

Aus dem Bereich klinische Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Vergleich nicht-invasiver und invasiver Diagnostik bei Patienten mit MASH-Zirrhose

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von: Moritz Franke

geb. am: 20.11.1990

in Lauf an der Pegnitz

Aus der Klinik für Innere Medizin II,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ. Prof. Dr. Jörn Schattenberg

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	XII
2. Einleitung	1
2.1 Leber und Noxen	1
2.2 Fettlebererkrankungen SLD	1
2.2.1 Metabolische-Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung ...	2
2.3 Ziele der Arbeit	3
2.4 Metabolische-Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD)	4
2.4.1 Definition und Epidemiologie	4
2.5 MASL	5
2.5.1 Pathophysiologie der MASLD	7
2.6 Metabolic dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH und NASH)	7
2.6.1 Definition und Epidemiologie der MASH	7
2.6.2 Pathophysiologie der MASH	8
2.6.3 Lipotoxizität	10
2.7 Darmmikrobiom und MASH	11
2.8 Diagnostik der MASLD	12
2.8.1 Nicht-invasive Diagnostik	12
2.8.2 Invasive Diagnostik und MASH	18
2.8.3 Histologische Einteilung der MASH	19
2.9 Das Metabolische Syndrom	21
2.9.1 Definition	21
2.10 Diabetes mellitus	23

2.10.1	Epidemiologie.....	23
2.10.2	Zusammenhang Diabetes mellitus und MASLD.....	24
2.10.3	Diagnose des Diabetes Mellitus.....	24
2.11	Leberzirrhose.....	25
2.11.1	Definition und Epidemiologie.....	25
2.11.2	Pathologie der Leberzirrhose.....	25
2.11.3	Komplikationen der Leberzirrhose.....	26
2.12	HCC und MASLD.....	26
3.	Methoden.....	28
3.1	Patienten und Methoden.....	28
3.1.1	Genehmigung der Ethikkommission.....	28
3.2	Patienten.....	28
3.3	Datenerfassung.....	29
3.4	Laborwerte, Klinik, Therapie.....	30
3.5	Statistische Auswertung.....	31
4.	Ergebnisse.....	35
4.1	Gesamtkollektiv.....	35
4.1.1	Metabolisches Syndrom.....	35
4.1.2	Arterielle Hypertonie und Dyslipidämie.....	36
4.1.3	Diabetes mellitus.....	37
4.1.4	Diagnostische Laborparameter.....	37
4.1.5	Patienten mit MASH assoziierter Leberzirrhose.....	38
4.1.6	Alter der Kollektive.....	39
4.1.7	BMI der Kollektive.....	41

4.1.8	Arterielle Hypertonie und Dyslipidämie.....	41
4.2	Laborchemische und klinische Parameter im Vergleich	41
4.3	Diagnosescores NFS, APRI und FIB-4, De-Ritis-Quotient	46
4.4	Statistische Kenngrößen der nicht-invasiven Tests	46
4.4.1	Nebenfragestellung Fibrosestadium 0-1 vs. Fibrosestadium 2-4	46
4.5	Diagnostische Kenngrößen bei errechneten Cut-off Werten	51
5.	Diskussion	65
5.1	Epidemiologie	66
5.2	Übergewicht, Adipositas und MASLD	66
5.3	Diabetes mellitus Typ 2 und MASLD	67
5.3.1	Diabetes mellitus Typ 2 und Leberzirrhose	68
5.4	Diagnostik	69
5.5	MASH-Zirrhose	70
5.5.1	Diagnostik	70
5.5.2	Deskriptive Statistik	71
5.5.3	ROC-Analysen der nicht-invasiven Tests bei MASH-Zirrhose	75
5.5.4	DeLong Test	77
5.5.5	Validitätsparameter der nicht-invasiven Tests im Vergleich	79
5.5.6	Vor- und Nachteile der NIV-Tests zur Leberhistologie	83
5.6	Vergleich der Fibrosestadien 0-1 vs. 2-4	84
6.	Literaturverzeichnis	88
	Danksagung	101
	Lebenslauf	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Alter des Gesamtkollektivs.....	35
Abbildung 2 BMI des Gesamtkollektivs.....	36
Abbildung 3 Häufigkeit von Diabetes mellitus Typ 2 im Gesamtkollektiv	37
Abbildung 4 Alter von Patienten mit Leberzirrhose und ohne Leberzirrhose	39
Abbildung 5 BMI von Patienten mit Leberzirrhose und ohne Leberzirrhose	41
Abbildung 6 Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Fibrosestadium 0-3	43
Abbildung 7 HbA1c in % der Fibrosestadien 0-3	43
Abbildung 8 Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Leberzirrhose ...	44
Abbildung 9 HbA1C in % der Patienten mit Leberzirrhose	44
Abbildung 10 ROC-Kurve Fibrosestadium 0-1.....	46
Abbildung 11 Modellqualität der ROC-Analyse der Fibrosestadien 0-1	47
Abbildung 12 ROC-Kurve Fibrosestadium 2-4.....	48
Abbildung 13 ROC-Analyse der Fibrosestadien 2-4	48
Abbildung 14 Modellqualität der ROC-Analyse der Fibrosestadien 2-4	49
Abbildung 15 ROC-Kurve der nicht-invasiven Tests MASH-Zirrhose	53
Abbildung 16 Modellqualität der ROC-Analyse der Leberzirrhose.....	54
Abbildung 17 ROC-Kurve des NFS und Leberzirrhose	54
Abbildung 18 ROC-Kurve des APRI und Leberzirrhose	55
Abbildung 19 ROC-Kurve des FIB-4 und Leberzirrhose	56
Abbildung 20 ROC-Kurve des De-Ritis-Quotienten und Leberzirrhose	57
Abbildung 21 ROC-Kurve der VCTE und Leberzirrhose.....	58
Abbildung 22 Modellqualität des DeLong Test der ROC-Analyse bei Patienten mit Leberzirrhose.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Histologische Fibrosestadien modifiziert nach Kleiner et al. (64).....	21
Tabelle 2 Definitionen des metabolischen Syndroms	23
Tabelle 3 Vier-Felder Tafel	32
Tabelle 4 Laborparameter des Gesamtkollektivs	37
Tabelle 5 Laborparameter des biliären Systems	38
Tabelle 6 Ätiologie der Lebererkrankungen nach histologischer Klassifizierung	38
Tabelle 7 Vergleich Fibrosestadien 0-3 und 4/Leberzirrhose.....	42
Tabelle 8 ROC-Analyse der Fibrosestadien 0-1	47
Tabelle 9 Ergebnisse des DeLong Test für die Fibrosestadien 0-1 vs. 2-4.....	49
Tabelle 10 Diagnostische Validitätsparameter mit Cut-off Werten aus der Literatur (5, 50, 87-89)	51
Tabelle 11 Statistische Parameter und diagnostische Validitätsparameter mit errechneten Cut-off Werten mittels Youden-Index.....	51
Tabelle 12 Diagnostische Validitätsparameter mit Cut-off Werten aus Tabelle 9	52
Tabelle 13 ROC-Analyse der Leberzirrhose	53
Tabelle 14 ROC-Analyse des NFS und Leberzirrhose	55
Tabelle 15 ROC-Analyse des APRI und Leberzirrhose	56
Tabelle 16 ROC-Analyse des FIB-4 und Leberzirrhose.....	57
Tabelle 17 ROC-Analyse des De-Ritis-Quotienten und Leberzirrhose	58
Tabelle 18 ROC-Analyse der TE und Leberzirrhose	59
Tabelle 19 Deskriptiver Vergleich der Parameter von invasiver- und nicht-invasiver Diagnostik der Leberzirrhose	59
Tabelle 20 Fortsetzung Deskriptiver Vergleich der Parameter von invasiver- und nicht-invasiver Diagnostik der Leberzirrhose	60

VIII

Tabelle 21 Ergebnisse des DeLong Test der Leberzirrhose vs. F0-3	61
Tabelle 22 Diagnostische Parameter zur Erfassung der Leberzirrhose bei errechneten Cut-off Werten	62
Tabelle 23 Diagnostische Validitätsparameter bei Cut-off Werten aus der Literatur (5, 50, 87-89)	64
Tabelle 24 Diagnostische Validitätsparameter bei Cut-off Werten aus Tabelle 22 ...	64
Tabelle 25 Grenzwerte zum Ausschluss einer MASH-Zirrhose mit 90-prozentiger Sensitivität	64

Abkürzungsverzeichnis

ALD	Alcoholic liver disease
ALT	Alanin-Aminotransferase
APRI	AST-to-Platelet ratio index
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
ChREBP	carbohydrate response element binding protein
CK	Cytokeratin
CRN	Clinical Research Network
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DXA	Dual-X-Ray Absorptiometry
EASL	European Association for the Study of the Liver
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EASO	European Association for the Study of Obesity
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EGIR	European Group for the Study for Insulinresistance
FIB-4	Fibrosis-4-Score
gGT	Gamma-Glutamyltransferase
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
GLUT	Glukosetransporter
HbA	Adultes Hämoglobin

HCC	Hepatozelluläres Karzinom
H.E.	Hämatoxylin-Eosin
Km-Wert	Michaelis-Menten Konstante
LITMUS	Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis
LXR	Leber-X-Rezeptor
MASH	metabolic dysfunction-associated steatohepatitis
MASLD	metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFL	Nicht-alkoholische Fettleber
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NAS	NASH Activity Score
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NFS	NAFLD Fibrosis Score
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SLD	Steatotic liver disease
SREBP1c	sterol regulatory element binding protein 1c
TAG	Triacylglycerine
TE	Transiente Elastographie
TLR	Toll-Like Rezeptor
WHO	World Health Organisation
VCTE	vibration controlled transient elastographie

1. Zusammenfassung

Die MASLD kann als die häufigste chronische Lebererkrankung bei Erwachsenen angesehen werden. Weltweit nimmt die Inzidenz auch in kindlichen Studienkollektiven stark zu. Die Prävalenzen liegen bei mehr als 30 % bei Erwachsenen und circa 10 % bei Kindern (4, 40). Sie setzt sich aus unterschiedlichen Entitäten zusammen, neben der reinen Leberverfettung SLD mit geringer täglicher Trinkmenge von Alkohol wird die metALD mit erhöhter Trinkmenge beschrieben.

Die Fettleberhepatitis MASH zeigt histologisch neben der Leberzellverfettung eine Infiltration des Leberläppchens mit Entzündungszellen sowie Leberzellnekrosen mit ballonierten Hepatozyten. Ein wesentlicher Teil der invasiven Diagnostik ist die Einteilung der hepatischen Fibrose in Stadien nach Kleiner et al. (2005) wobei das Stadium F2 als signifikante und das Stadium F3 als fortgeschrittene Fibrose bezeichnet wird. Das Stadium F4 stellt die Endstrecke der Erkrankung, die Leberzirrhose dar. Diese ist verbunden mit erheblichen leberspezifischen Komplikationen sowie der potenziellen malignen Entartung, dem HCC.

Pathophysiologisch ist die MASLD eng mit dem metabolischen Syndrom verbunden, was durch die Änderung der Nomenklatur und Definition durch die Fachgesellschaften für Lebererkrankungen, Diabetologie und Adipositas bekräftigt wurde (5). Die Diagnose der MASLD kann bei einer Steatosis hepatis und dem Vorhandensein mindestens eines kardiovaskulären Risikofaktors wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder abnormer Nüchternplasmaglucoese, Dyslipidämie sowie Übergewicht beziehungsweise Adipositas gestellt werden. Die Herausforderung für die klinisch tätige Ärztin oder den Arzt ist es, mit nicht-invasiven und somit meist ubiquitär verfügbaren Test, MASLD Patienten zu diagnostizieren und den Anteil der Erkrankten mit fortgeschrittenen Fibroestadien zu selektionieren. Dieser Anteil besteht aus nur etwa einem Drittel der MASLD Patienten, was auch bei guter Sensitivität der Diagnose Scores den positiv-prädiktiven Wert dieser schmälert (64).

Zur Diagnosestellung der MASLD dienen invasive- und nicht-invasive Diagnosemodalitäten mit unterschiedlichem Nutzen und Risiken. Radiologische Diagnostika sind die Abdomensonographie, die MRT und die MRS. Laborchemische Untersuchungen sind zur Erfassung der isolierten Steatosis hepatis ohne Entzündung nicht ausreichend sensitiv.

Die Erfassung der Fibrose bei MASLD Patienten stellt das oberste Ziel zur Prävention von leberspezifischen Komplikationen wie portaler Hypertension, hepatischer Enzephalopathie, Ösophagusvarizen, Blutungen und dem HCC dar. Weiterhin ist sie der beste prognostische Marker für den härtesten Endpunkt der Mortalität von MASLD Patienten (5).

Ziel der Arbeit war es nicht-invasive Tests zur Diagnose einer MASH-Zirrhose zu vergleichen. Je nach Diagnosemodalität konnte eine unterschiedliche Anzahl von Patienten mit Leberzirrhose erfasst werden. Der Vergleich fand mit der Leberhistologie statt, die aktuell noch als der diagnostische Goldstandard gilt (81). Dieser Standard ist und bleibt zwar die Leberbiopsie insbesondere für Fragestellungen im Rahmen von Studien, dennoch ist die invasive Diagnostik nicht nötig, um Patienten mit MASLD zu erfassen und eine Krankheitsprogressions-verhindernde Therapie einzuleiten (5). Dennoch ist die Leberhistologie das einzige Mittel um Leberzellnekrosen, Entzündung und Fibrose Verteilung der erkrankten Leber zu registrieren (5).

Bei dem Vergleich der nicht-invasiven Tests zeigte sich, dass das Vorgehen wie in der deutschen und in den internationalen klinischen Leitlinien empfohlen wird, sinnvoll und relevant ist. Die ausreichende Sensitivität des FIB-4 Scores, welcher auch im primärärztlichen Bereich leicht zu berechnen ist, sollte mit der Spezifität der transienten Elastographie kombiniert werden. Der NFS kann ergänzend nützlich sein, zeigt jedoch eine leicht niedrigere Sensitivität als der FIB-4. APRI und De-Ritis-Quotienten sind aufgrund geringer Sensitivität beziehungsweise Spezifität nicht ausreichend als Screening Werkzeug geeignet.

Mit Hilfe statistischer Analyse der ROC-Analyse mittels Youden-Index konnten Grenzwerte neu definiert werden, um eine MASH-Zirrhose mit mindestens 90-

prozentiger Sensitivität auszuschließen (Tabelle 25). Dennoch sind diese Werte immer im Kontext der Patientenstichprobe zu bewerten.

Die MASLD kann wie erwähnt als die hepatische Affektion des metabolischen Syndroms bewertet werden. Die Häufigkeit von Diabetes mellitus in NAFLD Studienpopulationen liegt mit über 27 % im Vergleich deutlich höher als in der Normalbevölkerung, bei der die Prävalenz lediglich bei 8,5 % im Jahr 2017 geschätzt wurde (118). Im Studienkollektiv konnte bei Patienten mit einer MASH-Zirrhose eine Häufigkeit des Diabetes mellitus von 76,6 % registriert werden.

Als Nebenfragestellung wurde in der vorliegenden Arbeit mit den gleichen statistischen Mitteln überprüft, wie gut nicht-invasive Tests bei der Unterscheidung der Fibrosestadien 0 bis 1 von der fortgeschrittenen Fibrose – definiert als F2 und höher – geeignet sind.

Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Schwäche der Diagnosemodalitäten zur Unterscheidung dieser Stadien. Nicht nur sind die ROC-Werte der einzelnen Tests deutlich unter denen zur reinen Erfassung der Leberzirrhose, auch war die Sensitivität der nicht-invasiven Tests zur Unterscheidung F0-1 versus F2-4 nicht ausreichend. Diese Tatsache begründet auch, dass die Cut-off Werte der einzelnen Tests in der Literatur sehr heterogen sind. Mit neu errechneten Cut-off Werten konnte die Sensitivität deutlich gesteigert werden. So zeigte die transiente Elastographie einen mittels Youden-Index bestimmten Cut-off Wert von 7,75 kPa eine Sensitivität von 86,21 % bei mittlerer Spezifität von 50,00 %. Eine bessere Spezifität zeigte im Gegensatz zur Hauptfragestellung der FIB-4 mit 76,25 %.

Zusammenfassend ist auch hier eine Kombination beider nicht-invasiver Tests – also transiente Elastographie und FIB-4 Score – leistungstärker in Bezug auf die Detektion der Fibrosestadien 2 bis 4.

Das Endstadium der Erkrankung stellt die Leberzirrhose mit ihren vergesellschafteten Komplikationen der portalen Hypertension mit Gefahr der Blutung aus Kollateralblutkreisläufen, der Lebersynthesestörung sowie dem Risiko der Entwicklung eines HCC dar (76, 77, 108).

Summary

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) can be considered the most common chronic liver disease in adults. Globally, its incidence is also increasing significantly in pediatric study populations, with prevalences of over 30% in adults and approximately 10% in children (4, 40).

The disease encompasses different entities. In addition to simple steatotic liver disease (SLD) with low daily alcohol consumption, metALD is a defined entity with higher alcohol intake. Histologically, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) shows not only fatty liver but also an infiltration of the liver lobules with inflammatory cells, as well as liver cell necrosis with ballooned hepatocytes. A significant part of the invasive diagnostic workup is the staging of hepatic fibrosis according to Kleiner et al. (2005), with stage F2 being considered significant and stage F3 as advanced fibrosis. Stage F4 represents the end-stage of the disease, liver cirrhosis. This is associated with considerable liver-specific complications and the potential for malignant degeneration, specifically HCC.

Pathophysiologically, MASLD is closely linked to metabolic syndrome, which has been confirmed by the change in nomenclature and definition by professional societies for liver diseases, diabetology, and obesity (5). The diagnosis of MASLD can be made in the presence of hepatic steatosis and at least one cardiovascular risk factor, such as arterial hypertension, diabetes mellitus or abnormal fasting plasma glucose, dyslipidemia, and/or overweight or obesity. The challenge for the clinician is to diagnose MASLD patients and select the proportion of those with advanced fibrosis stages using non-invasive and thus, mostly ubiquitously available, tests. This proportion makes up only about one-third of MASLD patients, which reduces the positive predictive value of these diagnostic scores, even with good sensitivity (64).

Both invasive and non-invasive diagnostic modalities are used for the diagnosis of MASLD, each with different benefits and risks. Radiological diagnostics include abdominal sonography, MRI, and MRS. Laboratory tests are not sensitive enough to detect isolated steatosis hepatitis without inflammation. The detection of fibrosis

in MASLD patients is the primary goal for preventing liver-specific complications such as portal hypertension, hepatic encephalopathy, esophageal varices bleeding, and HCC. Furthermore, it is the best prognostic marker for the hard endpoint, the mortality in MASLD patients (5).

The aim of this study was to compare non-invasive tests for the diagnosis of MASH-cirrhosis. A different number of patients with liver cirrhosis could be detected depending on the diagnostic modality. The comparison was made with liver histology, which is currently still considered the diagnostic gold standard (81). This standard remains the liver biopsy, especially for questions within the scope of studies. However, invasive diagnostics are not necessary to detect patients with MASLD and to initiate therapy that prevents disease progression (5). Nonetheless, liver histology is the only way to record liver cell necrosis, inflammation, and fibrosis distribution in the affected liver (5).

The comparison of the non-invasive tests showed that the approach recommended in the German and international clinical guidelines is useful and relevant. The sufficient sensitivity of the FIB-4 score, which is also easy to calculate in a primary care setting, should be combined with the specificity of transient elastography. The NFS can be a useful addition, but it shows slightly lower sensitivity than the FIB-4. APRI and De-Ritis quotients are not suitable as a screening tool due to their low sensitivity and specificity, respectively. With the help of a statistical ROC analysis using the Youden index, new cut-off values could be defined to rule out MASH-cirrhosis with at least 90% sensitivity (Table 25). Nevertheless, these values must always be evaluated within the context of the patient sample.

As mentioned, MASLD can be considered the hepatic manifestation of metabolic syndrome. The frequency of diabetes mellitus in NAFLD study populations is significantly higher, at over 27%, compared to the general population, where the prevalence was estimated at only 8.5% in 2017 (118). In the study collective, a frequency of diabetes mellitus of 76.6% was recorded in patients with MASH-cirrhosis.

As a secondary question, the present work used the same statistical methods to investigate how well non-invasive tests are suited for distinguishing between fibrosis stages 0 to 1 and advanced fibrosis, defined as F2 and higher. The results showed a clear weakness of the diagnostic modalities for distinguishing these stages. Not only were the ROC values of the individual tests significantly lower than those for the pure detection of liver cirrhosis, but the sensitivity of the non-invasive tests for distinguishing F0-1 versus F2-4 was also insufficient. This fact also explains why the cut-off values of the individual tests in the literature are very heterogeneous. With newly calculated cut-off values, the sensitivity could be significantly increased. For example, transient elastography showed a cut-off value of 7.75 kPa determined by the Youden index, with a sensitivity of 86.21% and a medium specificity of 50.00%. In contrast to the main question, the FIB-4 showed better specificity with 76.25%.

In summary, a combination of both non-invasive tests—transient elastography and the FIB-4 score—is more effective in detecting fibrosis stages 2 to 4. The end-stage of the disease is liver cirrhosis with its associated complications of portal hypertension with the risk of bleeding from collateral blood circulation, impaired liver synthesis, and the risk of developing HCC (76, 77, 108).

2. Einleitung

2.1 Leber und Noxen

Die Leber als eines der zentralen Organe des menschlichen Stoffwechsels ist einer Vielzahl von unterschiedlichen Noxen ausgesetzt. Die Reaktion auf verschiedene Schadstoffe ist häufig gleichartig und zeigt sich unter anderem als Leberzellverfettung. Der Begriff der Fettleber wird ab einer Fetteinlagerung von 50% des Volumens des Leberparenchyms verwendet, bei einem Anteil von 5% spricht man von einer Leberverfettung (Steatosis hepatis) (1). Der westliche Lebensstil und ein Überangebot an Nahrungsmitteln, vor allem der gesteigerte Verzehr von Kohlenhydraten und gesättigten Fetten, stellen sich als weitere Schadstoffe für das Organ der Leber und den Organismus dar (2).

2.2 Fettlebererkrankungen SLD

Die Fettlebererkrankungen unterschiedlicher Genese werden unter dem englischen Begriff der *steatotic liver diseases* (SLD) zusammengefasst. Dieser Überbegriff beinhaltet mehrere Lebererkrankungen, deren Gemeinsamkeit der histologische- oder radiologische Nachweis einer Fettleber ist. Besteht die Anwesenheit eines kardiovaskulären Risikofaktors in der Patientenanamnese oder der Untersuchung, werden je nach anamnestischer Menge des konsumierten Alkohols verschiedene Unterformen differenziert. Bei einer Trinkmenge von 20g bis maximal 50 g reinen Alkohols am Tag bei Frauen beziehungsweise 30g bis maximal 60g reinen Alkohols bei Männern spricht man von der *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MetALD) mit vermehrter Alkoholtrinkmenge. Beträgt die tägliche Trinkmenge in der Patientenanamnese mehr als 50g reinen Alkohols bei Frauen beziehungsweise mehr als 60 g bei Männern wird von der *alcoholic liver disease* (ALD) gesprochen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der dritten und häufigsten Unterform, der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung, die nach neuer Nomenklatur als *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD) bezeichnet wird. Definitionsgemäß liegt eine MASLD vor bei Anwesenheit einer Fettleber, diagnostiziert mit radiologischen Methoden oder der Leberhistologie, dem Vorhandensein eines

kardiovaskulären Risikofaktors sowie einer maximalen täglichen Trinkmenge reinen Alkohols von 20g bei weiblichen und 30g bei männlichen Patienten.

2.2.1 Metabolische-Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung

Die *Metabolische-Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung* ist eine Erkrankung, die vor allem in Industriestaaten epidemische Ausmaße angenommen hat. Weltweit ist sie die häufigste chronische Lebererkrankung, von der 30 % der Erwachsenen und 3 % bis 10 % der Kinder betroffen sind (3, 4). Es wird von einer für westliche Länder geltenden Inzidenz von 28 Fällen pro 1.000 Einwohner-Lebensjahren ausgegangen. In den USA kam es einer Studie zur Folge im Zeitraum von 1997 bis 2014 zu einer Zunahme der MASLD-Inzidenz von 62 auf 329 bezogen auf 100.000 Personen-Jahren (9). Im Jahr 2023 wurde von den multinationalen metabolischen Gesellschaften EASL (*European Association for the Study of the liver*), EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) sowie der EASO (*European Association for the Study of Obesity*) die Änderung der Terminologie von NAFLD (*non alcoholic fatty liver disease*) zu MASLD vorgeschlagen (5).

Die bis dato als NAFLD (nicht-alkoholische Fettlebererkrankung) terminierte Erkrankung wurde aufgrund eines tieferen Verständnisses der Pathophysiologie mit einer multiorganischen Beteiligung sowie um eine Stigmatisierung der betroffenen Patienten entgegenzukommen, in die MASLD umbenannt.

Durch die erneute Analyse der Studien mit NAFLD Patienten konnte eine fast vollständige Übereinstimmung zwischen MASLD und NAFLD festgestellt werden.

Die Patienten unterscheiden sich nicht in den klinischen Parametern, die nicht-invasiven Diagnosemittel sind für Patienten beider Krankheitsdefinitionen annähernd identisch und haben die gleichen Grenzwerte. Aus diesem Grund können die Begriffe nach der Maßgabe des Leitfadens der EASL-EASD-EASO Stand 2024 synonym verwendet werden (5).

Die MASLD wird als die hepatische Manifestation des Metabolischen Syndroms beschrieben, welches von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) durch das Vorhandensein von Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypertonie und einen erhöhten Bauchumfang definiert wurde (6, 7). Bei der NAFLD Definition wurde je nach

histologischem Bild zwischen der reinen Leberzellverfettung, der *nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung* (NAFL) ohne Entzündung und der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) mit Entzündungsreaktion unterschieden.

Die NASH wurde im Rahmen der Erneuerung der Terminologie in MASH (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*) umbenannt.

Die MASH geht wie ihr alkoholisch verursachtes Pendant mit der hepatischen Einlagerung von Triacylglyceriden, Leberzellnekrosen, ballonierten Hepatozyten, portaler- und lobulärer Entzündung sowie der Fibrosierung der Leber einher. Das Endstadium der Erkrankung ist die Zirrhose des Organs, mit Auswirkungen auf die Syntheseleistung und Entgiftung sowie der Gefahr der malignen Entartung des Parenchyms. Adipositas sowie Diabetes mellitus Typ 2 und die damit verbundene Insulinresistenz scheinen eine wichtige Stellung in Bezug auf die Pathogenese der MASLD einzunehmen. Neben anderen Risikofaktoren, die im Metabolischen Syndrom subsumiert sind, steigt die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 seit Jahren kontinuierlich, vor allem bei Kindern und Adoleszenten an. Seit den 1990er Jahren konnte ein Anstieg von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Typ 1 bei pädiatrischen Patienten verzeichnet werden. Der Typ 1 Diabetes ist zwar immer noch die häufigste Form bei Kindern, dennoch sind 5 % bis 45 % aller Diabetes Neudiagnosen dem Typ 2 zuzuordnen (8).

2.3 Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, ein Patientenkollektiv von 560 Patienten im Rahmen des europäischen LITMUS Programms (*Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis*) explorativ nach Risikofaktoren zu untersuchen, welche zu einem schwerwiegenden Verlauf der MASH sowie der Folgeerkrankung – der Entwicklung der Leberzirrhose – beitragen. Es soll anhand der statistischen Auswertung von klinischen und laborchemischen Daten untersucht werden, welche diagnostischen Möglichkeiten zur Sicherung der MASH-Zirrhose bestehen und wie sich diese in ihrer Güte unterscheiden. Die wissenschaftliche Hypothese lautet, dass die Leberhistologie die Anzahl der Patienten mit Zirrhose unterschätzt – einzelne Patienten haben

histologisch geringere Fibrosestadien, obwohl eine Zirrhose vorliegen kann oder andersherum formuliert, überschätzen die nicht-invasiven Tests die Zirrhose Prävalenz.

Gerade in Hinblick auf die steigende Inzidenz der MASLD und ihrer Komplikationen sowie der Entwicklung von pharmakologischen Therapien, ist der nicht-invasiven Diagnostik immer größere Bedeutung zuzusprechen.

LITMUS ist ein multizentrisch organisiertes Programm zur systematischen Datenbankerfassung von MASH-Patienten. Im Rahmen des Programmes werden neben Leberbiopsie auch Laborparameter und Lebensstilfaktoren gespeichert. Weiterhin sollen die bereits bekannten Risikofaktoren im Rahmen des Metabolischen Syndroms, die eine MASLD begünstigen, bekräftigt werden.

Der Vergleich von nicht-invasiven und invasiven Diagnosemodalitäten soll Unterschiede in den Gütekriterien dieser Verfahren aber auch eventuelle Unterschiede in den Begleitfaktoren der zwei Diagnosegruppen aufdecken. Die Selektion von Patienten mit fortgeschrittener Fibrose, die noch nicht unter einer Leberzirrhose leiden ist für die Einleitung einer Therapie zur Verhinderung der Krankheitsprogression essenziell (9).

Zur Erfassung eventueller Unterschiede zwischen einerseits klinischen Parametern und laborchemischen Werten der Patienten, die mit Elastographie untersucht wurden und andererseits der Patientengruppe mit histologisch gesicherter Leberzirrhose, können Stärken und Schwächen der nicht-invasiven Diagnostik aufgezeigt und verglichen werden.

Die deskriptive Darstellung von Labor- und Klinikparametern ermöglicht einen Eindruck über den meist noch kompensierten Zustand von Patienten mit MASH-Zirrhose.

2.4 Metabolische-Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD)

2.4.1 Definition und Epidemiologie

Die metabolische-Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung ist definiert durch eine übermäßige Einlagerung von Triacylglycerinen, freien Fettsäuren,

Cholesterin und Ceramiden in der Leber mit oder ohne Entzündung beziehungsweise Fibrose. Entsprechend der Entscheidung der Fachgesellschaften bezüglich der Einführung der MASLD wurde die Definition im Jahr 2023 geändert. Von einer MASLD wird gesprochen, wenn eine übermäßige Einlagerung von Triacylglyceriden in der Leber und zusätzlich ein kardiovaskulärer Risikofaktor wie Insulinresistenz/Diabetes, Übergewicht/Adipositas, arterielle Hypertonie oder eine Dyslipidämie beziehungsweise die Kombination aus den genannten Risikofaktoren vorliegt. Die Abwesenheit eines übermäßigen Alkoholkonsums ist eine Grundvoraussetzung und wird in der Literatur mit einer täglichen regelmäßigen Höchstkonsummenge reinen Alkohols von 30g für Männer und 20g für Frauen angegeben. (5, 10, 11)

Als Met-ALD wird eine hepatische Steatose mit einer täglichen regelmäßigen Alkoholmenge von 20g bis 50 g für Frauen und 30g bis 60 g für Männer genannt.

Dem gegenüberzustellen ist die alkoholisch bedingte Fettlebererkrankung ALD mit einer regelmäßigen täglichen Trinkmenge von 50g reinen Alkohols für Frauen und 60g für Männer. (5)

Die Einnahme von lebertoxischen Medikamenten sowie Stoffwechselerkrankungen, die eine starke hepatische Beteiligung aufweisen wie der Morbus Wilson, fallen ebenfalls nicht unter den Begriff der MASLD. In westlichen Populationen stellt die MASLD die häufigste chronische Lebererkrankung dar, 25 % bis 30 % der allgemeinen Bevölkerung sind von ihr betroffen (12-14). Eine Häufung der Erkrankung in ethnischen Populationen ist festzustellen. Die Prävalenz bei der Bevölkerung des mittleren Ostens und Südamerikas liegt mit 31,8 % bzw. 30,4 % am höchsten (10, 13).

Mehrere Studien konnten entgegen aller Zweifel zeigen, dass die Definitionskriterien der NAFLD mit in der MASLD übernommen und extrapoliert werden können.

2.5 MASL

Der Begriff MASLD beschreibt eine Summierung von verschiedenen klinisch-pathologischen Krankheitsbildern, die sowohl als Kontinuum als auch als selbstständige Entitäten zu werten sind. Die reine Leberverfettung wird als metabolische-Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASL) bezeichnet und beschreibt die übermäßige Einlagerung von Fetten in das

Leberparenchym ohne Entzündung. Die historische Definition der NAFLD beruht auf dem lichtmikroskopischen Nachweis von mindestens 5 % von Lipideinlagerungen betroffenen Hepatozyten (15). Untersuchungen von Younossi et al. (2018) konnten zeigen, dass zur Diagnostik der NAFLD reine laborchemische Analysen der Ultraschalluntersuchung unterlegen sind. Die Prävalenz der durch Ultraschalluntersuchungen diagnostizierten NAFLD lag bei 24,13 % (95 % CI 19,73 % - 29,15 %) höher als im Vergleich zur laborchemischen erzielten Prävalenz von 21,09 % (95 % CI 15,0 % - 28,8 %) (13).

2.5.1 Pathophysiologie der MASLD

Pathogenetisch kommt die vermehrte Einlagerung von Lipiden in der Leber durch eine Insulinresistenz in peripheren Geweben, mit zusätzlicher übermäßiger Aufnahme von Fett und Kohlenhydraten mit der Nahrung zustande (16, 17). Eine in der Literatur als sogenannte „schlanke“ NAFLD beschriebene Variante der Erkrankung tritt bei Patienten mit übermäßigem Bauchfettanteil bei normalem Gesamtkörpergewicht, vermehrter Fructosezufuhr, polyzystischen Ovarialsyndrom oder Lipidstoffwechselstörungen auf (13, 18). Eine genetische Komponente trägt einerseits zur Entstehung aller Formen der NAFLD bei, andererseits wirkt sie sich auf den oben beschriebenen Unterschied der Prävalenz in ethnisch diversen Populationen aus (19, 20). Bei übergewichtigen Patienten liegt meist eine Insulinresistenz an Zellen unterschiedlicher Gewebe vor und führt zu einem Energiemangel mit konsekutiv gesteigerter Lipolyse besonders im weißen Fettgewebe. Es resultiert eine Spaltung von Triacylglycerinen, einer Speicherform von Fett im menschlichen Organismus, zu freien Fettsäuren unterschiedlicher Kettenlänge. Die Hydrolyse erfolgt durch drei Enzyme: die hormonsensitive Lipase, die adipöse Triglycerid-Lipase und die Monoacylglycerin-Lipase. Die freigewordenen Fette affektieren unter anderem auch die Leber. Höhere Konzentrationen von Insulin in Verbindung mit einem Substratüberschuss – beispielsweise von Acetyl-CoA aus der Glykolyse – führen in der Leber zu einer gesteigerten Synthese von TAGs. Lichtmikroskopisch kann dies durch die Anwesenheit von makrovesikulären Lipidtopfen in den Hepatozyten nachgewiesen werden.

2.6 Metabolic dysfunction-associated Steatohepatitis (MASH und NASH)

2.6.1 Definition und Epidemiologie der MASH

Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) betrifft 20 % bis 30 % der NAFLD Patienten und kann als Krankheitsprogression der reinen NAFL gewertet werden (15, 21). Der Begriff *nicht-alkoholische Steatohepatitis* wurde erstmals 1980 durch Ludwig et al. beschrieben (22). Die NASH ist definiert durch die Anwesenheit von makrovesikulärer Fetteinlagerung in den Hepatozyten, ballonierten apoptotischen Hepatozyten und dem lichtmikroskopischen Nachweis von gemischtzelligem

Entzündungszellinfiltrat, bestehend aus neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten im Leberläppchen (21, 23). Die weiteren histologischen Auffälligkeiten bei Patienten mit NASH sind Mallory-Denk-Körperchen, vakuolierte Kerne in periportalen Hepatozyten, intrazelluläre Eisenablagerungen, Veränderungen in den kleinen intrahepatischen Gallengängen und Vergrößerung von Mitochondrien. Mallory-Denk-Körperchen werden als mikroskopisches Korrelat der gestörten Proteinsynthese und des insuffizienten Abbaus von Zellbestandteilen beschrieben. Sie entstehen durch fehlgefaltete Proteine, einem Missverhältnis von Zytokeratinen mit einem Überschuss von Zytokeratin 8 und einem Mangel an Zytokeratin 18 sowie der Akkumulation des Proteins Ubiquitin (24). Mikroskopisch können sie in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H.E.-Färbung) nachgewiesen werden.

2.6.2 Pathophysiologie der MASH

2.6.2.1 Entstehungsmodelle

Mehrere Modelle zur Pathogenese der NASH wurden im Verlauf der Jahre entwickelt. Ein bekanntes Modell – das sogenannte *Two-Hit-Modell* – beschreibt die Einlagerung von Lipiden als den initialen Krankheitsschritt: den *First-Hit*. Danach folgt laut Modell die Entzündungsreaktion in der Leber aufgrund reaktiver Sauerstoffspezies, welche den *Second-Hit* darstellt. Neuere Untersuchungen zeigen eine wesentlich komplexere Ätiopathogenese der Erkrankung. So wird heute von einer polyfaktoriellen Ursache ausgegangen, deren Mechanismen durch Modelle am Säugetier zum aktuellen Zeitpunkt nicht vollständig auf den Menschen übertragen werden können und nicht als finale Erklärungsmodelle zu bewerten sind(25).

Fakt ist, dass die Progression der reinen NAFL zur nicht-alkoholischen Steatohepatitis einen wichtigen Zwischenschritt für die Entstehung von hepatischer Fibrose bis hin zur Leberzirrhose und dem Hepatozellulärem Karzinom (HCC) darstellt.

2.6.2.2 De-novo-Lipogenese

Bekannte Mechanismen, die zu einer Krankheitsprogression und Entzündung in der Leber führen, sind Lipotoxizität, oxidativer Stress in Leberzellen und eine Störung der mitochondrialen Funktion (12). Die Einlagerung von Fetten durch die Affektion der Leber mit freien Fettsäuren aus der Peripherie stellt eine Voraussetzung für

nachfolgende Prozesse dar, die maßgeblich zur Entstehung von chronischer Entzündung im Organ beitragen. Die Synthese von Fettsäuren, Cholesterin, Ceramiden und TAGs aus Endprodukten der Glykolyse in der Leber wird als De-novo-Lipogenese bezeichnet und ist beim Menschen für circa 25 % der hepatischen Triglyceride verantwortlich (26). 59 % stammen aus dem Fettgewebe und 15 % direkt aus der Nahrung (26, 27).

2.6.2.3 *Regulation der De-novo-Lipogenese*

Die De-novo-Lipogenese unterliegt neben der allosterischen Regulation der an ihr beteiligten Enzyme wie der Acetyl-CoA-Carboxylase und der Fettsäuresynthase im Sinne einer Produkthemmung, ebenfalls einer Kontrolle durch die Transkriptionsfaktoren *sterol regulatory element binding protein 1c* (SREBP1c) und *carbohydrate response element binding protein* (ChREBP) (12). Durch nähere Betrachtung dieser Proteine wird auch die Relevanz zweier wichtiger Mechanismen, die neben anderen unklaren Faktoren zur Entstehung der NAFLD beitragen klarer. Diese sind zum einen die Rolle der Insulinresistenz bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über SREBP1c und zum anderen die Aktivierung von ChREBP durch eine übermäßige exogene Kohlenhydratzufuhr.

2.6.2.4 *Insulin und De-novo-Lipogenese*

Der Transkriptionsfaktor SREBP1c wird durch proteolytische Spaltung am Endoplasmatischen Retikulum in seine aktive Form überführt. Eine erhöhte Konzentration von Insulin aktiviert ihn durch zwei Mechanismen: Die Signalkaskade des aktivierten Insulinrezeptors führt über mehrere Zwischenschritte zur Aktivierung der Phosphoinositol-3,4,5-Trisphosphat-Kinase/Proteinkinase B-Signalwegs mit der anschließenden Phosphorylierung und somit zur Aktivierung des SREBP1c. Dieses Protein bedingt eine verstärkte Transkription von Genen, die für die Enzyme Glucokinase, Acetyl-CoA-Carboxylase und Fettsäuresynthetase kodieren, welche unter anderem an der De-novo-Lipogenese in der Leber beteiligt sind (17, 28). Ein weiterer Mechanismus der Aktivierung des SREBP1c führt über den Hormonrezeptor *liver X receptor* (LXR) mit seiner leberspezifischen Isoform LXR-Alpha. LXR-Alpha wird aktiviert durch Oxysterole, diese entsprechen oxidierten Derivaten des Cholesterins,

deren Konzentration bei NASH-Patienten signifikant erhöht sind (26, 29). Der LXR-Alpha führt nach seiner Aktivierung zur vermehrten Expression von Genen, die für SREBP1c kodieren (17).

2.6.2.5 *Kohlenhydrate und De-novo-Lipogenese*

Ein weiteres Protein, welches maßgeblich zur hepatischen Steatose beiträgt ist ChREBP. ChREBP fungiert ebenfalls als ein Transkriptionsfaktor und sorgt wie SREBP1c für eine gesteigerte Synthese von Enzymen der De-novo-Lipogenese (12) sowie für das Enzym Pyruvatkinase, das an der Bereitstellung von Acetyl-CoA, dem Endprodukt der Glykolyse und Substrat der Fettsäuresynthese, beteiligt ist (17). Im Gegensatz zu SREBP1c wird ChREBP durch steigende postprandiale Konzentrationen und der Akkumulation von Glucose im Zytosol des Hepatozyten aktiviert (17).

2.6.3 **Lipotoxizität**

Die De-novo-Lipogenese sowie die Akkumulation von freien Fettsäuren aus dem Speicherfett beziehungsweise aus der Nahrung, sind maßgeblich an der Entstehung einer Entzündungsreaktion in der Leber beteiligt. Die synthetisierten sowie aus dem Speicherfett transportierten Fettsäuren werden in der Leber entweder als Lipidtropfen gespeichert, verestert und in VLDL verpackt oder in die Mitochondrien aufgenommen und der Betaoxidation zugeführt. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem langkettige gesättigte Fettsäuren wie die Palmitinsäure wichtige zelluläre Abläufe stören und zum Zelltod führen (30). Dieser Prozess wird als Lipotoxizität bezeichnet und stellt in Abschnitt 2.6.2.1 erwähnten Krankheitsmodell den Second-Hit dar. Zwei Lipidformen sind in Bezug auf die Störung von zellulären Abläufen sowie für die Induktion von programmiertem Zelltod und Inflammation wichtig: freie gesättigte Fettsäuren aus dem Speicherfett und Cholesterin aus der De-novo-Lipogenese (31).

Die Anreicherung dieser Lipide führt zu einer Störung der Autophagie in der Zelle durch eine Hemmung der Fusion von Autophagosom und Lysosom, was letztendlich in die Entstehung von toxischen Lipidmetaboliten mündet.

Diese Metaboliten verändern in der Leber gespeicherte Triacylglyceride mit der Folge einer fehlerhaften Proteinfaltung und -prozessierung am endoplasmatischen

Retikulum. Die Zelle reagiert zunächst mit der Drosselung der Proteinbiosynthese im Allgemeinen und forciert die Produktion von Antioxidantien, um ihr Überleben zu sichern. Werden allerdings immer mehr toxische Lipidmetabolite akkumuliert, reagiert die Zelle mit der Freisetzung von proapoptotischen Proteinen und somit mit dem programmierten Zelltod (31, 32).

Zwei weitere Zielstrukturen von toxischen Lipiden in der Zelle sind das Mitochondrium und das Peroxisom. Beide sind in den Abbau von Fettsäuren via Betaoxidation zu zellulären Energieträgern involviert. In Studien mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass freies Cholesterin und gesättigte Fettsäuren wie die Palmitinsäure zu einer vermehrten Produktion von schädlichen reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) führen (12). Diese wiederum schädigen mitochondriale- und peroxisomale Membranen und können zur Apoptoseeinleitung führen (12, 33).

2.6.3.1 Folgen der Lipotoxizität

Sterbende Hepatozyten sorgen über die Freisetzung von Mediatoren für Reparationsvorgänge in der Leber. Vormalig funktionierendes Parenchym wird durch Zellen ersetzt, die sich nicht oder kaum in gesunden Lebern finden, wie Myofibroblasten, Entzündungszellen, aktiviertes Gallengangsepithel und Hepatozyten-Progenitorzellen (34).

Kommen suffiziente Reparaturmechanismen durch weiter andauernden Zellschaden zum Erliegen oder kommt es zu fehlregulierten Mechanismen der Reparation, resultiert dies in weiterer Entzündung und Fibrose.

2.7 Darmmikrobiom und MASH

In neueren Studien wird immer wieder die Wichtigkeit der bakteriellen Zusammensetzung im Darm, das sogenannten „Darmmikrobiom“, in Bezug auf die Entstehung der MASH genannt. Generell ist unter dem Begriff des Mikrobioms die Gesamtheit der genetischen Information von Mikroorganismen, bestehend aus Bakterien, Viren, Protozoen und Archebakterien zu verstehen, die unter anderem auf Haut- oder Schleimhautflächen des menschlichen Körpers beheimatet sind. Die Gesamtheit der Bakterien, die symbiotisch mit den menschlichen Zellen existieren kann als Bakteriom und im Darm als Darmbakteriom beschrieben werden. Die

Wechselwirkung von Darm und Leber wird als Darm-Leber-Achse bezeichnet und trägt den anatomischen Gegebenheiten des Pfortadersystems sowie der funktionellen Beziehung von Leber und Darm Rechnung (35, 36).

Einerseits beeinflusst der Darm über seine bakterielle Besiedlung die Leber, andererseits reguliert die Leber das Darmmikrobiom über Produkte, die über die Galle den Darm erreichen. Darmbakterien des Menschen gehören zu verschiedenen Stämmen wobei 90 % der Bakterien zu den Bacteroidetes und Firmicutes zählen (35). Die Zusammensetzung dieses Darmmikrobioms unterliegt verschiedenen exogenen Einflüssen, wie Ernährung und Alkoholkonsum. In Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die an Übergewicht oder Diabetes mellitus leiden das Verhältnis von Firmicutes zu Bacteroidetes erhöht ist (36). MASH-Patienten zeigten in Untersuchungen ebenfalls veränderte bakterielle Zusammensetzungen mit einer Verminderung von Bacteroidetes und einer Erhöhung der Anzahl an speziellen Arten der Firmicutes (35). Ein zentraler Mechanismus in Bezug auf die Störung dieser Darm-Leber-Achse ist eine erhöhte Permeabilität des Darmepithels durch Schädigungen von Interzellularkontakten wie den *Tight Junctions* zwischen den Enterozyten durch toxische bakterielle Metabolite wie Ethanol und reaktiven Sauerstoffspezies. Die Barriere des Darmepithel schirmt das Portalsystem und somit die Leber vor bakteriellen Produkten und Bestandteilen wie Lipopolysaccharide ab, die sich in der Bakterienmembran von Gram-negativen Bakterien befinden. Diese Bakterienbestandteile werden von Entzündungszellen über spezielle Rezeptoren den *Toll-like-Rezeptoren* (TLR) erkannt und führen maßgeblich zu Entzündungsreaktionen durch Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin1-Beta, Tumornekrosefaktor-Alpha und Interferonen. Die Aktivierung von TLR-4 durch Endotoxine kann über die Aktivierung von hepatischen Sternzellen zur Leberfibrose und im schlimmsten Fall zur Zirrhose des Organs führen (36).

2.8 Diagnostik der MASLD

2.8.1 Nicht-invasive Diagnostik

Die Diagnostik der MASLD und MASH basiert auf einem Ablauf, der sich verschiedener Modalitäten zur Diagnosestellung bedient. Generell werden invasive

von nicht-invasiven Verfahren unterschieden, die sich wiederum in radiologische, laborchemische und histologische Diagnosemöglichkeiten gliedern und immer durch die Anamnese und klinische Untersuchung des Arztes ergänzt werden. Die abdominelle Ultraschalluntersuchung ist ein nicht-invasives und meist ubiquitär verfügbares Verfahren, welches oft den ersten Untersuchungsschritt darstellt. Die reine Leberverfettung wird von erfahrenen Ärzten ab einem Steatoseanteil von 30 % der Leber in der abdominellen Ultraschalluntersuchung mit einer akzeptablen Sensitivität von 60 % bis 94 % erkannt (37, 38). Der Vergleich der Schallintensität des Leberparenchyms mit dem Parenchym der rechten Niere kann als Anhalt für eine Steatosis hepatis dienen und korreliert mit dem Steatoseanteil in der histopathologischen Kontrolle (39). Die Ultraschalluntersuchung ist ausschließlich semiquantitativ und wird mit den Kategorien *mild* oder *Steatose Grad 1*, *moderat* oder *Steatose Grad 2* und *schwer* oder *Steatose Grad 3* beschrieben (40). Nachteile der Sonographie ergeben sich bei Patienten mit mikrovesikulärer Steatose, geringeren Steatoseanteilen oder deutlichem Übergewicht aufgrund diagnostischer Unterlegenheit zu anderen Modalitäten (11, 41).

Weiterhin werden bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) als diagnostische Mittel eingesetzt.

Sowohl die MRT als auch die MRS gelten als hochsensitiv in der nicht-invasiven Diagnostik der NAFL und zeigen Vorteile in der Quantifizierung von Steatose in der Leber gegenüber anderen bildgebenden Verfahren (38, 42), sind aber meist teuer oder nicht überall verfügbar.

2.8.1.1 *Transiente Elastographie*

Insbesondere die Messung der Steifheit des Lebergewebes mit der transienten Elastographie ist geeignet, um Patienten mit MASH zu erfassen sowie die höhergradigen Fibroestadien auszuschließen. Hierfür wurde das Verfahren der *vibration controlles transient elastographie* (VCTE) entwickelt, um die Steifigkeit des Lebergewebes zu messen. Die Lebersteifheit ist signifikant mit Komplikationen wie höhergradiger Fibrose und Leberzirrhose assoziiert, gibt Hinweise auf portale

Hypertension, Inflammation sowie beginnende maligne Prozesse und ist eine gute Diagnosemöglichkeit als Alternative zu den teuren und nicht immer verfügbaren radiologischen Verfahren wie MRT und CT (43).

Die Messung der Lebersteifigkeit basiert auf der Methode der Scherwellenemission, einem Verfahren das 1995 ursprünglich in der im Bereich der Lebensmittelsicherheit entwickelt wurde. Die Phänomene der Scherwellen wurden bei seismischen Aktivitäten in der Natur beobachtet und werden durch die Dichte eines Mediums beeinflusst (44).

Die Messung in der Medizin erfolgt am liegenden Patienten im Bereich des rechten Leberlappens im 9. bis 12. Intercostalraum. Der mit Ultraschallgel versehene Schallkopf wird mit ausreichend Druck senkrecht auf die Haut gesetzt. Sollte der Anpressdruck nicht ausreichend sein, können manche Geräte dies erfassen und dem Untersucher mitteilen.

Zur Bestimmung der korrekten Position ist das Gerät meist mit einer Schallsonde im A- oder M-Modus versehen, um insbesondere große Gefäßstrukturen zu meiden, da diese die Messung beeinflussen. Die Messergebnisse reichen von 1,5 kPa bis 75 kPa. Höhere Werte sprechen für weniger elastisches Gewebe.

Für die MASLD wurden unterschiedliche Cut-off Werte je nach Fibrosestadien in der Literatur angegeben, die sich zum Teil überlappen. Es wird für die Erfassung einer Leberzirrhose der Cut-off Wert von 15 kPa empfohlen (11, 45).

Für die signifikante Fibrose $F \geq F2$ wird ein Wert von 7,1 kPa bis 9,9 kPa und für die fortgeschrittene Fibrose $F \geq 3$ mit 6,1 kPa bis 15 kPa angegeben (44, 46, 47).

Die transiente Elastographie ist wie alle anderen Diagnosemodalitäten nur im Kontext der vollständigen ärztlichen Untersuchung und auch durch Ergänzung mit weiteren laborchemischen Parametern und Anamnese aussagekräftig. Insbesondere die Erhebung der Alkoholanamnese bleibt ein wichtiger Teil der Kategorisierung einer Fettlebererkrankung.

2.8.1.2 Laborchemische Parameter

Laborchemische Untersuchungen zur Erfassung einer NAFLD können nur bei einem geringen Anteil der Patienten zur Diagnosestellung beitragen. So zeigen nur circa 20 % der NAFLD-Patienten Auffälligkeiten im Sinne erhöhter Transaminasen, vorwiegend der Alanin-Aminotransferase (ALT) (10, 48). Das Verhältnis aus der Serumkonzentration der Aspartat-Aminotransferase (AST) zur Konzentration der Alanin-Aminotransferase (ALT), der sogenannte De-Ritis-Quotient, liegt meist unter 1 und spricht für einen eher milden Leberschaden (49).

2.8.1.3 Diagnostische Scores

Die aktualisierte Sk2-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie von 2022 spricht sich generell gegen ein Screening der Allgemeinbevölkerung zur Erfassung einer MASLD aus (50). Es wird empfohlen bei Vorhandensein von metabolischen Risikofaktoren und/oder erhöhten Lebertransaminasen, insbesondere der ALT, ein Screening mit Ultraschall und diagnostischen Scores zu verwenden (50).

Diese Scores sollten in der primärärztlichen Versorgung aus Routineparametern, das heißt aus Laborparametern sowie anthropometrischen Werten, berechnet werden können, ohne eine tiefere Spezialdiagnostik durchführen zu müssen (50).

Generell werden zur Erfassung einer Fibrose bei MASLD Patienten insbesondere der FIB-4-Score (*Fibrosis-4*) sowie der NFS (*NAFLD FibrosisScore*) empfohlen und sind anderen Scores wie dem APRI (*AST-to-Platelet ratio index*), BARD (*BMI, AST/ALT, Diabetes*)- oder Forns-Score überlegen (50).

Die jeweiligen Cut-off Werte der Scores unterscheiden sich untereinander und auch in Bezug zur Fragestellung sowie je nach Literatur. Generell sind niedrigere Fibrotestadien weniger gut untersucht, fortgeschrittene Fibrose F3 und Leberzirrhose F4 hingegen sind besser durch Studien validiert. In der deutschen Leitlinie wird eine Risikoeinteilung von MASLD Patienten in Bezug auf die Fibrose verwendet. Es wird zwischen geringem, intermediärem und hohem Risiko unterschieden (50).

Für den FIB-4 werden für ein niedriges Risiko Werte kleiner FIB-4 1,3 und für den NFS kleiner -1,455, für ein intermediäres Risiko FIB-4 1,3 bis 2,67 NFS -1,455 bis 0,675 sowie für ein hohes Fibrose Risiko mit FIB-4 > 2,67, NFS > 0,675 angegeben (50).

Die aktuellen klinischen Leitlinien der EASL-EASD-EASO (Stand 2024) beschreiben ein Screening in Risikopopulationen insbesondere mit Diabetes mellitus oder Adipositas mit einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor (5). Es wird ebenfalls eine Risikostratifizierung der Patienten für das Vorhandensein von fortgeschrittener Fibrose und MASLD-assoziierten Komplikationen empfohlen. Als Score wird der FIB-4 mit identischen Cut-off Werten wie in der deutschen Leitlinie von >2,67 angegeben (5).

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Scores auf ihre diagnostische Güte untersucht und miteinander verglichen. Es wurde der FIB-4-Score, der NFS, der APRI-Score sowie der De-Ritis-Quotient berechnet und verglichen. Die Berechnung der einzelnen Scores wird im Methodenteil erläutert.

Als Cut-off-Werte wurden für die Leberzirrhose der FIB-4 Wert über 3,25, der NFS von mindestens 0,676, der APRI-Score von größer 1,5 und der De-Ritis-Quotienten von größer 1 definiert.

2.8.1.4 Aspekte der Variabilität nicht-invasiver Testverfahren

Die Aspekte der Variabilität der einzelnen nicht-invasiven Tests spielen eine entscheidende Rolle bei der Verwendung durch den klinisch tätigen Mediziner. Ein optimaler Test sollte über eine gute Sensitivität verfügen. Die aktuellen Diagnoseleitlinien geben eine Sensitivität von mindestens 80 % an, um klinisch wichtige Ereignisse wie die MASH-Zirrhose zu detektieren (51). Ein AUROC Wert eines Tests unter 0,8 wird als zu gering bewertet, um eine ausreichende diskriminierende Fähigkeit zu besitzen (51).

Ein weiterer nicht zu unterschätzender Aspekt ist die Tatsache, dass nicht-invasive Tests in der Primärversorgung, beispielsweise bei hausärztlich tätigen Ärzten, leicht und kostengünstig verfügbar sein müssen (51). Dies ist bei den laborchemischen Parametern wie Lebertransaminase und Cholestase und den sich daraus ergebenden Punkte-Scores gegeben. Bei den spezielleren Diagnostika wie MRT oder MRS ist dies nicht der Fall.

In Bezug auf die transiente Elastographie können mehrere Störfaktoren wie Hepatitiden mit Leberkapselspannung, portale Hypertension, Adipositas oder eine unzureichend eingehaltene Fastenperiode des Patienten zu einer Überbewertung der Lebersteifigkeit führen (51). Es konnte gezeigt werden, dass auch die Intra- und Inter-Observer-Variabilität zu einer bis zu 20-prozentigen Diskrepanz der Messergebnisse der VCTE führen kann und Fehlklassifizierung des Fibrose Stadiums möglich sind (52).

Aufgrund der niedrigen Prävalenz der fortgeschrittenen Fibrose in nicht selektionierten Patientenpopulationen wie der Allgemeinbevölkerung sollten NIV insbesondere zum Ausschluss von Fibrose benutzt werden, da in diesen Populationen die Spezifität höher liegt als die Sensitivität (51).

Die in der primärärztlichen Versorgung leicht verfügbaren Scores berechnen sich aus laborchemischen und anthropometrischen Parametern wie Alter, BMI, AST/ALT-Verhältnis, Diabetes mellitus, Thrombozytenzahl und Albuminkonzentration (51). Dennoch wurden auch für diese Tests Limitationen formuliert. So wird insbesondere bei älteren Patienten über 65 Jahren bei den Tests FIB-4 und NFS eine vermehrte diagnostische Ungenauigkeit beschrieben. Aus diesem Grund wurden höhere Grenzwerte für dieses Patientenkollektiv empfohlen (FIB-4: 2, NFS: 0,12) (51).

Für den FIB-4 Score wird weiterhin eine geringere diagnostische Genauigkeit bei jüngeren Patienten unter 35 Jahren in der Literatur erwähnt (53, 54). Sowohl für den NFS als auch den FIB-4 müssen extrahepatisch-bedingte Störfaktoren wie systemische Entzündungsreaktionen berücksichtigt werden (54).

Abschließend ist die Abhängigkeit aller Punkte Scores von Veränderungen in den Lebertransaminasen herauszustellen. Wie im Methodenteil unter 2.5.1.1 beschrieben, errechnen sich alle Punktwerte unter Einbezug der AST und ALT. Somit können sich aus unspezifischen Veränderungen dieser Transaminasen Visibilitäten und Limitationen der diagnostischen Genauigkeit ergeben.

Besonders die AST kann auch aufgrund extrahepatischer Ursachen erhöht sein, da sie im Myokard, im Gehirn, in den Nieren, im Pankreas, in der Lunge, in Leukozyten und im Erythrozyten vorkommt (55). Somit sind generell eine Vielzahl von alternativen Ursachen einer AST-Erhöhung denkbar. Beschrieben sind Muskelerkrankungen,

Infektionen, ischämische Herzerkrankungen und Hämolysen, aber auch endokrinologische Erkrankungen wie Schilddrüsendysfunktionen oder Nebenniereninsuffizienz (55). Ein seltener Grund einer isolierten AST-Erhöhung kann das Vorhandensein eines Isoenzym der Makro-AST sein, diese ist klinisch nicht relevant (55).

2.8.1.5 Diagnostische Biomarker

Der Umstand, der hohen Prävalenz und damit erhöhten Forderung nach suffizienten nicht-invasiven Tests der NASH führte zur Forschung an einigen Biomarkern, die es ermöglichen, Zelltod und Entzündung indirekt im Blut nachzuweisen. Einer dieser Biomarker, das Intermediärfilament Cytokeratin 18 (CK-18) und seine Fragmente M30 und M65, dienen als indirekter Nachweis von hepatozellulärer Apoptose (41, 56) und können in erhöhten Konzentrationen bei Patienten mit NASH, nicht aber mit NAFL, gemessen werden (57). Durch die Aktivierung des programmierten Zelltods durch die in Abschnitt 2.6.3 genannten Mechanismen kommt es zu einer Caspasen-vermittelten Spaltung von CK-18 mit der Freisetzung der entstandenen Spaltprodukte in das Blut. Eine Metaanalyse von Kwok et al. (2014) ergab für die Bestimmung der CK-18-Spaltprodukte zur Diagnosestellung der NASH eine eher moderate mittlere Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 82 % (58).

2.8.2 Invasive Diagnostik und MASH

Die Erfassung einer möglichen Progression der NAFL zur NASH stellt für den Arzt eine Voraussetzung dar, um auf potenzielle Krankheitskomplikationen wie Leberzirrhose und HCC mit ihren systemischen Folgen zu reagieren. Die Tatsache, dass sich die klinische Symptomatik der NASH, wenn überhaupt unspezifisch mit rechtsseitigem Oberbauchschmerz durch eine Hepatomegalie, Müdigkeit sowie mit gastrointestinalen Symptomen darstellt, macht es nötig, sich weiterer invasiverer Verfahren wie der Leberbiopsie zu bedienen. Die Diagnosesicherung der NASH verlangt den Nachweis von Entzündung und Leberzellschaden und ist daher mit radiologischen Modalitäten nicht möglich. Der Goldstandard bleibt aktuell die Leberbiopsie mit der histologischen Bewertung der Probe. Dadurch ist es möglich sowohl die Steatose als auch das

Entzündungsausmaß und die Fibrosebildung im gewonnenen Material zu erfassen (40).

2.8.3 Histologische Einteilung der MASH

Die Diagnosestellung der NASH benötigt neben der Anwesenheit von Steatose im Leberparenchym, den Nachweis von Zellschäden in Form von ballonierten Hepatozyten sowie eine Infiltration des Leberläppchens durch Entzündungszellen (59). Generell ist die Gewinnung einer Biopsie durch transkutane Punktion oder durch die laparoskopische Darstellung der Leber mit nachfolgender Punktion möglich.

Die Bewertung des histologischen Präparats erfolgt nach dem *NAFLD-Activity-Score* (NAS) des NASH *clinical research network* (CRN) (60), der wiederum die Summe aus Steatosegrad, lobulären Entzündungsgrad und Ballonierungsgrad darstellt. Dieses Scoringssystem ist etabliert und ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit (11).

2.8.3.1 Steatose

Die Leberzellverfettung, überwiegend durch makrovesikuläre Lipideinlagerungen feststellbar, ist beim Erwachsenen meist in Zone 3 des Leberazinus dominant, während bei pädiatrischen Patienten vor allem Zone 1 betroffen ist (60). Die Einteilung der Steatose erfolgt nach der Morphologie der Lipidtropfen in:

- makrovesikulär,
- gemischt oder
- mikrovesikulär.

Weiterhin wird semiquantifiziert nach Steatoseanteil im Leberparenchym der Probe durch Einteilung in vier Grade:

- Grad 0: < 5 %
- Grad 1: 5 % bis 33 %
- Grad 2: 33 % bis 66 %
- Grad 3: > 66 %.

2.8.3.2 *Entzündung im Leberläppchen*

Lymphozyten und Makrophagen sind für Entzündungsreaktionen im Zentrum des Leberläppchens verantwortlich. Die Einteilung erfolgt nach der Anzahl der Entzündungsherde im mikroskopischen Gesichtsfeld bei 200-facher Vergrößerung und wird ebenfalls in 4 Grade eingeteilt:

- Grad 0: kein Herd
- Grad 1: < 2 Herde
- Grad 2: 2 bis 4 Herde
- Grad 3: > 4 Herde.

2.8.3.3 *Ballonierung*

Die Anwesenheit von ballonierten Hepatozyten stellt die letzte essentielle Voraussetzung der Diagnose der NASH nach dem NAS-System dar und spiegelt den Zellschaden der Hepatozyten wider (61). In ballonierten Hepatozyten können sich ebenfalls Lipideinschlüsse und Mallory-Denk-Körperchen darstellen (62). Die Gradeinteilung erfolgt nach der Anzahl der erfassten Hepatozyten mit charakteristisch klarem Zytoplasma und der kantenlosen, runden Form:

- Grad 0: keine ballonierten Hepatozyten
- Grad 1: wenige ballonierte Hepatozyten
- Grad 2: zahlreiche ballonierte Hepatozyten.

2.8.3.4 *Fibrose*

Im NAS-System nicht berücksichtigt ist die Bildung von hepatischer Fibrose, die einen erheblichen Einfluss auf die weitere Krankheitsentwicklung und Prognose von NASH-Patienten hat (63). Zur Komplementierung sollte deswegen das histologische Staging nach Kleiner et al. (2005) – also die Einteilung nach Fibrosestadien – zusätzlich durchgeführt werden. Die einzelnen Fibrosestadien unterteilen sich, je nach Anwesenheit und Lokalisation der Fibrose in bestimmten mikroskopischen Teilbereichen der Leber in insgesamt sieben Stadien (Tabelle 1).

Tabelle 1

Histologische Fibrosestadien modifiziert nach Kleiner et al. (64).

Fibrosestadium	Histologisches Korrelat
Stadium 0	keine Fibrose
Stadium 1a	Zone 3, perisinusoidale Fibrose, nur mit Spezialfärbung nachweisbar
Stadium 1b	Zone 3, perisinusoidale Fibrose, in H.E.-Färbung nachweisbar
Stadium 1c	nur periportale/portale Fibrose
Stadium 2	Zone 3, plus portale/periportale Fibrose
Stadium 3	Zone 3, plus portale/periportale Fibrose mit zusätzlich brückenbildender Fibrose
Stadium 4	Zirrhose

Die Wichtigkeit der Stratifizierung von NASH-Patienten nach histologischen Fibrosestadien konnte durch Studien unter anderem von Labenz et al. (2018) und Angulo et al. (2015) belegt werden (63, 65). Die multizentrische Studie von Angulo et al. zeigte durch die Untersuchung an 619 Patienten mit histologisch gesicherter NASH, dass sich das Risiko für Tod und schwerwiegende Ereignisse wie Lebertransplantation mit steigenden Fibrosestadien signifikant erhöht (65).

In der Studie von Labenz et al. wurden 41 Patienten mit NAFLD und Fibrosestadium 3 mit 220 Patienten der Stadien 0 bis 3 verglichen. Die Autoren konnten einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Frequenz von Komorbiditäten und klinischen Parametern zeigen. Patienten mit Fibrosestadium 3 litten häufiger an Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 und zeigten höhere BMI-Werte als die Kontrollgruppe (63).

2.9 Das Metabolische Syndrom

2.9.1 Definition

Das Metabolische Syndrom beschreibt die klinische Manifestation von sogenannten Lifestyle Erkrankungen, die überwiegend durch die Zunahme von Übergewicht und

Diabetes mellitus in der westlichen Welt an Bedeutung gewonnen haben. Die Definition des Metabolischen Syndroms wurde von der WHO 1998 eingeführt und unterscheidet sich geringfügig von der Definition der *European Group for the Study for Insulinresistance* (EGIR) von 1999. Laut WHO müssen neben der Anwesenheit eines Diabetes mellitus beziehungsweise der Insulinresistenz mindestens zwei weitere Faktoren vorliegen. Dazu gehören Hypertonie, Dyslipidämie, erhöhter Taillen-Hüft-Quotient oder der Nachweis einer Mikroalbuminurie. Die Definition der EGIR ist ähnlich. So ist ebenfalls die Insulinresistenz das Hauptkriterium. Als Nebenkriterien gelten erhöhter Bauchumfang, Dyslipidämie und erhöhte Nüchternglucosekonzentration.

Tabelle 2*Definitionen des metabolischen Syndroms*

	WHO	EGIR
	World Health Organisation	European Group for the Study for Insulinresistance
Hauptkriterium	Diabetes mellitus oder gestörte Glucosetoleranz oder erhöhte Nüchternglucose oder Insulinresistenz	Insulinresistenz oder Hyperinsulinämie
Mindestens zwei der Nebenkriterien	BMI über 30 m/kg ² oder Taillen-Hüft-Quotient größer 0,9 bei Männern bzw. 0,85 bei Frauen	Bauchumfang über 94 cm bei Männern bzw. über 80 cm bei Frauen
	Serumtriglyceride über 150 mg/dl oder HDL-Cholesterin unter 50 mg/dl bei Frauen bzw. 40 mg/dl bei Männern	Serumtriglyceride über 150 mg/dl oder HDL-Cholesterin unter 39 mg/dl bei Frauen und Männern
	Blutdruck über 140/90 mmHg	Blutdruck über 140/90 mmHg
	Mikroalbuminurie über 20 µg/min	Nüchternglucose über 110 mg/dl bzw. 6,1 mmol/l

2.10 Diabetes mellitus

2.10.1 Epidemiologie

Der Typ 2 Diabetes mellitus betrifft im Vergleich zu anderen Diabetestypen die überwiegende Mehrheit der Patienten mit NASH und ist er der dominierende Typ in der allgemeinen Bevölkerung. Er ist stark mit Adipositas assoziiert. So sind 80 % bis 90 % der adipösen Patienten von Diabetes mellitus betroffen und wiederum über 90 % der Diabetespatienten sind adipös (66). Seine Prävalenz nahm in den letzten Jahrzehnten korrespondierend zur Prävalenz der NAFLD stetig zu. Die WHO bezifferte 2014 die Anzahl der von Diabetes mellitus betroffenen Menschen weltweit mit 422 Million, im Vergleich waren es 1980 nur 180 Million (66). Eine Koexistenz der NAFLD und des Typ 2 Diabetes stellt in übergewichtigen Patientenkollektiven eher die

Regel als eine Ausnahme dar. Die Prävalenzen von MASLD bei Patienten mit Diabetes mellitus reichen von 50 % bis 90 % (66-68).

Weiteres Merkmal, das mit einer erhöhten Prävalenz der MASLD verbunden ist, ist die Ethnie. In hispanischen Populationen wurde ein erhöhtes Erkrankungsrisiko beschrieben. Weiterhin weisen Frauen nach der Menopause eine bis zu 2-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko auf.(5)

2.10.2 Zusammenhang Diabetes mellitus und MASLD

Der Typ 2 Diabetes wird überwiegend durch Übergewicht und Bewegungsmangel verursacht und stellt die Endstrecke einer Reihe von Pathomechanismen, beginnend mit Insulinresistenz in peripheren Geweben bis zum Untergang beziehungsweise Dysfunktion von pankreatischen Betazellen, dar. Der höhere Anteil an viszeralem Fett sowie die periphere Insulinresistenz führen zu einer vermehrten Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Ziel der freigewordenen Lipide ist unter anderem die Leber. Diese reagiert auf den erhöhten Lipidinflux mit dem Aufbau von Mono-, Di- und Triacylglycerinen, bei deren Synthese toxische Intermediärprodukte entstehen, die maßgeblich an der Entwicklung von hepatischer Insulinresistenz, De-novo-Lipogenese, NASH mit und ohne Fibrose sowie Schädigung von pankreatischen Betazellen beteiligt sind (67) (68, 69).

2.10.3 Diagnose des Diabetes Mellitus

Die Diagnosestellung des Diabetes mellitus kann durch verschiedene laborchemische Verfahren realisiert werden. Als Untersuchungsmatrix dient meist venöses Blutplasma mit Zusätzen wie Lithium-Heparin oder EDTA plus Natriumfluorid als Glykolysehemmer (70). Zur Diagnostik sollten nur qualitätsgesicherte Verfahren und keine Point-of-Care Geräte verwendet werden.

Ein etabliertes und kostengünstiges Verfahren ist die Bestimmung der Nüchternglucose nach einer Fastenperiode von mindestens 8 Stunden. Ein Diabetes mellitus liegt bei einer Nüchternglucosekonzentration über 125 mg/dl in mehr als zwei Tests vor (70, 71). Bei unstimmgigen Messergebnissen beziehungsweise Nüchternglucosekonzentrationen zwischen 100 mg/dl und 126 mg/dl sollte zur weiteren Überprüfung ein oraler Glucosetoleranztest (oGTT) mit 75 g Glucose

durchgeführt werden. Der Diabetes mellitus liegt dann vor, wenn der zwei Stunden Wert im oGTT 200 mg/dl überschreitet (70, 71).

Ebenfalls kann die Bestimmung des HbA1c-Wertes zur Diagnose herangezogen werden. HbA1c ist eine nicht-enzymatisch, den Globin Teil betreffende glykierte Form des adulten Hämoglobinmoleküls und gilt als Langzeitmarker der Glucosekonzentration im Blutplasma, der die letzten 8 bis 12 Wochen reflektiert (72).

2.11 Leberzirrhose

2.11.1 Definition und Epidemiologie

Die Leberzirrhose stellt das Endstadium schwerer, überwiegend chronischer Lebererkrankungen unterschiedlicher Genese dar. Die Verteilung der Ätiologien, die einer Zirrhose zu Grunde liegen, unterscheidet sich je nach geographischen Gegebenheiten. In Europa führt als Ursache die ethyltoxische Leberzirrhose vor der viral bedingten Zirrhose durch das Hepatitis C Virus. Weltweit sterben jährlich über eine Million Menschen an der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen; in Europa sind es über 140.000. Die Prävalenz der Erkrankung wird vermutlich unterschätzt, da gerade die Anfangsstadien kaum durch eine klinische Symptomatik auffallen (73). Nach Studien von Kabbany et al. (2017) und Fung et al. (2015) kann von einer Prävalenz der NASH-Zirrhose von circa 0,17 % ausgegangen werden (74, 75).

Die NASH assoziierte Zirrhose verschmilzt oft mit anderen, weniger häufigen Erkrankungen oder wird unter dem Begriff der kryptogenen Zirrhose gelistet. Voraussetzungen für die Zuordnung einer Leberzirrhose zum MASLD Spektrum sind die Abwesenheit von einem schädlichen Alkoholkonsum oder anderen lebertoxischen Substanzen sowie das Vorhandensein des Metabolischen Syndroms, sofern nicht charakteristische histologische Veränderungen vorliegen, die für eine abgelaufene NASH sprechen (11).

2.11.2 Pathologie der Leberzirrhose

Die pathophysiologischen und anatomischen Vorgänge sind gekennzeichnet durch einen Umbau des Organs mit der Zerstörung der Architektur des Leberläppchens und der Gefäßstruktur durch Ausbildung sogenannter Regeneratknoten. Es werden

unterschiedliche Formen der Leberzirrhose unterschieden. Die mikronoduläre Form durchzieht das Organ gleichmäßig mit kleinen Regeneratknoten, während die makronoduläre Form zu einer ungleichmäßigen Affektion der Leber mit narbigen Einziehungen und höckeriger Struktur führt (76). Die Bildung von Bindegewebssepten und Regeneratknoten führt zu einer Störung der parenchymatösen Funktion der Leber sowie der zirkulatorischen Verhältnisse von Blut im Organ.

2.11.3 Komplikationen der Leberzirrhose

Der gestörte Blutfluss in der Leber führt zu einer Erhöhung des portal-venösen Drucks mit der Ausbildung von Aszites durch Transsudation von Flüssigkeit in den Bauchraum. Der Aszites kann durch Bakterien besiedelt werden, wodurch die Gefahr der spontan-bakteriellen-Peritonitis besteht. Der veränderte Blutfluss aufgrund des erhöhten intrahepatischen Gefäßwiderstands führt zur Eröffnung von Kollateralvenensystemen, die das Blut zum rechten Atrium transportieren. Dies sind vor allem muköse und submuköse Venensysteme des Ösophagus und des Magenfundus. Überschreitet der portalvenöse Druck 12 mmHg kann es zu Varizenblutungen mit lebensbedrohlichem Blutverlust kommen (77). Des Weiteren ist die veränderte Leberarchitektur und der Untergang von funktionierenden Hepatozyten maßgeblich an der Ausbildung der Hepatischen Enzephalopathie beteiligt, die sich durch neuropsychiatrische Symptome wie kognitive Defizite, Hypomimie, Veränderung des zirkadianen Rhythmus, Ataxie, Tremor und Hypokinesie auszeichnet. Die Hepatische Enzephalopathie wird durch toxische Metabolite aus der bakteriellen Darmflora sowie Produkte des Proteinstoffwechsels hervorgerufen, die das Gehirn unter Umgehung der Leber und ihrer Entgiftungsfunktion erreichen. Ammonium, Mercaptane, Phenolderivate und andere Substanzen werden durch Ausbildung von portosystemischen Shunts an den Hepatozyten vorbeigeleitet und erreichen über den Blutweg das Gehirn oder sie können aufgrund des Parenchymschadens nicht in der Leber entgiftet werden.

2.12 HCC und MASLD

Die Entartung der Leber auf dem Boden einer Leberzirrhose stellt die sechsthäufigste Krebsentität weltweit dar und gilt aufgrund der hohen Mortalität als die dritthäufigste

Malignom-assoziierte Todesursache. Das hepatozelluläre Karzinom ist mit annähernd 90 % der häufigste lebereigene maligne Prozess (78).

Durch die zunehmende Inzidenz der MASLD wird auch eine deutliche Zunahme der hepatozellulären Karzinome erwartet.

Studien gehen davon aus, dass es durch die Zunahme der Adipositas sowie des Diabetes mellitus Typ 2 zu einem Anstieg des HCC bei MASLD Patienten um 47 % bis 130 % bis zum Jahr 2030 kommen könnte (78). Eine Folge ist, dass die MASLD, auch aufgrund stark verbesserter Therapieoptionen der Virushepatitis C, zu den häufigsten Indikationen einer Lebertransplantation zählt (79).

In der Studie von Vitellius et al. (2024) bei 354 MASLD-HCC Patienten konnte gezeigt werden, dass das HCC nicht nur in der zirrhotischen Leber vorkommt, sondern sich auch aus geringeren Fibrosestadien entwickeln kann. Dennoch zeigte sich ein größerer Anteil der HCCs bei Patienten mit Leberzirrhose (65 % vs. 35 %), weiterhin war ein Anstieg der Patientenzahl mit HCC mit steigendem Fibrosestadium zu verzeichnen (F0: 13 Patienten mit HCC, F1: 17 Patienten mit HCC, F2: 23 Patienten mit HCC und F3: 33 Patienten mit HCC).c(78)

3. Methoden

3.1 Patienten und Methoden

Im Rahmen der Datenanalyse wurden Patienten in der europäischen Fettleberdatenbank *Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis* (LITMUS) erfasst und anthropometrische sowie laborchemische Daten retrospektiv analysiert.

LITMUS ist ein Projekt eines internationalen Forschungsprogramms, das sich als Ziel gesetzt hat nicht-invasive und alternative Diagnosemöglichkeiten der MASLD zu entwickeln und zu erforschen. Es wurde bis zum Enddatum des Projekts, dem 29. Februar 2024, mit einer Fördersumme von über 15 Millionen Euro von der europäischen Union unterstützt. Die Gesamtkosten beliefen sich auf über 49 Millionen Euro (80).

3.1.1 Genehmigung der Ethikkommission

Das Studienprojekt wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt, die Registernummer lautet 2018-13269.

3.2 Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden 564 Patienten in die Datenbank aufgenommen. Der Einschlusszeitraum an der Universitätsmedizin Mainz war von 2004 bis 2019.

Die Patienten wurden in der hepatischen Spezialambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik vorstellig und dort von den Ärzten und vom nicht-ärztlichen Personal betreut und erfasst. Die Diagnosestellung der MASLD erfolgte nach den international gültigen Kriterien der Fachgesellschaften. Es wurden zur Sicherung einer Steatosis hepatis radiologische Verfahren wie die Sonographie, CT oder MRT verwendet. Die anthropometrischen Daten wie BMI, Größe, Gewicht, Hüft- und Bauchumfang sowie Blutdruckwerte wurden von Gesundheits- und Krankenpflegern erfasst.

Es wurde bereits bei der Ersterhebung der Anamnese alle nötigen Einschlusskriterien des jeweiligen Patienten kontrolliert und die Aufnahme in der LITMUS-Datenbank initiiert. Waren durch das Studienprojekt definierte Ausschlusskriterien vorhanden, wurde eine weitere Anlage der Patientendaten im Programm automatisch verhindert.

Es konnten Patienten ausgeschlossen werden, wenn sie mit lebertoxischen Pharmaka behandelt wurden oder eine deutlich erhöhte tägliche Trinkmenge reinen Alkohols vorlag und somit von einer ALD ausgegangen werden musste. Weiterhin wurden Patienten mit autoimmun, virale oder anderen Hepatitiden und Lebererkrankungen für die Datenbankanalyse ausgeschlossen. Patienten nach Lebertransplantation wurden nicht für die Erfassung im LITMUS Programm vorgesehen.

Es wurden 174 Patienten aufgrund von Erkrankungen oder Faktoren, die eine reine MASLD unwahrscheinlich machen, als ungeeignet für LITMUS kategorisiert und nicht in die Analyse einbezogen. Somit wurden von anfänglich 698 Patienten, welche potenziell für eine Aufnahme im Forschungsprojekt in Frage kamen, insgesamt 524 Patienten registriert und in die Datenbank aufgenommen.

Der Vergleich der Subkollektive von Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose und Patienten mit geringeren Fibrosestadien ist ein Kernaspekt der vorliegenden Arbeit. Bei Patienten, die in der ultraschallgestützten Elastographie einen Cut-off Wert von 15 kPa aufwiesen, war mit einer Sensitivität von 29,80 % und einer Spezifität von 94,30 % von einem zirrhotischen Umbau der Leber auszugehen. Des Weiteren wurden Patienten mit histologisch gesicherter Zirrhose und somit per Definition Fibrosestadium 4 in das Kollektiv aufgenommen. Der Vergleich erfolgte an 307 Patienten, die eine histologisch gesicherte MASLD, aber geringere Fibrosestadien (0-3) nach Kleiner et al. (2005) aufwiesen (64).

3.3 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte über das in Abschnitt 2.3 beschriebene Register des Europäischen Fettleber Projekts (LITMUS). In diesem Register wurden Patienten der Lebersprechstunde aus der Leber- und Spezialambulanz der Universitätsmedizin Mainz mit in Abschnitt 3.2 genannten Einschlusskriterien erfasst.

In der Hauptmaske der Datenbank konnten die Patienten angelegt werden und bekamen eine persönliche ID zugeteilt. Hier wurden Ein- und Ausschlusskriterien erfasst und eine Kontrolle von LITMUS gab an, ob der Patient geeignet für eine Aufnahme in das Register war.

Die Krankenakten konnten über das von der Universitätsmedizin Mainz genutzte klinische Informationsprogramm SAP eingesehen werden. Stellte sich ein Patient nach mindestens einem Jahr erneut vor, so wurden Daten der Verlaufsuntersuchung im Programm gespeichert.

3.4 Laborwerte, Klinik, Therapie

Klinische Symptome sowie Komorbiditäten und erfolgte Therapie der Patienten konnten dem Programm SAP entnommen werden. Hierbei war es möglich auf ärztliche Kurzdokumentationen aus der Sprechstunde, Arztbriefe, radiologische oder histologische Befunde zuzugreifen. Ebenfalls wurden Laborchemische und serologische Parameter aus dem mit SAP verknüpften Laborprogramm entnommen. In diesem werden die Ergebnisse für 1.000 Tage gespeichert. Sobald Ergebnisse der Blutentnahmen vorlagen, wurden sie manuell im Register eingetragen. Es konnten laborchemische Daten verwendet werden und in die Benutzeroberfläche von LITMUS implementiert werden, wenn diese aktuell, das heisst nicht älter als 90 Tage, waren.

In der Datenbank wurden für jeden Patienten Erythrozytenkonzentration, Leukozytenkonzentration, Thrombozytenkonzentration und Hämoglobinkonzentration sowie die LDH eingetragen. Es wurden die Lebertransaminasen GOT, GPT und gamma-GT sowie Cholestaseparameter AP und Bilirubinkonzentration erfasst. Weiterhin wurden als Surrogatparameter der hepatischen Syntheseleistung die Albuminkonzentration sowie INR und Quick-Wert dokumentiert.

Zur Diagnose des metabolischen Syndroms konnte auf Gesamtcholesterinkonzentration, HDL- und LDL-Konzentration sowie Triacylglycerine, Nüchternplasmaglukosekonzentration und HbA1c zurückgegriffen werden. Wie in Abschnitt 3.2 beschrieben wurden die anthropometrischen Daten von Mitarbeitern der Universitätsmedizin erfasst und in der Patientenakte dokumentiert.

Weiterhin wurden die Serumkreatininkonzentration und die daraus berechnete GFR sowie die Harnstoffkonzentration und die Harnsäurekonzentration dokumentiert. Zum Ausschluss von autoimmun bedingten Lebererkrankungen wurden autoreaktive Antikörperkonzentrationen erfasst. Diese beinhalteten ANA mit SLA und SMA, cANCA und pANCA. Zur Beurteilung des Eisenstatus und einer eventuellen Speicherkrankheit

wurden Ferritin und Serumeisenkonzentrationen implementiert. Zuletzt wurden Tumormarker CEA, AFP, serologische Antikörperbestimmung sowie PCR-Tests auf virale Hepatitiden in die Datenbank eingetragen.

Den Arztbriefen konnten Nebendiagnosen, medikamentöse- und operative Therapien, Familien- und Genussmittelanamnese entnommen werden.

3.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte anhand eines Datenbankauszuges in Form einer Excel-Liste, der über die Administration des Projekts und über Herrn Prof. Dr. Schattenberg generiert wurde. Nach Datenauswertung wurden fehlende Daten vervollständigt und unplausible Daten nach Möglichkeit mit Hilfe der Patientenakten korrigiert. Zur statistischen Analyse der Daten wurde das Programm SPSS 30.0 von IBM verwendet. Zunächst erfolgte die deskriptive Darstellung der Daten. Stetige Daten (z.B. Alter, Laborwerte) wurden grafisch mit Histogrammen und Boxplots dargestellt. Es wurden statistische Lagemaße der Gruppe, der nicht-invasiv diagnostizierten Patienten mit Leberzirrhose und Patienten, die durch Leberbiopsie die Diagnose Leberzirrhose bekamen, verglichen. Einige Tabellen wurden zur Veranschaulichung mit Microsoft Excel erstellt. Die Einschätzung der Gütekriterien der einzelnen nicht-invasiven Diagnosemöglichkeiten erfolgte über den Vergleich der Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver und negativ prädiktiver Wert.

Ein Kernstück dieser Arbeit war die Darstellung der ROC-Analysen der ultraschallgestützten Elastographie und der Punkte-Scores APRI, FIB-4 NFS und De-Ritis-Quotienten, welche als diagnostische Surrogat Parameter genutzt werden. Der Vergleich erfolgte immer zur Referenzmethode der Leberhistologie, welche aktuell als der Goldstandard in der Diagnostik angesehen wird (81).

3.5.1.1 Berechnung der Punkte-Scores

Der Fibrose Index 4 FIB-4 setzt sich aus den Parametern Patientenalter, AST, ALT und Thrombozytenzahl zusammen. Folgende Formel kann zur Berechnung hinzugezogen werden:

- $(\text{Patientenalter} \times \text{AST} / (\text{Thrombozytenzahl} \times \sqrt{\text{ALT}}))$

- (Patientenalter, ALT and AST in U/L, Thrombozytenzahl in $10^9/L$).

Der AST Thrombozyten Ratio Index APRI setzt sich aus den Parametern AST, dem oberer Referenzwert der AST sowie der Thrombozytenzahl zusammen. Die Formel lautet:

- $(AST/\text{oberer Referenzwert der AST}) \times (100/\text{Thrombozytenzahl})$
- (ALT and AST in U/L, Thrombozytenzahl in $10^9/L$).

Der NAFLD Fibrose Score NFS setzt sich aus den Parametern Patientenalter, BMI, Hyperglykämie beziehungsweise Diabetes mellitus, AST und ALT, Thrombozytenzahl und Albumin Konzentration zusammen. Die zur Berechnung zu nutzende Formel lautet:

- $-1.675 + 0.037 \times \text{Patientenalter} + 0.094 \times \text{BMI} + 1.13 \times \text{Hyperglykämie oder Diabetes mellitus (Ja = 1, Nein = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{Thrombozytenzahl} - 0.66 \times \text{Albumin Konzentration}$
- (Patientenalter in Jahren; BMI in kg/m^2 ; AST und ALT in (U/L); Thrombozytenzahl in $10^9/L$, Albumin Konzentration in g/dl, Hyperglykämie oder Diabetes mellitus Ja = 1, Nein = 0)

3.5.1.2 Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert

Die Berechnung der Testgütekriterien Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert erfolgte über eine Vier-Felder Tafel (Tabelle 3).

Tabelle 3

Vier-Felder Tafel

Gesundheitsstatus		PPV	NPV
	Erkrankt Nicht erkrankt		
Testergebnis			

positiv	richtig positiv A	falsch positiv B	A/A+B
negativ	falsch negativ C	richtig negativ D	D/C+D
Sensitivität	A/A+C		
Spezifität		D/B+D	

Anmerkung. (PPV: positiv prädiktiver Wert NPV: negativ prädiktiver Wert).

3.5.1.3 ROC-Kurven, AUROC und Youden-Index

Die Verwendung der ROC-Kurven mit AUROC-Werten ist ein statistisches Verfahren zum Vergleich diagnostischer Tests. Ein idealer Test verfügt über eine 100 %ige Sensitivität, würde somit jeden erkrankten Patienten erkennen und ebenfalls eine 100 %ige Spezifität aufweisen und somit jeden Gesunden identifizieren (82).

Die ROC-Kurve ist die grafische Darstellung der Güte eines Tests mit dem dichotomen Ausgang *krank* oder *nicht krank*. Auf der Y-Achse wird die Sensitivität, auf der X-Achse wird die sogenannte *falsch-positiv-Rate* 1-Spezifität abgebildet (82). Die ROC-Analyse dient insbesondere dafür, um aus stetig skalierten Variablen einen Cut-off Wert zu finden und Patienten als krank oder gesund zu testen. Eine optimale ROC-Kurve würde in die linke obere Ecke des Koordinatensystems laufen und somit eine ideale Sensitivität bei geringer bis nicht vorhandener falsch-positiv-Rate aufweisen (82).

AUROC oder die Fläche unter der ROC-Kurve gibt Aufschluss über die Qualität der Trennschärfe des Tests. Sie gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein erkrankter Patient einen krankhafteren Test als eine gesunde Person hat (83). Eine AUROC von 1 beschreibt eine optimale Qualität des Tests, ein Ergebnis von 0,5 lässt den Test nicht besser als den Zufall erscheinen.

Mithilfe des Youden-Index, der sich berechnet aus Sensitivität+Spezifität-1 kann ein ausreichendes Verhältnis zwischen der Sensitivität und Spezifität eines Tests gefunden werden. Der Testwert mit dem höchsten Youden-Index wird generell als Cut-off Wert verwendet (84, 85).

Dennoch hängt das Festlegen eines Cut-off Wertes nicht ausschließlich von den statistischen Tests ab. Gerade in Populationen mit geringer Krankheitshäufigkeit kann

ein Cut-off Wert sinnvoll sein, der weniger sensitiv aber dafür spezifischer ist. Aus diesem Grund ist die Vortestwahrscheinlichkeit im Sinne einer Vorselektionierung der Screeningteilnehmer entscheidend (86).

3.5.1.4 DeLong Test

Der Vergleich der AUC-Werte wurde mit dem DeLong Test durchgeführt. Dieser nicht-parametrische Test ist geeignet, um einen Vergleich der Fläche unter der ROC-Kurve der verschiedenen Diagnosemodalitäten durchzuführen und eine statistische Signifikanz der Unterschiede in den AUROC-Werten zu ermitteln (87).

Einige Diagramme wurden zur Veranschaulichung mit Excel Version 16 erstellt.

3.5.1.5 Wissenschaftliche Recherche

Zitation und Literaturverwaltung erfolgte mit EndNote X9.3.3 (Thomson Reuters, New York, NY, USA).

4. Ergebnisse

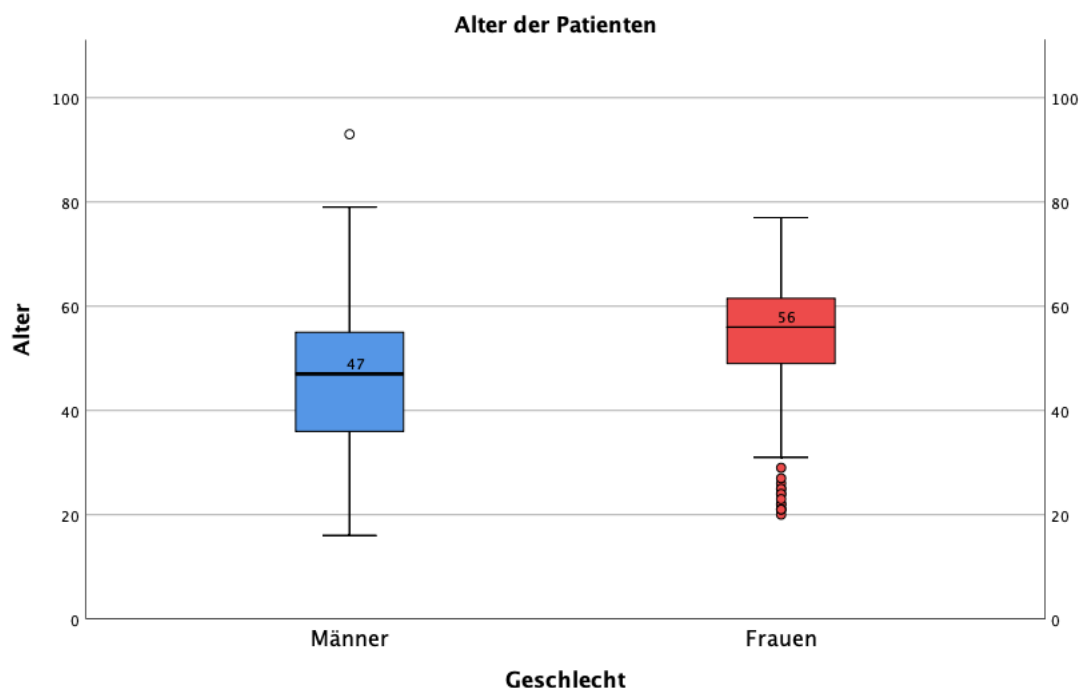
4.1 Gesamtkollektiv

4.1.1 Metabolisches Syndrom

Das Gesamtkollektiv der LITMUS Datenbank bestand aus insgesamt 524 Patienten, die über die hepatische Spezialambulanz betreut wurden. Die Patienten waren im Median 52 (+/- 13,56) Jahre alt, der jüngste Patient 16 Jahre, der älteste Patient 93 Jahre. Es wurden 255 (48,5 %) Frauen und 269 (51,1 %) Männer in die Datenanalyse aufgenommen. Bei 2 Patienten (0,4 %) gab es keine Geschlechtsangabe.

Abbildung 1

Alter des Gesamtkollektivs



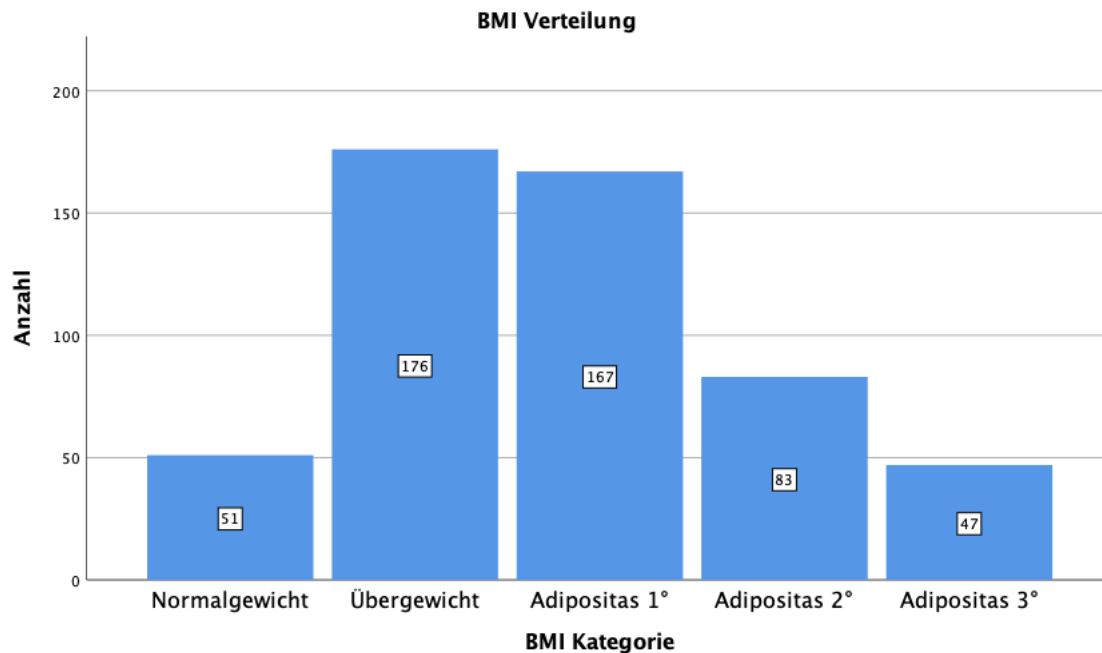
Nach der Stratifizierung der Patienten nach Geschlecht, konnte ein niedrigeres medianes Alter von 47 Jahren bei Männern im Vergleich zu 56 Jahren bei weiblichen Patienten mit MASLD festgestellt werden (Abbildung 1).

Die Verteilung des BMI zeigte eine hohe Prävalenz von Adipositas im Gesamtkollektiv (Abbildung 2). So waren lediglich 51 Patienten (9,7 %) normalgewichtig, wiesen somit einen BMI von weniger als 25 kg/m² auf. Es zeigte sich, dass Patienten mit Adipositas

Grad 3 mit einem BMI von über 40 kg/m² mit einer Anzahl von 47 (9,0 %) ähnlich stark repräsentiert waren.

Abbildung 2

BMI des Gesamtkollektivs



4.1.2 Arterielle Hypertonie und Dyslipidämie

Insgesamt wiesen 59,4 % (n = 311) Patienten einen diagnostizierten arteriellen Bluthochdruck auf. 26,3 % (n = 138) der Patienten hatten erhöhte Triglyceridwerte von über 150 mg/dl und 34,4 % (n = 180) zeigten ebenfalls erhöhte Werte für das Gesamtcholesterin.

Sowohl die Anwesenheit von Hypertonie als auch der Dyslipidämie sind wie in Tabelle 2 beschrieben wichtige Kriterien des metabolischen Syndroms.

Nach Definition der WHO ist ein vermindertes HDL-Cholesterin unter 40 mg/dl bei Männern und weniger als 50 mg/dl bei Frauen ein weiteres Kriterium des Metabolischen Syndroms.

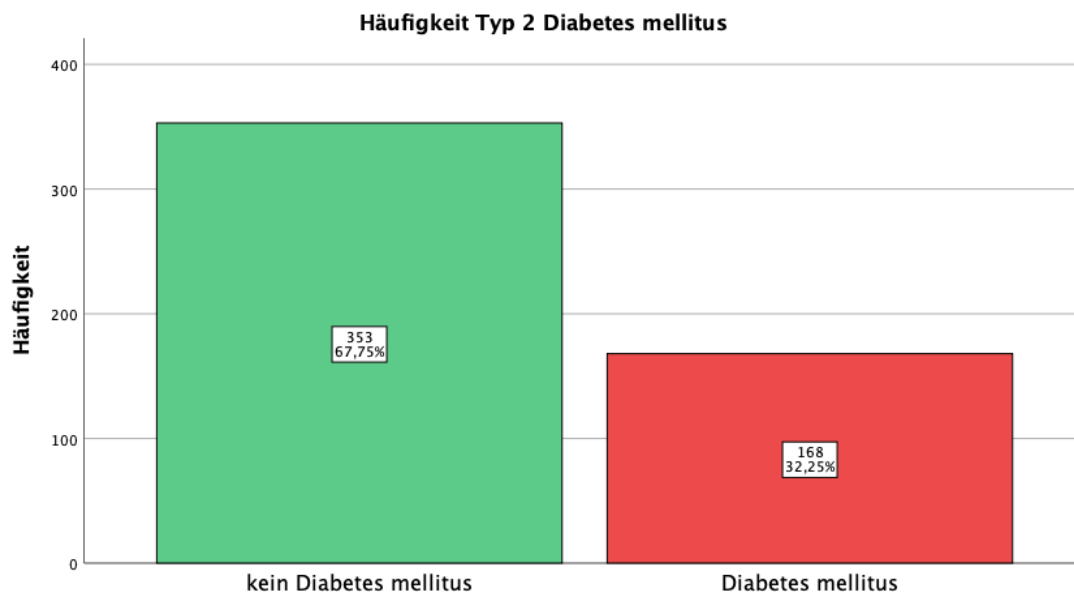
In der hier untersuchten Studienpopulation lag der mediane HDL-Cholesterinwert bei 46 mg/dl (+/- 13,23).

4.1.3 Diabetes mellitus

In der Gesamtstudienpopulation litten 32,25 % (n = 168) der Patienten an Diabetes mellitus Typ 2 (Abbildung 3). Die Diagnosemodalitäten umfassten den HbA1C Wert, der im Median bei 5,7 % (σ 1,18) lag sowie die Nüchternglucosekonzentration mit einem Median von 89,0 mg/dl (σ 32,65).

Abbildung 3

Häufigkeit von Diabetes mellitus Typ 2 im Gesamtkollektiv



4.1.4 Diagnostische Laborparameter

Zu den diagnostischen Laborparametern zählten unter anderem die Aminotransferasen AST und ALT sowie der daraus gebildete De-Ritis-Quotient. Es wurden ebenfalls Thrombozytenkonzentration, Serumferritin, Serumharnsäure, INR, Albumin, gesamtes Bilirubin und Serumkreatinin ausgewertet (Tabelle 4).

Tabelle 4

Laborparameter des Gesamtkollektivs

Parameter	AST	ALT	DeRitisQ	Thromb	Ferritin	Urat	INR	Alb	Kreatinin
<i>Median</i>	44,0	61,0	0,72	233	174,5	6,2	1,0	41,0	0,83

<i>Min/max</i>	16/794	5/720	0,0/8,0	42/612	7,1/6540	0,8/25	0,9/9	20/82	0,52/83
<i>SD</i>	45,67	64,80	0,57	78,0	511,24	2,65	0,39	4,57	3,72

Anmerkung. Thromb: Thrombozytenzahl pro Mikroliter, AST in U/l, ALT in U/l, Ferritin in ug/l, Alb: Albumin in g/l, Kreatinin in mg/dl, DeRitisQ: De-Ritis-Quotient AST/ALT.

Als Surrogat Parameter für das biliäre System und zur Erfassung von Cholestase wurden die Konzentrationen von Gamma-GT, alkalische Phosphatase und Gesamtbilirubin erhoben (Tabelle 5).

Tabelle 5

Laborparameter des biliären Systems

Parameter	Gamma-GT	alk. Phosphatase	Bilirubin
<i>Median</i>	83,5	90	0,7
<i>Min/max</i>	13/1459	28/1017	0,22/41
<i>SD</i>	187,37	78,65	1,99

Anmerkung. Gamma-GT in U/l, alkalische Phosphatase in U/l, Bilirubin in mg/dl.

4.1.5 Patienten mit MASH assoziierter Leberzirrhose

Patienten mit MASH assoziierter Leberzirrhose wurden durch die Leberhistologie identifiziert. Es wurden 48 Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose mit Patienten ohne Leberzirrhose verglichen (Tabelle 6).

Tabelle 6

Ätiologie der Lebererkrankungen nach histologischer Klassifizierung

Kategorie	Häufigkeit	Anteil in %	Kumulierte Prozente
0	12,00	3,10	3,10
1	34,00	8,80	11,90
2	25,00	6,50	18,40

3	37,00	9,60	28,10
4	23,00	6,00	34,00
5	195,00	50,60	84,70
6	48,00	12,50	97,10
7	11,00	2,90	100,00

Anmerkung. Kategorie: 0 = Normalbefund; 1 = Steatose; 2 = Steatose und Entzündung; 3 = Steatose und Fibrose; 4 = Steatohepatitis; 5 = Steatohepatitis mit milder/moderater Fibrose; 6 = MASH-Zirrhose; 7 = andere.

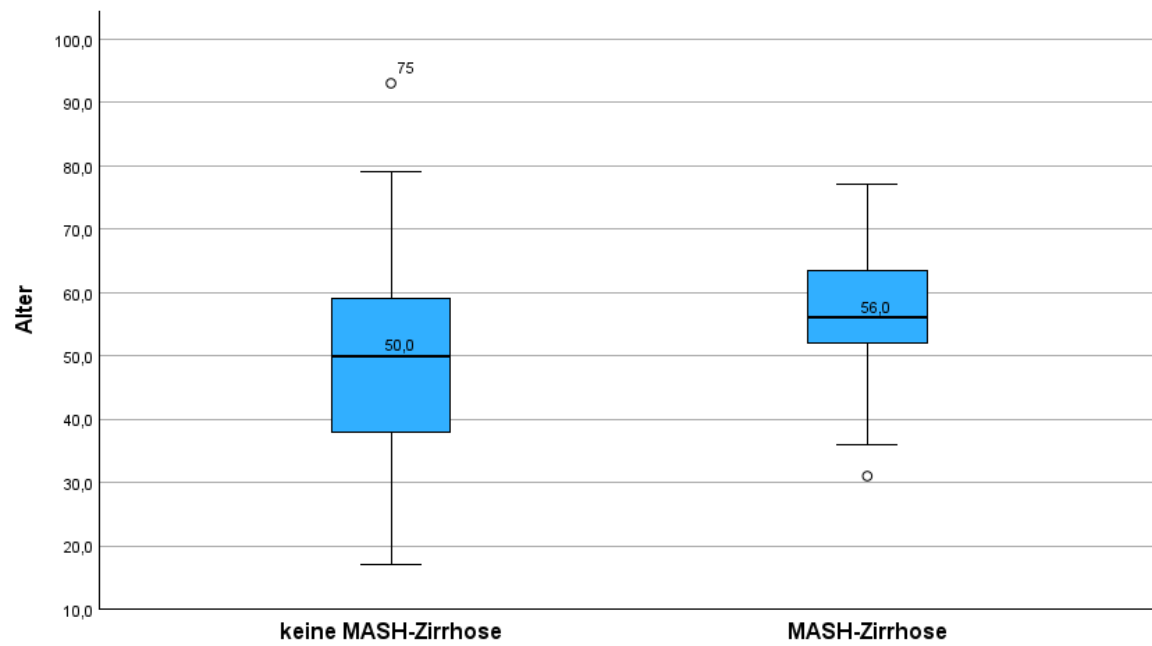
Die Auswertung im Kollektiv der Patienten erfolgte ebenfalls bezüglich Alter, BMI, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie sowie laborchemischer Veränderungen im Rahmen des Metabolischen Syndroms. Den direkten Vergleich von Patienten mit Zirrhose mit Patienten niedrigerer Fibrose Stadien zeigt Tabelle 8.

4.1.6 Alter der Kollektive

Patienten mit NASH-Zirrhose waren im Median 57 Jahre alt. Der jüngste Patient war 41, der älteste 77 Jahre (Abbildung 4). Sie waren signifikant älter (56 Jahre versus 50 Jahre) und hatten im Median höhere BMI-Werte als Patienten ohne Leberzirrhose (33,0 kg/m² versus 31,79 kg/m²).

Abbildung 4

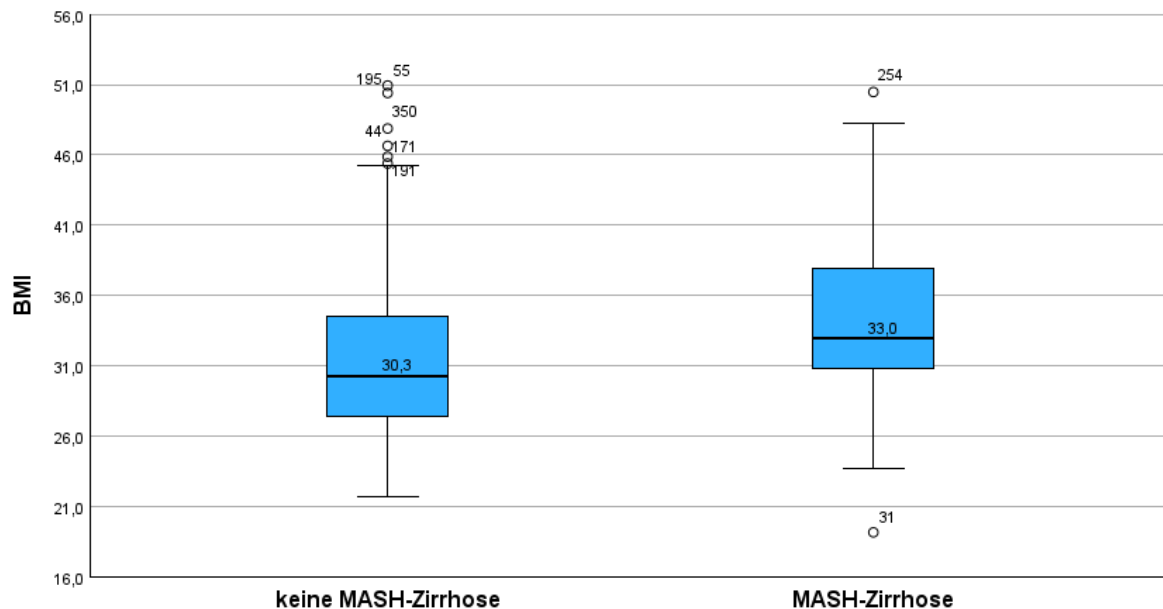
Alter von Patienten mit Leberzirrhose und ohne Leberzirrhose



4.1.7 BMI der Kollektive

Abbildung 5

BMI von Patienten mit Leberzirrhose und ohne Leberzirrhose



4.1.8 Arterielle Hypertonie und Dyslipidämie

Patienten mit NASH assoziierter Leberzirrhose litten im Verhältnis signifikant häufiger unter arterieller Hypertonie. Sie wurde bei 45 Patienten (95,7 %) diagnostiziert. Bei Patienten der Fibrose Stadien 2-3 wiesen 117 Patienten (66,5 %) eine arterielle Hypertonie auf. Ein gehäuftes Vorkommen von Lipidstoffwechselerkrankungen war festzustellen. So hatten 22 Patienten (46,8 %) mit Leberzirrhose eine Hypercholesterinämie im Vergleich zu 58 Patienten (33,0 %) ohne Leberzirrhose.

4.2 Laborchemische und klinische Parameter im Vergleich

In Tabelle 7 sind die medianen Werte von verschiedenen laborchemischen Parametern und die Häufigkeiten von klinischen Parametern der beiden Kollektive im Vergleich dargestellt. Die Kategorisierung erfolgte anhand der Leberhistologie.

Tabelle 7*Vergleich Fibrosestadien 0-3 und 4/Leberzirrhose*

Klinische Charakteristika	Fibrosestadien 0 bis 3	Leberzirrhose F4
<i>n</i>	336	47
Alter in Jahren	51 (17; 93)	57 (41; 77)
weibliches Geschlecht	156 (46 %)	26 (55,3 %)
BMI (kg/m ²)	31,11 (22,8; 50,4)	33,0 (19,2; 50,5)
Hypertonie	194 (57,7 %)	45 (95,7 %)
erhöhtes Cholesterin	110 (32,7 %)	22 (46,8 %)
erhöhte Triglyceride	94 (28,0 %)	18 (38,3 %)
Diabetes mellitus	102 (30,3 %)	36 (76,6 %)
Bilirubin (mg/dL)	0,68 (0,23; 3,81)	0,95 (0,40; 14,99)
AST (U/L)	48,0 (16; 794)	61,00 (27; 230)
ALT (U/L)	73,0 (5; 720)	55 (11; 156)
Albumin (g/L)	41,0 (30; 74)	38,0 (20; 82)
INR	1,0 (0,9; 9,0)	1,1 (0,9; 1,4)
Thrombozytenzahl (/nL)	238,0 (55; 532)	144,0 (48; 283)
HDL (mg/dL)	45,5 (4; 85)	43 (8; 72)
LDL (mg/dL)	132,80 (2,5; 257)	110,0 (33; 237)
HbA1C (%)	5,7 (4,7; 11,5)	6,55 (5,0; 12,2)
Nüchternnglucose (mg/dl)	100,0 (73; 239)	131,0 (93; 213)

Ferritin (µg/L)	198,5 (7,1; 6540)	207 (26; 1704)
Harnsäure (mg/dL)	6,25 (0,8; 25)	6,25 (2,6; 10,10)

Anmerkung. Median der Fibrorestadien F0 - 3 und Leberzirrhose F4 (MIN; MAX).

Abbildung 6

Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Fibrorestadium 0-3

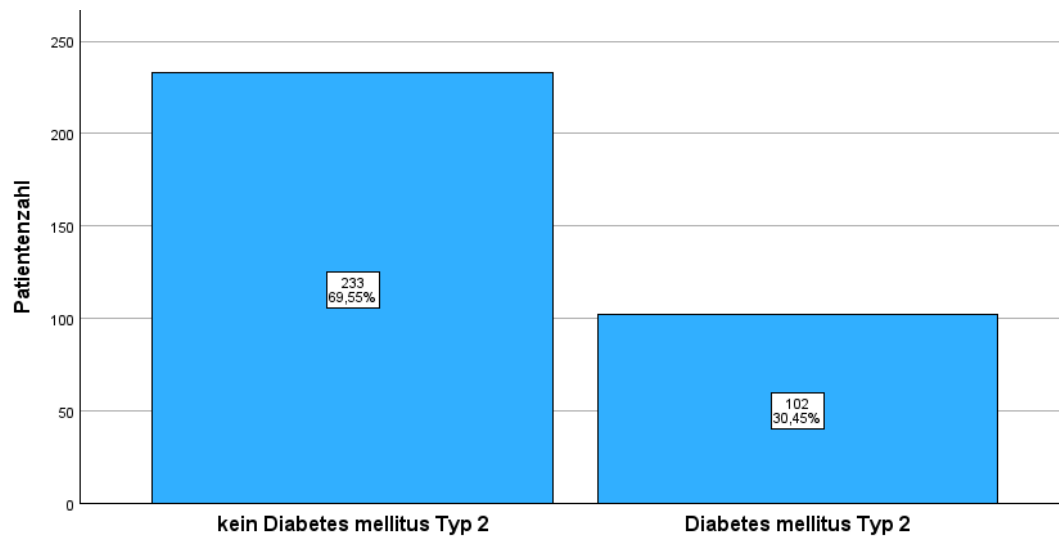


Abbildung 7

HbA1c in % der Fibrorestadien 0-3

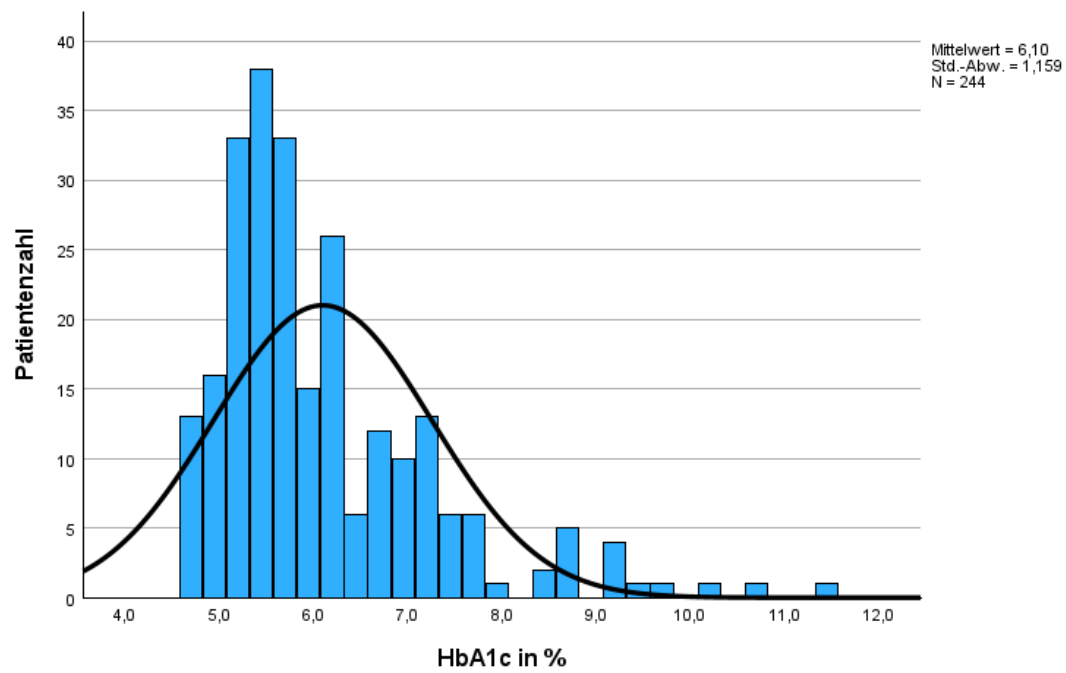


Abbildung 8

Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Leberzirrhose

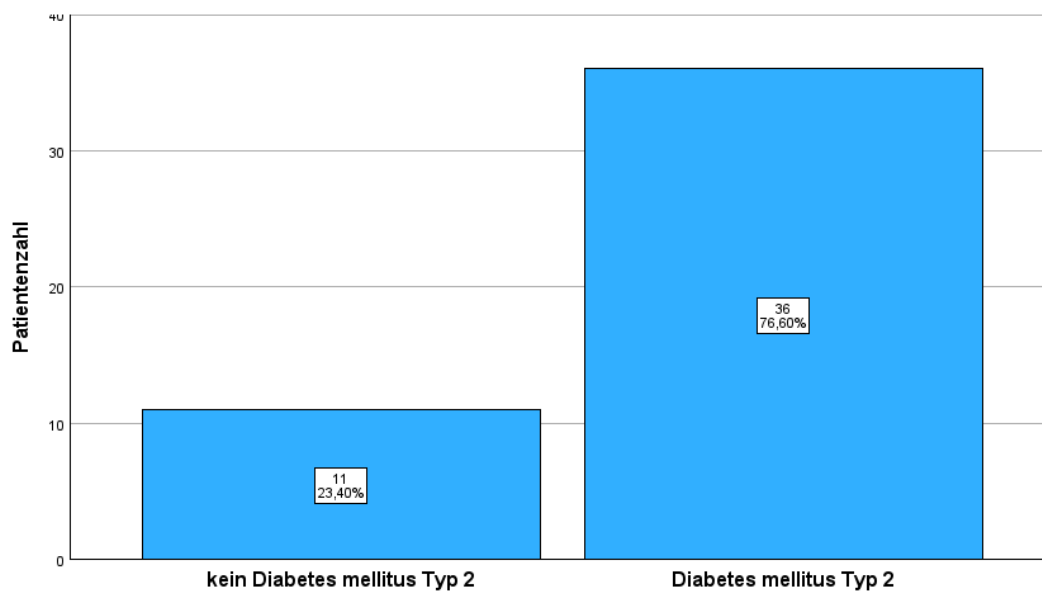
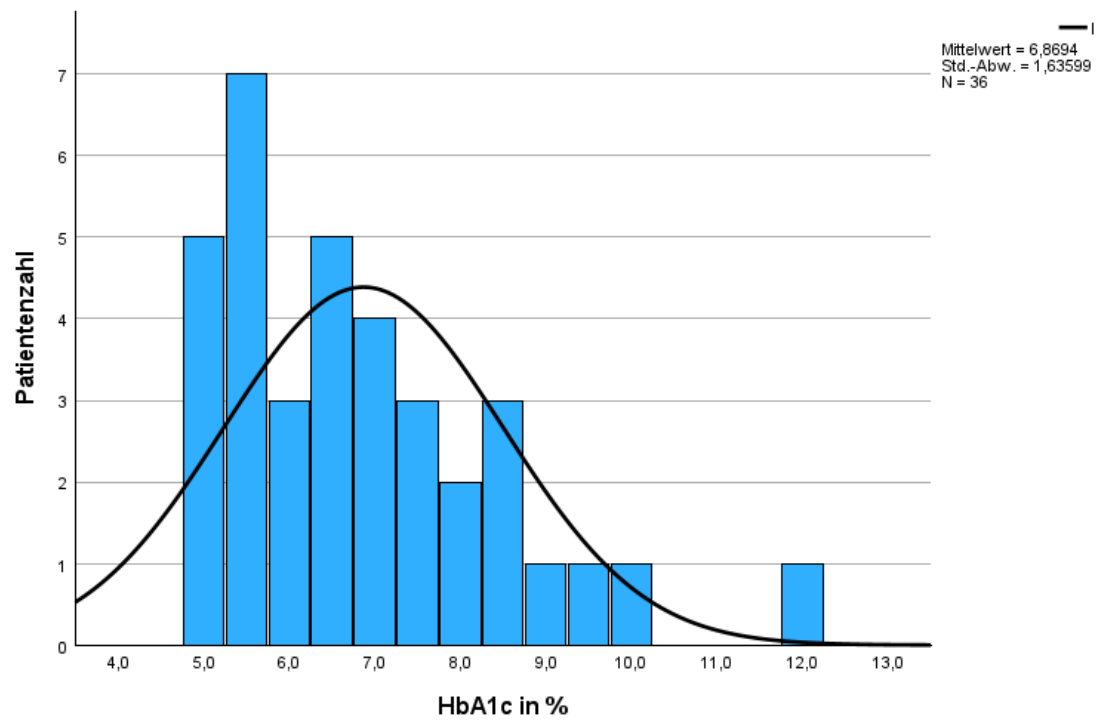


Abbildung 9

HbA1C in % der Patienten mit Leberzirrhose



4.3 Diagnosescores NFS, APRI und FIB-4, De-Ritis-Quotient

Weiterhin wurden klinisch-laborchemische Punkte Scores erhoben, welche die Diagnostik und Selektion von Patienten mit Leberzirrhose im klinischen Alltag erleichtern und ein Screening gefährdeter Patienten ermöglichen sollen. Die Scores NFS, APRI, FIB-4 und der De-Ritis-Quotienten wurden auf Sensitivität, Spezifität, positiv- und negativ prädiktiver Wert untersucht. Als Referenzmethode zur Diagnosesicherung diente die Leberhistologie.

4.4 Statistische Kenngrößen der nicht-invasiven Tests

4.4.1 Nebenfragestellung Fibrosestadium 0-1 vs. Fibrosestadium 2-4

4.4.1.1 ROC-Analyse Fibrosestadien 0-1

Abbildung 10

ROC-Kurve Fibrosestadium 0-1

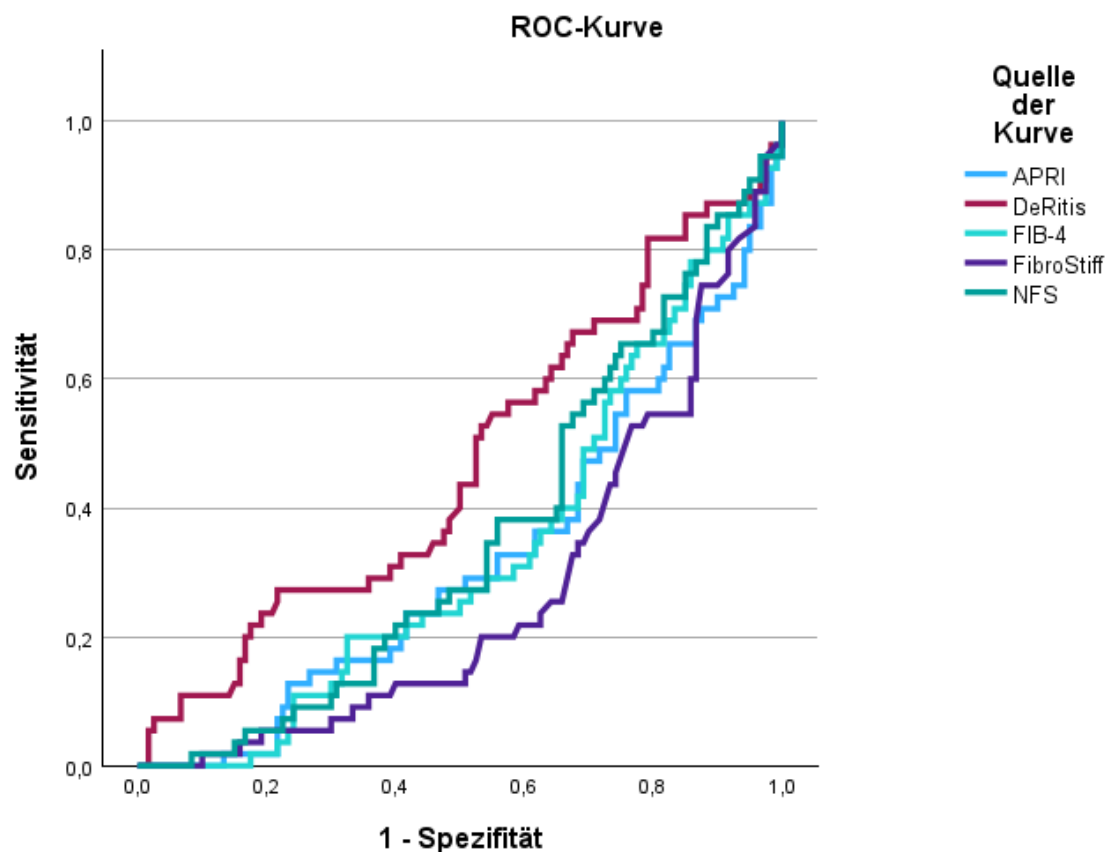
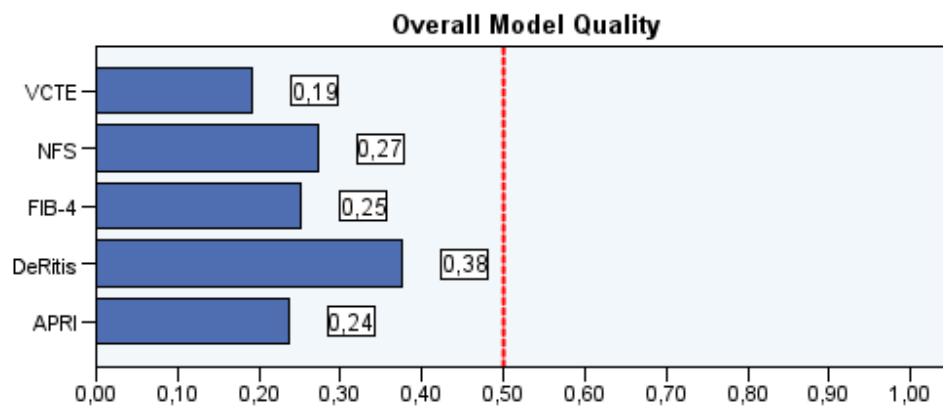


Tabelle 8*ROC-Analyse der Fibrosestadien 0-1*

Fläche unter der ROC-Kurve					
Variable(n) für Testergebnis	Bereich	Standard fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
VCTE	,270	,040	,000	,192	,347
APRI	,321	,043	,000	,237	,405
FIB-4	,335	,042	,000	,252	,418
NFS	,356	,043	,001	,272	,440
DeRitis	,470	,048	,530	,376	,564

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Abbildung 11*Modellqualität der ROC-Analyse der Fibrosestadien 0-1*

4.4.1.2 ROC-Analyse Fibrosestadien 2-4

Abbildung 12

ROC-Kurve Fibrosestadium 2-4

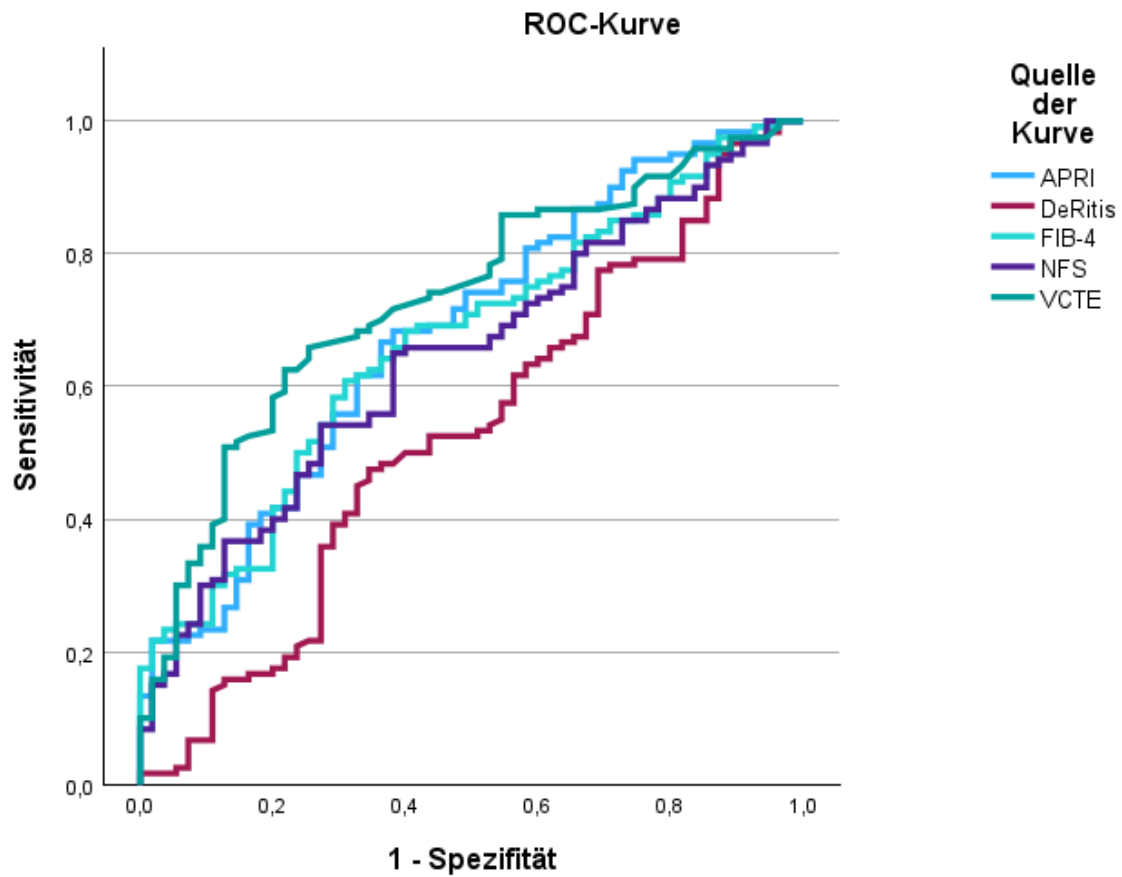


Abbildung 13

ROC-Analyse der Fibrosestadien 2-4

Fläche unter der ROC-Kurve

Variable(n) für Testergebnis	Bereich	Standard fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
VCTE	,730	,040	,000	,653	,808
APRI	,679	,043	,000	,595	,763
FIB-4	,665	,042	,000	,582	,748
NFS	,644	,043	,001	,560	,728
DeRitis	,530	,048	,530	,436	,624

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Abbildung 14

Modellqualität der ROC-Analyse der Fibrosestadien 2-4

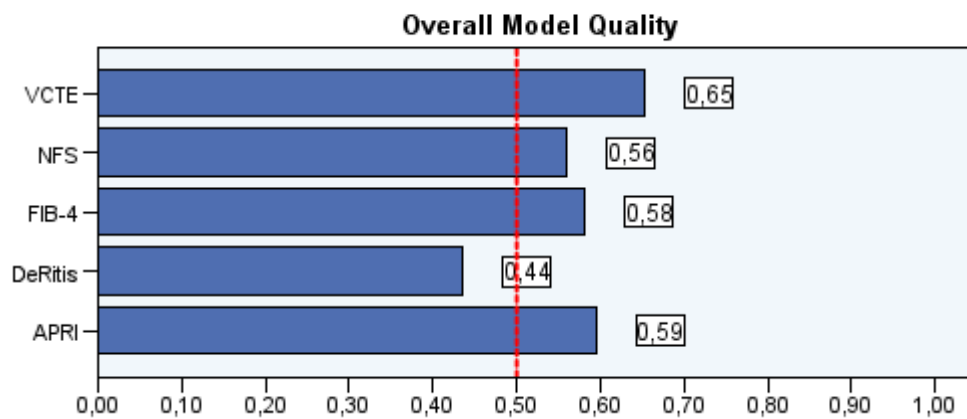


Tabelle 9

Ergebnisse des DeLong Test für die Fibrosestadien 0-1 vs. 2-4

Differenz für Fläche unter den ROC-Kurven bei Stichprobe mit paarigen Werten

Paar(e) für Testergebnis	Asymptotisch		AUC-Differenz	Differenz für Standardfehler ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
	z	Sig. (2-seitig) ^a			Untergrenze	Obergrenze
VCTE- APRI	,963	,336	,051	,287	-,053	,156
VCTE - FIB4	1,235	,217	,065	,286	-,038	,168
VCTE- NFS	1,722	,085	,086	,286	-,012	,185
VCTE - DeRitis	3,471	,001	,200	,296	,087	,313
APRI - FIB4	,402	,688	,014	,289	-,053	,081
APRI - NFS	,701	,483	,035	,292	-,063	,133
APRI - DeRitis	2,606	,009	,149	,301	,037	,261
FIB4 - NFS	,679	,497	,021	,288	-,040	,082
FIB4 - DeRitis	3,338	,001	,135	,297	,056	,214
NFS - DeRitis	2,396	,017	,114	,299	,021	,207

DeLong Test der Diagnosemodalitäten

a. Nullhypothese: Wahrheitsflächendifferenz = 0

b. Unter der nichtparametrischen Annahme

Tabelle 10

Diagnostische Validitätsparameter mit Cut-off Werten aus der Literatur (5, 50, 88-90)

	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
NFS	27,80	94,38	87,32	48,4
APRI	19,73	96,25	88,00	46,25
FIB-4	19,32	94,38	79,07	51,54
DeRitis-Q	29,15	85,16	73,86	45,52
VCTE	18,39	96,88	89,13	45,99

Anmerkung. Cut-off F2 VCTE nach Mikolasevic Meta Analyse von 6,2-11kPa; Ausgewählt 8kPa (44); FIB 4 Metaanalyse von Han et al. für F2 Cut-off zwischen 1,4-1,9 1;45 (90); NFS ebenfalls Han et al. F2 Cut-off 1,292; APRI nach (90) 0;45; DeRitis 0,94 aus der Literatur aber nur F2 Vs F3 (88) Armenia et al 2021.

4.5 Diagnostische Kenngrößen bei errechneten Cut-off Werten

Tabelle 11

Statistische Parameter und diagnostische Validitätsparameter mit errechneten Cut-off Werten mittels Youden-Index.

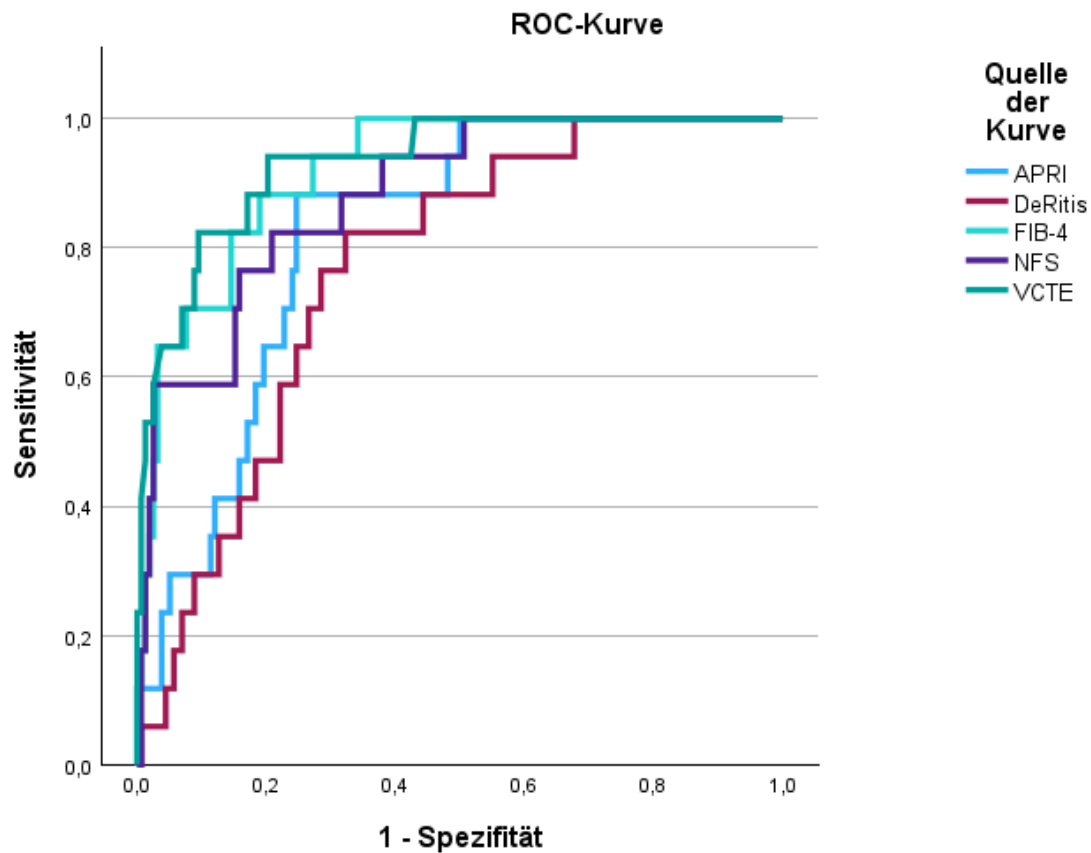
	AUC-W.	p-Wert	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	Youden-I.
VCTE	0,73	0,00	7,75	0,93	0,77	0,41
FIB-4	0,67	0,00	1,29	0,86	0,81	0,30
NFS	0,64	0,00	-1,23	0,64	0,99	0,27
APRI	0,68	0,00	0,61	0,86	0,75	0,30
DeRitis-Q	0,77	0,53	0,75	0,79	0,78	0,13
AST	0,63	0,07	57,50	0,79	0,53	0,32
ALT	0,46	0,58	68,50	0,71	0,44	0,15
gGT	0,67	0,04	190,50	0,57	0,79	0,36

AP	0,73	0,00	124,00	0,50	0,93	0,43
Thrombozyten	0,09	0,00	52,00	0,93	0,00	-0,07
Bilirubin	0,65	0,04	0,58	0,79	0,41	0,27
HbA1c	0,67	0,03	7,15	0,43	0,89	0,32

Tabelle 12

Diagnostische Validitätsparameter mit Cut-off Werten aus Tabelle 9

	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
NFS*	60,99	75,00	77,27	57,97
APRI*	69,06	68,12	75,12	61,24
FIB-4*	65,47	76,25	79,35	61,31
DeRitis-Q*	54,26	70,00	71,60	52,34
VCTE	86,21	50,00	33,60	92,50

Abbildung 15*ROC-Kurve der nicht-invasiven Tests MASH-Zirrhose***Tabelle 13***ROC-Analyse der Leberzirrhose*

Fläche unter der ROC-Kurve					
Variable(n) für Testergebnis	Bereich	Standard fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
VCTE	,932	,028	,000	,877	,988
APRI	,823	,040	,000	,744	,902
FIB-4	,920	,028	,000	,866	,974
NFS	,880	,039	,000	,804	,957
DeRitis	,767	,049	,000	,670	,863

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

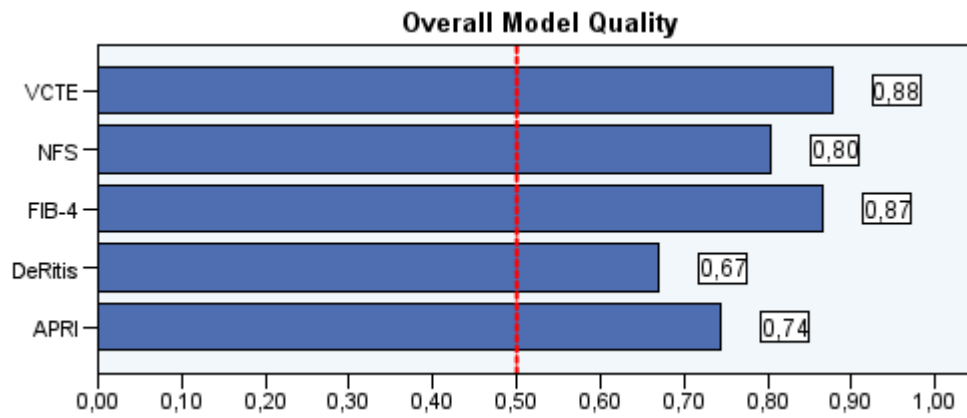
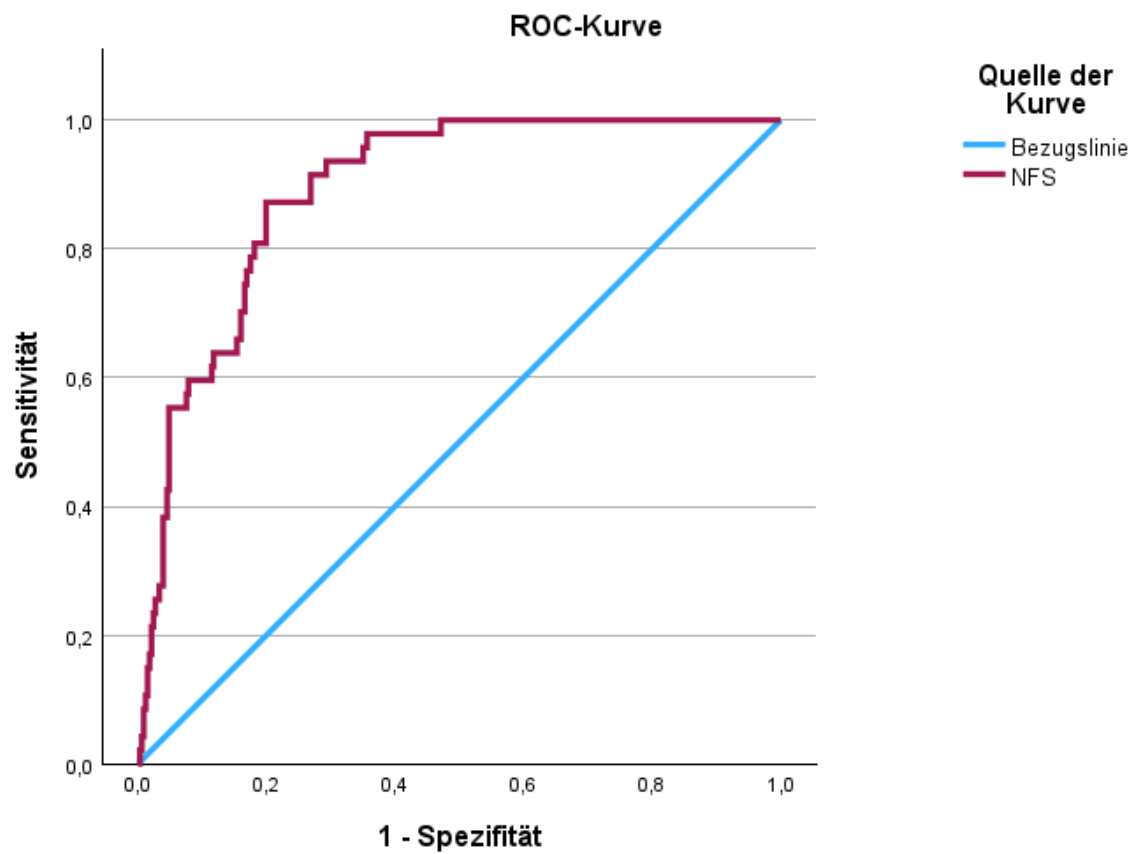
Abbildung 16*Modellqualität der ROC-Analyse der Leberzirrhose***Abbildung 17***ROC-Kurve des NFS und Leberzirrhose*

Tabelle 14

ROC-Analyse des NFS und Leberzirrhose

Fläche unter der ROC-Kurve

Variable(n) für Testergebnis: NFS

Bereich	Standard fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,891	,019	,000	,853	,929

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Abbildung 18

ROC-Kurve des APRI und Leberzirrhose

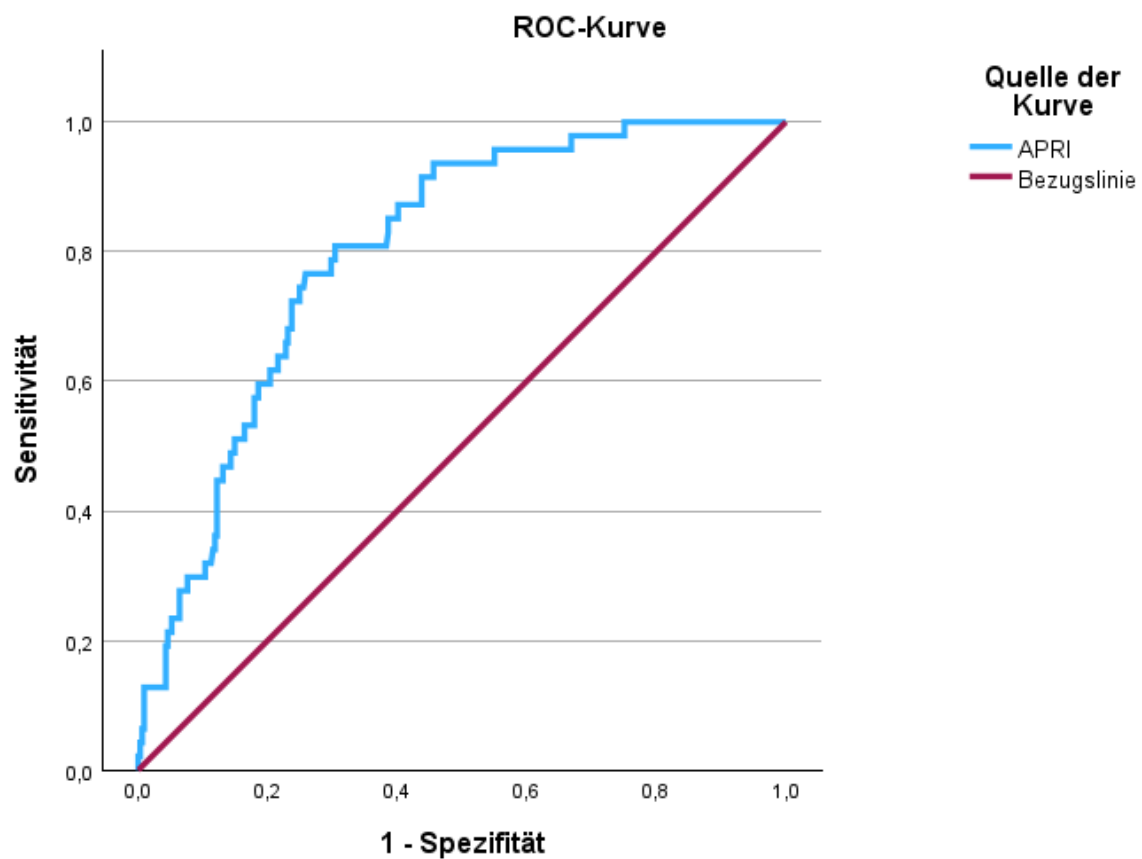


Tabelle 15

ROC-Analyse des APRI und Leberzirrhose

Fläche unter der ROC-Kurve

Variable(n) für Testergebnis: APRI

Bereich	Standard fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,801	,029	,000	,744	,858

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Abbildung 19

ROC-Kurve des FIB-4 und Leberzirrhose

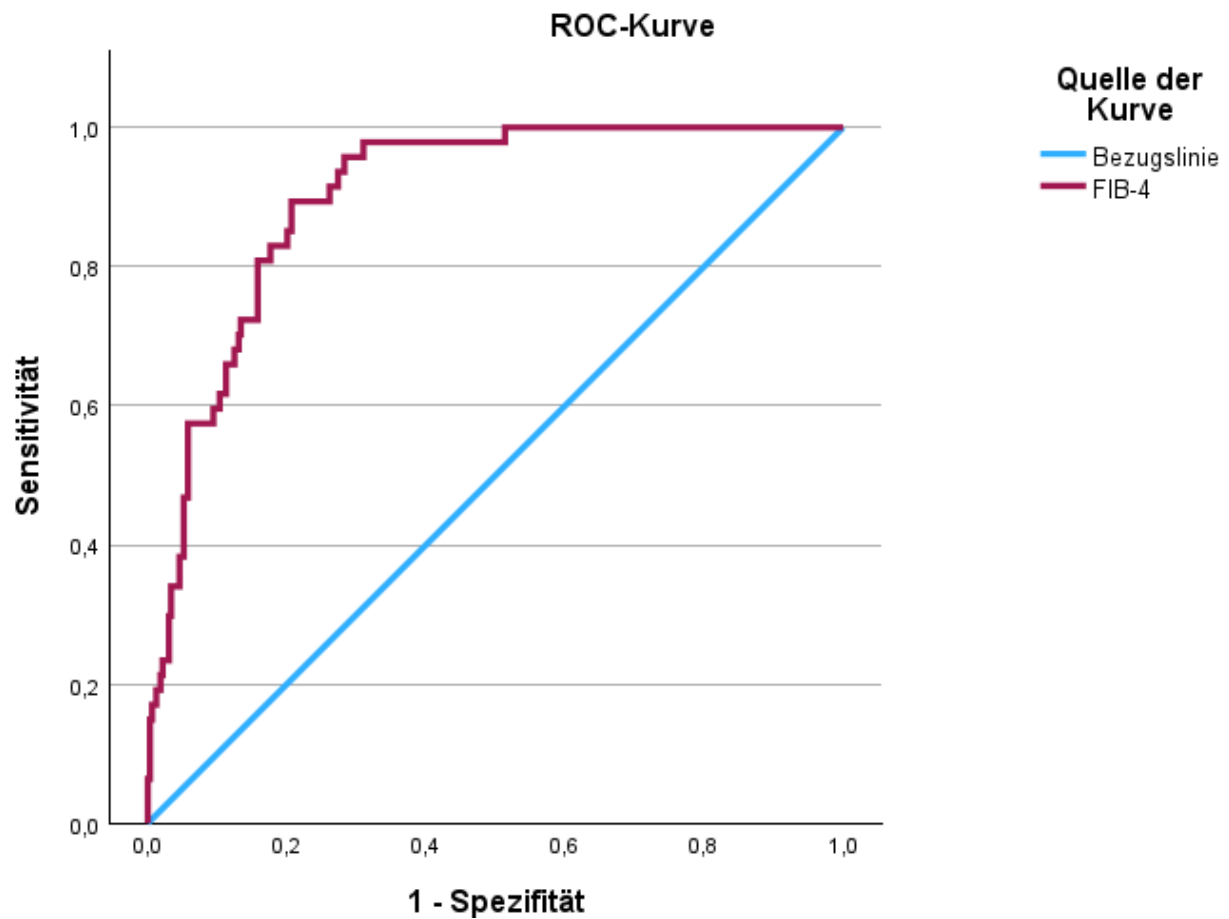


Tabelle 16

ROC-Analyse des FIB-4 und Leberzirrhose

Fläche unter der ROC-Kurve

Variable(n) für Testergebnis: FIB-4

	Standard fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
Bereich			Untergrenze	Obergrenze
,900	,019	,000	,864	,937

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Abbildung 20

ROC-Kurve des De-Ritis-Quotienten und Leberzirrhose

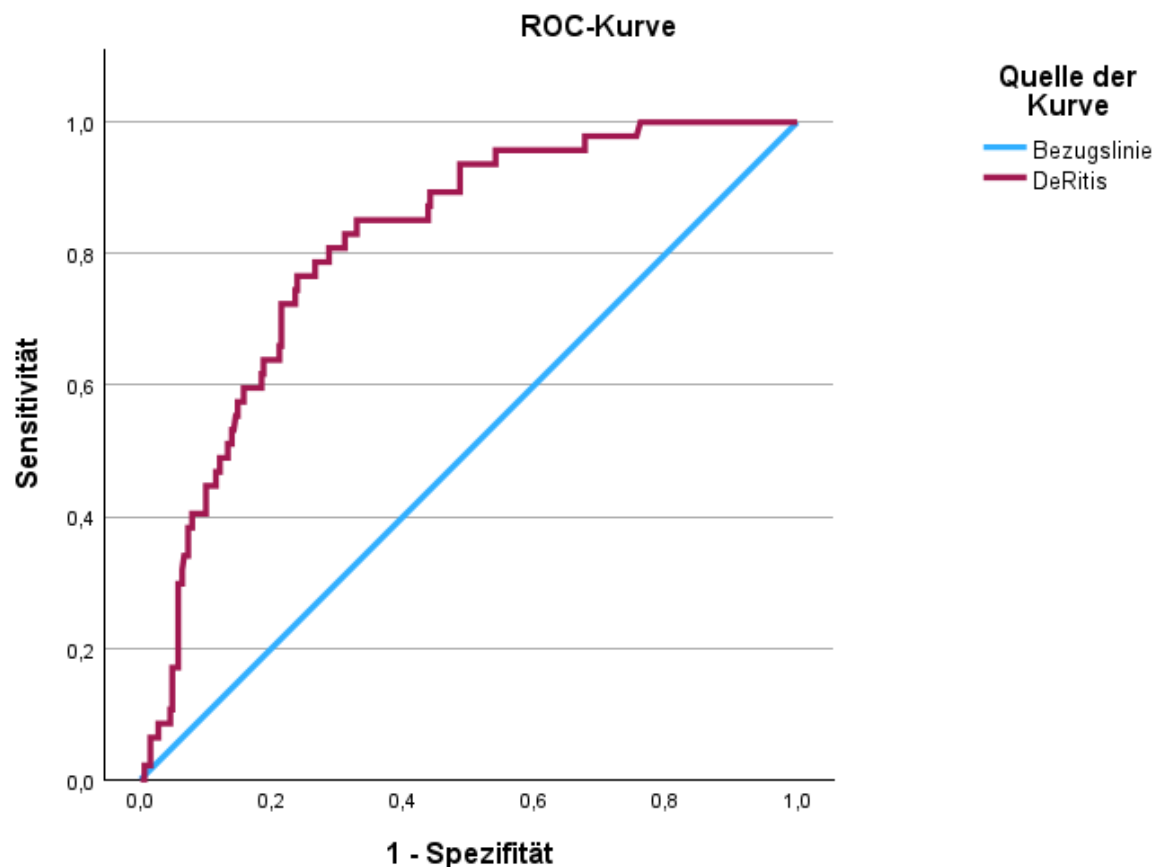


Tabelle 17

ROC-Analyse des De-Ritis-Quotienten und Leberzirrhose

Fläche unter der ROC-Kurve

Variable(n) für Testergebnis: DeRitis

Bereich	Standard fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,812	,029	,000	,755	,869

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Abbildung 21

ROC-Kurve der VCTE und Leberzirrhose

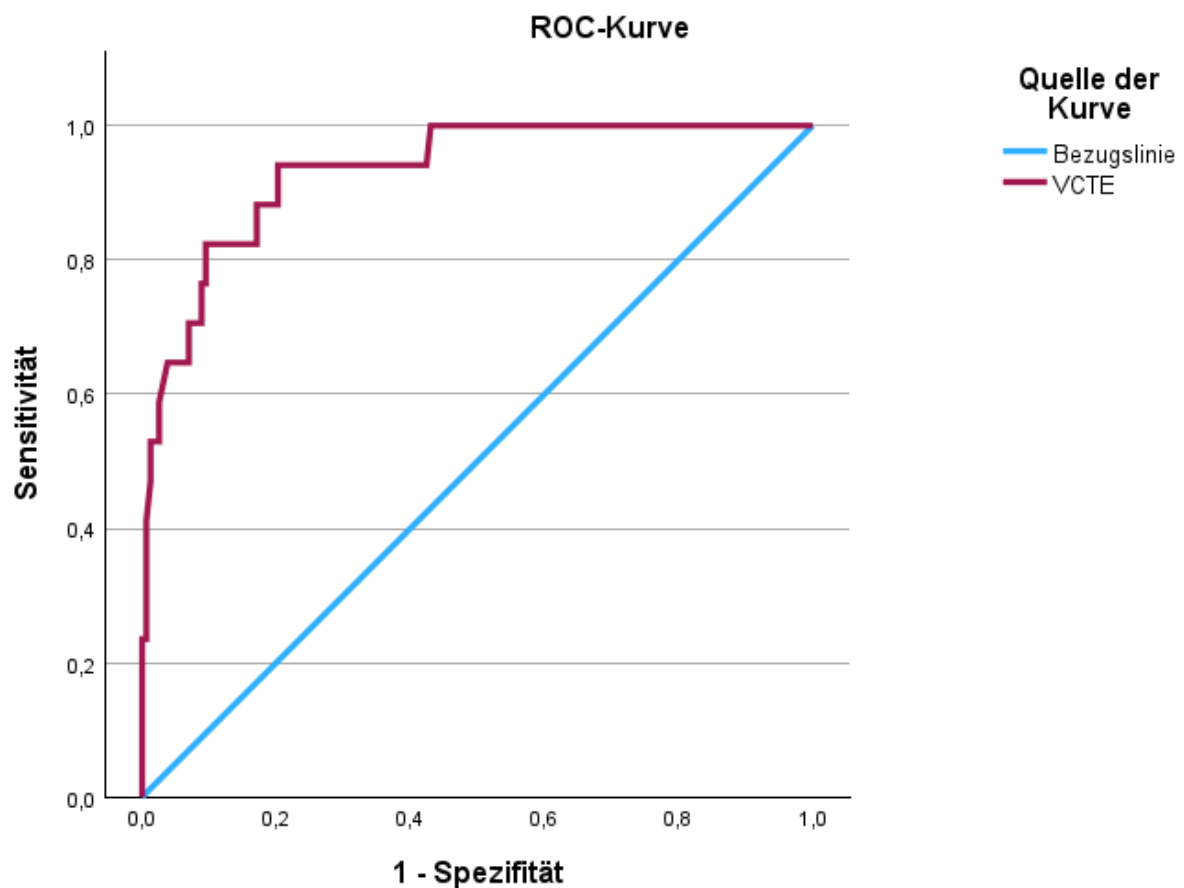


Tabelle 18*ROC-Analyse der TE und Leberzirrhose*

Fläche unter der ROC-Kurve				
Variable(n) für Testergebnis: VCTE				
Bereich	Standard fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,932	,028	,000	,877	,988

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Tabelle 19*Deskriptiver Vergleich der Parameter von invasiver- und nicht-invasiver Diagnostik der Leberzirrhose*

	Histologie	VCTE	APRI
Patientenanzahl	48	42	24
Alter in Jahren	57	55,5	54,5
weibliches Geschlecht	26 (55,3 %)	19 (45,2 %)	7 (29,2 %)
BMI (kg/m ²)	32,7 (SD:5,8)	32,9 (SD: 2,2)	32,4 (SD: 4,5)
art. Hypertonie	45 (95,7 %)	37 (88,1 %)	31 (87,5 %)
erhöhtes Cholesterin	22 (46,8 %)	20 (47,6 %)	7 (29,2 %)
erhöhte Triglyceride	18 (38,3 %)	17 (40,5 %)	8 (33,3 %)
Diabetes mellitus	36 (76,7 %)	31 (73,8 %)	16 (66,7 %)
Bilirubin (mg/dL)	0,95 (SD: 2,2)	0,79 (SD: 0,4)	1,35 (SD: 3,0)
AST (U/L)	61 (SD: 36,1)	76 (SD: 46,8)	95,5 (SD: 150,9)
ALT (U/L)	55 (SD: 32,6)	84 (SD: 52,8)	103 (SD: 174,5)
GGT	165 (SD: 310,6)	129 (SD: 294,7)	167,5 (SD: 256,6)
AP	113 (SD: 155,3)	92 (SD: 76,1)	111,5 (SD: 177,2)
Albumin (g/L)	38 (SD: 8,7)	41 (SD: 5,0)	36,5 (SD: 5,3)
INR	1,1 (SD: 5,8)	1,1 (SD: 10892,0)	1,1 (SD: 83,7)

Thrombozytenzahl (/nL)	144 (SD: 56,8)	171 (SD: 92,5)	101 (SD: 86,2)
HDL (mg/dL)	43 (SD: 12,8)	44 (SD: 12,6)	45,5 (SD: 14,5)
LDL (mg/dL)	110 (SD: 40,7)	117,5 (SD: 40,5)	101,5 (SD: 56,2)
HbA1C (%)	6,6 (SD: 1,6)	6,8 (SD: 1,4)	6,2 (SD: 1,4)
Nüchternglucose (mg/dl)	131 (SD: 40,7)	111 (SD: 2,2)	114,5 (SD: 51,7)
Ferritin (µg/L)	207 (SD: 304,1)	331 (SD: 33,0)	486 (SD: 693,5)
Harnsäure (mg/dL)	6,3 (SD: 1,90)	6,3 (SD: 1,8)	6,5 (SD: 1,53)

Anmerkung. Diagnosesicherung der Leberzirrhose anhand der unterschiedlichen Tests mit Grenzwerten siehe Abschnitt 2.8.1.3

Tabelle 20

Fortsetzung Deskriptiver Vergleich der Parameter von invasiver- und nicht-invasiver Diagnostik der Leberzirrhose

	FIB-4	NFS	De-Ritis-Q.
Patientenanzahl	90	92	126
Alter in Jahren	60,5	60	56,5
weibliches Geschlecht	41 (45,6 %)	45 (48,9 %)	77 (61,1%)
BMI (kg/m ²)	31,9 (SD: 5,6)	32,9 (SD: 6,0)	32,4 (SD: 5,9)
art. Hypertonie	82 (91,1 %)	80 (87,0 %)	96 (76,2 %)
erhöhtes Cholesterin	37 (41,1 %)	40 (43,5 %)	52 (41,3 %)
erhöhte Triglyceride	34 (37,8 %)	30 (32,6 %)	39 (31,0 %)
Diabetes mellitus	66 (73,3 %)	74 (80,4 %)	65 (29,2 %)
Bilirubin (mg/dL)	0,93 (SD: 1,6)	0,94 (SD: 4,7)	0,74 (SD: 1,4)
AST (U/L)	68,5 (SD: 85,1)	52,5 (SD: 36,7)	55 (SD: 75,9)
ALT (U/L)	58,0 (SD: 71,1)	48,5 (SD: 32,2)	38,5 (SD: 34,8)
GGT	151,5 (SD: 268,0)	132,5 (SD: 254,6)	88 (SD: 196,8)
AP	109 (SD: 114,4)	103 (SD: 78,1)	99 (SD: 56,0)

Albumin (g/L)	38,0 (SD: 7,0)	37 (SD: 4,9)	39 (SD: 6,0)
INR	1,1 (SD: 0,2)	1,1 (SD: 0,2)	1 (SD: 0,1)
Thrombozytenzahl (/nL)	143 (SD: 55,4)	148 (SD: 145,4)	207 (SD: 89,0)
HDL (mg/dL)	44 (SD: 13,0)	43 (SD: 14,3)	45 (SD: 13,8)
LDL (mg/dL)	117,0 (SD: 43,3)	107 (SD: 47,2)	124 (SD: 38,5)
HbA1C (%)	6,7 (SD: 1,4)	6,9 (SD: 1,5)	6,2 (SD: 1,4)
Nüchtern-glucose (mg/dl)	109 (SD: 38,0)	130,5 (SD: 44,3)	97 (SD: 32,1)
Ferritin (µg/L)	227,5 (SD: 591,2)	201,5 (SD: 900,6)	146,5 (SD: 351,5)
Harnsäure (mg/dL)	6,2 (SD: 1,9)	6,1 (SD: 2,5)	5,95 (SD: 3,0)

Anmerkung. Diagnosesicherung der Leberzirrhose anhand der unterschiedlichen Tests mit Grenzwerten siehe Abschnitt 2.8.1.3

In Tabelle 19 und Tabelle 20 wurden klinische und laborchemische Charakteristika der Patienten verglichen, je nachdem mit welchem nicht-invasiven Testverfahren von einer Zirrhose ausgegangen werden musste. Die jeweiligen Grenzwerte werden in Abschnitt 2.8.1.3 beschrieben.

Für die Hauptfragestellung wurden die nicht-invasiven Testverfahren mit dem DeLong Test verglichen. Die Fragestellung lautete, wie sich die diagnostische Güte der einzelnen Testverfahren zur Sicherung einer MASH-Zirrhose unterscheiden.

Tabelle 21

Ergebnisse des DeLong Test der Leberzirrhose vs. F0-3

Differenz für Fläche unter den ROC-Kurven bei Stichprobe mit paarigen Werten

Paar(e) für Testergebnis	Asymptotisch		AUC-Differenz	Differenz für Standardfehler ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
	z	Sig. (2-seitig) ^a			Untergrenze	Obergrenze
VCTE - APRI	2,619	,009	,109	,263	,028	,191
VCTE - FIB4	,572	,568	,013	,236	-,031	,056
VCTE - NFS	1,939	,053	,052	,258	-,001	,104
VCTE - DeRitis	3,387	,001	,166	,279	,070	,262
APRI - FIB4	-2,629	,009	-,097	,261	-,169	-,025
APRI - NFS	-1,072	,284	-,058	,284	-,163	,048
APRI - DeRitis	,895	,371	,056	,302	-,067	,179
FIB4 - NFS	1,498	,134	,039	,257	-,012	,090
FIB4 - DeRitis	3,578	,000	,153	,277	,069	,237
NFS - DeRitis	2,557	,011	,114	,296	,027	,201

a. Nullhypothese: Wahrheitsflächendifferenz = 0

b. Unter der nichtparametrischen Annahme

Abbildung 22

Modellqualität des DeLong Test der ROC-Analyse bei Patienten mit Leberzirrhose

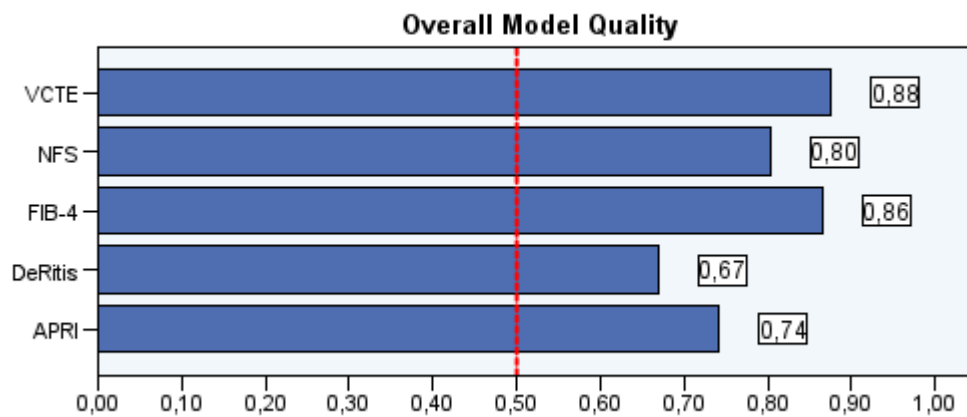


Tabelle 22

Diagnostische Parameter zur Erfassung der Leberzirrhose bei errechneten Cut-off Werten

Parameter/ Modalität	AUC-Wert	p-Wert	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	Youden-I
VCTE	0,928	0,000	12,9	0,929	0,773	0,702
FIB-4	0,917	0,000	1,958	0,857	0,805	0,662

NFS	0,877	0,000	1,455	0,643	0,992	0,635
APRI	0,815	0,000	0,952	0,857	0,750	0,607
De-Ritis-Q	0,771	0,000	0,8	0,786	0,780	0,465
AST	0,630	0,074	57,5	0,786	0,531	0,317
ALT	0,460	0,578	68,5	0,714	0,437	0,152
gGT	0,666	0,042	190,5	0,571	0,789	0,36
AP	0,727	0,004	124	0,500	0,930	0,43
Thrombozyten	0,089	0,000	52	0,929	0,000	-0,07
Bilirubin	0,653	0,036	0,58	0,786	0,414	0,271
HbA1c	0,669	0,034	7,15	0,429	0,891	0,319

Tabelle 23*Diagnostische Validitätsparameter bei Cut-off Werten aus der Literatur (5, 50, 88-90)*

	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
NFS	63,83	87,00	32,61	96,06
APRI	29,79	94,34	34,15	93,17
FIB-4	70,21	88,05	36,67	96,77
DeRitisQ	59,57	79,45	22,22	95,23
VCTE	29,80	94,30	34,10	93,20

Tabelle 24*Diagnostische Validitätsparameter bei Cut-off Werten aus Tabelle 22*

	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
NFS*	55,32	94,05	56,52	93,77
APRI*	72,34	76,79	30,36	95,20
FIB-4*	89,36	79,76	38,18	98,17
DeRitisQ*	82,89	68,15	26,71	96,62
VCTE	34,04	90,48	33,33	90,75

Tabelle 25*Grenzwerte zum Ausschluss einer MASH-Zirrhose mit 90-prozentiger Sensitivität*

	Sensitivität	Spezifität	Cut-off-Wert
VCTE	91,10	91,10	4,350
FIB-4	91,10	91,10	0,453
NFS	91,10	91,10	-3,820
APRI	91,10	91,10	0,297
De-Ritis-Quotient	91,10	91,10	0,388

Anmerkung: VCTE in kPA.

5. Diskussion

Ziel der Arbeit war es nicht-invasive Diagnostik der MASH-Zirrhose mit der als Goldstandard geltenden Leberhistologie zu vergleichen. Gerade mit Hinblick auf die neu etablierten medikamentösen Therapieoptionen sind insbesondere die Erfassung einer signifikanten und fortgeschrittenen Fibrose sowie der Ausschluss einer Leberzirrhose relevant. Als Nebenfragestellung wurden die nicht-invasiven Tests in Bezug zur signifikanten Fibrose und höheren Fibrorestadien, definiert als die Stadien F2-F4, untersucht (65).

Der Hintergrund dieser Fragestellung ist die Tatsache, dass das histologische Fibrorestadium als wichtigster prognostischer Marker für die Gesamtmortalität sowie für leberspezifische Komplikationen bei MASLD Patienten anzusehen ist. Gerade die fortgeschrittene Fibrose F3 und Leberzirrhose konnten mit erhöhter leberspezifischer- und Gesamtmortalität assoziiert werden (45). In einer Metaanalyse von Dulai et al. (2017) bei 1.495 MASLD Patienten konnten relevante Ergebnisse in Bezug zu den unterschiedlichen Fibrorestadien bei Patienten mit MASLD erhoben werden. Der Vergleich in dieser Metaanalyse mit dem Fibrorestadium 0 – also keiner histologisch nachgewiesenen Fibrose – ergab einen Anstieg des Mortalitätsratenverhältnisses von 1,58 (95 % KI 1,19 - 2,11) bei F1, 2,52 (95 % KI 1,85 - 3,42) bei F2 3,48 (95 % KI 2,51 – 4,83) bei F3 und 6,40 (95 % KI 4,11 - 9,95) bei der Leberzirrhose F4 (91).

Die Aufnahme der Patienten in die LITMUS Datenbank erfolgte, nachdem sie die oben beschriebenen Einschlusskriterien erfüllt, hatten beziehungsweise keine Ausschlusskriterien aufwiesen. Dennoch ist davon auszugehen, dass einzelne Patienten aufgrund fälschlicher Angaben, insbesondere in Bezug auf die Trinkmenge von Alkohol, mit alkoholisch mitbedingter metALD oder alkoholisch bedingter ALD erfasst wurden.

Als ein Nachteil der Datenerfassung ist anzusehen, dass nicht alle Patienten mit den gleichen diagnostischen Tests untersucht wurden beziehungsweise einzelne

Laborparameter nicht erfasst wurden. Der Vergleich der Diagnosemodalitäten erfolgte dennoch ausschließlich mit Patienten mit Leberhistologie die als Referenz diente.

5.1 Epidemiologie

Zunächst wurde das Gesamtkollektiv der MASLD Patienten beschrieben. Die Geschlechterverteilung ergab 255 Frauen, was einem Anteil von 48,5 % entspricht.

Der Anteil der Männer lag 51,1 % (n = 269), 2 Patienten (0,4%) hatten keine geschlechtsspezifische Zuteilung in der Datenbank. Bei Frauen mit MASLD waren mit 57 Jahren im Median älter als die männlichen Patienten mit 46 Jahren. Dies war auch bei der Leberzirrhose der Fall. Bei der MASH assoziierten Leberzirrhose lag das Alter der Männer im Median bei 50 Jahren versus 56 Jahre bei weiblichen Patienten.

Im Vergleich mit der wissenschaftlichen Literatur konnte das Geschlechterverhältnis bestätigt werden. In einer Studie von Rinaldi et al. (2024) wurde die Lebersteatose und Fibrose signifikant häufiger bei Männern diagnostiziert (92).

In der Framingham Heart Studie (1949-Heute) wurde ebenfalls die niedrigere Prävalenz und das höhere Patientenalter bei Frauen bestätigt, es wurde in wissenschaftlichen Arbeiten ein schützender Effekt des Östrogens bei prämenopausalen Frauen postuliert, der sich nach der Menopause relativierte (5, 93, 94).

Die MASH mit signifikanter Inflammation wurde histologisch bei 266 Patienten mit Leberbiopsie diagnostiziert, dies entspricht einem Anteil von 69 % und deckt sich mit den Werten der Metaanalyse von Chan et al. (2023) (95).

5.2 Übergewicht, Adipositas und MASLD

Adipositas gilt als ein ätiologischer Schlüsselfaktor der MASLD und ihrer Komplikationen. Die MASLD ist mit einer Prävalenz von 70 % bei Patienten mit Adipositas als häufig anzusehen (96).

Im Gesamtkollektiv lag der Anteil an normalgewichtigen MASLD-Patienten, mit einem BMI < 25 kg/m² bei lediglich 9 %. Die Prävalenzen der sogenannten lean-MASLD, das heißt die Erkrankung bei normalgewichtigen Patienten, wird in Studienkollektiven mit 10 % bis 20 % angegeben (50, 96).

Bereits in mehreren Studien wurde der Zusammenhang von Übergewicht und MASLD als wichtige Koexistenzen bekräftigt. Sowohl das Vorhandensein von Übergewicht, die Dauer, als auch die Zunahme von Gewicht war mit erhöhter Prävalenz von MASLD, MASH aber auch mit Komplikationen wie portaler Hypertension, Zirrhose sowie dem HCC assoziiert (5). In der gesamten Studienpopulation lag der mediane BMI bei 30,9 kg/m². 167 (31,9 %) der Patienten litten an Adipositas 1°. 83 (15,8 %) an Adipositas 2° und 47 Patienten an Adipositas 3°/Adipositas per magna, was einem Anteil von 9,0 % entspricht.

Ein Grundstein der Therapie von Patienten mit MASLD aller Entitäten ist weiterhin eine gesunde Lebensstiländerung, welche aus einer Ernährungs- sowie Bewegungstherapie besteht. In den Arbeiten von Zeng et al. (2024) sowie Younossi et al. (2023) konnte schon bei einer Gewichtsreduktion von minimal 3 % des Körpergewichts ein Rückgang der hepatischen Steatose beobachtet werden (89, 90). Bei einer Gewichtsreduktion von 7 % des Körpergewichts wurde eine Rückbildung der MASH und bei einer 10-prozentigen Abnahme des Körpergewichts sogar die Rückbildung der hepatischen Fibrose beschrieben (97, 98). Ein weiterer Teil der diätischen Maßnahmen ist die Aufnahme von ausreichend Protein während der Gewichtsreduktion, um einer Sarkopenie entgegenzuwirken. Die Sarkopenie gilt ebenfalls als Risikofaktor in Bezug auf Krankheitsprogression bis hin zur Leberzirrhose (97).

Zu diskutieren ist, dass im Patientenkollektiv keine ausreichende Diagnostik in Bezug auf die Sarkopenie erfolgte. Es wurden zwar die Parameter BMI, Hüft- und Bauchumfang erfasst, aber keine Sarkopenie-spezifischen Daten wie Handgreifkraft, bio-elektrische Impedanzmessung oder DXA.

5.3 Diabetes mellitus Typ 2 und MASLD

Die statistische Auswertung der Ergebnisse identifizierte 168 Patienten mit Diabetes mellitus und MASLD, was einem Anteil von 32,25 % entspricht. In einer Metaanalyse von Limin Cao et al. (2024) mit über 340 Studien und über 5,5 Million MASLD Patienten, ergab die kombinierte Prävalenz des Diabetes mellitus einen Wert von 28,1 % (99).

Andersherum formuliert ist der Anteil an Diabetikern mit signifikanter Fibrose oder fortgeschrittener Fibrose oder Leberzirrhose deutlich erhöht. Andere Studien gehen von einer Prävalenz der MASLD von bis zu 70 % bei Patienten mit Diabetes mellitus aus. Davon wird angenommen, dass bis zu 50 % eine MASH entwickeln (100, 101).

Es ist bekannt, dass Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung der hepatischen Steatose ist aber auch die Progression der Erkrankung begünstigt und zur MASH, MASH mit fortgeschrittener Fibrose F3 und der MASH-Zirrhose führt (5).

Der HbA1C Wert der Studienpopulation lag im Median bei 5,7 % (σ 1,18), die Glucosekonzentration im Serum bei Nüchternheit bei 89,0 mg/dl (σ 32,65). Im Vergleich dazu waren Patienten mit signifikanter Fibrose F2/3 deutlich häufiger an Diabetes mellitus Typ II erkrankt (43,3 %) und hatten höhere mediane HbA1c-Werte (6,1%) und Nüchterglucosewerte von 104,5 mg/dl. Dies deckt sich mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft. (5, 81, 95, 100)

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass Diabetes mellitus Typ 2 und das Übergewicht beziehungsweise die Adipositas den größten Einfluss auf die Entstehung und die Progression der MASLD haben (5).

5.3.1 Diabetes mellitus Typ 2 und Leberzirrhose

5.3.1.1 *Leberzirrhose und Diabetes mellitus*

Bei der histologisch erfassten Leberzirrhose waren die Unterschiede zur Gesamtstudienpopulation noch eindrücklicher. Hier litten 36 von 47 Patienten (76,6 %) an Diabetes mellitus Typ 2. Sie wiesen im Median eine Nüchterglucosekonzentration von 131 mg/dl und einen HbA1c von 6,55 % auf.

In einer Metaanalyse von Vincent Wai-Sun Wong et al. (2023) wird die Prävalenz der MASLD bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II mit 56 % und die der MASH mit 37 % angegeben (102). In einem Consensus Report der amerikanischen Diabetesgesellschaft (2025) wird die Prävalenz der MASLD mit circa 70 %, die der MASH mit circa 35 % und die der MASH-Zirrhose mit circa 7 % bei Patienten mit Diabetes mellitus angegeben (100).

Hierbei ist zu beachten, dass das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit explizit MASLD Patienten erfasst, welche sich mit leberspezifischen Auffälligkeiten vorstellten und nicht die Allgemeinbevölkerung widerspiegelt.

5.4 Diagnostik

Die Analyse der Gütekriterien der nicht-invasiven Tests für die Fibrosestadien F2 und F3 ergab insbesondere für das Stadium F2 – laut Literatur die signifikante Fibrose – nur geringe AUC-Werte. Für die transiente Elastographie lag der Wert bei 0,349, für den APRI bei 0,403, für den NFS bei 0,368, für den FIB-4 bei 0,360 und für den De-Ritis-Quotienten bei 0,342. Die Ergebnisse zeigten hier eine sehr schwache Modellqualität, da keiner die Schwelle der modellspezifischen statistischen Signifikanz von $p = 0,5$ überschritt.

Für das Fibrosestadium 3 (fortgeschrittene Fibrose) ergab die ROC-Analyse AUC bei der transienten Elastographie Werte von 0,761, für den FIB-4 von 0,672, für den NFS-Score von 0,656, für den APRI-Score von 0,670 und für den De-Ritis-Quotienten Werte von 0,621. Bei dieser Analyse zeigte sich eine deutlich bessere Modellqualität, was eine statistisch signifikante Unterscheidung der einzelnen Tests zwischen dem Fibrosestadium 3 und anderen Fibrosestadien beschreibt. Dennoch wird in der Nebenfragestellung insbesondere die Abgrenzung der Fibrosestadien 2 und höher von den Fibrosestadien 0-1 unternommen. Hintergrund ist, dass das Fibrosestadium ein signifikanter Prädiktor für die Mortalität sowie die Komplikationen der Leberzirrhose ist.

In der Studie von Angulo et al. (2015) wurde eine signifikante Erhöhung der Hazard-Ratio des Fibrosestadiums 2 im Vergleich zu F1 oder keiner Fibrose (F0) festgestellt. Es bestand ein 3-fach erhöhtes Sterberisiko bei Fibrose im Stadium 2, ein fast vierfach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Stadium F3 (HR 3,97) und ein annähernd 12-fach erhöhtes Sterberisiko der Leberzirrhose zu Referenzgruppe F0 (HR 11,97) (65). Die Ergebnisse der Hazard Ratio der in Abschnitt 5 beschriebenen Studie von Dulai et al. (2017) zeigten ähnliche Werte für das Stadium F2 von 2,52 sowie F3 von 3,48. Die Leberzirrhose wies eine geringere Hazard-Ratio von 6,40 auf (91).

Weiterhin wurden in der Arbeit von Angulo et al. (2015) bei signifikanter und höhergradiger Fibrose deutlich mehr leberspezifische Komplikationen im Sinne von gastroösophagealen Varizenblutungen, hepatischen Enzephalopathien, spontan bakteriellen Peritonitiden, hepato-pulmonalen und renalen Syndromen sowie hepatozellulären Karzinomen beschrieben(65). Die Wahrscheinlichkeit genannter Komplikationen war bei einer Fibrose im Stadium 2 bereits um das 6,68-fache erhöht und steigerte sich bei der Leberzirrhose auf das fast 53-fache (HR 52,89) (65).

Als Erklärung der Unterschiede in der HR beider Studien, insbesondere bei der Leberzirrhose, ist die unterschiedliche Fallzahl der Studienpopulationen beider Arbeiten zu nennen. Während in der Metaanalyse von Dulai et. al (2017) 111 Patienten mit Leberzirrhose beobachtet wurden, analysierten Angulo et al. lediglich 18 Patienten (65, 91).

5.5 MASH-Zirrhose

5.5.1 Diagnostik

Die Anzahl der Patienten mit MASH assoziierter Leberzirrhose unterschied sich in der vorliegenden Arbeit je nach verwendetem Test beziehungsweise verwendeter Diagnosemodalität.

Histologisch wurden 47 Patienten mit Leberzirrhose erfasst was einem Anteil von 9 % der gesamten Studienpopulation entsprach. Durch die transiente Elastographie wurden 42 Patienten als positiv getestet. (Tabelle 19) Der Cut-off Wert wurde hier wie in der Literatur genannt mit 15 kPa festgesetzt (5, 45, 46, 51).

Die Erfassung der Leberzirrhose mit Diagnose Scores zeigte sich heterogen, der FIB-4 Score mit einem Cut-off Wert von $> 2,67$ war bei 90 Patienten positiv- Die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus waren ähnlich der Gruppe der Leberhistologie und transienten Elastographie. Interessanterweise waren die durch den FIB-4 diagnostizierten Patienten im Median mit 60,5 Jahren älter als die TE- und Histologie-Gruppe (Histologie 57 Jahre; TE: 55 Jahre). (Tabelle 19,20)

Der NFS-Score mit einem Cut-off Wert von mindestens 0,676 zeigte sich bei 92 Patienten und der De-Ritis-Quotienten mit einem Cut-off Wert von 1 bei 126 Patienten als positiv. (Tabelle 19,20)

Die hohe Anzahl der erfassten Patienten spiegelt sich auch in den Werten der Sensitivität der beiden Scores wider: De-Ritis-Quotient 59,57 %, NFS 63,83 %.

Die Spezifität der Scores lag bei 79,45 % beim De-Ritis-Quotienten und bei 87,00 % beim NFS-Score.

Die hohe Sensitivität lässt aufgrund der wenigen einfließenden Parameter der beiden Tests nur einen niedrigen positiven prädiktiven Wert zu, der beim De-Ritis-Quotienten 22,22 % und beim NFS 32,61 % beträgt. Es kommt dementsprechend zu einer Überdiagnose der Erkrankung bei einer hohen Anzahl falsch positiv getesteter Patienten.

Der APRI-Score mit einem Cut-off Wert von $> 1,5$ war lediglich bei 24 Patienten (51 %) positiv, die in der Leberbiopsie ebenfalls als Stadium F4 beziehungsweise Leberzirrhose klassifiziert wurden. Die Sensitivität des APRI-Scores war mit 29,79 % gering, die Spezifität betrug 94,34 %.

5.5.2 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik der einzelnen Diagnosegruppen der MASH-Zirrhose ergaben Unterschiede der anthropometrischen und laborchemischen Parameter.

Das Alter der Patienten mit Leberzirrhose war in der histologischen Referenzgruppe 57 Jahre für Frauen und Männer. Auffällig war, dass das Alter der Patienten, die mit dem FIB-4-Score diagnostiziert wurden, mit 60,5 Jahren im Median am höchsten unter allen Diagnosegruppen lag.

Bemerkenswert war ebenfalls das Geschlechterverhältnis. So war der Anteil der weiblichen Patienten, die mit dem APRI-Score diagnostiziert wurden mit 29,2 % im Vergleich unterrepräsentiert. Die BMI-Werte waren unter allen Diagnosegruppen homogen (Mittelwert 32,53 kg/m²) und somit höher als bei den Fibrosestadien F 0-3. Dort lag der BMI wie in Abschnitt 4.1.7 beschrieben im Median bei 30,3 kg/m². Patienten mit den Fibrosestadien F 2-3, dem Stadium der signifikanten Fibrose, wiesen ebenfalls niedrigere BMI-Werte von 31,79 kg/m² auf.

Bei den laborchemischen Parametern zeigte sich, dass die APRI-Gruppe einen geringeren Anteil an Patienten mit Hypercholesterinämie aufwies, lediglich 29 % im Vergleich zu im Mittel 42 % aller Diagnosemodalitäten.

5.5.2.1 *Diabetes mellitus und Glucosestoffwechsel*

Diabetes mellitus war in der histologischen Referenzgruppe der Patienten mit Leberzirrhose häufig, der Anteil lag bei 76,7 %. Der Anteil lag bei der TE-Gruppe bei 37,8 %, bei der APRI- Gruppe bei 66,7 %, bei der FIB-4 Gruppe bei 73,3 %, bei der NFS-Gruppe bei 80,4 %. In der Diagnosegruppe des De-Ritis-Quotienten waren lediglich 29,2 % der Patienten an Diabetes mellitus erkrankt.

Hier ist zu diskutieren, ob der De-Ritis-Quotienten aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung der Lebertransaminasen AST und ALT sowie des niedrigen positiv prädiktiven Wertes eine geringe Trennschärfe der niedrigeren Fibrosestadien zur Leberzirrhose aufweist. In einer Metaanalyse von Shaikh et al. (2024) wurden multiple Faktoren beschrieben, die sich auf ein erhöhtes AST/ALT Verhältnis auswirken und es beeinflussen können. Dazu gehören das Patientenalter, Geschlecht, Schwangerschaft, kardiovaskuläre Erkrankungen, Medikamente, Muskelschäden und Hämolyse (103).

Auch in einer Studie von Wu et. al. (2023) wurde ein signifikanter Zusammenhang der Sarkopenie bei älteren Patienten und einem erhöhten De-Ritis-Quotienten festgestellt. In dieser Studie zeigte sich bei 2.751 Patienten mit einem Alter über 60 Jahren ein höheres AST/ALT Verhältnis, wenn diese Patienten auch eine Sarkopenie aufwiesen (1.30 ± 0.33 vs. 1.16 ± 0.62 , $p = 0.010$) (104).

Die Nüchternglucosekonzentrationen lag in der Gruppe der transienten Elastographie bei 111 mg/dl und in der Gruppe des APRI bei 114,5 mg/dl sowie des FIB-4 mit 109 deutlich unter der medianen Nüchternglucosekonzentration der histologischen Gruppe von 131 mg/dl. Erwartungsgemäß war die Glucosekonzentration der Patienten mit positivem De-Ritis-Quotienten mit im Median 97 mg/dl am niedrigsten, da wie oben beschrieben wahrscheinlich auch Patienten mit anderen Ursachen eine Erhöhung des De-Ritis-Quotienten über den Cut-off Wert aufwiesen.

Lediglich der NFS-Score zeigte Patienten mit ähnlichen Werten von im Median 130,5 mg/dl im Vergleich zur Referenzgruppe. Der HbA1c-Wert betrug in der histologischen Referenzgruppe im Median 6,6 %. Er war am niedrigsten in der Gruppe des APRI und des DeRitis-Quotienten mit im Median 6,2 %. Am höchsten war er in der Gruppe der Patienten mit positivem APRI, hier betrug er im Median 6,9 %.

5.5.2.2 Lebertransaminasen und laborchemische Parameter des hepato-biliären Systems

Bei der Analyse der Parameter des hepato-biliären Systems sowie der Aminotransferasen zeigte sich im Median die höchste Konzentration der AST und der ALT bei der APRI-Gruppe (AST 95,5 U/l; ALT 103 U/l) und die niedrigsten Werte bei der NFS-Gruppe (AST 52,5 U/l; ALT 48,5 U/l) sowie beim De-Ritis-Quotienten (AST 55 U/l; ALT 38,5). Die Diagnosegruppe des FIB-4 lag mit einer AST von 68,5 U/l und ALT von 58,0 U/l im Bereich der Leberhistologie.

Die Lebertransaminasen in der histologischen Referenzgruppe sowie bei den Patienten, welche mit TE diagnostiziert wurden, lagen im Median in der histologischen Diagnosegruppe bei einer AST von 61 U/l und einer ALT von 55 U/l. Die Gruppe der transienten Elastographie zeigte eine AST von 76 U/l und eine ALT von 84 U/l.

Die Parameter des hepato-biliären Systems zeigten im Median Werte der γ GT von 165 U/l in der histologischen Referenzgruppe, 129 U/l in der TE-Gruppe und Werte von 167,5 U/l bei der APRI-Gruppe sowie 151,5 U/l bei der mit FIB-4 diagnostizierten Patientengruppe und 132,5 U/l in der NFS-Gruppe.

Die Konzentration der alkalischen Phosphatase war im Mittel ähnlicher bei den Gruppen Histologie, TE, APRI NFS und FIB-4 und am niedrigsten in der

Diagnosegruppe des De-Ritis-Quotienten (Histologie: 113 U/l; TE: 92 U/l; APRI: 111,5 U/l; FIB-4: 109 U/l; NFS: 103 U/l; DeRitis: 99 U/l).

In der Literatur wiesen Patienten mit MASLD signifikant höhere Werte der Lebertransaminasen sowie der γ GT und der AP im Vergleich zu undiagnostizierten Patienten auf.

In einer Metanalyse von Minuk et al. (2025) waren die Werte der AST 49 ± 54 , die der ALT 70 ± 68 , die von γ GT 120 ± 185 , die der AP 101 ± 64 und die Werte von Bilirubin $0,64 \pm 1,76$ (105).

Verglichen mit der aktuellen Studienlage konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die laborchemischen Parameter insbesondere der AST und ALT bei MASLD-Patienten mit niedrigeren Fibrosestadien sich heterogen gegenüber den Vergleichswerten bei Patienten mit MASH-Zirrhose verhielten.

Die AST war im Median geringer in den Fibrosestadien 0-3 bei 48 U/l im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose, bei denen sie im Median 61 U/l betrug. Die ALT wiederum zeigte ein entgegengesetztes Verhalten mit höheren Werten bei den Fibrosestadien 0-3 mit 73 U/l im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose. Hier war sie im Median 55 U/l.

Dies könnte ein Hinweis auf die geringere Liberation der ALT in das Blut bei der Leberzirrhose sein, sowie ein Hinweis auf das nicht leberspezifische Vorkommen der AST. (106)

In einer Übersichtsarbeit von Sanyal et al. (2022) mit 1.135 Patienten aus zwei placebokontrollierten Studien mit kompensierter, histologisch gesicherter MASH-Zirrhose, lagen die laborchemischen Parameter im Median bei AST 45, ALT 41, γ GT 83 und einem Gesamtbilirubin von 0,6 mg/dl (107). Die Tatsache, dass in dieser Übersichtsarbeit niedrigere Werte der Transaminasen und Parameter des biliären Systems erfasst wurden, könnte auf den Ausschluss der dekompenzierten Leberzirrhosen hinweisen, welche in der vorliegenden Arbeit miterfasst wurden.

5.5.2.3 *Plasmatisches Gerinnungssystem und Thrombozytenkonzentration*

Bei dem Vergleich der nicht-invasiven Tests in Bezug auf das plasmatische Blutgerinnungssystem zeigten sich die Werte des INR sehr homogen mit einem medianen INR von 1,1 bei allen Testgruppen bis auf die Gruppe des De-Ritis-Quotienten. Hier lag der mediane INR bei 1,0. Die Thrombozytenkonzentration war am niedrigsten in der APRI-Gruppe und lag bei 101/nL. Die höchste Konzentration war in der Gruppe des De-Ritis-Quotienten mit 207/nL vorhanden. Histologische Referenzgruppe (144/nL), TE (171/nL), FIB-4 (126/nL) und NFS-Gruppe (148/nL) zeigten niedrigere Werte.

In der wissenschaftlichen Literatur ergaben sich ähnliche Konzentrationen bei Patienten mit MASH-Zirrhose(107). So wurde in der bereits erwähnten Arbeit von Sanyal et al. (2022) eine mediane Thrombozytenkonzentrationen von 151/nL beschrieben (107).

In einer Fall-Kontroll-Studie von Yatsuji et al. (2009) konnte nach einem Vergleich von Patienten mit MASH-Zirrhose und Patienten mit Leberzirrhose durch HCV-Infektion ein signifikanter Unterschied in der Thrombozytenkonzentration festgestellt werden (108).

In der Studie wurden 68 Patienten mit MASH-Zirrhose mit 69 Patienten mit HCV bedingter Leberzirrhose verglichen. Die mediane Thrombozytenkonzentration lag in der MASH-Kohorte bei 118/nL (SD: 4,3) im Vergleich zu 95/nL (SD: 3,4) in der HCV-Kohorte. Es lässt sich Schlussfolgern, dass sich Patienten mit MASH-Zirrhose in Bezug zur Lebersyntheseleistung häufig in einem kompensierten Zustand befinden.(108)

Dies wird auch in einer Arbeit von Kabbany et al. (2017) bekräftigt, die Daten von Patienten mit MASH-Zirrhose von 1999 bis 2012 untersuchten. In dieser Studie konnte eine geringere Komplikationsrate bei Patienten mit MASH-Zirrhose im Vergleich zu anderen Ursachen der Leberzirrhose festgestellt werden (109).

5.5.3 **ROC-Analysen der nicht-invasiven Tests bei MASH-Zirrhose**

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit, der Vergleich nicht-invasiver Tests bei der MASH-Zirrhose wurde statistisch mit der AUROC-Analyse realisiert.

Die Modellqualität der durchgeführten Analyse lag bei allen Gruppen deutlich über der modellspezifischen Signifikanzgrenze von 0,5. Es zeigten sich signifikante Unterschiede der Test zur Histologie.

Die AUC-Werte lagen bei 0,93 für die transiente Elastographie, 0,92 für den FIB-4-Score, 0,88 für den NFS, 0,82 für den APRI-Score und 0,77 für den De-Ritis-Quotienten. (Tabelle 13) Die asymptotische Signifikanz bei einem Niveau von 0,05 war bei allen Tests kleiner 0,000. Aufgrund dieser Ergebnisse kann die Nullhypothese, dass die Fläche unter der ROC-Kurve bei 0,5 liegt, verworfen werden. Dies bedeutet, dass die Tests signifikant besser zwischen Patienten mit und ohne Leberzirrhose unterscheiden als eine dem Zufall überlassene Kategorisierung.

In einer Metaanalyse von Selvaray et al. (2021) ergaben sich bei der Analyse von 22 Studien mit insgesamt 337 MASH-Zirrhose Patienten AUC-Werte von 0,89 für die transiente Elastographie (110). In der Metaanalyse von Mikolasevic et al. (2016) zeigten sich AUROC-Werte von 0,91 für die Leberzirrhose (44).

In einer Studie von Kang et al. (2024) mit 153 Patienten ergaben sich sehr ähnliche Werte für den APRI-Score 0,803, allerdings war der AUC-Wert des FIB-4 mit 0,769 deutlich geringer. Der NFS-Wert wurde dort mit 0,699 und somit deutlich niedriger als in der durchgeführten Analyse angegeben. Die Tatsache der Unterschiede in den AUC-Werten könnte darin begründet sein, dass in der Arbeit von Kang et al. nicht nur die reine Leberzirrhose F4, sondern eine kombinierte Gruppe mit F3-F4, die fortgeschrittene Fibrose, untersucht wurde. Auch die geringe Fallzahl der histologisch gesicherten Patienten mit Leberzirrhose von lediglich zwei Patienten, offenbart Schwächen (81).

In der Metaanalyse von Demir et al. (2013) konnten für den NFS ähnliche AUC-Werte wie in der vorliegenden Arbeit erhoben werden. Hier wurde ebenfalls eine Kategorie der fortgeschrittenen Fibrose F3 und F4 untersucht, die AUC Werte lagen zwischen 0,82 und 0,88 (111). Auch hier ist als Limitation die geringe Fallzahl der Patienten mit Leberzirrhose zu nennen. Die Kategorisierung in F4 erfolgte anhand von Werten des

NFS-Scores über verschiedene Cut-off Werte. Bei einem Cut-off Wert von $\geq 0,676$, welcher auch in der vorliegenden statistischen Analyse verwendet wurde, wurden lediglich drei Zirrhose Patienten erfasst. Der AUC-Wert des FIB-4 wurde in der Studie von Demir et al. (2013) mit 0,802 ebenfalls niedriger angegeben, doch auch hier ist die niedrigere Fallzahl der Patienten mit Cut-off Werten über 3,25 zu nennen. Ebenfalls wurden keine reinen Leberzirrhosen untersucht, sondern die Gruppe F3/F4 untersucht. Die Anzahl der Patienten betrug lediglich acht (102).

In den aktuellen klinischen Leitlinien der EASL, EASD und EASO aus dem Jahr 2024 wird die diagnostische Qualität des FIB-4 und des NFS für die fortgeschrittene Fibrose, einschließlich der Leberzirrhose mit AUC-Werten von 0,77 und 0,75 angegeben. Es wird explizit die eingeschränkte Aussagekraft des FIB-4 bei älteren Patienten über 65 Jahren sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 angegeben. Für Patienten über 65 Jahre wurde ein geringerer Cut-off Wert von 2 für den FIB-4 erwähnt (5).

5.5.4 DeLong Test

Die weitere statistische Untersuchung zwischen den Diagnosegruppen erfolgte mit dem DeLong-Test, um auch eine Aussage bezüglich der Güte der einzelnen Diagnosegruppen treffen zu können. Bei einem statistisch signifikanten Testergebnis ist bei höherem AUC-Wert von einer besseren diagnostischen Qualität zur Erfassung der Leberzirrhose auszugehen.

Bei der transienten Elastographie ergab sich eine deutliche statistische Signifikanz mit einem p -Wert von 0,001 im Vergleich zum De-Ritis-Quotienten. Der Vergleich der beiden AUC-Werte (VCTE: 0,93 vs. De-Ritis-Q.: 0,77) zeigte eine deutlich bessere diagnostische Qualität der Elastographie. Im Vergleich zum APRI-Score war dies ebenfalls festzustellen. Der p -Wert wies einen Wert von 0,009 auf. Die AUC-Werte lassen ebenfalls die Schlussfolgerung der besseren Qualität der Elastographie zu (APRI: 0,82). Bei dem Vergleich des NFS-Scores mit der transienten Elastographie zeigten sich deutliche Unterschiede im AUC-Wert (VCTE: 0,92 vs. NFS: 0,82), dennoch ergab der DeLong-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Tests. Der p -Wert betrug 0,061. Obwohl das Signifikanzniveau von 0,05

nur knapp verfehlt wurde, deuten sich durch den höheren AUC-Wert der transienten Elastographie Unterschiede in der diagnostischen Qualität an.

Die AUC-Werte der transienten Elastographie und des FIB-4 unterschieden sich nur sehr gering (VCTE: 0,93 vs. FIB-4: 0,92). Auch bei der Testung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Diagnostika, der p -Wert betrug 0,632.

Der Vergleich des APRI- mit den anderen Diagnose Scores zeigte eine statistische Unterlegenheit in Bezug auf dem FIB-4. So war der AUC-Wert des APRI mit 0,82 deutlich geringer als der des FIB-4 mit 0,92. Der p -Wert des DeLong-Tests lag bei 0,007. Dieses Ergebnis bekräftigt eine bessere diagnostische Qualität des FIB-4 gegenüber dem APRI-Score in Bezug auf die Erfassung der MASH-Zirrhose.

Verglichen mit dem NFS unterschieden sich die AUC-Werte des APRI geringer (NFS: 0,88). Der p -Wert des Vergleiches betrug 0,264. Somit konnte hier die Hypothese, dass es zwischen den Tests keinen Unterschied gibt, nicht verworfen werden.

Im Bezug zum De-Ritis-Quotienten ergab sich trotz deutlich abweichenden AUC-Wertes des APRI (AUC De-Ritis-Q.: 0,77) kein statistisch signifikanter Unterschied, der p -Wert betrug 0,485.

Der FIB-4 Score ist aufgrund seines in der Literatur beschriebenen negativ-prädiktiven Wertes ein wichtiges Screening Instrument in Bezug zur Erfassung der MASLD. Er ist ebenfalls geeignet, um in longitudinalen Kontrollen die Progression der Erkrankung und die möglichen Gefahren der Leberfibrose zu erfassen, auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (100).

In der durchgeführten Analyse ergab sich ein hoch signifikanter Unterschied im Vergleich zum APRI-Score und zum De-Ritis-Quotienten. Die p -Werte lagen hier bei 0,001 für den De-Ritis-Quotienten bei einem deutlich höheren AUC-Wert des FIB-4 (0,92 vs. 0,77) sowie bei $p = 0,007$ für den APRI mit ebenfalls höherem AUC-Wert (0,92 vs. 0,82). Trotz sich unterscheidender AUC-Werte in Bezug auf den NFS (AUC: 0,82) ergab sich in der Testung ein p -Wert von 0,134 und somit kein statistisch signifikantes Ergebnis. Der Vergleich des NFS mit dem De-Ritis-Quotienten ergab eine deutlich bessere diagnostische Qualität des NFS zur Erfassung der MASH-Zirrhose

bei einem AUC-Wert von 0,82 im Vergleich zu 0,77 des De-Ritis-Quotienten. Das Ergebnis der Testung war mit einem p -Wert von 0,018 statistisch signifikant.

5.5.5 Validitätsparameter der nicht-invasiven Tests im Vergleich

Die Berechnung der Gütekriterien der einzelnen nicht-invasiven Tests wurde mit den Cut-Off Werten aus der aktuellen Literatur durchgeführt.

5.5.5.1 Transiente Elastographie:

Die Cut-Off Werte betrugen für die transiente Elastographie >15 kPa. Die in der deutschen sk2-Leitlinie genannten Cut-off Werte der TE liegen niedriger bei 12 kPa für die Gruppe der fortgeschrittenen Fibrose. Explizite Werte der Leberzirrhose F4 werden nicht genannt (50).

In der Metaanalyse von Loomba et al. (2023) von vier größeren Placebo-kontrollierten Studien mit 664 F3- und 734 F4-Patienten ergab die statistische Analyse einen Cut-off Wert der VCTE von $\geq 16,6$ kPa. Es wurden Patienten mit brückenbildender Leberfibrose beschrieben, deren Erkrankung sich zur Leberzirrhose entwickelte. Bei dem errechneten Cut-off Wert ergab sich eine Hazard-Ratio von HR 3,86 (95 % KI 2,61 - 5,72) und somit ein fast vierfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose. Die Zunahme der Lebersteifigkeit von mehr als 5 kPa oder 20 % galt als valider Prädiktor in Bezug auf die Progression zur Leberzirrhose (112). Die statistischen Gütekriterien der transienten Elastographie in dieser Studie mit dem Cut-off Werten von $\geq 16,6$ kPa für die Entwicklung einer Leberzirrhose wurden angegeben mit einer Sensitivität von 58 %, einer Spezifität von 76 %, einem positiv prädiktiven Wert von 31 % und einem negativ prädiktiven Wert von 91 % (112).

In der vorliegenden Arbeit wurden Cut-off Werte der transienten Elastographie von 15 kPa gewählt. Grundlage war unter anderem die Studie von Bauer et al. (2023) mit 331 Patienten, die mit VCTE und Elast-PQ untersucht wurden. Hier wurden Cut-off Werte der VCTE von > 15 kPa für die Entwicklung der Leberzirrhose genannt. Ebenfalls wird in den aktuellen klinischen Leitlinien der Fachgesellschaften von 2024 für die Leberzirrhose mit portaler Hypertension ein Cut-off Wert der VCTE von 15 kPa bei einer Thrombozytenkonzentration von mehr als 150/nL festgesetzt (5).

Die Gütekriterien der vorliegenden Arbeit ergaben eine Sensitivität der VCTE von 29,80 %, eine Spezifität von 94,30 %, die positiv prädiktiven Werte ergaben einen Wert von 34,10 % und der negativ prädiktive Wert lag bei 93,20 %.

Zum weiteren Vergleich zeigten sich in der Arbeit von Mikolasevic et al. (2016) bei der transienten Elastographie bei Hepatitis C Patienten Sensitivitäten von 52 % bis 98 % zur Erfassung der Leberzirrhose.

Die Schwächen der transienten Elastographie sind insbesondere Störfaktoren wie die akuten Leberkapselspannungen bei Rechtsherzinsuffizienz und die deutliche Abnahme der Messgenauigkeit bei Adipositas. Weiterhin ist eine Fastenperiode von mindestens 2 Stunden vor der Untersuchung nötig, um valide Werte zu erhalten. Die niedrigere Sensitivität der transienten Elastographie in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu Werten aus der Literatur (110) könnte auf solche Störfaktoren zurückzuführen sein. Insbesondere ist die richtige Schallkopfwahl nach Abdomenumfang wichtig, um auch bei Adipositas eine ausreichende Eindringtiefe in das Lebergewebe zu gewährleisten. Ein nicht zu unterschätzender Faktor stellt eine Intraobserver-Variabilität dar. So konnte eine Analyse von Pierce et al. (2024) zeigen, dass sich die Messwerte der VCTE innerhalb eines Tages beim gleichen Untersucher um bis zu 20 % unterscheiden können (52). Eine Studie bei Hepatitis C Patienten konnten Variabilitäten bei der Lebersteifigkeitsmessung bei bis zu 35 % der Untersuchungen zwischen Untersuchern zeigen, die Unterschiede waren bis zu einem Fibrosestadium (52). Dennoch muss auch diskutiert werden, dass die VCTE als radiologisches Testverfahren keinen Störeinflüssen unterliegt, wie sie sich bei blutbasierten laborchemischen Analysen aufgrund präanalytischer Gegebenheiten ergeben können.

5.5.5.2 FIB-4

Die diagnostischen Gütekriterien des FIB-4 zeigten im Vergleich zu den anderen errechneten Punkte Scores die höchste Sensitivität mit 70,21 %. Die Spezifität lag bei 88,05 % hinter APRI und VCTE. Nur der De-Ritis-Quotient und der NFS wiesen eine geringere Spezifität mit 81,76 % und 87,00 % auf. Der PPW des FIB-4 Scores betrug

36,67 %. Hervorzuheben war der unter allen Tests höchste NPW, mit 96,77 % war er sogar der transienten Elastographie überlegen.

5.5.5.3 NFS

Der NFS zeigte in der Analyse eine mittelgradige Sensitivität von 63,83 % bei einer Spezifität von 87,00 %. Er ist der Spezifität hinter VCTE und APRI und FIB-4 Score einzuordnen. Der PPW betrug 32,61 % und war somit sehr ähnlich zu den PPWs der APRI- und FIB-4 Scores. Der NPW war nach dem FIB-4 mit 96,06 % der zweithöchste unter den Tests.

5.5.5.4 APRI

Die Sensitivität sowie der PPW des APRI war die geringste und betrug lediglich 29,79 % und 34,15 %. Er wies die höchste Spezifität aller nicht-invasiven Tests mit 94,34 % auf. Der NPW betrug 93,17 %.

5.5.5.5 De-Ritis-Quotient

Die Sensitivität des De-Ritis Quotienten betrug 59,57 % und lag somit im Mittelfeld, die Spezifität betrug 79,45 % und war die geringste im Vergleich zwischen allen Modalitäten. Der PPW war mit 34,10 % gering und der NPW mit 93,20 % solide.

5.5.5.6 Grenzwertermittlung zum Ein- oder Ausschluss der MASH-Zirrhose

Als Nebenanalyse erfolgte die Ermittlung neuer Grenzwerte zum Ausschluss einer Leberzirrhose mit einer Sensitivität von mindestens 90 % (Tabelle 25). Es zeigten sich unter Nutzung der Cut-off Werte aus der ROC-Analyse folgende Werte: VCTE 4,350 kPa; FIB-4 0,453; NFS -3,820; APRI 0,297; De-Ritis-Quotienten 0,388 (Tabelle 25). Hierbei ist zu diskutieren, dass es sich bei dieser Analyse um die Erfassung theoretischer Werte handelt, welche direkt aus der ROC-Analyse hervorgehen und nicht um diskrete wahre Werte, die mit einer Kreuztabelle ermittelt wurden. Dennoch können diese Grenzwerte hilfreich sein, um eine MASH-Zirrhose in anderen Patientenkollektiven auszuschließen.

In Tabelle 24 ist die Berechnung der diagnostischen Güteparameter mit Cut-off Werten aus Tabelle 22 dargestellt. Diese Grenzwerte wurden aus der ROC-Analyse mittels Youden-Index ermittelt und anschließend mit der Leberhistologie als Goldstandard in

einer Kreuztabelle untersucht, um eine Aussagekraft auf die vorliegende Patientenstichprobe zu erhaltend. Die Berechnung der Testgüteparameter erfolgte mithilfe einer Kreuztabelle. Es ergab sich eine Steigerung der Sensitivität der VCTE (von 29,80 % auf 34,04 %) sowie des APRI (von 29,79 % auf 72,34 %), des FIB-4 (von 70,21 % auf 89,36 %), des De-Ritis-Quotienten (von 59,57 % auf 82,89 %) beim NFS verringerte sich dagegen die Sensitivität (von 63,83 % auf 55,32 %). Die Verringerung der Sensitivität des NFS ist mit einer Zunahme der Spezifität zu erklären, da der Youden-Index mit Hilfe der Werte aus der ROC-Analyse den optimalen Punkt auf der ROC-Kurve sucht. Dieser ist definiert als bestes Verhältnis von Sensitivität und Spezifität (113). Hier ist zu beachten, dass lediglich ein einziger Cut-off Wert analysiert wurde, während in der Analyse aus Tabelle 25 explizit alle Cut-off Werte auf eine hohe Sensitivität von 90 % untersucht wurden.

5.5.5.7 Zusammenfassung der diagnostischen Güte

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der FIB-4 und die transiente Elastographie anhand ähnlicher AUC-Werte und statistisch insignifikantem Unterschied im DeLong Test, über fast gleiche Qualität zur Unterscheidung zwischen der Leberzirrhose und niedrigeren Fibrosestadien verfügen. Dennoch ist ein zweistufiges diagnostisches Vorgehen wie in der aktuellen Leitlinie der EASL sinnvoll, da die Sensitivität des FIB-4 höher ist und somit weniger Patienten der Diagnostik entgehen. Anschließend sollte die transiente Elastographie zum Ausschluss mit hoher Spezifität und NPW erfolgen.

Der NFS ist hinter dem FIB-4 ein ebenfalls in der klinischen Praxis leicht zu bestimmender Score und verfügt bei mittlerer Sensitivität von 63,83 % ebenfalls über einen hohen NPW von 96,06 %, um eine Leberzirrhose auszuschließen. Er kann somit als Hilfsmittel herangezogen werden.

Der APRI-Score wurde ursprünglich zur Diagnose von fortgeschrittener Fibrose bei Hepatitis C Patienten entwickelt und zeigte in diesem Patientenkollektiv gute positiv prädiktive Werte (88). In der vorliegenden Arbeit zeigte er eine unzureichende und geringste Sensitivität unter allen nicht-invasiven Tests. Diese Gegebenheit kann mit der Berechnung des Scores begründet werden. Bei der häufig noch kompensierten MASH-Zirrhose sind die Thrombozytenkonzentrationen der Patienten häufig noch

nicht stark vermindert. Der APRI erreicht damit nicht den Cut-off Wert. In der vorliegenden Arbeit wiesen Patienten mit histologisch gesicherter MASH-Zirrhose im Median Thrombozytenkonzentrationen von 144/nL auf, was nur als gering vermindert zu bewerten ist. Ein weiterer Faktor ist die Unspezifität einer AST-Erhöhung, die auch extrahepatische Ursachen wie Hämolyse oder kardiale Erkrankungen haben kann (100). Diese Tatsache spiegelt sich auch bei der deskriptiven Statistik wider. Patienten, die mit dem APRI positiv getestet wurden, wiesen eine im median deutlich höhere AST als alle anderen Diagnosemodalitäten auf.

Der De-Ritis Quotient ist leicht zu bestimmen, dennoch ist er unspezifisch, kann leicht durch Störfaktoren verzerrt werden und ist somit den anderen nicht-invasiven Tests deutlich unterlegen.

Mit Hilfe des Youden-Index der einzelnen Werte auf der ROC-Kurve wurden neue Cut-off Werte errechnet und diese erneut eingesetzt, um die diagnostischen Validitätsparameter zu bestimmen. Dabei konnte die Sensitivität des FIB-4 Scores mit einem Cut-off Wert von 1,29 auf 89,36 % gesteigert werden. Die höchste Spezifität nach Verwendung des neuen Grenzwertes von 1,455 zeigte der NFS mit 94,05 % und einem sehr guten NPW von 93,77 %. Dennoch verfügte auch die transiente Elastographie über eine gute Spezifität von 90,48 % und einem NPW von 90,75 % bei einem Grenzwert von 12,9 kPa.

5.5.6 Vor- und Nachteile der NIV-Tests zur Leberhistologie

Die transiente Elastographie bietet als Vorteil neben der Tatsache der Nicht-Invasivität auch die Untersuchung eines größeren Bereiches der Leber, der in der Regel 3 cm² umfasst und somit 100-fach höher liegt als ein Leberstanzzylinder (46). Insbesondere transiente Elastographie in Verbindung mit den Scores FIB-4 und NFS erwiesen sich als gute und signifikante Diagnosemöglichkeiten zur Sicherung beziehungsweise dem Ausschluss der MASH-Zirrhose. Somit ist zu diskutieren, ob die Leberhistologie nicht die Zahl der Patienten mit Leberzirrhose unterschätzt, was die deutlich unterschiedliche Patientenzahl der Vergleichstabellen 19-20 bekräftigt. Hier wurden deutlich mehr Patienten mit FIB-4 (90 Patienten) und NFS (92 Patienten) im Vergleich zur Leberhistologie (48 Patienten) positiv getestet.

Schwächen und Störfaktoren der transienten Elastographie sind wie bereits in Abschnitt 5.5.5.1 beschrieben vielfältig. Insbesondere akute Leberkapselspannungen wie bei der Rechtsherzinsuffizienz, Adipositas mit möglicher falscher Schallkopfwahl sowie eine Inter- und Intraobserver-Variabilität mit teils erheblichen Abweichungen in der Schätzung der Lebersteifigkeit sind Nachteile dieses Verfahrens(52).

5.6 Vergleich der Fibrosestadien 0-1 vs. 2-4

Als Nebenfragestellung wurden die nicht-invasiven Diagnosemöglichkeiten bei der Erfassung der signifikanten Fibrose F2 und höher auf ihre Güte untersucht.

Es wurde eine ROC-Analyse für das Kollektiv der Patienten mit Fibrosestadium 0-1 und F2-4 durchgeführt. Es erfolgte der Vergleich der Tests beziehungsweise der AUC-Werte mittels DeLong Test. Als Cut-off Werte der einzelnen Scores wurden Werte aus der Literatur herangezogen (5, 50, 88-90). Es zeigte sich, dass die Grenzwerte der Fibrosestadien 0-1 vs. 2-4 in der Literatur weit weniger klar definiert waren als die der Leberzirrhose beziehungsweise der fortgeschrittenen Fibrose F2-3.

Es erfolgte daraufhin die Berechnung der statistischen Gütekriterien wie Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW. In einer zweiten Analyse wurden mittels Youden-Index mögliche Cut-off Werte neu definiert, um eine bessere Balance der Sensitivität und Spezifität für die Unterscheidung der beiden Fibrosegruppen F0-1 und F2-4 zu ermöglichen. Anhand dieser Cut-off Werte wurden Sensitivität, Spezifität, positiv- und negativ prädiktiver Wert berechnet. Auch bei dieser Fragestellung wurde als Referenzmethode die Leberhistologie herangezogen. Die Frage der Cut-off Werte ist für die Fibrosestadien F2-F4 weniger klar definiert als für die reine Leberzirrhose. Die Literatur erwies sich als heterogen. In der Metanalyse von Mikolasevic et al. (2016) wurden Grenzwerte der transienten Elastographie für das Fibrosestadium 2 von 6,2-11 kPa angegeben (44), in der vorliegenden Arbeit wurde die Analyse mit einem Grenzwert von 8 kPa durchgeführt.

Der FIB-4 für das Fibrosestadium F2 wurde in einer Metaanalyse von Han et al. (2022) mit Grenzwerten zwischen 1,4 und 1,9 angegeben (80), in der vorliegenden Arbeit wurde der Wert 1,45 gewählt. Für den NFS wurde in der Metaanalyse ein Cut-off von 1,292 genannt (90), der auch so in dieser Arbeit verwendet wurde. Der APRI wird in

der Arbeit von Han et al. mit einem Grenzwert von 0,45 für die signifikante Fibrose F2 angegeben (90), die Analyse der diagnostischen Validitätsparameter wurde ebenfalls damit realisiert.

Die Literatur für den De-Ritis-Quotienten zeigte sich noch heterogener, da der De-Ritis-Quotient auch für extrahepatische Erkrankungen relevant sein kann (88). In einer Studie von Armenia et al. aus dem Jahr 2021 wurde ein De-Ritis-Quotient von 0,94 für die Unterscheidung zwischen Fibrosestadium F2 versus F3 beschrieben (88).

Die ROC-Analyse der Diskriminierung zwischen den Fibrosestadien 0-1 und 2-4 ergab eine Überlegenheit der transienten Elastographie mit dem höchsten AUC-Wert von 0,730 bei einem p -Wert von 0,000. Der De-Ritis-Quotient wies den geringsten AUC-Wert mit 0,530 auf, der p -Wert lag bei 0,530 und somit außerhalb der statistischen Signifikanz. Auch die AUC-Werte der anderen nicht-invasiven Tests zeigten bei Verwendung der Cut-off Werte aus der Literatur nur geringe Unterschiede (FIB-4: 0,665; NFS: 0,644; APRI: 0,679).

Der Vergleich mit der Literatur zeigte sich wie erwähnt aufgrund mangelnder Studien, die explizit die Unterscheidung der Fibrosestadien F2 und höher untersuchten als schwierig. Häufige Analysen beschäftigten sich mit der Diskriminierung zwischen F2 und F3. So wurde in einer Analyse von Càles et al. (2025) ein Wert von 0,773 angegeben (114).

In einer Studie von Goyal et al. konnten AUC-Werte für den FIB-4 in Bezug auf die signifikante Fibrose F2 von 0,56 (95 % CI 0,41 - 0,71) erhoben werden (115). Als Nachteil dieser Studie ist anzusehen, dass diese eine Erfassung einer Änderung des FIB-4 anhand von Messdaten der VCTE beschreibt und diese FIB-4 Änderungen nicht mit histologischen Kontrollen verglichen wurden. Dennoch wurden in der Arbeit von Goyal et al. Cut-off Werte von 1,3-2,67 für die Signifikante Fibrose gewählt, was einem intermediären Risiko nach aktuellen internationalen Leitlinien entspricht (50, 115). Die AUC-Werte für die signifikante Fibrose waren niedriger als in der vorliegenden Arbeit. Mögliche Gründe dafür könnten Intra-oder Interobserver-Variabilitäten sowie Störfaktoren der VCTE-Messung sein (103).

Der Vergleich der AUC-Werte des NFS und APRI-Scores mit der Studie von Priego-Parra et al. (2024) zeigten ähnliche Werte für den NFS von 0,68. Der AUC-Wert des APRI war hingegen mit 0,79 höher (116). Auch in dieser Studie wurden Patienten mit Leberzirrhose durch transiente Elastographie und nicht durch Leberhistologie identifiziert. Als weiterer Faktor ist die Tatsache anzusehen, dass Cut-off Werte für APRI und NFS mittels Youden-Index aus der ROC-Analyse verwendet wurden und nicht aus der Literatur (116).

In einer Metaanalyse von Tórriz et al. (2024) mit insgesamt 40.000 MASLD Patienten wurden für den APRI zur Unterscheidung zwischen F0-1 und F2-4 AUC-Werte von 0.76 angegeben. Die Sensitivität betrug 63 % (95 % CI 53 % - 72 %) und die Spezifität 79 % (95 % CI 69 % - 86%) (117). In dieser Studie wurde der FIB-4 für die Unterscheidung der Fibrosestadien F0-1 vs. F2-4 mit einem AUC-Wert von 0,75, einer Sensitivität von 64 % (95 % CI 52% - 74 %) und einer Spezifität von 76 % (95 % CI 66% - 84 %) beschrieben (117). Der NFS erreichte in dieser Metaanalyse AUC Werte von 0,81 und wies eine Sensitivität von 69 % (95% CI 56% - 79 %) und eine Spezifität von 80 % (95 % CI 71 % - 88 %) auf (117). Als Limitation dieser Analyse kann die Verwendung von unterschiedlichen Cut-off Werten für die Berechnung der diagnostischen Validitätsparameter in den analysierten Studien angesehen werden, weiterhin wurden in den einzelnen Publikationen zum Teil unterschiedliche Scores untersucht.

Beim Vergleich der AUC-Werte wurde, wie bereits bei der Hauptfragestellung, der Test nach DeLong verwendet. Es zeigte sich, dass es lediglich signifikante Unterschiede der nicht-invasiven Modalitäten zum De-Ritis-Quotienten gab (Tabelle 9). Dies galt für die transiente Elastographie, FIB-4, NFS und APRI gleichermaßen (p -Werte: VCTE – De-Ritis-Q.: 0,001; APRI – De-Ritis-Q.: 0,009; FIB-4 – De-Ritis-Q.: 0,001; NFS – De-Ritis-Q.: 0,017).

Im zweiten Teil zur Bearbeitung der Nebenfragestellung wurden neue Cut-off Werte ermittelt, um eine präzisere Unterscheidung der Fibrosestadien 0-1 und F2-4 zu ermöglichen. Mittels Youden-Index konnte nach der ROC-Analyse ein Cut-off Wert von 7,75 kPa für die TE ermittelt werden. Der AUC-Wert lag hier bei 0,73. Mit Hilfe des

neuen Cut-off wurde eine Sensitivität von 86,21 % sowie eine Spezifität von 50 % ermittelt, der PPW betrug 33,60 % und der NPW 92,50 %.

Der neu berechnete Cut-off Wert des FIB-4 Scores lag bei 1,29 und dieser erreichte bei einem AUC-Wert von 0,67 eine Sensitivität von 65,47 % und eine Spezifität von 76,25 %. Der PPW des FIB-4 Scores betrug 79,35 % und der NPW 61,31 %.

Der NFS mit einem neuen Cut-off Wert von -1,23 und einem AUC-Wert von 0,64 hatte eine Sensitivität von 60,99 % und eine Spezifität von 75 %. Der PPW des NFS betrug 77,27 % und der NPW 59,97 %.

Der neu berechnete Cut-off Wert des APRI-Scores betrug 0,61 bei einem AUC-Wert von 0,68. Es ergab sich eine Sensitivität von 69,06 % und Spezifität von 68,12 % was einen PPW von 75,12 % und einem NPW von 61,24 % entsprach.

Der De-Ritis-Quotient mit neuem Cut-off Wert von 0,75 zeigte bei einem AUC-Wert von 0,77 eine Sensitivität von 54,26 % und eine Spezifität von 70 %. Der PPW betrug 71,60 % und der NPW 52,34 %.

6. Literaturverzeichnis

1. Pathologie DGf. Histopathologische Diagnose der nichtalkoholischen und alkoholischen Lebererkrankung. AWMF. 2009.
2. Roeb E, Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - current treatment recommendations and future developments. *Z Gastroenterol.* 2019;57(4):508-17.
3. Alisi A, Carpino G, Nobili V. Paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(3):279-84.
4. Mantovani A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Specific Considerations for Future Studies. *Dig Dis Sci.* 2019;64(3):898-900.
5. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492-542.
6. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215-25.
7. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415-28.
8. Temneanu OR, Trandafir LM, Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *J Med Life.* 2016;9(3):235-9.
9. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stal P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol.* 2017;67(6):1265-73.
10. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation.* 2019;103(1):22-7.

11. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, et al. [S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease]. *Z Gastroenterol*. 2015;53(7):668-723.
12. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019;103(1):e1-e13.
13. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20.
14. Zhong Q, Zhou R, Huang YN, Huang RD, Li FR, Chen HW, et al. Frailty and risk of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and other chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2025;82(3):427-37.
15. Wang XJ, Malhi H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Intern Med*. 2018;169(9):ltc65-ltc80.
16. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28 Suppl 4:81-7.
17. Sanders FW, Griffin JL. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2016;91(2):452-68.
18. Li H, Chen Y, Tian X, Hong Y, Chen C, Sharokh NK, et al. Comparison of clinical characteristics between lean and obese nonalcoholic fatty liver disease in the northeast Chinese population. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2019;4:e191-e5.
19. Scott E, Anstee QM. Genetics of alcoholic liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl 2):s54-s9.
20. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40(12):1461-5.

21. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Jama*. 2015;313(22):2263-73.
22. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-8.
23. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(8):837-58.
24. Kurtovic E, Limaïem F. Mallory Bodies. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2019.
25. Darweesh SK, AbdElAziz RA, Abd-ElFatah DS, AbdElazim NA, Fathi SA, Attia D, et al. Serum cytokeratin-18 and its relation to liver fibrosis and steatosis diagnosed by FibroScan and controlled attenuation parameter in nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(5):633-41.
26. Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2013;48(4):434-41.
27. Ferre P, Foufelle F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12 Suppl 2:83-92.
28. Zhao XY, Xiong X, Liu T, Mi L, Peng X, Rui C, et al. Long noncoding RNA licensing of obesity-linked hepatic lipogenesis and NAFLD pathogenesis. *Nat Commun*. 2018;9(1):2986.
29. Serviddio G, Bellanti F, Vendemiale G. Oxysterols in the orchestra of liver cell metabolism. *Free Radic Biol Med*. 2014;75 Suppl 1:S6.
30. Pfaffenbach KT, Gentile CL, Nivala AM, Wang D, Wei Y, Pagliassotti MJ. Linking endoplasmic reticulum stress to cell death in hepatocytes: roles of C/EBP homologous protein and chemical chaperones in palmitate-mediated cell death. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(5):E1027-35.
31. Fuchs M, Sanyal AJ. Lipotoxicity in NASH. *J Hepatol*. 2012;56(1):291-3.

32. Mota M, Banini BA, Cazanave SC, Sanyal AJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1049-61.
33. Arab JP, Barrera F, Arrese M. The Evolving Role of Liver Biopsy in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Hepatol*. 2018;17(6):899-902.
34. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2063-72.
35. Wree A, Geisler LJ, Tacke F. [Microbiome & NASH - partners in crime driving progression of fatty liver disease]. *Z Gastroenterol*. 2019;57(7):871-82.
36. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A, et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2).
37. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011;21(1):87-97.
38. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009;51(3):433-45.
39. Borges VF, Diniz AL, Cotrim HP, Rocha HL, Andrade NB. Sonographic hepatorenal ratio: a noninvasive method to diagnose nonalcoholic steatosis. *J Clin Ultrasound*. 2013;41(1):18-25.
40. Sporea I, Popescu A, Dumitrascu D, Brisc C, Nedelcu L, Trifan A, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Status Quo. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2018;27(4):439-48.
41. Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*. 2019;25(11):1307-26.

42. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2062-70.
43. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-835.
44. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. 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*. 2016;22(32):7236-51.
45. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, et al. [Not Available]. *Z Gastroenterol*. 2022;60(9):1346-421.
46. Bauer DJ, Matic V, Mare R, Maiocchi L, Chromy D, Müllner-Bucsics T, et al. Point Shear Wave Elastography by ElastPQ for Fibrosis Screening in Patients with NAFLD: A Prospective, Multicenter Comparison to Vibration-Controlled Elastography. *Ultraschall Med*. 2023;44(2):169-78.
47. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011;54(4):650-9.
48. Brunt EM, Wong VW, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15080.
49. Botros M, Sikaris KA. The de Ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev*. 2013;34(3):117-30.
50. E. Roeb AC, H. Bantel, J. Bojunga⁴, J. deLaffolie, M. Demir, U. W. Denzer, A. Geier⁸, W.P. Hofmann⁹, C. Hudert¹⁰, T. Karlas¹¹, M. Krawczyk¹², T. Longerich¹³, T. Luedde¹⁴, M. Roden¹⁵, J. Schattenberg, M. Sterneck, A. Tannapfel, P. Lorenz¹⁹, F. Tacke^{6*} Collaborators: H. A. Baba, M. J.

- Bahr, T. Bernatik, S. C. Bischoff, P. Buggisch, C. F. Dietrich, C. G. Dietrich, S. Engeli, R. Ganschow, P. Gerner, R. Günther, H. Hinrichsen, S. Hohenester, V. Keitel-Anselmino, J. Kluwe, A. Kremer, M. Lehrke, B. Müller, S. Müller, A. Pathil-Warth, M. Plauth, M. Rau, K. P. Rheinwald, C. Ringe, S. Rossol, H. H. Schmidt, A. Schreyer, D. Seehofer, N. Stefan, K. Stein, I. van Thiel, D. Weghuber, S. Wiegand. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2022.
51. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659-89.
 52. Pierce TT, Ozturk A, Sherlock SP, Moura Cunha G, Wang X, Li Q, et al. Reproducibility and Repeatability of US Shear-Wave and Transient Elastography in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Radiology.* 2024;312(3):e233094.
 53. Feng G, Wong VW, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Non-invasive tests of fibrosis in the management of MASLD: revolutionising diagnosis, progression and regression monitoring. *Gut.* 2025.
 54. Tamaki N, Kurosaki M, Huang DQ, Loomba R. Noninvasive assessment of liver fibrosis and its clinical significance in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Research.* 2022;52(6):497-507.
 55. Reincke M, Thimme R. [Elevated liver enzymes: A diagnostic challenge]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2023;148(13):809-17.
 56. He L, Deng L, Zhang Q, Guo J, Zhou J, Song W, et al. Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9729107.
 57. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology.* 2009;50(4):1072-8.

58. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(3):254-69.
59. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37 Suppl 1:85-9.
60. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism.* 2016;65(8):1080-6.
61. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology.* 2012;56(5):1751-9.
62. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15539-48.
63. Labenz C, Huber Y, Kalliga E, Nagel M, Ruckes C, Straub BK, et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1109-16.
64. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313-21.
65. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(2):389-97.e10.
66. Hu M, Phan F, Bourron O, Ferre P, Fougelle F. Steatosis and NASH in type 2 diabetes. *Biochimie.* 2017;143:37-41.

67. Hamed AE, Elwan N, Naguib M, Elwakil R, Esmat G, El Kassas M, et al. Diabetes Association with Liver Diseases: An Overview for Clinicians. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(3):274-80.
68. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(1):32-42.
69. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47-64.
70. Roden M. [Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis]. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128 Suppl 2:S37-40.
71. Kerner W, Bruckel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):384-6.
72. Landgraf R. [HbA1c - a well-proved parameter with many facets and pitfalls]. *MMW Fortschr Med*. 2016;158(13):67-72.
73. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.
74. Li B, Zhang C, Zhan YT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:2784537.
75. Fung J, Lee CK, Chan M, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Chinese - results from the Hong Kong liver health census. *Liver Int*. 2015;35(2):542-9.
76. Böcker D, Heitz, Höfler, Kreipe, Moch. *Pathologie*: Urban & Fischer, Elsevier GmbH; 2012.
77. Sauerbruch T, Wong F. Treatment of Oesophageal Varices in Liver Cirrhosis. *Digestion*. 2019;99(4):261-6.

78. Vitellius C, Desjonquieres E, Lequoy M, Amaddeo G, Fouchard I, N'Kontchou G, et al. MASLD-related HCC: Multicenter study comparing patients with and without cirrhosis. *JHEP Rep.* 2024;6(10):101160.
79. Brian JW. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease throughout the liver transplant cycle: a comprehensive review. *Metabolism and Target Organ Damage.* 2024;5(1):2.
80. Steatohepatitis LITMUi. Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis. 2024.
81. Kang YW, Baek YH, Moon SY. Sequential Diagnostic Approach Using FIB-4 and ELF for Predicting Advanced Fibrosis in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(22).
82. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(1):25-36.
83. Chang PW, Newman TB. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves: The Basics and Beyond. *Hosp Pediatr.* 2024;14(7):e330-e4.
84. İlhan Topcu D, Can Çubukçu H. Optimization of patient-based real-time quality control based on the Youden index. *Clin Chim Acta.* 2022;534:50-6.
85. Hu X, Li C, Chen J, Qin G. Confidence intervals for the Youden index and its optimal cut-off point in the presence of covariates. *J Biopharm Stat.* 2021;31(3):251-72.
86. Li C, Chen J, Qin G. Partial Youden index and its inferences. *J Biopharm Stat.* 2019;29(2):385-99.
87. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-45.
88. Amernia B, Moosavy SH, Banookh F, Zoghi G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):453.

89. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;65(3):570-8.
90. Kailash Marotrao K, Anjali A, Pathik P, Alisha C, Shamsheer C, Harshad K, et al. Aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI) but not FIB-5 or FIB-4 is accurate in ruling out significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in an urban slum-dwelling population. *BMJ Open Gastroenterology.* 2019;6(1):e000288.
91. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017;65(5):1557-65.
92. Rinaldi R, De Nucci S, Donghia R, Donvito R, Cerabino N, Di Chito M, et al. Gender Differences in Liver Steatosis and Fibrosis in Overweight and Obese Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease before and after 8 Weeks of Very Low-Calorie Ketogenic Diet. *Nutrients.* 2024;16(10).
93. Joo SK, Kim W. Sex differences in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a narrative review. *Ewha Med J.* 2024;47(2):e17.
94. Long MT, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Ma J, Loomba R, et al. A simple clinical model predicts incident hepatic steatosis in a community-based cohort: The Framingham Heart Study. *Liver Int.* 2018;38(8):1495-503.
95. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr.* 2023;32(3):197-213.
96. Huttasch M, Roden M, Kahl S. Obesity and MASLD: Is weight loss the (only) key to treat metabolic liver disease? *Metabolism.* 2024;157:155937.
97. Zeng J, Fan JG, Francque SM. Therapeutic management of metabolic dysfunction associated steatotic liver disease. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(2):177-86.

98. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Henry L, Gerber LH. Lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(11):708-22.
99. Cao L, An Y, Liu H, Jiang J, Liu W, Zhou Y, et al. Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2024;22(1):101.
100. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, Balapattabi K, Bannuru RR, Barb D, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2025;48(7):1057-82.
101. Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(4):284-96.
102. Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol*. 2023;79(3):842-52.
103. Shaikh SM, Varma A, Kumar S, Acharya S, Patil R. Navigating Disease Management: A Comprehensive Review of the De Ritis Ratio in Clinical Medicine. *Cureus*. 2024;16(7):e64447.
104. Wu C, Wang Q, Zhou CY, Sun HX, Lin YS, Jiao XF, et al. Association of AST/ALT (De Ritis) ratio with sarcopenia in a Chinese population of community-dwelling elderly. *Heliyon*. 2023;9(10):e20427.
105. Minuk GY, Baseri M, Bakalets E, Zhang M, Uhanova J. Clinical and Biochemical Features of Diagnosed and Undiagnosed Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Can Liver J*. 2025;8(2):322-8.

106. Langan RC, Hines-Smith KA. Mildly Elevated Liver Transaminase Levels: Causes and Evaluation. *Am Fam Physician*. 2024;110(6):585-91.
107. Sanyal AJ, Anstee QM, Trauner M, Lawitz EJ, Abdelmalek MF, Ding D, et al. Cirrhosis regression is associated with improved clinical outcomes in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2022;75(5):1235-46.
108. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(2):248-54.
109. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K, Lopez R, Akkas Z, Zein N, et al. Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis-Associated Cirrhosis in the United States: An Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(4):581-7.
110. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2021;75(4):770-85.
111. Demir M, Lang S, Nierhoff D, Drebbler U, Hardt A, Wedemeyer I, et al. Stepwise combination of simple noninvasive fibrosis scoring systems increases diagnostic accuracy in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(8):719-26.
112. Loomba R, Huang DQ, Sanyal AJ, Anstee QM, Trauner M, Lawitz EJ, et al. Liver stiffness thresholds to predict disease progression and clinical outcomes in bridging fibrosis and cirrhosis. *Gut*. 2023;72(3):581-9.
113. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
114. Calès P, Canivet CM, Costentin C, Lannes A, Oberti F, Fouchard I, et al. A new generation of non-invasive tests of liver fibrosis with improved accuracy in MASLD. *J Hepatol*. 2025;82(5):794-804.

115. Goyal T, Song MW, Suresh D, Jasty VSJ, Urias E, Wijarnpreecha K, et al. Serial Liver Stiffness Measurement and Fibrosis-4 Scores in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2024;69(11):4250-8.
116. Priego-Parra BA, Triana-Romero A, Bernal-Reyes R, Icaza-Chávez ME, Martínez-Vázquez SE, Amieva-Balmori M, et al. Comparative evaluation of APRI, FIB-4, HFS, and NFS: Scoring tools for liver fibrosis in a Mexican population with MASLD. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2024;89(4):498-505.
117. López Tórrez SM, Ayala CO, Ruggiro PB, Costa CAD, Wagner MB, Padoin AV, et al. Accuracy of prognostic serological biomarkers in predicting liver fibrosis severity in people with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a meta-analysis of over 40,000 participants. *Front Nutr*. 2024;11:1284509.
118. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(4):21.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jörn Schattenberg, der mit außergewöhnlicher Geduld und wissenschaftlichen Ehrgeiz verstanden hat, junge Mediziner zu fördern und zu fordern.

Ich danke Herrn Dr. med. Maurice Michel für die Betreuung der vorliegenden Arbeit.

Ich danke der Universität des Saarlandes und deren Mitarbeiter für die Betreuung während des Promotionsverfahrens.

Ich danke den Mitarbeitern der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz für die Unterstützung im Zusammenhang mit dem Projekt LITMUS.

Ich danke Herrn Dr. med. Frederic Boer für die freundschaftliche und kollegiale Zusammenarbeit bei dem Projekt und der Datenerfassung.

Ich danke meiner Familie für die Zeit, Kraft und das Verständnis im Rahmen meines Promotionsvorhabens.

Lebenslauf

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

Tag der Promotion: 10.02.2026

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Jörn Schattenberg

Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Glanemann