

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Glanemann

Der Einfluss eines Artischockenblätterextraktes zur Therapie der metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung

**SteatoChoke-Studie: Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, einfachblinde,
monozentrische Interventionsstudie zur Untersuchung des Einflusses eines
Artischockenblätterextraktes zur Therapie der metabolischen Dysfunktion-assoziierten
steatotischen Lebererkrankung**

**Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin der
Theoretischen Medizin der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2025

vorgelegt von Evelyn Marth (geb. Rakin)
geb. am: 05.06.1994 in Landstuhl

Tag der Promotion:	09. Oktober 2025
Dekan:	Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig
Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Matthias Glanemann
	Prof. Dr. med. Jörn Schattenberg

Kurzfassung

Der Einfluss eines Artischockenblätterextraktes zur Therapie der metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung

Hintergrund:

Die zunehmende Prävalenz der Adipositas und die damit einhergehenden Begleiterkrankungen, einschließlich der metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD) und metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH), stellen die Gesundheitssysteme weltweit vor erhebliche Herausforderungen. Beide Erkrankungen sind bei Patienten mit Adipositas besonders häufig zu beobachten. Optionen zur Reduzierung der Lebersteatose sind wünschenswert. Die SteatoChoke-Studie untersuchte die Wirksamkeit eines Artischockenblätterextraktes (ALE) zur Reduktion des Steatosegrades bei Patienten vor einer bariatrisch-metabolischen Operation.

Patienten und Methoden:

In dieser prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten, einfachblinden Studie, die zwischen 2022 und 2023 an einem bariatrischen Kompetenzzentrum durchgeführt wurde, wurden 40 Patienten, die für eine bariatrische Operation vorgesehen waren, randomisiert und erhielten präoperativ für sechs Wochen entweder Artischockenblätterextrakt oder ein Placebo. Nach drei Wochen folgte zusätzlich eine spezielle Leberdiät für weitere drei Wochen. Der Grad der Lebersteatose wurde an drei Messzeitpunkten beurteilt. Als primäre Endpunkte wurden der CAP-Wert (Controlled Attenuation Parameter), der mithilfe der transienten Elastographie (FibroScan®) das Ausmaß der Leberverfettung bestimmt sowie die Veränderung der Lebergröße, gemessen mittels Sonographie, festgelegt. Als sekundäre Endpunkte wurden Veränderungen der Serumlaborparameter und der Körperzusammensetzung, ermittelt durch die Bioelektrische Impedanzanalyse, erfasst.

Ergebnisse:

Artischockenblätterextrakt reduzierte statistisch signifikant die CAP-Werte und die Lebergröße im Vergleich zum Placebo (337.5 ± 6.04 dB/m vs. 364.31 ± 4.84 dB/m, $p = .003$ und 117.61 ± 2.55 mm vs. 129.67 ± 2.99 mm, $p = .005$), was auf eine Verringerung der Lebersteatose hinweist. Diese Effekte wurden bereits nach dreiwöchiger ALE-Einnahme ohne zusätzliche diätetische Maßnahmen beobachtet. Signifikante Verbesserungen in der ALE-Gruppe wurden sowohl bei den LDL- als auch bei den Gesamtcholesterin-Spiegeln im Serum (125.81 ± 4.07 mg/dl vs. 112.47 ± 6.35 mg/dl, $p = .018$) zusammen mit Entzündungsmarkern (CRP, IL-6: $p = .019$ und $p = .046$) beobachtet. Die

Serumtransaminasespiegel in der ALE-Gruppe waren signifikant erhöht (ALAT: 50.16 ± 3.53 U/l vs. 41.33 ± 5.54 U/l; ASAT: 34.84 ± 2.29 U/l vs. 28.33 ± 2.10 U/l, $p < .05$). Darüber hinaus zeigten Daten der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) günstige Veränderungen der Körperzusammensetzung bei den mit dem Artischockenblätterextrakt behandelten Patienten.

Zusammenfassung:

Artischockenblätterextrakt reduzierte signifikant die Lebersteatose, senkte den Cholesterinspiegel und bewirkte eine günstige Beeinflussung der Körperzusammensetzung bei Patienten vor einer bariatrischen Operation. Artischockenblätterextrakt könnte ein wertvoller Bestandteil der präoperativen Versorgung bei adipösen Patienten mit MASLD/MASH sein und möglicherweise die chirurgischen Ergebnisse und die Patientensicherheit verbessern. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen und ALE als standardmäßige präoperative Intervention zu etablieren.

Abstract

A randomized, placebo-controlled, single blind, monocentric trial to investigate the influence of an artichoke leaf extract for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Background:

The increasing prevalence of obesity and its related comorbidities, including metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD) and metabolic dysfunction associated steatohepatitis (MASH), poses significant challenges to healthcare systems worldwide. MASLD and MASH are particularly prevalent among bariatric surgery candidates, necessitating interventions to reduce liver steatosis preoperatively. The SteatoChoke-study investigates the efficacy of artichoke leaf extract (ALE) in reducing liver steatosis in pre-bariatric surgery patients.

Methods:

In this prospective, randomized, placebo-controlled, single-blind study conducted at a bariatric competence center between 2022 and 2023, 40 patients scheduled for bariatric surgery were randomized to receive either ALE or a placebo for six weeks, first for three weeks followed by a specialized liver diet for another three weeks. Degree of liver steatosis was assessed at three measurement times. The primary outcome was shown in the CAP value (controlled attenuation parameter), which determines the extend of liver steatosis using transient elastography (FibroScan®) as well as the change in liver size measured by ultrasound. Secondary outcomes included changes in serum laboratory parameters and body composition through bioelectrical impedance analysis (BIA).

Results:

Artichoke leaf extract statistically significantly reduced CAP values and liver size compared to the placebo group (337.5 ± 6.04 dB/m vs. 364.31 ± 4.84 dB/m, $p = .003$ and 117.61 ± 2.55 mm vs. 129.67 ± 2.99 mm, $p = .005$), indicating a reduction in liver steatosis. Notably, these effects were observed already after three weeks of ALE intake, without additional dietary measures. Significant improvements were also observed in both, LDL and total cholesterol levels (125.81 ± 4.07 mg/dl vs. 112.47 ± 6.35 mg/dl, $p = .018$), along with markers of inflammation (CRP, IL-6: $p = .019$ and $p = .046$, respectively) in the artichoke group. Serum transaminase levels were notably increased in the artichoke group (ALAT: 50.16 ± 3.53 U/l vs. 41.33 ± 5.54 U/l; ASAT: 34.84 ± 2.29 U/l vs. 28.33 ± 2.10 U/l, $p < .05$). Additionally, bioelectrical impedance analysis data indicated favorable shifts in body composition among the patients of the artichoke group.

Conclusion:

Artichoke leaf extract significantly reduced liver steatosis and improved serum biochemical parameters and body composition in pre-bariatric surgery patients. These findings suggest that ALE could be a valuable component of preoperative care in patients with obesity and MASLD/MASH, potentially enhancing surgical outcomes and patient safety. Further research is necessary to confirm these results and establish ALE as a standard preoperative intervention.

Inhaltsverzeichnis

KURZFASSUNG	I
ABSTRACT	III
INHALTSVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
EINHEITENVERZEICHNIS.....	XI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XII
TABELLENVERZEICHNIS.....	XIII
1 EINLEITUNG	1
2 MASLD – HINTERGRUNDINFORMATIONEN & RATIONALE.....	3
2.1 DEFINITION DER MASLD	3
2.2 EPIDEMIOLOGIE	5
2.3 PATHOPHYSIOLOGIE	6
2.4 DIAGNOSTIK.....	8
2.4.1 <i>Leberbiopsie und histopathologische Untersuchung.....</i>	<i>8</i>
2.4.2 <i>Bildgebende Diagnosemöglichkeiten</i>	<i>8</i>
2.4.3 <i>Laborparameter</i>	<i>9</i>
2.4.4 <i>Nichtinvasives Scoring-System „Fatty Liver Index“.....</i>	<i>9</i>
2.5 BEHANDLUNG UND THERAPIE	10
2.5.1 <i>Lebensstilveränderung / Diäten</i>	<i>10</i>
2.5.2 <i>Pharmakologie</i>	<i>11</i>
2.6 PROGNOSE	12
2.7 MASLD IN DER BARIATRISCHEN CHIRURGIE	12
3 ARTISCHOCKENBLÄTTEREXTRAKT – HINTERGRUNDINFORMATIONEN & RATIONALE	14
3.1 DEFINITION DER ARTISCHOCKE - CYNARA CARDUNCULUS L./ CYNARA SCOLYMUS L.	14
3.2 PHARMAKOLOGISCHER GEBRAUCH UND HINTERGRUND	15
3.3 THERAPEUTISCHER EINSATZ	16
3.4 WIRKUNG AUF LIPIDPARAMETER	17
3.5 WIRKUNG AUF LEBERPARAMETER.....	18
3.6 ANTIOXIDATIVE UND ANTIINFLAMMATORISCHE WIRKUNG	19
3.7 NEBENWIRKUNGEN UND VERTRÄGLICHKEIT.....	19
4 MATERIAL & METHODIK.....	20
4.1 MATERIAL	20
4.1.1 <i>Dokumente & Erhebungsbögen</i>	<i>20</i>
4.1.2 <i>Laborchemische Analyse</i>	<i>20</i>
4.1.3 <i>Sonographie</i>	<i>21</i>
4.1.4 <i>Transiente Elastographie.....</i>	<i>22</i>
4.1.5 <i>Bioelektrische Impedanzanalyse</i>	<i>23</i>
4.2 METHODIK	24
4.2.1 <i>Studiendesign.....</i>	<i>24</i>
4.2.2 <i>Studienpopulation und –rekrutierung</i>	<i>24</i>

4.2.3	<i>Einschlusskriterien</i>	26
4.2.4	<i>Ausschlusskriterien</i>	26
4.2.5	<i>Prüfpräparat</i>	26
4.2.5.1	Verum	26
4.2.5.2	Placebo	27
4.2.5.3	Verpackung und Übergabe	28
4.2.6	<i>Verblindung und Entblindung</i>	28
4.2.7	<i>Messzeitpunkte</i>	29
4.2.8	<i>Studienrahmen</i>	29
4.2.8.1	Primäre Endpunkte	29
4.2.8.2	Sekundäre Endpunkte	30
4.2.9	<i>Untersuchungsmethoden</i>	30
4.2.9.1	Klinisches Assessment	31
4.2.9.2	Sonographie der Leber	31
4.2.9.3	Transiente Elastographie der Leber	34
4.2.9.4	Laborchemische Untersuchung	35
4.2.9.5	Bioelektrische Impedanzanalyse	35
4.2.10	<i>Patientenzeitplan und Dokumentation</i>	36
4.2.11	<i>Beschreibung der Studienvisiten</i>	37
4.2.12	<i>Statistische Methoden</i>	38
4.2.13	<i>Fragestellung</i>	39
5	ERGEBNISSE	40
5.1	DEMOGRAPHISCHE DATEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS	40
5.1.1	<i>Komorbiditäten</i>	40
5.2	PRIMÄRER ENDPUNKT - ERHEBUNG DER STEATOSE	41
5.3	SEKUNDÄRE ENDPUNKTE	44
5.3.1	<i>Laborchemische Charakteristika vor und nach Intervention</i>	44
5.3.2	<i>Verlauf der Körperzusammensetzung</i>	49
5.3.3	<i>Fatty Liver Index (FLI)</i>	50
6	DISKUSSION	51
6.1	DOSIERUNG UND VERTRÄGLICHKEIT DES PRÜFPRÄPARATES	52
6.2	EINFLUSS AUF DEN GRAD DER STEATOSE IN BEZUG AUF LEBERGRÖßE UND -STEIFIGKEIT	53
6.3	EINFLUSS AUF DIE LABORCHEMISCHEN PARAMETER	53
6.4	EINFLUSS AUF DIE KÖRPERZUSAMMENSETZUNG	55
6.5	FAZIT UND AUSBLICK	55
6.6	STÄRKEN UND LIMITATIONEN	56
7	LITERATURVERZEICHNIS	XIV
8	ANHANG	XXIV
8.1	ÜBERSICHT DER STUDIENTEILNEHMER IN VERUM- UND KONTROLLGRUPPE	XXIV
8.2	PATIENTENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG	XXV
8.3	ANLEITUNG ZUR EINNAHME DES STUDIENPRÄPARATES	XXXIII
8.4	ANLEITUNG ZUR CRASH-DIÄT	XXXIV
8.5	SCREENINGBOGEN	XXXV
8.6	ERHEBUNGSBOGEN FÜR TP0	XXXVIII
8.7	ERHEBUNGSBOGEN FÜR TP1	XL
8.8	ERHEBUNGSBOGEN FÜR TP2	XLII
9	PUBLIKATIONEN	XLIV

10	DANKSAGUNG	XLV
11	LEBENS LAUF.....	XLVI

Abkürzungsverzeichnis

AA	<u>A</u> bdominal <u>A</u> orta
AB	vorderer Gallengangsast; <i>engl.: <u>a</u>nterior <u>b</u>ranch of the right portal vein</i>
Abb.	<u>A</u> bbildung
ALAT	<u>A</u> lanin- <u>A</u> minotransferase, auch Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
ALE	Artischockenblätterextrakt; <i>engl.: <u>a</u>rtichocke <u>l</u>eaf <u>e</u>xtract</i>
AP	<u>A</u> lkalische <u>P</u> hosphatase
APRI	ASAT/Thrombozyten-Ratio Index; <i>engl.: <u>A</u>SAT-to-<u>P</u>latelet-<u>R</u>atio-<u>I</u>ndex</i>
ASAT	<u>A</u> spartat- <u>A</u> minotransferase, auch Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)
BIA	<u>B</u> ioelektrische <u>I</u> mpedanz <u>a</u> nalyse
BMI	<u>B</u> ody <u>M</u> ass <u>I</u> ndex (kg/m ²)
bzw.	<u>b</u> e <u>z</u> iehu <u>ng</u> s <u>w</u> eise
CAP	<u>C</u> ontrolled <u>A</u> ttenuation <u>P</u> arameter (dB/m)
CCC	<u>C</u> holangiozelluläres Karzinom
CD40	<u>C</u> luster of <u>D</u> ifferentiation- <u>40</u> -Rezeptor
ChREBP	<u>c</u> arbo <u>h</u> hydrate response element <u>b</u> inding protein
CRP	<u>C</u> -reaktives <u>P</u> rotein; Entzündungsparameter
CT	<u>C</u> omputertomographie
CYP7A1	Cholesterol-7-alpha hydroxylase oder Cytochrome P450 7A1
DDP4	<u>D</u> i <u>pe</u> ptidyl <u>p</u> eptidase- <u>4</u>
DeRitis	ASAT/ALAT
DEV	<u>D</u> roge- <u>E</u> xtrakt- <u>V</u> erhältnis
DGVS	<u>D</u> eutsche <u>G</u> esellschaft für Gastroenterologie, <u>V</u> erdauungs- & <u>S</u> toffwechselkrankheiten
DNL	<u>D</u> e- <u>n</u> ovo- <u>L</u> ipogenese
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
En%	Energieprozent
FACoA	Fettsäureacyl-CoA; <i>engl.: <u>f</u>atty <u>a</u>cyl-<u>C</u>o<u>A</u></i>
FDA	<u>F</u> ood and <u>D</u> rug <u>A</u> dmistration
FFA	Freie Fettsäuren; <i>engl.: <u>f</u>ree <u>f</u>atty <u>a</u>cids</i>
FLI	<u>F</u> atty <u>L</u> iver <u>I</u> ndex
GCP	<u>G</u> ood <u>C</u> linical <u>P</u> ractice
GGT	<u>G</u> amma(γ)- <u>G</u> lutamyl- <u>T</u> ransferase, kurz Gamma-GT
GLP-1	<u>G</u> lucagon- <u>l</u> ike <u>P</u> eptide- <u>1</u>
HbA1c	Laborwert für Langzeit-Blutzucker

HCC	Hepatozelluläres Karzinom; <i>engl.: <u>H</u>epato<u>c</u>ellular <u>c</u>arcinoma</i>
HDL	<u>H</u> igh- <u>D</u> ensity- <u>L</u> ipoprotein-Cholesterin
H2O2	Wasserstoffperoxid
IL-6	<u>I</u> nter <u>l</u> eukin <u>6</u>
IVC	<u>I</u> nferior <u>V</u> ena <u>C</u> ava
KH	<u>K</u> ohlen <u>h</u> ydrate
LDL	<u>L</u> ow- <u>D</u> ensity- <u>L</u> ipoprotein-Cholesterin
LLD	Durchmesser des linken Leberlappens; <i>engl.: <u>l</u>eft <u>l</u>iver <u>l</u>obe <u>d</u>iameter</i>
MAFLD	<u>M</u> etabolisch-bedingte Fettlebererkrankung, <i>engl.: <u>m</u>etabolic-<u>a</u>ssociated <u>f</u>atty <u>l</u>iver <u>d</u>isease</i>
MASH	Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis, <i>engl.: <u>m</u>etabolic <u>d</u>ysfunction-<u>a</u>ssociated <u>s</u>teato<u>h</u>epatitis</i>
MASLD	Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung, <i>engl.: <u>m</u>etabolic <u>d</u>ysfunction-<u>a</u>ssociated <u>s</u>teatotic <u>l</u>iver <u>d</u>isease</i>
MRE	<u>M</u> agnetresonanzelastographie
MRT	<u>M</u> agnetresonanztomographie
n	Grundgesamtheit (Anzahl)
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; <i>engl.: <u>n</u>on-<u>a</u>lcoholic <u>f</u>atty <u>l</u>iver <u>d</u>isease</i>
NASH	<u>N</u> icht- <u>a</u> lkoholische <u>s</u> teato <u>h</u> epatitis; <i>engl.: <u>n</u>on-<u>a</u>lcoholic <u>s</u>teato<u>h</u>epatitis</i>
NEM	<u>N</u> ahrungsergänzungsmittel
NF-κB	<u>n</u> uclear <u>f</u> actor <u>κ</u> appa light-chain-enhancer of activated <u>B</u> -cells
OP	<u>O</u> peration
p	Wahrscheinlichkeitsparameter; <i>engl.: <u>p</u>robability</i>
P	Placebogruppe
PB	hinterer Gallengangsast; <i>engl.: <u>p</u>osterior <u>b</u>ranch of the right portal vein</i>
RCT	randomisierte kontrollierte Studie; <i>engl.: <u>r</u>andomized <u>c</u>ontrolled <u>t</u>rial</i>
RLLD	Durchmesser des rechten Leberlappens; <i>engl.: <u>r</u>ight <u>l</u>iver <u>l</u>obe <u>d</u>iameter</i>
ROS	reaktiven Sauerstoffspezies; <i>engl.: <u>r</u>eactive <u>o</u>xygen <u>s</u>pecies</i>
RPV	rechte Portalvene; <i>engl.: <u>r</u>ight <u>p</u>ortal <u>v</u>ein</i>
SEM	Standardabweichung; <i>engl.: <u>s</u>tandard <u>e</u>rror of <u>m</u>ean</i>
SGLT2	<u>S</u> odium-glucose-linked-transporter- <u>2</u>
SLD	steatotische Lebererkrankung; <i>engl.: <u>s</u>teatotic <u>l</u>iver <u>d</u>isease</i>
SREBP	<u>S</u> terol-regulierende <u>E</u> lement-b $\bar{u}$ ndendes <u>P</u> rotein
S0-S3	<u>S</u> teatosegrade <u>0-3</u>
TLR4	<u>T</u> oll- <u>l</u> ike- <u>R</u> ezeptor- <u>4</u>
TNF-α	<u>T</u> umor <u>n</u> ekrosefaktor- <u>α</u>

TP (0-2)	Messzeitpunkt; <i>engl.: <u>t</u>ime<u>p</u>oint</i>
T2DM	<u>T</u> yp- <u>2</u> - <u>D</u> iabetes <u>m</u> ellitus
V	<u>V</u> erumgruppe
VCTE	vibrationskontrollierte transiente Elastographie; <i>engl.: <u>v</u>ibration <u>c</u>ontrolled <u>t</u>ransient <u>e</u>lastography</i>
VLDL	<u>V</u> ery- <u>L</u> ow- <u>D</u> ensity- <u>L</u> ipoprotein-Cholesterin

Einheitenverzeichnis

μl	Mikroliter
cm	Zentimeter
d	Tag
dB	Dezibel
dl	Deziliter
g	Gramm
h	Stunde
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
kPa	Kilo-Pascal
l	Liter
m	Meter
m²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Milimol
pg	Pikogramm
U	Unit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stadien der Leberschädigung nach FibroScan® Informationen für Patienten.....	3
Abbildung 2: Gegenseitige Beeinflussung von Diabetes und NAFLD (neue Nomenklatur: MASLD) und deren Konsequenzen.....	7
Abbildung 3: Artischocke auf dem Feld; der Blütenkorb vor Beginn der Blüte	14
Abbildung 4: Rosettenblätter der Artischockenpflanze	15
Abbildung 5: Ultraschallsystem Hitachi´s Arietta 65 (li.) und konvexer Sektor-Schallkopf (re.).....	21
Abbildung 6: FibroScan®502 Touch (li.) und die XL+-Sonde (re.)	22
Abbildung 7: Bioelektrische Impedanzwaage seca mBCA 515.	23
Abbildung 8: Flowchart der SteatoChoke-Studie	25
Abbildung 9: Behältnis mit Studienmedikation; Vorder- (li.) und Rückseite (re.).....	28
Abbildung 10: Zeitlicher Ablauf der Studie.....	29
Abbildung 11: Ultraschallbild des rechten Leberlappens (A).....	32
Abbildung 12: Ultraschallbild des linken Leberlappens (B).....	33
Abbildung 13: Exemplarische Darstellung der Körperhaltung während der FibroScan®-Untersuchung.....	34
Abbildung 14: Studienpatientin auf der BIA	36
Abbildung 15: Verlauf der FibroScan® CAP-Werte [dB/m] an TP0, TP1 und TP2 in der Kontroll- (graue Balken, n = 20) und Artischockengruppe (grüne Balken, n = 20)	41
Abbildung 16: Durchmesser des rechten Leberlappens [mm] an TP0, TP1 und TP2 in der Kontrollgruppe (graue Balken) und Artischockengruppe (grüne Balken) sowie die Veränderungen über die Messzeitpunkte hinweg (Δ TP1,0; Δ TP2,0).....	42
Abbildung 17: Durchmesser des linken Leberlappens [mm] an TP0, TP1 und TP2 in der Kontrollgruppe (graue Balken) und Artischockengruppe (grüne Balken) sowie die Veränderungen über die Messzeitpunkte hinweg (Δ TP1,0; Δ TP2,0).....	43
Abbildung 18: Verteilung und Häufigkeit der LDL-Cholesterin-Werte [mg/dl] der weiblichen Studienpatientinnen an TP0 in der Kontrollgruppe (graue Balken, n = 12) und in der Artischockengruppe (grüne Balken, n = 12)	46
Abbildung 19: Verlauf der Laborwerte für ALAT (A) und ASAT (B) [U/l] an TP0, TP1 und TP2 in der Kontroll- (graue Balken, n = 20) & Artischockengruppe (grüne Balken, n = 20)	47
Abbildung 20: Anzahl der CRP- (A) und IL-6- (B) Werte im Normalbereich und erhöhten Bereich verglichen zwischen der Kontroll- (graue Balken) und Artischockengruppe (grüne Balken) über alle Messzeitpunkte hinweg.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evaluation von kardiometabolischen Risikofaktoren für die Diagnosestellung steatotischer Lebererkrankungen für Erwachsene	4
Tabelle 2: Inhaltsstoffe eines Artischockenblätterextraktes.	16
Tabelle 3: Analysierte Laborwerte mit Referenzbereich sowie verwendete Monovetten.....	20
Tabelle 4: Verwendetes Ultraschallgerät und Zubehör.	21
Tabelle 5: Verwendetes Gerät und Zubehör zur Durchführung der transienten Elastographie.....	22
Tabelle 6: Verwendete Hard- und Software für die BIA-Messung.....	23
Tabelle 7: Charakterisierung des Prüfpräparates.....	27
Tabelle 8: Übersicht der Untersuchungsmethoden.....	30
Tabelle 9: Studienvisiten und deren Inhalte	37
Tabelle 10: Übersicht der Studienvisiten und Erhebungsparameter.....	38
Tabelle 11: Baseline Charakteristika der Studienteilnehmer an TP0	40
Tabelle 12: Laborwerte der Studienteilnehmer an TP0.....	44
Tabelle 13: Laborwerte der Studienteilnehmer an TP1.....	45
Tabelle 14: Laborwerte der Studienteilnehmer an TP2.....	45
Tabelle 15: Vergleich der Veränderungen der BIA-Daten ($\Delta TP1,0$) zwischen den Studiengruppen..	49
Tabelle 16: Übersicht der Studienteilnehmer in der Verumgruppe (ALE)	XXIV
Tabelle 17: Übersicht der Studienteilnehmer in der Kontrollgruppe	XXIV

1 Einleitung

Die steigende Prävalenz der Adipositas-Erkrankung und die damit einhergehenden Komorbiditäten, insbesondere die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD), stellen eine erhebliche Herausforderung für die globalen Gesundheitssysteme dar. Die MASLD ist eine mit metabolischen Risikofaktoren assoziierte und potentiell fortschreitende Lebererkrankung. Die Prävalenz der MASLD und auch die der metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH) liegt bei Patienten, die für eine bariatrische Operation geplant werden bei bis zu 90 % [16,27,69,71,93,119]. Insbesondere die MASH ist mit der Entstehung einer Leberfibrose bis hin zur Leberzirrhose und erhöhten Sterblichkeitsraten im Allgemeinen, aber auch nach bariatrisch-metabolischen Operationen, verbunden [47]. Frühere Studien haben einen starken Zusammenhang zwischen MASH und krankhafter Adipositas, aber auch zwischen MASH und Dyslipidämie, Typ-2-Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom hervorgehoben, und den dringenden Bedarf an wirksamen Interventionen bei Patienten mit Adipositas, insbesondere in der präoperativen Phase der bariatrischen Chirurgie, verdeutlicht [107].

Während eine bariatrisch-metabolische Operation im postoperativen Verlauf eine Remission der anfänglich vorhandenen Steatose herbeiführen kann, ist es aus mehreren Gründen ratsam, den Grad der Steatose bereits vor dem Eingriff zu reduzieren. Dies könnte nicht nur das langfristige postoperative Ergebnis positiv beeinflussen, sondern auch die Operabilität verbessern und somit das perioperative Risiko verringern. Eine vergrößerte und steatotische Leber stellt bei bariatrisch-metabolischen Eingriffen eine doppelte Herausforderung dar: Erstens erschwert der vergrößerte linke Leberlappen den Zugang zum gastroösophagealen Übergang, zweitens ist das weichere Lebergewebe bei chirurgischen Eingriffen anfällig für Blutungen. Folglich ist eine vergrößerte und steatotische Leber die häufigste Ursache für den Abbruch des Eingriffs oder die Konversion vom laparoskopischen auf den offenen Zugang (etwa in 50 % der konvertierten Fälle) [106].

Derzeit wird empfohlen, dass sich Patienten, bei welchen eine bariatrische Operation geplant ist, präoperativ einer kalorienarmen Diät zu unterziehen, die je nach Land und Einrichtung unterschiedlich gehandhabt wird, um das Lebert Volumen zu reduzieren und somit die Operabilität zu verbessern [15,18,25,26,33,40,46,66].

Fintelman hatte bereits 1996 die Wirksamkeit eines Artischockenblätterextraktes (ALE) bei der Beeinflussung verschiedener Aspekte des Leberstoffwechsels nachgewiesen, insbesondere im Hinblick auf antioxidative, hepatoprotektive und lipidsenkende Eigenschaften [39].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Wirksamkeit des Artischockenblätterextraktes auf die Lebersteatose in der präoperativen Phase vor bariatrisch-metabolischem Eingriff zu untersuchen. Der Erfolg der Therapie wurde gegen Placebo getestet und anhand von vier Messverfahren (FibroScan®,

Sonographie, Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) und Analyse von Serumlaborparametern) über drei Messzeitpunkte hinweg quantifiziert. Diese randomisierte Studie soll die bisherige Datenlage ergänzen. Nach unserem Wissen ist die vorliegende Arbeit die erste Studie, die die Wirksamkeit von Artischockenblätterextrakt hinsichtlich seiner „anti-steatotischen“ Wirksamkeit im präbariatrischen Setting untersucht.

2 MASLD – Hintergrundinformationen & Rationale

2.1 Definition der MASLD

Bis zum Jahr 2024 wurde die Steatosis hepatis in zwei Entitäten unterschieden: die „Alkoholische Fettlebererkrankung“, die durch chronischen Alkoholkonsum verursacht wird, und die „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“, welche im weitesten Sinne metabolisch bedingt ist. Das gesamte Spektrum an Fettlebererkrankungen ohne Vorherrschen sekundärer Ursachen für die Ansammlung von Fetten in der Leber wurde in der Fachsprache entsprechend dem Englischen „Non-Alcoholic Fatty Liver Disease“ mit NAFLD abgekürzt. Zu den sekundären Ursachen zählten die langfristige Einnahme von steatogenen Medikamenten, das Vorherrschen von monogenen Erbkrankheiten oder chronischer Alkoholkonsum. Für Frauen galt ein Grenzwert von ≤ 10 g Alkohol täglich, bei Männern lag dieser bei ≤ 20 g pro Tag [97]. Die NAFLD wurde definiert als die Präsenz von mehr als 5 % Fetteinlagerung in der Leber ohne hepatozellulären Schaden. Liegt ein hepatozellulärer Schaden in Form einer Entzündung mit oder ohne Fibrose vor, wurde dies als „Nicht-alkoholische Steatohepatitis“ (NASH) bezeichnet [2,23]. Eine fortgeschrittene NASH mit Fibrose kann schlussendlich in eine Zirrhose übergehen. Der Schweregrad einer Steatose kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden (s. Abb. 1) und wird nach prozentualem Vorhandensein von Fett im Lebergewebe gemessen: S0 (< 5 %), S1 (5 – 33 %), S2 (34 – 66 %), S3 (> 66 %). Dabei stellt das Stadium S0 keine Fettleber und S3 den schwersten Grad einer Steatosis dar.

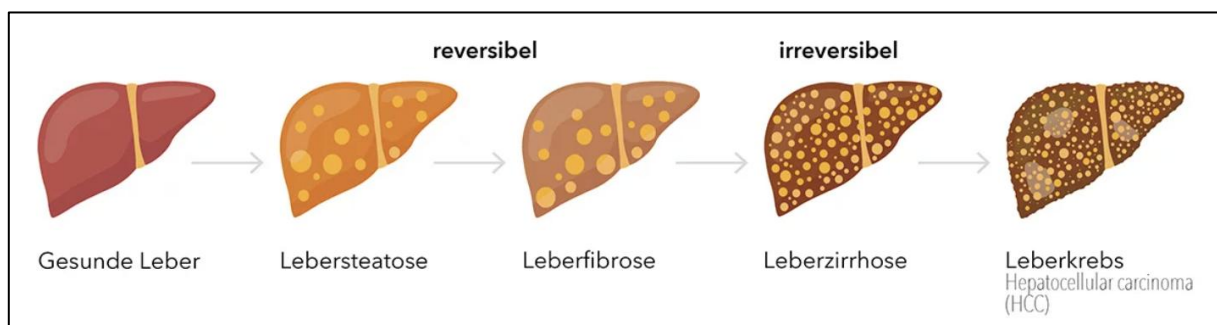


Abbildung 1: Stadien der Leberschädigung nach FibroScan® Informationen für Patienten – Echosens.
Quelle: <https://www.echosens.com/de/fibroscanliverexamination/> (Stand 15.03.24).

Die NAFLD ist heute die häufigste Form der chronischen Lebererkrankungen [85]. Sie gilt als Volkskrankheit und ist Ursache für 10 – 20 % der Zirrhosen und des hepatozellulären Karzinoms (HCC) [122]. Da das Vorhandensein metabolischer Faktoren, wie z.B. Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und Adipositas mit der Entstehung einer NAFLD signifikant korrelieren, wird die Fettleber als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms angesehen, weshalb die Begriffe

„Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)“ oder „Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)“ als Ablösung des Begriffs „Non-Alcoholic Fatty Liver Disease“ vorgeschlagen wurden [120]. Aufgrund der inbegriffenen Stigmatisierung der Begrifflichkeiten „nicht-alkoholisch“ und „fettig“ wurde im Rahmen der Delphi-Konsenserklärung von 2023/2024 festgelegt, jede Art der hepatischen Steatose fortan als „steatotische Lebererkrankung“ (SLD; engl.: steatotic liver disease) zu bezeichnen, welche je nach Ätiologie spezifiziert werden kann. Bei Vorhandensein von einem oder mehreren kardiometabolischen Risikofaktoren wird nun von einer metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD) gesprochen [96]. Die kardiometabolischen Risikofaktoren betreffen den Body-Mass-Index (BMI), den Taillenumfang, die Ethnie, das Vorhandensein eines T2DM, arteriellem Hypertonus oder Dyslipidämie und sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Liegt keiner der aufgeführten Risikofaktoren vor, wird die Steatose als kryptogen bezeichnet.

Kardiometabolische Kriterien für Erwachsene (mindestens 1 von 5)
BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ oder Taillenumfang $> 94 \text{ cm}$ (Männer) bzw. $> 80 \text{ cm}$ (Frauen) oder entsprechende ethnische Anpassung
Nüchtern glukose $\geq 100 \text{ mg/dl}$ oder 2 h postprandial $> 140 \text{ mg/dl}$ oder T2DM oder Therapie eines T2DM
Blutdruck $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ oder antihypertensive Therapie
Triglyceride $\geq 150 \text{ mg/dl}$ oder Fettsenker
HDL-Cholesterin $< 40 \text{ mg/dl}$ (Männer) und $< 50 \text{ mg/dl}$ (Frauen) oder Cholesterinsenker

Tabelle 1: Evaluation von kardiometabolischen Risikofaktoren für die Diagnosestellung steatotischer Lebererkrankungen für Erwachsene nach Roeb et al. (2024) [98].

Das Fortschreiten der MASLD zur Fibrose löst mit der Bezeichnung „Metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis“ (MASH) den Begriff NASH ab. Da die bisherige Definition der NAFLD den Alkoholkonsum von mehr als 10 g/20 g pro Tag bei Frauen bzw. Männern ausgeschlossen hat, es jedoch auch Personen mit einer Steatose im Zusammenhang mit metabolischen Risikofaktoren gibt, die mehr Alkohol pro Tag konsumieren, sollte diese Personengruppe von der Alkohol-assoziierten Lebererkrankung (ALD) abgegrenzt werden. An dieser Stelle setzt das Akronym MetALD ein, um eine separate Gruppe von Patienten mit MASLD zu bezeichnen, die 10 – 50 g Alkohol (Frauen) und 20 – 60 g Alkohol (Männer) pro Tag konsumieren [98]. Liegt der Alkoholkonsum im niedrigen Bereich, ist die MASLD prädominant. Liegt der Alkoholkonsum im höheren Bereich, ist die ALD

prädominant. 98 – 99 % der bestehenden Register-Kohorte von Patienten mit NAFLD erfüllen die neuen Kriterien der MASLD. Die hohe Übereinstimmung erlaubt es, die beiden Begriffe NAFLD und MASLD synonym zu verwenden [96,98]. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird entsprechend des aktuellen Amendments „Neue Nomenklatur zur MASLD“ (2024) der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) der Begriff „MASLD“ als Synonym für „NAFLD“ verwendet.

2.2 Epidemiologie

Die MASLD ist die am weitesten verbreitete Lebererkrankung in Industrienationen [82]. In der Literatur finden sich inkonsistente Angaben zur Prävalenz der MASLD aufgrund von Unterschieden in der Diagnostik [116]. Circa 25 % der Weltpopulation weisen eine MASLD auf [122]. Die höchste Prävalenz liegt aktuell bei 20 – 32 % in Europa, USA, Lateinamerika, China und Japan. In Ländern mit einem überwiegend traditionellen Lebensstil, wie z.B. afrikanischen Ländern, liegt die Prävalenz bei ca. 13,48 % [122]. In Deutschland lag die Prävalenz einer MASLD im Jahr 2016 bei 23 % und es wird vermutet, dass diese im Jahr 2030 bei etwa 26 % liegen wird [35].

Die Prävalenz der MASLD nimmt weiter zu und geht mit verändernden Lebensgewohnheiten einher. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, insbesondere bei Vorliegen einer Adipositas. Als Ursache hierfür werden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Fettverteilung diskutiert, wobei der vergleichsweise höhere viszerale Fettanteil bei Männern mit Adipositas einen Risikofaktor für MASLD darstellt. Die Mehrzahl der MASLD-Patienten weisen auch eine Adipositas-Erkrankung (Body Mass Index [BMI] > 30 kg/m²) oder andere Komponenten des metabolischen Syndroms auf. In den vergangenen Jahren wurde das Vorliegen einer MASLD bei Menschen mit Adipositas in zahlreichen Studien systematisch untersucht, welche unter anderem ergeben haben, dass bereits bei bis zu 90 % eine Fettleber vorliegt [23].

Aufgrund des zunehmend „bequemen“ Lebensstils und der einfachen Verfügbarkeit, insbesondere kurzkettiger Kohlenhydrate (KH) und kaloriendichter Nahrung mit hohem Fett- bzw. Kohlenhydratanteil, ist mit einer weiteren Zunahme des Krankheitsbildes Adipositas und somit auch mit der MASLD zu rechnen. Einige Studien haben gezeigt, dass nicht nur Menschen mit Adipositas, sondern auch Typ-2-Diabetiker, ein höheres Risiko haben, an einer Fettleber zu erkranken [88]. Insulinresistenz spielt eine entscheidende Schlüsselrolle bei der Entwicklung der MASLD. Sie verursacht eine erhöhte hepatische Lipogenese und verhindert den Abbau des Fettgewebes [22]. Die MASLD unterliegt einer genetischen Prädisposition, Normalgewichtige (BMI < 25 kg/m²) und Nicht-Diabetiker können ebenso betroffen sein [22]. Weiterhin scheint die Prävalenz im Alter zuzunehmen.

Am höchsten ist sie bei über 60-Jährigen. Durch Lebensstilveränderungen wie Ernährungsumstellung mit Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität kann die Steatose verbessert werden [22].

2.3 Pathophysiologie

Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist komplex und bisher unvollständig verstanden. Einen besonderen Einfluss scheint die Insulinresistenz zu haben.

Der Entstehung einer Steatosis hepatis liegen meist multiple, gleichzeitig auftretende Ereignisse zugrunde („multiple parallel hits hypothesis“). Die Steatose resultiert aus einem Ungleichgewicht zwischen der Anreicherung und dem Abbau von Triglyceriden in der Leber. Durch verminderte Hemmung der Lipolyse und Stimulation der De-novo-Lipogenese (DNL) führt die periphere Insulinresistenz zu einem Einstrom freier Fettsäuren in die Leber [113].

Die Leber reguliert den Nährstoffmetabolismus. Sie erhält Fett durch Fettsäuren aus Fettgewebe (59 %), Fette aus der Nahrung (15 %) und Kohlenhydrate aus der Nahrung (26 %), die durch die De-novo-Lipogenese in Fette umgewandelt werden. Bei einer dreitägigen kontrollierten Kost (50 En% KH, 35 En% Fett und 15 En% Protein) stammt bei MASLD-Patienten 38 % des DNL-Fettes in der Leber aus Kohlenhydraten [109]. Die Leber gibt das Fett in Form von „very low density lipoprotein“ (VLDL) in das Blut ab und gewinnt durch die Oxidation von Fetten Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP). Bei Insulinresistenz gelangt mehr Fett in die Leber als die Leber verbrennen oder abgeben kann, sodass ein Fettüberschuss entsteht [32].

Insulin stimuliert die Aufnahme von freien Fettsäuren (FFA) aus dem Blut in die Fettzellen der Peripherie und hemmt die hormonsensitive Lipase, vor allem im Unterhautfettgewebe. Liegt eine Insulinresistenz vor, steigt die Konzentration von FFA im Blut. Erhöhte Konzentrationen von FFA im Blut steigern den oxidativen Stress und triggern somit Entzündungsreaktionen. In der Leber wird mithilfe des Fettsäureacyl-CoA (FACoA) die Triglyceridsynthese eingeleitet und die Triglyceride in den Hepatozyten eingelagert. Eine Steatose entsteht. Zudem gelangen Triglyceride aus Nahrungsfetten in die Leber. Eine gesunde Leber bindet die aufgenommenen Fette zu 20 – 30 % an Lipoproteine und schleust sie mittels VLDL in die Peripherie aus. Liegt postprandial eine hohe Kohlenhydratkonzentration vor, steigt der Insulinspiegel bei Insulinresistenz überproportional an (Hyperinsulinämie) und aktiviert in der Leber- sowie in der Fettzelle die Transkriptionsfaktoren „sterol regulatory element binding protein 1“ (SREBP-1) und „carbohydrate response element binding protein“ (ChREBP), welche die De-novo-Lipogenese stimulieren [7].

Bei einer positiven Energiebilanz durch energiedichte und hochverarbeitete Lebensmittel und/oder inaktivem Lebensstil wird der entstandene Energieüberschuss im subkutanen Fettgewebe gespeichert. Durch eine Fehlfunktion des Unterhautgewebes oder gewisse Risikofaktoren (erhöhtes Alter,

Geschlecht [männlich], genetische Faktoren, Ethnie [kaukasisch, asiatisch], Rauchen, exzessiver Alkoholkonsum, verändertes hormonelles und endokrines Profil, maladaptive Reaktion auf Stress, etc.) kann das Unterhautgewebe nicht mehr genügend Fett aufnehmen. Das überschüssige Fett wird alternativ zwischen den Organen in Form von viszeralem Fett in der Bauchhöhle eingelagert, unter anderem auch in der Leber [24].

T2DM und MASLD teilen die Insulinresistenz als gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus, wobei jede dieser beiden Erkrankungen die Entwicklung der anderen beeinflusst (s. Abb. 2). Es bleibt unklar, ob eine Krankheit die Ursache für die andere ist oder umgekehrt [95].

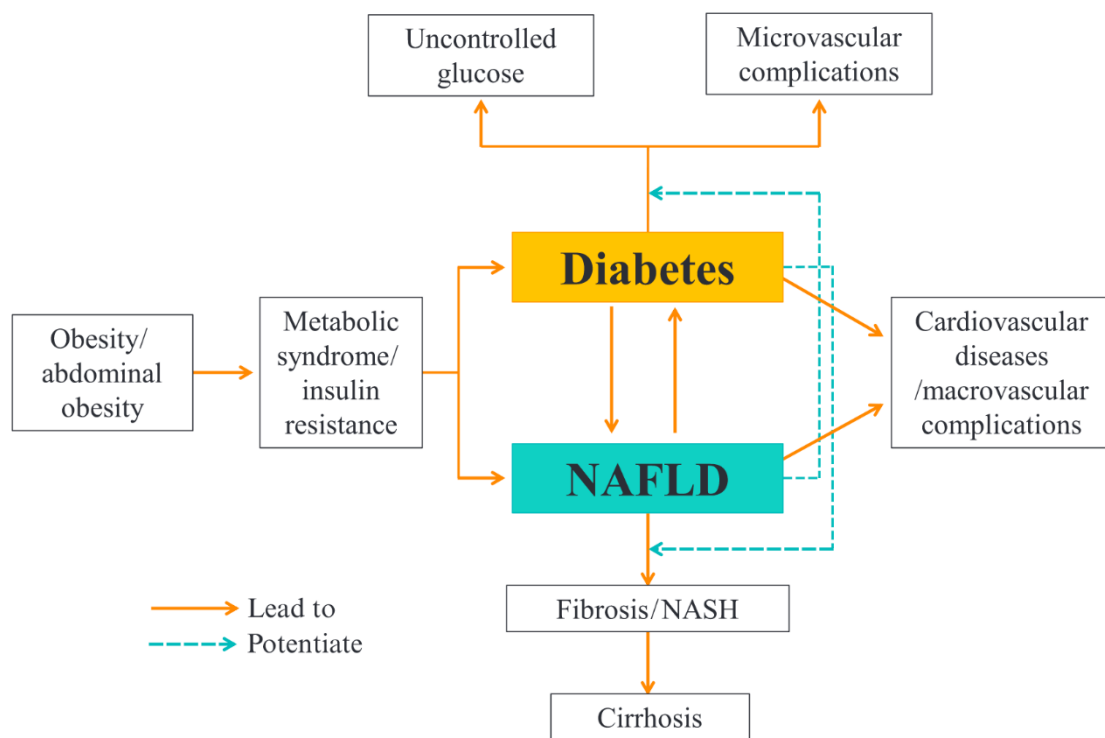


Abbildung 2: Gegenseitige Beeinflussung von Diabetes und NAFLD (neue Nomenklatur: MASLD) und deren Konsequenzen, aus E. Rhee (2019) [95].

2.4 Diagnostik

2.4.1 Leberbiopsie und histopathologische Untersuchung

Die Leberbiopsie stellt den Gold-Standard in der Diagnostik einer MASLD dar [22]. Sie ist die sicherste Methode zur Unterscheidung von MASLD, MASH und einer Zirrhose. Nachteil dieser Methode ist zum einen die Invasivität und die damit verbundenen Risiken (intra-abdominelle Blutungen, Infektionen, Leber- und Gallengangsverletzungen) und zum anderen sogenannte „volume sample failures“. Lebererkrankungen sind nicht immer gleich in der Leber verteilt, sodass bei einer Stichprobe ein Gewebezylinder aus einem gesunden Areal entnommen werden kann und eine vorliegende Lebererkrankung unentdeckt bleibt [97].

2.4.2 Bildgebende Diagnosemöglichkeiten

Die abdominelle Sonographie ist die bildgebende Diagnostik der Wahl für die MASLD in der Klinik. Sie ist kostengünstig, breit verfügbar und schnell einsetzbar. Eine Leberverfettung kann durch eine zunehmende Echogenität des Leberparenchyms im Vergleich zur Niere diagnostiziert werden. Im Verlauf zeigt sich eine zunehmende Lebersteatose durch ein dorsal abgeschwächtes Parenchymsignal. So kann eine schwere und moderate Steatose mittels Sonographie qualitativ gut erkannt werden (Sensitivität: 84.8 %, Spezifität: 93.6 %). Bei einer geringen Steatose hingegen ist die Sensitivität (87.2 %) und Spezifität (79.2 %) deutlich schlechter [51]. Auch die Feststellung eines Fibrosestadiums ist nicht sicher möglich, sodass eine Unterscheidung zwischen einer MASLD und einer MASH nicht immer möglich ist [119]. Die Magnetresonanzelastographie (MRE) kombiniert die Magnetresonanztomographie-Bildgebung (MRT) mit niederfrequenten Schwingungen und kann durch Bestimmung der Verhärtung von Geweben den Fettgehalt in der Leber exakt quantifizieren. Magnetresonanz-basierte Verfahren zeichnen sich durch hohe Genauigkeit aus, auch bei Patienten mit Adipositas, sind jedoch teuer und gering verfügbar in der klinischen Praxis [115]. Die Computertomographie (CT) sollte wegen ihrer Strahlenexposition nicht in der primären Diagnostik der MASLD eingesetzt werden [97].

Als weiteres nichtinvasives Diagnostikum kommt die vibrationskontrollierte transiente Elastographie (VCTE), mittels FibroScan® - Echosens, zum Einsatz. Der FibroScan® hat einen speziellen Schallkopf, der auf Leberhöhe auf einen Zwischenrippenraum aufgesetzt wird. Der Kopf enthält einen 50 Hertz-Vibrator, der eine niederfrequente Welle mit einer Ausbreitungsgeschwindigkeit von 1 m/s aussendet. Es sind zwölf Stöße notwendig, um einen validen Mittelwert zu ermitteln. Die Untersuchung ist nicht-invasiv, schmerzfrei und dauert circa zehn Minuten. Das Aussenden der Schallwelle wird als leichtes Klopfen an der Bauch-/Brustwand wahrgenommen. Durch transiente

Leber-Elastographie kann eine Fibrose detektiert werden und zusätzlich der Grad der Steatose mithilfe einer Software für sogenannte „kontrollierte Dämpfungsparameter“ (Controlled Attenuation Parameter [CAP]) gemessen werden. Die CAP-Werte bewegen sich im Bereich zwischen 100 und 400 dB/m. Ab einem Wert von 248 dB/m ist von einer Fettleber auszugehen [104]. Der FibroScan® ist somit in der Lage, zwischen Steatose, Fibrose und Zirrhose zu unterscheiden [79]. Hierbei müssen jedoch Faktoren wie Erkrankung und BMI mitberücksichtigt werden [60]. Die Vorteile der transienten Elastographie sind Nicht-Invasivität, die einfache Durchführung, die kurze Anwendungszeit, die unverzüglichen Messergebnisse und die Patientenakzeptanz.

Da die Messung durch subkutane Schallmessung erfolgt, war auch Adipositas lange ein limitierender Faktor der VCTE. Das liegt daran, dass subkutanes Fettgewebe die Übertragung von Scherwellen in die Leber und die zur Messung ihrer Ausbreitungsgeschwindigkeit verwendeten Ultraschallsignale abschwächt. Dadurch treten Fehlmessungen und unzuverlässige Ergebnisse auf. Mit der Entwicklung einer speziellen XL-Sonde kann eine FibroScan®-Messung auch bei Patienten mit Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) erfolgen [84,90]. Durch die Verwendung eines niederfrequenten und empfindlichen Ultraschallwandlers, einer tieferen Brennweite, einer größeren Schwingungsamplitude und einer größeren Messtiefe unter der Hautoberfläche liegt die Erfolgsrate einer zuverlässigen FibroScan®-Untersuchung mit der XL-Sonde bei Patienten mit zweit- und drittgradiger Adipositas bei über 87.9 % [41].

2.4.3 Laborparameter

Im klinischen Alltag werden häufig die Lebertransaminasen Alanin-Aminotransferase (ALAT) und Aspartat-Aminotransferase (ASAT) bestimmt. Eine alleinige Erhöhung der Lebertransaminasen reicht für die Diagnostik einer MASLD jedoch nicht aus, da diese auch normwertig sein können. Ergänzend sollten die Cholestaseparameter Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Alkalische Phosphatase (AP) und Bilirubin untersucht werden. Zum Ausschluss eines metabolischen Risikoprofils können zudem ein Lipidstatus (Triglyceride, Cholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin) sowie der Nüchtern-Blutzucker und Langzeit-Blutzucker (HbA1c-Wert) hinzugezogen werden [105]. Diese Laborparameter können im Weiteren für Nicht-invasive Scoring-Systeme eingesetzt werden.

2.4.4 Nichtinvasives Scoring-System „Fatty Liver Index“

Der Fatty Liver Index (FLI) ist ein einfach verfügbarer Screening-Parameter. Die Forschergruppe um Giorgio Bedogni entwickelte einen Algorithmus, der aus Serum-Triglyzeriden (mg/dl), BMI (kg/m^2), GGT (U/l) und Taillenumfang (cm) die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer MASLD berechnet

[11]. Der FLI wurde bereits mehrfach mittels Sonographie und MRT verglichen [11,21,28,63]. Werte des FLI erstrecken sich von 0 bis 100. Dabei ist ein Wert über 60 mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Fettleber verbunden. Bei Werten unter 30 hingegen kann das Vorhandensein einer Steatose ausgeschlossen werden [11].

$$FLI = \frac{(e^{0.953 \cdot \log_e(TG) + 0.139 \cdot BMI + 0.718 \cdot \log_e(GGT) + 0.053 \cdot Taille - 15.745})}{(1 + e^{0.953 \cdot \log_e(TG) + 0.139 \cdot BMI + 0.718 \cdot \log_e(GGT) + 0.053 \cdot Taille - 15.745})} \times 100$$

2.5 Behandlung und Therapie

2.5.1 Lebensstilveränderung / Diäten

Durch Lebensstilveränderungen wie einer Ernährungsumstellung mit Gewichtsreduktion und Steigerung der körperlichen Aktivität sowie der Reduktion von Alkoholkonsum kann die Leberhistologie verbessert werden [23,97]. Unabhängig von der zugrundeliegenden Lebensstilintervention konnte ein Gewichtsverlust von allein 5 – 10 % bereits Verbesserungen der Steatose [20] und sogar Fibrose zeigen [105]. Auch eine alleinige Steigerung der körperlichen Aktivität bei gleichbleibender Ernährung und ohne nachweisbaren Gewichtsverlust konnte das viszerale und hepatische Fett deutlich reduzieren [54]. Wird eine hypokalorische Diät mit einem aeroben oder isometrischen Training kombiniert, wirkt sich dies synergetisch auf die Verbesserung der Steatose aus und ist somit am effektivsten. Zur Verbesserung der Steatose und Insulinempfindlichkeit empfiehlt die WHO-Leitlinie für körperliche Aktivität normalgewichtigen MASLD-Patienten mindestens 150 – 300 min./Woche mäßig intensive aerobe körperliche Aktivität oder mindestens 75 – 150 min./Woche hochintensive aerobe körperliche Aktivität auszuüben. Bezogen auf die Lebensstilveränderung im Rahmen einer Ernährungsumstellung werden zur Verbesserung der MASLD verschiedene Ansätze von hypokalorisch und kohlenhydratreduziert (< 40 % KH) bis kohlenhydratarm (< 10 % KH) über intermittierendes Fasten zur mediterranen Ernährung diskutiert [97].

Auch in der Bariatrie wird derzeit empfohlen, sich präoperativ einer kalorienarmen Diät zu unterziehen, die je nach Land und Einrichtung unterschiedlich gehandhabt wird, um das Lebertvolumen zu reduzieren und die Operation zu erleichtern [15,18,25,26,33,40,46,66]. Am zertifizierten Kompetenzzentrum für Adipositas- und metabolische Chirurgie in Homburg ist in der Regel als Vorbereitung zur metabolischen Operation in Begleitung der Ernährungsberatung präoperativ eine dreiwöchige „Crash-Diät“ durchzuführen. Diese Diät orientiert sich an den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur „Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen

(2018)“ und zeichnet sich dadurch aus, dass sie hypokalorisch, kohlenhydratarm und gleichzeitig eiweißreich ist. Solche Crash-Diäten (800 – 1.100 kcal/d) haben gezeigt, dass sie in vier Wochen 12 % des Lebertumors und 40 % des intrahepatischen Fettes reduzieren können [15,26,33]. Eine präoperative Crash-Diät sollte mindestens 14 Tage, idealerweise sogar sechs Wochen andauern, um das Maximum an Leberfettreduktion zu erzielen, ohne die Compliance des Patienten zu verlieren [25,46]. Je weniger Kohlenhydrate dabei aufgenommen werden, desto mehr gesättigte Fettsäuren werden zur Energieversorgung oxidiert und desto geringer sind deren metabolischen Effekte. Kirk et al. konnten 2009 in einer randomisierten Studie zeigen, dass sich das intrahepatische Fett nach einer elfwöchigen Low-Carb-/High-Fat-Diät (10 % KH, 75 % Fett, 15 % Protein; 1.100 kcal/d) im Gegensatz zu einer Low-Fat-/High-Carb-Diät (65 % KH, 20 % Fett, 15 % Protein; 1.100 kcal/d) signifikant reduzierte und gleichzeitig die Insulinsensitivität der Leber erhöhte [62]. Auch die Menge an Protein scheint einen erheblichen Einfluss auf die Leberfettreduktion zu haben. In einer randomisierten Studie mit 19 Teilnehmern mit Adipositas konnte gezeigt werden, dass eine dreiwöchige proteinreiche Diät (30 % Protein, 25 – 30 % Fett, 35 – 45 % KH; 1.500 – 1.600 kcal/d) in der Reduktion des hepatischen Fettes der einer proteinarmen Diät (10 % Protein, 25 – 35 % Fett, 55 – 65 % KH; 1.500 – 1.600 kcal/d) überlegen war [121]. Es wurde wissenschaftlich belegt, dass eine hypokalorische, kohlenhydratreduzierte und proteinreiche Diät zu einer Reduktion des Lebertumors vor bariatrischen Operationen führt, weshalb es zu einem Standard-Verfahren geworden ist [30].

2.5.2 Pharmakologie

Erfolgsversprechende und von der Food and Drug Administration (FDA) oder der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassene Medikamente zur Behandlung der MASLD gibt es auf dem Markt bisher nicht (Stand 04/2024) [82,98]. Häufig kommen Medikamente zum Einsatz, welche eigentlich zur Behandlung der begleitenden metabolischen Erkrankungen wie Insulinresistenz, T2DM, Hyperlipoproteinämie oder Adipositas vorgesehen sind. Medikamente gegen Adipositas wie Orlistat [49,56] und Medikamente, die die Insulinsensitivität erhöhen und die Plasmaglukosekonzentration sowie den oxidativen Stress senken, wie Thiazolidindione und Metformin [67], gehören zu einer Gruppe, von welcher gezeigt wurde, dass sie auch die Leberhistologie verbessern können. Eine Metformin-Gabe von 500 mg dreimal täglich konnte nach vier Monaten einen um 50 % gesunkenen ALAT-Level und ein um 20 % reduziertes Lebertumors erreichen [73]. Orlistat hemmt die enterische Lipidabsorption und wurde daher als Hilfsmittel zur Gewichtsreduktion beworben. Weiterhin bilden Inkretin-Mimetika („Glucagon-like-Peptide-1“ (GLP-1)-Analoge [z.B. Liraglutid, Semaglutid, Dulaglutid, Tirzepatid], „Dipeptidylpeptidase-4“ (DPP4)-Hemmer [z.B. Gliptine]) sowie „Sodium-glucose-linked-transporter-2“ (SGLT2)-Inhibitoren eine potentielle Möglichkeit zur Verhinderung der Progression der MASLD [97]. Diese Medikamente werden jedoch nicht selten von

unerwünschten Nebenwirkungen begleitet [111]. Dem Artischockenblättereextrakt (ALE) hingegen wird seit mehreren Jahrzehnten eine hepatoprotektive Wirkung zugesprochen. Der Extrakt könnte aufgrund des geringen Spektrums unerwünschter Nebenwirkungen ein potentiell pflanzliches Therapeutikum sein [39].

2.6 Prognose

Obwohl die Steatose eine reversible Erkrankung ist, resultieren die Folgeerkrankungen bei fehlgeschlagener Therapie in einer schlechten Prognose. Als zentraler Risikofaktor für die Entstehung von Herz-Kreislauf- und extrahepatischen Tumorerkrankungen sowie Insulinresistenz und Fettstoffwechselstörungen betrifft die Erkrankung den ganzen Organismus [68]. Besonders gefährlich wird die Erkrankung im fortgeschrittenen, nicht-reversiblen Stadium. Sobald sich das Lebergewebe verändert und Bindegewebs- und Kollagenzellen dominieren, kommt es zu einer Verhärtung und Vernarbung des Lebergewebes. Das zirrhotische Lebergewebe ist zum einen metabolisch inaktiv, zum anderen kann sich schneller ein hepatozelluläres Karzinom oder seltener ein intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom (CCC) entwickeln [97].

2.7 MASLD in der bariatrischen Chirurgie

Ausgewählt für die vorliegende Studie wurde das bariatrische Klientel, da eine erhöhte Prävalenz für eine MASLD bei Adipositas besteht [23,85,97,122]. Tatsächlich ist auch schon Übergewicht (Body Mass Index [BMI] > 25 kg/m²) mit MASLD assoziiert [23]. Die Schwere der MASLD korreliert dabei direkt mit dem Grad des Übergewichts bzw. der Adipositas [9,37]. Mehr als 90 % der Patienten mit zweit- bis drittgradiger Adipositas, welche sich einer bariatrischen Chirurgie unterziehen, weisen eine Steatosis hepatis auf [16,23,27,69,71,93,119].

Die Steatose zeichnet sich, je nach Ausmaß, durch ein erhöhtes Lebervolumen aus. Studien haben gezeigt, dass die bariatrische Chirurgie eine der effektivsten Therapien gegen die MASLD bei adipösen Patienten sein kann [6,29]. Das liegt hauptsächlich an dem deutlichen Gewichtsverlust, der auf die Operation folgt [31,110]. Jedoch ist es wichtig, bereits vor dem Eingriff das erhöhte Lebervolumen einer steatotischen Leber zur Vereinfachung der chirurgischen Durchführbarkeit sowie zur perioperativen Risikoverminderung zu reduzieren. Eine vergrößerte steatotische Leber stellt bei bariatrisch-metabolischen Eingriffen eine doppelte Herausforderung dar: Der vergrößerte linke Leberlappen erschwert den Zugang zum gastroösophagealen Übergang. Darüber hinaus ist die weiche Fettleber vulnerabel, was das Blutungsrisiko erhöht [106]. Die MASLD ist mit etwa 50 Prozent die

häufigste Ursache für den Operationsabbruch oder die Umstellung vom laparoskopischen auf den offenen Zugang [106].

Eine Crash-Diät kann, richtig umgesetzt, eine effektive Maßnahme zur schnellen bzw. kurzfristigen Gewichtsreduktion sein [15,26,33]. Aus der Erfahrung unserer Klinik liegt bei etwa 80 % der bariatrischen Patienten trotz vorangegangener Crash-Diät weiterhin eine deutliche makroskopische Steatose vor. Es besteht ein dringender Bedarf an zusätzlichen wirksamen Maßnahmen bei Patienten mit Adipositas, insbesondere in der präoperativen Phase der bariatrischen Chirurgie, um den Erfolg einer Lebervolumenreduktion zu sichern.

3 Artischockenblätterextrakt – Hintergrundinformationen & Rationale

3.1 Definition der Artischocke - *Cynara cardunculus* L./ *Cynara scolymus* L.

Die Artischocke ist eine krautige, mehrjährige Pflanze (s. Abb. 3) aus der Familie der Asteraceae oder Distelgewächse, die aus dem Mittelmeerraum stammt und heute wegen ihrer ernährungsphysiologischen sowie medizinischen Bedeutung auf der ganzen Welt angebaut wird. Der lateinische Begriff lautet *Cynara cardunculus* L. und umfasst drei botanische Sorten: *Cynara cardunculus silvestris* (wilde Distel), *Cynara cardunculus scolymus* (kultivierte Artischocke) und *Cynara cardunculus altilis* (heimische Distel). Die Pflanze stellt eine potentielle Mineralstoffquelle (Kalium, Natrium, Phosphor) dar und enthält eine beträchtliche Menge an natürlichen Antioxidantien wie Vitamin C sowie zahlreiche Polyphenole, unlösliche Ballaststoffe, Inulin, Flavonoide und Bitterstoffe, die für ihre gesundheitsfördernde Wirkung bekannt sind [89]. Bereits seit der Antike (400 v. Chr.) ist das Kraut als traditionelle Medizin für seinen vielfältigen Einsatz hoch angesehen. Eingesetzt wurde es bei Erkrankungen der Gallenwege, Verdauungsproblemen, der Behandlung von Skorbut, Anämien und Arteriosklerose [43,64].



Abbildung 3: Artischocke auf dem Feld; der Blütenkorb vor Beginn der Blüte. Bild vom Versuchsfeld Wilburger Grenze, Gießen, aus Honermeier et al. (2001) [53].

3.2 Pharmakologischer Gebrauch und Hintergrund

Anders als bei der Nutzung der Pflanze als Gemüse, wo der Blütenkorb verzehrt wird, sind in der pharmazeutischen Verwendung vor allem die Rosettenblätter (s. Abb. 4) interessant. Die Blätter werden in der pflanzlichen Medizin häufig als Choleretikum und Diuretikum verwendet. Sie können als Tee aufgekocht werden oder dienen zur Herstellung eines Extraktes [10]. Die Aufbereitungs-Monographie der European Medicines Agency (2018) beschreibt die Artischockenblätter bezüglich ihrer wirksamkeits-bestimmenden Inhaltsstoffe, Wirkungen, Anwendungsgebiete, Kontraindikationen, Dosierungen, Darreichungsformen sowie Neben- und Wechselwirkungen und gibt somit eine Grundlage für die Herstellung eines ALE [36]. Beim Trockenextrakt liegt die empfohlene Tagesdosierung bei 600 – 2.700 mg (Droge-Extrakt-Verhältnis [DEV] mindestens 15 – 35:1, Wasser).



Abbildung 4: Rosettenblätter der Artischockenpflanze. Bild von © Richard Meier.
Quelle: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Artischocke> (abgerufen am: 22.11.24).

Die pharmazeutische Wirksamkeit wird besonders den drei Wirkstoffklassen *Caffeoylchinasäuren/Kaffeesäuren*, *Flavonoide* und *Sesquiterpenlacton-Bitterstoffen* zugeschrieben. Die Phenolischen Verbindungen, deren Derivate sowie der prozentuale Anteil in der Trockenmasse sind in Tabelle 2 dargestellt. Für die meisten Effekte des Extraktes ist das Zusammenspiel der einzelnen Inhaltsstoffe als Gesamtextrakt verantwortlich. Der Gesamtextrakt besitzt eine wesentlich höhere pharmazeutische Wirksamkeit, als die einzelnen Inhaltsstoffe separat. Daher ist von einer synergistischen Kombinationswirkung der einzelnen Wirkstoffe auszugehen [53]. Doch auch das

Profil der bioaktiven Substanzen im Gesamtextrakt kann variieren, da es von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird, darunter der Art der verwendeten Artischocke, den Wachstumsbedingungen und den Extraktionstechniken.

Phenolische Verbindungen	Derivate	Anteil der Trockenmasse (%)
Caffeoylchinasäuren	Chlorogensäure Cynarin	ca. 3 – 4 %
Flavonoide	Cynarosid Scolymosid Cynarotriosid Apigenin Quercetin Luteolin	ca. 0,3 – 0,8 %
Sesquiterpenlacton-Bitterstoffe	Cynaropicrin Dehydrocynaropicrin Grosheimin Cynaratriol	ca. 0,5 – 5 %

Tabelle 2: Inhaltsstoffe eines Artischockenblätterextraktes, zusammengefasst aus Honermeier et al. (2001) [54] und Porro et al. (2024) [91].

3.3 Therapeutischer Einsatz

Zu den therapeutischen Wirkungen der Artischockenpflanze gehören antioxidative, entzündungshemmende, leberschützende, antimikrobielle, cholesterinsenkende, lipidsenkende und choleretische Wirkungen [12,70]. Traditionell wurde ALE hergestellt, um Erkrankungen der Gallenwege und Verdauungsprobleme zu behandeln. Fintelmann zeigte bereits 1996 hepatoprotektive Effekte [22]. Der ALE wurde im Rahmen von in vitro Studien, tierexperimentellen Studien sowie in klinischen Studien an Menschen auf seine Effekte hin untersucht, welche im Folgenden zusammengefasst werden.

3.4 Wirkung auf Lipidparameter

Die ersten lipidsenkenden Effekte des ALE zeigten die Untersuchungen von Fintelmann (1994) zur Behandlung der Arteriosklerose. Es werden drei Wege beschrieben, wie der ALE in die Pathomechanismen der Arteriosklerose eingreift [39]:

- 1) durch die Hemmung der Cholesterinneubildung in der Leber
- 2) durch die choleretisch verstärkte Elimination des Cholesterins
- 3) durch die Hemmung der LDL-Oxidation

Im Rattenmodell bewirkte der ALE durch indirekte Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterinsynthese (Hydroxymethylglutaryl[HMG]-CoA-Reduktase) eine Hemmung der Cholesterin-Neubildung und intestinalen Absorption sowie eine vermehrte Ausscheidung des überschüssigen Cholesterins über die Galle aufgrund einer gesteigerten Cholerese [44,64]. Auch am Menschen konnte eine Cholerese bereits nach 30 Minuten der Einmalgabe von 1.920 mg ALE beobachtet werden [61]. In mehreren doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien konnte durch die Supplementation von ALE das Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und LDL/HDL-Verhältnis signifikant verbessert werden. Die Dosierungen variierten dabei von 500 – 2.700 mg pro Tag und erstreckten sich über Interventionszeiträume von sechs bis acht Wochen [34,38,86,91,99,100]. Auch eine Verringerung des Triglyceridspiegels konnte nachgewiesen werden [86,91,94].

Die lipidsenkenden Mechanismen scheinen auf die Wirkung von Sesquiterpenlacton-Bitterstoffen und Chlorogensäure zurückzuführen zu sein, welche in der Artischocke in beträchtlichen Mengen vorkommen [44]. Die Chlorogensäure sorgt zudem für die Stimulation des „Leber-Galle-Systems“. Sie induziert die Adenosinmonophosphat[AMP]-aktivierte Proteinkinase in Hepatozyten und hemmt folglich SREBP, was zu einer Verringerung der Cholesterinsynthese führt. Darüber hinaus kann Chlorogensäure die Beta-Oxidation induzieren und Malonyl-CoA hemmen, wodurch der Triglyceridspiegel aufgrund der Stimulierung der Carnitin-Palmitoyl-Transferase sinkt [102]. Lösliche Ballaststoffe, wie das in der Artischocke enthaltene Inulin, können die Cholesterinbiosynthese durch die Sequestration in der Galle verringern. Inulin ist in der Lage, den enterohepatischen Zyklus teilweise umzulenken und begünstigt somit die erhöhte Umwandlung von freiem Cholesterin in Cholsäure und Gallensäuren durch die Expression von CYP7A1. CYP7A1 ist ein Leberenzym des Cytochrom-p450-Komplexes, das für die Umwandlung von Cholesterin in 7-Alphahydroxycholesterin, eine Vorstufe von Gallensäuren, verantwortlich ist. Bei hohem Inulingehalt im Darmlumen ist die Verfügbarkeit von Cholesterin für die VLDL-Synthese verringert, weshalb weniger LDL gebildet wird [48]. Darüber hinaus ist Inulin ein potenter probiotischer Stimulator der nützlichen Bifidobakterien. Es dient als Vehikel für die Übertragung probiotischer Bakterienstämme und deren Freisetzung im Darm [114].

3.5 Wirkung auf Leberparameter

Während Bitterstoffe wie Sesquiterpene den Anstieg von Triglyceriden im Serum unterdrücken [108], wird besonders den Flavonoiden eine maßgebliche hepatoprotektive Wirkung zugeschrieben, da sie einen großen Anteil an der antioxidativen Aktivität von ALE aufweisen. Zu den Flavonoiden gehören die Cynaroside und das Luteolin. Sie wirken ebenfalls anticholestatisch. Luteolin zeigte eine 60 %-ige Hemmung der Cholesterin-Biosynthese [19]. Weiter wurde gezeigt, dass Luteolin induzierte Verformungen oder Veränderungen an Gallenkanälchen verhindert und damit einem Gallenstau vorbeugen kann [44,45]. Durch Luteolin wird die Oxidation von Lipoproteinen und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) reduziert [19]. Ein hepatoprotektiver Effekt tritt durch die geringe Bildung von Malondialdehyd ein, einem Marker der Lipidperoxidation. Dadurch wird eine konzentrationsabhängige Hemmung der Lipidperoxidation messbar [42]. Cynarin (auch 1,3-Di-Caffeoylchinasäure) ist das wichtigste Di-Caffeoylchinasäure-Derivat der Artischocke, welches für viele Wirkungen der Artischocke verantwortlich gemacht wird [12]. Es ist in frischen Blättern nur in Spuren enthalten und entsteht während der Trocknung und Extrakterstellung durch Umesterung von 1,5-Di-Ocaffeoylchinasäure in größeren Mengen.

Es konnte gezeigt werden, dass die Verbindungen in ALE-Extrakten toxischen Wirkungen auf die Leber entgegenwirken. Die Konzentration der Lebertransaminasen ASAT und ALAT als Marker für hepatozelluläre Schäden wird durch die Einnahme von ALE verringert [55,59,81,86,91]. Eine Meta-Analyse von 2022 [8] zeigte, dass die Supplementation von *Cynara Scolymus* in sieben randomisiert-kontrollierten klinischen Studien (RCT's) zu signifikanten Verringerung der Leberenzymkonzentrationen ALAT und ASAT führte, besonders bei Patienten mit MASLD [86] und MASH [91]. Die Effekte wurden besser, je länger die Interventionszeit und je höher die Dosis war. Im Rattenmodell fanden Tang et al. in der ALE-behandelten Gruppe eine weniger starke Degeneration des Lebergewebes, was auf die herunterregulierte Expression des Toll-like-Rezeptors 4 (TLR4) und des Kernfaktors Kappa B (NF-kB) im Lebergewebe zurückgeführt wurde [112]. Ferner konnten Panahi et al. erste steatosereduzierende Effekte in einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie an Patienten mit MASLD nachweisen. Nach einer achtwöchigen Gabe von ALE (600 mg/d) konnte mittels Sonographie ein erhöhter hepatischer Venenfluss, ein verringerter Portalvenendurchmesser und ein reduziertes Lebervolumen beobachtet werden [86]. Diese Ergebnisse unterstreichen die bekannten Wirkungen von ALE auch in der Behandlung der MASLD und der MASH.

3.6 Antioxidative und antiinflammatorische Wirkung

Durch die große Menge an Polyphenolen in der Artischocke, hat der Extrakt eine antioxidative und entzündungshemmende Wirkung, die es ermöglicht, freie Radikale zu neutralisieren und Zellschäden vorzubeugen, indem es hemmend in die Neubildung reaktiver Sauerstoffverbindungen eingreift. Dies wurde zunächst in diversen tierexperimentellen Versuchen an Mäusen und Ratten belegt. In einem Versuch an Mäusen mit NAFLD, die durch eine fett- und fruktosereiche Ernährung hervorgerufen wurde, konnten durch die Supplementation mit ALE die Apoptose-Signalwege abgeschwächt und die Inflammation reduziert werden [65]. Die Behandlung von erwachsenen weiblichen Sprague-Dawley-Ratten mit Artischockenblätterextrakt senkte die Plasmaspiegel von Leptin, Resistin und entzündlichen Zytokinen, wie NF- κ B, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), CD40 und Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) signifikant und erhöhte die Adiponektine. Artischockenblätter-Extrakt (150, 300, 600 mg/kg oral, 30 Tage lang) senkte die Interleukin-1- (IL-1), Interleukin-6- (IL-6), TNF- α -, CRP- und oxidierten LDL-Spiegel bei Ratten [80]. Die Hemmung der LDL-Oxidation wurde in zwei weiteren Studien belegt [57,112]. Dies konnte auch in einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie an 80 Patientinnen mit metabolischem Syndrom bestätigt werden. Eine Supplementation von 1.800 mg pro Tag über 12 Wochen konnte den oxidierten LDL-Spiegel signifikant reduzieren [94]. Man geht davon aus, dass die Lipidperoxidation durch ALE gehemmt wird, indem es den Malondialdehyd-Spiegel senkt und die Konzentration von Superoxiddismutase und Gluthadion erhöht. Eine tumorhemmende Wirkung zeigte die Artischocke in vitro an Melanomzellen, da sie die Apoptose fördert und die Proliferation hemmt [76].

3.7 Nebenwirkungen und Verträglichkeit

Bei der Einnahme von Artischockenblätterextrakt können laut der Aufbereitungs-Monographie der Europäischen Arzneimittelagentur (2018) leichte Diarrhoen mit Bauchkrämpfen, Übelkeit und Sodbrennen auftreten. Auch Allergien und Überempfindlichkeitsreaktionen wurden beobachtet, weshalb bei bekannter Allergie gegen Korbblütler von dem Gebrauch eines ALE abgeraten wird. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist nicht bekannt. Die Verträglichkeit des Artischockenblätterextraktes ist generell gut. Der Grund für karminative, spasmolytische und antiemetische Wirkung und damit die verbesserte Symptomatik der dyspeptischen Beschwerden ist vermutlich die gesteigerte Cholerese [1]. Menschen mit Gallensteinen oder anderen Gallenwegserkrankungen sollten ALE aufgrund des Galle-stimulierenden Effektes nicht einnehmen.

4 Material & Methodik

4.1 Material

4.1.1 Dokumente & Erhebungsbögen

Zwecks Aufklärung über die Studie kam eine Patienteninformation zum Einsatz, welche von der zuständigen Ethikkommission genehmigt wurde (Referenz-Nr.: 305/21). Die Studienteilnahme wurde durch die unterschriebene Einwilligungserklärung akzeptiert.

Nach Rekrutierung erhielten die Patienten eine Informationsmappe. Darin enthalten waren: eine Übersicht über die zu Beginn vereinbarten Termine für die Visiten, die Patienteninformation und Einwilligungserklärung, eine Anleitung zur Einnahme des Studienpräparates, eine Anleitung zur Crash-Diät und ein Ernährungsprotokoll, welches die Patienten optional ausfüllen durften (s. Abschnitt 8).

Für die Visiten wurden spezielle Erhebungsbögen angefertigt. Ein Erhebungsbogen für das Screening, einer für die Basiserhebung („timepoint 0“, TP0), ein weiterer für die erste Kontrollenerhebung (TP1) sowie ein Erhebungsbogen für die letzte Kontrollenerhebung (TP2) (s. Abschnitt 8).

4.1.2 Laborchemische Analyse

Folgende Tabelle fasst die im Rahmen der Blutentnahme analysierten Laborparameter zusammen:

Laborwert	Normwert	Monovette
Aspartat-Aminotransferase (ASAT)	10 – 35 U/l	Lithium-Heparin
Alanin-Aminotransferase (ALAT)	10 – 35 U/l	
Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	m < 60 U/l; w < 40 U/l	
Alkalische Phosphatase (AP)	m: 40 – 129 U/l; w: 35 – 104 U/l	
Triglyceride	< 150 mg/dl	
Gesamtcholesterin	< 130 mg/dl	
HDL-Cholesterin	m > 35 mg/dl, w > 45 mg/dl	
LDL-Cholesterin	< 130 mg/dl	
Albumin	35 – 52 g/l	
C-reaktives Protein (CRP)	0,0 – 5,0 mg/l	
Interleukin-6 (IL-6)	< 7 pg/ml	
Lipase	13 – 60 U/l	
Glukose (> 12 h nüchtern)	60 – 100 mg/dl	
Insulin (> 12 h nüchtern)	< 29,1 µU/ml	Serum
Thrombozyten	140 – 400 10 ⁹ /l	EDTA
HbA1c	< 6,0 %, < 42 mmol/mol	

Tabelle 3: Analysierte Laborwerte mit Referenzbereich sowie verwendete Monovetten.

4.1.3 Sonographie

Folgendes Ultraschallgerät und Zubehör wurde verwendet:

Hitachi's ARIETTA 65: Diagnostisches Ultraschallsystem, Version 4.0, Funktion/Analyse: B-Modus, Anwendung: Abdomen, REF: IPF-2104, FUJIFILM Healthcare Corporation, Hitachi Ltd., Tokyo, Japan
Hitachi C251: Konvexe Sonde, Frequenzbereich: 1-5 MHz, Schallbreite: 50 mm Radius, Sichtfeld: 70°, Applikationen: Vaskular, Geburtshilfe, Gynäkologie, Abdominal, REF: MN1-5839, FUJIFILM Healthcare Corporation, Hitachi Ltd., Tokyo, Japan
Ultraschallgel: Unsteril, wasserlöslich, nicht-färbend, REF: A00001151, Arne Maass GmbH, 46325 Borken, Deutschland
Vasco® Nitril blue: Nitril Untersuchungs- und Schutzhandschuhe zum einmaligen Gebrauch, unsteril, latexfrei, puderfrei, Größe M, Artikelnummer: 9209825, B. Braun Deutschland GmbH & Co. KG, 34212 Melsungen, Deutschland

Tabelle 4: Verwendetes Ultraschallgerät und Zubehör.



Abbildung 5: Ultraschallsystem Hitachi's Arietta 65 (li.) und konvexer Sektor-Schallkopf (1-5 MHz) (re.).

4.1.4 Transiente Elastographie

Folgendes Gerät und Zubehör wurde zur Durchführung der transienten Elastographie verwendet:

FibroScan®502 Touch: VCTET TM (Vibration Controlled Transient Elastography), REF: 1907-100-000, S/N: F60414, Echosens TM , 75013 Paris, Frankreich
FibroScan® XL+-Sonde: Für Patienten mit Adipositas und extremer Adipositas, Messtiefe von 35 – 85 mm mit Guided VCTET TM Echosens TM , 75013 Paris, Frankreich
Ultraschallgel: Unsteril, wasserlöslich, nicht-färbend, REF: A00001151, Arne Maass GmbH, 46325 Borken, Deutschland
Vasco® Nitril blue: Nitril Untersuchungs- und Schutzhandschuhe zum einmaligen Gebrauch, unsteril, latexfrei, puderfrei, Größe M, Artikelnummer: 9209825, B. Braun Deutschland GmbH & Co. KG, 34212 Melsungen, Deutschland

Tabelle 5: Verwendetes Gerät und Zubehör zur Durchführung der transienten Elastographie.



Abbildung 6: FibroScan®502 Touch (li.) und die XL+-Sonde (re.).

4.1.5 Bioelektrische Impedanzanalyse

Folgende Hard- und Software wurde für die BIA-Messung verwendet:

Seca mBCA 515: Medizinische Körperanalysewaage, Bodenwaage mit Stehhilfe, Messung mit 19 Frequenzen von 1 bis 1000 KHz in sieben Körpersegmenten, mit einem hohen Maß an Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, mit integriertem 8,4“ drehbaren Touchscreen, Kapazität 300 kg und Skalierung 50 g, Eichklasse III, seca GmbH & Co. KG, 43754 Hamburg, Deutschland
Seca analytics 115: Software für PC, seca GmbH & Co. KG, 43754 Hamburg, Deutschland
Seca 217: Mit Flachwaage kombinierbares mobiles Stadiometer zum Ausmessen der Körperlänge, Messbereich: 20 – 205 cm, Teilung Messbereich: 1 mm, Artikelnummer: 217 1721 009, seca GmbH & Co. KG, 43754 Hamburg, Deutschland
Seca 201: Flexibles Umfangmessband zum Ausmessen der Taille, Messbereich: 0 – 205 cm, Teilung Messbereich: 1 mm, Artikelnummer: 201 1717 009, seca GmbH & Co. KG, 43754 Hamburg, Deutschland

Tabelle 6: Verwendete Hard- und Software für die BIA-Messung.



Abbildung 7: Bioelektrische Impedanzwaage seca mBCA 515.

4.2 Methodik

4.2.1 Studiendesign

Die SteatoChoke-Studie ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, einfachblinde, prospektive, monozentrische klinische Studie. Die Studie wurde von der saarländischen Ethikkommission genehmigt (Referenz-Nr.: 305/21), ist im Deutschen Register für Klinische Studien registriert (DRKS00024706) und wurde in den Jahren 2022 und 2023 im Kompetenzzentrum für Adipositas- und metabolische Chirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg durchgeführt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt, um ethische Standards und Patientensicherheit während des gesamten Forschungsprojektes zu gewährleisten. Die Prüfer sind in der guten klinischen Praxis (GCP) zertifiziert.

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch und der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung erfolgte die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Im Rahmen der Studie haben insgesamt drei Studienvisiten (TP0, TP1, TP2) stattgefunden. Diese fanden im Rahmen der regulären präoperativen Vorbereitung statt (s. Abb. 8).

4.2.2 Studienpopulation und –rekrutierung

Als Studienklientel wurden Patienten mit Adipositas und einer bereits bestehenden MASLD gewählt, die sich im Kompetenzzentrum für Adipositas- und metabolische Chirurgie für eine bariatrische Operation qualifiziert haben. Die Randomisierung in beide Gruppen (Verum/Placebo) erfolgte mittels des webbasierten Tools „randomizer.at“ in einem 1:1 Zuordnungsverhältnis mit Geschlecht als Stratum. Das Online-Randomisierungs-Verfahren liefert Informationen zur Gruppenzuordnung und eine Randomisierungsnummer. Die Randomisierung wurde nur von autorisiertem Testpersonal mit entsprechenden Anmeldedaten durchgeführt. Es wurde am Tag der ersten Studienvisite (TP0) nach Durchführung der Erhebung randomisiert. Insgesamt wurden 40 Patienten eingeschlossen. Die Interventionsgruppe (n = 20) erhielt ein Artischockenblättereextrakt für insgesamt sechs Wochen (42 +/- 5 Tage), der Kontrollgruppe (n = 20) wurde ein Placebo über den gleichen Zeitraum verabreicht. Nach drei Wochen, nach der ersten Kontrollmessung (TP1), führten beide Gruppen zudem eine dreiwöchige kohlenhydratlimitierte, energiereduzierte und proteinreiche Crash-Diät vor der bariatrischen Operation durch, da diese einen Klinikstandard darstellt. Mit der zweiten Kontrollmessung (TP2) am Tag der präoperativen Aufnahme endete die Studie. In dem folgenden Flowchart ist der gesamte Studienablauf einzusehen (s. Abb. 8). Eine detaillierte Auflistung der Visiteninhalte ist unter „5.9 Beschreibung der Studienvisiten“ zu finden.

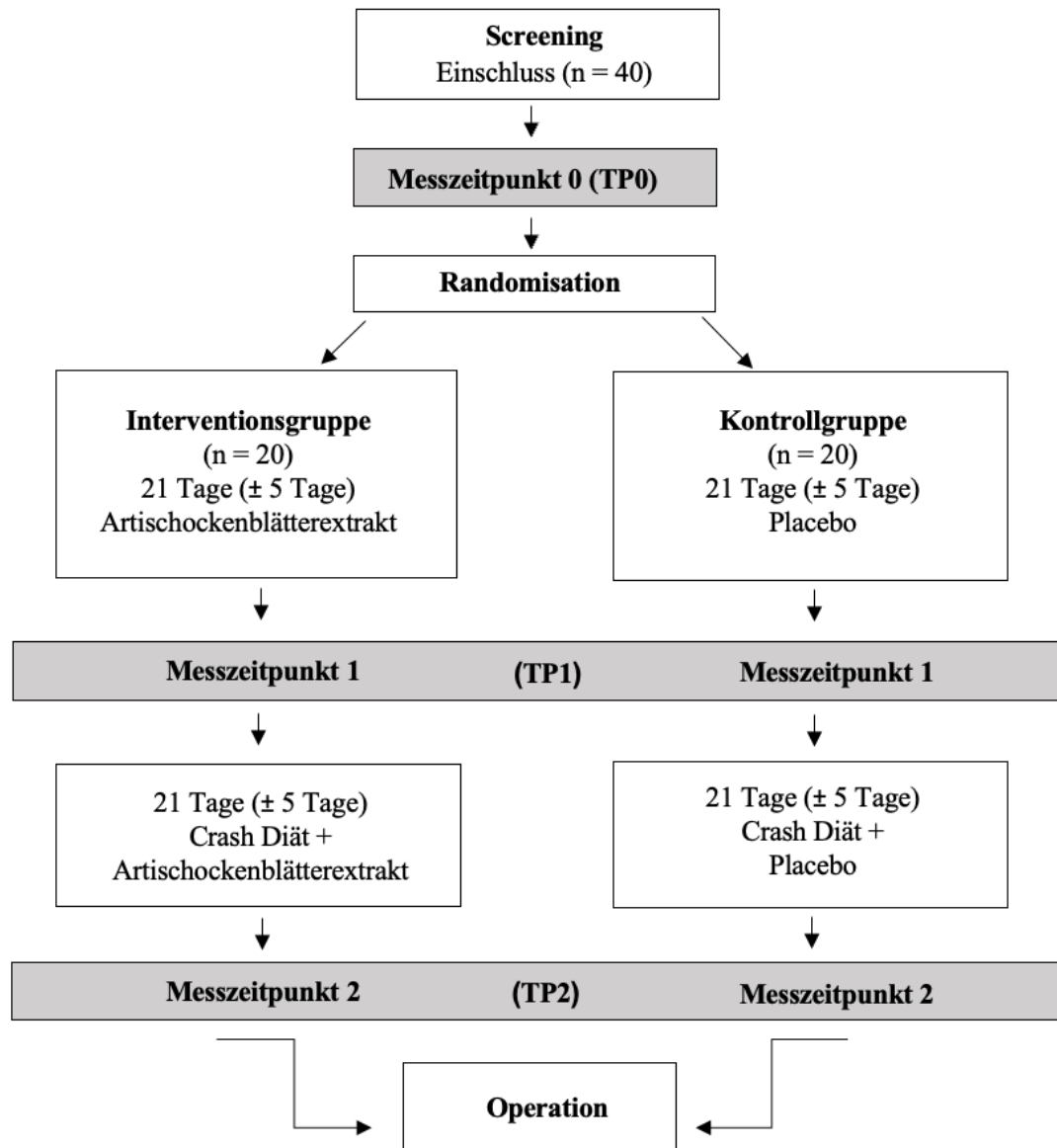


Abbildung 8: Flowchart der SteatoChoke-Studie.

Die Kohorte setzte sich zusammen aus 16 männlichen und 24 weiblichen Patienten, welche alle für die Studie aufgeklärt wurden und dieser mit einer schriftlichen Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme zustimmten. Die Berechnung der Power-Analyse basiert auf dem Primären Endpunkt „CAP-Wert an Messzeitpunkt 0 (TP0) und Messzeitpunkt 1 (TP1)“. 40 vollständige Datensätze wurden benötigt. Es kamen nur Personen in Betracht, die die nachfolgenden Kriterien erfüllten (s. 4.2.3 & 4.2.4).

4.2.3 Einschlusskriterien

1. Indikation und Entscheidung für bariatrischen Eingriff
2. Body Mass Index: $\geq 35 \text{ kg/m}^2$
3. Patientenalter: 18 – 70 Jahre
4. Fähigkeit, die Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben
5. Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung

4.2.4 Ausschlusskriterien

1. Alkoholkonsum $> 30 \text{ g/d}$ bei Männern, $> 20 \text{ g/d}$ bei Frauen; *definiert durch die Angabe „ja, häufig (täglich, fast täglich)“*
2. Anderweitige Behandlung gegen eine bestehende Fettleber
3. Allergie oder Unverträglichkeit gegen Artischocken und/oder andere Korbblütler
4. Akute Gallenerkrankungen und akute Hepatitis (ausgenommen MASH)
5. Herzschrittmacher
6. Schwangere und stillende Frauen
7. Begleitende Medikamenteneinnahme blutgerinnungshemmender Arzneimittel vom Cumarin-Typ (Phenprocoumon, Warfarin)
8. Teilnahme an einer interventionellen klinischen Studie, welche mit den primären Endpunkten interferiert
9. Mangelnde Patientencompliance

4.2.5 Prüfpräparat

4.2.5.1 Verum

Aufgrund der Praktikabilität, des gewöhnungsbedürftigen bitteren Geschmacksprofils und der fehlenden Standardisierung wurde sich für ein Artischockenblätterextrakt in Kapselform als Prüfpräparat entschieden (Artischocke Bio Extrakt – mit 2,5 % Cynarin, Vegarvero® Organic, Vanatari International GmbH, Berlin, Deutschland). Dieses enthält standardisiert 2,5 % Cynarin. Der Artischockenblätterextrakt (DEV = 10:1 – 20:1, Auszugsmittel: Wasser) aus kontrolliert biologischer Landwirtschaft kommt in der Regel zur „Unterstützung der Leber“ und als eine „Verdauungshilfe“ zum Einsatz. Die nicht-tierische Kapselhülle wurde aus Hydroxypropylmethylcellulose hergestellt. Die verwendeten Präparate kamen aus einer Charge (AP-0AE-72196-29032022).

Hauptsubstanzklassen des Präparates sind Caffeoylchinasäuren (Cynarin und Chlorogensäure), Flavonoide (Cynarosid bzw. Luteolin) und Sesquiterpenlacton-Bitterstoffe. Angeboten wird das Prüfpräparat in der Darreichungsform als Kapsel à 650 mg. Der Hersteller empfiehlt zweimal täglich eine Kapsel zu den Hauptmahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise einem Glas Wasser à 250 ml) zu sich zu nehmen. Dies entspricht einer Dosis von 1.300 mg/d. Aufgrund der in vorherigen Studien beobachteten guten Verträglichkeit auch bei höheren Dosen [34,39,52,55] und des hohen Gewichts der Patienten wurde die Prüfdosis unbedenklich verdoppelt (4 Kapseln/d = 2.600 mg/d [2-0-2]).

Untersuchtes Präparat	
Stammpflanze	Cynara scolymus L.
Ausgangsdroge	Artischockenblätter (Cynarae folium)
Monographie	Cynara cardunculus L. (syn. Cynara scolymus L.) [European Union herbal monograph, 2018]
Nahrungsergänzungsmittel	Artischocke Bio Extrakt (Vegavero® Organic)
Herkunft	Frankreich
Darreichungsform	Kapsel Artischockenblätterextrakt auf 2,5% Cynarin standardisiert (DEV 10:1-20:1, Auszugsmittel: Wasser); 650 mg/Kapsel
Dosierungsempfehlung	2 Kapseln/d (1.300 mg/d)
Prüfdosis	4 Kapseln/d (2.600 mg/d); [2-0-2]

Tabelle 7: Charakterisierung des Prüfpräparates.

4.2.5.2 Placebo

Als Placebo diente eine Kapsel befüllt mit Maltodextrin 6. Maltodextrin 6 stellt den Füllstoff des Artischockenblätterextraktes von Vegavero® Organic ohne pharmakologischen Wirkstoff dar. Optisch waren Verum und Placebo identisch. Das Placebo wurde von der Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg aus dem Bereich Klinische Studien speziell für die SteatoChoke-Studie und gemäß der guten klinischen Herstellungspraxis hergestellt (Charge: 20240131GB).

4.2.5.3 Verpackung und Übergabe

Prüfpräparat und Placebo wurden von einer Studynurse in ein identisch aussehendes weißes Gefäß gefüllt, welches bereits mit Randomisierungsnummern versehen war (s. Abb. 9). Um eine mögliche Verschiebung der Termine von ± 10 Tagen einhalten zu können, wurden die Behälter mit 208 Kapseln befüllt. Die Behälter wurden mit einer Zuordnungsnummer versehen, die eine Zuordnung zu Placebo oder ALE ermöglichte. Nach der Durchführung von Messzeitpunkt 0 (TP0) wurde randomisiert und entsprechend der Zuordnung ein Präparat ausgehändigt.



Abbildung 9: Behältnis mit Studienmedikation; Vorder- (li.) und Rückseite (re.).

4.2.6 Verblindung und Entblindung

Die Patienten wurden bezüglich des erhaltenen Präparates verblindet. Nach TP2 und Abschluss der Studie wurden die Patienten darüber aufgeklärt zu welcher Gruppe sie gehörig waren. In Notfällen oder im Falle schwerwiegender Ereignisse bestand jederzeit die Möglichkeit die Patienten über die Behandlung, die sie erhalten haben, zu informieren (sog. Entblindung).

4.2.7 Messzeitpunkte

Die Messungen wurden während des gesamten Untersuchungszeitraums zu drei Zeitpunkten durchgeführt (TP0, TP1, TP2). Eine Übersicht des zeitlichen Ablaufs der Studie zeigt Abbildung 10:

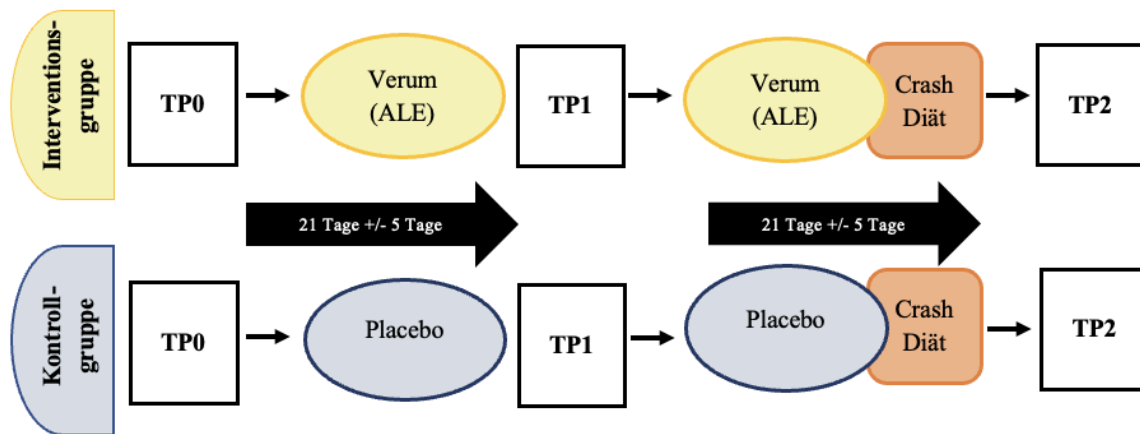


Abbildung 10: Zeitlicher Ablauf der Studie. TP0: vor der Verabreichung von Verum oder Placebo (Baseline). TP1: nach Abschluss der 3-wöchigen Verabreichung von Verum oder Placebo und vor Beginn der Crash-Diät. TP2: nach Abschluss der 3-wöchigen Crash-Diät und nach Beendigung der Einnahme von ALE; unmittelbar vor der Operation.

4.2.8 Studienrahmen

4.2.8.1 Primäre Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden die Auswirkung von Artischockenblättereextrakt auf die Veränderungen des Steatosegrades definiert, gemessen durch den Wert des kontrollierten Abschwächungsparameters (CAP) im Rahmen der transienten Elastographie, über die verschiedenen Zeitpunkte (TP0 – TP2) hinweg, sowie durch die Veränderung der Lebergröße, gemessen durch Leberultrasonographie.

Da besonders der CAP-Parameter speziell auf die Quantifizierung einer Lebersteatose abzielt [82] und eine standardisierte Methode zur Messung der hepatischen Steatose darstellt, fungiert er in der vorliegenden Arbeit als primärer Parameter zur Messung der Auswirkungen des ALE auf die Steatose. Die CAP-Messung ist eine einfache und schnelle Untersuchung, die einen numerischen Wert liefert, der mit dem histologischen Grad der Steatose korreliert. Die Aussagekraft des CAP-Wertes wurde bereits in mehreren Biopsie-kontrollierten Studien erforscht. Karlas und Kollegen (2017) untersuchten in einer Meta-Analyse die Genauigkeit für die nicht-invasive Einteilung der Lebersteatose [60]. In der prospektiven Studie von Agarwal et al. (2021) konnte das CAP-Verfahren zur Verlaufsbeurteilung der Steatose vor und nach bariatrischer Intervention etabliert werden [4].

4.2.8.2 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte umfassen die Beurteilung der Veränderungen der laborchemischen Parameter und der Daten der bioelektrischen Impedanzanalyse, bezogen auf den Gewichtsverlauf sowie die Veränderungen des viszeralen Fettgehaltes. Aus diesen Daten wird zudem der Fatty Liver Index berechnet und dessen Verlauf zwischen den Messzeitpunkten beobachtet.

4.2.9 Untersuchungsmethoden

Verschiedene Untersuchungsmethoden (s. Tabelle 8), welche sich alle an den drei Messzeitpunkten (TP0-TP2) wiederholten, wurden angewendet um Veränderungen im Laufe der Studie zu erfassen. Zur Beurteilung der Steatose kamen Serumanalysen, Ultraschallmessungen der Lebergröße und FibroScan® zum Einsatz. Zusätzlich wurde die BIA herangezogen, um Veränderungen in der Körperzusammensetzung zu beurteilen. Die gesammelten Daten dieser Auswertungen wurden zur späteren Analyse in einer Microsoft Excel-Datei (Version 16.83) gespeichert.

Untersuchungsmethode	Parameter	Eingesetzte Geräte/Utensilien mit Herstellerangaben
Klinisches Assessment	Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Medikation, Alkoholkonsum, Rauchstatus, Ernährungs- und Bewegungsstatus	Screeningbogen (s. Anhang)
Transiente Elastographie	CAP-Wert + kPA-Wert	FibroScan® 502 Touch von Echosens Company
Sonographie	Ultraschallbilder. Lebergröße linker und rechter Leberlappen	Arietta 65 von Hitachi Medical Systems GmbH
Laborchemische Untersuchung	ASAT, ALAT, GGT, AP, Lipase, Albumin, CRP, Thrombozyten, Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, HbA1c, Glukose, Insulin, IL-6	Das Blut wurde vom Zentrallabor des UKS untersucht.
Bioelektrische Impedanzanalyse	Gewicht, Größe, Fettmasse, Muskelmasse, Wasser, Viszerales Fett	BCA01A, Seca®, Hamburg, Deutschland Programm: seca analytics 115
Fatty Liver Index	BMI, Taillenumfang (cm), GGT, Triglyceride	Formel nach Bedogni et al. (2006)[11]: $FLI = \left(e^{0.953 \cdot \log_e(TG) + 0.139 \cdot BMI + 0.718 \cdot \log_e(GGT) + 0.053 \cdot \text{Taille} - 15.745} \right) / \left(1 + e^{0.953 \cdot \log_e(TG) + 0.139 \cdot BMI + 0.718 \cdot \log_e(GGT) + 0.053 \cdot \text{Taille} - 15.745} \right) * 100$

Tabelle 8: Übersicht der Untersuchungsmethoden.

4.2.9.1 *Klinisches Assessment*

Während des Screenings erfolgte eine Anamnese. Aufgenommen wurden die Kontaktdaten der Patienten (Adresse, Telefonnummer, E-Mail-Adresse), das Alter, das Geschlecht (m/w), der Rauchstatus, der Alkoholkonsum, die Einnahme von Vitamin D/E, bestehende Begleiterkrankungen, die aktuelle Medikation sowie das Ernährungs- und Bewegungsverhalten.

4.2.9.2 *Sonographie der Leber*

Die Bestimmung der Lebergröße (Parenchymdicke) erfolgte sonographisch (Hitachi, Ltd. Arietta 65, Tokio, Japan). Anhand standardisierter Messpunkte bzw. anatomischer „Landmarken“ (s. Abb. 11 & Abb. 12) wurden der linke sowie der rechte Leberlappen vermessen. Dafür wurde der rechte Leberlappen durch ein kostales Schallfenster entsprechend der „Plane of Y0“ [58] eingestellt, wobei nach der Y-förmigen Gabelung der hinteren und vorderen Äste der rechten Pfortader gesucht und gleichzeitig die Gallenblase im Längsschnitt dargestellt wurde. Eine zum Konvexschallkopf orthogonal verlaufende Messlinie wurde von der peripheren Leberkapsel durch die Schenkel des „Y“ zur zentralen Leberkapsel gezogen. Dieser Abstand wurde als Parenchymdicke für den rechten Leberlappen verwendet. Der linke Leberlappen wurde zusammen mit der Bauchaorta subkostal bzw. subxiphoidal in einem Längsschnitt dargestellt. Auch hier wurde eine Messlinie von der oberflächlichen zur zentralen Leberkapsel orthogonal zur Konvexsonde gezogen und die Länge bestimmt. Atemkommandos dienten dazu, diese Landmarken zu finden.

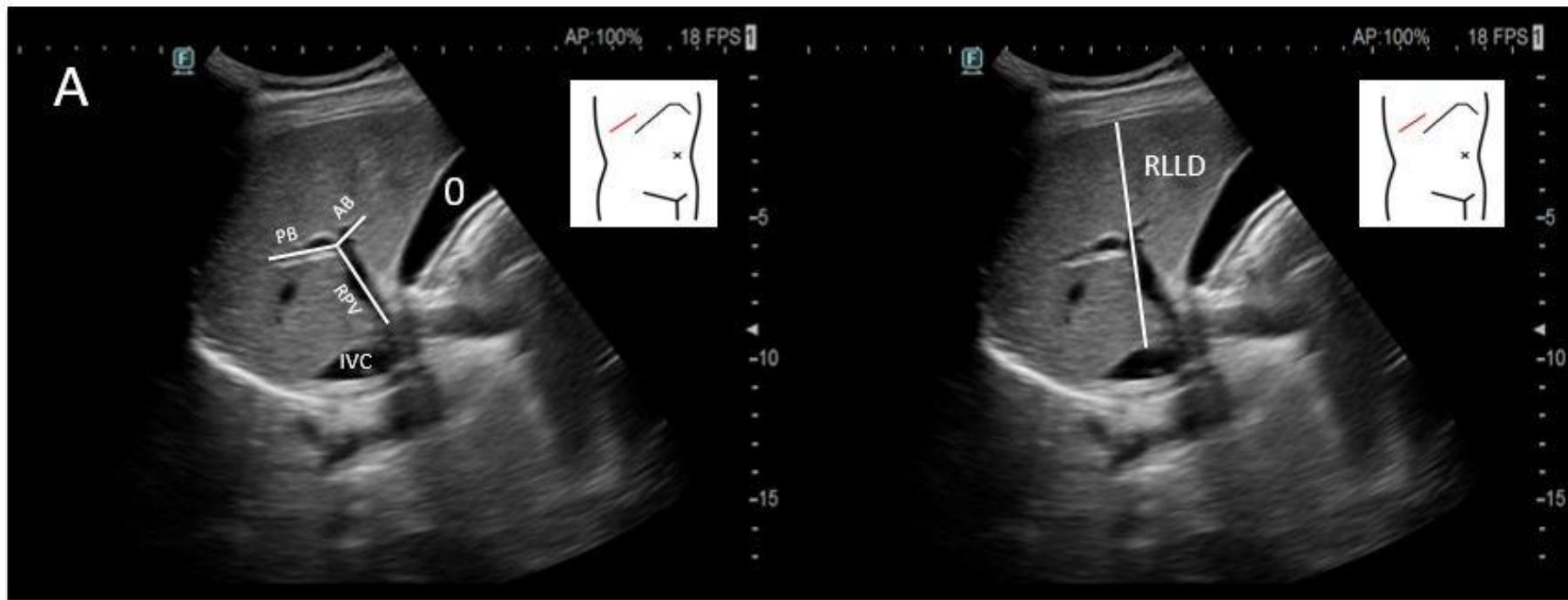


Abbildung 11: Ultraschallbild des rechten Leberlappens (A). Die „Ebene von Y0 [58]“ wurde im Ultraschallbild markiert. Das „Y“ stellt die Gabelung des hinteren Astes (PB) und des vorderen Astes (AB) der rechten Pfortader (RPV) dar. Im gleichen Querschnittsbild steht die „0“ für die Gallenblase. IVC = inferior V. cava. Der Durchmesser des rechten Leberlappens (RLLD) wurde von der peripheren bis zur zentralen Leberkapsel gemessen und senkrecht zur Ultraschallsonde durch das Zentrum des „Y“ platziert.

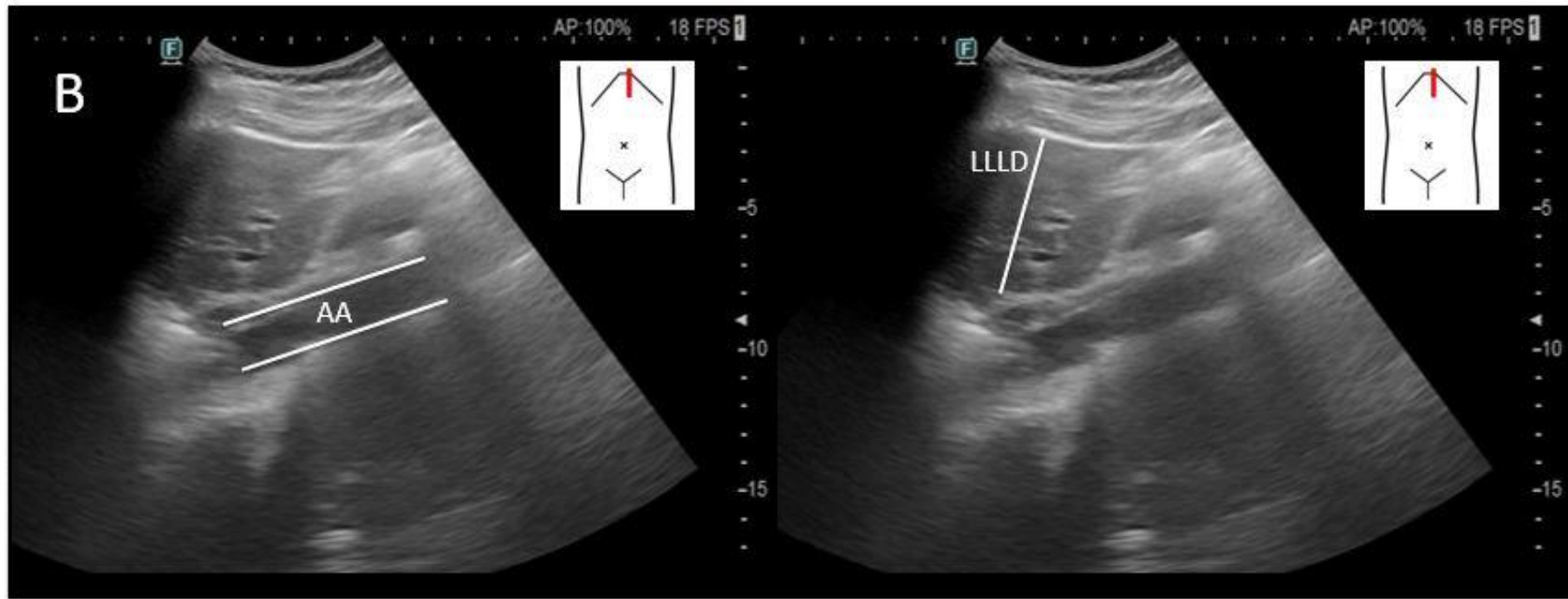


Abbildung 12: Ultraschallbild des linken Leberlappens (B). Die abdominelle Aorta (AA) wurde in der Längsschnittansicht ausgerichtet. Der Durchmesser des linken Leberlappens (LLLD) wurde in diesem Schnitt an der Stelle mit der größten parenchymalen Dicke senkrecht zur Ultraschallsonde gemessen.

4.2.9.3 *Transiente Elastographie der Leber*

Die transiente Elastographie der Leber wurde mit FibroScan® touch 502 (Echosens, Paris, Frankreich) standardisiert durchgeführt. Die Patienten wurden angewiesen, nüchtern zu den Untersuchungen zu erscheinen (letzte Nahrungsaufnahme am Vortag). Laut Manual soll der Patient circa fünf Minuten vor Messung auf der Untersuchungsliege zur Ruhe gekommen sein, um den Blutdruck zu stabilisieren und Störfaktoren zu reduzieren. Dies wurde dadurch ermöglicht, dass zuerst die Sonographie der Leber durchgeführt wurde und danach die VCTE. Zur Durchführung muss der Patient flach auf der Untersuchungsliege liegen, das rechte Bein über das linke Bein legen und den rechten Arm über den Kopf anwinkeln (s. Abb. 13). Die Messung erfolgte am rechten Leberlappen durch den Interkostalraum mittels XL-Sonde. Alle Messungen wurden von einem einzigen Untersucher durchgeführt, der in der korrekten Durchführung geschult ist. Für alle Patienten wurden zwölf erfolgreiche Akquisitionen pro Messzeitpunkt gemäß den Anweisungen des Herstellers durchgeführt. Das Verhältnis zwischen IQR/Median (%) und der Lebersteifigkeit sollte 30 % nicht überschreiten, um zuverlässige Medianwerte zu erhalten. Diese Vorgabe wurde in allen Messungen erfüllt.



Abbildung 13: Exemplarische Darstellung der Körperhaltung während der FibroScan®-Untersuchung. Das Einverständnis zur Veröffentlichung des Bildes der abgebildeten Person liegt vor.

4.2.9.4 Laborchemische Untersuchung

Im Rahmen der laborchemischen Analyse der Serumproben von TP0-TP2 wurden folgende Parameter bestimmt: ASAT, ALAT, GGT, AP, Bilirubin, Lipase, Albumin, CRP, Thrombozyten, Nüchtern glukose, HbA1c, Triglyzeride, HDL- und LDL-Cholesterin bestimmt. Insgesamt wurden für die Blutentnahme drei Röhrchen (1x Li-Heparin, 1x Serum, 1x EDTA) benötigt, sodass je Untersuchungszeitpunkt nicht mehr als 20 – 25 ml Blut verwendet wurden. Die Auswertung der Blutproben erfolgte durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes. Nach der in der Literatur beschriebenen Originalformel wurde aus den vorhandenen Daten der Fatty Liver Index (FLI) [29], der DeRitis-Quotient (ASAT/ALAT) und der APRI (ASAT/Thrombozyten-Ratio Index) berechnet.

4.2.9.5 Bioelektrische Impedanzanalyse

Die Bioelektrische Impedanzanalyse wurde zu jedem Zeitpunkt (TP0-TP2) gemäß den Herstellerangaben (BCA01A, Seca, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Neben dem Taillenumfang (cm) wurden Körpergewicht und Körperlänge gemessen und der BMI ermittelt. Die Messung erfolgte in Alltags-Bekleidung und ohne Schuhe. Da sich ektopes Fett häufig durch eine vermehrte viszerale Lipidansammlung auszeichnet und dieses einen Risikofaktor für die Entstehung einer MASLD darstellt [24], kann mittels der Software das viszerale Fett durch die zusätzliche Angabe des Taillenumfangs ermittelt werden. Für Europäer liegen die Grenzwerte bei einem Taillenumfang von mehr als 80 cm bei Frauen und bei mehr als 94 cm bei Männern [5]. Dabei ist die richtige Ausführung von großer Bedeutung: Das Maßband wird zwischen der oberen Darmbeinschaufel und der untersten Rippe parallel zum Boden angesetzt. Dem Patienten wird vermittelt, dass er ganz normal weiteratmen soll, damit keine Beeinflussung durch den Patienten geschieht. Bei der Ausatmung wird dann gemessen. Einen weiteren aussagekräftigen Wert stellt der Phasenwinkel (°) dar, der sich aus den Widerstandswerten Reaktanz (Xc) und Resistanz (R) bestimmen lässt. Als integrales Abbild von Körperzellmasse und -funktion kann er Hinweise zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos geben, da ein niedriger Phasenwinkel mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [87].

Die Körperzusammensetzung wurde mithilfe der Software „seca analytics 115“ berechnet. Die Daten wurden zur weiteren Verarbeitung digital gespeichert.



Abbildung 14: Studienpatientin auf der BIA. Das Einverständnis zur Veröffentlichung des Bildes der abgebildeten Person liegt vor.

4.2.10 Patientenzeitplan und Dokumentation

Entsprechend dem Klinikstandard werden alle Adipositaspatienten an den drei Präkonditionierungsterminen darauf vorbereitet, wie ihre Ernährungsweise und Lebensweise durch die Operation verändert wird – so auch die Studienteilnehmer. Das Screening erfolgte am ersten Präkonditionierungstermin. Nach schriftlicher Einwilligung wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle konsekutiven Patienten wurden in einer Screening-Liste dokumentiert. Basisdaten wurden an TP0 gesammelt. Im Rahmen der Visite an TP0 wurden die studienrelevanten Untersuchungen (FibroScan®, Sonographie der Leber, BIA und Blutuntersuchung) durchgeführt. Erst danach wurden die Studienteilnehmer randomisiert und erhielten das gruppenspezifische Präparat. An TP1, an welchem die Anleitung zur Durchführung der präoperativen Crash-Diät ausgehändigt wurde, erfolgte die erste Kontrollmessung. Die letzte Messung erfolgte im Rahmen der präoperativen Aufnahme (1 Tag vor OP, TP2).

4.2.11 Beschreibung der Studienvisiten

Messzeitpunkt	Inhalte der Visiten
<u>Screening und Einschlussvisite</u> 1. Präkonditionierungstermin (Dauer: ca. 30 min.)	- Aufklärung über die Studie, Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, Einwilligung - <u>Anamneseerhebung</u> - o Kontaktdaten (Adresse, Telefonnummer, E-Mail) - o Alter & Geschlecht (m/w) - o Rauchstatus (ja/nicht mehr/nie) - o Alkoholkonsum ▪ ja, oft (täglich, [fast] täglich) ▪ ja, gelegentlich (ca. 1x/Woche) ▪ ja, selten (weniger als 1x/Woche) ▪ nein - o Einnahme von Vitamin D oder E (ja/nein) - o Begleiterkrankungen - o Aktuelle Medikation - o Ernährungs- und Bewegungsverhalten (hauptsächlich im Rahmen der Erhebung durch die Ernährungsfachkräfte im Adipositaszentrum)
<u>Basiserhebung – TP0</u> 2. Präkonditionierungstermin (Dauer: ca. 30 min.)	- <u>Anthropometrische Erhebung</u> - o Größe (m), Gewicht (kg), BMI (kg/m²), Taillenumfang (cm) - <u>Beurteilung der Leber:</u> - o Transiente Elastographie der Leber [FibroScan®] - o Sonographie - o Blutentnahme - o Bioelektrische Impedanzanalyse - o Fatty Liver Index - Anleitung zur Crash-Diät (im Rahmen der Erhebung durch die Ernährungsfachkräfte im Adipositaszentrum) - Gruppeneinteilung (Randomisation), Anleitung zur Präparateinnahme und Übergabe
<u>Kontrollerhebungen (TP1 + TP2)</u> 3. Präkonditionierungstermin (TP1) & Präoperative Aufnahme (TP2) (ca. 30 min.)	- <u>Anthropometrische Erhebung</u> - o Gewicht (kg), BMI (kg/m²), Taillenumfang (cm) - <u>Beurteilung der Leber:</u> - o Transiente Elastographie der Leber [FibroScan®] - o Sonographie - o Blutentnahme - o Bioelektrische Impedanzanalyse - o Fatty Liver Index - <u>Kontrolle der Einhaltung der Vorgaben</u> - o Einnahme des Präparates & Ernährungsprotokoll während der Crash-Diät - <u>Verträglichkeit des Präparates</u>

Tabelle 9: Studienvisiten und deren Inhalte.

Erhebungsparameter	Screening und Einschlussvisite	TP0 – Basiserhebung	TP1 – Kontrollerhebung	TP2 – Kontrollerhebung
	1.Präkondition- ierungstermin	2.Präkondition- ierungstermin	3.Präkondition- ierungstermin	Präoperative Aufnahme
Aufklärung & Einwilligung	X			
Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien	X			
Demographie und Anamneseerhebung	X			
Randomisation		X		
Aufklärung der Präparateinnahme		X		
Erhebung des primären Endpunktes		X	X	X
Erhebung der sekundären Endpunkte		X	X	X
Erhebung der Verträglichkeit			X	X

Tabelle 10: Übersicht der Studienvisiten und Erhebungsparameter.

4.2.12 Statistische Methoden

Die Daten wurden zunächst auf den Erhebungsbögen (s. Anhang) dokumentiert und anschließend in eine Microsoft-Excel-Tabelle (Microsoft, Version 16.89.1) übertragen. Die Daten aller 40 Patienten wurden in die Auswertung einbezogen. Fehlende Werte wurden als „fehlend“ markiert.

Die Variablen wurden als Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts (SEM) angegeben. Normalverteilte Daten wurden zwischen Gruppen mithilfe des Student-T-Tests verglichen, während nicht normalverteilte Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test bzw. Kruskal-Wallis-Test analysiert wurden. Der Chi-Quadrat- oder exakte Fisher-Test wurden verwendet, um Abweichungen von Laborparametern von Normalwerten zwischen Gruppen zu vergleichen.

Die Datenanalyse wurde mit IBM SPSS Statistics Version 28 durchgeführt. Als Schwelle für die statistische Signifikanz wurde ein p-Wert von ≤ 0.05 festgelegt. Die erhobenen klinischen Daten wurden deskriptiv zusammengefasst. Zur graphischen Veranschaulichung dienten Balkendiagramme und Box-Whisker-Plots.

4.2.13 Fragestellung

Die MASLD ist weltweit die häufigste Lebererkrankung, welche mit metabolischen Risikofaktoren, u.a. auch Adipositas, assoziiert ist. Besonders bei bis zu 90 % der präbariatrischen Patienten liegt bereits eine Steatose vor, die den operativen Eingriff deutlich erschwert und einer präoperativen Therapie bedarf. Therapeutisch stehen bislang vor allem Lebensstilveränderungen im Vordergrund, während pharmakologische Optionen begrenzt sind. Pflanzliche Extrakte, insbesondere aus Artischockenblättern, zeigten potentiell hepatoprotektive Effekte, darunter antioxidative, lipidsenkende und antiinflammatorische Eigenschaften. Der genaue Einfluss von Artischockenblätterextrakt auf die hepatische Steatose ist jedoch nicht ausreichend beschrieben.

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit lautet daher:

Welchen Einfluss hat die Einnahme eines Artischockenblätterextraktes auf das Ausmaß der Steatose im Rahmen der präoperativen Phase vor bariatrisch-metabolischem Eingriff?

Daraus leiten sich folgend Unterfragen ab:

- Gibt es Veränderungen in Bezug auf die Lebersteifigkeit?
- Gibt es Veränderungen in Bezug auf die Lebergröße?
- Gibt es Veränderungen in ausgewählten Laborparametern?
- Gibt es Veränderungen in der Körperzusammensetzung?
- Gibt es Veränderungen im Fatty Liver Index?

Ziel dieser Arbeit ist es, durch die Kombination verschiedener Diagnostikverfahren den Einfluss eines Artischockenblätterextraktes auf das Ausmaß der Steatose systematisch zu untersuchen, um mögliche therapeutische Ansätze zur Behandlung der MASLD weiterzuentwickeln.

5 Ergebnisse

5.1 Demographische Daten des Patientenkollektivs

Von den 108 gescreenten Patienten im Zeitraum vom 28.11.2022 bis 31.10.2023 wurden insgesamt 40 Patienten in die Studie eingeschlossen (s. Tabelle 11).

Merkmale	Artischocke	Placebo	p-Wert
n	20	20	-
Durchschnittsalter (Jahre)	43,0 $\pm$ 2,06	45,65 $\pm$ 2,58	p = .512
Geschlecht (f/m)	(12/8)	(12/8)	-
Durchschnittlicher BMI (kg/m ²)	48,76 $\pm$ 0,96	50,36 $\pm$ 1,41	p = .231
Anzahl der Komorbiditäten	3,55 $\pm$ 0,33	4,15 $\pm$ 0,28	p = .201

Tabelle 11: Baseline Charakteristika der Studienteilnehmer an TP0. Die Daten werden präsentiert als Mittelwert $\pm$ SEM.

Die Versuchsdauer betrug im Mittel 41,31 $\pm$ 5,41 Tage, über diesen Zeitraum wurde das Prüfpräparat bzw. Placebo eingenommen. Die Therapietreue wurde durch das Erfragen der regelmäßigen Einnahme an den Kontrollvisiten (TP1, TP2) gemessen und erfolgte auf Vertrauensbasis. Es wurde eine 98 %-ige Therapietreue in Bezug auf die Einnahme der beabsichtigten Kapselanzahl über den gesamten Interventionszeitraum erreicht. In der Verumgruppe (V) (165,19 $\pm$ 18,91, 99 % des Solls) erwies sich die Therapietreue sogar höher als in der Placebogruppe (P) (162,54 $\pm$ 24,76, 97 % des Solls).

5.1.1 Komorbiditäten

Neben der Adipositas (Grad II-III) litten alle Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses an einer Anzahl weiteren Komorbiditäten (3,55 $\pm$ 0,33/4,15 $\pm$ 0,28 [V/P]). Die meisten Patienten stellten sich mit einer arteriellen Hypertonie vor (n = 29, 13/16 [V/P]), gefolgt von Dyslipidämie (n = 19, 9/10 [V/P]) und Schlafapnoe (n = 19, 8/11 [V/P]). Ungefähr die Hälfte der Patienten war von Reflux betroffen (13/5 [V/P]). Von den 40 eingeschlossenen Patienten hatten 14 einen bestehenden Typ-2-Diabetes mellitus (5/9 [V/P]) und 14 Hyperurikämie (4/10 [V/P]).

5.2 Primärer Endpunkt - Erhebung der Steatose

Die Beurteilung der CAP-Werte ergab einen signifikanten Einfluss des Artischockenblättereextraktes auf die Schwere der Steatose im Vergleich zum Placebo (s. Abb. 15).

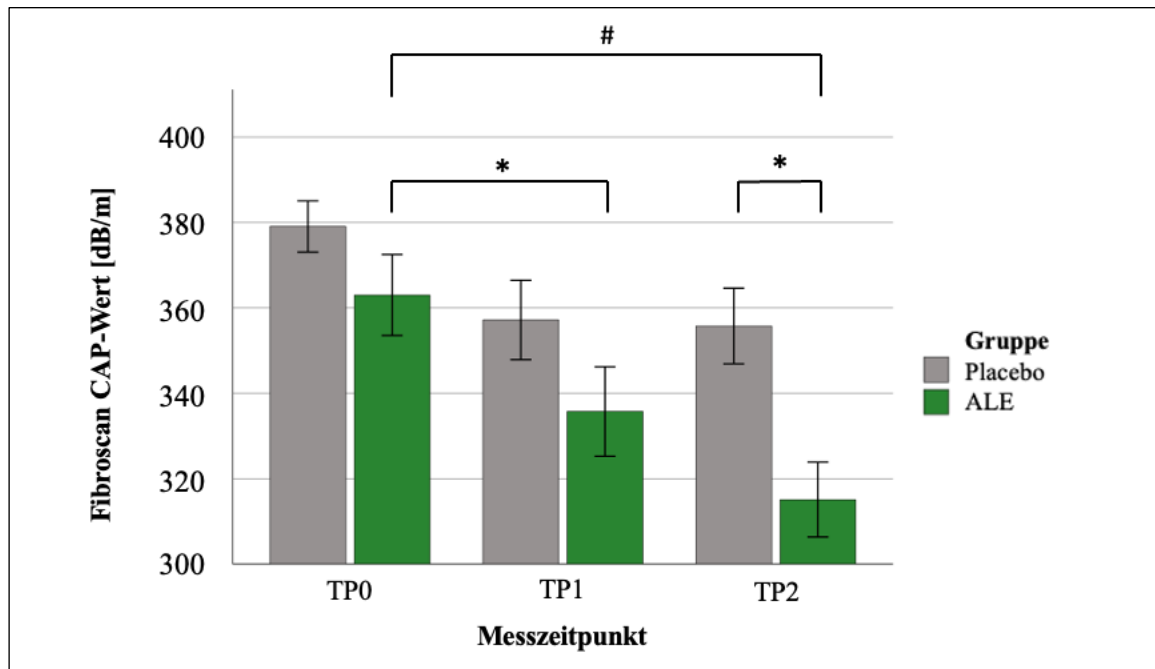


Abbildung 15: Verlauf der FibroScan® CAP-Werte [dB/m] an TP0, TP1 und TP2 in der Kontroll- (graue Balken, n = 20) und Artischockengruppe (grüne Balken, n = 20). Mittelwert $\pm$ SEM, * $p < .05$; # $p < .001$.

In der ALE-Gruppe wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe insgesamt niedrigere CAP-Werte beobachtet ($337,5 \pm 6,04$ dB/m vs. $364,31 \pm 4,84$ dB/m, $p = .003$), wobei beide Gruppen zu Studienbeginn (TP0) keinen signifikanten Unterschied in den CAP-Werten zeigten. Innerhalb der Interventionsgruppe wurde eine signifikante Verringerung des CAP-Parameters bei TP1 zu TP0 beobachtet ($335,74 \pm 10,46$ dB/m vs. $363,0 \pm 9,48$ dB/m, $p = .031$) und im Vergleich zwischen TP2 und TP0 ($315,11 \pm 8,76$ dB/m vs. $363,0 \pm 9,48$ dB/m, $p < .001$). In einem direkten Vergleich der mittleren CAP-Werte bei TP2 zwischen der Artischocken- und der Kontrollgruppe wurden niedrigere CAP-Werte in der Artischockenblättergruppe beobachtet ($315,10 \pm 8,76$ dB/m vs. $355,75 \pm 8,84$ dB/m, $p = .005$).

Die Lebergröße beider Leberlappen war zum TP1 in der Verumgruppe kleiner als in der Kontrollgruppe (s. Abb. 16 & 17). Für den rechten Leberlappen war der Unterschied statistisch signifikant ($117,61 \pm 2,55$ mm vs. $129,67 \pm 2,99$ mm, $p = .005$). Während für den linken Leberlappen im direkten Vergleich der absoluten Werte keine statistische Signifikanz erreicht wurde, war ein Trend

erkennbar ($77,61 \pm 3,19$ mm vs. $88,41 \pm 4,81$ mm, $p = .067$ bei TP1; $76,25 \pm 3,70$ mm vs. $90,25 \pm 5,01$ mm, $p = .056$ bei TP2). Beim Vergleich der Veränderungen des Leberlappendurchmessers zwischen TP1 und TP0 ($\Delta TP1,0$) und zwischen TP2 und TP0 ($\Delta TP2,0$) wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Verringerung des Durchmessers sowohl für den linken als auch für den rechten Leberlappendurchmesser festgestellt ($\Delta TP1,0$ linke Leber = $-8,49 \pm 1,99$ mm vs. $0,63 \pm 1,64$ mm, $p = .002$; $\Delta TP2,0$ rechte Leber = $-10,0 \pm 2,52$ vs. $5,20 \pm 3,19$ mm, $p = .002$; $\Delta TP1,0$ rechte Leber = $-12,26 \pm 2,36$ mm vs. $3,35 \pm 3,10$ mm, $p < .001$).

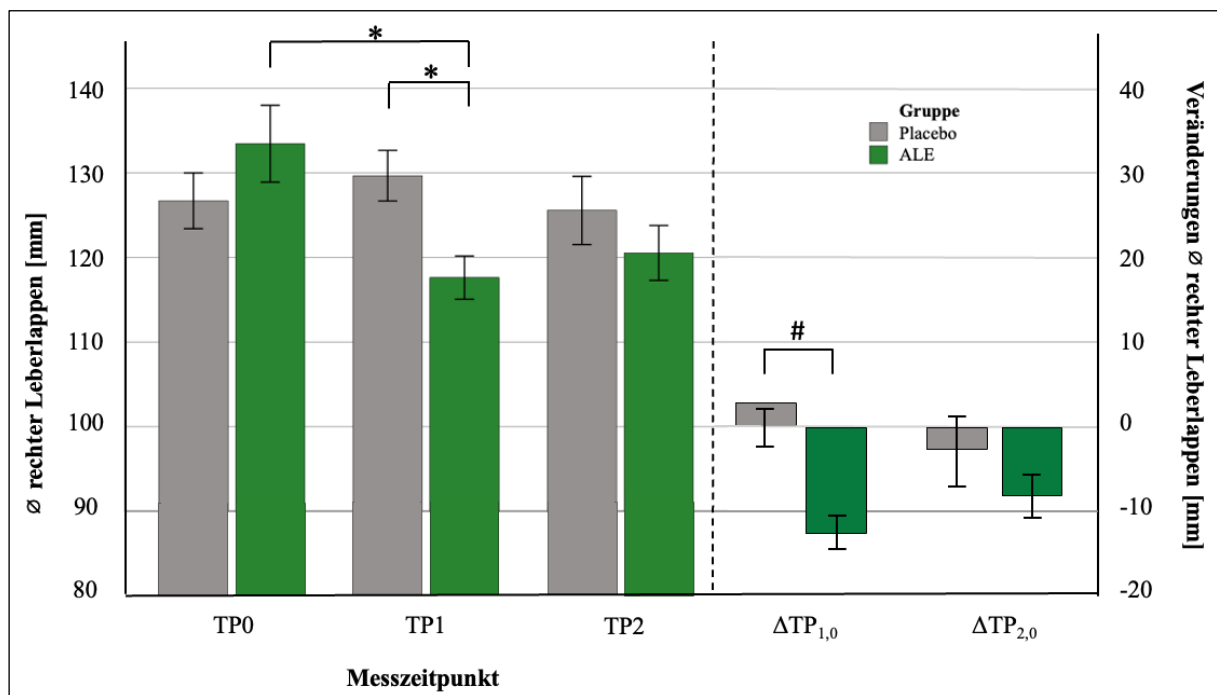


Abbildung 16: Durchmesser des rechten Leberlappens [mm] an TP0, TP1 und TP2 in der Kontrollgruppe (graue Balken) und Artischockengruppe (grüne Balken) sowie die Veränderungen über die Messzeitpunkte hinweg ($\Delta TP1,0$; $\Delta TP2,0$). Mittelwert $\pm$ SEM. * $p < .002$ vs. Placebo; # $p < .001$ vs. Placebo.

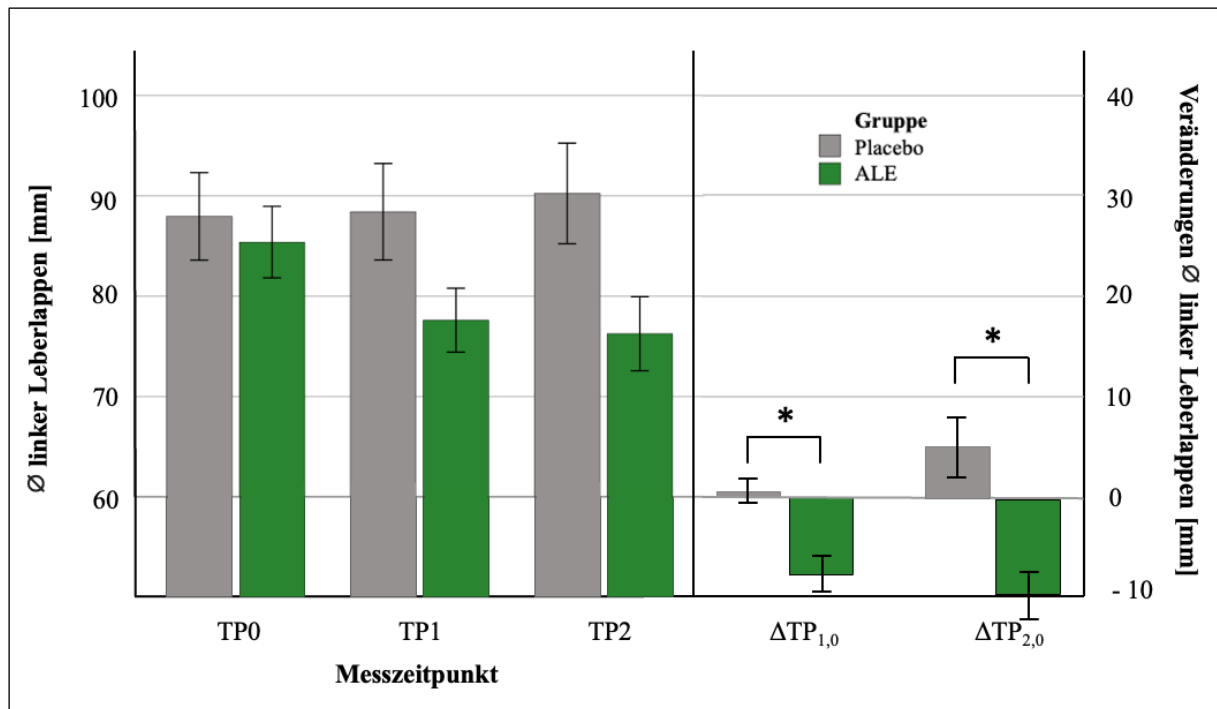


Abbildung 17: Durchmesser des linken Leberlappens [mm] an TP0, TP1 und TP2 in der Kontrollgruppe (graue Balken) und Artischockengruppe (grüne Balken) sowie die Veränderungen über die Messzeitpunkte hinweg ($\Delta TP_{1,0}$; $\Delta TP_{2,0}$). Mittelwert $\pm$ SEM. * $p < .05$ vs. Placebo.

Beim Vergleich der Lebergröße über verschiedene Messzeitpunkte hinweg wurde innerhalb der Artischockenblättergruppe eine signifikante Verringerung des Durchmessers des rechten Leberlappens zwischen TP0 und TP1 beobachtet ($133,45 \pm 4,54$ mm gegenüber $117,61 \pm 2,55$ mm, $p = 0.015$).

5.3 Sekundäre Endpunkte

5.3.1 Laborchemische Charakteristika vor und nach Intervention

Die Ergebnisse der erhobenen Laborwerte von TP0 bis TP2 ist in den Tabellen 12 – 14 dargestellt.

	Artischocke	Placebo	p-Wert
Cholesterin [mg/dl]	193,70 ± 9,95	191,70 ± 7,84	p = .659
HbA1c [%]	6,09 ± 0,32	6,23 ± 0,26	p = .289
Triglyceride [mg/dl]	162,55 ± 13,97	147,75 ± 10,45	p = .565
ALAT [U/l]	39,50 ± 4,76	34,70 ± 4,29	p = .265
ASAT [U/l]	29,65 ± 2,35	27,85 ± 1,69	p = .862
AP [U/l]	85,00 ± 3,82	89,05 ± 5,88	p = .718
GGT [U/l]	53,50 ± 12,36	47,55 ± 7,58	p = .698
LDL [mg/dl]	122,15 ± 7,98	121,90 ± 6,62	p = .547
Leukozyten [1000/μl]	8,96 ± 0,43	8,23 ± 0,55	p = .242
CRP [mg/l]	9,90 ± 2,33	10,93 ± 1,99	p = .221
IL-6 [pg/ml]	5,00 ± 0,65	7,72 ± 1,52	p = .081
HDL [mg/dl]	48,95 ± 3,59	48,35 ± 2,45	p = .820
non-HDL [mg/dl]	144,75 ± 9,04	143,35 ± 6,95	p = .718
Thrombozyten [1000/μl]	286,00 ± 15,95	292,85 ± 19,47	p = .583
APRI [ASAT/Thrombozyten]	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,01	p = .698
DeRitis [ASAT/ALAT]	0,83 ± 0,05	0,92 ± 0,07	p = .383

Tabelle 12: Laborwerte der Studienteilnehmer an TP0. Die Daten werden präsentiert als Mittelwert ± SEM.

	Artischocke	Placebo	p-Wert
Cholesterin [mg/dl]	186,95 ± 7,03	201,78 ± 7,86	p = .111
HbA1c [%]	6,09 ± 0,36	6,29 ± 0,30	p = .199
Triglyceride [mg/dl]	163,16 ± 30,28	143,56 ± 8,75	p = .245
ALAT [U/l]	39,95 ± 4,37	41,72 ± 6,04	p = .916
ASAT [U/l]	31,63 ± 2,66	32,33 ± 2,85	p = .869
AP [U/l]	82,32 ± 3,85	93,17 ± 7,11	p = .391
GGT [U/l]	46,42 ± 7,12	55,00 ± 10,28	p = .518
LDL [mg/dl]	117,74 ± 6,05	129,67 ± 6,47	p = .159
Leukozyten [1000/μl]	8,52 ± 0,41	7,57 ± 0,75	p = .336
CRP [mg/l]	11,77 ± 2,38	17,25 ± 5,19	p = .569
IL-6 [pg/ml]	5,95 ± 0,80	7,83 ± 1,74	p = .531
HDL [mg/dl]	49,16 ± 3,90	48,44 ± 2,66	p = .845
non-HDL [mg/dl]	130,90 ± 9,17	138,00 ± 12,32	p = .231
Thrombozyten [1000/μl]	295,47 ± 14,13	298,56 ± 19,65	p = .620
APRI [ASAT/Thrombozyten]	0,11 ± 0,01	0,12 ± 0,02	p = .845
DeRitis [ASAT/ALAT]	0,85 ± 0,05	0,90 ± 0,09	p = .916

Tabelle 13: Laborwerte der Studienteilnehmer an TP1. Die Daten werden präsentiert als Mittelwert ± SEM.

	Artischocke	Placebo	p-Wert
Cholesterin [mg/dl]	168,47 ± 8,69	169,94 ± 6,46	p = .480
HbA1c [%]	7,06 ± 1,62	5,92 ± 0,17	p = .086
Triglyceride [mg/dl]	131,79 ± 19,87	114,28 ± 6,54	p = .753
ALAT [U/l]	50,16 ± 3,53	41,33 ± 5,54	p = .049
ASAT [U/l]	34,84 ± 2,29	28,33 ± 2,10	p = .042
AP [U/l]	73,47 ± 3,19	78,06 ± 5,37	p = .499
GGT [U/l]	37,16 ± 6,69	33,50 ± 4,76	p = .988
LDL [mg/dl]	101,32 ± 7,96	106,94 ± 5,54	p = .284
Leukozyten [1000/μl]	7,71 ± 0,48	7,46 ± 0,61	p = .773
CRP [mg/l]	7,42 ± 1,72	8,84 ± 1,87	p = .544
IL-6 [pg/ml]	4,15 ± 0,55	4,11 ± 0,66	p = 1.000
HDL [mg/dl]	44,16 ± 2,89	43,39 ± 1,83	p = .988
non-HDL [mg/dl]	118,00 ± 10,27	113,85 ± 10,25	p = .841
Thrombozyten [1000/μl]	281,79 ± 13,00	286,89 ± 18,33	p = .707
APRI [ASAT/Thrombozyten]	0,13 ± 0,01	0,11 ± 0,01	p = .081
DeRitis [ASAT/ALAT]	0,73 ± 0,04	0,79 ± 0,07	p = .685

Tabelle 14: Laborwerte der Studienteilnehmer an TP2. Die Daten werden präsentiert als Mittelwert ± SEM.

Im Vergleich der Laborwerte zwischen TP0 und TP2 innerhalb der Gruppen zeigte sich eine signifikante Verringerung der Serumkonzentrationen der alkalischen Phosphatase (AP) in der Artischockengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($85,0 \pm 3,82$ U/l vs. $89,05 \pm 5,88$ U/l bei TP0; $73,47 \pm 3,19$ U/l vs. $78,06 \pm 5,37$ U/l bei TP2; $p = .024$).

Betrachtet man nur weibliche Teilnehmer (Abb. 18), hatten die Personen in der Artischockenblättergruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe insgesamt niedrigere Werte an LDL an TP0 ($125,81 \pm 4,07$ mg/dl vs. $112,47 \pm 6,35$ mg/dl, $p = .018$) und im Gruppenvergleich bei TP1 ($136,91 \pm 5,56$ mg/dl vs. $114,09 \pm 8,67$ mg/dl, $p = .023$).

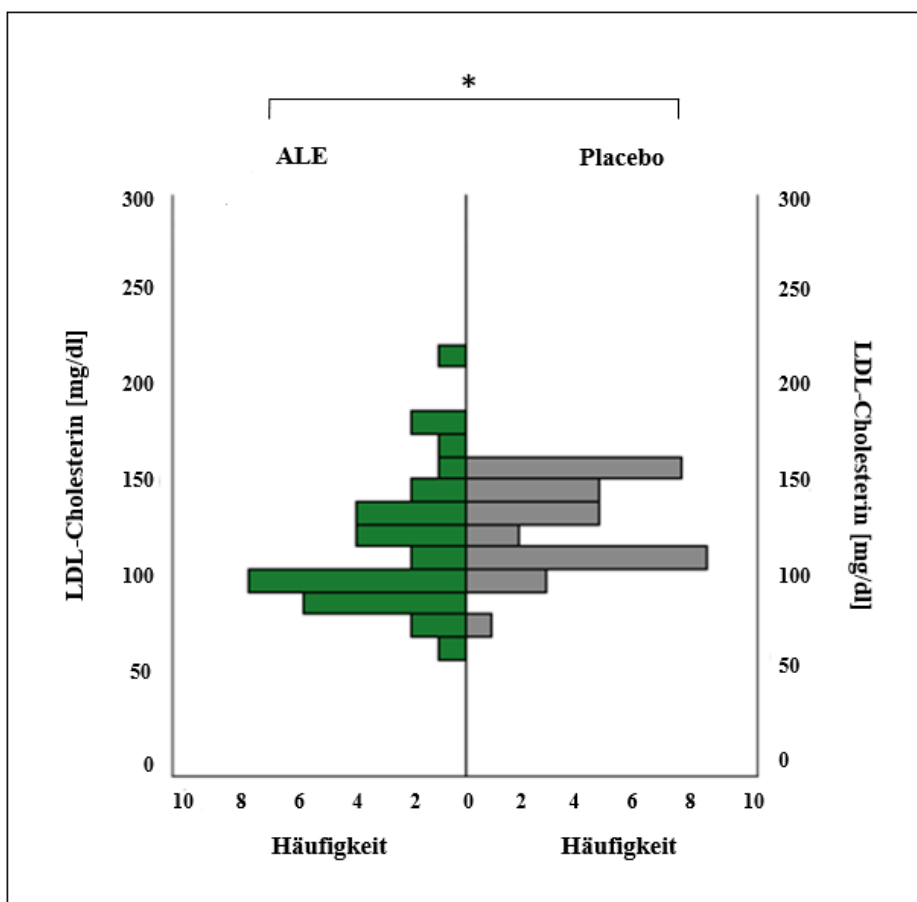


Abbildung 18: Verteilung und Häufigkeit der LDL-Cholesterin-Werte [mg/dl] der weiblichen Studienpatientinnen an TP0 in der Kontrollgruppe (graue Balken, $n = 12$) und in der Artischockengruppe (grüne Balken, $n = 12$). * $p < .05$ vs. Placebo.

Die Artischockengruppe zeigte statistisch höhere absolute Serumtransaminasenwerte im Vergleich zu den Kontrollen an TP2 (ALAT: $50,16 \pm 3,53$ U/l vs. $41,33 \pm 5,54$ U/l; ASAT: $34,84 \pm 2,29$ U/l vs. $28,33 \pm 2,10$ U/l, $p < .05$). Darüber hinaus wurden bei TP2 in der Artischockengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger erhöhte Transaminasenwerte festgestellt (ALAT: $p = .045$; ASAT: $p = .062$) (s. Abb. 19).

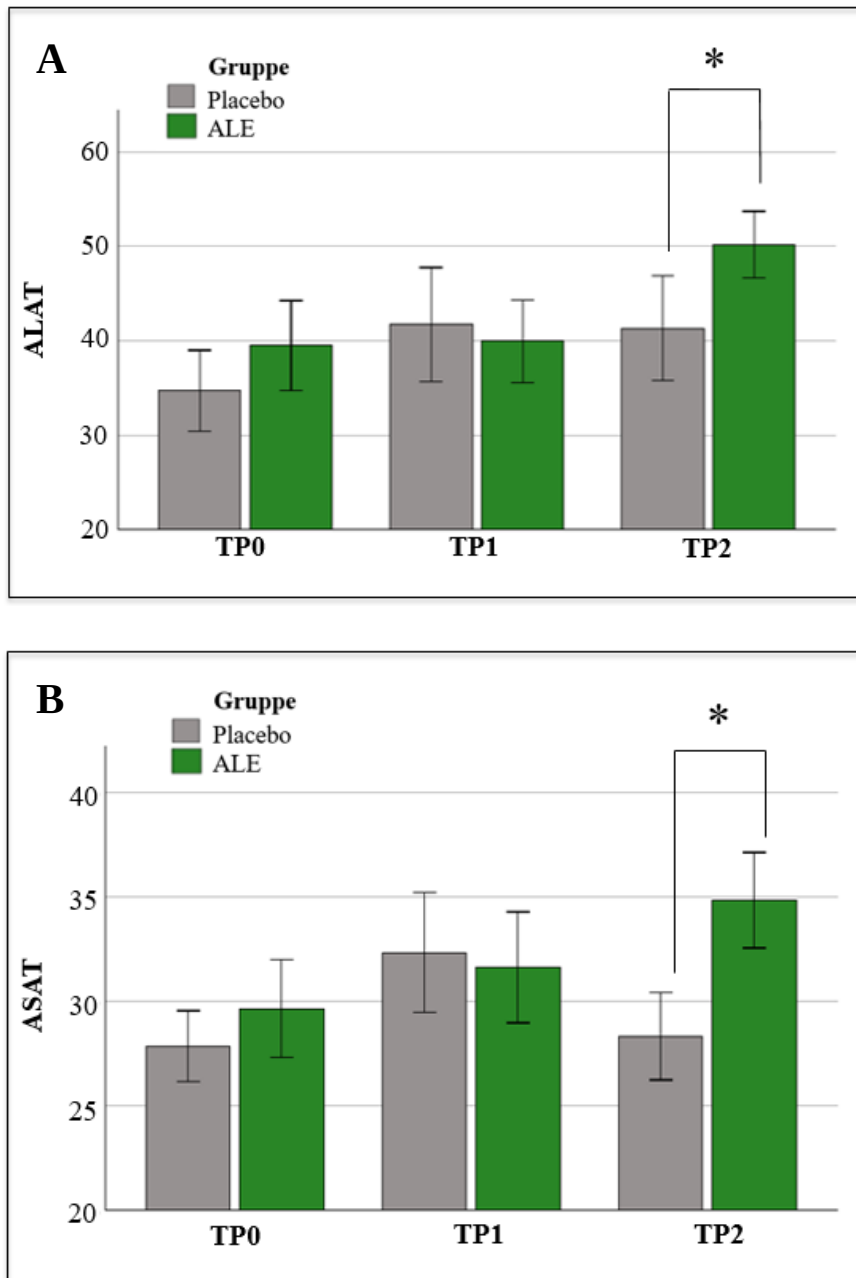


Abbildung 19: Verlauf der Laborwerte für ALAT (A) und ASAT (B) [U/l] an TP0, TP1 und TP2 in der Kontroll- (graue Balken, $n = 20$) und Artischockengruppe (grüne Balken, $n = 20$). Mittelwert $\pm$ SEM, * $p < .05$ vs. Placebo.

Bei der vergleichenden Analyse der außerhalb des Normbereichs liegenden Laborparametern beider Gruppen fand sich nach der Behandlung mit ALE bei TP1 eine Verringerung des erhöhten Gesamtcholesterinspiegels ($p = 0.02$) und bei der Untersuchung über alle Messzeitpunkte hinweg einen Rückgang erhöhter Werte für C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) innerhalb der ALE-Gruppe ($p = .019$ bzw. $p = .046$) (s. Abb. 20).

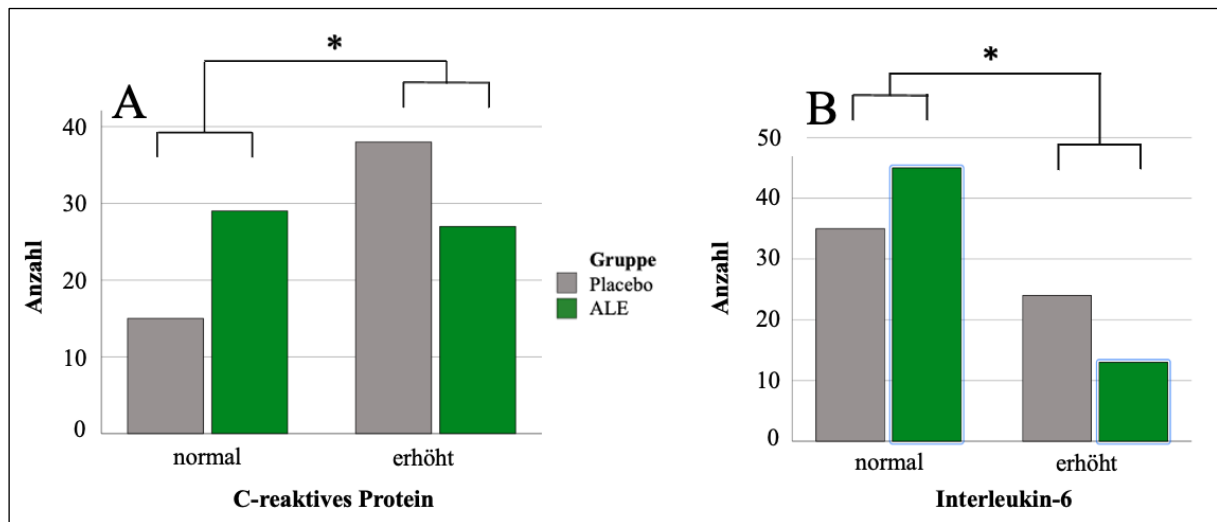


Abbildung 20: Anzahl der CRP- (A) und IL-6- (B) Werte im Normalbereich und erhöhten Bereich verglichen zwischen der Kontroll- (graue Balken) und Artischockengruppe (grüne Balken) über alle Messzeitpunkte hinweg. * $p = .019$ (A), $p = .046$ (B).

5.3.2 Verlauf der Körperzusammensetzung

Die Ergebnisse der BIA-Daten zeigen eine Verbesserung der Körperzusammensetzung nach der Behandlung mit ALE im Vergleich zur Placebogruppe hin (Tabelle 15).

	Artischocke	Placebo	p-Wert
Gewicht [kg]	-1,14 ± 0,53	-1,58 ± 0,82	.938
BMI [kg/m²]	-0,36 ± 0,18	-0,54 ± 0,28	.864
Fettmasse [kg]	-0,69 ± 0,43	1,30 ± 0,42	.005
Fettmasse [%]	-0,06 ± 0,23	1,31 ± 0,44	.022
Fettmasse-Index [kg/m²]	-0,22 ± 0,14	0,44 ± 0,14	.004
Fettfreie Masse [kg]	-0,45 ± 0,41	-2,88 ± 1,10	.059
Fettfreie Masse [%]	-0,11 ± 0,28	-1,31 ± 0,44	.055
Fettfreie-Masse-Index [kg/m²]	-0,14 ± 0,14	-0,97 ± 0,37	.051
Gesamte Skelettmuskulatur [kg]	-0,31 ± 0,19	-1,19 ± 0,59	.323
Skelettmuskulatur Torso [kg]	-0,18 ± 0,13	-0,23 ± 0,15	.839
Skelettmuskulatur linker Arm [kg]	-0,02 ± 0,02	-0,11 ± 0,03	.034
Skelettmuskulatur rechter Arm [kg]	-0,04 ± 0,02	-0,08 ± 0,04	.791
Skelettmuskulatur linkes Bein [kg]	-0,10 ± 0,07	-0,39 ± 0,22	.355
Skelettmuskulatur rechtes Bein [kg]	0,02 ± 0,09	-0,38 ± 0,22	.239
Gesamtkörperwasser [l]	-0,43 ± 0,30	-2,05 ± 0,83	.126
Gesamtkörperwasser [%]	-0,02 ± 0,17	-0,93 ± 0,34	.034
Extrazelluläres Wasser [l]	-0,27 ± 0,17	-1,13 ± 0,41	.091
Extrazelluläres Wasser [%]	-0,07 ± 0,09	-0,56 ± 0,19	.059
ECW/TBW [%]	-0,15 ± 0,12	-0,37 ± 0,21	.443
Resistanz [Ohm]	8,47 ± 5,09	22,87 ± 7,92	.239
Reaktanz [Ohm]	1,67 ± 0,78	3,76 ± 1,35	.481
Phasenwinkel [°]	0,12 ± 0,05	0,21 ± 0,08	.743
Viszeralfett [l]	-0,17 ± 0,24	0,08 ± 0,23	.613
Gesamtenergieverbrauch [kcal/d]	-228,12 ± 164,18	144,64 ± 156,10	.503
Ruheenergieverbrauch[kcal/d]	-13,56 ± 6,38	-19,94 ± 9,88	.938

Tabelle 15: Vergleich der Veränderungen der BIA-Daten (Δ TP1,0) zwischen den Studiengruppen. Die Daten werden präsentiert als Mittelwert ± SEM.

Auch wenn sich die Gewichtsveränderungen zwischen den Gruppen als nicht signifikant erwies, gab es nach TP1 signifikante Verbesserungen in der ALE-Gruppe in Bezug auf die Fettmasse ($-0,06 \pm 0,23$ kg vs. $1,30 \pm 0,42$ kg, $p = .005$), die prozentuale Fettmasse ($-0,06 \pm 0,23$ % vs. $1,31 \pm 0,44$ %, $p = .022$) und auf den Fettmasse-Index ($-0,22 \pm 0,14$ kg/m² vs. $0,44 \pm 0,14$ kg/m², $p = .004$).

Das Viszeralfett, welches als kardiometabolischer Risikofaktor gilt und stark mit dem Vorhandensein einer MAFLD korreliert, zeigte zwischen den Gruppen jedoch keine signifikante Veränderung.

5.3.3 Fatty Liver Index (FLI)

Der Maximalwert des Fatty Liver Index (FLI) bemisst 100. Der initial gemessene FLI an TP0 erstreckte sich von 95-100 ($99,29 \pm 1,24$) ($99,27 \pm 1,25$ vs. $99,37 \pm 1,15$, $p = .503$). Die meisten der Studienpatienten hatten bereits zu Beginn der Studie (TP0) den Maximalwert von 100 erreicht, weshalb es häufig auch bei Verbesserung anderer Leberparameter keine Verbesserung im FLI gab.

6 Diskussion

Die hepatoprotektive Wirkung von Artischockenblättereextrakt wurde erstmals 1966 und 1968 in einem Rattenmodell von Maros et al. beschrieben [74,75]. Dieser Befund wurde durch spätere Untersuchungen bestätigt, die die lipidsenkende Wirksamkeit von ALE weiter verdeutlichten [3,118]. Eine kontrollierte Doppelblindstudie von Kirchhoff et al. (1994) zeigte daraufhin, dass die Konzentration der Gallenbestandteile ansteigt und die Cholerese gefördert wird [61]. Im Jahr 1996 betonte Fintelmann die positive Wirkung von ALE auf den Leberstoffwechsel und stellte insbesondere fest, dass der Extrakt neben seinen lipidsenkenden und antioxidativen Eigenschaften auch die Cholesterinbiosynthese hemmt und den Triglyceridspiegel im Serum deutlich senkt [39].

Panahi et al. zeigten darüber hinaus, dass Artischockenblättereextrakt einen positiven Effekt auf die MASLD bei einer Studienpopulation ohne Adipositas hat und in der Lage ist, das Ausmaß der Steatose zu reduzieren, indem sie Echogenität als Kriterium durch qualitative Ultraschallbefunde heranzogen. In ihrer Arbeit aus dem Jahr 2018 zeigten sie außerdem, dass durch eine achtwöchige ALE-Einnahme, nicht nur die Serumtransaminasen reduziert werden, sondern auch der DeRitis-Quotient und der APRI sowie die Serumbilirubin-, LDL-, Non-HDL- und Triglyceridspiegel verbessert werden [86]. In einer Meta-Analyse von Amini et al. (2022) wurden die verfügbaren RCT's zur Wirkung der Artischockensupplementierung auf die Leberenzyme analysiert und insgesamt sieben Studien einbezogen. Zusammenfassend zeigte diese Meta-Analyse, dass eine ALE-Einnahme die ALAT- und ASAT-Werte senkt. Der durchschnittliche BMI lag in diesen Studien zwischen 24,5 – 30 kg/m² [8].

Angesichts der deutlichen Zunahme von Adipositas und MASLD mit mittlerweile epidemischen Ausmaßen wurden in der vorliegenden SteatoChoke-Studie die Auswirkungen eines Artischockenblättereextraktes auf Patienten mit Adipositas (Grad III) untersucht, die sich einer bariatrisch-metabolischen Operation unterzogen. Ziel war es die Steatose zu reduzieren, was nicht nur die Durchführung der metabolischen Operation erleichtern, sondern auch das allgemeine Risikoprofil der Patienten verbessern würde.

Die Studie zeigt, dass ALE als leicht verfügbares Mittel in der Lage ist, den Grad der Steatose sowie das damit verbundene Lebervolumen, gemessen mithilfe der quantitativen FibroScan®-Diagnostik und Lebersonographie, bei präbariatrischen Patienten zu reduzieren. Positive Effekte wurden bereits nach einer dreiwöchigen Einnahme von ALE beobachtet.

6.1 Dosierung und Verträglichkeit des Prüfpräparates

Da das Zulassungsverfahren unter dem Arzneimittelgesetz sehr aufwändig und kostspielig ist, haben wir uns für ein Nahrungsergänzungsmittel als Prüfpräparat entschieden, um erste Hinweise auf einen Effekt des ALE auf die MASLD zu erhalten, auf denen in weiteren Studien aufgebaut werden kann. Es wurde ein Nahrungsergänzungsmittel ausgewählt, welches aus reinem Artischockenblättereextrakt ohne weitere Zusätze besteht. Wir verwendeten als Prüfpräparat „Artischocke Bio Extrakt – mit 2,5% Cynarin, Vegarvero® Organic“ (Vanatari International GmbH, Berlin, Deutschland).

Der Hersteller empfiehlt eine Dosis von 1.300 mg/d. In einigen Studien wurde eine über die Empfehlung hinaus höhere Dosierung über einen längeren Zeitraum mit guter Verträglichkeit verabreicht [34,39,52,55,91]. Holtmann et al. (2004) therapierten die funktionelle Dyspepsie mit einer täglichen Gabe von 1.920 mg Hepar-SL® (6 x 320 mg Kapsel/d) [52], Englisch et al. (2000) moderate bis schwere Hyperlipoproteinämie mit 1.800 mg/d Valverde® (4x 450 mg Tabletten/d) [34], jeweils über einen sechswöchigen Zeitraum ohne Nebenwirkungen. Huber et al. (2009) erhöhten die tägliche Dosis sogar auf 3.200 mg (10 x 320 mg Kapseln) und untersuchten diese zwölf Wochen lang an Hepatitis-C-Patienten [55]. Beide Studien zeigten eine sehr gute Verträglichkeit des Präparates. Auch bei NASH-Patienten traten bei 2.700 mg ALE pro Tag über einen Zeitraum von zwei Monaten keine unerwünschten Ereignisse auf [91]. Bei Fintelmans (1996) Untersuchung reagierten bei einer Prüfdosis von 1.920 mg/d 1,3% der 553 Probanden mit milden unerwünschten Wirkungen (Blähungen [n = 5], Schwäche [n = 1], Hungergefühl [n = 1]) [39]. Aufgrund der guten Verträglichkeitsbewertungen, der extrem niedrigen Toxizität (Letale Dosis: 50 > 2000 mg/kg in Wistar Ratten) und weil die hepatoprotektiven Effekte mit der Dosis steigen [101], wurde in den Studien auf eine höhere Dosis zurückgegriffen.

Da auch in der vorliegenden Studie unter anderem eine Leberschutzwirkung beabsichtigt wurde, die Studienpatienten zum Teil ein verdoppeltes Durchschnittsgewicht aufweisen und sich Nahrungsergänzungsmittel durch eine geringere pharmakologische Wirkung (DEV) auszeichnen, konnte die Dosierung unbedenklich verdoppelt werden. Zudem kann die Enzymaktivität infolge des Übergewichts verändert sein [17]. Die Dosierung wurde auf vier Kapseln pro Tag festgesetzt (2.600 mg/d).

Auch in unserem klinischen Versuch wurde das ALE als gut verträglich eingestuft. Es reagierten drei Pat mit leichtem Durchfall, welcher keiner Behandlung bedurfte und sich bereits beim zweiten Messzeitpunkt (TP2) normalisiert hatte.

6.2 Einfluss auf den Grad der Steatose in Bezug auf Lebergröße und -steifigkeit

Bei der sonographischen Untersuchung der Unterschiede im Leberparenchyddurchmesser zwischen den Zeitpunkten TP0 und TP1 war der Unterschied zwischen der Kontroll- und der Artischockengruppe hochsignifikant ($\Delta TP1,0$ rechte Leber = $-12,26 \pm 2,36$ mm vs. $3,35 \pm 3,10$ mm, $p < .001$; $\Delta TP1,0$ linke Leber = $-8,49 \pm 1,99$ mm vs. $0,63 \pm 1,64$ mm, $p = .002$). Die bloße Einnahme von ALE führte ohne weitere diätetische Maßnahmen bereits zu einer Verringerung des Lebervolumens, während die Crash-Diät weder die Steatose noch das Lebervolumen signifikant reduzieren konnte.

Aufgrund der ebenfalls nachgewiesenen signifikanten Reduzierung der CAP-Werte innerhalb der Verumgruppe ($\Delta TP2,0$ $315,11 \pm 8,76$ dB/m vs. $363,0 \pm 9,48$ dB/m, $p < .001$), könnten diese Befunde als eine Verringerung des Lebervolumens aufgrund der Abnahme der Steatose interpretiert werden. Es konnte beobachtet werden, dass selbst innerhalb der Artischockengruppe der durchschnittliche CAP-Wert während des gesamten Untersuchungszeitraums über 280 dB/m blieb, was einer Steatose dritten Grades entspricht. Da ein weiterer Rückgang der durchschnittlichen CAP-Werte um TP2 innerhalb der Artischockengruppe und eine Stagnation innerhalb der Kontrollgruppe beobachtet wurden, könnte eine längere Einnahme von ALE möglicherweise den Grad der Steatose weiter senken.

Diese Ergebnisse sind kongruent zu den Beobachtungen von Panahi et al. [86] und Kalvandi et al. [59]. Beide konnten mittels sonographischer Untersuchungen zeigen, dass ALE den Grad der Steatose und das Lebervolumen reduzieren kann. Ein Unterschied zu diesen Studien ist, dass die vorgestellte SteatoChoke-Studie dies auch für Patienten mit drittgradiger Adipositas zeigte. Weitere Unterschiede sind, dass bereits nach nur dreiwöchiger ALE-Einnahme Verbesserungen des Steatosegrades beobachtet wurden und dass zusätzlich zu qualitativen Methoden auch die quantitative CAP-Messung zur Bestimmung der vorliegenden Steatose eingesetzt wurde. Die vorliegende Arbeit ist nach unserem Wissen die erste Studie, die die Wirkung eines Artischockenblätterextraktes auf die MASLD mittels transientser Elastographie untersuchte, sodass hier bislang keine Vergleichsdaten vorliegen und weiterer Forschungsbedarf besteht.

6.3 Einfluss auf die laborchemischen Parameter

Im Gegensatz zu den Erkenntnissen von Panahi et al. [86] konnten wir weder signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen hinsichtlich des DeRitis-Quotienten, des APRI-Verhältnisses und der Triglyceride feststellen, noch konnte eine Verringerung der Serumtransaminasespiegel in der ALE-Gruppe festgestellt werden. Stattdessen wurde im Kontrast zu dieser Studie und der Meta-Analyse von Amini et al. [8] ein signifikanter Anstieg der Transaminasen

in der Artischockengruppe beobachtet, sowohl beim Vergleich der absoluten Werte zwischen den Gruppen als auch in der Häufigkeit von Werten oberhalb der physiologischen Grenze. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten durch die Tatsache erklärt werden, dass die SteatoChoke-Studienpopulation ausschließlich aus Patienten mit drittgradiger Steatose und drittgradiger Adipositas bestand, während Panahi et al. Patienten mit einer Steatose ersten bis dritten Grades untersuchten und die bisherige Literatur zu diesem Thema Probanden ohne Adipositas einschloss.

Beim Abbau intrazellulärer Fettvakuolen als Voraussetzung für eine Reduzierung der Steatose werden diese bei der Beta-Oxidation zu Acetyl-Coenzym A als Fettsäuresubstrat abgebaut. Eine erhöhte Beta-Oxidation, insbesondere in Peroxisomen, führt zur Produktion von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und anderen reaktiven Sauerstoffspezies. Diese ROS verursachen Zellschäden, die auftreten, wenn die Konzentration von ROS die antioxidative Abwehrfähigkeit des Organismus übersteigt. Dieser Prozess ist ein bekannter Mechanismus, der zur Leberschädigung beiträgt [92].

Eine mögliche Erklärung für die erhöhten Transaminasen in der Verumgruppe könnte sein, dass in der Anfangsphase des Fettsäureabbaus in der Fettleber, insbesondere bei stark übergewichtigen Personen, die Beta-Oxidation mit Substraten überfordert ist und die antioxidative Kapazität vorübergehend überschritten werden könnte. Trotz der antioxidativen Wirkung der Artischockenblätter, welche in früheren Studien [77,78] gezeigt wurde, könnte es zu einem vorübergehenden Anstieg der Transaminasen als Ausdruck einer Zellschädigung kommen. Auch wenn der Anstieg der Serumtransaminasen nur gering ausfiel, war er im Vergleich zur Kontrollgruppe dennoch signifikant. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass die Leberschäden aufgrund der drittgradigen Steatose schwerwiegender sind und einer längeren Interventionszeit bedürfen. Huber et al. behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C mit 3.200 mg ALE über 12 Wochen. In seinen Untersuchungen gab es aufgrund der schweren Schäden an den Hepatozyten keine signifikanten Veränderungen von ALAT und ASAT im Vergleich zur Baseline trotz der hohen Dosierung und des längeren Interventionszeitraums [55]. Weitere Studien mit einer größeren Teilnehmerzahl und längerer Interventionszeit sind notwendig, um weitere Erkenntnisse über die zugrundeliegenden Pathomechanismen zu gewinnen.

Die in dieser Studie beobachteten Senkungen, sowohl des erhöhten Gesamtcholesterins als auch der LDL-Cholesterinfraktion bei den weiblichen Studienteilnehmern, untermauern die Ergebnisse früherer Untersuchungen an Patienten ohne Adipositas und bestätigen die bekannte lipidsenkende Wirkung von ALE auch bei Patienten mit Adipositas. Möglicherweise ist die Zahl der Studienteilnehmer zu gering, um auch bei männlichen Teilnehmern einen entsprechenden Effekt für das LDL-Cholesterin zu zeigen. Insofern sind weitere RCT's mit einer größeren Teilnehmerzahl wünschenswert. Im Gegensatz zur Arbeit von Panahi et al. [86], bei der nur ein Trend beobachtet wurde, zeigte die SteatoChoke-Studie eine signifikante Verringerung der alkalischen Phosphatase (AP) bei TP2 im Vergleich zu TP0 innerhalb der Artischockengruppe. Dies kann ein Ausdruck der hydrocholeretischen Wirkung von

ALE sein, ebenso wie die tatsächliche Steigerung der Sekretion aller Gallenbestandteile, die zuvor von Fintelmann [39] beschrieben wurde.

Besonders hervorzuheben ist, dass es in der Artischockengruppe über die Messzeitpunkte hinweg insgesamt eine geringere Anzahl erhöhter CRP- und IL-6-Werte gab. Dies könnte ein Ausdruck einer gemilderten chronischen Entzündung („silent inflammation“) und eine direkte Folge der Verringerung der Steatose sein. Dieses Ergebnis könnte aber auch auf die antioxidative und antiinflammatorische Wirkung von ALE zurückgeführt werden, wodurch die Chemotaxis für Entzündungszellen reduziert wird. In mehreren In-vitro- und tierexperimentellen Versuchen wurde das antioxidative und antiinflammatorische Potential von ALE untersucht [13,50,77,78], es gibt jedoch nur wenige Humanstudien in diesem Zusammenhang. Musolino et al. beobachteten erste entzündungshemmende Wirkungen von ALE. Sie untersuchten ein ALE auf Serummarker für oxidativen Stress und Entzündung (Superoxiddismutase, Glutathion-Peroxidase, Malondialdehyd und Tumornekrosefaktor- α) alleine und in Kombination mit Bergamotte. Die Effekte wurden durch die synergistische Kombination mit Bergamotte verstärkt [83].

6.4 Einfluss auf die Körperzusammensetzung

Im Einklang mit den morphologischen Veränderungen der Leber im Hinblick auf eine Volumenverringerng sowie Veränderungen im Serumlipidprofil in der Artischockengruppe wurde während der Messungen der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) eine Veränderung der Körperzusammensetzung beobachtet. Besonders hervorzuheben sind hier die positiven Veränderungen der Fettmasse und der fettfreien Masse, die TP1 in der Artischockengruppe zeigte. „Anti-adipöse“ Wirkungen von ALE wurden bereits in Tierversuchen nachgewiesen [14,72]. Offenbar beschränken sich die beschriebenen Wirkungen von ALE nicht nur auf die Leber, sondern wirken systemisch und beeinflussen dadurch auch die Körperzusammensetzung. Vereinfacht ausgedrückt scheint es, dass die Leber nach der Reduzierung der Steatose wieder eine erhöhte Fähigkeit zur Metabolisierung von Fettsäuren und Cholesterin aus der Peripherie erlangt, was sich letztendlich positiv auf die Körperzusammensetzung auswirkt.

6.5 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend legen die Ergebnisse der SteatoChoke-Studie nahe, dass Artischockenblätterextrakt, als leicht verfügbares Mittel, zur Verringerung der Lebersteatose und des damit verbundenen Lebervolumens sowie zur Verbesserung der Körperzusammensetzung, des Lipidprofils und chronischer Entzündungen bei präbariatrischen Patienten beitragen kann. Positive

Effekte wurden bereits nach einer dreiwöchigen Einnahme beobachtet. Angesichts der Komplexität der Behandlung adipöser Patienten mit MASLD/MASH könnte die Integration von Artischockenblättereextrakt in den präoperativen Präkonditionierungsprozess eine neuartige, nicht-invasive Strategie zur Verbesserung der präoperativen Bedingungen und der Patientensicherheit bieten. Weitere Forschung ist erforderlich, um diese Erkenntnisse zu erweitern und Richtlinien für den Einsatz von Artischockenblättereextrakt in diesem klinischen Kontext festzulegen.

6.6 Stärken und Limitationen

Zu den Einschränkungen der SteatoChoke-Studie gehören das monozentrische Design, die relativ kleine Stichprobengröße von $n = 40$ und das Fehlen von Langzeit-Follow-Up-Daten zur Beurteilung der Dauerhaftigkeit der beobachteten Effekte. Obwohl die FibroScan®-Diagnostik wie die Sonographie quantitative Werte liefern, sind sie abhängig vom Untersucher und somit potentiell fehleranfällig. Um diese Fehlerquelle so weit wie möglich zu minimieren, wurden alle Messungen von einem Untersucher mit einer standardisierten Technik durchgeführt. Weiterhin sind die verfügbaren Humanstudien nur in einem gewissen Maße vergleichbar, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Die Herangehensweisen der Wissenschaftler unterscheiden sich häufig in der Größe der Stichprobe, der Indikation (Hypercholesterinämie, Diabetes, MASLD/MASH, Hepatitis C, Übergewicht, Hypertension), der Länge des Interventionszeitraumes (6 – 16 Wochen), der Dosierung des Prüfpräparates (50 mg – 3.3200 mg/d) und der Darreichungsform (Kapsel/Tablette, Tee, Saft). Zudem geben die Autoren der Studien nicht immer preis, falls gegen Placebo getestet wurde, welche Substanz als Placebo eingesetzt wurde.

Zukünftige Studien mit größeren, vielfältigeren Kohorten und erweiterten Nachbeobachtungen sind erforderlich, um die dargestellten Ergebnisse zu validieren und die möglichen Unterschiede in der Reaktion auf der Grundlage dieser Variablen zu untersuchen.

7 Literaturverzeichnis

1. Abels S & Eschmann K (2000) Antidyspeptische und cholesterinsenkende Wirkung von Artischockenextrakt. *Der Kassenarzt* 20:44–50
2. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P (2005) The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology* 129:113–121
3. Adzet T, Camarasa J, Laguna JC (1987) Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from *Cynara scolymus* against CCl₄ toxicity in isolated rat hepatocytes. *J Nat Prod* 50:612–617
4. Agarwal L, Aggarwal S, Shalimar, Yadav R, Dattagupta S, Garg H, Agarwal S (2021) Bariatric Surgery in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Impact Assessment Using Paired Liver Biopsy and Fibroscan. *Obes Surg* 31:617–626
5. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J (2005) The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet* 366:1059–1062
6. Aldoheyani T, Hassanain M, Al-Mulhim A, Al-Sabhan A, Al-Amro S, Bamehriz F, Al-Khalidi H (2017) The effects of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease. *Surg Endosc* 31:1142–1147
7. Ameer F, Scanduzzi L, Hasnain S, Kalbacher H, Zaidi N (2014) De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism* 63:895–902
8. Amini MR, Sheikhhossein F, Talebyan A, Bazshahi E, Djafari F, Hekmatdoost A (2022) Effects of Artichoke Supplementation on Liver Enzymes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Nutr Res* 11:228–239
9. Angulo P, Lindor KD (2002) Treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 16:797–810
10. Azzini E, Bugianesi R, Romano F, Venere DD, Miccadei S, Durazzo A, Foddai MS, Catasta G, Linsalata V, Maiani G (2007) Absorption and metabolism of bioactive molecules after oral consumption of cooked edible heads of *Cynara scolymus* L. (cultivar Violetto di Provenza) in human subjects: a pilot study. *Br J Nutr* 97:963–969
11. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C (2006) The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 6:33
12. Ben Salem M, Affes H, Ksouda K, Dhouibi R, Sahnoun Z, Hammami S, Zeghal KM (2015) Pharmacological Studies of Artichoke Leaf Extract and Their Health Benefits. *Plant Foods Hum Nutr Dordr Neth* 70:441–453
13. Ben Salem M, Ben Abdallah Kolsi R, Dhouibi R, Ksouda K, Charfi S, Yaich M, Hammami S, Sahnoun Z, Zeghal KM, Jamoussi K, Affes H (2017) Protective effects of *Cynara scolymus* leaves extract on metabolic disorders and oxidative stress in alloxan-diabetic rats. *BMC Complement Altern Med* 17:328

14. Ben Salem M, Ksouda K, Dhouibi R, Charfi S, Turki M, Hammami S, Ayedi F, Sahnoun Z, Zeghal KM, Affes H (2019) LC-MS/MS Analysis and Hepatoprotective Activity of Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Leaves Extract against High Fat Diet-Induced Obesity in Rats. *BioMed Res Int* 2019:4851279
15. Benjaminov O, Beglaibter N, Gindy L, Spivak H, Singer P, Wienberg M, Stark A, Rubin M (2007) The effect of a low-carbohydrate diet on the nonalcoholic fatty liver in morbidly obese patients before bariatric surgery. *Surg Endosc* 21:1423–1427
16. Beymer C (2003) Prevalence and Predictors of Asymptomatic Liver Disease in Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery. *Arch Surg* 138:1240
17. Brill MJE, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CAJ (2012) Impact of Obesity on Drug Metabolism and Elimination in Adults and Children. *Clin Pharmacokinet* 51:277–304
18. Brody F, Vaziri K, Garey C, Shah R, LeBrun C, Takurukura F, Hill M (2011) Preoperative liver reduction utilizing a novel nutritional supplement. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 21:491–495
19. Brown JE, Rice-Evans CA (1998) Luteolin-rich artichoke extract protects low density lipoprotein from oxidation In vitro. *Free Radic Res* 29:247–255
20. Busetto L, Tregnaghi A, Marchi F de, Segato G, Foletto M, Sergi G, Favretti F, Lise M, Enzi G (2002) Liver Volume and Visceral Obesity in Women with Hepatic Steatosis Undergoing Gastric Banding. *Obes Res* 10:408–411
21. Carvalhana S, Leitão J, Alves AC, Bourbon M, Cortez-Pinto H (2014) How good is controlled attenuation parameter and fatty liver index for assessing liver steatosis in general population: correlation with ultrasound. *Liver Int* 34:e111–e117
22. Caturano A, Acierno C, Nevola R, Pafundi PC, Galiero R, Rinaldi L, Salvatore T, Adinolfi LE, Sasso FC (2021) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Pathogenesis to Clinical Impact. *Processes* 9:135
23. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ (2018) The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 67:328–357
24. Chartrand DJ, Murphy-Després A, Alméras N, Lemieux I, Larose E, Després J-P (2022) Overweight, Obesity, and CVD Risk: a Focus on Visceral/Ectopic Fat. *Curr Atheroscler Rep* 24:185–195
25. Colles SL, Dixon JB, Marks P, Strauss BJ, O'Brien PE (2006) Preoperative weight loss with a very-low-energy diet: quantitation of changes in liver and abdominal fat by serial imaging. *Am J Clin Nutr* 84:304–311
26. Collins J, McCloskey C, Titchner R, Goodpaster B, Hoffman M, Hauser D, Wilson M, Eid G (2011) Preoperative weight loss in high-risk superobese bariatric patients: a computed tomography-based analysis. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatric Surg* 7:480–485

27. Cordeiro L, Campos JM, de Paula PS, Vilar L, Lopes E, de Arruda PCL, Ramos A, Ferraz Á (2013) Nonalcoholic steatohepatitis on preoperative period of gastric bypass: lack of correlation with degree of obesity. *Arq Bras Cir Dig ABCD Braz Arch Dig Surg* 26 Suppl 1:39–42
28. Cuthbertson DJ, Weickert MO, Lythgoe D, Sprung VS, Dobson R, Shoaiee-Moradie F, Umpleby M, Pfeiffer AFH, Thomas EL, Bell JD, Jones H, Kemp GJ (2014) External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using ¹H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals. *Eur J Endocrinol* 171:561–569
29. de Barros F, Fonseca ABM (2020) Bariatric surgery during the evolution of fatty liver—A randomized clinical trial comparing gastric bypass and sleeve gastrectomy based on transient elastography. *Clin Obes* 10:e12393
30. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (2018) S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolische Erkrankungen. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-0011_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02.pdf
31. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE (2001) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese. *Gastroenterology* 121:91–100
32. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ (2005) Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 115:1343–1351
33. Edholm D, Kullberg J, Haenni A, Anders Karlsson F, Ahlström A, Hedberg J, Ahlström H, Sundbom M (2011) Preoperative 4-Week Low-Calorie Diet Reduces Liver Volume and Intrahepatic Fat, and Facilitates Laparoscopic Gastric Bypass in Morbidly Obese. *Obes Surg* 21:345–350
34. Englisch W, Beckers C, Unkauf M, Ruepp M, Zinserling V (2000) Efficacy of Artichoke Dry Extract in Patients with Hyperlipoproteinemia. *Arzneimittelforschung* 50:260–265
35. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day CP, Eguchi Y, Geier A, Kondili LA, Kroy DC, Lazarus JV, Loomba R, Manns MP, Marchesini G, Nakajima A, Negro F, Petta S, Ratziu V, Romero-Gomez M, Sanyal A, Schattenberg JM, Tacke F, Tanaka J, Trautwein C, Wei L, Zeuzem S, Razavi H (2018) Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 69:896–904
36. European Medicines Agency (2018) European Union herbal monograph on *Cynara cardunculus* L. (syn. *Cynara scolymus* L.), folium. EMA/HMPC
37. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S (2010) Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 51:679–689

38. Fallah Huseini H, Kianbakht S, Heshmat R (2012) *Cynara scolymus* L. in Treatment of Hypercholesterolemic Type 2 Diabetic Patients: a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Med Plants* 11:58–65
39. Fintelmann V (1996) Klinische Bedeutung der lipidsenkenden und antioxidativen Wirkung von *Cynara scolymus* (Artischocke). In: Loew D, Rietbrock N (eds) *Phytopharm II*. Steinkopff, Heidelberg, pp 145–59
40. Fris RJ (2004) Preoperative Low Energy Diet Diminishes Liver Size. *Obes Surg* 14:1165–1170
41. Garg H, Aggarwal S, Shalimar O, Yadav R, Datta Gupta S, Agarwal L, Agarwal S (2018) Utility of transient elastography (fibroscan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg* 14:81–91
42. Gebhardt R, Fischer S (1995) Enhanced sensitivity of perfused primary rat hepatocytes to mitogens and growth modulation by carcinogens. *Toxicol In Vitro* 9:445–451
43. Gebhardt R (1997) Antioxidative and Protective Properties of Extracts from Leaves of the Artichoke (*Cynara scolymus* L.) against Hydroperoxide-Induced Oxidative Stress in Cultured Rat Hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 144:279–286
44. Gebhardt R (1998) Inhibition of Cholesterol Biosynthesis in Primary Cultured Rat Hepatocytes by Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Extracts. *J Pharmacol Exp Ther* 286:1122–1128
45. Gebhardt R (2001) Anticholestatic activity of flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) and of their metabolites. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 7 Suppl 1:316–320
46. González-Pérez J, Sánchez-Leenheer S, Delgado AR, González-Vargas L, Díaz-Zamudio M, Montejó G, Criales S, Williams N, Pantoja JP, Sierra M, Velázquez-Fernández D, Herrera MF (2013) Clinical impact of a 6-week preoperative very low calorie diet on body weight and liver size in morbidly obese patients. *Obes Surg* 23:1624–1631
47. Goossens N, Hoshida Y, Song WM, Jung M, Morel P, Nakagawa S, Zhang B, Frossard J-L, Spahr L, Friedman SL, Negro F, Rubbia-Brandt L, Giostra E (2016) Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Increased Mortality in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 14:1619–1628
48. Guo Z, Liu X-M, Zhang Q-X, Tian F-W, Zhang H, Zhang H-P, Chen W (2012) Effects of inulin on the plasma lipid profile of normolipidemic and hyperlipidemic subjects: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Lipidol* 7:215–222
49. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA (2009) Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatol Baltim Md* 49:80–86
50. Heidarian E, Rafieian-Kopaei M (2013) Protective effect of artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract against lead toxicity in rat. *Pharm Biol* 51:1104–1109

51. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM (2011) Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 54:1082–1090
52. Holtmann G, Adam B, Haag S, Collet W, Grünewald E, Windeck T (2003) Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 18:1099–1105
53. Honermeier VB, Göttmann S, Bender L, Matthes C (2001) Die Artischocke als Arzneimittel. 8
54. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, Tiniakos D, Hollingsworth KG, Taylor R, Day CP, McPherson S, Anstee QM, Trenell MI (2017) Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 15:96-102.e3
55. Huber R, Müller M, Naumann J, Schenk T, Lüdtker R (2009) Artichoke leave extract for chronic hepatitis C - a pilot study. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm* 16:801–804
56. Hussein O, Grosowski M, Schlesinger S, Szvalb S, Assy N (2007) Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Dig Dis Sci* 52:2512–2519
57. Jiménez-Escrig A, Dragsted LO, Daneshvar B, Pulido R, Saura-Calixto F (2003) In vitro antioxidant activities of edible artichoke (*Cynara scolymus* L.) and effect on biomarkers of antioxidants in rats. *J Agric Food Chem* 51:5540–5545
58. Joish UK, Abhishek S, Gund S (2022) “The Plane of Y0”: Evaluating Reliability of a Novel Method of Measuring the Liver With Sonography Using Internal References. *J Diagn Med Sonogr* 38:540–547
59. Kalvandi R, Rajabi M, Kahramfar Z, Chaleh Cheleh T (2020) Investigation of the Effect of Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) on Characteristics of the Fatty Liver. *Complement Med J* 10:134–147
60. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan J-G, Mi Y-Q, de Lédinghen V, Kumar M, Lupsor-Platon M, Han K-H, Cardoso AC, Ferraioli G, Chan W-K, Wong VW-S, Myers RP, Chayama K, Friedrich-Rust M, Beaugrand M, Shen F, Hiriart J-B, Sarin SK, Badea R, Jung KS, Marcellin P, Filice C, Mahadeva S, Wong GL-H, Crotty P, Masaki K, Bojunga J, Bedossa P, Keim V, Wiegand J (2017) Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatology* 66:1022–1030
61. Kirchhoff R, Beckers CH, Kirchhoff GM, Trinczek-Gärtner H, Petrowicz O, Reimann HJ (1994) Increase in choleresis by means of artichoke extract. *Phytomedicine* 1:107–115
62. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan MS, Patterson BW, Klein S (2009) Dietary Fat and Carbohydrates Differentially Alter Insulin Sensitivity During Caloric Restriction. *Gastroenterology* 136:1552–1560
63. Koehler EM, Schouten JNL, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HLA (2013) External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a

- population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 11:1201–1204
64. Kraft K (1997) Artichoke leaf extract — Recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver and gastrointestinal tracts. *Phytomedicine* 4:369–378
 65. Lee M, Kim D, Park SJ, Kim KS, Park GD, Kim O-K, Lee J (2021) Artichoke Extract Directly Suppresses Inflammation and Apoptosis in Hepatocytes During the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Med Food* 24:1058–1067
 66. Lewis MC, Phillips ML, Slavotinek JP, Kow L, Thompson CH, Toouli J (2006) Change in liver size and fat content after treatment with Optifast very low calorie diet. *Obes Surg* 16:697–701
 67. Lingvay I, Raskin P, Szczepaniak LS (2007) Effect of insulin-metformin combination on hepatic steatosis in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 21:137–142
 68. Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G (2016) Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism* 65:1136–1150
 69. Losekann A, Weston AC, Carli LA de, Espindola MB, Pioner SR, Coral GP (2013) Nonalcoholic fatty liver disease in severe obese patients, subjected to bariatric surgery. *Arq Gastroenterol* 50:285–289
 70. Lupattelli G, Marchesi S, Lombardini R, Roscini AR, Trinca F, Gemelli F, Vaudo G, Mannarino E (2004) Artichoke juice improves endothelial function in hyperlipemia. *Life Sci* 76:775–782
 71. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H (2006) Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 45:600–606
 72. Mahboubi M (2018) *Cynara scolymus* (artichoke) and its efficacy in management of obesity. *Bull Fac Pharm Cairo Univ* 56:115–120
 73. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N (2001) Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet Lond Engl* 358:893–894
 74. Maros T, Rácz G, Katonai B, Kovács VV (1966) [Effects of *Cynara Scolymus* extracts on the regeneration of rat liver. 1]. *Arzneimittelforschung* 16:127–129
 75. Maros T, Seres-Sturm L, Rácz G, Rettegi C, Kovács VV, Hints M (1968) [Effect of *Cynara scolymus*-extracts on the regeneration of rat liver. 2]. *Arzneimittelforschung* 18:884–886
 76. Mathew AM, Deng Z, Nelson CJ, Mayberry TG, Bai Q, Lequio M, Fajardo E, Xiao H, Wakefield MR, Fang Y (2023) Artichoke as a melanoma growth inhibitor. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 40:262
 77. Mehmetçik G, Özdemirler G, Koçak-Toker N, Çevikbaş U, Uysal M (2008) Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced liver injury and oxidative stress. *Exp Toxicol Pathol* 60:475–480

78. Miccadei S, Di Venere D, Cardinali A, Romano F, Durazzo A, Foddai MS, Fraioli R, Mobarhan S, Maiani G (2008) Antioxidative and apoptotic properties of polyphenolic extracts from edible part of artichoke (*Cynara scolymus* L.) on cultured rat hepatocytes and on human hepatoma cells. *Nutr Cancer* 60:276–283
79. 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
80. Mohamed S, Ahmed H, Farrag AR, Abdel-Azim N, Shahat A (2013) *Cynara scolymus* for relieving on nonalcoholic steatohepatitis induced in rats. *Int J Pharm Pharm Sci* 5:57–66
81. Moradi S, Shokri-Mashhadi N, Saraf-Bank S, Mohammadi H, Zobeiri M, Clark CCT, Rouhani MH (2021) The effects of *Cynara scolymus* L. supplementation on liver enzymes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* n/a:e14726
82. Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Dayyeh BKA, Hurt RT (2020) Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract* 35:72–84
83. Musolino V, Gliozzi M, Bombardelli E, Nucera S, Carresi C, Maiuolo J, Mollace R, Paone S, Bosco F, Scarano F, Scicchitano M, Macrì R, Ruga S, Zito MC, Palma E, Gratteri S, Ragusa M, Volterrani M, Fini M, Mollace V (2020) The synergistic effect of *Citrus bergamia* and *Cynara cardunculus* extracts on vascular inflammation and oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. *J Tradit Complement Med* 10:268–274
84. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, Duarte-Rojo A, Wong D, Crotty P, Elkashab M (2012) Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 32:902–910
85. Ooi GJ, Burton PR, Bayliss J, Raajendiran A, Earnest A, Laurie C, Kemp WW, McLean CA, Roberts SK, Watt MJ, Brown WA (2019) Effect of Body Mass Index, Metabolic Health and Adipose Tissue Inflammation on the Severity of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Bariatric Surgical Patients: a Prospective Study. *Obes Surg* 29:99–108
86. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Atkin SL, Butler AE, Jafari R, Badeli R, Sahebkar A (2018) Efficacy of artichoke leaf extract in non-alcoholic fatty liver disease: A pilot double-blind randomized controlled trial. *Phytother Res* 32:1382–1387
87. Plauth M, Bechmann L, Grajecki D, Gundling F, Kramer L, Kremer AE, Rau M, Schneider A, Tacke F, van Thiel I (2024) S2k-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 1) - Leber der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V. AWMF-Regist 073/024:
88. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS (2019) Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism* 92:82–97
89. Porro C, Benameur T, Cianciulli A, Vacca M, Chiarini M, De Angelis M, Panaro MA (2024) Functional and Therapeutic Potential of *Cynara scolymus* in Health Benefits. *Nutrients* 16:872

90. Puigvehí M, Broquetas T, Coll S, Garcia-Retortillo M, Cañete N, Fernández R, Gimeno J, Sanchez J, Bory F, Pedro-Botet J, Solà R, Carrión JA (2017) Impact of anthropometric features on the applicability and accuracy of FibroScan® (M and XL) in overweight/obese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 32:1746–1753
91. Rangboo V, Noroozi M, Zavoshy R, Rezadoost SA, Mohammadpoorasl A (2016) The Effect of Artichoke Leaf Extract on Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase in the Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Hepatol* 2016:4030476
92. Reddy JK (2001) Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. III. Peroxisomal beta-oxidation, PPAR alpha, and steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281:G1333-1339
93. Reha JL, Lee S, Hofmann LJ (2014) Prevalence and predictors of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing bariatric surgery: a Department of Defense experience. *Am Surg* 80:595–599
94. Rezazadeh K, Rahmati-Yamchi M, Mohammadnejad L, Ebrahimi-Mameghani M, Delazar A (2018) Effects of artichoke leaf extract supplementation on metabolic parameters in women with metabolic syndrome: Influence of TCF7L2-rs7903146 and FTO-rs9939609 polymorphisms. *Phytother Res PTR* 32:84–93
95. Rhee E-J (2019) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: An Epidemiological Perspective. *Endocrinol Metab* 34:226–233
96. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, Arrese M, Bataller R, Beuers U, Boursier J, Bugianesi E, Byrne CD, Narro GEC, Chowdhury A, Cortez-Pinto H, Cryer DR, Cusi K, El-Kassas M, Klein S, Eskridge W, Fan J, Gawrieh S, Guy CD, Harrison SA, Kim SU, Koot BG, Korenjak M, Kowdley KV, Lacaille F, Loomba R, Mitchell-Thain R, Morgan TR, Powell EE, Roden M, Romero-Gómez M, Silva M, Singh SP, Sookoian SC, Spearman CW, Tiniakos D, Valenti L, Vos MB, Wong VW-S, Xanthakos S, Yilmaz Y, Younossi Z, Hobbs A, Villota-Rivas M, Newsome PN, NAFLD Nomenclature consensus group (2024) A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol* 29:101133
97. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, De Laffolie J, Demir M, Denzer UW, Geier A, Hofmann WP, Hudert C, Karlas T, Krawczyk M, Longerich T, Luedde T, Roden M, Schattenberg J, Sterneck M, Tannapfel A, Lorenz P, Tacke F, Collaborators: (2022) Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025. *Z Für Gastroenterol* 60:1346–1421
98. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, Denzer UW, Geier A, Hofmann WP, Hudert C, Karlas T, Krawczyk M, Longerich T, Lüdde T, Roden M, Schattenberg JM, Stemeck M, Tannapfel A, Lorenz P, Tacke F (2024) Amendment „Neue Nomenklatur zur MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatic Liver Disease; metabolische Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung)“ zur S2k-Leitlinie „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ (v.2.0 / April 2022) der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol*
99. Rondanelli M, Giacosa A, Opizzi A, Faliva MA, Sala P, Perna S, Riva A, Morazzoni P, Bombardelli E (2013) Beneficial effects of artichoke leaf extract supplementation on

- increasing HDL-cholesterol in subjects with primary mild hypercholesterolaemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* 64:7–15
100. Rondanelli M, Riva A, Petrangolini G, Allegrini P, Bernardinelli L, Fazio T, Peroni G, Gasparri C, Nichetti M, Faliva MA, Naso M, Perna S (2020) The Metabolic Effects of Cynara Supplementation in Overweight and Obese Class I Subjects with Newly Detected Impaired Fasting Glycemia: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 12:3298
 101. Saénz Rodríguez T, García Giménez D, de la Puerta Vázquez R (2002) Choleretic activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. *Phytomedicine* 9:687–693
 102. Santos HO, Bueno AA, Mota JF (2018) The effect of artichoke on lipid profile: A review of possible mechanisms of action. *Pharmacol Res* 137:170–178
 103. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, Wakabayashi G (2014) Bariatric surgery and non-alcoholic Fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol* 5:164
 104. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V (2010) Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 36:1825–1835
 105. Schattenberg JM (2020) Die nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung. *MMW - Fortschritte Med* 162:56–62
 106. Schwartz ML, Drew RL, Chazin-Caldie M (2004) Factors Determining Conversion from Laparoscopic to Open Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 14:1193–1197
 107. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S (2020) Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA* 323:1175–1183
 108. Shimoda H, Ninomiya K, Nishida N, Yoshino T, Morikawa T, Matsuda H, Yoshikawa M (2003) Anti-Hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.): structure requirement and mode of action. *Bioorg Med Chem Lett* 13:223–228
 109. Smith GI, Shankaran M, Yoshino M, Schweitzer GG, Chondronikola M, Beals JW, Okunade AL, Patterson BW, Nyangau E, Field T, Sirlin CB, Talukdar S, Hellerstein MK, Klein S (2020) Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 130:1453–1460
 110. Stratopoulos C, Papakonstantinou A, Terzis I, Spiliadi C, Dimitriades G, Komesidou V, Kitsanta P, Argyrakos T, Hadjiyannakis E (2005) Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastropasty for morbid obesity. *Obes Surg* 15:1154–1160
 111. Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T (2015) Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 21:3777–3785

112. Tang X, Wei R, Deng A, Lei T (2017) Protective Effects of Ethanolic Extracts from Artichoke, an Edible Herbal Medicine, against Acute Alcohol-Induced Liver Injury in Mice. *Nutrients* 9:
113. Tilg H, Adolph TE, Moschen AR (2021) Multiple Parallel Hits Hypothesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Revisited After a Decade. *Hepatology* 73:833–842
114. Valerio F, Bellis P, Lonigro S, Morelli L, Visconti A, Lavermicocca P (2006) In Vitro and In Vivo Survival and Transit Tolerance of Potentially Probiotic Strains Carried by Artichokes in the Gastrointestinal Tract. *Appl Environ Microbiol* 72:3042–5
115. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL (2013) Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging JMRI* 37:544–555
116. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM (2011) Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 34:274–285
117. Wang RT, Koretz RL, Yee HF (2003) Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* 115:554–559
118. Wojcicki J, Kadykow M (1974) The influence of cynarine on serum lipids in patients affected with diabetes mellitus. *Influ Cynarine Serum Lipids Patients Affect Diabetes Mellit*
119. Wu J, You J, Yerian L, Shiba A, Schauer PR, Sessler DI (2012) Prevalence of liver steatosis and fibrosis and the diagnostic accuracy of ultrasound in bariatric surgery patients. *Obes Surg* 22:240–247
120. Xian Y-X, Weng J-P, Xu F (2021) MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J Publ House Co Ltd* 134:8–19
121. Xu C, Markova M, Seebeck N, Loft A, Hornemann S, Gantert T, Kabisch S, Herz K, Loske J, Ost M, Coleman V, Klauschen F, Rosenthal A, Lange V, Machann J, Klaus S, Grune T, Herzig S, Pivovarov-Ramich O, Pfeiffer AFH (2020) High-protein diet more effectively reduces hepatic fat than low-protein diet despite lower autophagy and FGF21 levels. *Liver Int* 40:2982–2997
122. 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

8 Anhang

8.1 Übersicht der Studienteilnehmer in Verum- und Kontrollgruppe

ID	Geschlecht (f/m)	Geburtsjahr	BMI (kg/m ²) an TP0
001	f	1979	43,55
004	f	1961	43,83
005	f	1976	50,97
008	m	1968	49,89
009	m	1990	45,36
012	f	1985	46,97
013	f	1987	49,00
014	m	1972	45,25
019	f	1962	49,81
020	f	1991	43,84
021	f	1984	48,94
022	m	1986	51,44
023	f	1983	48,45
031	m	1980	52,49
032	m	1966	47,30
033	f	1991	42,37
035	m	1980	53,41
037	f	1982	60,61
038	f	1986	49,14
039	m	1978	52,53

Tabelle 16: Übersicht der Studienteilnehmer in der Verumgruppe (ALE).

ID	Geschlecht (f/m)	Geburtsjahr	BMI (kg/m ²) an TP0
002	f	1969	57,62
003	f	1980	55,67
006	m	1962	49,25
007	f	1967	53,54
010	m	1988	50,71
011	m	1994	66,07
015	m	1974	53,39
016	f	1963	50,16
017	f	1967	49,67
018	f	1990	46,92
024	m	1972	56,04
025	f	1996	53,07
026	f	1990	43,55
027	m	1982	51,53
028	f	1984	48,78
029	f	1966	44,15
030	m	1970	40,17
034	m	1969	49,50
036	f	1962	37,65
040	f	1988	49,66

Tabelle 17: Übersicht der Studienteilnehmer in der Kontrollgruppe.

8.2 Patienteninformation und Einwilligungserklärung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Chirurgisches Zentrum
Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie



Direktor: Prof. Dr. Matthias Glanemann

Patienteninformation

SteatoChoke – Studie

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, einfachblinde, monozentrische Interventionsstudie zur Untersuchung des Einflusses eines Artischockenblätter-Extraktes zur Therapie der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD).

Studienleiter

Prof. Dr. med. M. Glanemann

Prüfer/in: Evelyn Rakin & Dr. med. Sebastian Holländer

Registrierungs-Nr.: DRKS00024706

Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Allgemeine Chirurgie,
Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Kirrberger Str. 100, Geb. 57
66421 Homburg (Saar)
Tel. (+49) 6841/ 16 – 31018

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen. Bitte nehmen Sie sich einen Moment Zeit, um sich von uns über die benannte Studie informieren zu lassen. Ihnen wird genügend Bedenkzeit gelassen, um Ihrem Studienarzt Fragen bezüglich der Studie zu stellen, um anschließend über eine Teilnahme zu entscheiden.

Wenn Sie an der Studie teilnehmen möchten, bitten wir Sie, die angehängte Einwilligungserklärung zu unterschreiben, wodurch Sie bestätigen, dass Sie die vorgelegten Informationen vollständig verstanden und der Teilnahme an dieser Studie zugestimmt haben. Mit Ihrer Teilnahme an dieser Studie helfen Sie uns, wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen. Diese Studie wurde von der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes entwickelt, geplant und soll dort durchgeführt werden. Es sollen insgesamt 50 Personen daran teilnehmen. Entsprechend dem ärztlichen Berufsrecht erfolgte eine Beratung durch die Ethikkommission, der Ärztekammer des Saarlandes, die keine Bedenken gegen die Durchführung der Studie hat.

Hintergrund und Ziel der Studie

Sie wurden in unserer Klinik aufgenommen, um sich einer Magenverkleinerung (Bariatrische Chirurgie) aufgrund Ihrer Adipositaserkrankung zu unterziehen. Häufig ist die Adipositaserkrankung von einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und einem damit erhöhten Lebertumoren begleitet. Sie beginnt meist symptomlos, weshalb sie wahrscheinlich keine Beschwerden verspüren. Da die Leber über dem Magen lokalisiert ist, ist eine Reduktion des Lebertumorens unbedingt notwendig, damit der Operateur während der Operation an den Magen gelangen und freizugänglich daran arbeiten kann. Während der Operation wird die Leber von einem Instrumentarium angehoben. Ist die Leber zu groß und zu schwer, ist eine Operation dieser Art nicht

möglich und muss abgebrochen werden. Des Weiteren kann eine Leberverfettung ein zusätzlicher Limitationsfaktor zur gewünschten Gewichtsreduktion sein. Die Verminderung des Lebertumors erscheint somit sehr wichtig, um daraus resultierende Komplikationen zu verhindern und Ihre Lebensqualität zu verbessern. Dies gelingt unter anderem durch eine Gewichtsreduktion. In unserer Klinik ist es üblich in Begleitung unserer Ernährungsberatung drei Wochen vor der Operation eine sogenannte Crash-Diät durchzuführen. Diese Diät zeichnet sich dadurch aus, dass sie sehr kohlenhydratarm und gleichzeitig sehr eiweißreich ist. Es wurde wissenschaftlich belegt, dass eine solche Diät zu einer Reduktion des Lebertumors vor bariatrischen Operationen führt, weshalb es zu einem Standard-Vorgehen geworden ist.

Zusätzlich haben weitere Studien belegt, dass die Inhaltsstoffe der Artischockenblätter positive Effekte auf die Leber und die Gallebildung besitzen. Die fett-senkende Wirkung ist bereits schon länger bekannt und wurde bisher meist isoliert oder an Tieren bestätigt. Mit einer weiteren klinischen Studie am Menschen, möchten wir die Übertragbarkeit der Daten über die Wirkung am Menschen überprüfen. Als Präparat wird ein Nahrungsergänzungsmittel eingesetzt. Der Name des Präparats bleibt während des Studienverlaufs für Sie unbekannt. Davon sollen in der Behandlungsgruppe 4 Kapseln (à 650 mg) täglich über sechs Wochen eingenommen werden. Zusätzlich werden Sie drei Wochen vor Operation ein Crash-Diät durchführen. Um Störfaktoren auszuschließen und die Kausalität zu belegen wird eine Kontrollgruppe angewendet. Diese zeichnet sich durch die Einnahme eines Placebos anstelle des Nahrungsergänzungsmittels aus.

Hauptziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob durch die zusätzliche Einnahme des Artischockenblätter-Extraktes einzeln und in Kombination mit der Durchführung einer Crash-Diät die Parameter für die Diagnostik einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), darüber hinaus verbessert werden können. Weitere Fragestellungen unserer Studie sind neben den Auswirkungen auf die NAFLD auch die Auswirkungen auf das Körpergewicht und das im Bauchraum zu findende viszerale Fett sowie die Verträglichkeit des Präparats.

Was ist, wenn ich nicht an der Studie teilnehmen möchte?

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie schriftlich eingewilligt haben. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten, entstehen Ihnen hierdurch keinerlei Nachteile bezüglich der weiteren Behandlung. Sie erhalten dann für die Lebertumorsreduktion die Anleitung zur Crash-Diät entsprechend dem Klinikstandard.

Welche Verfahren werden im Rahmen der Studie angewendet und untersucht?

Behandlungsgruppe A (Interventionsgruppe)

Sechswöchige Einnahme eines Artischockenblätter-Extraktes in Form von 4 Kapseln (à 650mg) täglich zur Mahlzeit (2-0-2). In den letzten drei Wochen zusätzliche Durchführung der energiereduzierten, kohlenhydratarmen und eiweißreichen Crash-Diät.

Behandlungsgruppe B (Kontrollgruppe)

Sechswöchige Einnahme eines Placebos täglich zur Mahlzeit (2-0-2). In den letzten drei Wochen zusätzliche Durchführung der energiereduzierten, kohlenhydratarmen und eiweißreichen Crash-Diät.

Nutzen und Risiken der Studienteilnahme

In der Behandlungsgruppe A besteht für Sie möglicherweise der Nutzen eines geringeren Lebertumors und somit möglicherweise komplikationsfreieren Operationsverlauf. Im Rahmen der geplanten Blutentnahme kann es aufgrund der venösen Punktion zu folgenden Komplikationen kommen: das Entstehen eines lokalen Blutergusses im Bereich der Einstichstelle, es besteht das sehr geringe Risiko einer lokalen oder allgemeinen Infektion. Im sehr unwahrscheinlichen Fall kann es zur Verletzung eines Nerven, eventuell auch mit chronischem Verlauf, kommen. Um diese Komplikationen zu vermeiden, werden die Blutentnahmen ausschließlich von erfahrenem Personal unter Einhaltung der im Krankenhaus üblichen Hygienestandards durchgeführt. Des Weiteren besteht das Risiko einer Unverträglichkeit oder allergischen Reaktion auf Artischocken und/oder andere Korbblütler. Mittels der Ausschlusskriterien sollten bekannte Allergien oder Unverträglichkeiten im Vorfeld abgefragt und ausgeschlossen werden. Bei jeglichem Unwohlsein, können Sie sich jedoch mit Ihrem/Ihrer zuständigen Prüfer/in oder Ernährungswissenschaftler/in in Verbindung setzen.

Für Patienten in der Behandlungsgruppe B ist kein Unterschied zum Standard zur Reduktion der Fettleber vor Operation zu erwarten, da die Crash-Diät in der üblichen Weise erfolgt. Wir gehen davon aus, dass Sie durch die Studienteilnahme keinem zusätzlichen Risiko ausgesetzt sind.

Alle Studienpatienten, unabhängig, ob sie in Behandlungsgruppe A oder B sind, werden während des Studienverlaufs zusätzlich zum normalen ärztlichen und pflegerischen Stab durch ein Studienteam betreut. Klinische Studien sind verpflichtet gewisse Zeitpunkte einzuhalten, dadurch ergibt sich für Sie eventuell der zusätzliche Vorteil einer engmaschigeren Versorgung. Sie haben durch Ihre Studienteilnahme keinen sicheren unmittelbaren Nutzen, Sie tragen jedoch entscheidend dazu bei, die Fragestellung wissenschaftlich zu beantworten.

Wie ist der Ablauf der Studie?

Im Rahmen der Studie werden insgesamt drei Studienvisiten stattfinden. Diese finden im geregelten Ablauf statt, sodass Sie nicht extra für die Studie in die Klinik kommen müssen, jedoch etwas mehr Zeit für die Untersuchungen einplanen müssten (ca. 30-40 Minuten pro Visite). Insgesamt dauert Ihre Studienteilnahme sechs Wochen (± 5 Tage), maximal 47 Tage. Diese Studiendauer beginnt mit dem zweiten Präkonditionierungstermin und endet optimaler Weise am Tag der Operation. Um die Effekte des Präparats zu bewerten, werden Ihrer Krankenakte zusätzliche Informationen der ärztlichen und ernährungswissenschaftlichen Anamnese entnommen. Außerdem möchten wir den Einfluss des Artischockenblätter-Extraktes auf den Verlauf Ihrer körperlichen Konstitution mittels sogenannter anthropometrischer Parameter (Körpergewicht, Körpergröße, Body Mass Index (BMI), Taillenumfang, Bioelektrische Impedanzanalyse [viszerale Fett], Ernährungs- und Bewegungsanamnese) überprüfen. Zusätzlich werden Untersuchungen zur Diagnostik der Nicht-alkoholischen Fettleber (Blutuntersuchung, Sonographie, transiente Elastographie der Leber [FibroScan®]) durchgeführt. Die **Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)** ist eine spezielle Waage und gibt Auskunft über die Verhältnisse von Fett- und Muskelmasse. Die Ultraschalluntersuchung (Sonographie) dient dem Ausmessen Ihrer linken Leberhälfte, die direkt über dem Magen lokalisiert ist. Der **Fibroscan** hat einen speziellen Schallkopf, der in Leberhöhe in einem Zwischenrippenraum aufgesetzt wird. Der Kopf enthält einen 50 Hertz-Vibrator, der eine niederfrequente Welle mit einer Ausbreitungsgeschwindigkeit von 1m/s aussendet. Das Aussenden der Schallwelle entspricht einem leichten Klopfen an der Bauch-/Brustwand. Es sind 12 Stöße notwendig, um einen validen Mittelwert

zu ermitteln. Der Fettlebergehalt wird in der Einheit dB/m angegeben – ab einem Wert von 245 dB/m ist von einer Fettleber auszugehen. Die Untersuchung dauert ca. 10 Minuten. Die BIA sowie die Ultraschalluntersuchung mittels FibroScan® sind nicht-invasiv und schmerzfrei. Dagegen ist die **Blutentnahme** von insgesamt 3x etwa 20 – 25 ml mit einem bekannten Stich einer Kanüle in Ihre Venen verbunden. Dies entspricht einer Menge von 1,5 Esslöffeln je Blutentnahme. Diese erfolgt präoperativ in der Klinikroutine, sodass Sie nur zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und zur Kontrolle an Messzeitpunkt 1 (2x) speziell für die Studie gestochen werden. Für die Untersuchungen und das Artischockenpräparat fallen Ihnen keine zusätzlichen Kosten an, die Kosten werden komplett von der Klinik übernommen. Ihnen fallen somit durch die Teilnahme an dieser Studie **keinerlei zusätzliche Kosten** an.

Für die Untersuchungen müssen Sie nüchtern zum Termin erscheinen. Das bedeutet, dass die letzte Nahrungsaufnahme spätestens 4 Stunden vor der Untersuchung erfolgen darf, vollkommen nüchtern wäre hingegen besser. Dabei sind zuckerhaltige Getränke sowie Light-/Zero-Getränke auch verboten. Erlaubte Durstlöcher sind Wasser, ungesüßter Tee und schwarzer Kaffee.

Die Visiten beinhalten die folgenden Datenerfassungen:

Visite 0 - Screening- und Einschlussvisite

Zeitpunkt: 1. Präkonditionierungstermin

- Aufklärung über die Studie, Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, Einwilligung
- Anamneseeerhebung (Kontaktdaten, Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Begleiterkrankungen, aktuelle Medikation, Ernährungs- und Bewegungsverhalten),

Visite 1 - Basiserhebung

Zeitpunkt: 2. Präkonditionierungstermin

Dauer: ca. 30 Minuten

- Erhebung der Basisdokumentation (Größe, Gewicht, BMI, Taillenumfang)
- Untersuchungen (Blutentnahme, Sonographie, Transiente Elastographie der Leber [FibroScan®], Bioelektrische Impedanzanalyse)
- Gruppeneinteilung (Randomisation), Anleitung zur Einnahme des Präparats und Übergabe

Visite 2 – Kontrollenerhebung 1

Zeitpunkt: 3. Präkonditionierungstermin/Aufklärung zur Crash-Diät

Dauer: ca. 30 Minuten

- Erhebung der Basisdokumentation (Größe, Gewicht, BMI, Taillenumfang)
- Untersuchungen (Blutentnahme, Sonographie, Transiente Elastographie der Leber [FibroScan®], Bioelektrische Impedanzanalyse)
- Anleitung zur Crash-Diät

Visite 3 – Kontrollenerhebung 2

Zeitpunkt: nach der Crash-Diät/vor der Operation

Dauer: ca. 30 Minuten

- Erhebung der Kontrolldokumentation (Größe, Gewicht, BMI, Taillenumfang, Ernährungsprotokoll, Verträglichkeit des Präparats)
- Untersuchungen (Blutentnahme, Sonographie, Transiente Elastographie der Leber [FibroScan®], Bioelektrische Impedanzanalyse)

Wie erfolgt die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen?

Wenn Sie der Teilnahme an der Studie zustimmen, erfolgt während Ihres zweiten Präkonditionierungstermins die zufällige Zuteilung zu einer der beiden Behandlungsgruppen. Dieses zufällige Zuteilungsverfahren (Randomisation) hat den Zweck, die beiden Verfahren objektiv miteinander vergleichen zu können und eine möglichst hohe wissenschaftliche Aussagekraft der Untersuchung zu erreichen. Die Zuteilung in die Gruppen erfolgt gleichmäßig im Verhältnis 1:1, d.h. die Wahrscheinlichkeit beträgt für jede der beiden Behandlungsgruppen 50%. Die Randomisation, die vor Beginn der Crash-Diät erfolgt, wird nur dann durchgeführt, wenn keine Gründe vorliegen, die einer Studienteilnahme entgegenstehen. Die SteatoChoke-Studie ist einfach verblindet. Dies bedeutet, dass Sie nicht wissen, welcher Gruppe Sie zugeteilt wurden. Dieses Vorgehen ist ein Standardverfahren in der Statistik und notwendig, um bewusste oder unbewusste Einflüsse auf das Untersuchungsergebnis zu verhindern und einen Vergleich ziehen zu können. In Notfällen oder im Falle von schwerwiegenden Ereignissen besteht jedoch jederzeit die Möglichkeit Sie über die Behandlung, die Sie erhalten haben, zu informieren (sog. „Entblindung“).

Was ist, wenn ich zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr an der Studie teilnehmen möchte?

Sie können Ihre Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteil für Ihre weitere medizinische Versorgung zurückziehen. Bei Rücktritt von der Studie können auf Wunsch bereits gewonnene personenbezogene Daten vernichtet werden. Sofern Sie einwilligen, dürfen Ihre Daten auch weiterhin ausgewertet werden. Sollten Sie zu einem späteren Zeitpunkt Ihre Entscheidung ändern wollen, setzen Sie sich bitte mit Ihrem Studienarzt und/oder Ihrem Studienbetreuer in Verbindung. Die ärztliche Schweigepflicht und datenschutzrechtlichen Bestimmungen werden eingehalten.

Vertraulichkeit, Datenverarbeitung und Datenschutz

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben und elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden in pseudonymisierter* Form gespeichert und ausgewertet. Die über Sie in der Studie erhobenen Daten werden für die Dauer von 10 Jahren nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Studie aufbewahrt. Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz Ihrer Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff geschützt. Ihre Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser Studie verwendet. Darüber hinaus können anonymisierte Daten für weitere Auswertungen (z.B. im Rahmen einer Promotion) den Mitgliedern der Studiengruppe zur Verfügung gestellt werden. Sie haben das Recht dieser weiteren Verwendung zu widersprechen. Darüber hinaus haben Sie das Recht, vom Verantwortlichen Auskunft über die von Ihnen gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie die Löschung der Daten oder Einschränkung deren Verarbeitung verlangen.

*Pseudonymisierung bedeutet, dass die personenbezogenen Daten wie der Name und das Geburtsdatum ohne Hinzuziehung einer Liste nicht mehr einer konkreten Person zugeordnet werden können. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Kontaktdaten der Studienleitung:

Der verantwortliche für die studienbedingte Erhebung personenbezogener Daten ist:

Prof. Dr. med. Matthias Glanemann
Telefon: 06841/16-31000
E-Mail: matthias.glanemann@uks.eu

Bei Anliegen zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen können Sie sich an den Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums des Saarlandes wenden.

Svenja Günther
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße 100, Geb. 11
66421 Homburg (Saar)
datenschutz@uks.eu

Was geschieht mit den Ergebnissen der Studie?

Ihre Daten werden in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form analysiert, in zusammengefasster und anonymisierter Form publiziert und die Ergebnisse somit für andere Ärzte und zukünftige Patienten nutzbar gemacht.

Haben Sie weitere Fragen?

Bei jeglichen Fragen bezüglich des Studienablaufs und der Studiendurchführung, wenden Sie sich an:

Evelyn Rakin
Telefon: 06841/16-31018 o. -31009
E-Mail: evelyn.rakin@uks.eu

Für die Zwecke der Studie ist es nützlich, auch Daten aus Ihrer Krankenakte bei Ihrem Hausarzt einzubeziehen. Wir möchten Sie bitten, einer Weitergabe dieser Daten an die Studienleitung zuzustimmen und Ihrem Hausarzt insoweit von der Schweigepflicht zu entbinden.

Wir bedanken uns für Ihre Unterstützung.

Eine Ausfertigung des Dokumentes ist für den Verbleib bei Ihnen bestimmt.

UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Chirurgisches Zentrum

Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Direktor: Prof. Dr. Matthias Glanemann



Einwilligungserklärung

SteatoChoke – Studie

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, einfachblinde, monozentrische Interventionsstudie zur Untersuchung des Einflusses eines Artischockenblätter-Extraktes zur Therapie der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD).

Studienleiter

Prof. Dr. med. M. Glanemann

Prüfer/in: Evelyn Rakin & Dr. med.

Sebastian Holländer

Registrierungs-Nr.: DRKS00024706

Universitätsklinikum des Saarlandes

Klinik für Allgemeine Chirurgie,

Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Kirrberger Str. 100, Geb. 57

66421 Homburg (Saar)

Tel. (+49) 6841/ 16 – 31018

Name der Patientin/des Patienten: _____

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch

Prüfärztin/Prüfarzt Frau/Herr: _____

ausführlich und verständlich über Wesen, Tragweite und Bedeutung dieser klinischen Studie aufgeklärt worden. Dabei wurden u.a. Studienziel und Studienlänge, studienbedingte Erfordernisse und mögliche Nachteile/Risiken der Studienbehandlung besprochen. Die Patienteninformation sowie ein Exemplar der Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden. In diesem Zusammenhang bestehende Fragen wurden besprochen und beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden.

Folgende Fragen/ sonstige Aspekte wurden zusätzlich diskutiert:

Mir ist bekannt, dass diese Studie in erster Linie der medizinischen Wissenserweiterung dient und gegebenenfalls auch keinen persönlichen Vorteil für mich bringen kann.

Ich bin darüber unterrichtet worden, dass meine Teilnahme freiwillig erfolgen muss und ich meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönlichen Nachteil (mündlich oder schriftlich) widerrufen kann. Auch der Arzt kann aufgrund seiner ärztlichen Erfahrung die Prüfung jederzeit beenden. Es gelten die im Aufklärungstext beschriebenen Maßnahmen zur Wahrung des Datenschutzes; eine Weitergabe von Krankheitsdaten erfolgt nicht.

Datenschutzrechtliche Einwilligung:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung **personenbezogene Daten**, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung meiner personenbezogenen Daten setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus; ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Ich willige ein, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit und meine ethnische Herkunft, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern gemäß den Angaben in der Informationsschrift Teil II 1. aufgezeichnet, verwendet und weitergegeben werden. Die dort genannten gesetzlichen Einschränkungen meiner Rechte sind mir bewusst.

Ich willige ein, dass Gesundheitsdaten von meinem Hausarzt für die Zwecke der Studie erhoben werden. Insoweit entbinde ich meinen Hausarzt von der Schweigepflicht (falls nicht gewünscht, bitte streichen)

Name des Hausarztes: _____

Ich willige ein, als Patient/in an dieser klinischen Studie teilzunehmen.

Zugleich willige ich in die Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten wie beschrieben und die Verwendung der erhobenen Studiendaten in anonymisierter Form für wissenschaftliche Darstellungen und Veröffentlichungen ein. Eine Kopie der Informationsschrift und der unterschriebenen Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Name der Patientin/des Patienten

Ort, Datum

Unterschrift

Name der/s aufklärenden Prüferin/Prüfers

Ort, Datum

Unterschrift

Kontakt Daten Studienzentrale:

Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Studiensekretariat; Zimmer E.33
Geb. 57; Kirrberger Straße 100; D – 66421 Homburg (Saar)
Tel.: 06841/16 - 31009/ - 31018
E-Mail: evelyn.rakin@uks.eu
allgemeinchirurgie.studien@uks.eu

8.3 Anleitung zur Einnahme des Studienpräparates

Anleitung zur Einnahme des Studienpräparates

Sehr geehrte Studienpatientin,
sehr geehrter Studienpatient,

vielen Dank, dass Sie unsere Studie und damit den Wissenszugewinn der Forschung unterstützen möchten.

Bald beginnt für Sie ein neuer Lebensabschnitt. Bei der Vorbereitung dafür möchten wir Sie unterstützen. Die Adipositas-Erkrankung bringt vermehrt eine Leberverfettung mit sich. Eine sogenannte Nicht-alkoholische Fettleber geht häufig mit einem erhöhten Lebervolumen einher, welches die Durchführung während der Operation erschwert. Daher ist es wichtig, dass Sie präoperativ Ihre Leber entfetten. Dies passiert zum einen mit der von Ihren Ernährungsberaterinnen verschriebenen Crash-Diät. Zum anderen möchten wir Sie mit einem Artischockenblätterextrakt als Nahrungsergänzungsmittel begleitend unterstützen. Es wurden bereits fettsenkende und leberschützende Effekte beobachtet. Nun möchten wir untersuchen, ob sich das Präparat positiv auf die Parameter der Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) auswirken kann.

Bitte um Einhaltung der Anweisungen

Um repräsentative Ergebnisse zu erhalten, bitten wir Sie auf die Einhaltung der Einnahmeanweisung zu achten und diese streng einzuhalten! Es kann sonst passieren, dass wir den Eingriff aufgrund einer unzureichenden Gewichtsreduktion, Leberschrumpfung und damit verbundenen schlechten Sichtverhältnissen im Bauch, nicht im geplanten laparoskopischen (minimal-invasiven) Umfang durchführen können. Tun Sie dies also für sich selbst, damit Ihnen und Ihrem neuen Lebensabschnitt nichts mehr im Wege steht!

Anleitung zur Einnahme des Studienprüfpräparates:

Ab morgen beginnen Sie mit der Einnahme des Nahrungsergänzungsmittels. Bitte nehmen Sie die Kapseln wie folgend beschrieben solange ein bis Sie zur Vorbereitung einen Tag vor Operation in der Klinik vorstellig werden. Der Zeitraum sollte 47 Tage (6 Wochen +/- 5Tage) nicht überschreiten.

- Bitte nehmen Sie das Präparat stets **zu Ihren Mahlzeiten** ein. Es sollten **2-3 Mahlzeiten** täglich eingehalten werden.
- Nehmen Sie **2 Kapseln pro Mahlzeit morgens und abends** ein (2-0-2)
- Trinken Sie dazu ausreichend Flüssigkeit (mind. 1 Glas Wasser [200 ml]).
- Falls Sie mal vergessen haben die Kapseln einzunehmen, nehmen Sie nicht zu einem anderen Zeitpunkt mehr ein als sie sollten! Dokumentieren Sie dies in Ihrem Ernährungsprotokoll mit einem „nein“ und einer Bemerkung.

8.4 Anleitung zur Crash-Diät

Anleitung zur Crash-Diät

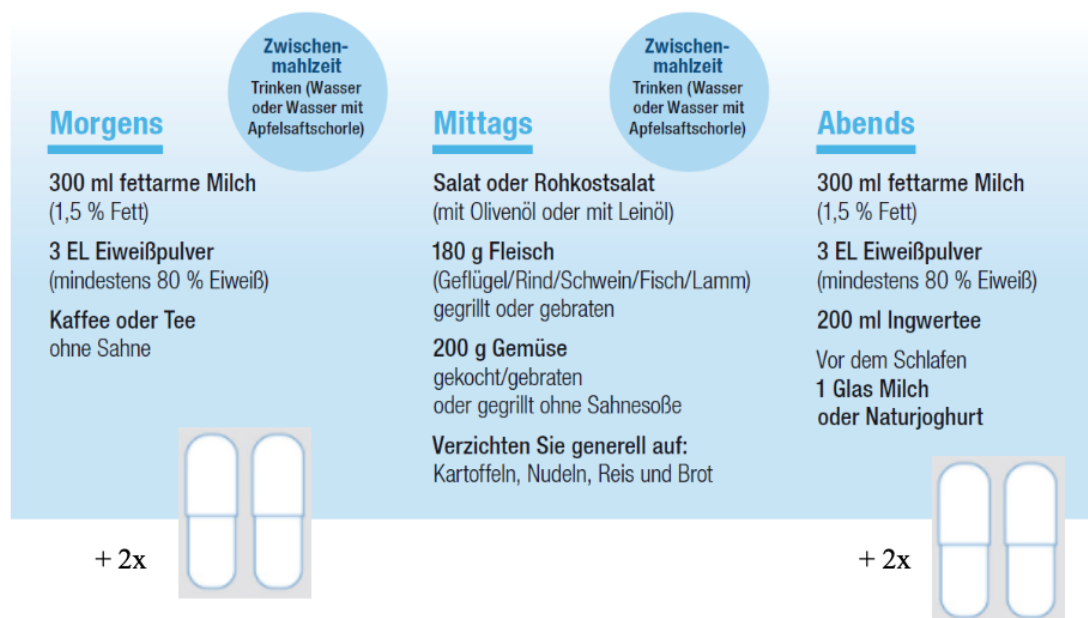
Die von Ihren Ernährungsberaterinnen empfohlene Diät zur schnellen Reduktion des Gewichts und des Lebervolumens ist energiereduziert, fettlimitiert, kohlenhydratarm und proteinreich.

Die Fetteinlagerung in der Leber wird zu 15% dem gegessenen Fett zugeschrieben, dagegen entstehen mit 26% fast doppelt so viel Leberfett durch Kohlenhydrate (Donnelly et al. 2005). Bei einem Überfluss von Kohlenhydraten werden diese im Körper in die Speicherform Fett umgewandelt, um Energie für „schlechte Zeiten“ zu lagern. Daher sollten Sie in den nächsten Wochen bis zur Operation so gut es geht auf Kohlenhydrate verzichten. Das heißt Sie meiden generell: Kartoffeln, Nudeln, Reis, Brot und andere Getreidearte wie Couscous und Quinoa.

Durch die erhoffte Gewichtsreduktion sind sie gefährdet auch wertvolle Muskelmasse zu verlieren. Um dieses Risiko zu minimieren, setzen Sie zusätzlich ein Proteinpulver ein. Das Protein hat weiterhin den Vorteil, dass es zu Ihrer Sättigung beiträgt und die Thermogenese Ihres Körpers antreibt. Dadurch wird ein Teil der zugeführten Kalorien in Wärme umgewandelt, sodass diese „verbrannt“ werden.

Zusätzlich ist es wichtig, dass Sie auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten! Trinken Sie jedoch nur kalorienfreie Durstlöcher wie Kaffee (schwarz), Tee (ungesüßt) und Wasser. Meiden Sie unbedingt Getränke mit Süßstoffen und Zuckerersatzprodukten wie Light- und Zero-Getränke, da diese Inhaltsstoffe mit Leberfetteinlagerung verbunden sind.

Halten Sie sich an die Empfehlungen Ihrer Ernährungsberaterinnen. Zur Orientierung dient der folgende Plan:



Füllen Sie zur Kontrolle für sich selbst das beigelegte Ernährungstagebuch aus.

Für Ihren nächsten Termin zur präoperativen Aufnahme und die Kontrollerrhebung, sollten Sie bitte wieder mindestens **4 Stunden nichts gegessen** haben.

8.5 Screeningbogen

SteatoChoke	Screening	Scr.-Nr.:
-------------	-----------	-----------

V0 – Screening- und Einschlussvisite

Screening Datum _____

Patientenbezogene Daten

Alter _____ (Jahre)

Geschlecht ☐ männlich ☐ weiblich

Kontaktdaten: Tel.: _____

Mail: _____

Basisdaten

Rauchen

☐ Aktiv-Raucher/in

☐ Ehemaliger Raucher/in

☐ Nichtraucher/in

Alkoholkonsum

☐ Ja, oft (täglich, fast täglich)

☐ Ja, gelegentlich (ca. einmal pro Woche)

☐ Ja, selten (weniger als einmal pro Woche)

☐ Nein

Regelmäßige körperliche Aktivität? ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Wenn ja, wie häufig pro Tag? ☐ < 1 h

☐ 1 – 2 h

☐ > 2 h

Wie viele Mahlzeiten pro Tag? _____ Hauptmahlzeiten

_____ Zwischenmahlzeiten

Einnahme von Vitamin D ☐ **Ja** ☐ **Nein**

Einnahme von Vitamin E ☐ **Ja** ☐ **Nein**

SteatoChoke	Screening	Scr.-Nr.:
-------------	-----------	-----------

Medizinische Komorbiditäten

Diabetes mellitus Typ I	☐ Ja ☐ Nein
Diabetes mellitus Typ II	☐ Ja ☐ Nein
Wenn ja, ...	
seit wann	(Jahr)
Insulinpflichtig?	☐ Ja ☐ Nein; _____ IE/Tag
medikamentös?	☐ Ja ☐ Nein
welches Medikament?	_____
Hypertonie	☐ Ja ☐ Nein
Andere kardiovaskuläre Erkrankungen	☐ Ja ☐ Nein
ggf. Herzschrittmacher?	☐ Ja ☐ Nein
Schlafapnoe	☐ Ja ☐ Nein
Dyslipidämie	☐ Ja ☐ Nein
Hyperurikämie	☐ Ja ☐ Nein
Cholezystolithiasis	☐ Ja ☐ Nein
ggf. Cholezystektomie?	☐ Ja ☐ Nein
Sodbrennen	☐ Ja ☐ Nein
andere Komorbidität?	☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, Spezifikation der Komorbidität:

Medikamente

SteatoChoke	Screening	Scr.-Nr.:
-------------	-----------	-----------

Einschlusskriterien

- | | |
|--|---|
| 1. Indikation und Entscheidung für bariatrischen Eingriff
(<i>lap. Sleeve-Gastrektomie oder lap. Roux-en-Y-Magenbypass</i>) | ☐ Ja ☐ Nein |
| 2. Body Mass Index (BMI) zwischen 35 kg/m ² - 55 kg/m ² | ☐ Ja ☐ Nein |
| 3. Patientenalter: 18 – 70 Jahre | ☐ Ja ☐ Nein |
| 4. Fähigkeit, die Patientenaufklärung und Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterschreiben | ☐ Ja ☐ Nein |
| 5. Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung? | ☐ Ja ☐ Nein |

Ausschlusskriterien

- | | |
|---|---|
| 1. Alkoholkonsum > 30 g/d bei Männern, > 20 g/d bei Frauen
Definiert durch die Angabe „ja, häufig (täglich, fast täglich)“ | ☐ Ja ☐ Nein |
| 2. Anderweitige Behandlung gegen eine bestehende
Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)? | ☐ Ja ☐ Nein |
| 3. Allergie oder Unverträglichkeit gegen Artischocken und/oder andere
Korkblütler | ☐ Ja ☐ Nein |
| 4. Akute Gallenerkrankungen wie z.B. Verschluss oder Entzündung der
Gallenwege oder Gallensteinleiden; geplante Cholezystektomie | ☐ Ja ☐ Nein |
| 5. Akute Hepatitis (Ausnahme NASH) | ☐ Ja ☐ Nein |
| 7. Herzschrittmacher | ☐ Ja ☐ Nein |
| 8. Schwangere und stillende Frauen | ☐ Ja ☐ Nein |
| 9. Teilnahme an einer interventionellen klinischen Studie, welche mit
dem primären Endpunkt interferiert | ☐ Ja ☐ Nein |
| 10. Mangelnde Patientencompliance | ☐ Ja ☐ Nein |

8.6 Erhebungsbogen für TP0

SteatoChoke	Basiserhebung	Scr.-Nr.:
-------------	---------------	-----------

Visite 1 - Basiserhebung

Datum: _____

Anthropometrische Erhebung

Größe _____ m
 Gewicht _____ kg
BMI _____ kg/m²
 Taillenumfang _____ cm

Beurteilung der Leber

Blutuntersuchung durchgeführt?

☐ Ja ☐ Nein

Großes Blutbild (Routine):

ASAT (GOT)
 ALAT (GPT)
 Gamma-GT
 Alkalische Phosphatase
 Lipase
 Albumin
 CRP
 Thrombozyten

Sonstiges:

Triglyceride
 Cholesterin (Gesamt)
 HDL-Cholesterin
 LDL-Cholesterin
 HbA1c
 Glukose
 (Insulin)
 (Interleukin 6)

Fatty Liver Index (FLI) _____

Benötigt werden: BMI [kg/m²], Taillenumfang [cm], Triglyzeride [mg/dl], Gamma-GT [U/l]

Sonographie durchgeführt?

☐ Ja ☐ Nein

Linke Leber (mm) _____

Rechte Leber (mm) _____

Transiente Elastographie der Leber (FibroScan®) durchgeführt?

☐ Ja ☐ Nein

XL-Sonde angewendet?

☐ Ja ☐ Nein

Controlled Attenuation Parameter (CAP) [Medianwert]

_____ dB/m

12 Stöße?

☐ Ja ☐ Nein

Leber-Elastizität (E) [Medianwert]

_____ kPa

Bioimpedanzanalyse durchgeführt?

☐ Ja ☐ Nein

Viszerales Fett

_____ Liter

SteatoChoke	Basiserhebung	Scr.-Nr.:
-------------	---------------	-----------

Randomisation durchgeführt?

☐ Ja ☐ Nein

Gruppenzugehörigkeit:

☐ Verum (Artischockenblätterextrakt)

☐ Placebo

Anleitung zur Einnahme ausgehändigt?

☐ Ja ☐ Nein

Präparat ausgehändigt?

☐ Ja ☐ Nein

Ernährungsprotokoll ausgehändigt?

☐ Ja ☐ Nein

Bemerkungen:

8.7 Erhebungsbogen für TP1

SteatoChoke	Kontrollerhebung	Scr.-Nr.:
-------------	------------------	-----------

Visite 2 - Kontrollerhebung 1

Datum: _____

Anthropometrische Erhebung

Größe _____ m
 Gewicht _____ kg
BMI _____ kg/m²
 Taillenumfang _____ cm

Beurteilung der Fettleber

Blutuntersuchung durchgeführt?

☐ Ja ☐ Nein

Großes Blutbild (Routine):

ASAT (GOT)
 ALAT (GPT)
 Gamma-GT
 Alkalische Phosphatase
 Lipase
 Albumin
 CRP
 Thrombozyten

Sonstiges:

Triglyceride
 Cholesterin (Gesamt)
 HDL-Cholesterin
 LDL-Cholesterin
 HbA1c
 Glukose
 (Insulin)
 (Interleukin 6)

Fatty Liver Index (FLI) _____

Benötigt werden: BMI [kg/m²], Taillenumfang [cm], Triglyzeride [mg/dl], Gamma-GT [U/l]

Sonographie durchgeführt?

☐ Ja ☐ Nein

Linke Leber (mm) _____

Rechte Leber (mm) _____

Transiente Elastographie der Leber (FibroScan®) durchgeführt?

☐ Ja ☐ Nein

XL-Sonde angewendet?

☐ Ja ☐ Nein

Controlled Attenuation Parameter (CAP) [Medianwert]

_____ dB/m

12 Stöße?

☐ Ja ☐ Nein

Leber-Elastizität (E) [Medianwert]

_____ kPa

Bioimpedanzanalyse durchgeführt?

☐ Ja ☐ Nein

Viszerales Fett

_____ Liter

SteatoChoke	Kontrollerhebung	Scr.-Nr.:
-------------	------------------	-----------

Präparat wurde eingenommen?

☐ Ja ☐ Nein

Verträglichkeit/Nebenwirkungen:

Bemerkungen:

8.8 Erhebungsbogen für TP2

SteatoChoke	Kontrollerhebung 2	Scr.-Nr.:
-------------	--------------------	-----------

Visite 3 - Kontrollerhebung 2

Datum: _____

Anthropometrische Erhebung

Größe _____ m

Gewicht _____ kg

BMI _____ kg/m²

Taillenumfang _____ cm

Beurteilung der Fettleber

Blutuntersuchung durchgeführt?

☐ Ja ☐ NeinGroßes Blutbild (Routine):

ASAT (GOT)

ALAT (GPT)

Gamma-GT

Alkalische Phosphatase

Lipase

Albumin

CRP

Thrombozyten

Sonstiges:

Triglyceride

Cholesterin (Gesamt)

HDL-Cholesterin

LDL-Cholesterin

HbA1c

Glukose

Interleukin 6

Fatty Liver Index (FLI) _____Benötigt werden: BMI [kg/m²], Taillenumfang [cm], Triglyceride [mg/dl], Gamma-GT [U/l]

Sonographie durchgeführt?

☐ Ja ☐ Nein

Linke Leber (mm) _____

Rechte Leber (mm) _____

Transiente Elastographie der Leber (FibroScan®) durchgeführt?☐ Ja ☐ Nein

XL-Sonde angewendet?

☐ Ja ☐ Nein

Controlled Attenuation Parameter (CAP) [Medianwert]

_____ dB/m

12 Stöße?

☐ Ja ☐ Nein

Leber-Elastizität (E) [Medianwert]

_____ kPa

Bioimpedanzanalyse durchgeführt?☐ Ja ☐ Nein

Viszerales Fett

_____ Liter

SteatoChoke	Kontrollerhebung 2	Scr.-Nr.:
-------------	--------------------	-----------

Ernährungsprotokoll abgegeben?

☐ Ja ☐ Nein

Präparat wurde eingenommen?

☐ Ja ☐ Nein

Verträglichkeit/Nebenwirkungen:

Bemerkungen:

9 Publikationen

Bevorstehende Publikation (im Peer-Review-Prozess bei einer internationalen Zeitschrift):

Holländer S., Marth E., Scherber P.-R., Spiliotis A., Al-Ali A., Gäbelein G., Glanemann M. (2025). Artichoke leaf extract reduces steatosis, mitigates silent inflammation and decreases liver size in pre-bariatric patients: A randomized placebo-controlled trial. The 'SteatoChoke-Study'. XX

Vortrag auf der 33. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Saarländischen Chirurgenvereinigung e.V. unter der Kategorie "Nachwuchspreis" (2025). Der Einfluss eines Artischockenblätterextraktes auf die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD).

10 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater und Chef Herrn **Prof. Dr. med. Matthias Glanemann**, Direktor der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg, für die Möglichkeit, diese Doktorarbeit durchzuführen, für die wohlwollende Unterstützung sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen. Bereits während meiner langjährigen Tätigkeit in seiner Klinik durfte ich seine fachliche Kompetenz und seine offene Art im beruflichen Miteinander schätzen lernen.

Herrn **Dr. med. Sebastian Holländer**, Geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie und Leiter des Kompetenzzentrums für Adipositas und metabolische Chirurgie in Homburg, möchte ich für die hervorragende Betreuung während der Durchführung der Studie danken. Er stand mir bei Fragen in der Klinik sowie in der Auswertungszeit helfend zur Seite.

Prof. Dr. med. Marcin Krawczyk, ehemaliger Kommissarischer Leiter der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums des Saarlandes, danke ich vielmals für das Bereitstellen der Untersuchungsgeräte (FibroScan®, BIA, Sonographie) im Rahmen der Studie. **Kristina Hottmann** und **Beate Neu** möchte ich für die unzähligen Hilfestellungen bei der Nutzung der Geräte und der Planung der Visiten im klinischen Alltag danken. Dir Kristina, danke ich besonders für all die aufmunternden Gespräche zwischendurch.

Meiner Kollegin **Laura Brusokas** danke ich, dass du mir während der Durchführung der Studie im Klinischen Studienbüro den Rücken freihieltst.

Meinen Eltern, die mir in allen Belangen zur Seite stehen und mich durch all die Höhen und Tiefen des Studiums und der Promotion begleitet haben, danke ich rechtherzlich.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Ehemann **Christopher Marth**, der mir liebevoll, geduldig und immer motivierend zur Seite stand, mich bei Rückschlägen immer wieder aufmunterte und mir die Zeit zum Schreiben während der Erziehung unserer Tochter einräumte.

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