

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz

„Auswirkung einer sportlichen Intervention auf Fettlebererkrankungen und deren
Abhängigkeit von den Subtypisierungen NAFL und NASH“

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Ines Susi Geis, geb.: Gebhardt
aus Essen

Mainz, den 01.07.2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Ulrich Förstermann

Tag der Promotion: 09.04.2024

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	5
II.	Abbildungsverzeichnis.....	7
III.	Tabellenverzeichnis.....	8
1	Zusammenfassung.....	9
2	Einleitung	11
2.1	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung und Nichtalkoholische Steatohepatitis.....	11
2.1.1	Epidemiologie der NAFLD.....	11
2.1.2	Pathogenese und Genetik.....	12
2.1.3	Histologie.....	13
2.1.4	Diagnostik.....	15
2.1.4.1	Invasive Diagnostik bei NAFLD.....	16
2.1.4.2	Nicht-invasive Diagnostik bei NAFLD.....	16
2.1.5	Das metabolische Syndrom	19
2.1.6	Insulinresistenz und HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment).....	20
2.2	Therapie	20
2.2.1	Nicht-medikamentöse Therapie bei NAFLD	20
2.2.2	Medikamentöse Therapie bei NAFLD	21
2.2.3	Interventionelle Therapieoptionen.....	23
3	Fragestellung.....	24
4	Material und Methoden.....	25
4.1	Patienten	25
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
4.3	Studiendesign.....	26
4.4	Untersuchungen im Rahmen der Studie	27
4.4.1	Basisdokumentation.....	27
4.4.2	Körperliche Untersuchung und Anthropometrische Messungen.....	27
4.4.3	Laboruntersuchungen	27
4.4.3.1	Serumbiomarker.....	29
4.4.4	Sonographie und FibroScan®.....	29
4.4.5	Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der körperlichen Aktivität.....	30
4.4.6	Sportmedizinische Untersuchungen.....	31
4.5	Statistische Analyse.....	31
5	Ergebnisse	32
5.1	Deskriptive Statistik	33
5.2	Untersuchung von Parameterveränderungen im Verlauf der Studie	34
5.2.1	ALT.....	44
5.2.2	γ-GT.....	44
5.2.3	M30.....	46

5.2.4	CLDQ.....	47
5.2.5	Körpergewicht.....	47
5.2.6	Median stiffness.....	48
5.2.7	VO _{2max}	49
5.3	Zusammenfassung der Studienergebnisse.....	50
6	Diskussion.....	52
6.1	Bedeutung von ausgewählten laborchemischen Parametern.....	53
6.2	Bedeutung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	55
6.3	Bedeutung von BMI, Körpergewicht, Taillenumfang und Körperfett.....	55
6.4	Bedeutung der metabolischen Parameter.....	56
6.5	Bedeutung des FibroScan®.....	56
6.6	Bedeutung von sportmedizinischen Parametern und Verbesserung der körperlichen Fitness.....	57
6.7	Bedeutung von Lifestylemodifikation und webbasierten Trainingsprogrammen.....	58
6.8	Vorteile der Studie.....	59
6.9	Limitationen der Studie.....	60
7	Zusammenfassung und Ausblick.....	60
8	Anhang.....	62
9	Literaturverzeichnis.....	64
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	76

I. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
AFLD	Alkoholische Fettlebererkrankung
ALD	Alkoholische Lebererkrankung
APRI-Score	Aspartataminotransferase to Palatet Ratio Index
ASH	Alkoholische Hepatitis
ASK1-Inhibitoren	Apoptose-signal-regulations-kinase-1-Inhibitoren
BIA	Bioelektrische Impendanzanalyse
BMI	Body-Maß-Index
CAP-Messung	Controlled-Attenuation-Parameter-Messung
CDT	Carbohydrate Deficient Transferrin
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
C-Peptid	Connecting-peptide
CRR	Chemokinantagonisten
CT	Computertomographie
CVD	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
ELF-Test	Enhanced Liver Fibrosis-Test
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EoF	End of Follow-up
EoT	End of Treatment
FDA	Food and Drug Administration
FFA	Free fatty Acid
FFM	Fettfreie Masse
FGF19- und 21-Analoga	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 19- und 21-Analoga
FLI	Fatty Liver Index
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor
GLP-1-Rezeptoragonist	Glucagon-like-peptide-1- Rezeptor-Agonist
HIIT	Hochintensives Intervalltraining
HIT	Hochintensives Training
HRQL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HTGC	Hepatischer Triglyceridgehalt
iCCa	Cholangiokarzinom
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
KHK	Koronare Gefäßerkrankung
LTX	Lebertransplantation
MAFLD	Metabolisch assoziierte Fettlebererkrankung
MIT	Moderate Trainingsintensität
MDB	Mallory-Denk-Bodies
MRE	Magnet Resonanz-Elastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFL	Nichtalkoholische Fettleber
NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NAS	NAFLD-Activity-Score
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NPV	Negativer prädiktiver Wert
oGTT	Orales Glucosetoleranztest
PBC	Primärer Biliärer Cholangitis
PPAR-Agonisten	Peroxisom-Proliferator-aktivierter-Rezeptor-Agonisten
PPV	Positiver prädiktiver Wert
ROS	Reactive oxygen species
RPE	Ratio of Perceived Exertion
SCD-1-Inhibitoren	Stearoyl-CoA-desaturase-1-Inhibitoren

SCFA	Short chain fatty acids
SGLT2-Inhibitoren	Natriumabhängige-Glucosetransporter-2
SoT	Start of Treatment
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TG	Triglyceride
THR- β -Agonisten	Thyreoidhormon-Rezeptor- β -Agonisten
UDCA	Ursodesoxysäure
VO _{2max}	Maximale Sauerstoffaufnahme
WHR	Waist-to-Hip-Ratio
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WIMR	Westmead Institute for Medical Research

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Rekrutierte Teilnehmer und Einbezug in die Analysen der HELP-Studie.....	25
Abbildung 2:	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für den Parameter Körpergewicht..	37
Abbildung 3:	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests anhand Parameter HbA1c	42
Abbildung 4:	Veränderungen des Parameters AST über den Verlauf der Studie	42
Abbildung 5:	Veränderungen des Parameters ALT	44
Abbildung 6:	Veränderungen des Parameters γ -GT	45
Abbildung 7:	Veränderungen des Parameters M30	46
Abbildung 8:	Veränderungen des CLDQ.....	47
Abbildung 9:	Veränderungen des Parameters Median Stiffness	48
Abbildung 10:	Veränderungen des Parameters VO_{2max}	49
Abbildung 11:	Veränderungen der Parameter BMI, Taillenumfang, Körperfett, CRP, Ferritin, HbA1c, Triglyceride, Thrombozyten, FLI, FIB-4, APRI, VO_{2Ruhe} , Leistung, Belastungsstufe und BORG über den Verlauf der Studie.....	63

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	SAF-Score	14
Tabelle 2:	NASH-CRN-Kriterien	14
Tabelle 3:	Fibrosestaging der Steatohepatitis.....	14
Tabelle 4:	Kriterien für das metabolische Syndrom.....	19
Tabelle 5:	HOMA-Index	20
Tabelle 6:	Referenzwerte ausgewählter Parameter	28
Tabelle 7:	Parameter oGTT	29
Tabelle 8:	Referenzwerte M30.....	29
Tabelle 9:	Demographische Daten und Prävalenz von Übergewicht und Adipositas für beide Subgruppen	33
Tabelle 10:	Demographische Daten, Prävalenz der Komorbiditäten und histologische Kriterien für die Gesamtkohorte	34
Tabelle 11:	Deskriptive Statistik des NAFL-Patientenkollektivs	35
Tabelle 12:	Deskriptive Statistik des NASH-Patientenkollektivs	36
Tabelle 13:	Ergebnisse der Hypothesentests für beide Subgruppen	38

1 Zusammenfassung

In den letzten Jahren haben sich Ernährungsgewohnheiten und Lebensstil in den Industrienationen und Schwellenländern entscheidend verändert. Fehlernährung, die sich durch eine Zunahme des Konsums von verarbeiteten Lebensmitteln mit hoher Energiedichte äußert, spielt ebenso wie der Bewegungsmangel bei der Genese von Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und der Ausbildung einer Insulinresistenz eine wesentliche Rolle [1].

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist in den Industrienationen die am weitesten verbreitete chronische Lebererkrankung mit zunehmend steigender Prävalenz [2]. Das Erkrankungsspektrum der NAFLD reicht von der einfachen Leberverfettung, der Steatosis hepatis (NAFL), über die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH). Bei progressiver Steatose kann als Spätkomplikation aus der NAFLD eine Leberzirrhose mit möglichen Komplikationen wie z.B. das hepatozelluläre Karzinom (HCC) auftreten [3]. Insgesamt zeigt die NAFLD eine erhöhte Gesamtmortalität und geht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einher [4]. Sowohl ein hoher BMI als auch eine viszerale Adipositas können das Risiko steigern, eine NAFLD zu entwickeln [5]. Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) waren 2016 weltweit mehr als 1,9 Milliarden Erwachsene (entsprechend 13% der erwachsenen Weltbevölkerung) über 18 Jahre übergewichtig und davon ungefähr 650 Millionen Erwachsene fettleibig (BMI ≥ 30 kg/m²) [6]. Somit stellt die NAFLD als führende Lebererkrankung im Rahmen der stetig steigenden Anzahl übergewichtiger Menschen weltweit [7] das Gesundheitswesen vor große gesellschaftliche und ökonomische Herausforderungen [8]. Der natürliche Verlauf der NAFLD ist stark vom individuellen Lebensstil abhängig. Die Bedeutung von Ernährung und körperlicher Aktivität auf die NAFLD wurde bereits in der Vergangenheit durch verschiedene Studien gezeigt [9] [10].

In der prospektiven, interventionellen Pilotstudie „HELP-Studie“ (HELP-Study, ClinicalTrial.gov Identifikationsnummer: NCT 02526732) wurde untersucht, ob ein webbasiertes, individualisiertes, acht-wöchiges Sportinterventionsprogramm Effekte auf hepatische Surrogatmarker und körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit NAFLD hat. Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als die maximale Änderung der Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) zum Ausgangswert, dabei gilt der VO_{2max} als bedeutender Gradmesser zur Beurteilung der aeroben Leistungsfähigkeit. Veränderungen von metabolischen Parametern, Markern für hepatische Inflammation und Fibrose sowie die Änderungen in der transienten Elastographie und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden als sekundäre Endpunkte der Studie definiert.

Im Rahmen der Dissertation, als Teilaspekt der HELP-Studie, wurde untersucht, ob sich Unterschiede in der Wirksamkeit der Sportintervention zwischen den Subtypen NAFL und NASH zeigten. Darüber hinaus sollte die vorliegende Arbeit prüfen, ob sich ein Zusammenhang von hepatischer Inflammation und hepatozellulärer Schädigung in Bezug auf das sportphysiologisch messbare Leistungsvermögen sowie verschiedener klinischer und physikalischer Parameter bei Patienten mit NAFL und NASH ergab.

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease with a worldwide prevalence of 25% [11]. NAFLD covers a wide spectrum of liver pathology, from steatosis alone (NAFL) over the necroinflammatory disorder of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) to cirrhosis and its complications like liver cancer [12]. Until now, there are no specific pharmacological therapies approved. The first-line management focuses on lifestyle modification with diet and physical exercise.

Background and aims: The HELP-Study investigated the effect of an eight-week, web-based and individualised exercise program for patients with NAFLD on non-invasive markers of hepatic steatosis, inflammation and fibrosis with twelve-weeks of follow-up (EoF) [13]. This dissertation, as part of the study, wants to examine differences between the subgroups NAFL and NASH.

Methods: Patients with histologically confirmed NAFLD underwent an eight-week, web-based, individualised exercise program that contained bidirectional feedback [13].

Results: 41 Patients were considered for statistical analysis. Based on the histological criteria, they were divided in two groups with twelve patients in the NAFL and 29 patients in the NASH subgroup. After end of treatment (EoT) the study showed clinical significant improvements in the whole study population with more improvements in NASH compared to NAFL-subgroups for both periods (EoT, EoF). The VO_{2max} peak increased by 14% compared to baseline ($p \leq 0.001$) for NASH after intervention without significant effects for NAFL. Furthermore, AST decreased in both groups after EoT (NASH: -14% ($p=0.001$), NAFL -16% ($p=0.02$)) and additionally for NASH after EoF (-9%; $p=0.003$). ALT decreased by -26% ($p=0.007$) after EoT and -37% ($p=0.001$) after EoF for NASH without statistical significance for NAFL. Also, clinical makers for inflammation, surrogate scores of steatosis and fibrosis (FLI, APRI, FIB-4), transient elastography and chronic liver disease questionnaire (CLDQ) showed significant effects for the NASH subgroup.

Conclusion: This work demonstrates that an eight-week exercise program has beneficial effects on NAFLD, particularly more for NASH as for patient with steatosis alone. This needs to be confirmed in larger studies.

2 Einleitung

2.1 Nichtalkoholische Fettlebererkrankung und Nichtalkoholische Steatohepatitis

Erstmals wurden 1980 von J. Ludwig et al. [14] in der Leber von 20 Patienten histopathologische Veränderungen, die sich nicht von einer alkoholischen Steatohepatitis (ASH) unterscheiden aber auch nicht auf diese zurückzuführen waren, beschrieben. Basierend auf dem histologischen Nachweis einer lobulären Hepatitis mit Anhäufung von Fettpartikeln wurde der Terminus der NAFLD durch die Untersuchungsergebnisse etabliert. Heutzutage ist die NAFLD ein eigenständiges Krankheitsbild mit gut definiertem epidemiologischen und ätiologischen Kontext [11].

Möglich sind auch Mischbilder aus NAFLD und einer alkoholischen Fettlebererkrankung (AFLD) [5]. Die AFLD beruht auf einem alkoholinduzierten Leberzellschaden und präsentiert sich oft als Inflammation auf einer bereits manifestierten Leberfibrose [15]. In Abgrenzung gegenüber einer NAFLD und anderen Mischformen gilt nach aktueller S2k-Leitlinie ein täglicher Alkoholgrenzwert von 10 g bei Frauen und 20 g bei Männern [16]. Bei einem Konsum oberhalb dieser Grenzwerte kann eine AFLD nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die NAFLD ist stark mit dem metabolischen Syndrom assoziiert und wird in der Literatur als „hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms“ bezeichnet [17]. Das metabolische Syndrom vereint klinische und metabolische Komponenten, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Diabetes mellitus und arteriosklerotischer und nicht-arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) einhergehen. Kennzeichnend hierfür ist eine abdominale Adipositas, eine arterielle Hypertonie, die Dyslipoproteinämie und eine gestörte Insulinresistenz [18]. Als so genannte „LEAN-NAFLD“ kann die NAFLD auch bei nicht übergewichtigen Patienten (BMI <25 kg/m²) diagnostiziert werden [19]. Diese geht insgesamt mit einer niedrigen Entzündungsaktivität und besserer Prognose einher, ist aber mit einem ähnlich veränderten metabolischen und kardiovaskulären Risikoprofil verbunden [20].

Die NAFLD ist mit einer erhöhten kardiovaskulären und hepatischen Morbidität und Mortalität und einer Reduktion des Allgemeinbefindens assoziiert [21]. Bei NASH-Patienten mit manifester Leberzirrhose stehen die Komplikationen der Lebererkrankungen im Fokus der Behandlung [16]. Als Komplikation oder im Rahmen einer akuten Dekompensation kann es zur Ausbildung von Aszites, zum Auftreten von Gerinnungsstörungen, einer hepatischen Enzephalopathie und/oder zur Manifestierung von Ösophagusvarizen im Rahmen einer portalen Hypertension mit erhöhtem Risiko einer schweren gastrointestinalen Blutung kommen. Die Therapie der Leberzirrhose beinhaltet insbesondere die Behandlung der Komplikationen aber auch das strikte Meiden lebertoxischer Substanzen. Als Ultima Ratio bleibt die Lebertransplantation (LTX) bei akut-auf-chronischen-Leberversagen. 2017 stellte die NAFLD in den USA die zweithäufigste Indikation mit steigender Tendenz für eine LTX dar [22].

Darüber hinaus ist die NAFLD mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine maligne Erkrankung zu entwickeln, assoziiert. Sowohl das Risiko bei Frauen an Brustkrebs, für Männer an Genitalkrebs, als auch an Hautkrebs unabhängig vom Geschlecht zu erkranken, ist leicht erhöht [23].

2.1.1 Epidemiologie der NAFLD

Die Prävalenz der NAFLD ist in den letzten Jahren stark angestiegen, die weltweite gepoolte Prävalenz wird auf 25 % geschätzt, wobei es deutliche geographische Unterschiede gibt [11]. In Europa liegt die Prävalenz bei 24% [24]. Länder des Nahen Ostens und Südamerikas haben weltweit die höchsten Prävalenzraten (30%), wohingegen Afrika mit 13% die niedrigsten vorweisen kann [25]. Die USA und Nordamerika weisen eine Prävalenzrate von 21-25% auf,

hier werden weltweit die meisten epidemiologischen NAFLD-Studien publiziert [11]. Zu beachten ist, dass Studien, die zur Diagnose eine Bildgebung verwenden, höhere Prävalenzraten vorweisen als solche, die Serummarker benutzen [11].

Entsprechend der steigenden Prävalenz von Adipositas und Diabetes zeigt die NAFLD dazu analoge epidemiologische Trends: Die NAFLD ist stark mit Adipositas assoziiert. Laut einer Studie der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) [26] zu Übergewicht und Fettleibigkeit fielen 2015 in Deutschland 24% durch einen adipösen Habitus auf. Bei manifester Adipositas und einem Body-Maß-Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ lag der Anteil sonographisch nachgewiesener Steatosen bei 76-89%. Verschiedenen Studien haben gezeigt, dass ein Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) mit einer erhöhten Prävalenz (70-80%) für NAFLD assoziiert ist [27] [28], bei Patienten mit einer Dyslipidämie ergab sich eine Prävalenz von 50% [29].

Präzise Angaben zur NAFLD-Inzidenz fehlen bislang, geschätzt wird eine jährliche Inzidenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung in Abhängigkeit von Region und Alter auf 28-51 Fälle pro 1000 Personenjahre [16].

In Deutschland sind ca. 12 Millionen Menschen von einer NAFLD betroffen. Davon weisen schätzungsweise 4% eine NASH auf [30]. Zur Prävalenz der NASH-Zirrhose liegen aufgrund der invasiven Diagnostik aktuell keine größeren Datensätze vor [16]. Die Fatty Liver Assessment Studie (FLAG-Studie) [31] geht anhand des FIB-4-Scores von einer Prävalenz für eine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose von 10% in Deutschland aus. Dagegen schätzt ein mathematisches Modell die Prävalenz für eine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose bei NAFLD in Deutschland nur auf 3% [30]. Das Risiko der leberspezifischen Mortalität steigt exponentiell mit dem Fibrose- und Zirrhosestadium an [32]. In der Literatur wird der Zusammenhang von der Entstehung eines HCC und seltener eines iCCa als Komplikation der NASH beschrieben, sodass die NASH eine präkanzeröse Läsion darstellt [33]. Geschätzt wird die Inzidenzrate eines HCC ohne Zirrhose auf 0,02% und bei Zirrhose auf $>1,5\%$ pro Jahr [2].

Ein höheres Alter ist ein weiterer Risikofaktor für eine Steatose und ist mit einer größeren Mortalitätswahrscheinlichkeit und einem höheren Risiko eines Erkrankungsprogresses verbunden [34]. Innerhalb der fünften Lebensdekade zeigt die NAFLD die höchste Prävalenz. Die NAFLD tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Gründe hierfür können geschlechtsbezogene Unterschiede in der Körperfettverteilung, im Sexualhormonstoffwechsel oder im Lebensstil sein [35]. Auch bei Kindern und Jugendlichen wird von einer steigenden Prävalenz für NAFLD ausgegangen. Eine Gewichtszunahme in der späten Adoleszenz ist mit einer erhöhten Anfälligkeit für die Entwicklung einer NAFLD im späteren Leben verbunden [36].

2.1.2 Pathogenese und Genetik

Die Genese der NAFLD ist multifaktoriell. Nach heutigem Wissensstand wird sie über verschiedene pathophysiologische Mechanismen reguliert, die bis ins letzte Detail noch nicht abschließend erforscht sind. Hierzu gehört das Ungleichgewicht zwischen Fettaufnahme und -speicherung in der Leber, der Lipidsynthese, der Beeinträchtigung der β -Oxidation und Lipidabgabe aus der Leber [37]. Die veränderte Lipogenese in den Hepatozyten geht mit vermehrtem oxidativem Stress und der Bildung toxischer Lipide einher, welche konsekutiv Entzündungsreaktionen hervorrufen können. Es kommt zum Untergang von Leberzellen und dem Umbau des Lebergewebes in minderwertiges Bindegewebe [16]. Der irreversible Umbau der normalen Leberläppchenarchitektur in abnorme Regeneratknoten wird als Leberzirrhose bezeichnet und kennzeichnet das Endstadium der Erkrankung.

Mutationen und epigenetisch bedingte Störungen in der Transmethylierung können als genetische Faktoren die Entwicklungsprozesse begünstigen [38]. Eine starke Assoziation mit der NAFLD zeigt sich bei adipösen Genträgern der I148M-Variante (rs738409) des PNPLA3-

Gens [37]. Als Folge dieser Genvariante kommt es zum Verlust der Triglyzerid- und Retinyl-Palmitat-Esterase-Aktivität. Dies führt konsekutiv zu einer erhöhten Produktion und einem reduzierten Abbau von Lipiden in der Leber. Homozygote Mutationsträger zeigen eine stärkere Ausprägung als heterozygote Träger, sodass das Risiko eine NASH und ein HCC zu entwickeln, erhöht ist [39].

Nach dem neuesten Erkenntnisstand scheinen Patienten mit der Funktionsverlustvariante für das HSD17B13 Gen, das für das hepatische Lipidtröpfchenprotein Hydroxysteroid-17-beta-Dehydrogenase-13 kodiert, ein reduziertes Risiko für die Entwicklung chronischer Lebererkrankungen und für das Voranschreiten von Steatose zu Steatohepatitis zu haben [40].

2.1.3 Histologie

Histologisch kennzeichnend für die NAFL ist die mikro- und makrovesikuläre Anreicherung von Lipiden in die Hepatozyten. Als unbedenklich gilt eine Einlagerung von Triglyceriden in die Hepatozyten bis 5% [41]. Bei der einfachen Steatose kommt es vorwiegend zu einer makrovesikulären Akkumulation von Lipiden (v.a. Triglyceriden) in das Zytoplasma der Hepatozyten, beginnend zumeist läppchenzentral (perivenulär) [42]. Sie geht ohne Entzündungsreaktion einher und zeigt keine oder nur eine geringgradige Progressionstendenz. Dahingegen ist die NASH mit der Ballonierung von Leberzellen und nekro-inflammatorischen Umbauprozessen vergesellschaftet. In 10-20% zeigt die NASH eine Progression zur höhergradigen Fibrose, in weniger als 5% entwickelt sich eine Leberzirrhose [12].

Anhand der Drittelregel lässt sich eine Graduierung und Typisierung der Steatose durchführen: bei der milden Steatose sind <33% der Parenchymfläche betroffen, bei der mäßigen 33-66% und bei der schweren Form >66% [43]. Um die histologische Diagnose einer NASH zu stellen, ist die Erfassung der hepatozellulären Ballonierung und lobulären Inflammation als Charakteristikum der entzündlichen Aktivität entscheidend [16]. An der Inflammation beteiligt sind neben polymorphkernigen Granulozyten und Lymphozyten auch aktivierte Kupffer-Zellen [29]. Typisch ist zudem die Ballonierung (Abrundung der Zellen) als morphologisches Zeichen der Zellschwellung als Resultat des Zellschadens (oft mit einer Nekrose vergesellschaftet). Außerdem finden sich Mallory-Denk-Bodies (MDB) als Ausdruck zytoplasmatischer Einschlüsse in den ballonierten Hepatozyten. Eine zusätzliche Akkumulation von Eisen kann vorkommen.

Zwei Scoring-Systeme haben sich zur Bewertung der Entzündungsaktivität etabliert. Im NAFLD-activity-score (NAS) werden die Komponenten Steatose, lobuläre Entzündung und hepatozytäre Ballonierung semiquantifiziert erfasst und anschließend zu einem Gesamtscore addiert. Der NAS eignet sich zur Beurteilung von Veränderungen der Leberhistologie bei Patienten mit NAFLD in Studien. Der Steatose, Aktivität und Fibrose (SAF)-Score ist ein semiquantitativer Score aus Steatose-Ausmaß, entzündlicher Aktivität (lobuläre Entzündung und Ballonierung) und Fibrose und eignet sich zur Diagnosestellung einer NASH (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Semiquantitativer SAF-Score aus Steatose-Ausmaß, entzündlicher Aktivität (lobuläre Entzündung und Ballonierung) und Fibrose

Steatose [%] 0-3	Entzündliche Aktivität (=NASH-CRN) 0-8	Fibrose 0-4
0 = <5%	Steatose = 0-3	0 = normal
1 = 5-33%	+ Ballonierung = 0-2	1 = zentral (1a, b); portal (1c)
2 = 34-66%	+ lobuläre Entzündung = 0-3	2 = zentral + portal
3 = 67-100%		3 = Septen-/brückenbildende Fibrose
		4 = Zirrhose

Die fibrotischen Umbauprozesse, die im Rahmen der NASH auftreten, entstehen meist läppchenzentral in Form einer perivenulären und perisinusoidalen Faserablagerung (Maschendrahttyp) und präsentieren sich im Verlauf meist als portale Fibrose mit brückenbildenden (portoportalen und portozentralen) Septen [16]. Im Endstadium der Biotransformation kommt es zu Parenchymveränderungen im Sinne einer Leberzirrhose. Zur histopathologischen Darstellung der Fibrose werden Hämatoxylin-Eosin und spezifische Retikulिन- und Bindegewebsfärbungen (Masson-Goldner, van Gieson) verwendet.

Das Erkrankungsstadium der NAFLD wird durch das Ausmaß der fibrotischen Parenchymveränderungen bestimmt (Staging). Für die Bestimmung des Fibrorestadiums findet der Kleiner-Score (NASH-CRN-Kriterien) seine Verwendung [44] (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3).

Tabelle 2: Bewertung und semiquantitative Auswertung zum Grading bei NAFLD anhand der NASH-CRN-Kriterien

Grad der Verfettung:	
<5%	Grad 0
5-33%	Grad 1
34-66%	Grad 2
>66%	Grad 3
Grad der lobulären Entzündung:	
Abwesend	Grad 0
Bis 2 Herde pro Gesichtsfeld (200-fache Vergrößerung)	Grad 1
2-4 Herde pro Gesichtsfeld	Grad 2
Mehr als 4 Herde pro Gesichtsfeld	Grad 3
Grad der Ballonierung:	
Abwesend	Grad 0
Wenige ballonierete Hepatozyten	Grad 1
Zahlreiche ballonierete Hepatozyten	Grad 2

Tabelle 3: Fibrorestaging der Steatohepatitis

Stadium	Histologisches Bild
0	Keine Fibrose
1a	Zone 3, milde perisinusoidale Fibrose
1b	Zone 3, mäßige perisinusoidale Fibrose
1c	Nur periportale/portale Fibrose
2	Zone 3, plus portale/periportale Fibrose
3	Septen-/brückenbildende Fibrose
4	Zirrhose

2.1.4 Diagnostik

Eine ausführliche Patientenanamnese und klinische Untersuchung sind für die Diagnose einer NAFLD unerlässlich. Die Erkrankung verursacht keine spezifischen Symptome, 30% der Betroffenen zeigen einen asymptomatischen Verlauf. Gelegentlich kann eine Leistungsminderung auftreten, selten werden rechtsseitige Oberbauchbeschwerden beobachtet.

Allgemein umfassen die Diagnostikkriterien den bildgebenden und histologischen Nachweis einer Lebersteatose, den Ausschluss sekundärer Steatosen und den fehlenden Hinweis auf eine alkoholische Genese. Die Erfassung weiterer metabolischer Risikofaktoren [39] sollte erfolgen. Differenzialdiagnostisch sollte eine Virus- und Autoimmunhepatitis und bei Verdacht eine Hämochromatose und ein Morbus Wilson laborchemisch ausgeschlossen werden.

Die NAFLD imponiert durch ein hepatozelluläres Schädigungsmuster und kann mit einer Erhöhung der Transaminasen einhergehen. Insgesamt kann es zu einem Anstieg der Leberenzyme um das Zwei- bis Dreifache kommen. Allerdings schließen normwertige Transaminasen eine NAFLD nicht gänzlich aus [45]. In Abgrenzung zu alkoholbedingten Stoffwechselstörungen und anderen Hepatitiden kann die Bestimmung des DeRitis-Quotienten helfen. Er beschreibt das Verhältnis der Transaminasen zueinander. Er wurde erstmals 1965 von DeRitis et al. [46] als Differenzierungskriterium von viralen zu anderen Lebererkrankungen eingeführt. Der Quotient gibt Anhalt über das Maß der hepatozellulären Schädigung. Die Aspartataminotransferase (AST) ist ein leberunspezifisches Enzym und findet sich hauptsächlich in den Mitochondrien aber auch im Zytosol von Hepatozyten, Herz- und Skelettmuskelzellen. Die Alaninaminotransferase (ALT) ist leberspezifisch und kommt vor allem im Zytoplasma der Hepatozyten vor. Bei Patienten mit NAFLD sind ALT-Erhöhen häufiger als AST-Erhöhen. Die ALT-Werte sind bei NASH tendenziell höher als bei einfacher Steatose [8]. Ein DeRitis-Quotient < 1 spricht für eine Entzündung, ein DeRitis-Quotient > 1 für eine ausgeprägte Schädigung (Nekrosen). Bei NAFLD liegt der DeRitis-Quotient oft < 1 .

Ein Anstieg der Cholinesterase kann auf eine pathologische Veränderung des Lipidstoffwechsels hinweisen, eine Verminderung auf eine Lebersynthesestörung im Rahmen einer Zirrhose hindeuten. Erhöhte Serumferritinspiegel konnten in einer Metaanalyse in einem signifikanten Prozentsatz sowohl bei NAFL- als auch NASH-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (bis zu 50%) [47]. Die alkalische Phosphatase (AP) kann um bis zu 30 % erhöht sein. Bei bereits bestehender Leberzirrhose kann eine Hypalbuminämie und eine Hyperbilirubinämie beobachtet werden. Außerdem können sich als Ausdruck einer Lebersynthesestörung eine verlängerte Prothrombinzeit, eine Thrombozytopenie und eine begleitende Neutropenie entwickeln [48]. Zur Einschätzung des metabolischen Status sollte zudem die Bestimmung des HbA1c, der nüchtern Glucose und der Lipidstoffwechselfparameter erfolgen. Ferner sollte eine Messung des Blutdruckes, sowie die Bestimmung des Taillenumfanges und des BMIs durchgeführt werden. Die aktuelle S2k-Leitlinie der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung empfiehlt grundsätzlich kein Screening auf NAFLD in der Allgemeinbevölkerung [16]. Dahingegen wird eine nicht-invasive Diagnostik (transabdomineller Ultraschall, Bestimmung nicht-invasiver-Scoring-Systeme) von Patienten mit Risikofaktoren für die Entstehung einer NASH und Patienten mit unklaren, rezidivierenden Leberwertserhöhungen empfohlen. Wichtige Risikofaktoren sind neben einem BMI ≥ 30 kg/m² ein vermehrtes abdominelles Fettgewebe sowie ein T2DM, das metabolische Syndrom sowie eine arterielle Hypertonie. Zeigen sich abdomensonographische Auffälligkeiten, wiederholt erhöhte Leberenzyme oder ein errechneter Fatty Liver Index (FLI) > 60 , sollte konsekutiv die Bestimmung des FIB-4/ NAFLD-Fibrose-Score (NFS) (siehe Absatz 2.1.4.2.1) angeschlossen und nach Befund eine Vorstellung bei einem niedergelassenen Gastroenterologen und Hepatologen zur weiteren Abklärung und Elastographie veranlasst werden [49].

2.1.4.1 Invasive Diagnostik bei NAFLD

Als Goldstandard in der Diagnostik gilt die durch Leberpunktion gewonnene Biopsie und deren histopathologische Untersuchung. Da die Biopsieentnahme eine invasive Methode mit einer beträchtlichen Morbidität (z.B. postinterventioneller Schmerz bei 10-30% der Patienten) und gewissen Mortalität (ca. 0,1-0,01%) darstellt [50] und es in Einzelfällen zu schweren Komplikationen [51] kommen kann (wie z.B. Nachblutung), sollte die Indikation hierfür streng gestellt werden und insbesondere nur dann erfolgen, wenn eine höhergradige Fibrose oder gar Zirrhose vermutet wird. Das Risiko von schweren Blutungen beträgt <1%. Die arterielle Hypotension, die Bakteriämie, die biliäre Peritonitis sowie die Entstehung von Pneumo- und Hämatothoraces [52] sind als weitere Komplikationen zu beachten. Eine Entscheidungshilfe zur Biopsieentnahme kann der nicht-invasive NAFLD-Fibrosis-Score (NFS-Score) geben (siehe Absatz 2.1.4.2.1).

In der Regel erfolgt die Gewinnung von Proben durch eine sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie. Dieses Verfahren hat sich in den letzten Jahren zunehmend gegenüber der Feinnadelaspirationspunktion durchgesetzt [53]. Eine Alternative hierzu stellt die durch Minilaparoskopie („internistische Laparoskopie“) gewonnene Biopsie dar [54]. Durch diesen Zugangsweg kann man die Leber makroskopisch im Situs beurteilen und zusätzlich Aussagen über das Vorliegen von Aszites oder einer Splenomegalie treffen. Letztendlich sollte die Biopsie-Technik in Abhängigkeit der lokalen Expertise, Berücksichtigung von Komorbiditäten, des Gerinnungsstatus und dem Vorhandensein von Aszites ausgewählt werden. Perkutane, laparoskopische, transjuguläre und transgastrale Zugangswege sind etabliert [16]. Anzumerken ist, dass Proben aus verschiedenen Bereichen des Lebergewebes komplett unterschiedliche Befunde aufweisen können. Dieser, als „sampling Error“ bezeichnete Stichprobenfehler kann die Aussagekraft der entnommenen Biopsie reduzieren [16]. Laut Konsens der aktuellen S2k-Leitlinien der nicht-alkoholische Fettlebererkrankung wird die Entnahme von insgesamt zwei Zylindern (mindestens 2cm langer Biopsiezylinder) zur Reduktion des Stichprobenfehlers empfohlen (starker Konsens).

Eine generelle biopsische Abklärung ist aufgrund der hohen NAFLD-Inzidenzraten praktisch kaum umsetzbar [25], sodass aufgrund Dessen, der Invasivität und des Risikos, potentiell lebensbedrohlicher Blutungen zu erleiden, der Stellenwert der nicht-invasiven Diagnostik in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat.

2.1.4.2 Nicht-invasive Diagnostik bei NAFLD

Mit der Abdomensonographie kann kostengünstig und ohne Strahlenbelastung bei guten Schallbedingungen eine deutliche erhöhte Echogenität im Vergleich zur rechten Niere und ggf. eine Rarifizierung der intrahepatischen Gallengänge detektiert werden. Eine Meta-Analyse [55] bescheinigte der Ultraschalluntersuchung eine gepoolte Sensitivität von 84,8% und eine Spezifität von 93,6% für den Nachweis mittelschwerer bis schwerer Steatosen (≥ 20 -30%). Die besten Ergebnisse sind ab einem Leberfettgehalt von $>12,5\%$ zu erwarten, bei geringerem und mikrovesikulärem Verfettungsmuster ist die Sensitivität erheblich reduziert [56].

Der FibroScan® und die Magnetresonanzelastographie (MRE) sind nicht-invasive, schmerzfreie Verfahren um einen möglichen fibrotischen- bzw. zirrhotischen Umbau des Lebergewebes zu beurteilen. Gemessen wird dabei die Elastizität bzw. Steifigkeit des Leberparenchyms als indirekter Marker für intrahepatische fibrotische Umbauprozesse [39]. Ergänzt werden kann die Untersuchung durch die so genannte Controlled-Attenuation-Parameter-(CAP)-Messung. Hierbei wird im gleichen Untersuchungsvorgang der Fettgehalt [dB/m] der Leber quantifiziert. Treffen die Ultraschallwellen auf das in der Leber gespeicherte Fett, werden diese abgeschwächt. Im Vergleich zu der histologischen Untersuchung weist der FibroScan® für die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose eine 88%ige Sensitivität mit einem

negativen prädiktiven Wert von 90% auf [57]. Grundsätzlich gilt, dass die Aussagekraft der Messung bei stärkerer Vernarbung besser ist als im Anfangsstadium von Fibrose und Zirrhose. Zu beachten ist, dass Aszites, Nicht-Nüchternheit, enge Intercostalräume oder eine ausgeprägte Adipositas die Untersuchungsbedingungen erschweren und das Testergebnis verfälschen können.

Bei der MRE können besonders größere Leberabschnitte erfasst und beurteilt werden. Somit liefert die MRE in der nicht-invasiven Diagnostik die höchste Genauigkeit [58]. Nachteile sind in der begrenzten Verfügbarkeit und den hohen Kosten zu finden [50]. Sie ist aktuell noch nicht Teil der klinischen Routine [4].

Von steigender Relevanz in der Diagnostik ist die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Magnetresonanzspektroskopie (MRS). Sie zeigen von allen physikalischen Messmethoden die höchste nichtinvasive Auflösung in der Beurteilung des Leberparenchyms und der Quantifizierung des Leberfettgehalts [39]. Eine CT-Diagnostik wird aktuell aufgrund der hohen Strahlenbelastung und der niedrigeren Präzision gegenüber der MR-Verfahren in der Diagnostik der NAFLD nicht empfohlen [59].

2.1.4.2.1 Blutbasierte, nicht-invasive Fibrosetests

Einfache und oft kostengünstige Fibrosetests können verschiedene Aspekte der Leberfunktion detektieren und in Kombination mit den physikalischen Messmethoden die diagnostische Treffsicherheit erhöhen. Die Tests basieren auf einer Kombination von klinischen Parametern und Routinelaborwerten. Hierzu zählen exemplarisch der Aspartataminotransferase-zu-Thrombozyten-Verhältnis-(APRI)-Score, das FIB4-Scoring-System, der NAFLD-Fibrose-Score (NFS), der Enhanced Liver Fibrosis-Test (ELF-Test) und der Hepamet-Fibrose-Score [50].

Zusätzlich lässt sich aus dem Body-Maß-Index, dem Taillenumfang, der γ -GT und den Triglyceriden der FLI (Fatty Liver Index) berechnen. Er lässt Rückschlüsse über das Vorliegen einer Leberverfettung zu.

Der APRI-Score ist ein nicht-invasiver Test für die Diagnostik der verschiedenen Stadien einer Leberfibrose. Ursprünglich wurde der Test für die Fibrotestadien einer chronischen Hepatitis C-Infektion validiert, mittlerweile sind aber auch die NAFLD und die Autoimmunhepatitis validiert [60].

Um eine fortgeschrittene Fibrose zu detektieren, eignet sich das FIB4-Scoring-System [61]. Dieser blutbasierte, kostengünstige diagnostische Test kann als Maß zur Bestimmung des NAFLD-Status angewendet werden. Parameter, die für den FIB4-Score benötigt werden, sind Transaminasen [U/l], Alter [Jahre] und Thrombozytenzahl [$10^9/L$]. Da der Score aus einer Kohorte von Probanden entwickelt wurde, die weder sehr alte noch sehr junge Patienten eingeschlossen hat, ist dieser Index erst ab einem Alter >35 Jahren valide anzuwenden. Er lässt sich anhand folgender Formel errechnen:

$$FIB - 4 - Score = \frac{\text{Alter [Jahre]} * AST \left[\frac{U}{L} \right]}{\text{Thrombozytenzahl} [10^9] * \sqrt{ALT \left[\frac{U}{L} \right]}}$$

Der NFS kommt in der Unterscheidung von NAFLD-Patienten mit ausgeprägter Fibrose (F3-F4) und Patienten ohne ausgeprägte Fibrose (F0-F2) zur Anwendung. Er berücksichtigt die Parameter Alter [Jahre], BMI [kg/m^2], das Vorliegen eines Diabetes, Transaminasen [U/l], Thrombozyten [$10^9/L$] und Albumin [g/dl]. Er wurde 2007 durch die Arbeitsgruppe von Angulo et. al [62] als simples Verfahren zur Einschätzung einer Leberfibrose bei NAFLD entwickelt. Die Höhe des NFS ist dabei signifikant zur Gesamtmortalität der NAFLD-Patienten.

Mit Hilfe von drei Serummarkern (Hyaluronsäure, Gewebeinhibitor der Metalloproteinase 1 (TIMP-1) und aminoterminales Propeptid des Typ-III-Kollagens (PIIINP)) kann die Bestimmung des Ausmaßes einer Leberfibrose kommerziell durch den ELF-Test erfolgen [63]. In einer Metaanalyse wurde dem Test eine Sensitivität >90% zum Ausschluss einer Fibrose bei NAFLD-Patienten bescheinigt [64].

Auch der Hepamet-Fibrose-Score zielt darauf ab, NAFLD-Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine fortgeschrittene Fibrose zu identifizieren [65]. Er berücksichtigt die Parameter Alter [Jahre], Geschlecht, das Vorhandensein eines Diabetes, AST [U/l], Albumin [g/dl], Thrombozyten [$10^9/L$], Insulin [$\mu U/ml$], Glucose [mg/dl] und den HOMAR-Index. Dieser Score kann als Entscheidungshilfe genutzt werden, in der Frage welche Patienten eine Leberbiopsie in der weiteren Diagnostik erhalten sollten.

Nach den „Guidelines on the Management of abnormal liver blood Tests“ [66] wird bei dem abdomensonographischen Verdacht einer NAFLD oder anhaltender Leberwerterhöhung unklarer Genese zunächst die Risikoabschätzung für eine Leberfibrose durch die Bestimmung des kostengünstigen FIB4-Scoring-Systems empfohlen. Sollte sich ein FIB4-Score oberhalb des unteren Cut-offs von 1,3 befinden, empfiehlt sich die weitere diagnostische Abklärung mittels FibroScan®-Messung und/oder ELF-Test [16].

2.1.4.2.2 Biomarker

Die Apoptose beschreibt die aktive Form des programmierten Zelltodes und ist eine hocheffiziente Form der körpereigenen Abwehrreaktion. Der regulierte Zelltod spielt auch bei dem Untergang von Hepatozyten im Rahmen chronischer und akuter Lebererkrankungen eine wichtige Rolle. Im finalen Schritt der Apoptose werden proteolytische Enzyme, die so genannten Caspasen aktiviert, die wiederum für die Spaltung verschiedener intrazellulärer Substrate verantwortlich sind. Hierzu zählt auch das Zytoskelettprotein Cytokeratin-18, das von den Hepatozyten exprimiert und nach dem Untergang der Hepatozyten ins Blut sezerniert wird. Zur Detektierung wurde ein spezieller monoklonaler Antikörper (M30) entwickelt, der mit Hilfe der M30-Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) im Blut nachgewiesen werden kann [67]. In Studien zeigte sich eine Korrelation zwischen der Cytokeratin-18(CK18)-Fragment-Konzentration im Blut zum Ausmaß der histologischen Entzündung, der hepatozellulären Ballonierung und der Fibrose. Diese hohe diagnostische Wertigkeit (AUC) für den Nachweis einer NASH konnte in mehreren Studien bestätigt werden (AUC 0,82 [68], 0,93 [69]). Zu gegensätzlichen Ergebnissen kam eine Studie von Cusi et al. [70], die insbesondere lateinamerikanische NAFLD-Patienten eingeschlossen hat (AUC 0,65, Sensitivität 58%, Spezifität 68%). Auch ist das Fehlen eines einheitlichen Cut-Off-Wertes für den NASH-Nachweis bei Patienten mit Verdacht auf NAFLD eine Einschränkung des CK18 Markers [16]. Verschiedene Studien haben einen Grenzwert für CK18 um 200 U/L vorgeschlagen, der mit bestmöglicher Sensitivität und Spezifität eine Unterscheidung von NASH versus NAFL ermöglicht.

Die Assoziation der Entzündungsmediatoren (Zytokinen) TNF- α , Interleukin-(IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-32 und MCP-1 mit NAFLD wird in der Literatur beschrieben [71], die Serumkonzentrationen können sowohl im Normbereich liegen als auch leicht erhöht sein. Noch sind weitere Studien nötig, um die genauen Zusammenhänge zwischen Fettakkumulation, Zytokinüberexpression und Entzündungsreaktion zu verstehen und den potentiellen Einsatz der Zytokinbestimmung als nicht-invasive Biomarker in der NAFLD-Diagnostik zu prüfen.

2.1.5 Das metabolische Syndrom

Das metabolische Syndrom beschreibt einen Symptomkomplex aus stammbetonter Adipositas, atherogener Dyslipoproteinämie, Hypertonie und Insulinresistenz. Bewegungsmangel in Kombination mit einer hyperkalorischen Ernährung zählen zu den Hauptrisikofaktoren. Das metabolische Syndrom geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen einher. Verschiedene Studien weisen auf eine Prävalenz von 25% für das metabolische Syndrom in der westlichen Bevölkerung hin, in Deutschland sind 20 % der Bevölkerung betroffen [72]. Aktuelle repräsentative Studien zur Inzidenz des metabolischen Syndroms in Deutschland liegen nicht vor. Die „Adipositas-Epidemie“ ist nach den Adult Treatment Panel III (ATP III) Guidelines [73] hauptverantwortlich für die kontinuierlich steigenden Fallzahlen. Laut WHO European Regional Obesity Report 2022 [74] sind in Europa aktuell 59% der erwachsenen Bevölkerung und fast jedes dritte Kind (29% der Jungen und 27% der Mädchen) von Übergewicht und Adipositas betroffen. Als metabolischer Hauptrisikofaktor für die Genese kardiovaskulärer Ereignisse gilt die viszerale Adipositas, die mit einem erhöhten Taillenumfang einhergeht (Männer ≥ 94 cm, Frauen ≥ 80 cm). Die NAFLD gilt als „hepatische Manifestation“ des metabolischen Syndroms [4]. Ca. 90% der Patienten mit NAFLD in den westlichen Ländern weisen zusätzlich ein metabolisches Syndrom auf [75].

Tabelle 4: Kriterien für das metabolische Syndrom nach der internationalen Diabetes Foundation (IDF, 2005)

1. Zentrale (stammbetonte) Adipositas mit Taillenumfang von ≥ 80 cm (Frauen) bzw. ≥ 94 cm (Männer)	
2. Zusätzlich zwei weitere Kriterien:	
Erhöhte Nüchternblutglukosewerte (oder medikamentöse Behandlung einer Hyperglykämie)	≥ 100 mg/dl oder zuvor diagnostizierter Diabetes mellitus Typ II
Hypertonie (oder blutdrucksenkende medikamentöse Behandlung und Bluthochdruck in der Vorgeschichte)	systolisch ≥ 130 mmHg und/oder diastolisch ≥ 85 mmHg
Erhöhte Triglyceride (oder medikamentöse Behandlung einer Hypertriglyceridämie)	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L)
Reduziertes HDL-C (oder medikamentöse Behandlung eines reduzierten HDL-C)	< 40 mg/dL (1,0 mmol/L) bei Männern < 50 mg/dl (1,3 mmol/L) bei Frauen
Erweiterte Kriterien (keine Hauptkriterien):	Hyperurikämie, gestörte Fibrinolyse, Mikroalbuminurie, Hyperandrogenämie (bei Frauen)

2.1.6 Insulinresistenz und HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment)

In der Entwicklung einer NAFLD spielt die Pathologie der Insulinresistenz eine zentrale Rolle. Generell spricht man von einer Insulinresistenz, wenn das im Blut zirkulierende Insulin auf die Zellen im Zielgewebe, vor allem in der Muskulatur, der Leber und dem Fettgewebe keine ausreichende Wirkung mehr zeigt [76]. Die Insulinresistenz ist der entscheidende Faktor für die Manifestation eines T2DM. Auch bei dem überwiegenden Teil der Patienten mit NAFLD weisen viele Untersuchungen auf das Vorliegen einer relativen Insulinresistenz hin. Mit Hilfe eines einfachen mathematischen Modells, dem HOMA-Index, kann die Insulinresistenz und die Syntheseleistung der β -Zellen im Pankreas errechnet werden. Für die Bestimmung benötigt man die morgendlich gemessene Glucose- und Insulinkonzentration. Der Test erfordert eine 12-stündige Nahrungskarenz vor der Blutentnahme.

$$HOMA - Index = \frac{Insulin (n\ddot{u}chtern) \mu \frac{U}{ml} \times Glucose (n\ddot{u}chtern) \frac{mg}{dl}}{405}$$

Tabelle 5: Beurteilung des HOMA-Index zur Abschätzung der endogenen Insulin-Resistenz

≤1	Normal
>2	Hinweis auf Insulinresistenz
>2,5	Insulinresistenz sehr wahrscheinlich
>5	Durchschnittswert bei Diabetes mellitus

Ein hoher HOMA-Index ist mit einem erhöhten Risiko für das metabolische Syndrom assoziiert. Während die Nüchtern-glucose bei den meisten NAFLD-Patienten meist unverändert ist, beobachtet man dagegen häufig eine Hyperinsulinämie und Insulinresistenz.

Normalerweise wirkt Insulin hemmend auf die Lipolyse in den Fettzellen und blockiert somit den Abbau von Triglyzeriden und die Freisetzung von freien Fettsäuren (FFA) in den Blutkreislauf. Liegt eine Insulinresistenz in den Adipozyten vor, wird die Lipolyse trotz erhöhter Insulinspiegel gesteigert und es resultiert eine vermehrte Synthese und Freisetzung von Triglyceriden und FFAs [77]. Zudem ist in den Muskelzellen die Glucoseaufnahme gehemmt, konsekutiv muss die Leber mehr Triglyceride, FFAs und Glucose aufnehmen.

2.2 Therapie

2.2.1 Nicht-medikamentöse Therapie bei NAFLD

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine Reduktion des Gesamtkörpergewichtes der stärkste Prädiktor zur Reduktion von Leberfett ist. Dabei ist es unerheblich, durch welche Therapiemaßnahme der Gewichtsverlust erzielt wird [78]. Als Eckpfeiler der nicht-medikamentösen Therapie bei NAFLD gilt die Lifestyle-Modifikation im Sinne einer Lebensstilintervention mit diätetischen und strukturierten Bewegungsinterventionen [78].

Zur günstigen Beeinflussung einer Steatose ist eine Gewichtsreduktion von mindestens 3-5% nötig. Um nekroinflammatorische Prozesse positiv zu beeinflussen und eine histologische Regression der Fibrose zu erreichen, gilt eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% als Voraussetzung [79] [80]. Daneben ist durch eine langsame Abnahme des Körpergewichts um

mindestens 10% eine überproportional hohe Reduktion des viszeralen Fettgewebes um bis zu 30%, eine Verbesserung der Insulinsensitivität und der Abfall der Aminotransferasen zu erwarten [77]. Es konnte beobachtet werden, dass sich die Abnahme von Steatosegrad und ALT dem Gewichtsverlust proportional gegenüber verhält [79].

Die aktuelle S2k-Leitlinie empfiehlt eine Gewichtsreduktion durch hypokalorische Ernährung gemäß den Empfehlungen der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (S3 Leitlinie Adipositas, AWMF). Demnach beträgt das kalorische Ziel 1200 kcal/d für Frauen und 1400-1500 kcal/d für Männer, entsprechend einer Kalorienreduktion um -500 bis -1000 kcal/d [81] [16]. Eine mediterrane Ernährungsweise (mit einem hohen Anteil ungesättigter Fettsäuren) kann eine Steatose und Insulinresistenz signifikant verbessern. Diese Kostform zeigte in Studien [79] auch eine Überlegenheit gegenüber einer fettreichen, kohlenhydratarmen Diät über sechs Wochen auch ohne zusätzlichen Gewichtsverlust. Moderater Kaffeekonsum von zwei bis drei Tassen/Tag kann das Risiko signifikant vermindern, eine Fibrose zu entwickeln und zeigt zudem kardioprotektive Effekte [82]. Darüber hinaus wird das Risiko, ein HCC zu entwickeln signifikant gesenkt [83]. Gänzlich verzichten sollten NAFLD-Patienten auf den Konsum von Alkohol und Nikotin.

Körperliche Aktivität sollte als integraler Bestandteil der Therapie bei NAFLD Verwendung finden. Sowohl eine Reduktion der Lebersteatose und die Verbesserung der Leberenzyme und Insulinresistenz können durch körperliche Aktivität erzielt werden [84]. Zu diesem Schluss kam eine Meta-Analyse [85] zur Wirkung von Aeroben- und Widerstandstraining auf viszerales Fett aus dem Jahr 2010. Diese Effekte treten auch unabhängig von Veränderungen des Körpergewichtes auf. In einer randomisierten, kontrollierten Studie aus dem Jahr 2017 konnte nach zwölf-wöchigem Rad- und Widerstandstraining der hepatische Triglyceridgehalt (HTGC), das viszerale Fett- und die Plasmatriglyceridspiegel bei Patienten mit NAFLD signifikant gebessert werden. Außerdem kann die Steigerung des Widerstandes (=isometrisches Widerstandstraining) im Intervall oder das Hinzufügen weiterer aerober oder hochintensivierter, intermittierender Trainingseinheiten einen Vorteil für NAFLD-Patienten mit sich bringen [86]. Ein Widerstandstraining mit niedrigerer Intensität und Energieverbrauch eignet sich besonders für NAFLD-Patienten mit geringer kardiorespiratorischer Fitness und zeigt gegenüber aeroben Aerobic-Training keine Unterlegenheit [87]. Eine histologische nekroinflammatorische Verbesserung konnte bisher nach Sportintervention nicht beschrieben werden [16]. Neben der Reduzierung von Leberfett zeigt körperliche Aktivität auch klare extrahepatische Vorteile auf. Hierzu zählt die Risikoverringerung für die Entwicklung einer KHK, eines Schlaganfalls, eines T2DM und weiterer metabolischer Komorbiditäten [88]. Da Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache für NAFLD-Patienten darstellen, sollte eine allgemeine Empfehlung hinsichtlich der Förderung regelmäßiger Bewegung unabhängig von der Auswirkung auf NAFLD befürwortet und empfohlen werden [89].

Zu bedenken gilt, dass eine Lifestyle-Modifikation nur von ca. 10% der Patienten langanhaltend konsequent umgesetzt wird. Neuartige und mobile Technologien wie das Text-Messaging [90] und Web-basierte unterstützte Trainingskonzepte [13] können motivationsverstärkende Effekte haben und den Therapieerfolg steigern.

2.2.2 Medikamentöse Therapie bei NAFLD

Bleibt eine Gewichtsreduktion trotz Ernährungsumstellung und gesteigerter körperlicher Aktivität frustant, kann eine medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine überzeugende Evidenz über die Wirkung eines bestimmten Pharmakons bei NAFLD und keine für NAFLD zugelassene Therapie [16] [77]. Pharmakologische Angriffspunkte bestehen in der Therapie der Grunderkrankung, dem metabolischen Syndrom und dessen Risikofaktoren und der Reduktion hepatischer Fibrosen [16].

Derzeit finden sich zahlreiche medikamentöse Therapie in klinischen Phase II- und III-Studien deren Targets auf verschiedene Wirkmechanismen (metabolisch, antiinflammatorisch, antifibrotisch) abzielen. Hierzu zählen die Peroxisom-Proliferator-aktivierter-Rezeptor-(PPAR)-Agonisten, die Apoptose-signal-regulations-kinase-1-(ASK1)-Inhibitoren, die Chemokinantagonisten (CCR), die Thyreoidhormon-Rezeptor- β -(THR- β)-Agonisten, die Stearoyl-CoA-desaturase-(SCD)-1-Inhibitoren und die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-(FGF)19- und 21-Analoga. Hinzu kommen Substanzen, die in den Stoffwechsel des Farnesoid-X-Rezeptors (FXR) eingreifen. Dazu gehört die Obeticholsäure (OCA), ein halbsynthetisches Gallensäureanalogon, das bereits seit 2017 in der Therapie der primären biliären Cholangitis (PBC) zugelassen ist (Ocaliva®). Hierbei handelt es sich um einen selektiven Agonisten am nukleären FX-Rezeptor, der in hohen Konzentrationen in Leber und Darm exprimiert wird. Durch Aktivierung kann die Insulinsensitivität gefördert, die hepatische Gluconeogenese reduziert und die Sekretion von Gallensäuren reguliert werden. In der Phase-IIb-FLINT-Studie [91] konnte die Obeticholsäure im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Verbesserung aller histologischen Merkmale der nichtalkoholischen Steatohepatitis sowie des NAS aufweisen. In der randomisierten, globalen, Phase-3-Studie (REGENATE [92]) werden seit 2015 Langzeiteffekte einer OCA-Therapie auf die Histologie und Mortalität von NAFLD-Patienten untersucht. Erste Zwischenanalysen zeigen eine klinisch signifikante histologische Verbesserung mit hinreichender Wahrscheinlichkeit eines klinischen Nutzens. Außerdem finden sich aktuell der Thyroid-Hormon-Rezeptor-beta-Agonist Resmetirom (MAESTRO-NAFLD-1) und der Stearoyl-CoA Desaturase 1 Inhibitor Aramchol in Phase-III-Studien.

In der 2010 veröffentlichten randomisierten PIVENS-Studie [93] konnte der Insulin-Sensitizer Pioglitazon und Vitamin E (800 U/d) keine Verbesserung der Fibrosierung der NASH gegenüber der Kontrollgruppe aufweisen. Es zeigte sich ein positiver Effekt für beide Gruppen bei den sekundären Endpunkten Steatose, lobulären Entzündung und des NAFLD-Aktivitäts-Scores sowie eine frühe und hochsignifikante Abnahme der Transaminaseaktivität im Serum und der Insulinresistenz. Als unerwünschte Nebenwirkung zeigte sich eine Gewichtszunahme in allen Gruppen sodass die aktuelle S2k-Leitlinie [16] keine allgemeingültige Empfehlung ausspricht.

Neben dem ungeklärten Wirkmechanismus bleibt die Wirkung der Ursodesoxysäure (UDCA) und Pentoxifyllin zur Behandlung der NASH fraglich, die Resultate aus diversen Studien waren zum Teil widersprüchlich [94] [95] und zeigten keine histopathologische Besserung, sodass deren Einsatz aktuell nicht empfohlen wird [16]. Gleiches gilt für die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln wie Omega-3-Fettsäuren, Silymarin und Polyphenolen. Noch ist die Datenlage zur Wirkung von Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten und oralen Antidiabetika bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen sehr eingeschränkt. Empfohlen wird NAFLD-Patienten mit einem nachgewiesenen T2DM die Kombinationstherapie mit Metformin und einem GLP-1-Rezeptoragonisten (z. B. Liraglutid oder Semaglutid). In der 2013 veröffentlichten LEAN-Studie [96] konnte nachgewiesen werden, dass das langwirksame Liraglutid zu einer signifikanten Verbesserung der Leberhistologie nach 48-wöchiger Behandlung führte. Die Verwendung von Glucosetransporter-2-(SGLT2)-Inhibitoren (z. B. Empagliflozin oder Dapagliflozin) kann bei diesem Patientenkollektiv ebenfalls in Betracht gezogen werden [97]. Allerdings fehlen zum jetzigen Zeitpunkt histologische Daten zur Wirksamkeit und erklären damit die bisher niedrige Empfehlungsstärke [16]. Insgesamt scheinen sowohl GLP-1-Analoga als auch SGLT2-Inhibitoren positive Effekte auf das kardiovaskuläre Risikoprofil zu haben.

Der Einsatz von Statinen in der NAFLD-Therapie wird von Experten eher kritisch gesehen, die Datenlage reduziert sich hier auf einzelne kleine Studien [98]. Aktuell gibt es keine kontrollierte Studie, die eine Wirksamkeit von Lipidsenkern auf die Leberhistologie bei NAFLD zeigt [16]. Mehrere Substanzen haben in Phase-III Studien keine positiven Ergebnisse mehr erbracht und wurden als Einzelsubstanzen für die Indikation einer NAFLD-Therapie nicht weiter erforscht [16]. Hierzu zählen u.a. Elafibranor, Cenicriviroc und Selonsertib.

Effektive Kombinationstherapien verschiedener Präparate werden wahrscheinlich in Zukunft eine größere Rolle in der NALFD-Therapie spielen. Allerdings wird es vermutlich noch längere Zeit andauern, bis solche Präparate auf dem Markt verfügbar sein werden [4].

2.2.3 Interventionelle Therapieoptionen

Bariatrische Operationen können mit einem langanhaltenden Gewichtsverlust einhergehen und auch die Adipositas-assoziierten Komorbiditäten positiv beeinflussen. In retrospektiven Studien [99] konnte sowohl eine Verbesserung histologischer als auch biochemischer Parameter nachgewiesen werden.

Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie aus dem Jahre 2018 (AWMF online) [100] stellt die Indikation für einen Adipositaschirurgischen Eingriff unter der Bedingung eines BMI $>35\text{kg/m}^2$ (Primärindikation BMI $>40\text{kg/m}^2$ ohne Begleiterkrankungen) mit einer- oder mehreren Adipositas-assoziierten Begleiterkrankung, wenn sämtliche konservativen Maßnahmen (Ernährungsumstellung, Bewegungstraining, Verhaltenstherapie etc.) bereits ausgeschöpft wurden. Unter Berücksichtigung der intraoperativen Risiken zeigte eine Studie [101] die signifikante Überlegenheit von metabolischen Operationen in Hinblick auf die Gewichtsreduktion, der Verbesserung der Komorbiditäten und der Lebensqualität gegenüber konservativen Therapieoptionen. Zu den gängigen Operationsverfahren zählen die laparoskopische Sleeve-Gastrektomie, der laparoskopische Roux-Y-Magenbypass und der Ein-Anastomosen-Magenbypass. Sollte es sowohl zu einem Versagen konservativer Therapieverfahren als auch Kontraindikationen gegenüber eines bariatrischen Therapieregimes geben, stehen endoskopische Verfahren als weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Hierzu zählt die intragastrale Ballonanlage (IGB) und der endoskopisch angelegte Schlauchmagen. Beide Systeme sind hinsichtlich der Gewichtsreduktion weniger effektiv als die operativen Verfahren [16].

3 Fragestellung

In der Therapie der NAFLD ist die Steigerung der körperlichen Aktivität ein zentraler Bestandteil. Positive Effekte von körperlicher Aktivität auf die Erkrankung konnten in zahlreichen Studien gezeigt werden [102] [88]. Unklar ist allerdings, ob alle Patienten mit einer NAFLD von einer Sportintervention profitieren, oder ob die entzündliche Aktivität der Erkrankung einen Einfluss zeigt.

Im Rahmen der prospektiven, interventionellen „HELP-Studie“ (ClinicalTrial.gov Identifikationsnummer: NCT 02526732) durchliefen Patienten mit histologisch nachgewiesener NAFLD ein acht-wöchiges individualisiertes und internetbasiertes Trainingsprogramm, bestehend aus kombiniertem Ausdauer- und Krafttraining in häuslicher Umgebung. Ziel der HELP-Studie war es, den Einfluss des Trainingsprogramms auf nicht-invasive Marker der hepatischen Steatose, Entzündung und Fibrose zu untersuchen.

Das Ziel der Dissertation war es zu untersuchen, ob Unterschiede in der Wirksamkeit des durchgeführten Sportprogramms zwischen Patienten mit den Subtypen NAFL und NASH auftraten.

Die vorliegende Untersuchung soll daher klären:

- Profitieren Patienten mit NAFL und NASH unterschiedlich von dem acht-wöchigen Trainingsprogramm?
- Gibt es einen Zusammenhang von hepatischer Entzündung und hepatozellulärer Schädigung in Bezug auf das sportphysiologisch messbare Leistungsvermögen bei Patienten mit NAFL und NASH?
- Zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse in der Analyse einzelner Parameter (unter anderem anthropometrische Merkmale, CLDQ, klinische Parameter, nicht-invasive Steatose- und Fibrosescores und FibroScan®) im Hinblick auf die zwei Subtypen?

4 Material und Methoden

Die prospektive, interventionelle Pilotstudie „HELP-Studie“ (HELP-Study, ClinicalTrial.gov Identifikationsnummer: NCT 02526732) [13] wurde im Zeitraum von August 2015 bis Oktober 2017 an der Leber- und Studienambulanz der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz in Kooperation mit der Abteilung Sportmedizin, Prävention und Rehabilitation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, Deutschland (Nr: 837.237.15 (10005)) genehmigt.

4.1 Patienten

Rekrutiert wurden 46 Patienten, die histologisch gesichert an einer NAFLD erkrankt waren. Die histologische Diagnosesicherung erfolgte mittels Leberbiopsie innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienbeginn. Mithilfe der NASH CRN-Kriterien [103] erfolgte die histologische Gruppierung. Berücksichtigt wurde der Grad der Steatose, die Ballonierung, die lobuläre Inflammation und der Grad der Fibrose [44]. Eine Übersicht über die Anzahl der analysierten Patienten ist in Abbildung 1 dargestellt. Zwei Patienten wiesen im Screening Ausschlusskriterien auf (Aufreten paroxysmaler Tachykardien sowie unzureichend eingestellter T2DM) und wurden noch vor Sportintervention aus der Studie ausgeschlossen, sodass insgesamt 44 Patienten an der Studie teilnahmen. Ein Studienteilnehmer (n=1) hat sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurückgezogen und wurde bei der Auswertung nicht weiter berücksichtigt. Zwei Patienten (n=2) führten weniger als 70% aller Trainingseinheiten durch und wurden nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen (Wertung als sog. „Drop-out“), sodass insgesamt 41 Patienten das Trainingsziel erreichten (93,2%). Histologisch gesichert hatten zwölf Studienteilnehmer (n=12) eine NAFL und 29 Probanden (n=29) eine NASH.

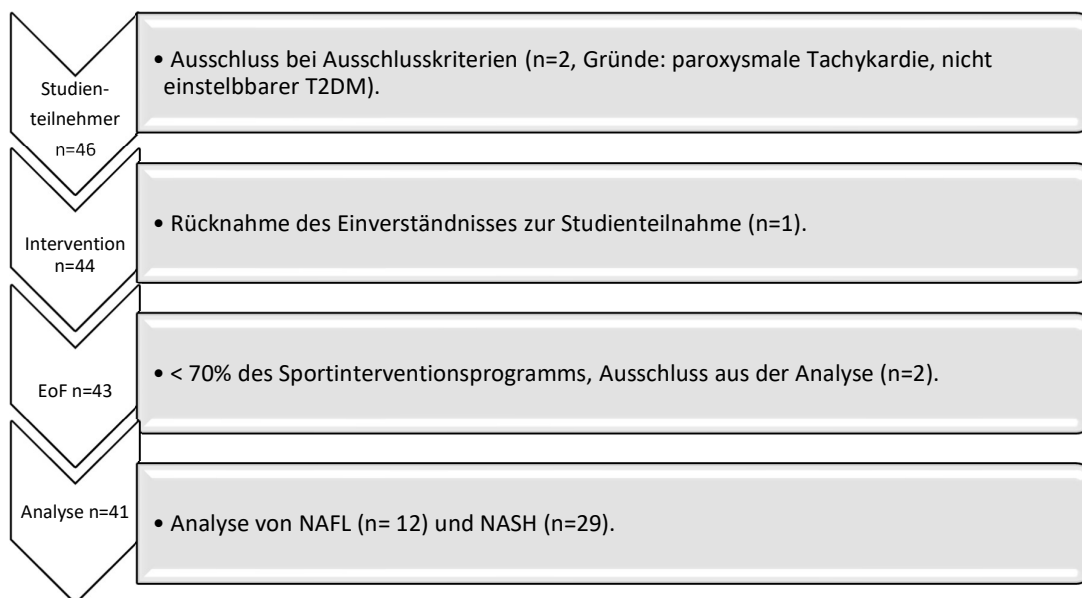


Abbildung 1: Rekrutierte Teilnehmer und Einbezug in die Analysen der HELP-Studie

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien umfassten ein Alter zwischen 18-70 Jahren, eine durch eine Leberbiopsie histologisch gesicherte NASH oder NAFL und die körperliche Befähigung des jeweiligen Probanden, einen Lauftest zu absolvieren.

Die Ausschlusskriterien implementierten folgende Punkte:

- Bariatrische Operation innerhalb der letzten fünf Jahre
- BMI $<18,5\text{kg/m}^2$ oder $>45\text{kg/m}^2$
- instabile KHK oder Koronararterienintervention innerhalb der letzten sechs Monate
- Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate
- Höhergradige koronare Herzerkrankung (KHK II-IV)
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Höhergradige Niereninsuffizienz (Stadium III-V) oder metabolische Auffälligkeiten
- Unkontrollierter Blutdruck (SBP/DBP $> 180/90$ trotz Therapie)
- Vorliegen anderer Lebererkrankungen (z.B. Hepatitis)
- Vorliegen einer dekompensierten Leberzirrhose (Child B, C)
- Vorliegen eines HCCs oder anderer Malignomerkrankungen
- Alkoholkonsum von $>30\text{g/Tag}$ bei Männern bzw. $>20\text{g/Tag}$ bei Frauen
- Schwangerschaft, Stillen
- Einnahme von Medikamenten, die eine NASH hervorrufen können (z.B. Tamoxifen, Corticosteroide)
- Einnahme von Medikamenten, die Entzündungsprozesse beeinflussen (z.B. TNF-Antagonisten)
- Vorliegen anderer immunologischer oder entzündlichen Erkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematoses)
- Vorliegen von Erkrankungen des Bewegungsapparates, bei denen eine sportphysiologische Untersuchung nicht durchführbar war
- Marcumar-Therapie (oder vergleichbarer Blutverdünnungs-Therapie)

4.3 Studiendesign

Die Studienteilnehmer nahmen an einem webbasierten, individualisierten, acht-wöchigen Sportinterventionsprogramm teil. Über eine internetbasierte Betreuungsplattform wurde den Probanden wöchentlich ein individuell an die Leistungsfähigkeit angepasster Trainingsplan zur Verfügung gestellt. Zusätzlich sendeten die Studienteilnehmer wöchentlich einen Fragebogen, der Informationen über die Ruheherzfrequenz, Durchschnittsfrequenz und die Trainingseinheit sowie über die individuelle Schmerz- und Trainingsbelastung (mittels BORG-Scala) erhielt, an das Zentrum für Sportmedizin.

Zu Interventionsbeginn erfolgten drei Trainingseinheiten pro Woche à 30-45 Minuten mit einem kombinierten Training aus Ausdauerseinheiten (Gehen oder Laufen, zwei Einheiten/Woche) und Krafftelementen (eine Einheit/Woche). Nach vier-wöchiger Eingewöhnungszeit wurde das Training intensiviert und auf insgesamt fünf Trainingseinheiten pro Woche (drei Ausdauerseinheiten, zwei Krafttrainingseinheiten) erhöht. Das Krafttraining implementierte zehn Kraftübungen zur Stimulation der Hauptmuskelgruppen, die in einer vorgeschriebenen Reihenfolge absolviert werden mussten. Durch verschiedene Anzahl der Wiederholungen und Sätze wurde das Training individualisiert. Eine detaillierte Anleitung der einzelnen Übungen einschließlich Videomaterial stand den Teilnehmern online zur Verfügung.

Die Studienteilnehmer wurden vor Beginn (SoT) und nach Abschluss der Intervention (EoT) jeweils sportmedizinisch als auch in der Leber- und Studienambulanz untersucht. Eine ergänzende Studienvsiste in der Leber- und Studienambulanz erfolgte zwölf Wochen nach

Interventionsabschluss (EoF). Insgesamt wurden die Patienten über einen Zeitraum von 20 Wochen medizinisch begleitet. Eine spezielle Ernährungsempfehlung während des Studienzeitraums wurde den Probanden nicht ausgesprochen.

4.4 Untersuchungen im Rahmen der Studie

4.4.1 Basisdokumentation

Im Rahmen des Screenings wurde eine ausführliche Anamnese hinsichtlich Vor- und Begleiterkrankungen, der Einnahme von Medikamenten, dem Konsum von Genussmitteln und des Vorliegens von relevanten Erkrankungen im familiären Umfeld erhoben. Zusätzlich wurden Angaben zum Alter, des Geschlechts und zur ethnischen Zugehörigkeit dokumentiert. Eine Re-Evaluation im Hinblick auf Änderung der Dauermedikation erfolgte zum Zeitpunkt EoT und EoF. Alle Daten wurden pseudonymisiert.

4.4.2 Körperliche Untersuchung und Anthropometrische Messungen

Durchgeführt wurde eine allgemeine körperliche Untersuchung mit Bestimmung des Body-Mass-Index sowie Messung des Taillen- und Hüftumfangs [cm], und des Blutdrucks, Puls und Sauerstoffsättigung.

Für die Messung des Taillenumfangs wurde ein Maßband horizontal zwischen den unteren Rippenrand und dem Beckenkamm angelegt, die Bestimmung des Hüftumfangs erfolgte an der breitesten Stelle oberhalb des Gesäßes. Über folgende Formel wurde das Verhältnis von Taille zur Hüfte (Waist-to-Hip-Ratio=WHR) bestimmt:

$$WHR = \frac{\text{Taillenumfang [cm]}}{\text{Hüftumfang [cm]}}$$

Der Body-Mass-Index wurde anhand folgender Formel berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße}^2[\text{cm}]}$$

Die Ermittlung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des Pulses erfolgte mit dem vollautomatischen Blutdruckmessgerät bosomedicus control der Firma Bosch + Sohn im Sitzen am linken Oberarm auf Herzhöhe. Für die Messung der Sauerstoffsättigung kam der OxiMax N-65™ der Firma Nellcor™ zum Einsatz.

4.4.3 Laboruntersuchungen

Blutentnahmen erfolgten bei den nüchternen Probanden durch das medizinische Personal der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Nach vorheriger Desinfektion der Haut unter Berücksichtigung der von dem Hersteller angegebenen Einwirkzeit (30 Sekunden) erfolgte die Punktion mit einer Blutentnahmenadel oder einer Butterflynadel aus einer Armvene an allen drei Studientagen. Bei der Eingangs- und Abschlussuntersuchung wurden für die Durchführung des oralen Glukose-Toleranz-Tests (oGT-Test) zusätzlich zwei weitere Blutentnahmen, jeweils eine und zwei Stunden nach der ersten Venenpunktion, durchgeführt. Im Rahmen der sportmedizinischen Untersuchungen wurde zudem Blut aus dem Ohrfläppchen entnommen, um den Lactatspiegel zu bestimmen.

Tabelle 6 führt die Laborwerte und deren jeweilige Referenzbereiche auf, die im Rahmen der Studienvisiten bestimmt wurden.

Tabelle 6: Referenzwerte ausgewählter Parameter, die durch das Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz bestimmt wurden

Klinische Chemie	Einheit	Referenzbereich
AST (GOT)	U/l	5-35
ALT (GPT)	U/l	<50
γ-GT	U/l	12-64
AP	U/l	43-138
GLDH	U/l	<7
Albumin	g/l	35-50
Quick	%	70-130
INR	dimensionslos	1
Bilirubin	mg/dl	0,2-1,2
Kreatinin	mg/dl	0,7-1,3
Thrombozyten	/nl	150-360
HbA1c	%	4,1-5,6
CRP	mg/l	<5
Ferritin	ng/ml	20-275
Triglyceride	mg/dl	<150
Cholesterin	mg/dl	<200
HDL	mg/dl	>40
LDL	mg/dl	<160
LDL/HDL-Quotient	dimensionslos	<3
Lipoprotein (a)	mg/dl	<30
Apo A1	g/l	1-1,9
Hämoglobin	g/dl	13,5-17,5
Magnesium	mmol/l	0,66-1,07

Um eine mögliche gestörte Glucoseintoleranz oder einen nicht bekannten Diabetes mellitus auszuschließen, wurde ein oGT-Test durchgeführt. Verwendet wurde der Accu-Chek Dextrose O.G.T.[®]-Test der Firma Roche. Vor der Durchführung des Tests sollten die Probanden laut Herstellerangaben mindestens zehn Stunden keine Mahlzeit mehr zu sich nehmen, das Trinken von Wasser war weiter erlaubt. Die erste Blutentnahme zur Feststellung der venösen Plasmaglukose und des basalen Insulins erfolgte am Morgen zwischen acht und neun Uhr. Hiernach erfolgte die Einnahme von 300ml Accu-Chek Dextrose O.G.T.[®] innerhalb von fünf Minuten. Während des Tests sollte jegliche körperliche Anstrengung, die Nahrungsaufnahme sowie der Konsum von Nikotin vermieden werden. Es folgten weitere Blutentnahmen zur Blutzuckerkontrolle nach 60 und 120 Minuten. Der 300ml Accu-Chek Dextrose O.G.T.[®]-Saft entspricht einer wasserfreien Glucosemenge von 75g (6,2BE, physiologischer Kalorienwert 300 kcal ~ 1.256 kJ). Tabelle 7 zeigt die Parameter, die im Rahmen des oGTT erhoben wurden.

Tabelle 7: Parameter, die im Rahmen des oGTT erhoben wurden

Klinische Chemie	Einheit	Referenzbereich
Glucose	mg/dl	70-100
Insulin	mU/l	6-25
C-Peptid	ng/ml	0,8-5,2
HbA1c	%	4,1-5,6

Als Glykämie-Langzeitparameter hat der HbA1c-Wert eine große Bedeutung für die Therapie des Diabetes mellitus und ist als wichtigster Kontrollparameter für eine gute Blutzuckereinstellung unerlässlich. Durch die Bestimmung des HbA1c können Aussagen über die Blutzuckerwerte der letzten acht- bis zwölf Wochen getroffen werden. Laut der Deutschen Diabetes Gesellschaft kann ab einem HbA1c $\geq 6,5\%$ ($\geq 48\text{mmol/mol}$) die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt werden, für Nichtdiabetiker gelten Referenzwerte von $<5,7\%$ ($<39\text{mmol/mol}$). Bei einem HbA1c-Wert zwischen $5,7-6,4\%$ ($39-47\text{mmol/mol}$) wird zur weiteren Abklärung die Durchführung eines oGTT beziehungsweise die Bestimmung der Nüchternglucosekonzentration empfohlen.

4.4.3.1 Serumbiomarker

Mittels des M30 Apoptosense® (PEVIVA®)-ELISA-Testkit erfolgte die quantitative Messung des apoptotischen Zelltod-Biomarkers K18Asp396-NE (M30 Antigen) [U/L] im Serum, der von den sterbenden epithelialen Zelllinien in vivo freigesetzt wird.

Tabelle 8: Referenzwerte laut Herstellerangaben TECOmedical Group [104]

Normal	≤ 150 U/l
Leicht erhöht	150 – 200 U/l
Erhöht	> 200 U/l

Der Cut-off Wert liegt bei < 200 U/l bei gesunden Personen, Werte > 200 U/l weisen auf eine schwere Lebererkrankung (z.B. NASH) hin, wenn ein Epithelkarzinom im Vorfeld ausgeschlossen wurde.

Im Rahmen der hepatischen Fibrogenese werden verschiedene extrazelluläre Matrixproteinfragmente in den Blutkreislauf freigesetzt, die zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bei NAFLD bestimmt werden können. Die Bestimmung von PRO-C3 (freigesetztes N-terminales Propeptid des Typ-III-Kollagens) wurde mittels ELISA (Nordic Bioscience) gemessen, die Bestimmung von Typ VI-Kollagen (PRO-C6) und Typ IV-Kollagen (PRO-C4M2)-Fragmenten erfolgte anhand verschiedener kompetitiv-enzymgebundener Immunsorbens-Assays im Serum [105].

4.4.4 Sonographie und FibroScan®

Zur Beurteilung des Fibrosegrads wurde zum Zeitpunkt SoT, EoT und EoF eine transiente Elastographie durchgeführt. Verwendet wurde das Gerät FibroScan® 402 der Firma Echosense™. Mittels Sonographie wurde der Steatosegrad bestimmt.

Der FibroScan® Messung liegt folgendes physikalisches Prinzip zu Grunde: die verschiedenen Fortleitungsgeschwindigkeiten der von dem Messkopf ausgehenden Transversalwellen sind direkt abhängig von der Elastizität des zu durchdringenden Gewebes. Dabei gilt grundsätzlich, dass sich die Steifigkeit des Lebergewebes proportional zu der Geschwindigkeit der

Transversalwellen verhält. Die Leberdichte (Stiffness [E]) wird in [kPa] angegeben und wird anhand folgender Formel aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit [v] und der Dichte [ρ] berechnet:

$$E = 3\rho v^2$$

Die Messung erfolgte durch die Intercostalräume im rechten Leberlappen. Je nach körperlichen Status des Probanden erfolgten die Messungen mit Hilfe verschiedener Messsonden (M+/XL+). Verwendet wurde ein Schallkopf (3,5MHz) mit Vibrator, der Schwingungen von 50Hz mit einer Amplitude von 2ms generiert. Über den Vibrator wurden die Transversalwellen direkt in die Leber fortgeleitet. Es musste eine mindestens 6 cm dicke Gewebeprobe, die frei von größeren Gefäßstrukturen ist, für die Messung aufgesucht werden. Für ein valides Ergebnis mussten 10 Messungen pro Patient durchgeführt werden. Dabei sollte die Successrate, die sich aus dem Verhältnis zwischen Anzahl der erfolgreichen Untersuchungen zu der Gesamtzahl der durchgeführten Untersuchungen berechnen lässt, mindestens 60% betragen. Nur bei einem Interquartilintervall (IQR) von <30% des Medians konnte ein gültiges FibroScan®-Ergebnis erwartet werden. Werte zwischen 2,5-7,0 kPa werden bei Patienten ohne Leberschädigung gemessen (F0-F1), der Cut-off für eine signifikante Fibrose (F2-F3) liegt bei 7,0 kPa, der für eine Zirrhose (F4) bei 12,5 kPa für die Entität NAFLD. Für andere Lebererkrankungen gelten andere Grenzwerte.

4.4.5 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der körperlichen Aktivität

Mit Hilfe des Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), einem krankheitsspezifischen Fragebogen für Patienten mit chronischer Lebererkrankung, erfolgte die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL). Der CLDQ-Fragebogen wurde 1999 von Younossi et al. [106] für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt. Er ist ein krankheitsspezifischer Selbstbeurteilungsbogen, der verschiedene, für diese Erkrankungen typischen Beeinträchtigungen, abfragt. Anhand einer siebenstufigen Skala von „immer“ (1) bis „nie“ (7) wird die Häufigkeit verschiedener Symptome eingestuft. Beurteilt werden die Empfindungen der letzten zwei Wochen. Der Fragebogen umfasst insgesamt 29 Items, die in verschiedenen Skalen zusammengefasst sind. Dazu zählen:

- Abdominelle Symptome
- Müdigkeit
- Systemische Symptome
- Aktivität
- Emotionale Funktionen
- Sorgen

Zur Bestimmung des Gesamtwertes wurden zunächst einzeln für jede der sechs Skalen Mittelwerte zwischen eins und sieben ermittelt. Anschließend wurden die Mittelwerte addiert und durch die Anzahl der Punkte (29) dividiert. Es galt, je höher der Zahlenwert war, desto niedriger war die Beeinträchtigung beziehungsweise umso höher war die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für die HELP-Studie wurde die deutsche Version des Fragebogens verwendet. Die Erfassung erfolgte zu den Zeitpunkten SoT, EoT und EoF.

Eine Einschätzung zum Bewegungsverhalten wurde anhand des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) getroffen.

4.4.6 Sportmedizinische Untersuchungen

Die sportphysiologischen Untersuchungen umfassten die bioelektronische Impedanzanalyse (BIA) und die Laufbandergometrie. Der sportmedizinische Interventionszeitraum erstreckte sich über acht Wochen vom Zeitpunkt SoT bis EoT.

Als physikalische Ganzkörpermethode konnte mit Hilfe der BIA (InBody 3.0; Biospace) die fettfreien Körpermaße, der prozentuale Körperfettanteil und das Gesamtkörperwasser bestimmt werden. Das Gewebe im Körper unterscheidet sich je nach Zusammensetzung hinsichtlich elektrischer Leitfähigkeit und Widerstand. Wird ein Wechselstrom von geringer Intensität (0,8mA) bei einer Frequenz von 50kHz durch den Körper der Studienteilnehmer geleitet, werden Potentialdifferenzen erzeugt und gemessen. Fettfreie Masse, die besonders reich an elektrolythaltigem Gewebe und Flüssigkeiten ist, leitet den Strom besonders gut. Dagegen besitzt Fettmasse nur eine schlechte Leitfähigkeit.

Mittels der Spiroergometrie (Body Box 5500; Medisoft) wurde die körperliche Leistungsfähigkeit [Watt] auf dem Laufband mit stufenweiser Steigerung der Belastung überprüft. Daneben wurde die maximale Menge an Sauerstoff, die ein Proband unter Belastung aufnehmen, transportieren und in den Zellen verstoffwechseln kann (VO_{2max}) gemessen.

Mit Hilfe der Borg-Skala (6=überhaupt nicht anstrengend, 20=maximal anstrengend) konnte der Grad der subjektiven Erschöpfung (Ratio of Perceived Exertion (RPE)) als Maß für physikalische Stärke erfasst werden. Der RPE-Wert basiert auf der Annahme, dass das Anstrengungsempfinden mit der Herzfrequenz wie folgt zusammenhängt: ($RPE=bpm \times 0,1$). Die Ruheherzschlagfrequenz liegt in der Regel bei ca. 60bpm, sodass die Borg-Skala bei der Belastungsstufe 6 beginnt (entsprechend 60bpm). Die maximale Herzschlagfrequenz liegt bei gesunden Menschen bei ca. 200bpm, sodass die Borg-Skala bei dem Skalenwert 20 endet.

4.5 Statistische Analyse

Die Datenerhebung der HELP-Studie wurde mit Microsoft Excel durchgeführt, die statistischen Analysen und Berechnungen erfolgten mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 28.0.0.0.9. Für alle Tests galt ein Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$.

Zur Überprüfung, ob die erhobenen Parameterstichproben aus einer Grundgesamtheit stammten, d.h. ob ein signifikanter Unterschied zwischen den NAFL- und NASH-Parameterverteilungen existierte, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde überprüft, ob die zentralen Tendenzen (Mittelwerte) zweier gepaarter Stichproben signifikant unterschiedlich waren, d.h. ob es innerhalb der NAFL- und NASH-Subgruppen signifikante Unterschiede in der Parameterverteilung zu den Zeitpunkten SoT, EoT und EoF gab.

5 Ergebnisse

41 Probanden konnten für die Analysen berücksichtigt werden, der Altersdurchschnitt lag bei 41 Jahren. Insgesamt nahmen 27 männliche und 14 weibliche Personen an der Studie teil. Anhand der jeweiligen Histologie konnten diese in die zwei Subgruppen NAFL (12 Probanden) und NASH (29 Probanden) eingeteilt werden.

Die im Rahmen der HELP-Studie ausgewählten und analysierten Parameter sollen folgend näher betrachtet werden:

- Das Körpergewicht, der Taillenumfang, der Körperfettanteil und der BMI als anthropometrische Merkmale.
- Der CLDQ zur Bemessung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Lebererkrankungen.
- Laborparameter, darunter AST, ALT und γ -GT als Hinweis für eine Leberzellschädigung. Außerdem CRP, Ferritin und M30 als Serummarker für Inflammation und Apoptose.
- HbA1c und Triglyceride als Parameter für metabolische Stoffwechselstörungen.
- Der Median stiffness als physikalischer, nicht-invasiver Marker zur Beurteilung der Leberelastizität.
- Die Thrombozytenzahl, sowie die nicht-invasiven Steatose- und Fibrosescores FLI, FIB-4 und APRI zur Einschätzung des Ausmaßes einer Steatose bzw. Fibrose.
- Die sportmedizinischen Parameter VO_{2Ruhe} und VO_{2max} , Leistung und erreichte Belastungsstufe als Parameter zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit und die BORG-Scala zur Einschätzung des Grads der subjektiven Erschöpfung.

Ein Überblick über alle in der HELP-Studie erhobenen Parameter ist in den ergänzenden Tabellen im Anhang der Veröffentlichung zur HELP-Studie zu finden [13].

5.1 Deskriptive Statistik

Von den 41 Studienteilnehmern fielen 56% durch einen adipösen Habitus auf (n=23), davon waren in der NAFL-Subgruppe 92% (n=11) und 90% (n=26) in der NASH-Gruppe übergewichtig. Der Median für den BMI für das gesamte Patientenkollektiv lag zum Zeitpunkt SoT bei 31 kg/m² und für die NAFL-Subgruppe bei 30 kg/m² beziehungsweise bei 32 kg/m² in der NASH-Subgruppe. Tabelle 9 zeigt die genannten Werte in einer Übersicht inklusive der 25. bzw. 75. Perzentile. In der Gesamtkohorte wiesen elf Teilnehmer (26,8%) einen T2DM oder eine gestörte Glucosetoleranz auf sowie weitere 24 Probanden (58,5%) eine Hypertonie beziehungsweise 25 Teilnehmer (61%) eine Hyperlipidämie. Eine Adipositas Grad 1 zeigte sich bei 50% der NAFL-Probanden (n=6) und bei 59% der NASH-Patienten (n=17).

Tabelle 9: Demographische Daten und Prävalenz von Übergewicht und Adipositas der NAFL- und NASH-Subgruppen zum Studienbeginn

Parameter	NAFL n(%)	NASH n(%)
Männliches Geschlecht	8 (67)	19 (66)
Weibliches Geschlecht	4 (33)	10 (34)
Alter (SD)	45	52
BMI #	30,2 (27,9; 35,1)	31,8 (26,6; 33,7)
Übergewicht	11 (92)	26 (90)
Adipositas Grad 1	6 (50)	17 (59)

Dargestellt sind Anzahl, Prozentangaben, #Mediane und 25., bzw. 75. Perzentilen (in Klammern). Übergewicht entspricht einem BMI von 25,0–29,9kg/m². Adipositas Grad 1 entspricht einem BMI von 30,0–34,9kg/m²

Eine Übersicht über die erhobenen demographischen Daten, Komorbiditäten und histologischen Kriterien für die Gesamtkohorte ist analog zur Veröffentlichung der HELP-Studie [13] in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Demographische Daten, Prävalenz der Komorbiditäten und histologische Kriterien der Gesamtkohorte (n=41)

Parameter	n (%)
Männliches Geschlecht	27 (65,9)
Weibliches Geschlecht	14 (34,1)
Alter (SD)	41 (24-61)
BMI #	31,3 (27,3; 34,0)
Übergewicht	23 (56,1)
T2DM oder bekannte Insulinresistenz	11 (26,8)
Hypertonie	24 (58,5)
Hyperlipidämie	25 (61,0)
Histologische Kriterien:	
NASH	29 (70,7)
Steatose	
1	12 (29,3)
2	26 (63,4)
3	3 (7,3)
Ballonierung	
0	8 (19,5)
1	27 (65,9)
2	6 (14,6)
Lobuläre Inflammation	
0	12 (29,3)
1	28 (68,3)
2	1 (2,4)
Fibrose	
1	17 (41,5)
2	17 (41,5)
3	7 (17,1)

Dargestellt sind Anzahl, Prozentangaben, #Mediane und 25., bzw. 75. Perzentilen (in Klammern). Übergewicht entspricht einem BMI von 25,0–29,9kg/m². Als Hypertonie gilt ein systolischer Blutdruck >140mmHg, ein diastolischer Blutdruck >90mmHg oder eine orale antihypertensive Therapie in der Dauermedikation. T2DM: Nüchtern Glucose >126mg/dl oder HbA1c ≥ 6,5% oder 2h oGTT ≥ 200mg/dl oder orale Antidiabetika in der Dauermedikation. Gestörte Glucosetoleranz: Nüchtern Glucose 100-125mg/dl beziehungsweise 2h oGTT 140-199mg/dl. Histologische Kriterien nach Kleiner et al [44]

5.2 Untersuchung von Parameterveränderungen im Verlauf der Studie

Ferner wurden für alle Parameter zu allen drei Zeitpunkten der Datenerhebung Erwartungswert, Standardabweichung und Median, sowie die 25.- und 75.-Perzentile bestimmt (Tabelle 11 für die NAFL-Subgruppe und Tabelle 12 für die NASH-Kohorte). Es ist zu beachten, dass die Parameter Körperfett, VO_{2Ruhe}, VO_{2max}, erreichte Belastungsstufe, Leistung und BORG im Rahmen der sportmedizinischen Untersuchung, wie oben erwähnt, nur für SoT und EoT aber nicht für EoF erhoben wurden. Signifikante Veränderungen über den Verlauf der Studie (p-Werte) werden in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse des NAFL-Patientenkollektivs (n=12)

Parameter	SoT	EoT	EoF
Körpergewicht [kg]	91,3 (79,9; 109,5)	88,6 (80,3; 107,5)	88,2 (79,9; 107,4)
BMI [kg/m ²]	30,2 (27,9; 35,1)	30,2 (27,3; 35,5)	30,3 (27,1; 33,9)
Taillenumfang [cm]	91,3 (79,9; 109,5)	103,3 (97,7; 117,3)	103,3 (98,0; 111,5)
Körperfett [%]	23,7 (20,9; 34,8)	25,0 (18,7; 33,3)	-
CLDQ	5,83 (5,48; 6,51)	6,41 (5,99; 6,55)	6,60 (5,85; 6,85)
AST [U/l]	40 (32; 49)	33 (28; 36)	36 (31; 37)
ALT [U/l]	66 (35; 94)	55 (42; 79)	61 (41; 72)
γ-GT [U/l]	101 (52; 211)	125 (49; 227)	136 (45; 172)
CRP [mg/l]	1,6 (1,0; 2,4)	1,1 (0,7; 3,3)	1,0 (0,6; 2,3)
Ferritin [ng/ml]	196 (104; 298)	161 (72; 224)	165 (86; 209)
M30 [U/l]	248,8 (152,0; 606,0)	256,2 (138,9; 412,9)	188,4 (147,9; 297,3)
HbA1c [%]	5,4 (5,2; 5,7)	5,2 (5,1; 5,6)	5,3 (5,2; 5,5)
Triglyceride [mg/dl]	121,5 (110,5; 169,0)	140,0 (92,0; 170,5)	148,0 (91,5; 182,7)
Median stiffness (Fibroscan) [kPa]	5,4 (4,1; 7,4)	5,6 (4,3; 7,5)	4,7 (4,2; 5,6)
Thrombozyten [10 ⁹ /l]	224 (213; 257)	238 (212; 265)	234 (212; 265)
FLI	90,6 (75,9; 96,3)	84,8 (70,4; 95,8)	81,6 (70,2; 95,2)
FIB-4	1,0 (0,7; 1,3)	0,9 (0,7; 1,1)	0,9 (0,7; 1,1)
APRI	0,5 (0,4; 0,6)	0,4 (0,4; 0,5)	0,4 (0,3; 0,5)
VO _{2Ruhe} [ml/min/kg]	3,9 (3,6; 4,3)	3,9 (3,5; 4,7)	-
VO _{2Max} [ml/min/kg]	29,6 (26,5; 32,3)	31,2 (25,2; 35,0)	-
Leistung [W]	137 (102; 191)	160 (111; 205)	-
Belastungsstufe	7 (6; 8)	7 (6; 9)	-
BORG	20 (18; 20)	19 (18; 20)	-

Mediane, 25., bzw. 75. Perzentile (in Klammern) zu den Zeitpunkten Start of Treatment (SoT), End of Treatment (EoT) sowie End of Follow-up (EoF)

Tabelle 12: Ergebnisse des NASH-Patientenkollektivs (n=29)

Parameter	SoT	EoT	EoF
Körpergewicht [kg]	95,2 (78,5; 106,6)	91,9 (77,1; 103,2)	95,0 (75,1; 103,2)
BMI [kg/m ²]	31,8 (26,6; 33,7)	31,0 (26,4; 34,0)	31,8 (26,6; 34,0)
Taillenumfang [cm]	110,3 (97,3; 115,3)	106,0 (9,4; 113,9)	107,0 (93,5; 114,1)
Körperfett [%]	28,2 (20,9; 34,5)	26,6 (20,0; 32,7)	-
CLDQ	5,78 (5,03; 6,35)	6,15 (5,43; 6,52)	6,15 (5,41; 6,51)
AST [U/l]	43 (36; 63)	37 (31; 56)	39 (29; 47)
ALT [U/l]	81 (59; 110)	60 (44; 82)	51 (39; 73)
γ-GT [U/l]	66 (45; 135)	57 (40; 97)	56 (41; 92)
CRP [mg/l]	2,6 (1,5; 5,2)	1,9 (1,4; 3,8)	2,0 (1,6; 4,9)
Ferritin [ng/ml]	192 (113; 397)	148 (88; 274)	110 (88; 256)
M30 [U/l]	401,4 (233,9; 590,0)	333,9 (186,8; 450,0)	336,0 (205,4; 535,5)
HbA1c [%]	5,5 (5,4; 5,8)	5,5 (5,3; 5,7)	5,6 (5,4; 5,8)
Triglyceride [mg/dl]	151,0 (95,0; 248,5)	125,0 (85,8; 226,3)	142,0 (89,5; 204,5)
Median stiffness (Fibroscan) [kPa]	7,8 (5,7; 10,2)	6,5 (4,9; 7,9)	5,9 (4,9; 7,9)
Thrombozyten [10 ⁹ /l]	242 (203; 287)	242 (210; 292)	251 (206; 293)
FLI	90,7 (78,6; 96,0)	87,8 (65,9; 94,2)	86,6 (63,9; 94,6)
FIB-4	1,0 (0,6; 1,4)	0,9 (0,5; 1,3)	0,9 (0,5; 1,3)
APRI	0,5 (0,4; 0,8)	0,4 (0,3; 0,6)	0,4 (0,3; 0,5)
VO _{2Ruhe} [ml/min/kg]	4,0 (3,6; 4,3)	4,3 (3,8; 5,1)	-
VO _{2Max} [ml/min/kg]	26,4 (22,5; 30,8)	30 (27,1; 33,2)	-
Leistung [W]	123 (106; 149)	134 (105; 162)	-
Belastungsstufe	6 (6; 8)	7 (6; 8)	-
BORG	19 (18; 20)	19 (17; 20)	-

Mediane und 25., bzw. 75. Perzentile (in Klammern) zu den Zeitpunkten Start of Treatment (SoT), End of Treatment (EoT) sowie End of Follow-up (EoF)

Im zweiten Analyseschritt wurden die Verteilungen der Parameter näher untersucht. Folgende Hypothesen (Nullhypothesen) wurden dahingehend aufgestellt und mittels Hypothesentests geprüft:

1. Die Verteilungen der untersuchten Parameter zeigen keinen systematischen Unterschied zwischen den NAFL- bzw. NASH-Subgruppen zum Zeitpunkt vor der Sportintervention (SoT).
2. Die Parameter zeigen innerhalb der Gruppen NAFL bzw. NASH keine signifikanten Veränderungen zwischen den Interventionszeitpunkten SoT und EoT, sowie SoT und EoF.

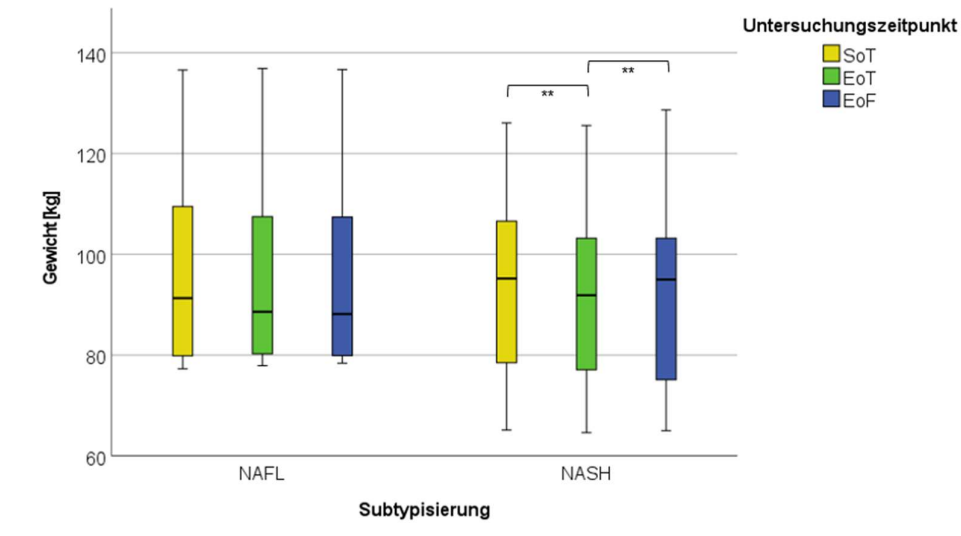


Abbildung 2: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für den Parameter Körpergewicht über die gesamte Studiendauer. Start of Treatment (SoT), End of Treatment (EoT) sowie End of Follow-up (EoF). Signifikanzniveau: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Exemplarisch ist in Abbildung 2 ein Boxplot des Parameters Körpergewicht zu den Zeitpunkten SoT, EoT und EoF dargestellt. Das linke Boxplot-Ensemble steht für die NAFL-Subgruppe, das Rechte repräsentiert die NASH-Subgruppe. Für beide Subgruppen lagen die Mediane zwischen 95 und 100 kg bei ähnlichen Perzentilen.

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der drei Hypothesentests. Die p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests zur Überprüfung der ersten Hypothese sind in Spalte „p NAFL/NASH“ aufgelistet. Die Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests zur Überprüfung der zweiten Hypothese befinden sich in den Spalten „p SoT zu EoT“ bzw. „p SoT zu EoF“. Ein signifikanter Unterschied zwischen SoT und EoT konnte für die NAFL-Subgruppe für die Parameter CLDQ, AST, ALT, Ferritin sowie den beiden von AST abhängigen Parametern FiB-4 und APRI, Leistung und Belastungsstufe festgestellt werden. Hervorzuheben ist hier der Parameter AST, welcher in diesem Zeitraum eine Reduktion um 16% ($p=0,02$) erfuhr. Zwischen SoT und EoF war dieser Unterschied nicht signifikant. Letzteres gilt auch für alle anderen genannten Parameter mit Ausnahme von CLDQ, der sowohl zwischen SoT und EoT (+10%, $p=0,012$) als auch als einziger untersuchter Parameter zwischen SoT und EoF (+13%, $p=0,008$) einen signifikanten Anstieg verzeichnet hat.

Tabelle 13: Ergebnisse der Hypothesentests

Parameter	Interventionszeitpunkt	NAFL (n=12)	NASH (n=29)	p NAFL / NASH	p SoT zu EoT		p SoT zu EoF	
					NAFL	NASH	NAFL	NASH
Körpergewicht [kg]	SoT	91,3 (79,9; 109,5)	95,2 (78,5; 106,6)	0,87	0,721	0,006	0,937	0,043
	EoT	88,6 (80,3; 107,5)	91,9 (77,1; 103,2)	0,724				
	EoF	88,2 (79,9; 107,4)	95,0 (75,1; 103,2)	0,724				
BMI [kg/m ²]	SoT	30,2 (27,9; 35,1)	31,8 (26,6; 33,7)	0,92	0,79	0,005	0,695	0,025
	EoT	30,2 (27,3; 35,5)	31,0 (26,4; 34,0)	0,72				
	EoF	30,3 (27,1; 33,9)	31,8 (26,6; 34,0)	0,85				
Taillenumfang [cm]	SoT	91,3 (79,9; 109,5)	110,3 (97,3; 115,3)	0,92	0,324	0,009	0,156	0,009
	EoT	103,3 (97,7; 117,3)	106,0 (9,4; 113,9)	08,3				
	EoF	103,3 (98,0; 111,5)	107,0 (93,5; 114,1)	0,97				
Körperfett [%]	SoT	23,7 (20,9; 34, 8)	28,2 (20,9; 34,5)	0,72	0,48	0,008	-	-
	EoT	25,0 (18,7; 33,3)	26,6 (20,0; 32,7)	0,92				
	EoF	-	-	-				
CLDQ	SoT	5,83 (5,48; 6,51)	5,78 (5,03; 6,35)	0,64	0,012	0,003	0,008	0,02
	EoT	6,41 (5,99; 6,55)	6,15 (5,43; 6,52)	0,24				
	EoF	6,60 (5,85; 6,85)	6,15 (5,41; 6,51)	0,13				
AST [U/l]	SoT	40 (32; 49)	43 (36; 63)	0,24	0,02	0,001	0,17	0,003
	EoT	33 (28; 36)	37 (31; 56)	0,13				
	EoF	36 (31; 37)	39 (29; 47)	0,51				
ALT [U/l]	SoT	66 (35; 94)	81 (59; 110)	0,23	0,14	0,007	0,72	0,001
	EoT	55 (42; 79)	60 (44; 82)	0,56				
	EoF	61 (41; 72)	51 (39; 73)	0,70				

Parameter	Interventionszeitpunkt	NAFL (n=12)	NASH (n=29)	p NAFL / NASH	p SoT zu EoT		p SoT zu EoF	
					NAFL	NASH	NAFL	NASH
γ-GT [U/l]	SoT	101 (52; 211)	66 (45; 135)	0,44	1,0	0,002	0,099	0,006
	EoT	125 (49; 227)	57 (40; 97)	0,11				
	EoF	136 (45; 172)	56 (41; 92)	0,13				
CRP [mg/l]	SoT	1,6 (1,0; 2,4)	2,6 (1,5; 5,2)	0,11	0,272	0,025	0,169	0,33
	EoT	1,1 (0,7; 3,3)	1,9 (1,4; 3,8)	0,11				
	EoF	1,0 (0,6; 2,3)	2,0 (1,6; 4,9)	0,04				
Ferritin [ng/ml]	SoT	196 (104; 298)	192 (113; 397)	0,72	0,041	≤0,001	0,071	0,058
	EoT	161 (72; 224)	148 (88; 274)	0,97				
	EoF	165 (86; 209)	110 (88; 256)	0,83				
M30 [U/l]	SoT	248,8 (152,0; 606,0)	401,4 (233,9; 590,0)	0,16	0,117	0,008	0,158	0,127
	EoT	256,2 (138,9; 412,9)	333,9 (186,8; 450,0)	0,3				
	EoF	188,4 (147,9; 297,3)	336,0 (205,4; 535,5)	0,07				
HbA1c [%]	SoT	5,4 (5,2; 5,7)	5,5 (5,4; 5,8)	0,13	0,93	0,2	0,13	0,526
	EoT	5,2 (5,1; 5,6)	5,5 (5,3; 5,7)	0,94				
	EoF	5,3 (5,2; 5,5)	5,6 (5,4; 5,8)	0,03				
Triglyceride [mg/dl]	SoT	121,5 (110,5; 169,0)	151,0 (95,0; 248,5)	0,52	0,48	0,226	0,906	0,27
	EoT	140,0 (92,0; 170,5)	125,0 (85,8; 226,3)	0,72				
	EoF	148,0 (91,5; 182,7)	142,0 (89,5; 204,5)	0,88				
Median stiffness (Fibroscan) [kPa]	SoT	5,4 (4,1; 7,4)	7,8 (5,7; 10,2)	0,05	0,36	0,045	0,21	0,04
	EoT	5,6 (4,3; 7,5)	6,5 (4,9; 7,9)	0,32				
	EoF	4,7 (4,2; 5,6)	5,9 (4,9; 7,9)	0,11				

Parameter	Interventionszeitpunkt	NAFL (n=12)	NASH (n=29)	p NAFL / NASH	p SoT zu EoT		p SoT zu EoF	
					NAFL	NASH	NAFL	NASH
Thrombozyten [10 ⁹ /l]	SoT	224 (213; 257)	242 (203; 287)	0,52	0,117	0,155	0,272	0,274
	EoT	238 (212; 265)	242 (210; 292)	0,60				
	EoF	234 (212; 265)	251 (206; 293)	0,62				
FLI	SoT	90,6 ((75,9; 96,3)	90,7 (78,6; 96,0)	0,81	0,638	0,004	0,583	0,008
	EoT	84,8 (70,4; 95,8)	87,8 (65,9; 94,2)	0,68				
	EoF	81,6 (70,2 (95,2)	86,6 (63,9; 94,6)	0,75				
FIB-4	SoT	1,0 (0,7; 1,3)	1,0 (0,6; 1,4)	0,75	0,012	0,041	0,099	0,206
	EoT	0,9 (0,7; 1,1)	0,9 (0,5; 1,3)	1,0				
	EoF	0,9 (0,7; 1,1)	0,9 (0,5; 1,3)	0,99				
APRI	SoT	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,8)	0,64	0,012	0,006	0,239	0,002
	EoT	0,4 (0,4; 0,5)	0,4 (0,3; 0,6)	0,4				
	EoF	0,4 (0,3; 0,5)	0,4 (0,3; 0,5)	0,77				
VO ₂ Ruhe [ml/min/kg]	SoT	3,9 (3,6; 4,3)	4,0 (3,6; 4,3)	0,77	0,969	0,028	-	-
	EoT	3,9 (3,5; 4,7)	4,3 (3,8; 5,1)	0,13				
	EoF	-	-	-				
VO ₂ max [ml/min/kg]	SoT	29,6 (26,5; 32,3)	26,4 (22,5; 30,8)	0,13	0,08	<0,001	-	-
	EoT	31,2 (25,2; 35,0)	30,0 (27,1; 33,2)	0,72				
	EoF	-	-	-				
Leistung [W]	SoT	137 (102; 191)	123 (106; 149)	0,29	0,002	≤0,001	-	-
	EoT	160 (111; 205)	134 (105; 162)	0,15				
	EoF	-	-	-				

Parameter	Interventionszeitpunkt	NAFL (n=12)	NASH (n=29)	p NAFL / NASH	p SoT zu EoT		p SoT zu EoF	
					NAFL	NASH	NAFL	NASH
Belastungsstufe	SoT	7 (6; 8)	6 (6; 8)	0,15	0,005	0,003	-	-
	EoT	7 (6; 9)	7 (6; 8)	0,16				
	EoF	-	-	-				
BORG	SoT	20 (18; 20)	19 (18; 20)	0,19	0,257	0,028	-	-
	EoT	19 (18; 20)	19 (17; 20)	0,24				
	EoF	-	-	-				

Mann-Whitney-U-Tests (p-Werte) zur Überprüfung der ersten Hypothese finden sich in Spalte „p NAFL/NASH“, Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests zur Überprüfung der zweiten Hypothese finden sich in den Spalten „p SoT zu EoT“ bzw. „p SoT zu EoF“, Start of Treatment (SoT), End of Treatment (EoT) sowie End of Follow-up (EoF), signifikante Veränderungen in der Tabelle sind fett gedruckt

Nach abgeschlossener Datenauswertung konnte zu keinem Zeitpunkt der HELP-Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den NAFL- und NASH-Patientenkollektiven hinsichtlich der Parameterverteilungen gefunden werden. Zwar zeigten die Parameter HbA1c ($p=0,03$) und CRP ($p=0,04$) eine signifikante Abweichung zum Zeitpunkt EoF, diese sind allerdings unter Vorbehalt mehrerer, extremer Ausreißer zu betrachten. Dieser Sachverhalt ist exemplarisch für HbA1c in Abbildung 3 dargestellt. Insgesamt konnte damit die Nullhypothese für die erste Fragestellung nicht verworfen werden.

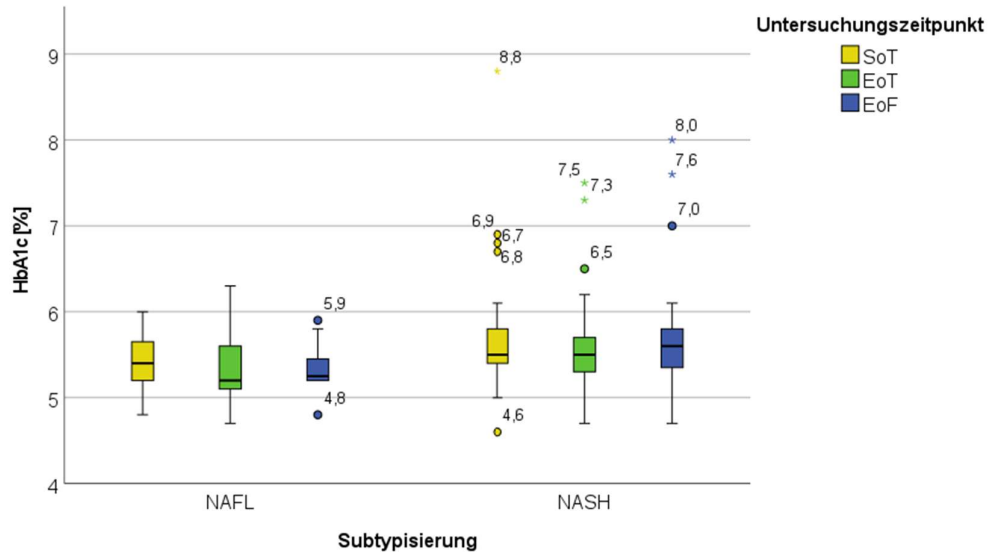


Abbildung 3: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests anhand Parameter HbA1c über die gesamte Studiendauer. Start of Treatment (SoT), End of Treatment (EoT) sowie End of Follow-up (EoF)

Für die NASH-Subgruppe zeigten sich hingegen signifikante Reduktionen von AST nach Sportintervention um -14% ($p=0,001$) und -9% ($p=0,003$) zwischen SoT zu EoT bzw. SoT zu EoF (Abbildung 4).

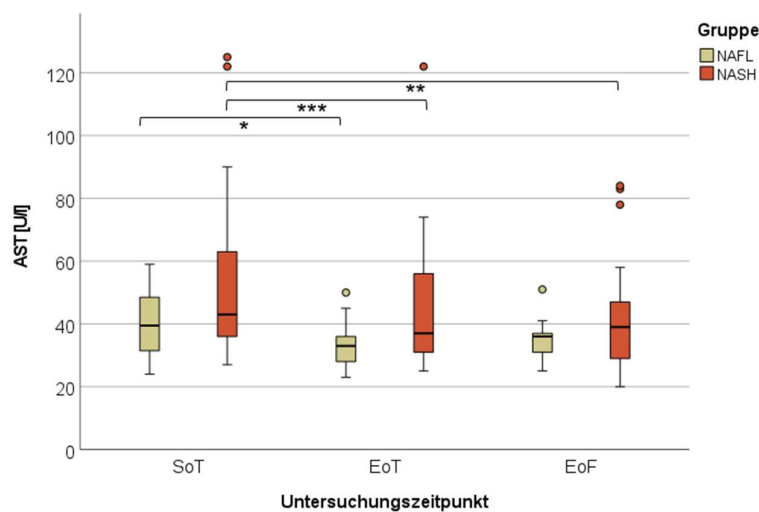


Abbildung 4: Veränderungen des Parameters AST über den Verlauf der Studie. Start of Treatment (SoT), End of Treatment (EoT) sowie End of Follow-Up (EoF). Referenzbereich 5-35 U/l. Signifikanzniveau: * $p<0,05$, ** $p<0,01$; *** $p\leq 0,001$

Insgesamt konnten für die NASH-Subgruppe signifikante Verbesserungen bei 17 der 23 untersuchten Parameter festgestellt werden (Körpergewicht, BMI, Taillenumfang, Körperfett, CLDQ, AST, ALT, γ -GT, CRP, Ferritin, M30, Median Stiffness, FLI, FIB-4, APRI, VO_{2Ruhe} , VO_{2max} , Leistung, erreichte Belastungsstufe, BORG). Im Folgenden werden exemplarisch einige weitere Parameter näher beleuchtet und visualisiert.

5.2.1 ALT

Von klinischer Bedeutung ist die Bestimmung der Transaminasen im Serum. Da ALT ein leberspezifisches Enzym ist, intrazellulär in großen Mengen in der Leber gespeichert und insbesondere bei vermehrtem Gewebeuntergang in das Blut sezerniert wird, kann deren Bestimmung zur Einschätzung möglicher Leberzellschädigungen Verwendung finden. Es zeigte sich keine signifikante Reduktion von ALT über den gesamten Studienzeitraum für die NAFL-Kohorte. Dagegen ergaben sich signifikante Verbesserungen für das NASH-Kollektiv zwischen den Zeitpunkten SoT zu EoT um -26% ($p=0,007$) als auch zwischen SoT zu EoF um -37% ($p=0,001$) (siehe Abbildung 5).

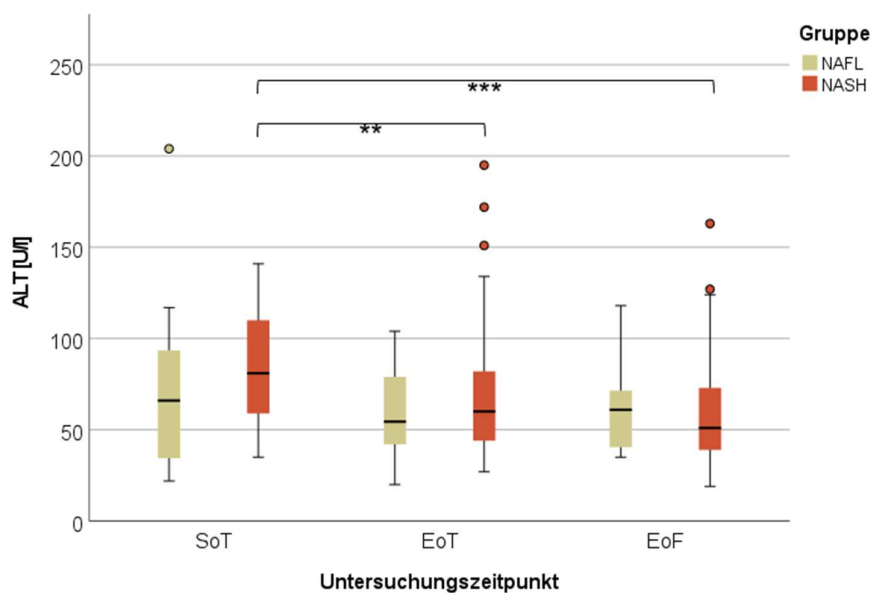


Abbildung 5: Veränderungen des Parameters ALT über den Verlauf der Studie. Start of Treatment (SoT), End of Treatment (EoT) sowie End of Follow-up (EoF). Referenzbereich <50 U/l. Signifikanzniveau: * $p<0,05$, ** $p<0,01$; *** $p\leq 0,001$

5.2.2 γ -GT

Erhöhte γ -GT-Spiegel können mit dem Auftreten einer NAFLD assoziiert sein. Auch kann eine Erhöhung als Risikofaktor für eine fortgeschrittene Fibrose bei NAFLD angesehen werden [107]. Im Rahmen der HELP-Studie ergaben sich zwischen den Zeitpunkten SoT zu EoT in der NASH-Subgruppe eine signifikante Reduktion der γ -GT um -13,6% ($p=0,002$) beziehungsweise zum Zeitpunkt SoT zu EoF um -15,6% ($p=0,006$). In der NAFL-Subgruppe zeigten sich über den Verlauf der Studie keine signifikanten Effekte (siehe Abbildung 6).

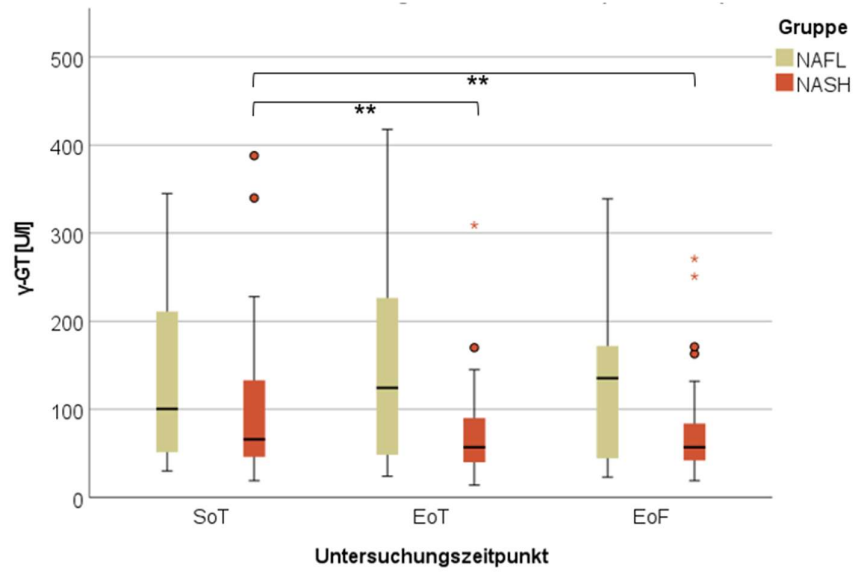


Abbildung 6: Veränderungen des Parameters γ -GT über den Verlauf der Studie. Start of Treatment (SoT), End of Treatment (EoT) sowie End of Follow-up (EoF). Referenzbereich 12-64U/l. Signifikanzniveau: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; *** $p \leq 0,001$

5.2.3 M30

M30 ist ein Cytokeratin-18 basierter Serummarker, der den apoptotischen Zelltod epithelialer Zellen widerspiegelt. Er gilt als wichtiger, sensitiver und unabhängiger prognostischer Parameter bei Patienten mit manifester Leberzellschädigung und erlaubt eine spezifische Unterscheidung zwischen einfacher, nicht-behandlungsbedürftiger Steatose und einer NASH. Das Ausmaß der Leberzellschädigung korreliert mit der Höhe des Parameters. In Abbildung 7 ist die Veränderung des Parameters M30 über den Verlauf der Studie aufgetragen. Man kann eine signifikante Veränderung von -17% ($p=0,008$) zwischen den Zeiträumen SoT zu EoT für das NASH-Kollektiv feststellen. Sowohl für das NAFL-Kollektiv als auch zwischen den Zeiträumen SoT zu EoF für das NASH-Kollektiv haben sich keine wesentlichen Veränderungen des Parameters gezeigt.

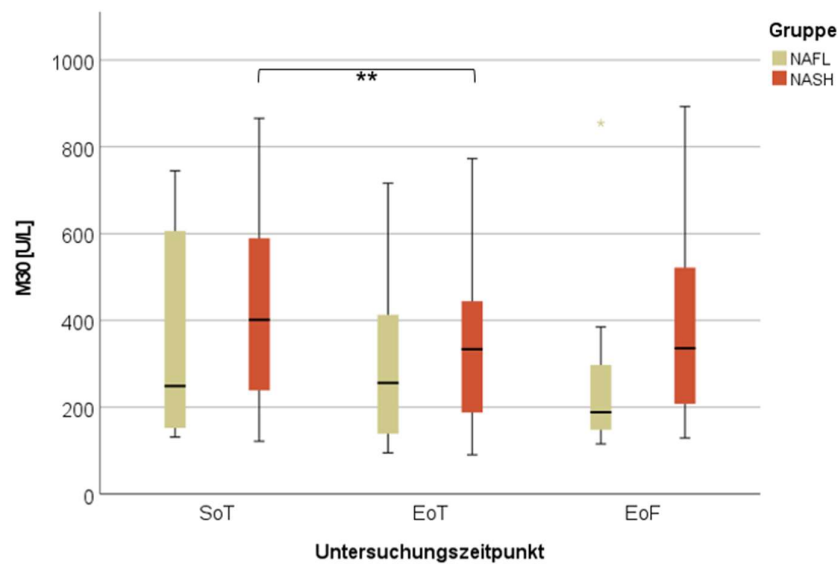


Abbildung 7: Veränderungen des Parameters M30 über den Verlauf der Studie. Start of Treatment (SoT), End of Treatment (EoT) sowie End of Follow-up (EoF). Referenzbereich laut Herstellerangaben TECOmedical Group ≤ 150 U/l. Signifikanzniveau: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; *** $p \leq 0,001$

5.2.4 CLDQ

Der CLDQ kann als valides Messinstrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Lebererkrankungen eingesetzt werden. Im Allgemeinen ist die HRQL bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung niedriger als in der Normalbevölkerung und gleicht der von Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen oder kongestiver Herzinsuffizienz [108].

Als einziger untersuchter Parameter der Studie ergaben sich für den CLDQ zu allen Zeitpunkten signifikante Verbesserungen in beiden Studienkollektiven. Diese sind folgend in Abbildung 8 illustriert. In der NAFL-Subgruppe ergaben sich Verbesserungen der Ergebnisse im CLDQ um +10% ($p=0,012$) zu EoT sowie um +13% ($p=0,008$) zu EoF. Auch in der NASH-Kohorte zeigte die Auswertung eine prozentuale Steigerung in der Gesamtwertung zum Zeitpunkt EoT ($p=0,003$) als auch zu EoF ($p=0,02$) um jeweils +6%.

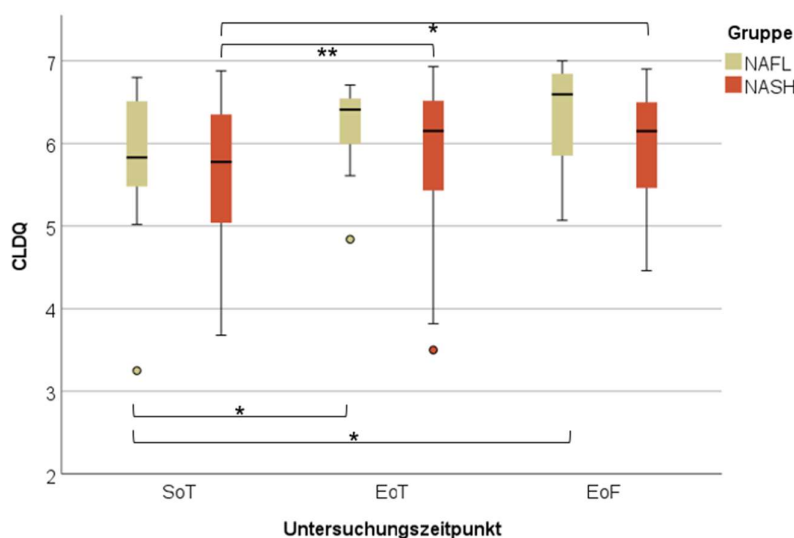


Abbildung 8: Veränderungen des CLDQ über den Verlauf der Studie. Start of Treatment (SoT), End of Treatment (EoT) sowie End of Follow-up (EoF). Signifikanzniveau: * $p<0,05$, ** $p<0,01$; *** $p\leq 0,001$

5.2.5 Körpergewicht

Ein erhöhtes Körpergewicht ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer NAFLD, wobei sowohl ein erhöhter BMI als auch das Vorliegen einer viszeralen Adipositas das Risiko für die Genese steigern können. In Abbildung 2 (Seite 37) sind die Veränderungen des Parameters Körpergewicht über den Verlauf der Studie jeweils für die NAFL- und NASH-Subgruppe graphisch dargestellt. Die NAFL-Subgruppe zeigt keine signifikanten Änderungen über den Verlauf der Studie. Hingegen liegen signifikante Verbesserungen bei der NASH-Subgruppe sowohl zwischen SoT und EoT ($p=0,006$) als auch zwischen SoT und EoF ($p=0,04$) vor.

5.2.6 Median stiffness

Mit Hilfe der transienten Elastographie lassen sich Rückschlüsse über das Ausmaß der Lebersteifigkeit treffen. Ist bereits eine Fibrosierung des Leberparenchyms bei NAFLD eingetreten, kann eine Erhöhung der Median stiffness gegenüber Patienten mit gesunder Leber auftreten. Sie hat im Rahmen des Leberscreenings bei Patienten mit Verdacht auf eine Steatosis hepatis eine entscheidende diagnostische Bedeutung. Insgesamt konnten 32 valide Messergebnisse zum Zeitpunkt SoT und EoF und 35 valide Messergebnisse zum Zeitpunkt EoT in der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

In Abbildung 9 ist die signifikante Abnahme der Median stiffness für das NASH-Patientenkollektiv sowohl nach Abschluss der Sportintervention (-15,7%, $p=0,045$) als auch zum Zeitpunkt SoT zu EoF (-23,8%, $p=0,04$) aufgetragen. Zwischen den Zeitpunkten SoT zu EoF ($p=0,21$) als auch zum Zeitpunkt SoT zu EoT ($p=0,36$) zeigten sich für das NAFL-Kollektiv keine signifikanten Effekte.

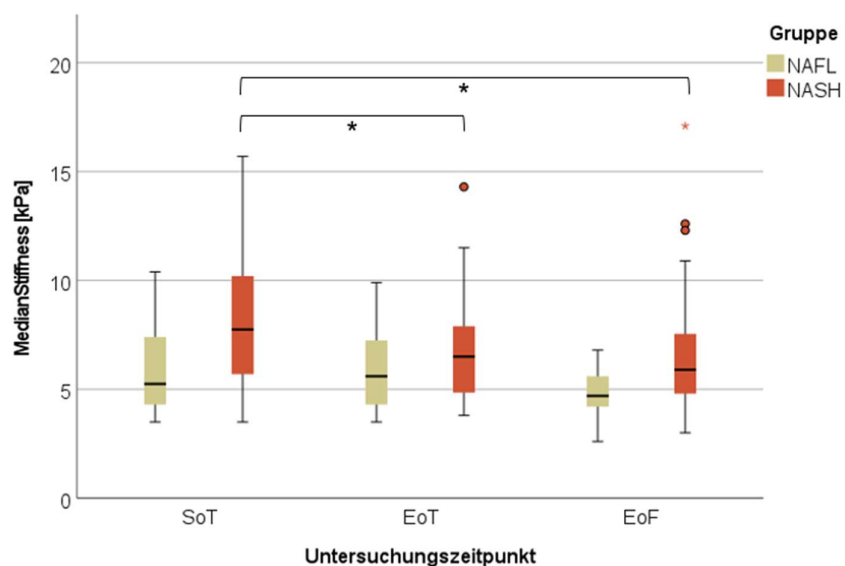


Abbildung 9: Veränderungen des Parameters Median Stiffness über den Verlauf der Studie. Start of Treatment (SoT), End of Treatment (EoT) sowie End of Follow-up (EoF). Referenzbereich 2,5-7,0 kPa. Signifikanzniveau: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p \leq 0,001$

5.2.7 VO_{2max}

Als primärer Endpunkt der HELP-Studie repräsentiert der Parameter VO_{2max} Prozesse im Körper, die an der Verwertung von Sauerstoff beteiligt sind. Er ist ein Gradmesser für die aerobe Fitness. Seine Höhe korreliert mit der maximal möglichen Ausdauerleistungsfähigkeit. Abbildung 10 zeigt die signifikante Steigerung des VO_{2max} um +14% ($p \leq 0,001$) nach Abschluss der Sportintervention (zwischen SoT und EoT) in der NASH-Subgruppe. Keine signifikanten Veränderungen resultierten hingegen in dem NAFL-Patientenkollektiv im Beobachtungszeitraum.

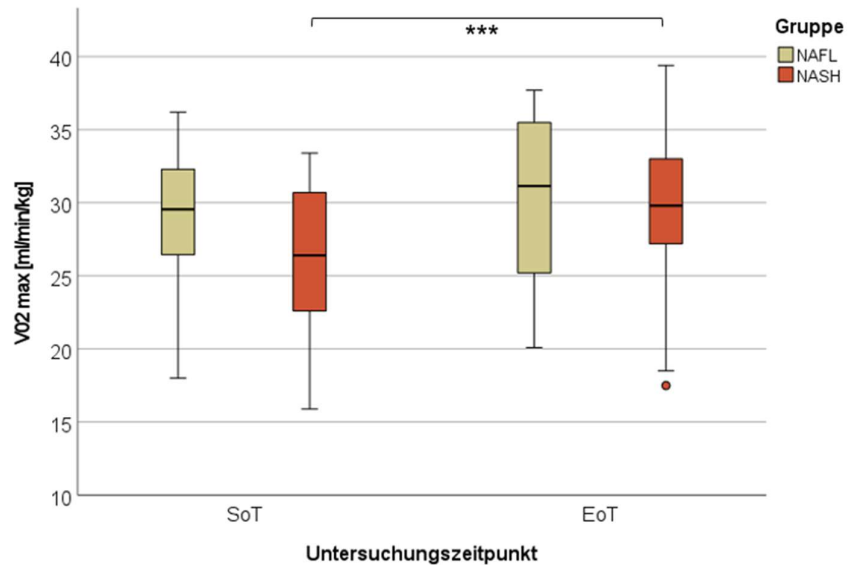


Abbildung 10: Veränderungen des Parameters VO_{2max} über den Verlauf der Studie. Start of Treatment (SoT) sowie End of Treatment (EoT). Signifikanzniveau: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Analoge Boxplots wurden für alle vorgestellten Parameter erstellt und werden in Abbildung 11 im Anhang dargestellt.

5.3 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Insgesamt zeigte die NASH-Subgruppe einen höheren Benefit durch die Intervention als die NAFL-Subgruppe bei der direkten Vorher-Nachher-Betrachtung der Parameter. Diese Resultate ergaben sich sowohl bei der Auswertung der erhobenen sportmedizinischen Parameter, in der laborchemischen Analyse, der Bestimmung der nicht-invasiven-Scoring-Systeme und physikalischer Marker zur Beurteilung der Leberelastizität und der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Außerdem zeigte sich, dass zum Zeitpunkt EoT unabhängig von der Subtypisierung, mehr Parameter signifikante Effekte erfuhren als zum Zeitpunkt EoF.

In der NAFL-Subgruppe konnten zum Zeitpunkt EoT sieben von insgesamt 23 ausgewerteten Markern signifikante Veränderungen präsentieren.

Sowohl aus der Analyse der laborchemischen Parameter AST und Ferritin als auch in der Auswertung des CLDQ und der beiden Fibrosescores und des FIB-4 resultierten signifikante Verbesserungen. Die Leistung und die erreichte Belastungsstufe als sportmedizinische Parameter erfuhren signifikante Zugewinne.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen signifikanten Ergebnissen dokumentieren die anthropometrische Merkmale Körpergewicht, Körperfett und Taillenumfang als auch der Median stiffness zum Zeitpunkt EoT für die NAFL-Subgruppe keine signifikanten Veränderungen. Gleiches gilt für die klinischen Parameter ALT, γ -GT, CRP, HbA1c, Thrombozyten, Triglyceride und M30 als auch für den FLI. Hinzu kommt, dass der primäre Endpunkt VO_{2max} zum Zeitpunkt EoT in der NAFL-Subgruppe keine signifikante Steigerung erfuhr. Korrespondierende Angaben konnten zu den sportmedizinischen Parametern VO_{2Ruhe} , BMI und BORG gemacht werden. Nach Abschluss der Studie zum Zeitpunkt EoF konnte mit Ausnahme des Parameters CLDQ keine signifikante Änderung der einzelnen Parameter für das NAFL-Patientenkollektiv festgestellt werden.

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse der NASH-Subgruppe. Insgesamt erfuhren zum Zeitpunkt EoT von 23 analysierten Parametern 20 eine signifikante Verbesserung. So konnte eine Reduktion des Körpergewichts, des Körperfettes, des Taillenumfangs und des BMI erreicht werden. Laborchemisch ergab sich ein Abfall der Transaminasen AST und ALT, der γ -GT und den Markern für Entzündung CRP und Ferritin. Der Apoptosebiomarker M30 erfuhr eine Reduktion. Hinzu kommt eine Reduktion der Median stiffness im Rahmen der Fibroscan-Messung, sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CLDQ) zwischen den Zeitpunkten SoT und EoT.

Hervorzuheben ist der primäre Endpunktparameter VO_{2max} , der einen signifikanten Anstieg (Abbildung 10) erfuhr. Außerdem konnten sich die durch die Sportmedizin erhobenen Parameter VO_{2Ruhe} , Leistung, erreichte Belastungsstufe und BORG signifikant verbessern. Der FLI und die beiden nicht-invasiven-Fibrose-Scores APRI und FIB-4 erfuhren auf gleicherweise eine signifikante Reduktion zum Zeitpunkt EoT. Keine signifikanten Effekte konnten bei den Parametern HbA1c, Thrombozyten und Triglyceride beobachtet werden.

Insgesamt flossen Daten von 17 Parametern zum Zeitpunkt SoT zu EoF in die statistische Analyse ein. Hiervon zeigten immer noch zehn Parameter signifikante Veränderungen im NASH-Patientenkollektiv. Analoge Ergebnisse ergaben sich für AST, ALT und γ -GT, diese reduzierten sich im Mittel um -12,4%, -37,0% und -15,6%. Das CRP und das Ferritin konnten zum Zeitpunkt EoF keine signifikanten Veränderungen mehr aufzeigen. Das zu EoT gesunkene Körpergewicht konnte auch zum Zeitpunkt EoF gehalten werden, der Taillenumfang reduzierte sich weiter. Sowohl der Median stiffness als auch der CLDQ und der

BMI zeigten signifikante Effekte. FLI als auch APRI zeigten eine signifikante Verbesserung zum Zeitpunkt EoF, welche der Parameter FIB-4 zu diesem Zeitpunkt nicht mehr nachweisen konnte. Die Marker HbA1c, Thrombozyten und Triglyceride blieben auch nach diesem Messintervall ohne signifikante Änderung. Die sportmedizinischen Parameter, insbesondere VO_{2max} als primärer Endpunkt wurden zum Abschluss der Studie nicht erhoben und in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Parameter im Verlauf der Studie mehrheitlich signifikante Veränderungen erfuhren. Somit ist die zweite Nullhypothese sowohl für das NAFL- als auch das NASH-Patientenkollektiv abzulehnen.

Aufgrund zahlreicher Angabe- und Ausfüllfehler ließ die IPAQ-Auswertung nach Studienabschluss keine validen Aussagen zu, sodass er bei der weiteren Analyse nicht mehr berücksichtigt wurde.

6 Diskussion

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung ist aktuell die häufigste chronische Lebererkrankung in der westlichen Welt. Durch die stetig zunehmende Prävalenz von Diabetes und Fettleibigkeit als Risikofaktoren der NAFLD wird angenommen, dass auch deren Prävalenz in den nächsten Jahren steigen wird. Auch wenn die Morphologie der NAFLD schon gut charakterisiert ist, weißt die Expertise über die Pathogenese immer noch einige Lücken auf. Aktuell gibt es keine in Deutschland zugelassene medikamentöse Therapie bei NAFLD sodass die Lifestylemodifikation mit Reduktion des Körpergewichtes noch immer die effektivste Behandlungsoption darstellt. Bereits Hashida et al. [87] postulierten, dass sowohl Aerobes- als auch Widerstandstraining die Lebersteatose um bis zu 20-30% verbessern können.

Zahlreiche Studien haben sich bis dato mit der Wirksamkeit von bewegungsbasierten Lifestyleinterventionen befasst [84] [78] [109]. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede in den Studiendesigns (verschiedene Modalitäten der Lebensstilintervention, das Fehlen standardisierter Endpunkte, verschiedene Phänotypen von NAFLD). Hinzu kommt, dass viele Studien nur eine relativ geringe Anzahl an Probanden eingeschlossen haben, was deren Aussagekraft mindert. Aktuell gibt es noch keine einheitlichen Empfehlungen über die Bewegungsform und Intensität für NAFLD-Patienten [110] [111]. Allgemeine Empfehlungen umfassen wöchentlich 150 Minuten akkumulierte Aerobic-Übungen mittlerer Intensität, begleitet von einem Kraft- und Ausdauertraining mindestens zwei- bis dreimal wöchentlich [10].

Die stetig zunehmende Studienanzahl, die sich mit den Auswirkungen körperlicher Aktivität auf NAFLD beschäftigen, unterstreicht das zunehmend wachsende medizinische, ökonomische und wissenschaftliche Interesse. Eine systematische Übersichtsarbeit [87] aus dem Jahr 2017 konnte 23 Studien (24 aerobe und sieben Widerstandstrainingsprotokolle) identifizieren, die sich isoliert mit den Auswirkungen von Bewegung auf die Lebersteatose bei Menschen befasst haben.

Bisherige veröffentlichte Studien umfassen meist kurze Interventionszeiträume von nur wenigen Wochen, sodass bis dato kaum Resultate aus längerfristig angelegten Studien vorliegen. Eine 2017 im *Diabetes, Obesity and Metabolism* veröffentlichte Fall-Kontroll-Studie [112] kam zu der Beobachtung, dass sich der intrahepatische Triglyceridgehalt, die abdominelle Fettleibigkeit und der Blutdruck durch eine 16-wöchige Sportintervention reduzieren lassen können. Die Trainingsintervention umfasste drei Einheiten Aerobic-Übungen pro Woche für jeweils 30 Minuten. Wurde das Training nicht fortgesetzt, gingen diese Effekte zwölf Monate nach Interventionsende verloren [113]. Die Studie legt somit nahe, dass sich durch kurze Trainingsinterventionen keine längerfristigen Erfolge erzielen lassen.

Im Genpolymorphismus findet sich eine weitere Variable, die Auswirkungen auf das körperliche Aktivitätsniveau bei NAFLD haben kann. Die Bedeutung des PNPLA3-Genpolymorphismus auf das Ansprechen von Lifestylemodifikationen bei NAFLD wurde in einer von Shen et al. publizierten Studie [114] untersucht. Zwar ist das homozygote GG-Allel PNPLA3rs738409 des PNPLA3-Gens mit der Entwicklung einer NAFLD assoziiert, zeigte aber ein günstigeres Ansprechen auf sportliche Aktivität als Träger der Genotypen mit homozygoten CC- oder heterozygoten CG-Allelvarianten. Eine andere Studie [115] konnte keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der PNPLA3-Genotypen (GG, GC und CC) zwischen den einzelnen Gruppen feststellen, sodass es unwahrscheinlich war, dass das Ansprechen von Bewegung- und Diätintervention durch die Genvarianten beeinflusst wurde. Somit sind Studien mit größeren Stichprobengrößen erforderlich, um die vorliegenden Ergebnisse zu bestätigen.

Den meisten Studien ist gemeinsam, dass sie nicht zwischen NAFL- und NASH-Patientenkollektiven unterschieden. Bisher liegen nur wenige isolierte Daten über die Auswirkungen körperlicher Aktivität bei NASH im Vergleich zu NAFL vor [116]. Auch der

Einfluss auf das inflammatorische Geschehen bei NASH wurde bisher durch keine Sportintervention belegt [16].

Die HELP-Studie ist die erste webbasierte-Pilotstudie, die den potentiellen Nutzen eines achtwöchigen, webbasierten Sportinterventionsprogramms mit wöchentlich an die individuelle Leistungsfähigkeit der Probanden angepasste Trainingspläne untersucht hat. Ziel war es zu überprüfen, ob das Ausmaß des Leberzellschadens Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit unabhängig von der Ernährungsweise hat. Als Marker für die Ausdauerleistungsfähigkeit und kardiorespiratorische Fitness wurde die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) repräsentativ als primärer Endpunkt der Studie ausgewählt. Im Rahmen der Dissertation, als Teilaspekt der Studie, wurden die Unterschiede in den Subklassen NAFL und NASH analysiert.

Die Ergebnisse der Dissertation zeigen, dass für die Subgruppe NASH eine signifikante Verbesserung des VO_{2max} und weiterer sportmedizinischer Marker nach Abschluss der Sportintervention beobachtet werden konnte. Die Analyse von metabolischen und inflammatorischen Markern, des Wohlbefindens und der Fibrosescores konnte an allen drei Zeitpunkten der Studie erfolgen und somit Daten für den Langzeiterfolg der Intervention liefern. Signifikante Verbesserungen zeigten sich in der Mehrzahl der analysierten Parameter jeweils nach Abschluss der Sportintervention (EoT) und zum Zeitpunkt End of Follow-up (EoF).

Für das NAFL-Kollektiv konnten signifikante Effekte einzelner Parameter nach Interventionsabschluss dokumentiert werden. Jedoch hat im direkten Vergleich die NAFL-Subgruppe durch die Intervention deutlich weniger profitiert und zum Zeitpunkt des Follow-Up lediglich für den Parameter CLDQ eine signifikante Veränderung erfahren.

Somit lassen sich die vorliegenden Studienergebnisse dahingegen interpretieren, dass das Ausmaß der Leberzellschädigung einen Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit und verschiedene Surrogatmarker hat. Festzustellen ist, dass Patienten mit einem fortgeschrittenen Leberzellschaden quantitativ bessere Studienergebnisse erreichten und ihre Fitness verbessern konnten als Probanden aus der NAFL-Kohorte.

6.1 Bedeutung von ausgewählten laborchemischen Parametern

Neben der Leberhistologie wurden Leberenzym Spiegel, Bio-Serummarker und Leber-Fibrose-Scores zur Beurteilung inflammatorischer und potentiell leberzellschädigender Prozesse und des Steatose-/Fibrosegrads bestimmt.

Laut der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [79] ist die Serum-ALT-Aktivität ein zuverlässiger und empfindlicher Marker für die Detektierung von Lebererkrankungen. Erhöhte ALT-Werte können mit dem Schweregrad der NAFLD korrelieren [45] [25], können aber auch innerhalb des Referenzbereiches liegen. Überdies konnten Chang et al. in einer prospektiven Kohortenstudie [117] belegen, dass die ALT-Konzentration von allen Leberenzymen stärker mit der Entwicklung einer NAFLD assoziiert ist als die AST- oder γ -GT-Konzentration. Diese Tatsache lässt sich mit der höheren Spezifität von ALT bei Leberzellschädigung erklären. Auch die AST spielt eine Rolle in der Diagnose der NAFLD. Im asiatisch-pazifischen Raum wird die AST als unabhängiger Marker für den Schweregrad der Leberfibrose angesehen, wenn sie mindestens doppelt so hoch ist wie der maximale Normwert [118]. Außerdem findet AST als Marker zur Berechnung verschiedener Scoring-Systeme (FIB-4, APRI, NFS) Verwendung.

Nach Abschluss der Sportintervention ergab sich für die NAFL-Subgruppe eine Reduktion von AST um -16,5% zum Zeitpunkt EoT ohne Effekte auf ALT und γ -GT. Für die NASH-Studiengruppe zeigte sich ein signifikanter Abfall der Transaminasen AST und ALT sowie der γ -GT nach Beendigung des Sportprogramms. Diese Veränderungen hielten auch zum Zeitpunkt des Follow-up an. Die beschriebenen Ergebnisse decken sich mit den Resultaten

der Meta-Analyse von Hejazi et al. [119], die in der gepoolten Analyse (Einschluss von 26 randomisierten und kontrollierten Studien mit insgesamt 1316 Studienteilnehmern) sowohl nach Aerobic-Training als auch nach Widerstandstraining eine Reduktion der Leberenzyme AST und ALT feststellten. Darüber hinaus zeigte sich, dass der BMI-Status einen Einfluss auf die Effektivität des Trainings haben kann. Bei übergewichtigen Studienteilnehmern kam es zu einer stärkeren Verringerung von AST, während adipöse Teilnehmer eine stärkere Reduktion der ALT-Spiegel aufwiesen. In der NAFL-Subgruppe der HELP-Studie waren 92% übergewichtig und 50% adipös (Adipositas Grad 1), hingegen ergab sich in der NASH-Subgruppe ein höherer Anteil an Studienteilnehmern mit einer Adipositas Grad 1 (59%). Dieser Umstand könnte auch in der HELP-Studie dazu geführt haben, dass sich in der NAFL-Kohorte, anders als in der NASH-Subgruppe (signifikanter Abfall von ALT, AST und γ -GT), nur signifikante Veränderungen für AST ergaben.

Die von Aida et al. publizierten Studienergebnisse [120] deuten darauf hin, dass die Bestimmung der Cytokeratin-18-Fragmentspiegel (M30) für die Unterscheidung zwischen NAFL und NASH nützlich sein kann. So zeigte sich in den Studienergebnissen eine Korrelation der Cytokeratin-18-Fragmentspiegel (M30) zu den Krankheitskomponenten Steatose, Entzündung und Ballonierung sowie dem NAS. Die stärkste Korrelation mit dem Cytokeratin-18-Fragmentspiegel (M30) ergab sich im Hinblick auf die Ballonierung, die histologisch eine gute Differenzierung zwischen NAFL und NASH erlaubt. Auch Brunt et al. [121] verweist auf den hohen Stellenwert der Ballonierung als wichtigstes histologisches Merkmal in der NASH-Diagnostik. Dagegen ergab sich keine signifikante Beziehung zwischen den Cytokeratin-18-Fragmentspiegeln (M30) beim Vergleich der Fibroestadien (F1-4). In der zitierten Studie wurde ein optimaler Cut-off-Wert für das Cytokeratin-18-Fragment (M30) für NAFL und NASH auf 230 U/l (NAS $2 \leq$) bzw. 270 U/l (NAS $5 \leq$) vorgeschlagen.

Die Mediane des NASH-Kollektivs in der HELP-Studie lagen zu allen Zeitpunkten der Datenerhebung oberhalb des empfohlenen Cut-offs (>270 U/l) und waren damit auch laborchemisch mit der Diagnose einer NASH zu vereinbaren. Für die NAFL-Gruppe zeigten sich deutlich niedrigere Cytokeratin-18-Fragmentspiegel (M30), die laborchemisch die Diagnose einer NAFL (NAS $2 \leq$) beziehungsweise grenzwertiger NASH (NAS 3 und 4) erlaubten.

Aufgrund erhöhter Entzündungsaktivität oder vermehrter Eisenspeicherung zeigen sich die Serumferritinspiegel bei NAFLD häufig erhöht [122]. Dahingegen wurden für die HELP-Studienteilnehmer bereits zu Studienbeginn im Median normwertige Serumferritinspiegel dokumentiert. Nach erfolgreich abgeschlossener Intervention ergaben sich repräsentativ für das Ausmaß der Inflammation für das NASH-Kollektiv signifikante Reduktionen des Ferritins und des CRP zum Zeitpunkt EoT. Hinzu konnte die Serumferritinkonzentration isoliert für das NAFL-Kollektiv zum Zeitpunkt EoT gesenkt werden. Im Gegensatz dazu präsentierte die Analyse zum Zeitpunkt EoF keine signifikante Modifikation aller Marker in beiden Subgruppen. Zu erklären sind die Beobachtungen mit dem Fehlen inflammatorischer Prozesse bei einfacher NAFL, die konsekutiv eine Verbesserung der Parameter unwahrscheinlicher macht.

Zu den am häufigsten evaluierten nicht-invasiven Tests zur Beurteilung der Leberfibrose zählt der APRI-Index, der 2003 von Wai et al. [123] eingeführt wurde und der FIB-4-Index. Zusammen mit dem FLI wurden die Indizes hinsichtlich potentiell signifikanter Effekte in der HELP-Studie untersucht. FIB-4 und APRI verbesserten sich nach acht-wöchiger Bewegungstherapie (EoT) signifikant in der NASH-Subgruppe. Für das NAFL-Patientenkollektiv ergaben sich signifikante Effekte für APRI ebenfalls zum Zeitpunkt EoT. In der NASH-Subgruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung des FLI sowohl zum Zeitpunkt EoT als auch zu EoF. O`Gorman et al. [124] konnten in einer Interventionsstudie nachweisen, dass ein zwölf-wöchiges Aerobic-Training histologische Kriterien (Reduktion von Fibrose und hepatozelluläre Ballonierung) bei NAFLD verbessern kann. Nach Abschluss der HELP-Studie wurde keine weitere Leberbiopsie durchgeführt wodurch eine histologische Abschlussbeurteilung fehlt. Die Verbesserung der nicht-invasiven Fibrosetests in beiden

Studienkollektiven als Reaktion auf das Trainingsprogramm deutet allerdings auf die Wirksamkeit sportlicher Aktivität bei Leberfibrose hin.

Keine bedeutenden Veränderungen ergaben sich für den FLI für das NAFL-Patientenkollektiv. Die Thrombozyten erfuhren unabhängig vom Patientenkollektiv keine signifikanten Änderungen über den gesamten Studienverlauf.

Insgesamt deuten die Ergebnisse der HELP-Studie darauf hin, dass die sportliche Intervention positive Effekte insbesondere auf NASH-Patienten haben kann und sowohl inflammatorische Prozesse als auch hepatozelluläre Schädigungsvorgänge verbessert. Dies spiegelt sich in der signifikanten Reduktion der Transaminasen, der Marker für hepatische Inflammation und der Fibrose- und Steatosescores in der NASH-Subgruppe wieder.

6.2 Bedeutung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Es gibt etliche Studien, die dem CLDQ-Fragebogen eine ausgezeichnete Zuverlässigkeit und Validität zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erwachsenen mit NASH bescheinigen [125] [116]. Eine von Yamamura et al. im *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2021 publizierte Studie [116] untersuchte den CLDQ-Fragebogen auf etwaige Unterschiede in der HRQL zwischen Patienten mit normaler bis leichter Leberfibrose (transiente Elastographie = TE < 7,7kPa) und signifikanter Leberfibrose (TE ≥ 7,7kPa). Sie kam zu dem Ergebnis, dass die Aktivitäts-Skala in der Leberfibrose-Gruppe signifikant niedriger war als in der Gruppe mit normaler bis leichter Leberfibrose. In den übrigen Bereichen zeigten sich keine signifikanten Korrelationen. Für das gesamte Studienkollektiv präsentierten sich im Bereich Müdigkeit die stärksten Abweichungen, weniger betroffen waren NAFLD-Patienten von abdominellen Symptomen und Sorgen. Insgesamt ergaben sich schon zu einem frühen Stadium der Erkrankung Beeinträchtigungen in allen Aktivitätsbereichen.

In der vorliegenden HELP-Studie konnte gezeigt werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in beiden Patientenkollektiven durch die Sportintervention signifikant verbessert werden konnte. Bestätigt werden diese Ergebnisse von der von Abdelbasset et. al. 2019 veröffentlichten Studie [126]. Die randomisiert kontrollierte Studie konnte nachweisen, dass es nach einem acht-wöchigen, hochintensiven Intervall-Aerobictraining zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kommt, falls der BMI sich in dem gleichen Zeitraum auch reduzierte. Insbesondere Studienteilnehmer mit bekanntem T2DM und adipösen Habitus zeigten signifikante Verbesserungen in allen Skalen des CLDQs. Ob die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusätzlich durch das „Setting“ und die persönliche Betreuung der Probanden durch das Studienteam mitbeeinflusst und gesteigert werden konnte, lässt sich abschließend nicht ausschließen. In zukünftigen Studien wäre es wünschenswert, diesen Aspekt mit zu berücksichtigen.

6.3 Bedeutung von BMI, Körpergewicht, Taillenumfang und Körperfett

Die Mehrheit der Studienteilnehmer wiesen eine Adipositas auf. Mit der Berechnung des BMI kann das Körpergewicht in Relation zu der Körpergröße schnell und einfach ermittelt werden. Limitiert wird die Aussagekraft der BMI-Grenzwerte durch die fehlende Berücksichtigung von Alter, körperlicher Aktivität und Geschlecht. Außerdem lässt der BMI keine Unterscheidung zwischen Muskelmasse und Fettgewebe noch zwischen der Fettverteilung zu. Fettgewebe im Gesäß- und Oberschenkelbereich bzw. subkutanes Fett hat nach aktueller Datenlage keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die mit Übergewicht oft einhergehenden Störungen des Glucosestoffwechsels, der Insulinsensitivität sowie auf Herz- und Kreislauferkrankungen. Gegenzug gilt für die Stammfettsucht (androide Adipositas), die mit einer überwiegend viszeralen Fettspeicherung vergesellschaftet ist und mit einem erhöhten

Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht. Im Studienkollektiv zeigten über 90% der Teilnehmer eine stammbetonte Adipositas.

Die aktuelle S2k-Leitlinie empfiehlt eine Gewichtsreduktion von mindestens 10%, um eine Regression von Fibrose und eine vollständige Rückbildung der NASH zu erreichen [16] [127]. Dieses Ziel wurde durch beide Patientenkollektive verfehlt. Zwar zeigten sich signifikante Reduktionen des Körpergewichtes, des Körperfettes, des Taillenumfangs und des BMI im NASH-Kollektiv, dennoch waren diese Effekte insbesondere des Körpergewichtes mit einem mittleren Gewichtsverlust von -3%, des Taillenumfangs und des BMI gering. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch verschiedene andere Studien [102], deren mittlerer Gewichtsverlust zwischen -1,5% bis -14% des anfänglich bemessenen Körpergewichtes lag [128] [85] [111].

Eine Gewichtsreduktion ist nur möglich, wenn dem Körper mittelfristig weniger Energie in Form von Nahrung und Getränken zugeführt wird, als er durch den Grundumsatz und körperliche Aktivität (=negative Energiebilanz) verbraucht. Somit ist neben der Bewegung die Ernährungsumstellung für eine erfolgreiche Gewichtsreduktion essentiell. Strebt man einen Gewichtsverlust von -5% des Gesamtkörpergewichtes und mehr an, sollten eine Bewegungs- und Ernährungsintervention kombiniert werden [85]. Mögliche Erklärungsversuche für die vorliegenden Studienergebnisse lassen sich damit begründen, dass durch das Training eine Reduktion des Körperfettanteils zu Gunsten einer Vermehrung der fettfreien Masse (insbesondere Muskelgewebe) erzielt werden konnte. Da Fettgewebe leichter als Muskelmasse ist, wird der Verlust von Fettgewebe kurzfristig durch das Gewicht der zusätzlich entwickelten Muskelmasse überkompensiert. Außerdem kann der relativ kurz gewählte Interventionszeitraum ebenso wie eine unzureichende negative Energiebilanz bei anfänglich niedrige Trainingsintensität zur Effektschmälerung beigetragen haben [110].

Insgesamt kamen mehrere Studien [113] [102] [85] übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass körperliche Aktivität unabhängig von der Gewichtsreduktion eine positive Wirkung auf den Leberfettgehalt hat. Die genauen Wirkmechanismen sind dabei noch nicht im Detail geklärt, es wird aber vermutet, dass körperliche Aktivität dazu beitragen kann, wichtige Enzyme des Glukose- und Fruktose-Abbaus sowie des mitochondrialen Pyruvatmetabolismus zu regulieren. Konsekutiv kann der Substratüberschuss für die mitochondriale Atmung und die Lipidsynthese verringert werden, wodurch weniger Fett in der Leber gespeichert werden kann.

6.4 Bedeutung der metabolischen Parameter

Die Konzentration des Glucosestoffwechselfparameters HbA1c änderte sich über den Studienverlauf in beiden Subgruppen nicht. Dieses Resultat bestätigt bisherige Ergebnisse vorrausgegangener Studien [9] [115] [109]. Auch für die Triglyceride ergaben sich keine signifikanten Veränderungen zum Studienende. Interessanterweise lagen die meisten der gemessenen Triglyceridkonzentrationen in der Studie zum Zeitpunkt SoT bereits annähernd im normalen Bereich. Dies könnte erklären, warum durch die Sportintervention keine signifikante Veränderung der TG-Konzentrationen erreicht werden konnte.

6.5 Bedeutung des FibroScan®

Die transiente Elastographie wurde entwickelt, um eine schnelle und nicht-invasive Quantifizierung der Leberfibrose vorzunehmen und kann eine Alternative zur invasiven Leberbiopsie darstellen. Eine Meta-Analyse von Hashemi et al. [129] bescheinigt der transienten Elastographie eine hohe Genauigkeit bei der Erkennung insbesondere bei höheren Fibrosegraden bei NAFLD. Die HELP-Studie implizierte Messungen der Lebersteifigkeit mittels

transienter Elastographie zu allen Beobachtungspunkten. Es ergaben sich zu allen Zeitpunkten für den Median stiffness normwertige (2,5-7,0 kPa) Mediane im NAFL-Kollektiv. Eine Änderung durch die Sportintervention ließ sich hier nicht feststellen. Der Median für das NASH-Kollektiv lag zu Beginn der Studie oberhalb des Cut-off ($\geq 7,0$ kPa) für eine signifikante Fibrose und reduzierte sich signifikant zum Zeitpunkt des Studienendes und sogar noch weiter bis zum Zeitpunkt des Follow-up. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine kleine indische Pilot-Studie [130], die nach sechs-monatiger Änderung des Lebensstils (Kombination aus mindestens dreimal wöchentlich moderater körperliche Aktivität für mindestens fünf Minuten und einer Diät Empfehlung mit einer Kalorienzufuhr von 25–30 kcal/kg/Tag) signifikante Verbesserung in der FibroScan®-Messung beobachtete.

Es gilt zu berücksichtigen, dass die diagnostische Genauigkeit des FibroScans® für die Diagnose einer signifikanten Fibrose bei normwalgewichtigen Patienten höher ist und mit zunehmendem Gewicht signifikant abnimmt. Grund hierfür ist am ehesten eine nur begrenzte Eindringtiefe des mechanischen Impulses durch die adipöse Hautschicht. Da sich das Studienkollektiv der HELP-Studie im überwiegenden Teil aus Probanden mit einem adipösen Habitus zusammensetzte, sollte die Validität der Messungen trotz erforderter Einhaltung der Successrate unter Vorbehalt betrachtet werden. Zudem zeigte sich, dass für einige Studienteilnehmer keine validen Scanergebnisse dokumentiert werden konnten, sodass entsprechende Datensätze für die Auswertung fehlten.

Unter Berücksichtigung der o.g. Einwände kann mit Einschränkungen davon ausgegangen werden, dass der FibroScan® eine geeignete Messmethode darstellt, um die Wirksamkeit körperlicher Aktivität auf die Elastizität des Leberparenchyms bei NAFLD zu überprüfen. Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass die Lebersteifigkeit bei NASH durch die spezifische Intervention signifikant reduziert werden kann.

6.6 Bedeutung von sportmedizinischen Parametern und Verbesserung der körperlichen Fitness

Zunehmende körperliche Inaktivität und sitzende Tätigkeiten sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiometabolischer Erkrankungen assoziiert. In einer Meta-Analyse [131] prospektiver Kohortenstudien aus dem Jahr 2011 war längeres Fernsehen (≥ 2 h Fernsehzeit pro Tag) mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und einer Erhöhung der Gesamtmortalität verbunden. In einer Querschnittsstudie aus Korea [132] zeigte sich eine Korrelation zwischen sitzender Tätigkeit und verminderter körperlicher Aktivität zur Prävalenz von NAFLD. Nach WHO-Empfehlungen [133] sollten gesunde Erwachsene mindestens 150-300 Minuten aerobe körperliche Aktivität mit mittlerer Intensität oder mindestens 75-150 Minuten aerobe körperliche Aktivität mit starker Intensität pro Woche ableisten. Alternativ wird eine gleichwertige Kombination aus moderater und kräftiger Aktivität empfohlen. Zu Beginn der HELP-Studie wurde für drei Sitzungen pro Woche ein Training mit moderater Intensität mit jeweils zwei Einheiten Ausdauertraining und einer Einheit Krafttraining absolviert [110]. Nach einer vier-wöchigen Eingewöhnungszeit wurde das Programm insofern modifiziert, dass für den restlichen Interventionszeitraum fünf Sitzungen pro Woche zu je drei Einheiten Ausdauertraining und zwei Einheiten Krafttraining durchgeführt wurden. Die individuelle Beurteilung von Schmerzen und Trainingsbelastung durch den Patienten wurde mittels der Borg-Skala dokumentiert.

Die sportmedizinische Datenerhebung erfolgte nur zu den Zeitpunkten SoT und EoT. Für die NAFL-Subgruppe konnten zum Zeitpunkt EoT keine signifikanten Verbesserungen für verschiedene Sportparameter, insbesondere für den VO_{2max} detektiert werden. Allerdings ließ sich sowohl die Leistung als auch die erreichte Belastungsstufe signifikant steigern. In der NASH-Subgruppe ergaben sich nach Abschluss der Sportintervention signifikante Veränderungen für sämtliche sportmedizinische Parameter wie VO_{2max} , VO_{2Ruhe} , Leistung, erreichte Belastungsstufe und BORG.

Wie auch in den zuvor analysierten Parametern scheint der Effekt sportlicher Intervention auf Patienten mit NASH bedeutsamer als bei Patienten mit einfacher Steatose. Erfreulicherweise zeigten sich sowohl positive Effekte auf die körperliche Leistungsfähigkeit (VO_{2max}), in der Körperzusammensetzung (Reduktion von Körperfetts) als auch in der subjektiven Wahrnehmung von Erschöpfung (BORG). Zu ähnlichen Schlüssen kamen auch verschiedene andere Studien [102] [113]. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer von Babu et al. [9] publizierten Metaanalyse, die keine signifikanten Veränderungen anthropometrischer Merkmale (Ganzkörperfettmasse, Körperfettanteil, magere Körpermasse, BMI und viszerales Fettgewebe) nach Trainingsintervention fand. In der Zunahme der Muskelkraft und der Verringerung von Entzündungen und oxidativem Stress sehen Babu et al. mögliche Erklärungen dieser Beobachtungen. Um den Effekt körperlicher Aktivität auf NAFLD weiter zu untersuchen, sind daher umfangreichere Studien erforderlich.

In Bezug auf die Art der durchgeführten Sportintervention zeigte die von Katsagoni et al. veröffentlichte Meta-Analyse [134], dass Ausdauertraining im Vergleich zu Widerstandsübungen keine überlegene Verbesserung von AST, ALT und der Reduzierung des intrahepatischen Triglyceridgehalts zeigt. Dagegen erwies sich ein kontinuierliches Trainingsprogramm mit mittlerem oder hohem Trainingsvolumen und hoher Intensität (HIT) als vorteilhafter gegenüber einem kontinuierlichen Training mit niedrigem bis moderatem Trainingsvolumen und moderater Trainingsintensität (MIT) beziehungsweise einem hochintensiven Intervalltraining (HIIT). Trotz der Überlegenheit hoher Trainingsvolumina und/oder hohen Trainingsintensitäten zeigte die Übersichtsarbeit, dass selbst Sparteinheiten mit geringer bis moderates Volumen und Intensität positive Effekte erzielen können. Diese Beobachtung konnte auch die HELP-Studie bestätigen.

6.7 Bedeutung von Lifestylemodifikation und webbasierten Trainingsprogrammen

Die langfristige Gewichtsreduktion mit Modifikation des Lebensstils ist mit einigen Herausforderungen vergesellschaftet und wird in der Praxis von nur ca. 10% der Patienten erreicht [16]. Fehlende Motivation zur Änderung von Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten hin zu einem gesünderen Lebensstil können bei NAFLD-Patienten einem Therapieerfolg im Wege stehen und diesen perspektivisch schmälern. Ursächlich ist oft der fehlende Leidensdruck vor allem bei asymptomatischen, milden Krankheitsstadien. Die Lifestylemodifikation umfasst die drei Komponenten Ernährungsumstellung, Förderung von körperlicher Aktivität und die kognitive Verhaltenstherapie. Auch die Implementierung eines „multidisziplinären Teams“ kann zur Verbesserung des Selbstmanagements bei NAFLD beitragen. Mittels Verhaltenstherapie können Techniken erlernt werden, die die Ess- und Aktivitätsgewohnheiten verändern [135]. Leider zeigt die Praxis, dass die Ressourcen, die notwendig sind, um die Compliance der Patienten zu verbessern, in den meisten hausärztlichen Praxen und hepatologischen Zentren nicht zur Verfügung stehen und zudem sehr kostenintensiv sind [136]. Ebenso kann die Teilnahme an strukturierten Lebensstilprogrammen durch berufliche und zeitliche Einschränkungen schwierig sein.

In der HELP-Studie wurden die Probanden durch eine internetbasierte Betreuungsplattform während der gesamten Studiendauer mitbetreut. Dies ermöglichte einen direkten Austausch der Teilnehmer mit dem sportmedizinischen Trainer und Studienarzt. Per Mail wurden den Studienteilnehmer wöchentlich einen an die Leistungsfähigkeit und den individuellen Bedürfnissen angepasster Trainingsplan zugesendet. Dies ermöglichte außerdem die Überprüfung der Einhaltung des Kraft- und Ausdauertrainings der Probanden durch den Studienarzt. Um die Motivation der Studienteilnehmer hochzuhalten und mögliche Frustrationen frühzeitig zu erkennen, wurde zu Beginn der Intervention ein geringes Trainingsvolumen mit niedriger Trainingsintensität gewählt. Aufgrund des webbasierten Trainingskonzeptes, welches es den Probanden ermöglichte, die Trainingseinheiten individuell in ihren Alltag zu integrieren, waren sie nicht gezwungen, ihren Lebensstil grundlegend zu

verändern. Ein Grund für die hohe Akzeptanz und Compliance der Studienteilnehmer gegenüber dem Studiendesign zeigt sich in der niedrigen Abbruchquote und kann durch das regelmäßige Feedback der Betreuer und das hohe Maß an Partizipation bei Entscheidungen erklärt werden [110].

Verschiedene Studien unterstreichen den Stellenwert von webbasierten, körperlichen Aktivitätsinterventionen [137]. Im direkten Vergleich sind die Kosten für die webbasierte Kommunikation sowohl zu printbasierten Interventionen als auch zu einer Face-to-Face-Beratung niedriger und sprechen zunehmend jüngere Altersgruppen an [110]. Außerdem konnte Mazzotti et al. in einer 2018 im *Journal of Hepatology* veröffentlichten Studie [138] zeigen, dass eine webbasierte, interaktive Intervention in Verbindung mit einem sechsmonatigen persönlichen Treffen einer standardmäßigen, gruppenbasierten Intervention nicht unterlegen war und beide zu einem ähnlichen Gewichtsverlust und einer ähnlichen Normalisierung der Leberenzyme führten.

Insgesamt können digitale Technologien im Gesundheitswesen (electronic Health =eHealth) dazu beitragen, langfristige Therapieziele zu erreichen. Insbesondere für Junge und vielbeschäftigte Patienten können eHealth-Programme kostengünstige und effektive Trainingsalternativen sein und werden im Rahmen der globalen Digitalisierung in Zukunft einen größeren Stellenwert in der Medizinversorgung einnehmen.

6.8 Vorteile der Studie

Aufgrund des webbasierten Interventionskonzeptes hatten die Probanden große individuelle Freiräume und die Möglichkeit, ihr Trainingsprogramm zeitlich flexibel in ihren Alltag zu integrieren. Diese „persönliche Freiheit“ ist sicherlich mit ein Grund für die niedrige Abbruchquote (ein Proband (2,3%) hat sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurückgezogen, zwei Teilnehmer (5%) nahmen an <70% der Trainingseinheiten teil und wurden als „Drop-out“ gewertet). Die niedrigen Drop-out-Quoten deuten auf die gute Compliance und Akzeptanz der Studienteilnehmer gegenüber dem Studiendesign hin und stehen konträr zu den Aussagen eines kürzlich veröffentlichten systemischen Reviews [139], dass bei ähnlichen Studienkonzepten von Abbrecherquoten zwischen 6% und 45% berichtete [110]. Erfreulicherweise setzten 63,7% der Studienteilnehmer das Trainingsprogramm nach Beendigung der Studie fort, was die gute Praktikabilität der Intervention und die hohe Motivation der Studienteilnehmer unterstreicht.

Ein weiterer Vorteil der Studie lag in der isolierten Betrachtung körperlicher Aktivität auf NAFLD. Weiter Einflussgrößen, wie beispielsweise der Einfluss der Ernährung, wurden nicht berücksichtigt und konnten damit als Störfaktor weitestgehend ausgeschlossen werden.

Eine der Stärken der Studie war das Einschlusskriterium Leberbiopsie, das nach wie vor den Goldstandard in der Diagnostik der NAFLD darstellt und in den letzten sechs Monaten vor Intervention durchgeführt wurde. Ermöglicht wurde hierdurch eine qualitativ hochwertige histopathologische Beurteilung des Steatose- und Fibrosegrads der einzelnen Studienteilnehmer.

6.9 Limitationen der Studie

Die Studie war nicht ohne Einschränkungen. Das Ziel der Studie war es, etwaige Auswirkung sportlicher Intervention auf NAFLD zu untersuchen. Auf die Analyse der Subgruppen NAFL und NASH und die Herausarbeitung möglicher Unterschiede war die Studie nicht ausgelegt. Dies zeigt sich in der nicht ausbalancierten Subgruppenverteilung mit deutlich mehr Patienten mit NASH. Zwei Probanden mussten noch vor Beginn der Intervention aufgrund von unbeherrschbaren Komorbiditäten aus der Studie ausgeschlossen werden und zwei Probanden absolvierten nicht das erforderliche Trainingspensum. Dies führte konsekutiv zu einer Reduktion der Stichprobenumfanges. Etlichen Ausschlusskriterien haben darüber hinaus dazu geführt, dass die Probandenzusammensetzung nicht dem typischen NAFLD-Kollektiv entspricht.

Die Studie entsprach einem einarmigen Studiendesign ohne Kontrollgruppe. Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse [140] von randomisierten kontrollierten Studien mit NASH konnte aufdecken, dass Patienten nach Placebothherapie signifikante histologische, radiologische und biochemische Effekte gezeigt haben. Somit können auch die in der HELP-Studie veröffentlichten Studienergebnisse einen Effekt suggeriert haben, der unter Umständen auch in einer Placebogruppe hätte auftreten können. Die Länge der Studie, obwohl vergleichbar mit früheren Trainingsstudien bei NAFLD, war möglicherweise nicht lang genug, um Verbesserungen von Surrogat Markern zu erfassen.

Da das Studiendesign keine weitere histopathologische Beurteilung nach Abschluss der Intervention vorsah und es ethisch schwierig zu rechtfertigen gewesen wäre, die Studienteilnehmer dem Risiko einer wiederholten Biopsie innerhalb eines kurzen Zeitraums auszusetzen, konnten keine durch invasive Methoden gewonnene Aussagen über mögliche histologische Veränderungen getroffen werden.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend hat die Auswertung der Daten gezeigt, dass regelmäßige körperliche Aktivität positive Effekte auf die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit NAFLD, insbesondere bei Patienten mit NASH, hat. Aufgrund der guten Compliance der Studienteilnehmer erscheint das Konzept eines webbasierten Trainingsprogramms eine wirksame Alternative zu herkömmlichen Sportprogrammen darzustellen.

Erfreulicherweise zeigten sich in beiden Studienkollektiven signifikante Verbesserungen in der Mehrzahl der analysierten Parameter. Es ergab sich eine wesentliche Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Darüber hinaus verbesserten sich viele Surrogat-Marker für die Lebersyntheseleistung, Inflammation und Lebersteifigkeit sowie anthropometrische Merkmale.

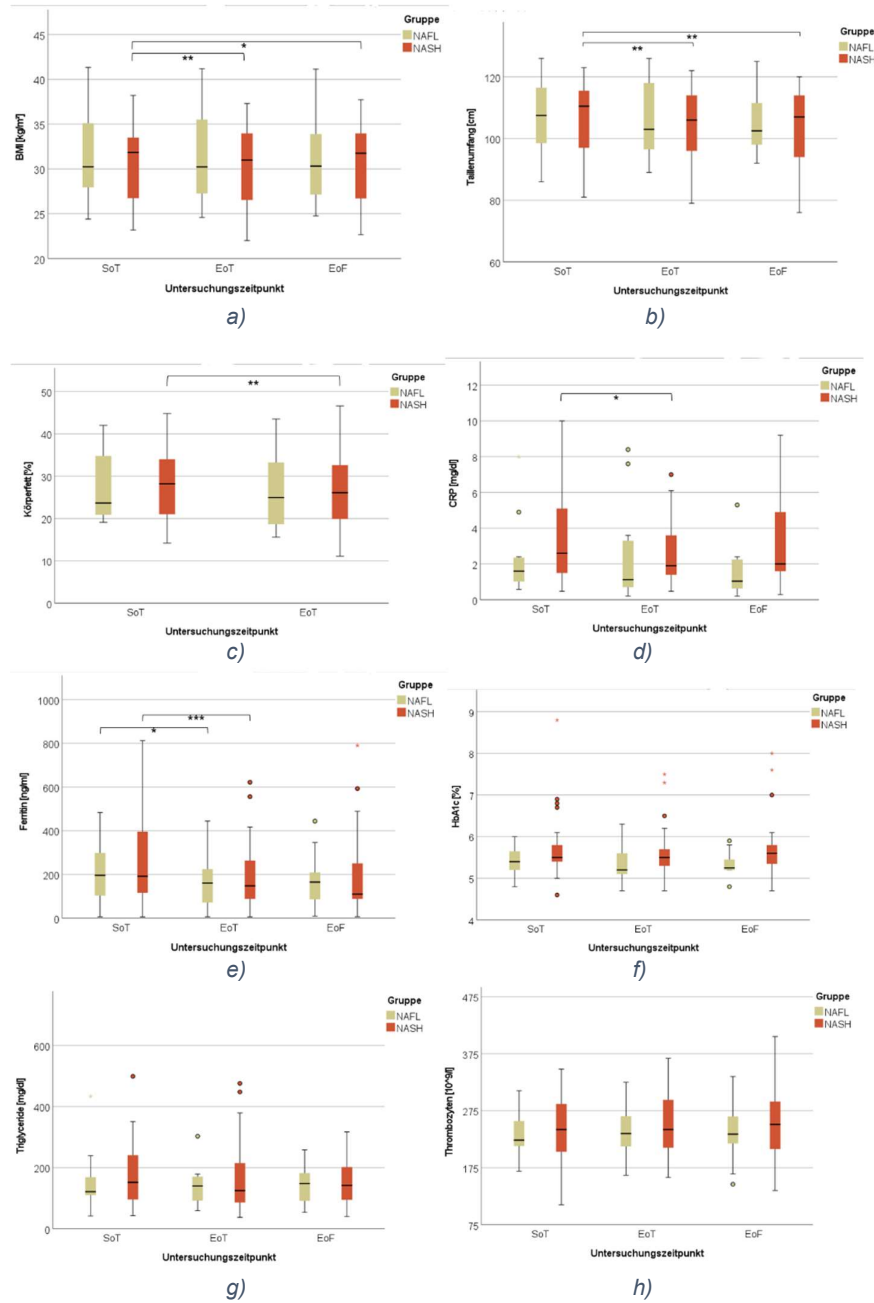
In der vorliegenden Dissertation konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit einer NASH von der Sportintervention profitieren. Im Vergleich zu dem NAFL-Kollektiv konnten in der NASH-Gruppe wesentlich mehr Parameter signifikante Verbesserungen über den Verlauf der Studie erfahren.

Trotz der niedrigen statistischen Power der Studie zeigen sich vielversprechende Erkenntnisse, die auch bereits in publizierten Studien bestätigt werden konnten [126] [115] [119]. Aktuell gibt es keine veröffentlichte Studie, die isoliert die Auswirkungen einer sportlichen Intervention auf NASH und fortgeschrittener Fibrose untersucht hat. Somit sind weiterer dedizierte, kontrollierte Studien mit ausreichender Stichprobengröße mit Patienten in fortgeschrittenen Stadien einer NAFLD erforderlich, um fundierte Schlussfolgerungen über die Auswirkung von körperlicher Leistungsfähigkeit auf NASH und Fibrose ziehen zu können.

Ferner könnte man für eine weitere Verifikation der Ergebnisse bezüglich des unterschiedlichen Outcomes von NAFL und NASH eine zusätzliche Studie aufsetzen. Diese könnte derart entworfen sein, dass eine vergleichbare Anzahl von Probanden für die NAFL- und NASH-Subgruppen eingeschlossen werden. Hinzu könnte die Teststärke durch eine größere Stichprobe vergrößert werden, dafür wäre die Rekrutierung einer größeren Probandenanzahl nötig. Um das Wissen über längerfristige Effekte einer sportlichen Intervention bei NAFLD zu erweitern, könnten Studien mit ähnlich entworfenem Profil über einen längeren Interventionszeitraum von wissenschaftlichem Interesse sein.

Dank des technologischen Fortschrittes könnten webbasierte Sportkonzepte in Zukunft dazu beitragen, Sportinterventionen einfacher in den Alltag zu integrieren. Die HELP-Studie konnte somit einen Beitrag dazu leisten, den Weg zu individualisierten Sportinterventionen durch den Gebrauch internetbasierter Medien zu ebnen.

8 Anhang



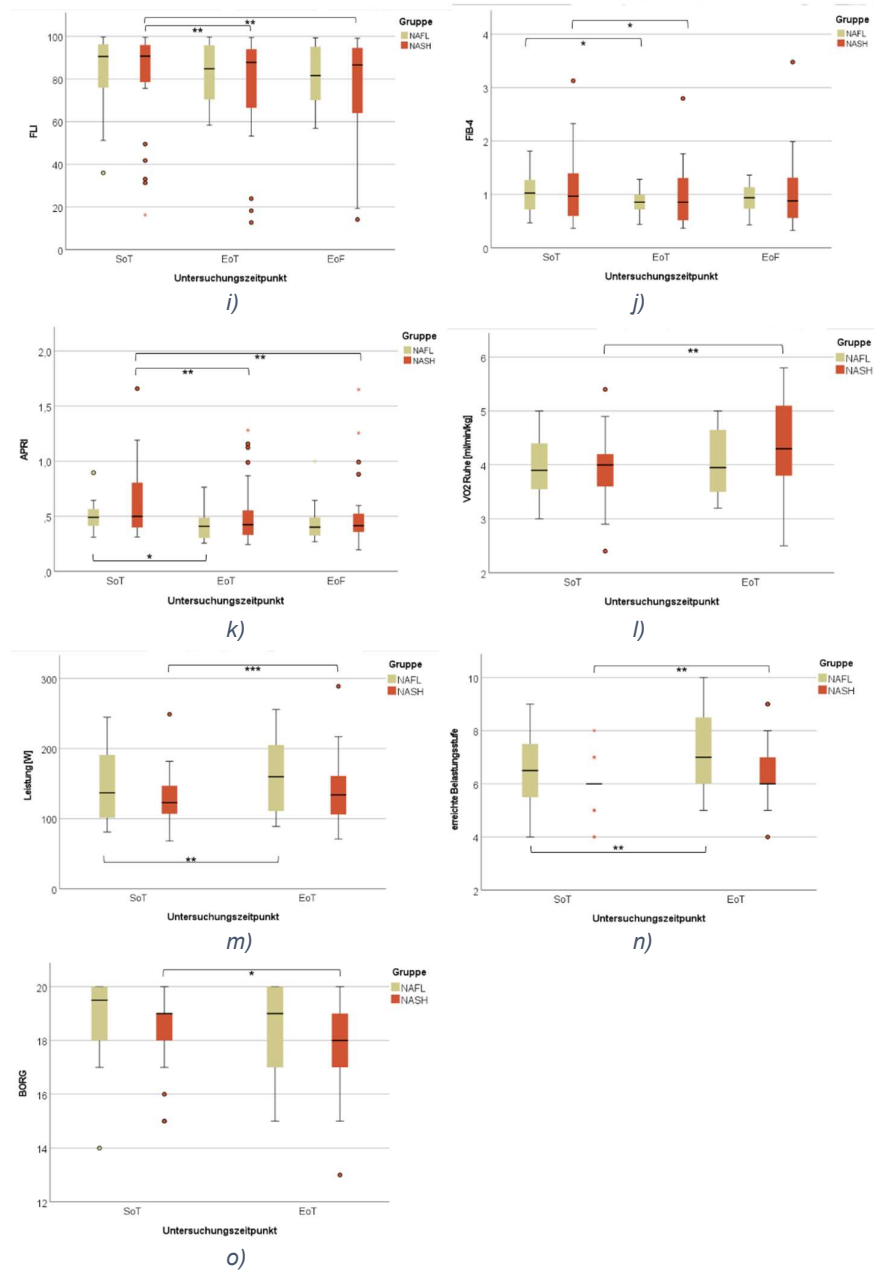


Abbildung 11: Veränderungen der Parameter a) BMI [kg/m²], b) Taillenumfang [cm], c) Körperfett [%], d) CRP [mg/dl], e) Ferritin [ng/ml], f) HbA1c [%], g) Triglyceride [mg/dl], h) Thrombozyten [10⁹/l], i) FLI, j) FIB-4, k) APRI, l) VO₂Ruhe [ml/min/kg], m) Leistung [W], n) Belastungsstufe und o) BORG über den Verlauf der Studie. Start of Treatment (SoT), End of Treatment (EoT) sowie End of Follow-up (EoF). Signifikanzniveau: * p<0,05, ** p<0,01; *** p≤0,001

9 Literaturverzeichnis

- [1] A. Bovolini, J. Garcia, M. Andrade und et al, „Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors,“ *International Journal of Sports Medicine*, Nr. 42(03), pp. 199-214, 2021.
- [2] R. Loomba, J. Lim, H. Patton und et al, „AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review,“ *Gastroenterology*, Bd. 158(6), pp. 1822-1830, 2020.
- [3] M. Benedict und X. Zhang, „Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review,“ *World Journal of Hepatology*, Nr. 9(16), pp. 715-732, 2017.
- [4] A. Schumacher und F. Tacke, „Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD),“ *Hepatitis and more - online*, Bd. 1, 2017.
- [5] J. Weiß, M. Rau und A. Geier, „Nichtalkoholische Fettlebererkrankung - Epidemiologie, Verlauf, Diagnostik und Therapie,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Bd. 111, pp. 447-52, 2014.
- [6] WHO- Weltgesundheitsorganisation, „<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>,“ 9 Juni 2021. [Online]. [Zugriff am 14 Oktober 2022].
- [7] Younossi und Z., „Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective,“ *J Hepatol.*, Bd. 70, Nr. 3, pp. 531-544, 2019.
- [8] S. Pouwels, N. Sakran, Y. Graham und et al, „Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss,“ *BMC endocrine disorder*, Bd. 22(1), pp. 10.1186/s12902-022-00980-1, 2022.
- [9] A. Babu, S. Csader, J. Lok und et al, „Positive Effects of Exercise Intervention without Weight Loss and Dietary Changes in NAFLD-Related Clinical Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis,“ *Nutrients*, Bd. 13(9), p. 3135, 2021.
- [10] M. Cigrovski-Berkovic, I. Bilic-Curcic, A. Mrzljak und et al, „NAFLD and Physical Exercise: Ready, Steady, Go!,“ *Frontiers in nutrition*, Bd. 8, Nr. 10.3389/fnut.2021.734859, 2021.
- [11] S. Mitra, D. A. A. Chowdhury und et al, „Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases,“ *Translational gastroenterology and hepatology*, Bd. 5(16), p. 10.21037/tgh.2019.09.08, 4 2020.
- [12] G. Parthasarathy und X. Revelo, „Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview,“ *Hepatology y Communication*, Nr. 4(4), pp. 478-492, 2020.
- [13] Y. Huber, D. Pfirmann, I. Gebhardt und et al, „Improvement of non-invasive markers of NAFLD from an individualised web-based exercise program,“ *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, Bd. 50, pp. 930-939, 2019.
- [14] J. Ludwig, T. Viggiano, D. McGill und et al, „Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease,“ *Mayo clinic proceedings*, Bd. 55(7), pp. 434-8, Juli 1980.
- [15] G. Millonig, „Alkoholische Hepatopathie,“ *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, Bd. 9(4), pp. 23-28, 2011.

- [16] E. Roeb, A. Canbay, J. Bojunga und et al, „Leitlinie der aktualisierten S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS),“ *AWMF online*, Nr. AWMF-Registernummer: 021 – 025, April 2022.
- [17] H. Boppidi und S. Daram, „Nonalcoholic fatty liver disease: hepatic manifestation of obesity and the metabolic syndrome,“ *Postgraduate medicine*, Bd. 120, Nr. 2, p. E01–E7, 2008.
- [18] Y. Rochlani, N. Venkata Pothineni, S. Kovelamudi und et al, „Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds,“ *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, Bd. 11(8), pp. 215-225, 2017.
- [19] Q. Ye, B. Zou, Y. Yeo und et al, „Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alkoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis,“ *The Lancet. Gastroenterology and Hepatology*, Bd. 5(8), pp. 739-752, 2020.
- [20] S. Young, R. Tariq, J. Provenza und et al, „Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis,“ *Hepatology Communications*, Bd. 4(7), pp. 953-972, 2020.
- [21] L. Pimpin, H. Cortez-Pinto, F. Negro und et al, „Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies,“ *Journal of Hepatology*, Bd. 69(3), pp. 718-735, 2018.
- [22] S. Chitturi, V. Wong, W. Chan und et al, „The Asia-Pacific Working Party on Non-alkoholic Fatty Liver Disease Guidelines 2017-Part 2: Management and special groups,“ *Zeitschrift für Gastroenterologie und Hepatologie (Richtlinien der Fachgesellschaft)*, p. 86–98, Januar 2018.
- [23] Y. Huber, C. Labenz, M. Michel und et al, „Tumorinzidenz bei Patienten mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung,“ *Deutsches Ärzteblatt International*, Bd. 117(43), pp. 719-724, 2020.
- [24] S. Zeusem und et al, *Deutsches NAFLD-Register, Hannover*, 2009.
- [25] Z. Younossi, A. Koenig, D. Abdelatif und et al, „Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes,“ *Hepatology*, Bd. 64(1), pp. 73-84, 2016.
- [26] OECD, „Obesity Update 2017,“ 2017.
- [27] M. Dharmalingam und P. Yamasandhi, „Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus,“ *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, Bd. 22(3), p. 421–428, 2018.
- [28] G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani und et al, „Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients,“ *Diabetes care*, Nr. 30(5), pp. 1212-8, 2007.
- [29] A. Tannapfel, H. Denk, H. Dienes und et al, „Histopathologische Diagnose der nichtalkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung,“ *Der Pathologe*, Bd. 31, pp. 225-237, 2010.
- [30] C. Estes, Q. Anstee, M. Arias-Loste und a. et, „Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030,“ *Journal of Hepatology*, Bd. 69, Nr. 4, pp. 896-904, 2018.

- [31] P. Hofmann, P. Buggisch, L. Schubert und a. et, „The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care,“ *JHEP*, p. 100168, 2020.
- [32] P. Dulai, S. Singh, J. Patel und et al, „Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis,“ *Hepatology*, Bd. 65(5), pp. 1557-1565, 2017.
- [33] Q. M. Anstee, H. L. Reeves, E. Kotsiliti und et al, „From NASH to HCC: current concepts and future challenges,“ *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, Bd. 16(7), p. 411–428, 2019.
- [34] B. Kennedy, S. Berger, A. Brunet und et al, „Geroscience: linking aging to chronic disease,“ *Cell*, pp. 709-13, 2014.
- [35] P. Jen-Jung und M. Fallon, „Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease,“ *World Journal of Hepatology*, p. 274–283, 6(5) Mai 2014.
- [36] E. Suomela, O. M. N. Pitkänen und et al, „Childhood predictors of adult fatty liver. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study,“ *Journal of Hepatology*, Bd. 65(4), pp. 784-790, 2016.
- [37] H. Müller und R. Meier, „Zur Genetik der nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen,“ *Swiss Medical Forum*, Bd. 18(12), pp. 271-276, 2018.
- [38] T. Guo, Z. Dai, K. You und et al, „S-adenosylmethionine upregulates the angiotensin receptor-binding protein ATRAP via the methylation of HuR in NAFLD,“ *Cell Death & Disease*, Bd. 12(4), Nr. 10.1038/s41419-021-03591-1, 2021.
- [39] J. Schattenberg und B. Straub, „Differenzialdiagnosen der Fettlebererkrankung,“ *Der Gastroenterologe*, Bd. 15, pp. 88-95, 2020.
- [40] N. Abul-Husn, X. Cheng, A. Hung Li und et al, „A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease,“ *New England Journal of Medicine*, Bd. 378, pp. 1096-1106, 2018.
- [41] S. Cairns und T. Peters, „Micromethods for quantitative lipid analysis of human liver needle biopsy specimens,“ *Clinica Chimica Acta*, Bd. 127(3), pp. 373-382, 1983.
- [42] A. Tannapfel und et al, „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pathologie,“ *AWMF online Nr. 035/004*, 2009.
- [43] P. Bedossa, C. Poitou, N. Veyrie und et al, „Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients,“ *Hepatology*, Bd. 56(5), pp. 1751-1759, 2012.
- [44] D. Kleiner, M. Brunt, M. Natta und et al, „Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease,“ *Hepatology*, pp. 1313-21, 2005.
- [45] W. Kim, S. Flamm, A. Di Bisceglie und et al, „Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease,“ *Hepatology*, Bd. 47(4), pp. 1363-70, 2008.
- [46] M. Botros und K. Sikaris, „The de ritis ratio: the test of time,“ *The Clinical Biochemist. Review*, Bd. 34(3), pp. 117-30, 2014.
- [47] S. Du, L. Lu, G. N. und e. al, „Association of serum ferritin with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis,“ *Lipids in Health and Disease*, Bd. 16(1), p. 228, 2017.

- [48] P. Mofrad, M. Contos, M. Haque und et al, „Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values,“ *Hepatology*, Bd. 37(6), p. 1286–1292, 2003.
- [49] A. Berzigotti, J. Boursier, L. Castera und et al, „EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update,“ *Journal of Hepatology*, Bd. 75(3), pp. 659-689, 2021.
- [50] R. Stauber, „Noninvasive Diagnostics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD),“ *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, Bd. 17, pp. 75-81, 2019.
- [51] A. Veltri, I. Bargellini, L. Giorgi und et al, „Guidelines on percutaneous needle biopsy (PNB),“ *Cardiovascular an interventional radiology*, Bd. 40(10), p. 1501–1513, 2017.
- [52] A. Nour-Eldin, M. Nour-Eldin, T. Ahmed Emam und et al, „Pneumothorax complicating coaxial and non-coaxial CT-guided lung biopsy: Comparative analysis of determining risk factors and management of pneumothorax in a retrospective review of 650 patients,“ *Herz-Kreislauf- und interventionelle Radiologie*, Bd. 39(2), p. 261–270, 2016.
- [53] N. Handke, C. Pieper, U. Attenberger und et al, „Komplikationen nach Leberbiopsien: Suspension mit Gelatine reduziert Blutungsrisiko,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Bd. 119(11), pp. 18-21, 2022.
- [54] U. Denzer, „Minilaparoskopie besser als Leberbiopsie,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Bd. 104(23), p. 1672, 2007.
- [55] R. Hernaez, M. Lazo, S. Bonekamp und et al, „Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis,“ *Hepatology*, Bd. 54(3), pp. 1082-1090, 2011.
- [56] M. Kromrey, T. Ittermann, M. Berning und et al, „Accuracy of ultrasonography in the assessment of liver fat compared with MRI,“ *Clinical Radiology*, Bd. 74(7), pp. 539-546, 2019.
- [57] U. Iqbal, B. Perumpail, D. Akhtar und et al, „The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease,“ *medicines*, Bd. 6(1), Nr. 10.3390/medicines6010041, 2019.
- [58] K. Imajo, T. Kessoku, Y. Honda und et al, „Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography,“ *Gastroenterology*, Bd. 150(3), pp. 626-637, 2016.
- [59] N. Stefan, „Neues zur nichtalkoholischen Steatohepatitis,“ *Der Internist*, Bd. 2, p. 128–132, 2019.
- [60] A. Loeza-del-Castillo, F. Paz-Pineda, E. Oviedo-Cárdenas und et al, „AST-zu-Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) zur nichtinvasiven Beurteilung der Leberfibrose,“ *Annalen der Hepatology*, Bd. 7(4), pp. 350-357, 2008.
- [61] Filozof, S. Jones und B. Goldstein, „Liver Fibrosis as Assessing by the FIB-4 Index in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM),“ *Diabetes*, Bd. 67(1), pp. doi: 10.2337/db18-1570, 2018.

- [62] P. Angulo, J. Hui, G. Marchesini und et al, „The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD,“ *Hepatology*, Bd. 45(4), pp. 846-854, 2007.
- [63] D. Müller, „Labordiagnostik der Leberfibrose bei Fettlebererkrankung,“ MVZ Labor Ravensburg GbR, 2019.
- [64] W. Rosenberg, M. Voelker, R. Thiel und et al, „Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study,“ *Gastroenterology*, Bd. 127, p. 1704–1713, 2004.
- [65] J. Ampuero, R. Pais, R. Aller und et al, „Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System-A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis,“ *Clinical gastroenterology and hepatology*, Bd. 18(1), pp. 216-225, 2020.
- [66] P. Newsome, R. Cramb, S. Davison und et al, „Guidelines on the management of abnormal liver blood tests,“ *Gut*, Bd. 67(1), p. 6–19, 2018.
- [67] Engels und Raif, „M30-Apoptose-Biomarker: CK18F "Leber-Check" Diagnostik der NASH,“ *INFO- Deutscher Akkreditierungsrat - MVZ Clotten*.
- [68] A. Feldstein, A. Wieckowska, A. Lopez und et al, „Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study,“ *Hepatology*, Bd. 50(4), pp. 1072-1078, 2009.
- [69] A. Feldstein, N. Alkhouri, R. De Vito und et al, „Serum cytokeratin-18 fragment levels are useful biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis in children,“ *Journal of Gastroenterology*, Bd. 108(9), pp. 1526-1531, 2013.
- [70] K. Cusi, Z. Chang, S. Harrison und et al, „Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease,“ *Journal of Hepatology*, Bd. 60(1), pp. 167-174, 2014.
- [71] G. Baselli, P. Dongiovanni, R. Rametta und et al, „Liver transcriptomics highlights interleukin-32 as novel NAFLD-related cytokine and candidate biomarker,“ *GUT*, Bd. 69(10), p. 1855–1866, 2020.
- [72] S. Moebus, J. Hanisch, P. Bramlage und et al, „Regional Differences in the Prevalence of the Metabolic Syndrome in Primary Care Practices in Germany,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Bd. 105(12), pp. 207-13, 2008.
- [73] P. Talwalkar, C. Sreenivas, G. A. und et al, „Journey in guidelines for lipid management: From adult treatment panel (ATP)-I to ATP-III and what to expect in ATP-IV,“ *Indian Journal of endocrinology and metabolism*, Bd. 17(4), p. 628–635, 2013.
- [74] H. Kluge und et al, „New WHO report: Europe can reverse its obesity “epidemic”,“ World Health Organization 2022, Kopenhagen, 2022.
- [75] H. Dancygier, „Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen,“ *Arzneimitteltherapie*, Bd. 22, p. 115–22, 2009.
- [76] J. Rassow und K. Hauser, *Duale Reihe - Biochemie; 3. Auflage*, Stuttgart: Thieme, 2012.
- [77] H. Dancygier, „Pathogenese und Therapie der nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen: Von der Fettleber zur Zirrhose,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Bd. 103(19), p. 1301–7, 2006.

- [78] C. Thoma, C. Tag, M. Trenell und et al, „Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review,“ *Journal of Hepatology*, Bd. 56(1), pp. 255-66, 2012.
- [79] N. Chalasani, Z. Younossi, J. Lavine und et al, „The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases,“ *Hepatology*, Bd. 67(1), pp. 328-357, 2018.
- [80] M. Romero-Gómez, S. Zelber-Sagi, M. Trenell und et al, „Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise,“ *Journal of Hepatology*, Bd. 67(4), pp. 829-846, 2017.
- [81] Z. Younossi, K. Corey, J. Lim und et al, „Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver disease,“ *Gastroenterology*, Bd. 160(3), pp. 912-918, 2021.
- [82] J. Molloy, C. Calcagno, C. Williams und et al, „Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis,“ *Hepatology*, Bd. 55(2), pp. 429-436, 2012.
- [83] J. Godos, A. Micek, M. Marranzano und et al, „Coffee Consumption and Risk of Biliary Tract Cancers and Liver Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies,“ *Nutrients*, Bd. 9(9), p. 10.3390/nu9090950, 2017.
- [84] L. Orzi, K. Gariani, G. Oldani und et al, „Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver,“ *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Bd. 14(10), pp. 1398-1411, 2016.
- [85] S. Keating, D. Hackett, J. George und et al, „Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis,“ *Journal of Hepatology*, Bd. 57(1), pp. 157-166, 2012.
- [86] S. Parry und L. Hodson, „Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of Lifestyle Interventions, a Narrative Review,“ *Advanced Therapie*, Bd. 37(4), pp. 1381-1406, 2020.
- [87] R. Hashida, T. Kawaguchi, M. Bekki und et al, „Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review,“ *Journal of Hepatology*, Bd. 66(1), pp. 142-152, 2017.
- [88] C. Garber, B. Blissmer, M. Deschenes und et al, „Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults,“ *Medicine & Science in Sports & Exercise*, Bd. 43(7), pp. 1334-1359, 2011.
- [89] S. Keating und L. Adams, „Exercise in NAFLD: Just do it,“ *Journal of Hepatology*, Bd. 65(4), p. 791–797, 2016.
- [90] P. Axley, S. Kodali, Y. Kuo und et al, „Text messaging approach improves weight loss in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized study,“ *Liver international*, Bd. 38(5), pp. 924-931, 2018.
- [91] B. Neuschwander-Tetri, R. Loomba, A. Sanyal und et al, „Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial,“ *The Lancet*, Bd. 385(9972), pp. 956-965, 2015.

- [92] Z. Younossi, V. Ratziu, R. Loomba und et al, „Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial,“ *The Lancet*, Bd. 394(10215), pp. 2184-2196, 2019.
- [93] A. Sanyal, N. Chalasani, K. Kowdley und et al, „Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis,“ *The New England Journal of Medicine*, Bd. 362(18), pp. 1675-1685, 2010.
- [94] M. Kiyici, M. Gulten, S. Gurel und et al, „Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis,“ *Canadian Journal of gastroenterology*, Bd. 17(12), pp. 713-718, 2004.
- [95] K. Lindor, K. Kowdley, E. Heathcote und et al, „Ursodeoxycholic Acid for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a randomized Trial,“ *Hepatology*, Bd. 39(3), pp. 770-8, 2004.
- [96] M. J. Armstrong, P. Gaunt, G. P. Aithal und et al, „Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study,“ *The Lancet*, Bd. 387(10019), pp. 679-690, 2016.
- [97] E. Roeb, „Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und alkoholische Steatohepatitis (ASH),“ *Drug Research*, Bd. 71(1), p. 16–18, 2021.
- [98] H. Tilg, „Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) – von der Pathophysiologie zur innovativen Therapie,“ *Arzneimittelforschung- Drug Research*, Bd. 60(11), pp. 713-714, 2010.
- [99] O. Lyros, R. Sucher, A. Dietrich und et al, „Besserung der NAFLD nach bariatrischen/metabolischen Eingriffen,“ *eRef*, Bd. 11(1), pp. 18-27, 2017.
- [100] DGAV, DDG, DGEM, DGE-BV und et al, „S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen - Version 2.3,“ Nr. AWMF-Register Nr. 088-001 ed, 2018.
- [101] A. Boido, V. Ceriani, F. Cetta und et al, „Bariatric surgery and prevention of cardiovascular events and mortality in morbid obesity,“ *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases: NMCD*, Bd. 25(5), p. 437–443, 2015.
- [102] K. Hallsworth, G. Fattakhova, K. Hollingsworth und et al, „Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss,“ *GUT*, Bd. 60(9), pp. 1278-83, 2011.
- [103] P. Puri und A. Sanya, „Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Definitions, RiskFactors, and Workup,“ *Clinical Liver Disease*, 1(4) 99-103 2012.
- [104] TECOmedicalGroup, „M30-Apoptosense® (PEVIVA®)- Technical Information,“ TECOmedicalGroup, 02 2021. [Online]. Available: <https://www.tecomedical.com/de/Diagnostik-Assays-Reagenzien/Leber-Niere-Apoptose/Apoptose/M30-Apoptosense-PEVIVA/>. [Zugriff am 02.05.2022 05 2022].
- [105] J. Sand, L. Larsen, C. Hogaboam und et al, „MMP mediated degradation of type IV collagen alpha 1 and alpha 3 chains reflects basement membrane remodeling in experimental and clinical fibrosis--validation of two novel biomarker assays,“ *Plos one*, Bd. 8(12), p. 10.1371/journal.pone.0084934, 2013.

- [106] Z. Younossi, G. Guyatt, M. Kiwi und et al, „Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease,“ *Gut*, Bd. 45(2), pp. 295-300, 17 February 1999.
- [107] V. Tahan, B. Canbakan, H. Balci und a. et, „Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk,“ *HEpatogastroenterology*, Bd. 55(85), pp. 1433-8, 2008.
- [108] Z. M. Younossi, N. Boparai, L. Price und a. et, „Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease,“ *The American journal of gastroenterology*, Bd. 96(7), p. 2199–2205, 2001.
- [109] D. Houghton, C. Thoma, K. Hallsworth und et al, „Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial,“ *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Bd. 15(1), pp. 96-102, 2017.
- [110] D. Pfirrmann, Y. Huber, J. Schattenberg und et al, „Web-Based Exercise as an Effective Complementary Treatment for Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Intervention Study,“ *Journal of medical internet research*, Bd. 21(1), p. e11250. doi: 10.2196/11250, 2019.
- [111] E. Vilar-Gomez, Y. Martinez-Perez, L. Calzadilla-Bertot und et al, „Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis,“ *Gastroenterology*, Bd. 149(2), pp. 367-78, 2015.
- [112] H. Zhang, L. Pan, Z. Ma und et al, „Long-term effect of exercise on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: A 1-year follow-up study,“ *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Bd. 19(2), pp. 284-289, 2017.
- [113] C. Pugh, V. Sprung, H. Jones und et al, „Exercise-induced improvements in liver fat and endothelial function are not sustained 12 months following cessation of exercise supervision in nonalcoholic fatty liver disease,“ *International Journal of obesity*, Bd. 40(12), p. 1927–1930, 2016.
- [114] J. Shen, G. Wong, H. Chan und et al, „PNPLA3 gene polymorphism and response to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease,“ *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Bd. 30(1), pp. 139-146, 2015.
- [115] S. Cheng, J. Ge, C. Zhao und et al, „Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial,“ *Scientific Report*, Nr. 10.1038/s41598-017-16159-x, 2017.
- [116] S. Yamamura, D. Nakano, R. Hashida und et al, „Patient-reported outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A narrative review of Chronic Liver Disease Questionnaire-non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis,“ *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Bd. 3(36), pp. 629-636, 2021.
- [117] Y. Chang, S. Ryu, E. Sung und et al, „Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease,“ *Clinical chemistry*, Bd. 53(4), pp. 686-92, 2007.
- [118] J. Fan, T. Saibara, S. Chitturi und et al, „What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific?,“ *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Bd. 22(6), pp. 794-800, 2007.

- [119] K. Hejazi und D. Hackett, „Effect of Exercise on Liver Function and Insulin Resistance Markers in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials,“ *Journal of clinical medicine*, p. 12(8):3011, 2023.
- [120] Y. Aida, H. Abe, Y. Tomita und et al, „Serum cytokeratin 18 fragment level as a noninvasive biomarker for non-alcoholic fatty liver disease,“ *International Journal of clinical and experimental medicine*, Bd. 7(11), pp. 4191-8, 2014.
- [121] E. Brunt, D. Kleiner, L. Wilson und et al, „The NAS and The Histopathologic Diagnosis in NAFLD: Distinct Clinicopathologic Meanings,“ *Hepatology*, Bd. 53(3), pp. 810-820, 2011.
- [122] K. Kowdley, P. Belt, L. Wilson und et al, „Elevated serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease,“ *Hepatology*, Bd. 55(1), p. 77–85, 2012.
- [123] C. Wai, J. Greenon, R. Fontana und et al, „A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C,“ *Hepatology*, Bd. 3(38), pp. 518-26, 2003.
- [124] P. O’Gorman, S. Naimimohasses, A. Monaghan und a. et, „Improvement in histological endpoints of MAFLD following a 12-week aerobic exercise intervention,“ *Alimentary pharmacology & therapeutics*, Bd. 52, Nr. 8, p. 1387–1398, 2020.
- [125] K. Chawla, J. Talwalkar, J. Keach und et al, „<http://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2015-000069>,“ Reliability and validity of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) in adults with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). [Online]. [Zugriff am 15 Mai 2022].
- [126] W. Abdelbasset, S. Tantawy, D. Kamel und a. et, „A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease,“ *Medicine*, Bd. 98, Nr. 12, 2019.
- [127] T. Fakhry, R. Mhaskar, T. Schwitalla und et al, „Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis,“ *Surg Obes Relat Dis*, Bd. 15(3), pp. 502-511, 2019.
- [128] S. Sullivan, E. Kirk, E. Mittendorfer und et al, „Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease,“ *Hepatology*, Bd. 55(6), p. 1738–1745, 2012.
- [129] S. Hashemi, S. Alavian, M. Gholami-Fesharaki und et al, „Assessment of transient elastography (FibroScan) for diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis,“ *Caspian Journal of Internal medicine*, Bd. 7(4), p. 242–252, 2016.
- [130] J. Paul, R. Venugopal, L. Peter und et al, „Effects of lifestyle modification on liver enzyme and Fibroscan in Indian patients with non-alcoholic fatty liver disease,“ *Gastroenterology Report*, Bd. 6(1), p. 49–53, 2018.
- [131] A. Grøntved und F. B Hu, „Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis,“ *JAMA*, Bd. 305(23), pp. 2448-55, 2011.

- [132] S. Ryu, Y. Chang, H. Jung und et al, „Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease,“ *Journal of Hepatology*, Bd. 63(5), pp. 1229-37, 2015.
- [133] „WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour,“ *World Health Organization* , 2020.
- [134] C. Katsagoni, M. Georgoulis, G. Papatheodoridis und a. et, „Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis,“ *Metabolism: clinical and experimental*, Bd. 68, p. 119–132, 2017.
- [135] L. Bellentani, R. Dalle-Grave, A. Suppini und et al, „Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach,“ *Hepatology*, Bd. 47(2), pp. 746-754, 2008.
- [136] G. Marchesini, S. Petta, R. Dalle-Grave und et al, „Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice,“ *Hepatology*, Bd. 63(3), pp. 2032-2043, 2016.
- [137] S. Friederichs, A. Oenema, C. Bolman und et al, „Long term effects of self-determination theory and motivational interviewing in a web-based physical activity intervention: randomized controlled trial,“ *International Journal of behavioral nutrition and physical activity*, Bd. 12(101), Nr. 10.1186/s12966-015-0262-9, 2015.
- [138] A. Mazzotti, C. M. L. Brodosi und et al, „An internet-based approach for lifestyle changes in patients with NAFLD: Two-year effects on weight loss and surrogate markers,“ *Journal of Hepatology*, Bd. 69(5), pp. 1155-1163, 2018.
- [139] P. Golabi, C. Locklear, P. Austin und et al, „Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review,“ *World Journal of Gastroenterology*, Bd. 22(27), pp. 6318-27, 2016.
- [140] M. Han, O. Altayar, S. Hamdeh und et al, „Rates of and Factors Associated With Placebo Response in Trials of Pharmacotherapies for Nonalcoholic Steatohepatitis: Systematic Review and Meta-analysis,“ *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Bd. 17(4), pp. 616-629, 2019.
- [141] R. Barth, „EASL clinical practice guidelines,“ in *Pressekonferenz EASL2016*, Barcelona, 2016.
- [142] R. Bataller, K. Rombouts, J. Altamirano und et al, „Fibrosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis,“ *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Bd. 25(2), pp. 231-244, 2011.
- [143] S. Beckmann, G. Drent, T. Ruppert und et al, „Body Weight Parameters are Related to Morbidity and Mortality After Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis,“ *Transplantation*, Bd. 103(11), pp. 2287-2303, 2019.
- [144] G. Bedogni, S. Bellentani, L. Miglioli und et al, „The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population,“ *BMC Gastroenterology*, Bd. 6(33), Nr. 10.1186/1471-230X-6-33, 2006.
- [145] E. Buzzetti, M. Pinzani, E. Tsochatzis und et al, „The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD),“ *Metabolism*, Bd. 65(8), pp. 1038-48, 2016.

- [146] M. Eslam, A. Sanyal, J. George und et al, „MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease,“ *Gastroenterology*, Bd. 158(7), pp. 1999-2014, 2020.
- [147] S. Kaser, A. Moschen, A. Cayon und et al, „Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis,“ *Gut*, Bd. 54(1), pp. 117-121, 2005.
- [148] Kramer, „FIB4-Score: labormedizinische Beurteilung einer Leberfibrose bei NAFLD,“ *LADR informiert*, Nr. 282, p. 2, 2020.
- [149] S. Lang, F. F. M. Demir und et al, „Prediction of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease using gut microbiota-based approaches compared with simple non-invasive tools,“ *Scientific Reports*, Bd. 10(1), p. 9385, 2020.
- [150] J. Luther, J. Garber, H. Khalili und et al, „Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability,“ *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, Bd. 1(2), pp. 222-232, 2015.
- [151] L. Mlynarsky, D. Schlesinger, R. Lotan und et al, „Non-alcoholic fatty liver disease is not associated with a lower health perception,“ *World Journal of Gastroenterology*, Bd. 22(17), p. 4362–4372, 2016.
- [152] M. A. Munteanu, G. Nagy, P. Mircea und et al, „Current Management of NAFLD,“ *Clujul Medical*, Bd. 89(1), pp. 19-23, 2016.
- [153] M. Rau, A. Rehman, M. Dittrich und et al, „Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease,“ *United European Gastroenterol Journal*, Bd. 6(10), p. 1496–1507, 2018.
- [154] M. Rau und A. Geier, „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung - Entwicklung der medikamentösen Therapie,“ *Arzneimitteltherapie*, Bd. 35(12), p. 479–84, 2017.
- [155] M. Robert, P. Espalieu, E. Pelascini und et al, „Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial,“ *The Lancet*, Bd. 393(10178), pp. 1299-1309, 2019.
- [156] E. Roeb, „Excess Body Weight and Metabolic (Dysfunction)-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD),“ *Visceral Medicine*, Bd. 37(4), pp. 1-8, 2021.
- [157] E. Roeb und A. Geier, „Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - current treatment recommendation and future developments,“ *Zeitschrift für Gastroenterologie*, Bd. 57(4), pp. 508-517, April 2019.
- [158] J. Schattenberg, „Die nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung,“ *MMV Fortschritte der Medizin*, Bd. 162(4), p. 56–62, 2020.
- [159] W. Kerner und J. Brückel, „Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus,“ *Diabetologie und Stoffwechsel*, Bd. 2, pp. 147-149, Oktober 2012.
- [160] Z. Younossi, „Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective,“ *Journal of Hepatology*, Bd. 70(3), pp. 531-544, 2019.
- [161] S. Shabalala, P. Dludla, L. Mabasa und et al, „The effect of adiponectin in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the potential role of

polyphenols in the modulation of adiponectin signaling," *Biomedicine und Pharmakotherapie*, Bd. 131, p. 10.1016/j.biopha.2020.110785, 2020.

- [162] J. Lee, H. Lee, K. Lee und et al, „Effects of Statin Use on the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Nationwide Nested Case-Control Study,“ *The American journal of gastroenterology*, Bd. 116(1), pp. 116-124, 2021.
- [163] J. Colquitt, K. Pickett, E. Loveman und et al, „Surgery for weight loss in adults,“ *Cochrane Database of systematic reviews*, Bd. 2014(8), Nr. CD003641, 2014.
- [164] H. Miko, Z. N. S. Ring-Dimitriou und et al, „Effects of Physical Activity on Health,“ *Gesundheitswesen*, Bd. 82(3), p. 184–195, 2020.
- [165] J. Brückel, H. Joost, W. Kerner und et al, „Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, diabetesDE und des Kompetenznetzes Diabetes mellitus zur Verwendung des HbA1c-Wertes als Biomarker zur Diabetesdiagnose,“ Deutsche Diabetes Diabetes, 2010.
- [166] V. Houttu, J. Bouts, Y. Vali und a. et, „Does aerobic exercise reduce NASH and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease? A systematic literature review and meta-analysis,“ *Front. Endocrinol.*, Nr. 13, 2022.

10 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Ines Susi Geis geb. Gebhardt
Geburtsdatum: 26.03.1987 in Essen



Schulbildung

1993-1997 Grundschule an der Raadter Straße
in Essen
1997-2006 Städtische Gesamtschule Essen
Süd
2009-2012 Ruhr-Kolleg Essen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife - Abschlussnote: 1,6

Ausbildung

2006-2009 Ausbildung als Gesundheits- und Krankenpflegerin in den Kliniken
Essen-Mitte
Abschluss: Staatsexamen – Abschlussnote: 2,0

Akademische Laufbahn

2013-2020 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz
08/2015 Physikum
10/2019 Zweites Staatsexamen
11/2020 Drittes Staatsexamen - Gesamtnote: 3,16
11/2020 Approbation als Ärztin

Nebenerwerbstätigkeiten

2014-2018 Mitarbeiterin im Schlaflabor, Marienhaus Klinikum Mainz

Famulaturen

03/2016 Innere Medizin – Endokrinologie: I. Medizinische Klinik der
Universitätsmedizin Mainz
03/2017 Innere Medizin – Gastroenterologie: Marienhaus Klinikum Mainz
08/2017 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis PD Dr. Börner & Dr.
Clement, Mainz
09/2017 Praxis für Allgemeinmedizin Frau H. Amini-Mokrani, Mainz

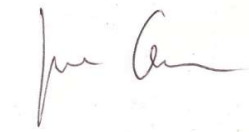
Praktisches Jahr

2019 - 2020 GPR Gesundheits- und Pflegezentrum Rüsselsheim
Wahlpflichtfach: Urologie

Berufliche Tätigkeit

01/2021- laufend GPR Gesundheits- und Pflegezentrum Rüsselsheim
I. Medizinischen Klinik
Chefarzt Prof. Dr. med. D. Flieger
Assistenzärztin

Mainz, den 01.07.2023



Ines Geis