamtpatient\*innenkollektivs, 14,3 % der Patient\*innen mit einer LSM  $\geq 8$  kPa und 43,8 % der Patient\*innen mit Zirrhose), haben eine hohe Korrelation mit einer portalen Hypertension

und Ösophagusvarizen [74]. Im Rahmen des SEAL-Lebervorsorge-Programms wurden Patient\*innen mit einer LSM  $\geq 8$  kPa und einem auffälligen AST-Thrombozyten-Ratio-Index (APRI  $>$  oder  $\geq 0,5$ ) an die Hochschulambulanz des Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg zur weiteren Abklärung überwiesen.

### 3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde vom Institut für Biometrie des Universitätsklinikum des Saarlandes durch Frau Wagenpfeil unterstützt. Für die Ergebnisse wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt. Für die statistische Auswertung von nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, für die normalverteilten Variablen der t-Test. Um die Einflüsse auf die Fibroseentstehung zu beurteilen, wurde eine binär logistische Regression mit der abhängigen Variable Fibrose, vorhanden oder nicht vorhanden, durchgeführt. Um den Einfluss auf die CAP-Werterhöhung zu beurteilen, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Für die Datenanalyse wurde SPSS Statistics 27 (IBM, München, Deutschland) verwendet. Die binär logistische Regression beschreibt ein Statistikverfahren, bei dem der Einfluss verschiedener Variablen auf ein binäres Merkmal, in diesem Fall Leberfibrose ja/nein, ermittelt wird. Dabei wurde zur Variablenauswahl die Rückwärts-Wald-Methode benutzt, die zu Beginn alle möglichen unabhängigen Variablen einschließt und dann auf Grundlage des festgelegten Signifikanzniveaus von 5 % Variablen ausschließt. Im letzten Schritt der Analyse werden nur die unabhängigen Variablen eingefügt, die einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable haben. Außerdem wurde die Vorwärts-Wald-Methode benutzt, bei der zuerst einzelne Variablen aufgenommen werden [64].

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des Patient\*innenkollektives

Insgesamt nahmen 510 Personen an der Studie teil. Bei 52 Patient\*innen lag kein ausgefüllter Fragebogen vor, sodass sie aus der Studie ausgeschlossen wurden. Von 458 Patient\*innen lagen eine gültige Elastographie und ein ausgefüllter Fragebogen vor. Davon waren 306 (66,8 %) Personen Frauen und 152 (33,2 %) Personen Männer.

Die Teilnehmer waren im Mittel 57 Jahre  $\pm$  17 Jahre alt und hatten einen durchschnittlichen BMI von 28,89 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  12,07 kg/m<sup>2</sup>. Der mittlere LSM-Wert lag zum Untersuchungszeitpunkt bei 5,9 kPa  $\pm$  5,3 kPa. Der kleinste gemessene Wert beträgt 1,5 kPa, der größte gemessene Wert betrug 71,3 kPa. Der CAP-Wert hatte einen Mittelwert von 269 dB/m  $\pm$  63 dB/m. Der durchschnittliche Alkoholkonsum betrug 3,5  $\pm$  6,7 Getränke pro Woche, wobei Männer 5,9  $\pm$  9 und Frauen 2,2  $\pm$  4,7 Getränke pro Woche konsumierten. Ein Getränk Alkohol wurde so definiert, dass ein Glas zwischen 10 g und 12 g reines Ethanol enthält, das entspricht ungefähr 300 ml Bier, 100 ml Wein oder 30 ml Schnaps. Der durchschnittliche Kaffeekonsum lag bei 2,5  $\pm$  1,9 Tassen am Tag, wobei Männer und Frauen ungefähr gleich viel tranken (2,5  $\pm$  2,1 vs. 2,5  $\pm$  1,9). Als eine Tasse Kaffee wurde eine Menge von 150 ml bis 200 ml Kaffee gewertet. In Tabelle 1 wurden alle metrischen Merkmale, in Tabelle 2 alle binären Variablen und in Tabelle 3 die unabhängigen Variablen in Bezug auf die LSM aufgeführt.

Tabelle 1: Darstellung der metrischen Merkmale als Mittelwerte mit Standardabweichungen

	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
LSM (kPa)	5,9	$\pm$ 5,3
CAP (dB/m)	269	$\pm$ 63
Alter (Jahre)	57	$\pm$ 17
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,86	$\pm$ 12,07
Kaffeekonsum/Tag	2,5	$\pm$ 1,9
Alkoholkonsum/Woche	3,5	$\pm$ 6,7

Tabelle 2: Darstellung der binären Variablen

		<b>Anzahl</b>	<b>Relative Häufigkeit (%)</b>
Diabetes mellitus Typ 2	Ja	77	16,8
	Nein	381	83,2
Arterielle Hypertonie	Ja	198	43,3
	Nein	260	56,8
Hyperlipidämie	Ja	126	27,5
	Nein	332	72,5

Tabelle 3: Darstellung der binären Variablen in Bezug auf die LSM in kPa

		<b>LSM- Mittelwert (kPa)</b>	<b>Standardabweichung des LSM (kPa)</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Relative Häufigkeit (%)</b>
Geschlecht	Männlich	6,7	5,9	174	34,1
	Weiblich	5,5	5,0	336	65,9
Kaffeekonsum	Nein	5,9	3,7	68	14,8
	Ja	5,9	5,5	392	85,2
Alkoholkonsum	Nein	5,9	5,5	195	42,3
	Ja	5,9	5,1	266	57,7
Diabetes mellitus Typ 2	Nein	5,9	5,2	391	83,4
	Ja	6,0	5,1	78	16,6
Arterielle Hypertonie	Nein	5,1	4,6	260	56,5
	Ja	6,8	5,9	200	43,5
Hyperlipidämie	Nein	5,8	5,6	333	72,4
	Ja	5,9	4,2	127	27,6
AOK versichert	Nein	5,9	5,7	373	80,9
	Ja	5,7	2,5	88	19,1

#### 4.2 Einflussfaktoren auf eine Leberfibrose: Binär logistische Regression

In die binär logistische Regression wurden alle verfügbaren unabhängigen Variablen eingeschlossen (Geschlecht, Alter, BMI, Kaffeekonsum pro Tag, Alkoholkonsum pro Tag, Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie und CAP-Wert). Nach der Durchführung von Vorwärtsauswahl (Wald) und Rückwärtsauswahl (Wald) wurden für das Geschlecht, Alter, arterielle Hypertonie und den CAP-Wert signifikante Ergebnisse erzielt. Die Ergebnisse des letzten Schrittes mit allen signifikanten Variablen der binär logistischen Regression mit Vorwärtsauswahl (Wald) sind in Tabelle 4 dargestellt.

Beim Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ist das Risiko, an einer Leberfibrose zu erkranken, um 140 % erhöht. Das bedeutet, dass bei zwei identischen Patient\*innen, die sich ausschließlich in dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie unterscheiden, der eine mit arterieller Hypertonie ein um 140 % höheres Risiko hat, an einer Leberfibrose zu erkranken im Vergleich zu der Patient\*in ohne arterielle Hypertonie.

Beim Alter ergab sich eine Odds-Ratio von 1,028. Mit jedem zusätzlichen Jahr steigt das Risiko eine Fibrose zu bekommen um 2,8 %.

Beim CAP-Wert verhielt es sich ähnlich wie beim Alter. Mit der Zunahme des CAP-Wertes um 1 dB/m, stieg das Risiko für eine Leberfibrose um 1,6 %.

Beim Geschlecht wurden Männer und Frauen verglichen. Männer wurden als Ausgangswert betrachtet. Die Odds-Ratio unter 1 bedeutet, dass Frauen im Vergleich zu Männern ein niedrigeres Risiko haben. Umgekehrt bedeutet das, dass Männer ein um 181 % erhöhtes Risiko haben an einer Leberfibrose zu erkranken. Alle signifikanten Ergebnisse der binär logistischen Regression sind als Forest-Plot in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 4: Schrittweise Auswahl (Wald) der binär logistischen Regression

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Signifikanz	Odds-Ratio
Geschlecht	-1,033	0,338	0,002	0,356
Arterielle Hypertonie	0,028	0,013	0,030	2,400
CAP (dB/m)	0,876	0,387	0,024	1,016
Alter (Jahren)	0,016	0,003	< 0,001	1,028

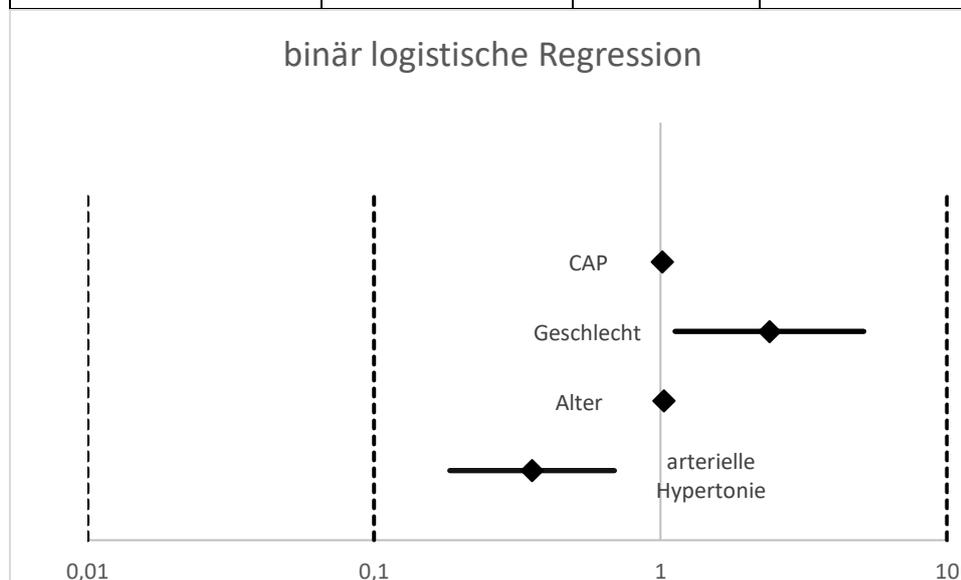


Abbildung 1: Ergebnisse der binär logistischen Regression als Forest-Plot

Männer haben zwar ein erhöhtes Fibrosiserisiko, nicht jedoch aufgrund des erhöhten Alkoholkonsums. Zwar tranken Männer signifikant mehr als Frauen (5,9 Getränke pro Woche im Vergleich zu 2,2 Getränken pro Woche). Jedoch fand sich kein Anhalt, dass der erhöhte Alkoholkonsum einen signifikanten Einfluss auf die Lebersteifigkeit hat. Für die übrigen Variablen, Kaffeekonsum pro Tag, Hyperlipidämie und AOK-versichert, konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden, weder in der Regressionsanalyse noch im explorativen Ansatz.

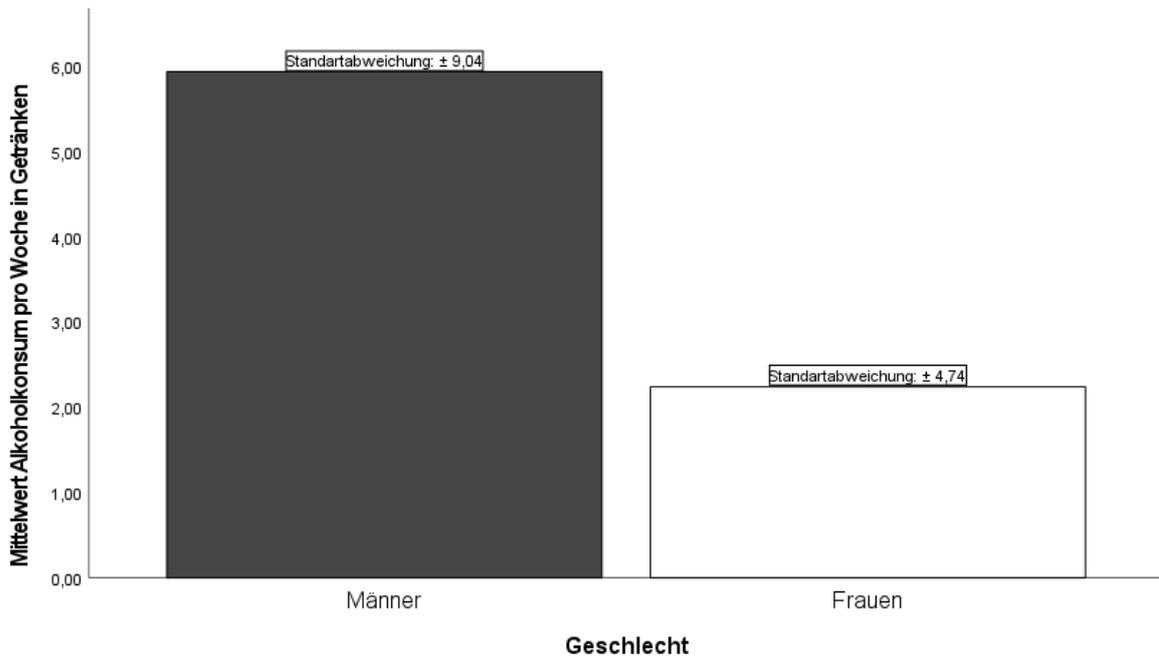


Abbildung 2: Vergleich der Trinkmenge pro Woche zwischen den Geschlechtern ( $p < 0,05$ )

#### 4.3 Einflussfaktoren der Leberfibrose: Explorative Datenauswertung

In einem explorativen Ansatz wurden die oben aufgeführten Variablen in Bezug auf ihre Korrelation zur LSM analysiert. Dabei zeigte sich zusätzlich zu den bereits gezeigten signifikanten Variablen, CAP-Wert und Alter, eine signifikante Korrelation nach Spearman zwischen dem BMI und LSM mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,257. Der graphische Zusammenhang ist in Abbildung 3 dargestellt.

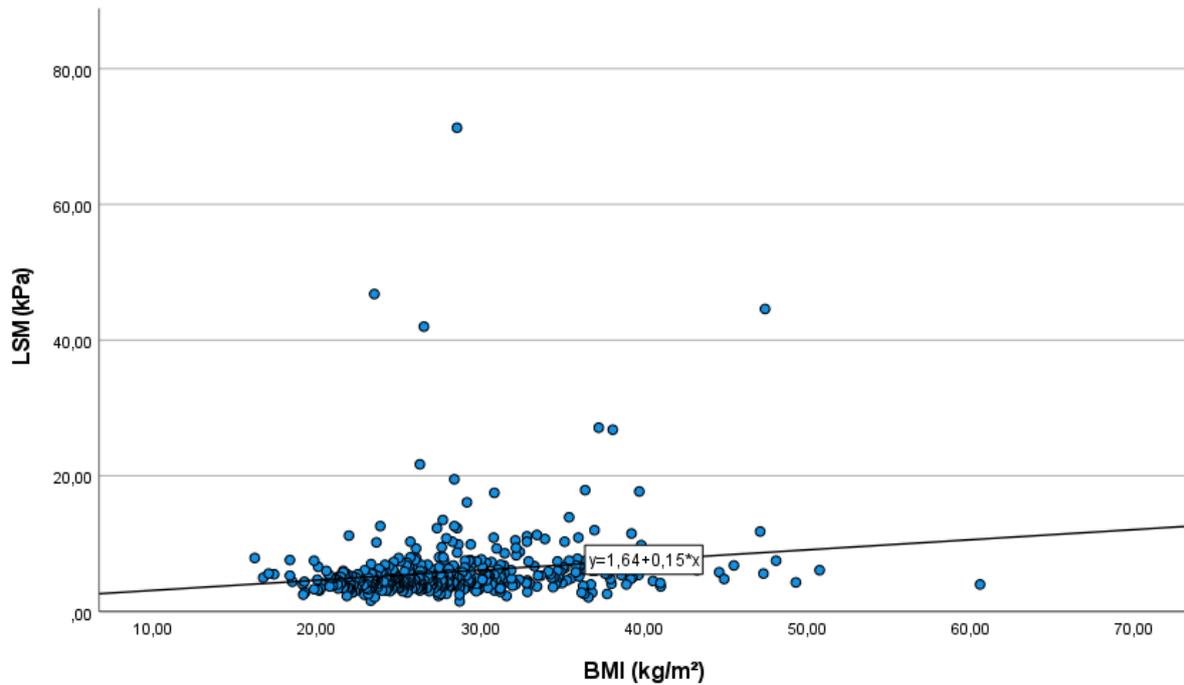


Abbildung 3: Korrelation zwischen LSM und BMI ( $r = 0,257$ ,  $p < 0,05$ )

In einem weiteren explorativen Ansatz wurden die beiden Hausärzt\*inpraxen, in denen die Messungen durchgeführt wurden, verglichen, um mögliche Unterschiede zwischen den beiden Standorten zu ermitteln. Die Praxis von Dr. Kaiser in Hassel ( $n = 54$ ) hatte signifikant niedrigere LSM-Werte im Vergleich zu der Praxis von Dr. Brenner in Spießen-Elversberg ( $n = 401$ ) ( $4,6 \text{ kPa} \pm 2,0 \text{ kPa}$  vs.  $6,1 \text{ kPa} \pm 5,6 \text{ kPa}$ ). Das Ergebnis war unter dem 5 % Signifikanzniveau ( $p = 0,005$ ) und ist in Abbildung 4 dargestellt.

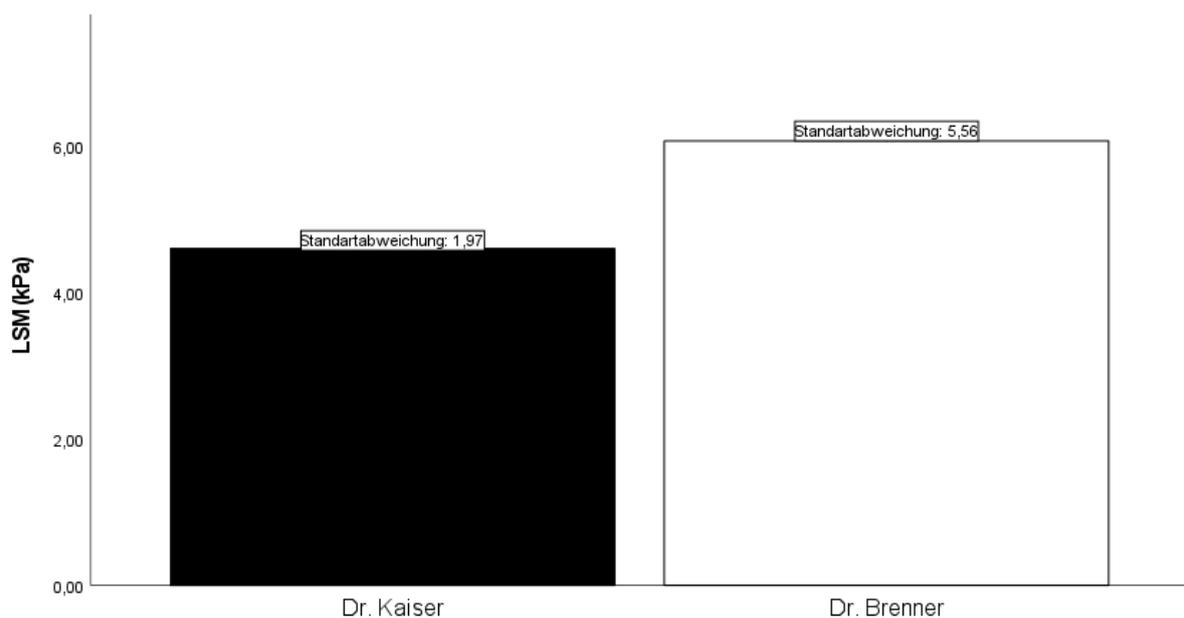


Abbildung 4: Vergleich der beiden hausärztlich Praxen ( $p = 0,005$ )

#### 4.4 Einflussfaktoren der Leberverfettung: Multiple lineare Regression

Um den Einfluss der verschiedenen Variablen auf den CAP-Wert und damit auf die Leberverfettung zu überprüfen, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Dafür wurde jede unabhängige Variable (Geschlecht, LSM, Alter, BMI, Kaffee- und Alkoholkonsum, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidämie und arterielle Hypertonie) mit der abhängigen Variablen, CAP-Wert, zuerst in einer univariablen linearen Regressionsanalyse verrechnet. Nur die signifikanten Ergebnisse wurden in die multiple lineare Regression aufgenommen. Die Ergebnisse des letzten Schritts sind in Tabelle 5 dargestellt. Keinen signifikanten Einfluss auf den CAP-Wert hatten Geschlecht, Kaffee- und Alkoholkonsum, Diabetes mellitus Typ 2 und eine Hyperlipidämie. Diese Variablen sind nicht in Tabelle 5 dargestellt.

Einen signifikanten Einfluss auf die Leberverfettung in Form des CAP-Wertes hatten BMI, Alter, LSM und arterielle Hypertonie. Die Regressionskoeffizienten beliefen sich auf 1,335 ( $p < 0,05$ , KI: 0,895 - 1,774) beim BMI, 2,054 ( $p < 0,05$ ; KI:1,030 - 3,077) beim LSM, 0,454 ( $p = 0,13$ , KI: 0,097 - 0,810) beim Alter und 20,879 ( $p = 0,001$ ; KI: 8,517 - 33,242) bei der arteriellen Hypertonie. Liegt eine arterielle Hypertonie vor, so lag der CAP-Wert durchschnittlich um 20,879 dB/m höher als ohne arterielle Hypertonie.

Tabelle 5: Multiple lineare Regression mit CAP als abhängige Variable

<b>Variablen</b>	<b>Regressions- koeffizient</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>95%- Konfidenzintervall</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1,335	0,224	< 0,001	0,895 – 1,774
Arterielle Hypertonie	20,879	6,291	0,001	8,517 – 33,242
LSM	2,054	0,521	< 0,001	1,030 – 3,077
Alter (Jahre)	0,454	0,181	0,013	0,097 – 0,810

#### 4.5 Einflussfaktoren der Leberverfettung: Explorativer Ansatz

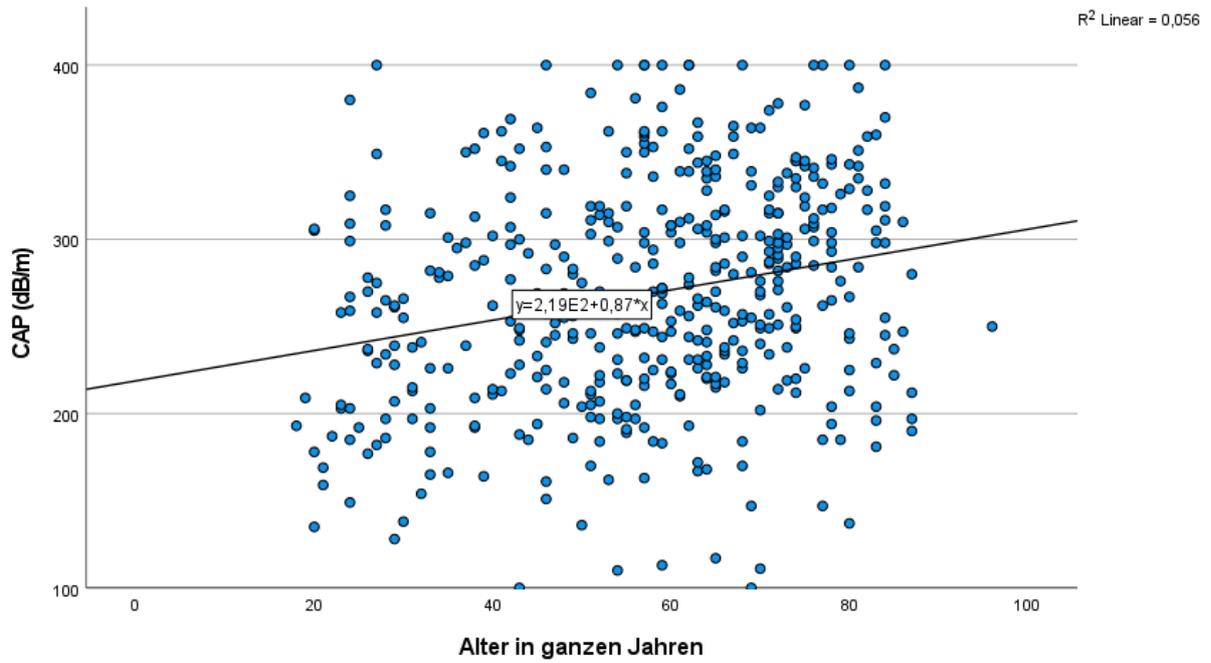


Abbildung 5: Korrelation zwischen CAP in dB/m und Alter in Jahren ( $r = 0,236$ ,  $p < 0,05$ )

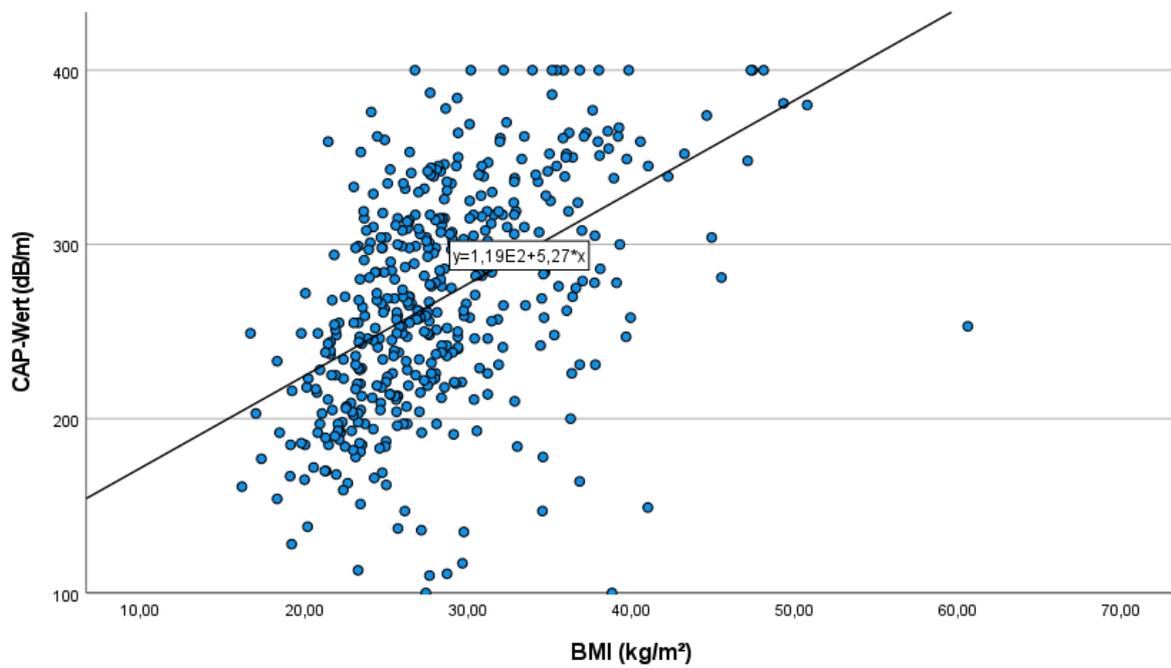


Abbildung 6: Korrelation zwischen CAP in dB/m und BMI in kg/m<sup>2</sup> ( $r = 0,275$ ,  $p < 0,05$ )

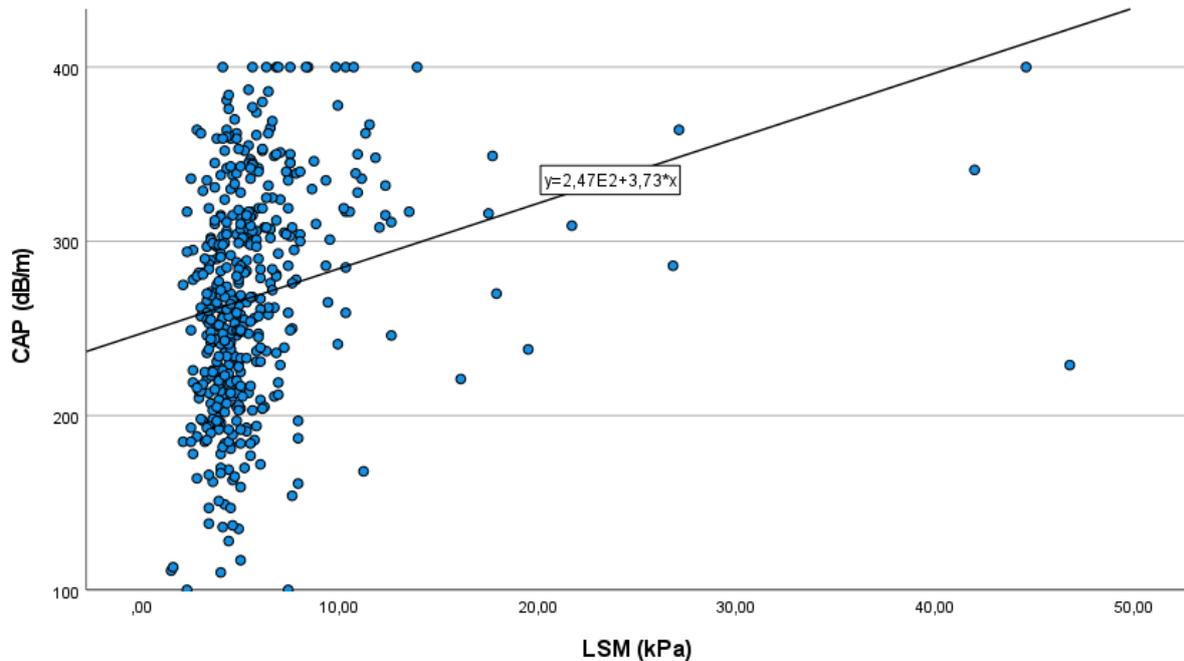


Abbildung 7: Korrelation zwischen CAP in dB/m und LSM in kPa ( $r = 0,230$ ,  $p < 0,05$ )

In einem explorativen Ansatz wurde der Einfluss der einzelnen Variablen auf den CAP-Wert betrachtet. Es zeigten sich eine signifikante ( $p < 0,05$ ) Korrelation von  $r = 0,236$  beim Alter, außerdem beim BMI von  $r = 0,275$  ( $p < 0,05$ ) und bei der LSM von  $r = 0,230$  ( $p < 0,05$ ). Diese Ergebnisse sind in den Abbildungen 5 – 7 dargestellt.

Da der CAP-Wert normalverteilt ist, wurden die übrigen nominal skalierten Variablen mit t-Tests hinsichtlich ihres Einflusses auf den CAP-Wert betrachtet. Dafür wurden bei der arteriellen Hypertonie (Pat. mit Hypertonie  $288 \text{ dB/m} \pm 59 \text{ dB/m}$  vs. Pat. ohne Hypertonie  $254 \text{ dB/m} \pm 63 \text{ dB/m}$ ,  $p < 0,05$ ), dem Behandler\*in (Pat. bei Dr. Kaiser  $250 \text{ dB/m} \pm 68 \text{ dB/m}$  vs. Pat. bei Dr. Brenner  $271 \text{ dB/m} \pm 62 \text{ dB/m}$ ,  $p = 0,021$ ) und der Hyperlipidämie (Pat. mit Hyperlipidämie  $279 \text{ dB/m} \pm 64 \text{ dB/m}$  vs. Pat. ohne Hyperlipidämie  $265 \text{ dB/m} \pm 64 \text{ dB/m}$ ,  $p = 0,043$ ) signifikante Ergebnisse erzielt. Außerdem zeigte sich bei der Sondengröße ein signifikanter Unterschied (M-Sonde  $262 \text{ dB/m} \pm 59 \text{ dB/m}$  vs. XL-Sonde  $311 \text{ dB/m} \pm 72 \text{ dB/m}$ ,  $p < 0,05$ ), der wahrscheinlich auf den unterschiedlichen BMI der Patient\*innen zurückzuführen ist (BMI der Pat. mit M-Sonde  $27,09 \text{ kg/m}^2 \pm 4,74 \text{ kg/m}^2$  vs. BMI der Pat. mit XL-Sonde  $39,51 \text{ kg/m}^2 \pm 27,72 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0,05$ ).

## 5. Diskussion

Diese Studie konnte neue Hinweise darauf geben, was als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Leberfibrose angesehen werden kann. So zeigte sich, dass Patient\*innen mit arterieller Hypertonie, erhöhtem CAP-Wert, zunehmendem Alter und männlichem Geschlecht ein erhöhtes Risiko für eine erhöhte Lebersteifigkeitsmessung (LSM) haben. Diese Ergebnisse wurden in einer Regressionsanalyse erzielt. Zusätzlich zu dieser Regressionsanalyse wurde in einem explorativen Ansatz der Einfluss der übrigen Variablen mit der LSM errechnet. Hierbei ergab sich eine signifikante positive Korrelation von zwischen der LSM und dem BMI.

In einer weiteren Analyse wurde der CAP-Wert als abhängige Variable verwendet. In der multiplen linearen Regression konnten für BMI, LSM, Alter und arterielle Hypertonie signifikante Werte im Bezug auf die Leberverfettung erzielt werden. Explorativ konnten signifikante Ergebnisse für die Korrelationen zwischen CAP, LSM, BMI und Alter erreicht werden. Zusätzlich konnten in einem t-Test signifikant höhere CAP-Werte bei Patient\*innen mit Hyperlipidämie beobachtet werden.

### 5.1 Validität der Elastographie

Die Elastographie biete die Möglichkeit zur Erkennung von fibrotischen Umbauten in der Leber und deren Verfettung [77]. Die Wahrscheinlichkeit die verschiedenen Fibrosegrade zu identifizieren, beträgt bei Grad  $\geq 1$ ,  $\geq 2$ ,  $\geq 3$ , und 4 0,78 – 0,97, 0,77 – 0,99, 0,73 – 1,00, und 0,89 – 0,997. Hier kann man erkennen, dass die Elastographie besonders bei höheren Fibrosegraden ein verlässlicheres Ergebnis liefert [77]. Im Vergleich zur Sonographie ist die Aussagekraft der Elastographie in den höheren Graden der Fibrose gesteigert. Schadewaldt et al. konnte in ihrer Studie sogar eine 10,2 % höher Sensitivität zeigen [95].

Die Elastographie ist leicht und schnell zu erlernen, bei der Interpretation von Sonographiebilder benötigt man deutlich mehr Erfahrung. Außerdem ist in der Sonographie die Aussagekraft bei niedriger Verfettung sehr gering (Sensitivität von 12 % bei einem Fettgehalt von 5-9 %) [71]. Ein weiterer Vorteil der Elastographie ist ihr hoher negativer-prädiktiver Wert von 94 % - 100 % bei einer Messung kleiner als 8 kPa. Bei einem niedrigen Messergebnis kann demnach sicher eine Fibrose ausgeschlossen werden [58].

Durch die folgenden Krankheitsbilder kann die Messung jedoch falsch positiv ausfallen: akute Entzündung des Lebergewebes (hierbei verändert sich die Lebersteifigkeit unabhängig vom Fibrosegrad), eine obstruktive Cholestase, eine infiltrative Lebererkrankung und ein Rückstau von venösem Blut in die Leber aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz. Beim vermehrten venösen Rückstau ist die Leberdichte künstlich durch das vermehrte Blutvolumen und nicht aufgrund der Umbauprozesse, wie bei einer Fibrose, verändert [71]. Außerdem kann der gemessene Wert falsch hoch sein, wenn die Patient\*in weniger als drei Stunden vor der

Messung nicht nüchtern war [39,77]. Die zweite Größe, die man mit der transienten Elastographie messen kann, ist der „*controlled attenuation parameter*“ (CAP). Er gibt die Verfettung der Leber an. Hierbei wird eine Schallwelle in das Lebergewebe abgegeben, die bei jedem Kontakt mit einem Fettpartikel abgeschwächt wird. Je mehr Fett in der Leber abgelagert ist, desto größer die Abschwächung und desto höher die ermittelten Werte in dB/m [15,108].

### 5.2 Bestimmung des *controlled attenuation parameter*

Die CAP-Wertbestimmung gewinnt in der Diagnostik der Leberverfettung eine immer größere Bedeutung. Die herkömmliche Methode zur Leberfettbestimmung ist der konventionelle Ultraschall. Wie bereits oben gezeigt, ist diese Methode sehr vom Untersuchenden abhängig und weniger aussagekräftig, besonders bei niedrigem Verfettungsstadium [71]. Die Cut-off Werte für die Verfettungsgrade sind 248 dB/m bei einer leichten Verfettung ( $S > 0$ ), 268 dB/m bei bedeutsamer Verfettung ( $S > 1$ ) und 280 dB/m bei starker Verfettung ( $\text{Grad} > 2$ ) [38]. Die Sensitivität für die Erkennung einer milden Verfettung beträgt 87 % bei einer Spezifität von 91 %. Für die zunehmenden Verfettungsgrade nimmt die Sensitivität und die Spezifität immer weiter ab. Bei einer milden Verfettung beträgt die gemittelte Sensitivität 85 % gegenüber von 76 % bei einer starken Verfettung. Die gemittelte Spezifität beläuft sich auf 74 % bei einer milden Verfettung und 58 % bei einer starken Verfettung (siehe Abbildung 8) [86]. Die Messung der Leberverfettung und die LSM sind unabhängig voneinander. So können sie gemeinsam gemessen und unabhängig voneinander ausgewertet werden [123].

Insgesamt zeigt der CAP-Wert eine hohe Korrelation zu einer histologisch bestätigten Verfettung. Jedoch zeigte sich eine geringe Trennschärfe zwischen den unterschiedlichen Stadien. Daraus folgt, dass der CAP-Wert zwar gut für die Detektion einer Verfettung, nicht jedoch für die Stadieneinteilung geeignet ist. Ist eine genaue Einteilung notwendig, sollte eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden [19,58,67]. Außerdem zeigte sich eine Korrelation zwischen der Höhe des CAP-Wertes und dem Vorliegen von Komponenten des metabolischen Syndroms. Besonders ein hoher BMI scheint einen großen Einfluss auf die Entwicklung einer NAFLD zu haben [71]. Abeysekera et al. konnten in einer Analyse mit 3768 jungen Erwachsenen im durchschnittlichen Alter von 24 Jahren ( $\pm 1$  Jahr) in Großbritannien zeigen, dass junge Menschen mit einem hohen BMI und schädlichen Alkoholkonsum eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Fibrose hatten [1]. Es scheint also einen Zusammenhang zwischen einem hohen CAP-Wert und einer Fibroseentwicklung zu geben.

### 5.3 Transiente Elastographie in primären Versorgungseinrichtungen

Seit dem Beginn der 2000er besteht die Möglichkeit der Untersuchung der Leber mit der transienten Elastographie. Durch die Einführung dieser neuen Methode ist es gelungen, schnell und mit vergleichsweise niedrigem Detection bias die Leberdichte zu messen. Seit der Einführung sind viele Einzel- und Metaanalysen in diesem Feld erschienen, die sich ausführlich mit den Risikofaktoren einer Leberfibrose beschäftigen [75].

Magdy El-Gohary et al. [32] untersuchten von 2014 bis 2016 wie man die vermutete große Dunkelziffer in der Erkennung von Lebererkrankungen verringern konnte. Dabei wurden ein Interventionsgruppe und eine Kontrollgruppe gebildet. In der Interventionsgruppe wurde die Rekrutierung durch drei Methoden intensiviert: auf Empfehlung der behandelten Ärzt\*innen, durch Analyse der Datenbank bezüglich der Risikofaktoren durch eine Studienpflegekraft und einen auffälligen AUDIT-Fragebogen, der im Vorfeld in der Bevölkerung verteilt wurde. Die Kontrollgruppe führte keine intensivierten Rekrutierungsverfahren durch, sondern untersuchten die Patient\*innen wie gewohnt weiter. In der Analyse zeigte sich nun, dass 544 Patient\*innen im Interventionsarm und 221 Patient\*innen im Kontrollarm im Untersuchungszeitraum gefunden wurden. Eine logistische Regression ergab eine Odds-Ratio von 2,4 im Interventionsarm [32]. Es konnte also gezeigt werden, dass die intensiverte Suche nach Lebererkrankten eine deutlich höhere Inzidenz ergibt.

Zusätzlich zu den bereits erwähnten Studien von Harman et al. [49] und Magdy El-Gohary et al. [32] veröffentlichte das britische *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) zwei weitere Untersuchungen, die zusammen in einer Metaanalyse [75] veröffentlicht wurden. Diese Metaanalyse befasst sich mit der Anwendung der transienten Elastographie in primären Versorgungseinrichtungen. Zusätzlich wurde versucht eine einheitliche Herangehensweise für die Diagnostik von Lebererkrankung mit Hilfe der Elastographie zu entwickeln. Auch betonten die Herausgeber\*innen nochmals, dass es einen großen Nutzen für die Patient\*innen und das Gesundheitssystem habe, sollte man die Elastographie in der Primärversorgung einführen [75].

Tabelle 5: Übersicht über die in NICE vorgestellten Studien [33,36,50,51]

Studie	Anzahl Teilnehmer*innen	Anzahl Zirrhose- und Fibrosefälle	Ergebnisse
El-Gohary et al. (2018) [32]	910	44/141	Die Patient*innen, die eine Elastographie im Vergleich zur herkömmlichen Diagnostik bekommen haben, hatten häufiger eine erhöhte Lebersteifigkeit (Odds-Ratio 1,8)
Harman et al. (2017) [49]	919	27/230	Das Vorkommen von Zirrhose ist bei übergewichtigen Patient*innen mit Typ 2 Diabetes oder gefährlichen Alkoholkonsum deutlich erhöht (Odds-Ratio: 9,4 zu 5,6)
Fabrellas et al. (2013) [35]	502	28 mit erhöhter LSM	Pat. mit erhöhter LSM waren älter, häufiger männlich und hatte häufiger ein metabolisches Syndrom
Harman et al. (2014) [48]	504	11/98	Pat. mit mehreren Risikofaktoren haben häufiger erhöhte LSM als Pat. mit nur einem Risikofaktor oder gefährlichem Alkoholkonsum

Diese Studie hat diese Ergebnisse bestätigt und liefert noch zusätzlich Informationen über die Risikofaktoren für eine Leberfibrose. Besonders die hohe Dunkelziffer der asymptomatischen Patient\*innen mit Leberzirrhose konnte bestätigt werden.

#### 5.4 Risikofaktoren der Leberfibrose und Leberzirrhose

Durch diese Studie wurde gezeigt, dass es eine starke Regression zwischen arterieller Hypertonie, CAP-Wert, Alter und männliches Geschlecht in Bezug auf die Entwicklung einer Leberfibrose besteht. Es konnten jedoch keine signifikanten Ergebnisse bei den restlichen Faktoren des metabolischen Syndroms, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus Typ 2, erzielt werden. Der vierte Faktor des metabolischen Syndroms, das Übergewicht, wurde in dieser

Studie als BMI getrachtet. Es wurde eine signifikante Korrelation von  $r = 0,257$ , jedoch keine Regression beobachtet. Jedoch zeigte sich in der Regression ein signifikanter Zusammenhang beim CAP- Wert, der signifikant mit einem hohen BMI korreliert. Diese Korrelation konnte durch eine eigene Regressionsanalyse mit dem CAP als abhängige Variable und eine Literaturrecherche bestätigt werden [19,77].

In der Literatur finden sich vielfältige Risikofaktoren, wobei die Risikofaktoren der Leberzirrhose und der Leberfibrose identisch sind, da eine Fibrose mit zunehmender Progression in eine Zirrhose übergehen kann (siehe Stadieneinteilung). Deshalb ist die Ätiologie der beiden Erkrankungen gleich und kann gemeinsam betrachtet werden [134].

Generell lassen sich die Risikofaktoren aus der Ätiologie ableiten. So gewinnt in den letzten Jahren die NAFLD einen immer größeren Stellenwert [34,49]. Besonders das metabolische Syndrom, charakterisiert durch eine erhöhte kardiovaskuläre Motilität [88], nimmt hier eine immer wichtigere Rolle ein. So haben exemplarisch Patient\*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht ein höheres Risiko für die Entwicklung und Progression einer Fibrose [10].

Unabhängig von den beeinflussbaren Risikofaktoren berichteten Liu et. al. [65] über einen genetischen Zusammenhang bei der Entstehung der Fibrose. Sie identifizierten das Gen TM6SF2, eine Punktmutation auf einem Exon, das durch die Mutation für eine andere Aminosäure kodiert („non-synonymus polymorphism“). Hierbei konnten sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Fibrosebildung und dem Vorhandensein der Mutation nachweisen, auch nachdem alle relevanten Einflussgrößen, wie Geschlecht, Alter bei Biopsie und Diabetes mellitus Typ 2, eliminiert wurden, blieb der signifikante Zusammenhang bestehen. Die Mutation für sich löst noch nicht die Erkrankung aus, sondern nur das Zusammenspiel aus Mutation und Umweltfaktoren, in diesem Fall das metabolische Syndrom, bedingen die Erkrankung [65].

Im August 2021 veröffentlichten Chiardullo et. al. eine Untersuchung, in denen sie die Risikofaktoren für eine Leberverfettung, bzw. -fibrose in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) darstellen konnten. Die Fragestellung unserer Studien ist also ähnlich. Die US-amerikanischen Forscher\*innen konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass die Prävalenz der Leberfibrose bei optimaler Blutdruckeinstellung bei 1,7 % lag und sich mit der Verschlechterung der Blutdruckeinstellung und sein es nur auf normal-hohe Werte deutlich erhöhte. So lag die Prävalenz der Leberfibrose bei normal-hohen Blutdruckwerten bei 8,5 % und bei erhöhten Blutdruckwerten bei 8,8 %. Der gleiche Zusammenhang konnte bei der Leberverfettung beobachtet werden. Mit steigenden Blutdruckwerten, stieg auch die Prävalenz der Leberverfettung, gemessen als der CAP-Wert. Nur 22,8 % der Patient\*innen mit normalen Blutdruckwerten hatten eine Leberverfettung, wohingegen 53,2 % der Patient\*innen mit erhöhten Blutdruckwerten eine Verfettung zeigten [22]. Die von uns durchgeführte Studie

bestätigt diese Ergebnisse allgemein. Zwar erfolgte bei uns keine genaue Einteilung der Blutdruckwerte, jedoch konnte gezeigt werden, dass eine Blutdruckerhöhung direkt die Ausbildung einer Leberverfettung und Leberfibrose begünstigt.

Wie bereits oben erwähnt, stellt Diabetes mellitus Typ 2 einen großen Risikofaktor dar. So verglichen Forscher\*innen in Kanada 438.069 Patient\*innen mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 mit 2.059.708 Patient\*innen ohne Diabetes mellitus Typ 2. Die Patient\*innen mit Diabetes entwickelten nach einem Beobachtungszeitraum von 6,9 Jahren häufiger eine Zirrhose (3,71 %) im Vergleich zu den Patient\*innen ohne Diabetes (1,34 %) [84]. Neben Hyperlipidämie, Übergewicht und arterieller Hypertension ist das Alter ein Risikofaktor. Frith et al. [42] zeigten dies in einer Studie, in der sie 351 Patient\*innen mit bioptisch bestätigter NAFLD in drei Altersgruppen einteilten. Dabei hatte die älteste Gruppe, 60 Jahre oder älter, nicht nur mehr Risikofaktoren für ein Zirrhose, wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2, sondern auch häufiger eine Zirrhose.

Die Studienlage bezüglich des Geschlechts als Risikofaktor ist widersprüchlich. Teilweise wird männliches Geschlecht als starker, unabhängiger Risikofaktor gesehen, in anderen Studien zeigt sich hingegen das weibliche Geschlecht als Risikofaktor [62].

Diese Studie konnte einige der oben diskutierten Ergebnisse bestätigen. So besteht ein enger Zusammenhang zwischen einer erhöhten CAP-Messung und der Entwicklung einer Fibrose (1,6 % pro 1 dB/m). Bei sehr großen CAP-Werten von über 350 dB/m ist das Risiko deshalb stark erhöht. Außerdem konnten die Ergebnisse von Ciardullo et. al. [22] bestätigt werden, die einen engen Zusammenhang zwischen Fibroseentwicklung und arterieller Hypertonie zeigten. Andere Studienergebnisse wie der enge Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und einer Fibroseentwicklung konnten in der von uns durchgeführten Studie nicht gezeigt werden.

Durch den Mangel an kausalen Therapieoptionen kommt der Prävention oder zumindest der frühzeitigen Entdeckung von Umbauprozessen eine herausragende Stellung zu. Die Elastographie gewinnt hierbei immer mehr an Bedeutung [71]. Es stellt sich nun die Frage, wie sie zur Prävention eingesetzt werden könnte. Es ist bereits beschrieben, dass auch der CAP-Wert zur Diagnostik der Fibrose beitragen kann [114]. Der überwiegende Anteil der Studienergebnisse bezieht sich jedoch auf den Grad der Verfettung, die man mit dem CAP-Wert bestimmen kann. Hierbei sind die Ergebnisse validiert und werden im klinischen Alltag benutzt [58,61]. Diese Studie zeigt, dass die transiente Elastographie durchaus bei Hausärzt\*innen eingesetzt werden kann, um schnell und zuverlässig eine Leberuntersuchung durchführen zu können. Bei einem unauffälligen oder grenzwertigem Elastographieergebnis könnte durch Abschätzung der hier gezeigten Risikofaktoren, arterielle Hypertonie, männliches Geschlecht, hoher CAP-Wert und gesteigertes Alter, eine frühzeitige Wiederholung der

Elastographieuntersuchung angeboten werden. Die Elastographie kann hier im ambulanten Setting zusätzlich durch die diversen Scoringsysteme, wie den FAST-Score [113], oder FIB-4 [109] unterstützt werden. Dieser Ansatz sollte jedoch in weiteren langfristigen Beobachtungsstudien validiert werden.

### 5.5 Arterielle Hypertonie als Risikofaktor

Das metabolische Syndrom, definiert als das gemeinsame Auftreten von peripherer Insulinresistenz, Übergewicht, Hyperlipidämie und arterielle Hypertension, ist ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [51,88]. Diese Studie konnte nun belegen, dass die arterielle Hypertonie als Risikofaktor für die Entwicklung der Leberfibrose gilt. Dies betont nochmals die Wichtigkeit einer effektiven Therapie der arteriellen Hypertonie, sei es nun durch Lebensstiländerungen oder eine medikamentöse Therapie. Durch solch eine effektive Therapie kann der Outcome von kardiovaskulären Erkrankungen und durch die Erkenntnisse dieser Untersuchung auch die Entstehung der Leberfibrose vermindert werden.

Die Komponenten des metabolischen Syndroms beeinflussen sich untereinander. Bereits 1999 fanden Ferrannini et al. heraus, dass es eine positive Korrelation ( $r = 0,18$  für den systolischen und  $r = 0,34$  für den diastolischen Druck) zwischen arterieller Hypertonie und Insulinresistenz gibt [40]. Andere Studien zeigen, dass eine Hypertonie und ein Diabetes mellitus Typ 2 miteinander vergesellschaftet sind [24,106]. Durch die Verbesserung der Blutdruckeinstellung kann somit eine Verbesserung der Insulinresistenz erreicht werden. Ein weiterer Beleg für die Abhängigkeit der Faktoren des metabolischen Syndroms untereinander ist, dass die Wanddicke des kardialen linken Ventrikels konzentrisch mit einer Blutdruckerhöhung zunimmt. Die konzentrische Wandverdickung hat einen linearen Zusammenhang mit dem Vorhandensein der Komponenten des metabolischen Syndroms. Je mehr Komponenten des metabolischen Syndroms vorliegen, desto stärker ist die konzentrische Wandverdickung [25,88].

Zusätzlich zu den kardiovaskulären Erkrankungen findet sich in der Literatur vermehrt Hinweise darauf, dass die arterielle Hypertonie oftmals als Komorbidität auftritt. Es finden sich Studien über den Zusammenhang mit depressiven Symptomen. Hierbei scheint aber auch eine psychosomatische Komponente wichtig zu sei. So zeigte sich, dass das Vorliegen von depressiven Symptomen signifikant häufiger bei denen Patient\*innen auftrat, die von ihrer arteriellen Hypertonie wussten [87].

Die arterielle Hypertonie hat einen erheblichen Einfluss auf verschiedenste Erkrankungen. Sei es nun Herz-Kreislaufkrankungen [40,51], Infektionskrankheiten [90] oder ihren Einfluss auf depressive Symptome [87]. Diese Untersuchung konnte nun zeigen, dass eine arterielle Hypertonie eine Entstehung einer Leberfibrose begünstigt.

## 5.6 Kaffeekonsum als protektiver Faktor

Kaffee ist eines der beliebtesten Getränke weltweit. Jüngste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass es neben seiner leistungssteigernden Wirkung auch leberprotektiv wirken kann. Dabei spielt Koffein nur eine untergeordnete Rolle. Vielmehr sind es andere Inhaltsstoffe, wie Polyphenole oder Antioxidantien, die eine protektive Wirkung ausüben [120].

Kaffee mit einem hohen Polyphenolanteil konnte in einem experimentellen Versuch im Tiermodell die Glukosetoleranz und die Leberverfettung reduzieren [120]. In einem weiteren Tiermodell konnte die antifibrotische Wirkung von Kaffee gezeigt werden. So wurde die Expression von Wachstumsfaktoren, die eine Fibrose induzieren, reduziert [3,44]. Auch in der klinischen Praxis zeigte sich eine protektive Wirkung von Kaffee auf die Entwicklung einer NAFLD oder Fibrose. So wurde in einer multivariable Regressionsanalyse fünf unabhängige Parameter für das Vorliegen einer NAFLD gefunden: Abstammung, männliches Geschlecht, Übergewicht, der tägliche Wasser- und Kaffeeconsum. Dabei waren die letzten beiden Faktoren protektiv für die Entwicklung einer NAFLD [11].

Auch für die Fibroseentwicklung gibt es erste Daten, die einen Hinweis darauf geben, dass Kaffee trinkende Patient\*innen, weniger häufig eine Fibrose entwickeln im Vergleich zu Patient\*innen, die keinen Kaffee trinken [133]. All diese Erkenntnisse müssen sich noch in den kommenden Jahren beweisen und reproduziert werden, denn Kaffee hat durch die Wirkung des Koffeins auch einen potenziell schädlichen Einfluss. So vermuten Rixen et. al, dass Kaffeetrinken einen potenziell schädlichen Einfluss auf die Entwicklung von koronarbedingten kardialen Ereignissen hat [89].

Auch diese Studie untersuchte den Einfluss des Kaffeeconsums auf die Fibroseentwicklung. Zwar tranken Patient\*innen ohne Fibrose mehr Kaffee als Patient\*innen mit Fibrose (2,50 Tassen pro Tag vs. 2,18 Tassen am Tag), jedoch wurde kein signifikanter Zusammenhang erzielt, sei es nun in der binär logistischen Regression oder im explorativen Ansatz. Zur Untersuchung dieses Zusammenhangs sind weitere Studien notwendig.

## 5.7 Risikofaktoren der Leberverfettung

Die Prävalenz der Leberverfettung wird auf bis zu 50 % der Bevölkerung geschätzt. Patient\*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 haben wohl eine noch höhere Prävalenz [5]. Diese liegt bei bis zu 70 %, was sich teilweise durch die Risikofaktoren erklären lässt [45].

Den Hauptrisikofaktor für eine NAFLD stellt das Übergewicht dar. Man kann einen direkten Zusammenhang zwischen einem hohen Anteil viszeralen Fettgewebes und der Entwicklung und Fortschreiten einer NAFLD beobachten. Die proinflammatorischen Zytokine und Adipokine, die vom Fettgewebe sezerniert werden, bewirken eine subakute Inflammation der

Leber. Diese subakute Inflammation wird durch die freien Fettsäuren, abgegeben durch das subkutane Fettgewebe, verstärkt und kann eine Insulinresistenz bewirken [72]. Diese Insulinresistenz ist nicht der Auslöser der NAFLD, sondern die Resistenz ist eine Konsequenz aus der Verfettung [45]. Die Insulinresistenz besteht nicht nur an den Muskelzellen, sondern auch an den Fett- und Leberzellen. Durch die verminderte Insulinwirkung wird auf der einen Seite die Sekretion von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe erhöht, auf der anderen Seite wird die ausgeschüttete Insulinmenge gesteigert. Dieser hohe Insulinspiegel führt zu einer vermehrten Ansammlung von Triglyceriden in den Leberzellen. Werden zu viele freie Fettsäuren in der Leber aufgenommen, entsteht oxidativer Stress, der die Fibrosierung begünstigt [5,18,48].

Eine NAFLD, oftmals eng mit Übergewicht assoziiert, beeinflusst die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie. In dieser Studie konnte im Gegensatz dazu eine Wirkumkehr beobachtet werden. So war die arterielle Hypertonie ein Risikofaktor für eine NAFLD in der Regressionsanalyse. Es scheint so, dass diese Faktoren sich gegenseitig beeinflussen. Im Gegensatz zu der oftmals beschriebenen [15,17,81] Korrelation zwischen NAFLD und Diabetes mellitus Typ 2 konnte in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Der Zusammenhang zwischen NAFLD und arterieller Hypertonie konnte zusätzlich von Ciardullo et. al. gezeigt werden. Selbst normale Blutdruckwerte (systolischer/diastolischer Blutdruck 120 – 129 mmHg / 80 - 84 mmHg) hatten im Vergleich zu optimalen Blutdruckwerten (< 120 mmHg / < 80 mmHg) schon erhöhte Inzidenzwerte für eine Leberverfettung. Dieser Zusammenhang, steigender Blutdruck bedingt steigende Inzidenz für eine Leberverfettung, konnte von Ciardullo et. al. durch die ganze Studie hinweg beobachtet werden [21,22].

Passend zu den von Ciardullo et al. publizierten Ergebnissen, veröffentlichte Shih et al. im Juli 2023 eine zu unseren Ergebnissen konträre Studie [102], die die Kausalität umdreht. In dem gewählten Ansatz wurde in einer Querschnittsuntersuchung gezeigt, dass Patient\*innen ohne Leberverfettung deutlich seltener eine arterielle Hypertonie hatten als Patient\*innen mit Leberverfettung (7,8 % vs. 16,7 % / 24,3 % (milde und starke Verfettung)). Zusätzlich konnten die Autor\*innen in einer Langzeitstudie mit 34.865 Patient\*innen an einer tertiären Versorgungseinrichtung aus Taiwan zeigen, dass eine Leberverfettung als Risikofaktor für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie und von Diabetes mellitus Typ 2 gesehen werden kann. Hierfür erhielten die eingeschlossenen Patient\*innen eine Ultraschalluntersuchung mit der Frage nach einer Leberverfettung von erfahrenen Anwender\*innen. Insgesamt erkrankten 3.208 Patient\*innen an einer arteriellen Hypertonie im Verlauf des Untersuchungszeitraums. Dabei entwickelten Patient\*innen mit einer Fettlebererkrankung deutlich häufiger einen arteriellen Hypertonus (bis zu 12,7 %) als Patient\*innen ohne Fettlebererkrankung (6,0 %). In einer Kaplan-Meier-Analyse für 3, 5, 7 und 10 Jahre konnte gezeigt werden, dass die

Erkrankungswahrscheinlichkeit für arterielle Hypertonie im Vergleich zur Normalbevölkerung (1,6 %, 3,5 %, 5,8 % und 9,5 %) deutlich bei Vorliegen einer milden Fettlebererkrankung stieg (3,2 %, 7,0 %, 11,1 %, 17,9 %). Noch deutlicher wurde dieser Zusammenhang bei einer moderaten oder schweren Leberverfettung (5,0 %, 10,7 %, 17,0 % und 26,1 %). Auch stieg das Risiko in Zukunft an einer arteriellen Hypertonie zu erkranken mit dem Vorliegen einer Fettlebererkrankung an.

Zusammen mit unseren Ergebnissen zeigt diese Studie, dass es möglicherweise ein wechselseitiges Zusammenspiel zwischen der Entstehung einer Leberverfettung und einer arteriellen Hypertonie gibt. Dies bedeutet, dass beim Vorliegen des einen, nach dem anderen gesucht werden sollte, um schnellstmöglich eine adäquate Therapie der Grunderkrankung und ihrer Komorbiditäten einzuleiten. Gegebenenfalls könnten weitere Studien Aufschluss über die genaueren Zusammenhänge geben.

Zusätzlich scheint die übermäßige Aufnahme von Fruktose bei der Entstehung einer NAFLD eine wichtige Rolle zu spielen [115]. Dies zeigte sich in einem Tiermodell, in dem zwei Mausgruppen verglichen wurden. Eine Gruppe erhielt eine Diät, mit einem hohen Fettanteil in der Nahrung und hoher Fruktose- und Glukoseanteil im Wasser, während die Kontrollgruppe normales Futter bekam. Bereits nach acht Wochen hatten die meisten Mäuse der Interventionsgruppe eine Fettleber ersten Grades. Nach 16-24 Wochen erkrankten die meisten Mäuse der Interventionsgruppe an einer NASH, nach 52 Wochen zeigte sich eine F2-Fibrose [6]. Diese Ergebnisse lassen sich teilweise auf den Menschen übertragen. So hemmt Fruktose den oxidativen Abbau von Fettsäuren und stimuliert die de-novo-Synthese der Fettsäuren in der Leber. Es wird vermehrt Fett aufgebaut, aber weniger abgebaut, was zu einer Akkumulation in der Leber führt [58]. Die von uns durchgeführte Untersuchung konnte die untersuchten Patient\*innen schnell über den Stand ihrer Lebergesundheit informieren. Zusätzlich dazu wurden den Patient\*innen Aufklärung über Lebergesundheit und gesunde Ernährung gegeben werden. In weiteren Untersuchungen könnte die Verbesserung der Lebergesundheit bei optimierter Ernährung betrachtet werden mit besonderem Augenmerk auf den Konsum von stark gezuckerten Getränken.

#### 5.8 Stark erhöhter CAP-Wert als Teil des metabolischen Syndroms

Wie bereits erwähnt ist das metabolische Syndrom einer der Hauptrisikofaktoren für ein kardiovaskuläres Erkrankung (CVD) [51,87]. Den Goldstandard für die Diagnose CVD stellt die Angiographie dar. Dies kann jedoch nicht bei jedem Verdacht auf eine CVD aufgrund der hohen Invasivität und Kosten durchgeführt werden [20]. Falls man nun NAFLD in die Diagnose von CVD aufnehmen würde, hätte man mit der Elastographie eine Möglichkeit nicht-invasiv eine Diagnose zu stellen. Wie bereits bei der Leberbiopsie würde die Elastographie eine invasive und teure Diagnostik ablösen.

Choudhary et al. [20] untersuchten in ihrem Paper, welche Patient\*innen mit NAFLD auf CVD gescreent werden sollten. Die Schlussfolgerung der Autoren lautete, dass Patient\*innen mit einem mittleren oder hohen Risiko für eine NASH-assoziierte Zirrhose eine Risikoeinschätzung bezüglich der CVD von einem Kardiologen erhalten sollten. Unschlüssig sind die Autoren in der Frage, wie man mit asymptomatischen Patient\*innen mit NAFLD verfahren sollte. Hier führen sie eine Lücke in der Studienlage an, die teilweise durch die von uns durchgeführte Studie geschlossen werden konnte. So hat diese Studie gezeigt, dass die Durchführung der Elastographie im hausärztlichen Bereich möglich und sinnvoll ist, um asymptomatische Patient\*innen möglichst früh zu erkennen.

Die Leberfibrose, als Endstrecke einer NAFLD, ist mit einem erhöhten Risiko für eine CVD assoziiert. Targher et al. konnten in einer Metaanalyse mit mehr als 34.000 Patient\*innen ein erhöhtes Risiko für eine CVD für Patient\*innen mit Leberfibrose finden (Odds-Ratio: 2,58, 95 % KI: 1,78 - 3,75) [112]. Diese Erkenntnis wird von Kim et al. unterstützt. Zwar konnte diese Metaanalyse keine signifikant erhöhte Mortalität bei Patient\*innen mit NAFLD finden, jedoch eine signifikant deutlich erhöhte Mortalität bei Patient\*innen mit Fibrose. Diese hatten eine relative Risikoerhöhung zu versterben um 69 % (95 % KI: 1,09 – 2,63) [31]. Die Prävalenz eines kardiovaskulären Ereignisses bei einer NAFLD ist wahrscheinlich unterschätzt, weil viele NAFLD nicht diagnostiziert sind, sei es nun wegen fehlendem Anstieg der Leberenzyme oder der geringen Sensitivität der Ultraschalluntersuchung [45].

Zusätzlich rückt die NAFLD immer mehr in den Blick von Behandler\*innen. Noch ist unklar, ob die NAFLD die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms ist oder die NAFLD als unabhängiger Risikofaktor für vielfältige metabolische Erkrankungen zu werten ist [71,115]. Einige Studien berichten, dass die Dyslipidämie, also hohes low-density lipoprotein (LDL) und niedriges high-density Lipoprotein (HDL), oftmals mit einer NAFLD assoziiert sind [16,20]. Aber auch andere Faktoren des NAFLDs, wie ein erhöhter oxidativer Stress [36], erhöhte proinflammatorische Zytokine, erniedrigter Spiegel von Adiponectin [70] und ein erhöhter Faktor VIII und erniedrigtes Protein C [118], bedingen eine enge Assoziation zwischen NAFLD und kardiovaskulären Erkrankungen.

### 5.9 NAFLD als Risikofaktor

Übergewicht stellt einen großen Risikofaktor für die NAFLD dar. Deshalb bietet eine konsequente Gewichtsreduktion eine mögliche Therapieoption. Dies wurde durch die Pilotstudie von Arslanow et al. belegt. In dieser Untersuchung wurde gezeigt, dass auch kurze Intervalle mit geringer Kalorienzahl den CAP-Wert signifikant senken können. Hierfür wurden 60 Patient\*innen angewiesen eine strikte Diät zu halten, die aus drei Shakes und zwei Portionen Gemüse bestand. Die Shakes hatten ein hohes Protein- und Ballaststofflevel, sodass die maximale Kalorienzahl pro Tag bei 1.000 kcal lag. Nach 14 Tagen konnten der

CAP-Wert um 14 % (von 295 dB/m auf 266 dB/m,  $p < 0,001$ ) gesenkt werden. Zusätzlich wurde bei 10 Patient\*innen nach der Intervention keine Verfettung mehr festgestellt und die LDL-Konzentration um 33 mg/dl reduziert werden. Die Autor\*innen schlussfolgern, dass ein 14-tägiges Fastenintervall nicht nur einen positiven Effekt auf die Leberverfettung, sondern auch auf Komponenten des metabolischen Syndroms haben könnte [5].

Obwohl die NAFLD grundsätzlich als benigne Krankheit [13] zu werten ist, ist sie mit vielfältigen anderen Erkrankungen assoziiert. Vorrangig ist dabei das metabolische Syndrom zu erwähnen. Auf der einen Seite ist die NAFLD eng mit den Komponenten des metabolischen Syndroms, Hypertonie, Übergewicht, Insulinresistenz und Dyslipidämie verbunden. Jedoch zählt die NAFLD als unabhängiger Risikofaktor an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben [18]. Weiter ist die häufigere Todesursache bei Patient\*innen mit NAFLD ein kardiovaskuläres Ereignis, nicht ein leberassoziiertes Ereignis [130]. Diese Tatsache legt die Aufnahme der NAFLD in die Definition des metabolischen Syndroms nahe.

2020 wurde ein Fallbericht veröffentlicht, in dem sich ein 9-jähriger Junge mit Oberbauchschmerzen im rechten oberen Quadranten und Erbrechen vorstellte. Nach dem Ausschluss aller weiteren Differentialdiagnosen und dem deutlich erhöhten BMI von 32,1 kg/m<sup>2</sup> wurde eine NAFLD-assoziierte Leberzirrhose diagnostiziert. Diese wurde mittels transientser Elastographie (Median 14 kPa) und Biopsie bestätigt [56]. Dies stellt zwar nur einen Einzelfall dar, zeigt jedoch exemplarisch die Wichtigkeit, eine NAFLD frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. Auch durch den steigenden Anteil an übergewichtigen Kindern [99], könnte die Zahl derer mit NAFLD-assoziiierter Leberzirrhose bereits im Kindesalter zunehmen. Der Fibroscan bietet hier eine gute Möglichkeit frühzeitig und nicht-invasiv diagnostisch tätig zu werden. Bezüglich der Therapie konnte die von Arslanow et al. vorgestellte Untersuchung zeigen, dass eine schnelle Besserung der NAFLD schon nach 14 Tagen strenger Diät mit maximal 1.000 kcal möglich ist [5].

Yuan Li et al. konnten zeigen, dass eine NAFLD und ein erhöhter CAP-Wert das Risiko für ein kolorektales Adenom (CRA) erhöht. Dafür wurden zwei Gruppen, eine mit CRA und eine ohne CRA, verglichen. Es wurde beobachtet, dass die Gruppe mit CRA signifikant höhere CAP-Werte und häufiger eine NAFLD hatten. Diese Ergebnisse wurde in einer multifaktoriellen logistischen Regression bestätigt, in der die Effektstärke, als Odds-Ratio, für den Zusammenhang bei NAFLD bei 1,425 ( $p = 0,018$ ) und für erhöhte CAP-Werte bei 1,139 ( $p = 0,003$ ) lag. NAFLD und erhöhte CAP-Werte könnten also als Risikofaktoren für ein CRA in Betracht kommen. Der dahinterliegende Pathomechanismus, der höchstwahrscheinlich mit einer erhöhten Insulinresistenz und rumpfbetontes Übergewicht zusammenhängt, ist noch nicht schlussendlich verstanden und ist Teil der aktuellen Forschung [63,69,91].

Der therapeutische Einsatz von Cannabis nimmt vor allem in der Schmerzmedizin zu. Durch den vermehrten Gebrauch stellte sich die Frage, wie die vermehrte Aktivierung des endocannabinoiden Systems sich auf die NAFLDs auswirkt. Die Studienlage hierzu ist nicht eindeutig, auf der einen Seite finden sich Untersuchungen, die eindeutig, auch unter Ausschluss der üblichen Risikofaktoren für NAFLD, eine protektive Wirkung belegen. So war die Prävalenz von NAFLD in Cannabiskonsumenten 15-57 % niedriger als in Nicht-Konsumenten [2]. Auch fanden Dibba et al. im Tiermodell einen Cannabinoidrezeptor1-Antagonisten (CB1-Antagonist), Rimonabant, der die Leberverfettung behandelte und die Marker für Leberschäden verbesserte. Die Autoren gaben jedoch zu, dass die Literaturlage zum CB1-Antagonisten uneindeutig ist [30]. Auf der anderen Seite finden sich Untersuchungen, in denen keine protektive Wirkung von Cannabis in Bezug auf NAFLD gefunden wurde [121]. Es bleibt also abzuwarten, wie sich die Studienlage entwickelt. Die vielversprechenden CB1-Antagonisten bieten aber möglicherweise Chance, die NAFLD ursächlich zu behandeln.

Durch den Mangel an ursächlichen therapeutischen Optionen sollte die Prävention und die Früherkennung von Umbauprozessen in der Leber, sei es nun eine NAFLD oder später eine Fibrose, besonders in den Fokus genommen werden. Hieran knüpft diese Studie an, indem sie Risikofaktoren für die Entwicklung einer NAFLD und einer Leberfibrose gibt und gleichzeitig die Durchführbarkeit der Elastographie in der primären Versorgungseinrichtung zeigt.

#### 5.10 Stärken und Limitationen der Studie

Ein positiver Aspekt dieser Studie ist das große Patient\*innenkollektiv, das untersucht wurde. So konnten 458 Patient\*innen in die Studie eingeschlossen werden. Diese große Patient\*innenzahl ermöglichte es, gesicherte Aussagen über die Entstehung der Fibrose zu machen. Zusätzlich zu den 458 eingeschlossenen Patient\*innen wurde den 52 ausgeschlossenen Patient\*innen Auskunft über ihre Lebergesundheit erteilt.

Die verwendete Methode, mit denen die LSM und die CAP-Werte erhoben wurden, war die Elastographie. Diese stellt eine nicht-invasive, kostengünstige und aussagekräftige Diagnostik dar. Bereits in mehreren Studien konnte die starke Aussagekraft beider Messungen belegt werden [77,86,109]. Eine besonders hohe Sensitivität weist die Elastographie bei der Detektion hoher Fibrosegrade auf. So liegt die Wahrscheinlichkeit zur Erkennung von Grad  $\geq 3$  und  $\geq 4$  bei 0,73 – 1,00, und 0,89 – 0,997 [77]. Bei den höheren Fibrosegraden ist eine rechtzeitige Erkennung besonders wichtig, weil sich hier eine große klinische Relevanz ergibt. Im Vergleich zur Sonographie (s.o.) ist die Aussagekraft der Elastographie in den höheren Fibrosegraden gesteigert. Schadewaldt et al. konnten in ihrer Studie sogar eine um 10,2 % höher Sensitivität zeigen [95]. Ein weiterer Vorteil ist, dass falsch-negative Werte durch die

Elastographie ausgeschlossen werden können. Dies bietet eine große Sicherheit für die Untersuchenden und die Untersuchten [109].

Die Anschaffungskosten für die Elastographie liegen zwischen ungefähr 35.000 € und 82.000 €, hinzu kommen Kosten für eine zusätzliche Sonde von ungefähr 19.000 € [75]. Trotz dieser hohen Anschaffungskosten konnten Serra-Burriel et al. zeigen, dass die Anwendung des Fibroscans kosteneffizient ist und in der Zukunft kostensenkend sein wird [100].

Bei der statistischen Auswertung wurde bei der Beurteilung des Einflusses der unabhängigen Variablen eine binär logistische Regression benutzt. Die Verwendung der Vorwärtsauswahl in Kombination mit der Rückwärtsauswahl erhöhte die Testsicherheit [64].

Eine weitere Stärke der Studie liegt in der Patient\*innenrekrutierung. Zwar wurden zu Beginn in Praxis 1 auch Patient\*innen zufällig ausgewählt und eingeladen, im weiteren Verlauf der Datenerhebung wurden jedoch ausschließlich Patient\*innen angesprochen, die mit anderen Beschwerden in Praxis 2 kamen. Bei dem gezielten Einbestellen von Patient\*innen hätte ein gewissen Selection Bias nicht vermieden werden können [117]. Diese Patient\*innenrekrutierung wäre mit einem höherer Patient\*innenaufwand verbunden, den eher Patient\*innen auf sich nehmen, die gesünder leben und eher zu Vorsorgeuntersuchungen kommen. Durch das Ansprechen in der Praxis ist der Patient\*innenaufwand deutlich geringer und die Stichprobe repräsentativer.

Mit der Überweisung von Patient\*innen mit suspekten Befunden an die Universitätsklinik in Homburg war es möglich zu zeigen, dass eine intensivere Zusammenarbeit zwischen primärer Versorgung in den Hausärzt\*inpraxen und einem Universitätsklinikum möglich ist. Diese Zusammenarbeit könnte man, unter Einbindung von niedergelassenen Fachärzt\*innen, weiter ausbauen.

Eine Limitation der Studie war unter anderem, dass die Altersverteilung nicht mit der Altersverteilung in der Gesamtgesellschaft übereinstimmt. So nahmen deutlich mehr ältere Patient\*innen teil. Dies ist jedoch nur bedingt eine Limitation, weil diese Studie zwar versucht einen repräsentativen Umfang zu besitzen, jedoch besonderen Wert auf das Klientel in der primären Versorgungseinrichtung gelegt wurde. Beim Fragebogen wurden nur die binären Geschlechter abgefragt, sodass die Patient\*innen keine niedrigschwellige Möglichkeit hatten, eine davon abweichende Antwort zu geben.

Ein weiterer Nachteil bei der Datenerhebung war, dass die Angaben der Patient\*innen bezüglich der Variablenausprägung, zu Beispiel arterielle Hypertonie ja oder nein, nicht überprüft wurde. So könnte es sein, dass Patient\*innen eine diagnostizierte Erkrankung nicht erwähnen oder vergessen, weil sie keinen Leidensdruck dadurch verspüren. Außerdem wurde bei einer verneinenden Aussage keine weiteren Untersuchungen, wie zum Beispiel eine

Blutuntersuchung bei der Frage des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt. So bestand die Gefahr, dass eine Patient\*in mit einem gut eingestellten Diabetes mellitus Typ 2 zur Diabetes mellitus Typ 2-Gruppe gezählt wurde, eine Patient\*in, die möglicherweise einen nicht diagnostizierten entgleisten Diabetes mellitus Typ 2 hatte, in die Patient\*innengruppe ohne Diabetes mellitus Typ 2.

Die Patient\*innen wurden ausschließlich an zwei Standorten rekrutiert. Durch die Patient\*innenrekrutierung an mehreren Standorten hätte eine höhere Repräsentativität erreicht werden können.

### 5.11 Klinischer Ausblick

Die NAFLD und die damit verbundenen steigenden Zahlen von Leberfibrose und -zirrhose hat sich in den letzten Jahren zu einer weltweiten Herausforderung für die Gesundheitssysteme entwickelt [14,85]. Allein die Anzahl mit bis zu einer Milliarde Betroffenen, das entspricht ein Achtel der Weltbevölkerung, zeigt die herausragende klinische Relevanz. Die Bewältigung dieser Herausforderung muss stärker in den Fokus der Bevölkerung und der behandelnden Mediziner\*innen gerückt werden. Besonders den niedergelassenen Ärzt\*innen kommt hierbei ein großer Stellenwert bei, weil sie als erstes die Symptome erkennen und den Patient\*innen frühzeitig über die möglichen Folgen wie Leberfibrose oder -zirrhose aufklären können. Bei dieser Früherkennung könnte die Elastographie eine Schlüsseltechnologie darstellen. Zusätzlich zu anderen nicht-invasiven Verfahren, wie dem de-Ritis-Quotient oder die konventionelle Ultraschalluntersuchung, bietet besonders die primäre Patient\*innenversorgung das optimale Einsatzgebiet für die Elastographie. Patient\*innen können sofort und leicht verständlich die gemessenen Werte erkennen und daraus, mit Unterstützung des Untersuchenden, Maßnahmen zur Behebung der Erkrankung treffen.

Noch wichtiger als eine mögliche Früherkennung und stadienadaptierte Therapie ist die Primärprävention der NAFLD. Durch eine präventive Lebensweise bestehend aus gesunder Ernährung und körperlicher Bewegung werden nicht nur Lebererkrankungen, sondern auch viele Aspekte des metabolischen Syndroms verhindert. Eine solche Ernährungsweise beruht hauptsächlich auf pflanzlichen Proteinen. Pflanzliche Proteine, wie sie zum Beispiel in Soja oder Nüssen enthalten sind, sind dabei tierischen Proteinen, wie in Fleisch oder Wurst vorkommen, klar vorzuziehen [26]. Durch einen hohen Konsum von rotem Fleisch und verarbeiteter Wurst steigt das Risiko zu versterben deutlich (rotes Fleisch Odds-Ratio: 1,31, KI: 1,27 - 1,35, verarbeitet Fleisch Odds-Ratio: 1,16, KI: 1,12 - 1,20) [103]. Zusätzlich erhöht ein vermehrter Fleischkonsum das Risiko für eine NAFLD (Odds-Ratio:1,37, KI: 1,04 – 1,83) [132]. De Chiara et al., empfehlen deshalb eine proteinreiche Ernährung, die aus einer großen Auswahl von Gemüse besteht und alle nötigen Aminosäuren abdeckt [26].

Fruktose ist in besonders hohen Mengen in gesüßten Lebensmitteln [6,115] und Fast-Food enthalten. Die Vermarktung dieses Fast-Foods wurde besonders auf Kinder ausgelegt. So konnten Ohri-Vachaspati et al. in einer Studie, in der 6.716 Fast-Food-Restaurants in den USA untersucht wurden, zeigen, dass deren Marketing besonders ansprechend auf Kinder wirkt. So benutzten 13 % der Restaurants Spielzeuggeschenke beim Kauf, 5,2 % benutzten Cartoon-Charaktere als Kaufanreiz [78]. Die Situation in den USA und Deutschland sind vermutlich nur begrenzt vergleichbar, jedoch finden sich vergleichbare Marketingstrategien auch in deutschen Fast-Food-Restaurants. Fast-Food ist mit einer hohen Kaloriendichte und niedriger Nahrungsqualität vergesellschaftet [43]. Besonders für Kinder stellt sie deshalb ein besonders schlechtes Nahrungsangebot dar [57]. Nur durch geeignete Aufklärung und Bildung der Eltern und Kinder kann man alle Beteiligten auf die negativen Auswirkungen und Alternativen aufmerksam machen.

Diese Studie hat gezeigt, dass die arterielle Hypertonie einen starken Einfluss auf die Entwicklung von Leberfibrose, aber auch deren Verfettung hat. Fettgewebe sezerniert Komponenten des RAAS. Durch die erhöhte Konzentration von Angiotensin II und Aldosteron steigt der Blutdruck. Die Sezernierung unterliegt nicht dem Feedbackmechanismus der Nieren, weshalb übergewichtige Hypertoniker\*innen oftmals an einem resistenten Hypertonus leiden. Eine konsequente Bluthochdrucktherapie reduziert u.a. das kardiovaskuläre Risiko und das Risiko für eine NAFLD und Leberfibrose. Durch die vermehrte Sezernierung von RAAS-Komponenten werden Therapeutika, die in dieses System eingreifen, wie ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten und Mineralkortikoidrezeptorblocker, empfohlen [59,68,97,119].

Durch diese Arbeit sollen vor allem die Diagnostik und die oben genannten Komorbiditäten in den Fokus der niedergelassenen Hausärzt\*innen und Gastroenterolog\*innen gerückt werden. Durch die konsequente Anwendung der transienten Elastographie und der Einstellung der beeinflussbaren Komorbiditäten kann man die Leberfibrose in frühen Stadien erkennen und die ersten Umwandlungsprozesse therapieren. Es gibt auch erste Erkenntnisse, dass die Fibrose sich bei einer Lebensstiländerung und Einstellung der Risikofaktoren zurückbilden kann [104]. Durch die Möglichkeit der Rückbildung ist die frühe Diagnose noch wichtiger.

Die Fibrosebildung wird durch verschiedene Zellarten, wie Kupfer-Stern-Zellen, Makrophagen aber auch Hepatozyten, und verschiedene Signalmoleküle, u.a. *Connective tissue growth factor* (CTGF) begünstigt (siehe Pathogenese). Diese Strukturen bieten einen Angriffspunkt für mögliche Therapieoptionen. Zurzeit befinden sich diese noch in den vorklinischen Studien, nur eine Untersuchung befindet sich momentan in der Phase I der klinischen Testung. Hier wird ein siRNA-Molekül, das gegen Kupfer-Stern-Zellen gerichtet ist, eingesetzt, das eine Suppression der Kollagensynthese bewirkt. Diese Ergebnisse basieren jedoch auf einem Mausmodell [9,111]. Zwar sind diese Ergebnisse vielversprechend, jedoch werden wohl noch

mehrere Jahre vergehen bis die Therapie so weit ist, in der breiten Bevölkerung angewandt zu werden.

Besonders bei der Frage, wie die verschiedenen Charakteristika des metabolischen Syndroms zusammenhängen und welche Rolle die NAFLD dabei spielt, sollte in weiteren Studien erforscht werden. Außerdem wäre es wünschenswert die Elastographie verstärkt in der primären Patient\*innenversorgung zu etablieren, um eine noch größere Menge an Daten zu erhalten und mögliche asymptomatische Patient\*innen frühzeitig zu entdecken. Diese und andere Studien geben Hinweise darauf, dass die Dunkelziffer von Leberzirrhosen hoch ist [49].

In zukünftigen Studien könnte man auch psychosoziale Faktoren, wie zum Beispiel eine Elastographieuntersuchung und die damit verbundene Diagnose einer Fettleber die Lebensqualität der Patient\*innen beeinflusst, eine wichtige Rolle spielen.

## Literaturverzeichnis

1. Abeysekera KWM, Fernandes GS, Hammerton G, Portal AJ, Gordon FH, Heron J, Hickman M (2020) Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in the UK: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5:295–305
2. Adejumo AC, Alliu S, Ajayi TO, Adejumo KL, Adegbala OM, Onyeakusi NE, Akinjero AM, Durojaiye M, Bukong TN (2017) Cannabis use is associated with reduced prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *PLoS One* 12:1–17
3. Arauz J (2012) murine model of liver damage Connect with Wiley. *J Appl Toxicol* 33:970–979
4. Arner P (2002) Insulin resistance in type 2 diabetes: Role of fatty acids. *Diabetes Metab Res Rev* 18:5–9
5. Arslanow A, Teutsch M, Walle H, Grünhage F, Lammert F, Stokes CS (2016) Short-Term Hypocaloric High-Fiber and High-Protein Diet Improves Hepatic Steatosis Assessed by Controlled Attenuation Parameter. *Clin Transl Gastroenterol* 7:e176
6. Asgharpour A, Cazanave SC, Pacana T, Seneshaw M, Vincent R, Banini BA, Kumar DP, Daita K, Min H, Mirshahi F, Bedossa P, Sun X, Hoshida Y, Srinivas V, Jr DC, Warncke UO, Wijesinghe DS (2016) A diet-induced animal model of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular cancer. *J Hepatol* 65:579–588
7. Atta HM (2015) Reversibility and heritability of liver fibrosis: Implications for research and therapy. *World J Gastroenterol* 21:5138–5148
8. Aydin MM, Akcali KC (2018) Liver fibrosis. *Turkish J Gastroenterol* 29:14–21
9. Bansal R, Nagórniwicz B, Prakash J (2016) Clinical Advancements in the Targeted Therapies against Liver Fibrosis. *Hindawi Publ Corp* 2016:7629724
10. Bertot LC, Adams LA (2016) The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 17:774
11. Birerdinc A, Stepanova M, Pawloski L, Younossi ZM (2012) Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 35:76–82
12. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F (2013) The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol* 58:593–608
13. Botros M, Sikaris KA (2013) The de Ritis ratio: The test of time. *Clin Biochem Rev* 34:117–130

14. Bozzetto L, Costabile G, Pepa G Della, Ciciola P, Vetrani C, Vitale M, Rivellese AA, Annuzzi G (2018) Dietary Fibre as a Unifying Remedy for the Whole Spectrum of Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *10:943*
15. Bril F, Cusi K (2016) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New Complication of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am 45:765–781*
16. Bryan K (2013) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and serum lipoproteins: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *NIH Public Access 227:429–436*
17. Bugianesi AE (2005) Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease : sites and mechanisms. *Diabetologia 634–642*
18. Byrne CD, Targher G (2015) NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol 62:S47–S64*
19. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R (2018) Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology 68:763–772*
20. Choudhary NS, Duseja A (2019) Screening of Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Whom and How? *J Clin Exp Hepatol 9:506–514*
21. Ciardullo S, Monti T, Sala I, Grassi G, Mancina G, Perseghin G (2020) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in US Adults across Blood Pressure Categories. *Hypertension 562–568*
22. Ciardullo S, Monti T, Grassi G, Mancina G, Perseghin G (2021) Blood pressure, glycemic status and advanced liver fibrosis assessed by transient elastography in the general United States population. *J Hypertens 39:1621–1627*
23. Cobbina E, Akhlaghi F, Pharmacokinetics C (2018) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)- Pathogenesis, Classification, and Effect on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. *HHS Public Access 49:197–211*
24. Cryer MJ, Horani T, Dipette DJ (2016) Diabetes and Hypertension : A Comparative Review of Current Guidelines. *J Clin Hypertens 18:95–100*
25. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A (2004) Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens 22:1991–1998*
26. De Chiara F, Checcllo CU, Azcón JR (2019) High protein diet and metabolic plasticity in non-alcoholic fatty liver disease: Myths and truths. *Nutrients 11:1–24*

27. Delker E, Brown Q, Hasin DS (2016) Alcohol consumption in demographic subpopulations: An epidemiologic overview. *Alcohol Res Curr Rev* 38:7–15
28. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ (1994) Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 19:1513–1520
29. Dever JB, Sheikh MY (2015) Review article: Spontaneous bacterial peritonitis-bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 41:1116–1131
30. Dibba P, Li AA, Cholankeril G, Ali Khan M, Kim D, Ahmed A (2019) Potential Mechanisms Influencing the Inverse Relationship Between Cannabis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Commentary. *Nutr Metab Insights* 12:1–3
31. Donghee Kim<sup>1, 2</sup>, W. Ray Kim<sup>1</sup>, Hwa Jung Kim<sup>3</sup> and TMT (2013) Association between Non-invasive Fibrosis Markers and Mortality among Adults with Non-alcoholic Fatty Liver Disease in the United States. *Hepatology* 57:1357–1365
32. El-Gohary M, Moore M, Roderick P, Watkins E, Dash J, Reinson T, Newell C, Kim M, Stuart B, Becque T, Sheron N (2018) Local care and treatment of liver disease (LOCATE) – A cluster-randomized feasibility study to discover, assess and manage early liver disease in primary care. *PLoS One* 13:1–16
33. Elpek GÖ (2014) Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol* 20:7260–7276
34. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ (2018) Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 67:123–133
35. Fabrellas N, Alemany M, Urquizu M, Bartres C, Pera G, Juvé E, Rodríguez L, Torán P, Caballería L (2013) Using transient elastography to detect chronic liver diseases in a primary care nurse consultancy. *Nurs Res* 62:450–454
36. Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL (2014) Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art. *World J Gastroenterol* 20:13306–13324
37. Feng RN, Du SS, Wang C, Li YC, Liu LY, Guo FC, Sun CH (2014) Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol* 20:17932–17940
38. Ferraioli G, Monteiro LBS (2019) Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol* 25:6053–6062

39. Ferraioli G, Barr RG (2020) Ultrasound liver elastography beyond liver fibrosis assessment. *World J Gastroenterol* 26:3413–3420
40. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S (1997) Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Blood Pressure. *Hypertension* 30:1144–1149
41. Freise C (2007) Extrazelluläre Matrix der Leber. Diss an der Freien Univ Berlin
42. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL (2009) Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 55:607–613
43. Fryar CD, Hughes JP, Herrick KA, Ahluwalia N (2018) Fast Food Consumption Among Adults in the United States, 2013-2016. *NCHS Data Brief* 1–8
44. Furtado KS, Prado MG, Aguiar e Silva MA, Dias MC, Rivelli DP, Rodrigues MAM, Barbisan LF (2012) Coffee and Caffeine Protect against Liver Injury Induced by Thioacetamide in Male Wistar Rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 111:339–347
45. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, Defronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A (2013) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. *Nutrients* 1544–1560
46. Graupera I, Thiele M, Ma AT, Burriel MS, Pich J, Fabrellas N, Caballeria L, Knekt RJ De, Grgurevic I, Reichert M, Roulot D, Toran P, Pera G, Fournier C, Llorca A, Newsome PN, Manns M (2022) LiverScreen project: study protocol for screening for liver fibrosis in the general population in European countries. *BMC Public Health* 22:1–10
47. Hae JK, Hyeong JK, Kwang EL, Dae JK, Soo KK, Chul WA, Lim SK, Kyung RK, Hyun CL, Kap BH, Bong SC (2004) Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 164:2169–2175
48. Harman DJ, Ryder SD, James MW, Jelpke M, Ottey DS, Wilkes EA, Card TR, Aithal GP, Guha IN (2015) Direct targeting of risk factors significantly increases the detection of liver cirrhosis in primary care: a cross-sectional diagnostic study utilising transient elastography. *BMJ Open* 5:e007516
49. Harman DJ, Ryder SD, James MW, Wilkes EA, Card TR, Aithal GP, Guha IN (2018) Obesity and type 2 diabetes are important risk factors underlying previously undiagnosed cirrhosis in general practice: a cross-sectional study using transient elastography. *Aliment Pharmacol Ther* 47:504–515
50. Highlight T (2015) 2015 Advances in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - diagnostic challenge with prognostic significance. 21:11077–11087

51. Huang PL (2009) A comprehensive definition for metabolic syndrome. *DMM Dis Model Mech* 2:231–237
52. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, Tayama C, Masumoto H, Sakai T, Sato M, Tanikawa K (1997) Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 92:1012–1017
53. Jakab SS, Garcia-Tsao G (2019) Screening and Surveillance of Varices in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17:26–29
54. Jordan J, Kurschat C, Reuter H (2018) Arterial hypertension-diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 115:557–558
55. Kent G, Gay S, Inouye T, Bahu R, Minick OT, Popper H (1976) Vitamin A containing lipocytes and formation of type III collagen in liver injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 73:3719–3722
56. Khan HH, Klingert CE, Kumar S, Lyons H (2020) Cirrhosis in a young child due to fatty liver; importance of early screening: A case report and review of the literature. *Am J Case Rep* 21:1–6
57. Kirkpatrick SI, Reedy J, Kahle LL, Harris JL, Ohri- P, Krebs-smith SM (2015) Fast-food menu offerings vary in dietary quality, but are consistently poor. *NIH Public Access* 17:924–931
58. Koehler EM, Plompen EPC, Schouten JNL, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, Leebeek FWG, Hofman A, Stricker BH, Castera L, Janssen HLA (2016) Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. *Hepatology* 63:138–147
59. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR (2011) Hypertension in Obesity. *Med Clin North Am* 95:903–917
60. Lawes CMM, Hoorn S Vander, Rodgers A, Society I (2008) Global burden of blood-pressure-related disease , 2001. *Lancet* 1513–1518
61. Ledinghen T De, Liver F (2012) Controlled attenuation parameter (CAP): a new device for fast evaluation of liver fat? *Liver Int* 875–877
62. Li B, Zhang C, Zhan YT (2018) Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018:1–8

63. Li Y, Liu S, Gao Y, Ma H, Zhan S, Yang Y, Xin Y, Xuan S (2019) Association between NAFLD and risk of colorectal adenoma in Chinese han population. *J Clin Transl Hepatol* 7:99–105
64. Liesenfeld T (2016) Logistische Regressionsanalyse. *Controlling* 28:577–579
65. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JBS, Allison MED, Alexander GJ, Piguet AC, Anty R, Donaldson P, Aithal GP, Francque S, Van Gaal L, Clement K, Ratziu V, Dufour JF, Day CP, Daly AK, Anstee QM (2014) TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 5:1–6
66. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ (2015) Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 21:11567–11583
67. M. Christopher AMLS (2016) Genetic and Epigenetic Heterogeneity in Acute Myeloid Leukemia. *Physiol Behav* 176:100–106
68. Mahmud A, Feely J (2004) Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 5:102–108
69. Mantovani A, Dauriz M, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, Targher G (2018) Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal tumours in asymptomatic adults undergoing screening colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Metab - Clin Exp* 87:1–12
70. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I (2004) Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:29–33
71. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S (2016) Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol* 22:7236–7251
72. Milić S, Lulić D, Štimac D (2014) Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* 20:9330–9337
73. Moore KP, Aithal GP (2006) Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 55:1–12
74. Mueller S (2010) Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatic Med Evid Res* 2010:49

75. National Institute for Health and Care Excellence (2020) FibroScan for assessing liver fibrosis and cirrhosis in primary care | Advice | NICE. *Natl Inst Heal Care Excell* 1–12
76. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, Yilmaz Y, Czernichow S, Zheng MH, Wong VWS, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan DA, Eddowes PJ, Guha IN, Cobbold JF, Paradis V, Bedossa P, Miette V, Fournier-Poizat C, Sandrin L, Harrison SA (2020) FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5:362–373
77. Oeda S, Tanaka K, Oshima A, Matsumoto Y, Sueoka E, Takahashi H (2020) Diagnostic Accuracy of FibroScan and Factors Affecting Measurements. *Diagnostics* 10:940
78. Ohri-Vachaspati P, Isgor Z, Rimkus L, Powell LM, Barker DC, Chaloupka FJ (2015) Child-directed marketing inside and on the exterior of fast food restaurants. *Am J Prev Med* 48:22–30
79. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK (2017) Alcoholic liver disease: Pathogenesis and current management. *Alcohol Res* 38:147–161
80. Papapostoli I (2017) Vitamin D-Supplementation bei Patienten mit nicht alkoholischer Fettlebererkrankung und Vitamin D-Mangel, Erlangung eines Dokortitels an der Universität Homburg Saar
81. Patel PJ, Hayward KL, Rudra R, Horsfall LU, Hossain F, Williams S, Johnson T, Brown NN, Saad N, Clouston AD, Stuart KA, Valery PC, Irvine KM, Russell AW, Powell EE (2017) Multimorbidity and polypharmacy in diabetic patients with NAFLD: Implications for disease severity and management. *Med (United States)* 96:1–8
82. Patidar KR, Bajaj JS (2015) Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13:2048–2061
83. Piecha F, Peccerella T, Bruckner T, Seitz HK, Rausch V, Mueller S (2016) Arterial pressure suffices to increase liver stiffness. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 311:G945–G953
84. Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P, Booth GL (2010) Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *Cmaj* 182:526–531
85. Portincasa P, Krawczyk M, Smyk W, Lammert F, Di Ciaula A (2020) COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *Eur J Clin Invest* 50:1–10
86. Pu K, Wang Y, Bai S, Wei H, Zhou Y, Fan J, Qiao L (2019) Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-

alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 19:1–11

87. Rantanen AT, Korkeila JJA, Löyttyniemi ES, Saxén UKM, Korhonen PE (2018) Awareness of hypertension and depressive symptoms: a cross-sectional study in a primary care population. *Scand J Prim Health Care* 36:323–328
88. Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi A, Falqui V, Conti N, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R (2006) Metabolic syndrome and cardiovascular risk in primary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 17:120–122
89. Riksen NP, Rongen GA, Smits P (2009) Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: Implications for coronary heart disease. *Pharmacol Ther* 121:185–191
90. Salazar MR (2021) Is hypertension without any other comorbidities an independent predictor for COVID-19 severity and mortality? *J Clin Hypertens* 23:232–234
91. Sanna C, Rosso C, Marietti M, Bugianesi E (2016) Non-alcoholic fatty liver disease and extra-hepatic cancers. *Int J Mol Sci* 17:717
92. Sanyal AJ (2018) Putting non-alcoholic fatty liver disease on the radar for primary care physicians: How well are we doing? *BMC Med* 16:1–3
93. Sarhan M, Land WG, Tonnus W, Hugo CP, Linkermann A (2018) Origin and consequences of necroinflammation. *Physiol Rev* 98:727–780
94. Sauerbruch T, Wong F (2019) Treatment of Oesophageal Varices in Liver Cirrhosis. *Digestion* 99:261–266
95. Schadewaldt J (2011) Diagnostik der Leberzirrhose mittels transienster Elastographie im Vergleich zu klinischen Zeichen , Laborparametern und Ultraschall. Diss an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
96. Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP (2004) Biopsische Diagnostik der Chronischen Hepatitis - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes H. *Z Gastroenterol* 42:175–185
97. Schütten MTJ, Houben AJHM, De Leeuw PW, Stehouwer CDA (2017) The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. *Physiology* 32:197–209

98. Schwarz A-C (2010) Nicht-invasive Diagnostik der Leberfibrose: Transiente Elastographie vs. Realtime Elastographie Eine diagnostische Vergleichsstudie. *To Βημα Του Ασκληπιου* 9:76–99
99. Seguin RA, Morgan EH, Hanson KL, Ammerman AS, Jilcott Pitts SB, Kolodinsky J, Sitaker M, Becot FA, Connor LM, Garner JA, McGuirt JT (2017) Farm Fresh Foods for Healthy Kids (F3HK): An innovative community supported agriculture intervention to prevent childhood obesity in low-income families and strengthen local agricultural economies. *J Clin Exp Hepatol* 17:1–20
100. Serra-Burriel M, Graupera I, Torán P, Thiele M, Roulot D, Wai-Sun Wong V, Neil Guha I, Fabrellas N, Arslanow A, Expósito C, Hernández R, Lai-Hung Wong G, Harman D, Darwish Murad S, Krag A, Pera G, Angeli P, Galle P, Aithal GP, Caballeria L, Castera L, Ginès P, Lammert F (2019) Transient elastography for screening of liver fibrosis: Cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia. *J Hepatol* 71:1141–1151
101. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC (2014) Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 20:16820–16830
102. Shih C-I, Wu K-T, Hsieh M-H, Yang J-F, Chen Y-Y, Tsai W-L, Chen W-C, Liang P-C, Wei Y-J, Tsai P-C, Hsu P-Y, Hsieh M-Y, Lin Y-H, Jang T-Y, Wang C-W, Yeh M-L, Huang C-F, Huang J-F, Dai C-Y, Ho C-K, Chuang W-L, Yu M-L (2024) Severity of fatty liver is highly correlated with the risk of hypertension and diabetes: a cross-sectional and longitudinal cohort study. *Hepatol Int* 18:138–154
103. Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, Leitzmann MF, Schatzkin A (2009) Meat intake and mortality: A prospective study of over half a million people. *Arch Intern Med* 169:562–571
104. Šmíd V (2020) Liver fibrosis. *Vnitr Lek* 66:e36–e41
105. Sousa M, Sousa Fernandes S, Proença L, Silva AP, Leite S, Silva J, Ponte A, Rodrigues J, Silva JC, Carvalho J (2017) The baveno VI criteria for predicting esophageal varices: Validation in real life practice. *Rev Esp Enfermedades Dig* 109:704–707
106. Sowers JR (2014) Type 2 diabetes mellitus and hypertension : An update. *Endocrinol Metab Clin North Am* 43:103–122
107. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P, Parkes J, Rodger A, Suri D, Thorburn D, Sennett K, Morgan S, Tsochatzis EA, Rosenberg W (2019) Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 71:371–378

108. Stauber R (2019) Noninvasive Diagnostics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J fur Gastroenterol und Hepatol Erkrankungen* 17:75–81
109. Stauber R (2019) Nichtinvasive Diagnostik bei nichtalkoholischer Fettlebererkrankung ( NAFLD ). *J fur Gastroenterol und Hepatol Erkrankungen* 7:12–17
110. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y (2014) Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 20:475–485
111. Surendran SP, Thomas RG, Moon MJ, Jeong YY (2017) Nanoparticles for the treatment of liver fibrosis. *Int J Nanomedicine* 12:6997–7006
112. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C (2016) Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 65:589–600
113. Thavorn K, Coyle D, Schadewaldt J, Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, Yilmaz Y, Czernichow S, Zheng MH, Wong VWS, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan DA, Eddowes PJ, Guha IN, Cobbold JF, Paradis V, Bedossa P, Miette V, Fournier-Poizat C, Sandrin L, Harrison SA, Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, de la Ossa N, Díaz A, Expósito C, Miranda D, Sánchez C, Prats RM, Urquizu M, Salgado A, Alemany M, Martinez A, Majeed I, Fabrellas N, Graupera I, Planas R, Ojanguren I, Serra M, Torán P, Caballería J, Ginès P, Koeckerling D, Tomlinson JW, Cobbold JF, Chalmers J, Wilkes EA, Harris R, Kent L, Kinra S, Aithal GP, Holmes M, Johnson J, Morling J, Guha IN, Bril F, Cusi K, Patel PJ, Hayward KL, Rudra R, Horsfall LU, Hossain F, Williams S, Johnson T, Brown NN, Saad N, Clouston AD, Stuart KA, Valery PC, Irvine KM, Russell AW, Powell EE, Chen K, Sng WK, Quah JHM, Liu J, Chong BY, Lee HK, Wang XF, Tan NC, Chang PE, Tan HC, Bee YM, Bee Goh GB, Tapper EB, Hunink MGM, Afdhal NH, Lai M, Sengupta N, National Institute for Health and Care Excellence, Harman DJ, Ryder SD, James MW, Jelpke M, Ottey DS, Wilkes EA, Card TR, Aithal GP, Guha IN, Young S, Tariq R, Provenza J, Satapathy SK, Faisal K, Choudhry A, Friedman SL, Singal AK, Sanyal AJ, Harris R, Card TR, Delahooke T, Aithal GP, Guha IN, Patel PJ, Smith D, Connor JP, Horsfall LU, Hayward KL, Hossain F, Williams S, Johnson T, Stuart KA, Brown NN, Saad N, Clouston AD, Irvine KM, Russell AW, Valery PC, Powell EE, Tanajewski L, Harris R, Harman DJ, Aithal GP, Card TR, Gkountouras G, Berdunov V, Guha IN, Elliott RA (2020) Development and implementation of a commissioned pathway for the identification and stratification of liver disease in the community. *PLoS One* 16:1–12
114. Thi T, Tuong K, Tran DK, Quang P, Phu T (2020) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes : Evaluation of Hepatic Fibrosis and. *Diagnostics* 10:1–10

115. Thomas Jensen<sup>1</sup>, Manal F. Abdelmalek<sup>2</sup>, Shelby Sullivan<sup>1</sup>, Kristen J. Nadeau<sup>3</sup>, Melanie Green<sup>3</sup>, Carlos Roncal<sup>1</sup>, Takahiko Nakagawa<sup>4</sup>, Masanari Kuwabara<sup>1</sup>, Yuka Sato<sup>1</sup>, Duk-Hee Kang<sup>5</sup>, Dean R. Tolan<sup>6</sup>, Laura G Sanchez-Lozada<sup>7</sup>, Hugo R. Rosen<sup>1</sup>, Miguel A. Lanaspá<sup>1</sup>, Ann and RJJ (2018) Fructose and Sugar: A Major Mediator of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Thomas. *J Hepatol* 68:1063–1075
116. Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R (2001) Spontaneous Bacterial Peritonitis—in-Hospital Mortality, Predictors of Survival, and Health Care Costs From 1988 To 1998. *Am J Gastroenterol* 96:1232–1236
117. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C (2010) Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron - Clin Pract* 115:c94–c99
118. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Mannucci PM, Peyvandi F, Bertelli C, Valenti L, Fargion S (2014) Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 61:148–154
119. Vincent G. DeMarco, Annayya R. Aroor and JRS (2014) The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 10:364–376
120. Wadhawan M, Anand AC (2016) Coffee and Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol* 6:40–46
121. Wang X, Liu Z, Liu W (2020) Does Cannabis Intake Protect Against Non-alcoholic Fatty Liver Disease? A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Genet* 11:1–8
122. Wang XK, Wang P, Zhang Y, Qi SL, Liu W, Wang GC (2020) A study on two kinds of scoring models in predicting the degree of esophageal varices and bleeding. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24:3876–3881
123. Wang Y, Fan Q, Wang T, Wen J, Wang H, Zhang T (2015) Controlled attenuation parameter for assessment of hepatic steatosis grades: A diagnostic meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 8:17654–17663
124. Weiß J, Rau M, Geier A (2014) Nichtalkoholische Fettlebererkrankung: Epidemiologie, Verlauf, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 111:447–452
125. Weissenborn K (2019) Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 79:5–9
126. Wilde B (2019) Review Article Immune Dysfunction and Albumin-Related Immunity in Liver Cirrhosis. *Hindawi* 2019:1–9

127. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I (2018) 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension.
128. Williams EJ, Iredale JP (1998) Classic diseases revisited Liver cirrhosis. *Postgrad Med J* 193–202
129. Wu SL (2015) Staging of type 2 diabetes mellitus. *Genet Mol Res* 14:2118–2121
130. Young S, Tariq R, Provenza J, Satapathy SK, Faisal K, Choudhry A, Friedman SL, Singal AK (2020) Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun* 4:953–972
131. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M (2016) Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64:73–84
132. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, Oren R (2007) Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A population based study. *J Hepatol* 47:711–717
133. Zelber-Sagi S, Salomone F, Webb M, Lotan R, Yeshua H, Halpern Z, Santo E, Oren R, Shibolet O (2015) Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: A prospective study in the general population. *Transl Res* 165:428–436
134. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L (2014) Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 20:7312–7324

## Appendix

Anlage 1:

Fragebogen:

Name:

Geschlecht:

Alter in Jahren:

Größe in m:

Gewicht in kg:

Trinken Sie Kaffee, falls ja, wie viele Tassen am Tag?

Trinken Sie Alkohol, falls ja, wie viele Getränke pro Woche (ein Getränk entspricht ungefähr einem Glas Bier (300 ml), einem Glas Wein (100 ml) oder einem Schnaps (30 ml))?

Sind Sie an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt, falls ja, benötigen Sie eine Insulintherapie?

Wurde bei Ihnen eine arterielle Hypertonie diagnostiziert?

Wurde bei Ihnen eine Hyperlipidämie diagnostiziert?

Sind Sie bei der AOK versichert?

## Danksagung

Herzlichst bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Frank Lammert für die Überlassung der Thematik, viele gute Ratschläge und dafür, dass er mein Interesse an der Hepatologie geweckt hat.

Einen besonderen Dank möchte ich Herr Dr. Ralf Kaiser aussprechen. Seine umfangreiche Fachkenntnis und sein unbedingter Wille zu lehren haben mich immer wieder beeindruckt, viel zum Nachdenken gebracht und diese Arbeit stark geprägt.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Dr. Susanne Brenner. Ihre Unterstützung in beiden Praxen erfüllt mich mit großer Dankbarkeit und ihre offene und bodenständige Behandlungsweise in ihren Praxen hat mich nachhaltig positiv geprägt und wird in meiner eigenen Behandlungsweise Einzug finden.

Natürlich möchte ich mich beim gesamten Team in Hassel und in Spießen-Elversberg bedanken, das mich mit offenen Armen aufgenommen und großartig unterstützt hat und durch das die praktische Durchführung der Messungen erst möglich wurde.

Ich danke dem Studienbüro und dem Sekretariat der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums des Saarlandes die Unterstützung bei der organisatorischen Durchführung und der Bereitstellung der Materialien.

Außerdem danke ich Frau Wagenpfeil von der Biometrik der Universität des Saarlandes in Homburg. Sie hat mich maßgeblich bei der Auswertung der Daten unterstützt und mich auf viele neue Ideen zur Datenanalyse gebracht.

Dank gebührt auch meinen Eltern, Christine und Thomas Simon. Sie haben mich immer unterstützt, mein Studium gefördert und durch ihr stetes Nachfragen die Fertigstellung dieser Arbeit erst möglich gemacht.

Ein besonderer Dank geht an meine Frau Hannah. Erst durch ihre Unterstützung konnte diese Arbeit entstehen. Sie hielt mir den Rücken frei in stressigen Zeiten, hat mir Zeit zum Arbeiten verschafft, wenn eigentlich keine Zeit war, und hat sich meine Vorträge über ein Nischenthema von einem Nischenthema geduldig angehört.

## Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

