

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

Angst und Depression bei steatotischer Lebererkrankung

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

Vorgelegt von

Stella Hazal Thielmann  
aus Wiesbaden

Mainz, 2025

Lizenziert unter CC-BY-4.0

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 19.12.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Ziel der Arbeit .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Literaturdiskussion .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Anatomie und Funktion der Leber .....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Blutkreislauf der Leber.....	2
<b>2.2 Fachterminologie und Einteilung der SLD.....</b>	<b>4</b>
2.2.1 MASLD .....	4
2.2.2 MASH .....	5
2.2.3 ALD .....	6
2.2.4 Met-ALD.....	7
<b>2.3 Krankheitsbild Fettlebererkrankung .....</b>	<b>7</b>
2.3.1 Kardiometabolische Risikofaktoren .....	7
2.3.2 Ernährung .....	8
2.3.3 Insulinresistenz und Diabetes .....	9
2.3.4 Mikrobiom .....	10
2.3.5 Diagnostik.....	10
2.3.6 Symptome.....	14
2.3.7 Therapie.....	14
2.3.8 Folgen .....	15
2.3.9 Leberfibrose und Leberzirrhose .....	16
<b>2.4 Depression .....</b>	<b>17</b>
2.4.1 Erkrankungsbild Depression.....	17
2.4.2 Epidemiologie .....	17
2.4.3 Pathophysiologie der Depression.....	18
2.4.4 Diagnostik der Depression .....	21
2.4.5 Risikofaktoren und Komorbiditäten für Depression.....	21
<b>2.5 Angststörungen.....</b>	<b>22</b>
<b>2.6 Assoziation von Angst und Depression mit SLD .....</b>	<b>23</b>
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Erfassung von Daten mittels Screening Bögen .....</b>	<b>25</b>

3.1.1	PHQ-9.....	25
3.1.2	GAD-7.....	25
3.1.3	MEDAS.....	26
<b>3.2</b>	<b>Ethikkommission.....</b>	<b>28</b>
<b>3.3</b>	<b>Einschlusskriterien und Aufklärung.....</b>	<b>29</b>
<b>3.4</b>	<b>Ausschlusskriterien.....</b>	<b>29</b>
<b>3.5</b>	<b>Vorgehen und Methoden.....</b>	<b>30</b>
3.5.1	Vorbereitung der Patienten.....	31
3.5.2	Liver stiffness measurement.....	32
3.5.3	CAP.....	33
3.5.4	Körperzusammensetzungsanalyse.....	34
<b>3.6</b>	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>37</b>
<b>4.1</b>	<b>Basis Charakteristika und deskriptive Statistik.....</b>	<b>37</b>
4.1.1	Altersverteilung.....	37
4.1.2	Geschlechterverteilung.....	37
4.1.3	Deskriptive Statistik der nominalen Variablen.....	38
4.1.4	Deskriptive Statistik der metrischen Variablen.....	41
4.1.5	Prävalenz der Leberversteifung.....	42
4.1.6	Prävalenz Depression und Angststörung.....	43
<b>4.2</b>	<b>Tests für den Einfluss von Anamnesedaten auf Angst und Depression.....</b>	<b>45</b>
4.2.1	Alter.....	45
4.2.2	Depression und Angststörung und Geschlecht.....	46
4.2.3	Zusammenhänge zwischen Einflussfaktoren und Depression.....	48
4.2.4	Zusammenhänge zwischen Einflussfaktoren und Angststörung.....	49
4.2.5	Depression und Angststörung und Ausprägung der Steatose.....	50
4.2.6	Depression und Angststörung und Ausprägung der Fibrose.....	51
<b>4.3</b>	<b>Korrelationstestung.....</b>	<b>51</b>
4.3.1	Punktbiseriale Korrelation für CAP.....	51
4.3.2	Punktbiseriale Korrelation für E.....	52
<b>4.4</b>	<b>Erstellung von Regressionsmodellen.....</b>	<b>53</b>
4.4.1	Multiple lineare Regression für PHQ-9.....	53
4.4.2	Multiple lineare Regression für GAD-7.....	55
4.4.3	Logistische Regression für Depression.....	56
4.4.4	Logistische Regression für Angststörung.....	59
<b>4.5</b>	<b>Nebenfragestellung.....</b>	<b>61</b>

4.5.1	Einfluss einer mediterranen Diät .....	61
4.5.2	Korrelation zu Werten des MEDAS-Fragebogens .....	63
4.5.3	Einfluss von Bewegung .....	64
4.5.4	Einfluss von Körperfett und skelettaler Muskelmasse.....	65
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>69</b>
5.1	Größe und Zusammensetzung der Kohorte .....	69
5.2	Identifizierung von Risikofaktoren innerhalb der Kohorte.....	71
5.3	Nicht-Invasivität.....	71
5.4	Störfaktoren und Probleme bei Fragebogen-basierten Erhebungen .....	72
5.5	Fehlen einer Kontrollgruppe .....	73
5.6	Repräsentativität .....	74
5.7	Messfehler.....	74
5.8	Einzeitige Erhebung und Defizite im Vergleich zu Longitudinalstudien .....	76
5.9	Stigma um psychische Erkrankungen.....	76
5.10	Ausblick.....	77
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>80</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>91</b>
8.1	Tests auf Normalverteilung für metrische Variablen .....	91
8.2	Lineare Regressionsmodelle .....	91
8.3	Vorveröffentlichungen.....	91
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>92</b>
<b>10</b>	<b>Tabellarischer Lebenslauf.....</b>	<b>93</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ALD.....	Alcohol-associated liver disease
5-HT.....	5-Hydroxytryptamin
ALT.....	Alanin-Aminotransferase
AST.....	Aspartat-Aminotransferase
BMI.....	Body-Mass-Index
CAP.....	Controlled Attenuation Parameter
CCC.....	Cholangiokarzinom
CRN.....	Clinical Research Network
DALY.....	Disability-adjusted life year
DEGS.....	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DXA.....	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
E.....	Elastizitätsmodul
EASL.....	European Association for the Study of the Liver
FIB-4.....	Fibrose-4-Score
FLIP.....	Fatty liver inhibition of progression
g.....	Gramm
GAD-7.....	Generalized Anxiety Disorder 7
GLDH.....	Glutamat-Dehydrogenase
GOT.....	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT.....	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCC.....	Hepatozelluläres Karzinom
HDL.....	High Density Lipoprotein
HHN.....	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HIV.....	Human Immunodeficiency Virus
ICD.....	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems
IQR.....	Interquartilsabstand
KHK.....	Koronare Herzerkrankung
kHz.....	KiloHertz
LDH.....	Laktatdehydrogenase
LSM.....	Liver Stiffness Measurement
MASLD.....	metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
MEDAS.....	Mediterranean Diet Adherence Screener

NAFLD.....	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NAKO.....	Nationale Kohorte
NASH.....	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NMDA.....	N-Methyl-D-Aspartat
OGTT.....	Oraler Glukosetoleranztest
OR.....	Odds Ratio
PBF.....	Percentage Body Fat
PDFF.....	Proton Density Fat Fraction
PHQ-9.....	Patient Health Questionnaire-9
QALY.....	Quality-adjusted life year
RF.....	Risikofaktor
SAF.....	Steatosis, Activity, Fibrosis
SLD.....	Steatotic Liver Disease
SMM.....	Skelettale Muskelmasse
SSRI.....	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
VCTE.....	Vibrationskontrollierte transiente Elastographie

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mikroskopische Darstellung eines gesunden Leberparenchyms mit Portaler Trias, Lebersinusoiden und Zentralvene, von Wikimedia Commons (15) .....	3
Abbildung 2: Übersicht Diagnostik-Algorithmus bei Verdacht auf SLD .....	13
Abbildung 3: Untersuchungsraum und Gerät Fibroscan® 630 Expert der Firma Echosens .....	30
Abbildung 4: Mobiles Gerät Fibroscan® mini+ 430.....	31
Abbildung 5: XL- und M-Sonde.....	32
Abbildung 6: Auswertung eines gesunden Probanden .....	34
Abbildung 7: InBody® 570 Gerät.....	35
Abbildung 8: Histogramm zur grafischen Darstellung der Altersverteilung.....	37
Abbildung 9: Darstellung der Geschlechterverteilung im Kreisdiagramm .....	37
Abbildung 10: Diagramm zur Prävalenz von Risikofaktoren (RF) .....	40
Abbildung 11: Kreisdiagramm Subgruppen Alkoholkonsum .....	41
Abbildung 12: Darstellung der Prävalenz der Leberversteifung in Kreisdiagramm .....	42
Abbildung 13: Prävalenz von Personen mit Depression in Anamnese .....	43
Abbildung 14: Darstellung der Prävalenz von Depression in Kreisdiagramm .....	43
Abbildung 15: Darstellung der Prävalenz von Angststörung in Kreisdiagramm .....	45
Abbildung 16: Boxplots zur Darstellung der PHQ-9-Werte nach Geschlecht .....	46
Abbildung 17: Boxplot zur Darstellung der GAD-7-Werte nach Geschlecht.....	47
Abbildung 18: Boxplotdiagramm der Ernährungsgruppen nach PHQ-9-Wert .....	62
Abbildung 19: Boxplotdiagramm der Ernährungsgruppen nach GAD-7-Wert .....	63
Abbildung 20: Streudiagramm für PHQ-9 und SMM .....	67
Abbildung 21: Streudiagramm für PHQ-9 und PBF.....	67
Abbildung 22: Streudiagramm für GAD-7 und SMM.....	68
Abbildung 23: Streudiagramm für GAD-7 und PBF.....	68

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kardiometabolische Risikofaktoren zur Diagnose einer MASLD .....	8
Tabelle 2: Im MEDAS-Fragebogen enthaltene Fragen (112) .....	27
Tabelle 3: Basis Charakteristika .....	38
Tabelle 4: Deskriptive Darstellung der metrischen Variablen .....	41
Tabelle 5: Kreuztabelle zu Depression in Anamnese und Fragebogen .....	44
Tabelle 6: Kategoriale Auswertung des PHQ-9 .....	44
Tabelle 7: T-Test für Depression und Angststörung hinsichtlich Alter .....	45
Tabelle 8: Chi <sup>2</sup> Test zu Geschlecht und Depression und Angststörung .....	46
Tabelle 9: Chi <sup>2</sup> -Tests für Belastungsfaktoren und Depression .....	48
Tabelle 10: Chi <sup>2</sup> Test für Belastungsfaktoren und Angststörung .....	49
Tabelle 11: T-Test für CAP und Depression und Angststörung .....	50
Tabelle 12: Kruskal-Wallis-Test für CAP und Depression .....	50
Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test für E und Depression und Angststörung .....	51
Tabelle 14: Punktbiseriale Korrelation CAP und Depression und Angststörung .....	51
Tabelle 15: Punktbiseriale Korrelation CAP und Koronare Herzerkrankung .....	52
Tabelle 16: Punktbiseriale Korrelation für E .....	52
Tabelle 17: Multiple lineare Regression PHQ-9 und CAP und E .....	53
Tabelle 18: Lineare Regressionsmodelle für PHQ-9 .....	54
Tabelle 19: Lineare Regressionsmodelle für GAD-7 .....	55
Tabelle 20: Adjustiertes Modell 1 für Depression .....	56
Tabelle 21: Adjustiertes Modell 2 für Depression .....	57
Tabelle 22: Adjustiertes Modell 3 für Depression .....	57
Tabelle 23: Adjustiertes Modell 4 für Depression .....	58
Tabelle 24: Adjustiertes Modell 1 für Angststörung .....	59
Tabelle 25: Adjustiertes Modell 2 für Angststörung .....	59
Tabelle 26: Adjustiertes Modell 3 für Angststörung .....	60
Tabelle 27: Adjustiertes Modell 4 für Angststörung .....	60
Tabelle 28: Deskriptive Statistik zum MEDAS-Fragebogen .....	61
Tabelle 29: Mann-Whitney-U-Test für MEDAS und Depression und Angststörung .....	61
Tabelle 30: Kreuztabelle zu Depression in PHQ-9 und MEDAS-Adhärenz .....	61
Tabelle 31: Kruskal-Wallis-Test für PHQ-9 und GAD-7 und MEDAS-Adhärenz .....	62
Tabelle 32: Metrische Korrelationstestungen für MEDAS .....	63
Tabelle 33: Deskriptive Statistik zu Aktivitätsniveau gemäß IPAQ .....	64
Tabelle 34: Kreuztabelle Depression und Angststörung und Bewegungslevel .....	64
Tabelle 35: Spearman-Koeffizient für Aktivitätslevel und PHQ-9 und GAD-7 .....	65
Tabelle 36: Deskriptive Statistik zu Körperimpedanz .....	65

<b>Tabelle 37: Spearman-Korrelation für Körperfett und PHQ-9 und GAD-7 .....</b>	<b>66</b>
<b>Tabelle 38: Spearman Korrelation PHQ-9 und GAD-7 und Skelettmuskelmasse .....</b>	<b>66</b>
<b>Tabelle 39: Kolmogorov-Smirnov-Test für metrische Variablen.....</b>	<b>91</b>
<b>Tabelle 40: Lineare Regressionsmodelle für GAD-7 und CAP und E .....</b>	<b>91</b>

# 1 Einleitung

Weltweit steigen die Zahlen von an Adipositas und Diabetes Typ 2 erkrankten Menschen (1, 2). Aufgrund des steigenden Konsums an verarbeiteter und kalorienreicher Nahrung (3) und aus Mangel an Bewegung erkranken immer mehr Menschen und bereits Kinder und Jugendliche an vermeidbaren metabolischen Erkrankungen (4). Die Leber als zentrales Stoffwechselorgan ist hierbei mitbetroffen, durch Fetteinlagerung und Entzündungsreaktionen kann sich eine Steatose und Versteifung der Leber entwickeln. Für an einer Lebersteatose erkrankte Patienten erhöht sich nicht nur das Risiko für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms (5), eines Diabetes Mellitus Typ 2 (6) oder Atherosklerose (7), sondern auch das Risiko, an einer Depression zu erkranken (8). Da sowohl die steatotische Lebererkrankung als auch die Depression mit hohem Leidensdruck für die Patienten, verkürzter Lebenserwartung (9, 10) und Folgen für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft einhergehen, ist das genauere Verständnis der Pathogenese dieser Erkrankungskonstellation und geeigneter Screening-Methoden von großer Bedeutung.

## 1.1 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, an bisherige Forschungsergebnisse zu der Verbindung von steatotischer Lebererkrankung und Depressionen und Angststörungen anzuknüpfen und in einem Patientenkollektiv in der ambulanten Versorgung die Prävalenz von Depression und Angststörung zu erheben. Weiterhin soll eine mögliche Korrelation von Depression und Angst mit dem Fettgehalt und der Versteifung der Leber untersucht werden. Um auch mögliche andere unabhängige Risikofaktoren für die psychischen Erkrankungen zu identifizieren, wurden eine ausführliche Anamnese und Untersuchung durchgeführt. Ziel dieser Arbeit ist es somit, einzuschätzen, ob und für welche Gruppe von Fettleberpatienten eine Erhebung von Depression und Angst sinnvoll ist und welche Schlüsse daraus für die Behandlung gezogen werden können.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Anatomie und Funktion der Leber**

Die Leber ist ein zentrales Stoffwechselorgan und beteiligt an Verdauung, Entgiftung, Speicherprozessen, Wachstumsprozessen, Immunabwehr, der Synthese von Blut- und Gerinnungsbestandteilen und der Regulation des Glucose-, Lipid- und Aminosäuremetabolismus (11). Wie das Pankreas ist auch die Leber eine endokrin und exokrin sezernierende Drüse. Sie gibt ca. 600-800 ml Gallenflüssigkeit pro Tag in den Dünndarm ab und unterstützt so die Verdauung (12). Als endokrine Drüse produziert die Leber diverse Plasmaproteine und gibt diese in die Blutstrombahn ab. Eine zentrale Rolle spielt die Leber bei der Stabilisation des Gerinnungssystems. Die Leber produziert multiple Gerinnungsfaktoren und Homöostase stabilisierende Proteine (12).

Sie wiegt im Durchschnitt ca. 1500 Gramm (13) und teilt sich in die Facies diaphragmatica zum Zwerchfell und die Facies visceralis zu den inneren Organen hin auf (12). Anatomisch kann die Leber in Lobus hepatis dexter und sinister, Lobus quadratus und Lobus caudatus an der Facies visceralis eingeteilt werden. Diese Einteilung ergibt sich aus den von der Leberkapsel ausgehenden Septen in Richtung des Leberparenchyms (12). Von klinisch und praktisch größerer Bedeutung ist die auf der Blutversorgung und Gallenablenkung basierende Einteilung der Leber in acht Lebersegmente.

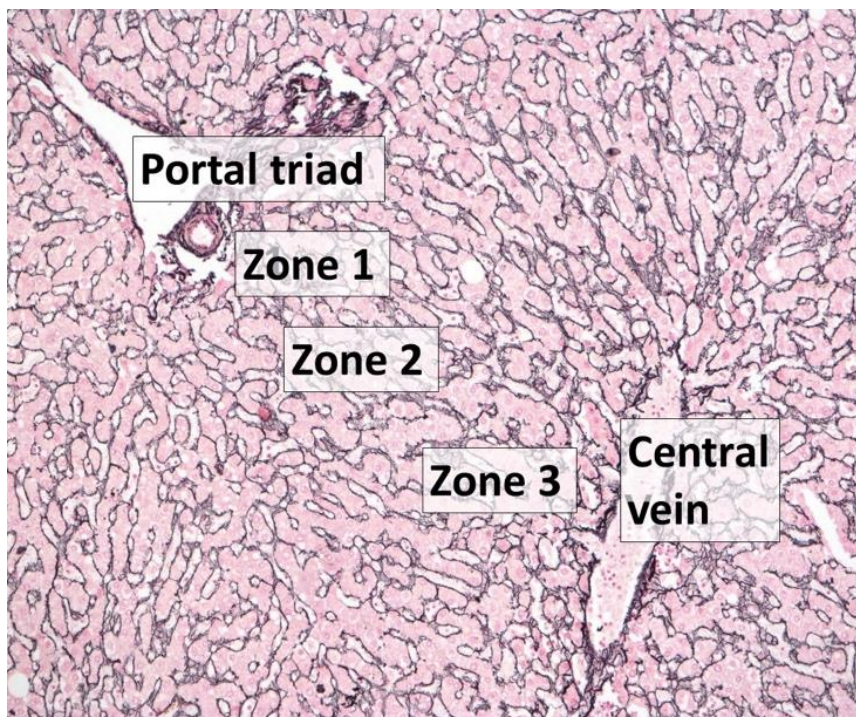
#### **2.1.1 Blutkreislauf der Leber**

Der Blutversorgung der Leber kommt besonderer Stellenwert zu, da die Leber sowohl eine eigene arterielle Versorgung mit Blut aus Abgängen der Aorta hat als auch mit nährstoffreichem venösen Blut aus der Pfortader versorgt wird (11). Die Arteria hepatica propria aus dem Truncus coeliacus kommend führt sauerstoffreiches Blut, um die Funktion der Leberzellen sicherzustellen.

Die Verzweigungen des arteriellen Zulaufes werden auch als „Vasa privata“ der Leber bezeichnet. (12) Die Pfortader (V. portae hepatis), auch im Gegensatz als „Vasa publica“ bezeichnet, enthält aus dem Verdauungstrakt und der Milz drainiertes nährstoffreiches Blut, das in der Leber teilweise verstoffwechselt wird und stellt den

größeren Teil des der Leber zugeführten Blutvolumens dar (11). Beide Strukturen sind zusammen mit dem großen Gallengang (Ductus hepaticus communis) Teil der portalen Trias und teilen sich im weiteren Verlauf in einen rechten und linken Ast mit weiteren Verzweigungen auf (12).

Mikroskopisch besteht die Leber aus Hepatozyten, die morphologisch und funktionell mit Blutgefäßen, Stroma und Gallenkanälen zu sogenannten Leberläppchen zusammengelagert sind (11). Zwischen mehreren Leberläppchen befinden sich in bindegewebiges Stroma eingelagert die Periportalfelder, in denen eine kleine Leberarterie, ein kleiner Ast der Pfortader und kleinere Gallengänge liegen (Glisson-Trias) (11) liegen. Zwischen den Hepatozyten befinden sich sogenannte Sinusoide, die das Kapillarbett der Leber darstellen und in denen Blut aus Pfortader und Leberarterien gemeinsam in Richtung Zentralvene fließt. Über den Flussgradienten definieren sich drei funktionelle Zonen von Hepatozyten in Richtung der Zentralvene (14). Der kleine Raum zwischen den Hepatozyten und Sinusoiden wird Disse-Raum genannt (11). Venös drainiert wird das Blut aus den Sinusoiden über die Venae centrales in die Venae sublobulares und anschließend über die größeren Venen V. hepatica dextra, sinistra und intermedia in die Vena cava inferior (12).



**Abbildung 1: Mikroskopische Darstellung eines gesunden Leberparenchyms mit Portaler Trias, Lebersinusoiden und Zentralvene, von Wikimedia Commons (15)**

*Hochgeladen auf Wikimedia Commons von Mikael Häggström, abgerufen durch die Autorin am 25.02.2025, keine Veränderungen vorgenommen*

## **2.2 Fachterminologie und Einteilung der SLD**

Je nach Ätiologie der Fetteinlagerung in die Hepatozyten werden die verschiedenen Formen der Steatotischen Lebererkrankung (steatotic liver disease, SLD) benannt. Seit dem EASL-Kongress 2023 soll eine im Delphi Verfahren (16) erarbeitete internationale Nomenklatur zur Benennung der Unterformen der SLD verwendet werden, die auch in dieser Dissertation Verwendung findet. Am häufigsten und weltweit mit steigender Prävalenz ist die metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD), bei der mindestens ein kardiometabolischer Risikofaktor vorliegen muss und andere Ursachen für die Leberverfettung ausgeschlossen sind (16, 17). Liegt zusätzlich eine Entzündung mit Zellschädigung in der Leber vor, wird von der Metabolische Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH) gesprochen (16, 17).

Die durch übermäßigen Alkoholkonsum ausgelöste Fettlebererkrankung ist in der Nomenklatur bezeichnet als Alkoholische Lebererkrankung (ALD) und wird definiert bei Vorliegen einer SLD und einem Alkoholkonsum von mehr als 30 g bis 60 g (16, 17) Alkohol pro Tag. Um auch der Schnittmenge an Patienten, die die Kriterien der MASLD mit zusätzlich erhöhtem wöchentlichen Alkoholkonsum von über 140 g - 350 g für Frauen und 210 g - 420 g für Männer erfüllen, eine Bezeichnung zu geben, wurde der Begriff MetALD eingeführt (16, 17).

### **2.2.1 MASLD**

Die bis vor kurzem international als NAFLD (Nonalcoholic Fatty Liver Disease) und nun auch im Weiteren als MASLD benannte Unterform der SLD mit vordergründig metabolischer Ätiologie der Erkrankung stellt eine häufige Form der SLD dar und zeigt weltweit eine steigende Inzidenz von 30% und mehr bei Personen mit Übergewicht und Adipositas (18, 19).

Pathophysiologisch handelt es sich um eine Fetteinlagerung in die Hepatozyten und die konsekutive Auftreibung der Zellen, einhergehend mit entzündlichen Veränderungen im Lebergewebe, die bis hin zu einer Leberfibrose führen können. Histopathologisch zeigen sich klare Vakuolen im Zytoplasma, die durch Fixationsprozesse herausgelöstem Fett entsprechen (13). Im weiteren Verlauf kann auf dem Boden der Leberverfettung und -fibrose ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) und seltener ein Cholangiokarzinom (CCC) auftreten (20).

Für die Diagnose der MASLD sollte der Nachweis einer Leberzellverfettung von über 5% sowie mindestens ein kardiometabolischer Risikofaktor vorliegen. Kardiometabolische Risikofaktoren sind hierbei ein erhöhter BMI, Taillenumfang, eine erhöhte Nüchtern glukose oder ein vorliegender bzw. behandelter Diabetes Mellitus Typ 2, ein erhöhter Blutdruck oder eine vorhandene antihypertensive Therapie, erhöhte Triglyceride oder die Einnahme von Fettsenkern, erniedrigtes HDL-Cholesterin oder die Einnahme von Cholesterinsenken (17). Dementsprechend können auch Personen mit einem BMI unter 25 kg/m<sup>2</sup> in die Kategorie MASLD fallen, sofern Leberverfettung und ein kardiometabolischer Risikofaktor vorliegen und andere Ursachen für das Vorliegen der Erkrankungskonstellation ausgeschlossen werden können. Diese Patientengruppe, früher auch als „Lean-NAFLD“ bezeichnet, trägt in der aktuellen Nomenklatur nur noch den Terminus MASLD (17).

Forschungsarbeiten deuten darauf hin, dass schlanke MASLD-Patienten eine histopathologisch geringer ausgeprägte Krankheitsaktivität haben als adipöse MASLD-Patienten und auch das Risiko für verschiedene Aspekte des metabolischen Syndroms geringer ist als in der adipösen Vergleichsgruppe (21).

### **2.2.2 MASH**

Die metabolisch assoziierte Steatohepatitis nimmt in ihrer Prävalenz stetig zu und ist mit weiteren Folgeerkrankungen wie der Leberzirrhose, bösartigen Neubildungen der Leber und einer erhöhten Mortalität assoziiert (18, 22). Heute geht man davon aus, dass verschiedene Faktoren wie eine genetische Vorbelastung, epigenetische Aspekte, Insulinresistenz, immunologische Veränderungen und systemische Inflammation zusammenkommen müssen, um den Progress einer MASLD zur MASH zu katalysieren (23, 24). Eine wichtige Rolle scheinen dabei proinflammatorische Botenstoffe wie Zytokine oder Tumornekrosefaktoren zu spielen, die sowohl von Leberzellen selbst als auch vom Immunsystem des Darms, Zellen des Fettgewebes und systemisch vermehrt produziert werden (24, 25).

Für die Diagnose der MASH essentiell und entscheidend in der Abgrenzung zur MASLD ist die Entzündung des Leberparenchyms auf Zellebene (23). Die Klassifikation der Steatohepatitis muss daher nach Goldstandard histologisch durch den Nachweis von Inflammation und Auftreibung der Hepatozyten erfolgen (26). Klassifiziert werden kann eine Leberbiopsie klassischerweise bei chronischen (z.B.

viralen) Hepatitiden hinsichtlich einer Fibrose nach dem Schema von Desmet et al. (27), das die Faservermehrung bis hin zum zirrhotischen Umbau evaluiert.

Etabliert für die histopathologische Diagnose der MASH haben sich mittlerweile jedoch vor allem der NASH-CRN und der SAF-Score/FLIP-Algorithmus (20, 28, 29), die Steatose, Inflammation, Aktivität und Fibrose berücksichtigen und sich zur Bestimmung des Krankheitsgrades und zur Unterscheidung von MASLD zu MASH eignen (30).

### **2.2.3 ALD**

SLD-Patienten, die einen deutlich erhöhten Alkoholkonsum von über 30 g bis 60 g pro Tag aufweisen (17), der die Lebererkrankung damit maßgeblich verursacht und beeinflusst, werden der Subkategorie ALD zugeordnet. Ein Alkoholkonsum über 30 g pro Tag scheint geschlechtsunspezifisch das Risiko für Leberschäden zu erhöhen (31). Die alkoholische Lebererkrankung manifestiert sich zunächst als Fetteinlagerung in die Hepatozyten und damit als Lebersteatose. In fortschreitenden Stadien kommt es durch Entzündung und Vernarbung der Leber zu einer Fibrose bzw. Leberzirrhose. Die Pathophysiologie der Fetteinlagerung unterscheidet sich bei der ALD von metabolisch bedingten Formen der SLD und ist auf den erhöhten Alkoholkonsum zurückzuführen (32).

Pathophysiologisch fördert Alkohol die de-novo Lipogenese und die Aufnahme und Einlagerung von Lipiden in die Hepatozyten, während es den Lipidabbau in den Hepatozyten hemmt (33, 34). Auf molekularer Ebene begünstigt Alkoholkonsum die Aufnahme peripherer Fettsäuren in die Hepatozyten unter anderem durch vermehrte Zirkulation von Fettsäuren und den Einbau von Transportermolekülen in die Hepatozyten (32).

Ein essentieller Mechanismus in der Transformation der Leber hin zur Fettleber bei ALD-Patienten ist die Störung der Beta-Oxidation von Fettsäuren durch die konkurrierenden Abbauprozesse des Ethanol, woraus eine Einlagerung von Triglyceriden direkt in den Hepatozyten resultiert (35).

## **2.2.4 Met-ALD**

SLD-Patienten, die sowohl die Kriterien für eine MASLD erfüllen als auch einen erhöhten Alkoholkonsum aufweisen, der allerdings 50 bzw. 60 g Alkohol für Frauen bzw. Männer im Schnitt pro Tag nicht übersteigt, fallen in die Kategorie Met-ALD (17).

## **2.3 Krankheitsbild Fettlebererkrankung**

### **2.3.1 Kardiometabolische Risikofaktoren**

MASLD ist mit einem gestörten Insulinmetabolismus und atherosklerotischen Gefäßveränderungen assoziiert, wobei die Mitbeteiligung des kardiovaskulären Systems einen entscheidenden Faktor für die Mortalität bei MASLD darstellt (36). Einfluss auf die Mortalität hat auch das Körperfett, insbesondere das viszerale Fettgewebe stellt hier einen Risikofaktor mit Auswirkung auf die Mortalität der Erkrankung dar (26). Damit assoziiert ist als großer Risikofaktor das Vorliegen eines Diabetes Mellitus Typ 2 und seiner Vorstufen. Weitere Risikofaktoren, die auch in der EASL-Leitlinie (26) aufgeführt sind und in der Anamnese dieser Studie bei Patienten erhoben wurden, sind das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom, das polyzystische Ovarialsyndrom bei Frauen, das Alter, die ethnische Herkunft, Rauchen und das Alkoholkonsumverhalten.

Nachfolgend sind tabellarisch gemäß der EASL-Guideline zu MASLD (26) die kardiometabolischen Risikofaktoren aufgeführt, von denen zur Diagnose einer MASLD mindestens einer vorliegen muss.

**Tabelle 1: Kardiometabolische Risikofaktoren zur Diagnose einer MASLD**

*Tabellarische Darstellung durch die Autorin*

<b>Kardiometabolischer Risikofaktor</b>	<b>Klinische Definition und Grenzwerte</b>
Übergewicht	<ul style="list-style-type: none"><li>- BMI <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup></li><li>- Taillenumfang <math>\geq 94</math> cm für Männer und <math>\geq 80</math> cm für Frauen</li></ul>
Dysglykämie	<ul style="list-style-type: none"><li>- Abnormale Nüchtern glukose (100-125 mg/dl)</li><li>- OGTT (2h) <math>&gt; 140</math> mg/dl</li></ul>
Typ-2-Diabetes	<ul style="list-style-type: none"><li>- Typ-2-Diabetes oder Therapie für diesen</li></ul>
Erhöhte Plasmatriglyceride	<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\geq 150</math> mg/dl</li><li>- Einnahme von Lipidsenkern</li></ul>
Arterielle Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"><li>- Blutdruck von <math>\geq 130/85</math> mmHg</li><li>- Antihypertensive Therapie</li></ul>
Niedriges HDLCholesterin	<ul style="list-style-type: none"><li>- Für Männer <math>&lt; 39</math> mg/dl und Frauen <math>&lt; 50</math> mg/dl</li><li>- Einnahme von Cholesterinsenkern</li></ul>

### **2.3.2 Ernährung**

Die weltweite Zunahme an Adipositas und Fettlebererkrankungen ist in großen Teilen einer ungünstigen Ernährung geschuldet (37). In diesem Zusammenhang steht aus wissenschaftlicher Sicht auch der hohe Anteil an verarbeiteten Lebensmitteln im Fokus. Wer regelmäßig und in größeren Mengen hoch verarbeitete Lebensmittel konsumiert, setzt seinen Körper einem Risiko für die Entwicklung von Zucker- und Fettstoffwechselproblemen, kardiovaskulären Erkrankungen und Depressionen und Angststörungen aus (38). Insbesondere die in verarbeiteten Lebensmitteln und Süßgetränken zugesetzte Fructose treibt die De-Novo-Lipogenese an und kann zur Entwicklung einer hepatischen Steatose, einer Insulinresistenz und eines Typ-2-Diabetes beitragen (39).

### **2.3.3 Insulinresistenz und Diabetes**

Insulinresistenz und die steatotische Lebererkrankung stehen in direktem Zusammenhang miteinander (40). Faktoren, die eine Insulinresistenz begünstigen, sind genetische Prädisposition, hyperkalorische und unausgewogene Ernährung, Bewegungsmangel und Übergewicht. Auch eine Dysbiose des Mikrobioms des Darms scheint eine Rolle zu spielen (26).

Insulin wird von den Beta-Zellen des Pankreas in den Blutkreislauf abgegeben und bewirkt unter anderem die Aufnahme von Glucose in die Zellen. Neben der Regulation des Blutzuckers hat Insulin eine anabole Wirkung auf Körperzellen und ihre Proteine. Insulin hemmt die Glykogenolyse und die Gluconeogenese in der Leber, während es eine weitere Bildung von Glykogen fördert. Im Fettstoffwechsel trägt es zu einer vermehrten Synthese und Einlagerung von Lipiden in die Hepatozyten bei und hemmt die Lipolyse (41). Lässt die Sensitivität der Körperzellen auf die Stimulation von Insulin nach, können diese Prozesse nicht mehr korrekt ablaufen und es liegt eine Insulinresistenz vor. Der Organismus gerät infolgedessen durch die zunächst kompensatorisch gesteigerte Insulinproduktion durch das Pankreas und den gestörten Glucosestoffwechsel in eine metabolische Schieflage. Als zentrales Stoffwechselformon hat Insulin Einfluss auf jede Körperzelle und ist an komplexen Signalwegen beteiligt. Daher wird im Folgenden eine sehr abstrahierte Übersicht über Folgen der Insulinresistenz bezogen auf die Leber gegeben.

Glykogen, eine schnell verfügbare Speicherform der Glucose, wird im Zuge der Insulinresistenz nicht mehr so effektiv im Muskel aufgebaut und gespeichert (42, 43). Zudem entfällt durch die Insulinresistenz ein Teil der hemmenden Wirkung des Insulins (20) auf die Gluconeogenese in der Leber. Es ist also ein erhöhter Anteil an Glucose frei im Blut verfügbar, analog ist auch der Insulinspiegel erhöht. Der Anteil der Glucose, der im Zuge der Insulinresistenz nicht in Glykogen umgewandelt oder in die Zellen aufgenommen und oxidativ abgebaut werden kann, wird in Form von Lipiden in der Leber gespeichert (44, 45). Die Wirkung des Insulins auf die Hepatozyten wird durch das in die Zellen eingelagerte Fett vermindert, die Insulinresistenz mit konsekutiver weiterer Fetteinlagerung somit verstärkt. (23).

### **2.3.4 Mikrobiom**

Eine Dysbiose des Darmmikrobioms ist mit Adipositas, Insulinresistenz und der steatotischen Lebererkrankung assoziiert (46, 47) und stellt einen Ansatzpunkt für neue, nicht-invasive Therapiemöglichkeiten dar (48). Faktoren, die im Zusammenspiel zwischen Dysbiose und Leberverfettung und -inflammation eine Rolle spielen, sind eine erhöhte Darmwandpermeabilität durch Störungen der Integrität durch bakterielle Metaboliten und die Einschwemmung der bakteriellen Endotoxine über die Portalvene in den Leberkreislauf (48, 49). Eine hohe Konzentration an Endotoxinen, Bestandteile bakterieller Lipopolysaccharide, kann systemisch und hepatisch oxidativen Stress und Inflammation verursachen und steht mit Adipositas und dem metabolischen Syndrom in Zusammenhang (50). Eine Studie aus dem Jahr 2013 konnte zeigen, dass die Mikrobiome von MASH-Patienten im Vergleich zu denen von gesunden Probanden Enterotypen mit bestimmten vorherrschenden Bakterienstämmen aufwiesen (51). Sowohl in der translationalen Forschung als auch in klinischen Studien mit Probanden konnten durch Modulation des Mikrobioms metabolische Veränderungen provoziert werden (47, 52). In einer Studie aus dem Jahr 2022, die den Effekt eines direkten Transfers von Bakterienstämmen bei MASLD-Patienten mit einer oralen Probiotika Einnahme verglich, konnten durch die Intervention vor allem bei schlanken Patienten Verbesserungen des Leberfettgehaltes beobachtet werden (53). Zusammenfassend stellt das Mikrobiom einen nicht zu vernachlässigenden Faktor in der Ätiologie der Fettlebererkrankung dar und bietet vielversprechende risikoarme Ansatzpunkte für die Erforschung und Therapie von systemischer Inflammation, Adipositas und der MASLD.

### **2.3.5 Diagnostik**

Zur Diagnostik der steatotischen Lebererkrankung stehen sowohl nicht-invasive als auch invasive Verfahren zur Verfügung. Nicht-invasive Verfahren lösen in vielen Fällen sukzessive invasive Diagnostik im Sinne einer Leberbiopsie ab. Dennoch ist die histologische Aufarbeitung des Leberpräparates der Goldstandard zur sicheren Differenzierung des Steatose-, Entzündungs- und Fibrosegrades (20).

Bei der histologischen Untersuchung werden Steatose, lobuläre Inflammation, hepatozelluläres Ballooning und Fibrose analysiert und nach Stadien eingeteilt (28, 29). Steatose kann in ein Stadium von 0-3, Inflammation und hepatozelluläres

Ballooning je von 0-2 und Fibrose von 0-4 eingeteilt werden, wobei Stadium 4 einer Zirrhose entspricht (29).

Aktuell gibt es kein umfassendes Screening für die Allgemeinbevölkerung auf steatotische Lebererkrankungen im primärmedizinischen Bereich. Die aktuelle Leitlinie für die nicht alkoholische Fettlebererkrankung empfiehlt jedoch ein Screening für Patienten mit Risikofaktoren wie Adipositas und dem metabolischen Syndrom (20). Den ersten Schritt der Diagnostik stellt daher oft die abdominelle Sonographie im primärärztlichen Bereich da. Anlass zur Sonographie geben häufig erhöhte Leberwerte, die in Gesundheits-Check-Ups erhoben werden. Werden Leberzellen durch Noxen, Erreger oder Medikamente so geschädigt, dass Leberzellen dabei untergehen, zeigt sich dieser Vorgang in den Laborparametern ALT (GPT), AST (GOT), GLDH und LDH-5 (54). Am spezifischsten sind hierbei GLDH und ALT. Die Untersuchung ist schnell durchführbar und erlaubt bei Verdacht auf eine SLD zumindest bei moderater bis deutlich ausgeprägter Leberverfettung eine verlässliche Aussage (55). Durch Ultraschall und Laboruntersuchungen des Blutes durch den Hausarzt kann somit auch ohne aufwändige apparative Diagnostik die Diagnose einer SLD gestellt werden (20). Für das Screening innerhalb von Risikokollektiven haben sich zudem Scores mit nicht-invasiven Biomarkern zur Abschätzung des Risikos einer Fibrose bewährt (56), wie der NAFLD Fibrose Score oder der FIB-4-Index, in die unter anderem GOT, GPT und die Thrombozytenzahl einfließen. Nicht invasive Scores erreichen aktuell noch nicht die Aussagekraft apparativer und invasiverer Verfahren, sind aber Gegenstand der Forschung und könnten besonders für das nicht-invasive Screening und Monitoring von Patienten in Zukunft an Bedeutung weiter zunehmen (57).

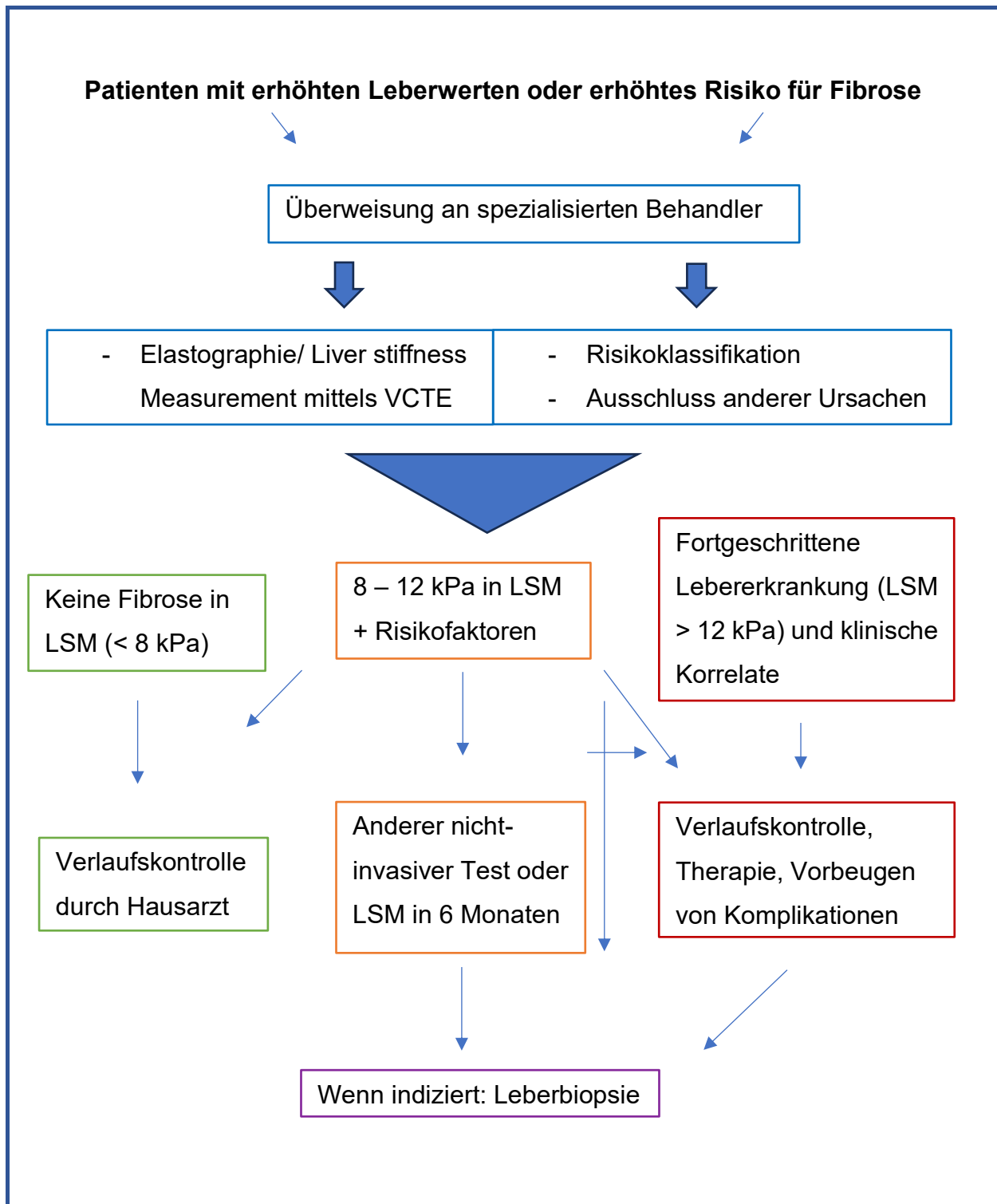
Die aktuelle Leitlinie empfiehlt Hausärzten, Patienten mit SLD mindestens einmal gastroenterologisch bzw. hepatologisch vorzustellen (20). Hier kann weitere Diagnostik erfolgen, die genaueren Aufschluss über Stadium und Genese der Erkrankung gibt und gegebenenfalls eine Therapie eingeleitet werden.

Die genaueste Technik in der Diagnostik der Steatose ist die Magnetresonanz-Proton Density Fat Fraction (PDFF) Methode (20, 58). Stine et al. konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass ein Therapieansprechen der Steatohepatitis in der PDFF-Untersuchung mit histopathologischer Verbesserung der Entzündung assoziiert ist und diese Methode sich so zum Therapiemonitoring eignen könnte (59). Trotz der

exzellenten Sensitivität und Spezifität der Methode (58) ist sie in ihrer Verfügbarkeit und durch hohen finanziellen und personellen Aufwand limitiert und wird noch nicht regelhaft eingesetzt.

Zur weiteren Diagnostik eignen sich hier Elastographieverfahren wie die Vibrationskontrollierte Transiente Elastographie (VCTE) (26) oder (20) die Scherwellenelastographie. Beide Verfahren basieren auf Ultraschalltechnik und erlauben eine Messung der Lebersteifigkeit. Bei der VCTE-Untersuchung der Lebersteifigkeit mittels Liver Stiffness Measurement (LSM) wird eine Scherwelle durch das Lebergewebe gesendet und durch die Sonde die Geschwindigkeit der Ausbreitung dieser Welle gemessen (60, 61). Die Lebersteatose wird mittels Controlled Attenuation Parameter (CAP) ausgedrückt und über die Dämpfung von Ultraschallwellen im Lebergewebe ermittelt (60). Bei Optimierung der Variabilität der Messungen konnte gezeigt werden, dass CAP bzw. VCTE eine gute und einfach durchzuführende Diagnostik der Steatose darstellen kann (62).

Zusammenfassend ist in **Abbildung 2** der Diagnostik-Algorithmus basierend auf Abbildung 2 der deutschen Sk2-Leitlinie für die Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung von 2022 (20) dargestellt.



**Abbildung 2: Übersicht Diagnostik-Algorithmus bei Verdacht auf SLD**

Eigene Darstellung zur besseren Verständlichkeit in Anlehnung an Abbildung 2 von Roeb et al., 2022, auf Seite 1366 der Aktualisierten S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (20)

### **2.3.6 Symptome**

Allgemeinsymptome der steatotischen Lebererkrankung wie Müdigkeit und Leistungsminderung sind unspezifisch und treten verstärkt erst mit fortschreitender Erkrankung in Erscheinung. Einige Patienten berichten von einem unangenehmen Spannungsgefühl und Druck im Oberbauch oder einem aufgeblähten Abdomen und vermindertem Appetit. Im Stadium einer Leberzirrhose entstehen durch die Leberinsuffizienz multiple Symptome. In der Inspektion sichtbar sind sogenannte Leberhautzeichen, die unter anderem Spider naevi, Palmarerytheme und Lackzunge einschließen (63). An der Bauchdecke kann sich die Leberzirrhose durch Haarverlust oder die Ausbildung eines Caput medusae (umbilikale Venenzeichnung infolge von portosystemischen Shunts) bemerkbar machen. Durch die portale Hypertension kann es außerdem zu Aszitesbildung, Ödemen, Varizenblutungen, Splenomegalie, hepatorenalem Syndrom und hepatischer Enzephalopathie kommen.

Infolge der Leberinsuffizienz haben Patienten mit Leberzirrhose außerdem oft einen Ikterus, weisen ein kachektisches Erscheinungsbild auf und leiden an einer veränderten Gerinnung mit Blutungsneigung (63).

### **2.3.7 Therapie**

Die deutsche Leitlinie zur nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung empfiehlt in erster Instanz bei einer neu-diagnostizierten Erkrankung konservative Maßnahmen (20). SLD-Patienten sollten ihr Gewicht um mindestens 5% reduzieren, regelmäßig Bewegung in ihren Alltag einbauen, Muskelmasse aufbauen und sich an eine mediterrane Ernährung halten. Der Einfluss einer reinen Gewichtsreduktion auf die Rückbildung der Leberverfettung und Fibrose ist erheblich und stellt den entscheidenden Faktor für Therapierfolge dar (64). Als vielversprechender therapeutischer Ansatzpunkt zur Gewichtsreduktion und Verbesserung hepatischer Parameter bei MASLD-Patienten steht das Intervallfasten aktuell im Fokus der Forschung (65, 66). Während Patienten ohne relevante Komorbiditäten im metabolischen Spektrum mit einer Gewichtsreduktion und Lebensstilumstellung eine akzeptable Kontrolle über ihre Erkrankung erlangen können und ihnen keine medikamentöse Therapie für die Fettlebererkrankung angeboten werden sollte (20, 26, 67), hat sich für Patienten mit Adipositas, Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen in den letzten Jahren ein medikamentöses Repertoire etabliert. Die

deutsche Leitlinie empfiehlt jedem Diabetiker mit SLD und ohne Fibrose die Kombination aus Metformin und einem GLP-1-Analogen (20), da mit der Kombination dieser Wirkstoffe eine Besserung der Inflammation und der Fibrose erzielt werden kann (68). Der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren kann bei Typ-2-Diabetikern mit SLD ebenfalls erwogen werden und wirkt sich positiv auf den Leberfettgehalt aus (69). Während Liraglutid aktuell nur eine Zulassung zur Behandlung von Typ-2-Diabetikern besitzt, kann Semaglutid auch bei Adipositas zur Gewichtsreduktion und somit auch als Therapieversuch zur Fett- und Fibrosereduktion bei adipösen SLD-Patienten eingesetzt werden. Ist die Adipositas bereits stark fortgeschritten ( $\text{BMI} \geq 35$  oder  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) und haben medikamentöse Therapien versagt, sollte eine chirurgische Intervention mittels bariatrischen OP-Verfahren erwogen und nach individueller Einschätzung empfohlen werden (20). In einer Studie in Lille mit über beinahe zwei Jahrzehnten erhobenen Daten von bariatrisch therapierten adipösen SLD-Patienten zeichnete sich durch die Operation eine hohe Effektivität in der Resolution von Entzündung und Verfettung der Leber ab (70).

### **2.3.8 Folgen**

Es lassen sich leberspezifische und mit der Lebererkrankung assoziierte extrahepatische Folgen für den Organismus unterscheiden. Younossi et al. fanden in einer Metaanalyse für die MASLD ein höheres Risiko für kardiale oder krebsassoziierte Mortalität als für leberspezifische Mortalität (71). Eine Fibrosierung der Leber korreliert mit multiplen kardiometabolischen Risikofaktoren wie Adipositas, erhöhtem Taillenumfang, Bluthochdruck, abnormer Glucosetoleranz und Dyslipidämie (72) sowie einer zunehmenden metabolischen Insuffizienz der Leber (54). Homöostasestabilisierende Proteine und Gerinnungsfaktoren sind nicht mehr ausreichend vorhanden, gleichzeitig steigt die Ammoniakkonzentration und Toxine können akkumulieren (54). Patienten mit metabolischer Insuffizienz der Leber und Hyperammonämie entwickeln im Verlauf eine Hepatische Enzephalopathie, die einen negativen prognostischen Marker für das Gesamtüberleben darstellt.

Das Fibroestadium spielt für das Outcome von SLD-Patienten eine entscheidende Rolle – je höher das Fibroestadium der Leber, desto höher ist auch das Risiko an einer Folgeerkrankung zu sterben, wobei das Risiko für leberspezifische Folgen exponentiell zum Fibroestadium ansteigt (73). Das irreversible Endstadium der

steatotischen Lebererkrankung ist eine Leberzirrhose mit portaler Hypertension und Umgehungskreisläufen. Ist dieses Stadium der Lebererkrankung erreicht, kann es zu Blutungen aus Varizen, Aszitesbildung, Ödemen, einem hepato-renalen Syndrom und Multiorganversagen kommen. Einzige Therapiemöglichkeit ist dann die Lebertransplantation, die ihrerseits mit erheblichen Risiken für Patienten einhergeht. Die gesellschaftliche und medizinische Relevanz der MASLD mitsamt ihren Folgen wird anhand bereits existierender epidemiologischer Dynamik deutlich: Keine andere Lebererkrankung hat einen vergleichsweise hohen Zuwachs an Lebertransplantationen vorzuweisen wie die MASH, die in den USA die ALD als Transplantationsindikation überholt hat (74).

### **2.3.9 Leberfibrose und Leberzirrhose**

Ob eine Leberfibrose vorliegt oder nicht ist ein entscheidender Faktor für den Verlauf der Fettlebererkrankung. Eine nachgewiesene Fibrose ist ein prognostisch ungünstiger Marker hinsichtlich leberspezifischer und allgemeiner Komplikationen und der leberbezogenen- und Gesamtmortalität (75). Die Diagnose einer Leberfibrose wird nach Goldstandard histopathologisch gestellt. Pathophysiologisch ist der fibrotische Umbau bedingt durch einen Reiz der Ito-Zellen im Disse-Raum des Leberparenchyms (13). Im Falle einer Fibrose bei vorliegender Leberverfettung und -entzündung stimulieren unter anderem Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren diese Zellen dazu, kollagenreiche Fasern zu bilden und diese um die Hepatozyten herum abzulagern (13). Morphologisch zeigt sich unter dem Mikroskop typischerweise das Bild einer sogenannten Maschendrahtfibrose, bei der Kollagenfasern die Hepatozyten und Zentralvenulen wie ein Zaun umschlingen (13). Eine Leberzirrhose ist der nicht-reversible Endzustand nach einem fibrotischen Umbau. Es kommt zur Bildung von Regeneratknoten (63), die oft im Ultraschallbild oder makroskopisch zum Beispiel im Rahmen einer Leberbiopsie gesehen werden können. Fibröse Septen ziehen in diesem Stadium bis in die Portalfelder und um die Lebersinusoide (postsinusoidaler Staudamm) (13). Die Leber hat in der Folge eine insuffiziente Synthese- und Entgiftungsfunktion, vor allem ist jedoch die gesamte Hämodynamik durch den verhinderten venösen Abfluss der Leber gestört (13), es bildet sich eine portale Hypertension. Um das venöse Blut trotz der gestörten intrahepatischen Abflusswege dem kavalen Kreislauf zuzuführen, bilden sich unphysiologische intrahepatische und porto-systemische Umgehungskreisläufe (63). Folge ist die weitere Minderperfusion

der Leber und ein erhöhtes Risiko für Blutungen aus Varizen des oberen Gastrointestinaltraktes.

## **2.4 Depression**

### **2.4.1 Erkrankungsbild Depression**

Die Depression ist eine psychische Erkrankung und wird den affektiven Störungen zugeordnet. Depressionen sind häufig und die Krankheitslast hoch. Quality adjusted life years sind bei Depressiven um Jahrzehnte verringert und übertreffen die Reduktion der QALYs bei Schlaganfall, Herzerkrankungen und Diabetes Mellitus (76). Die durch die Erkrankung verlorenen Lebensjahre in guter Qualität (DALY) steigen seit über 10 Jahren wiederum stetig an und haben mit Angststörungen und Diabetes Mellitus die größte Zunahme zu verzeichnen (77).

Die Depression ist durch das Vorliegen von Hauptsymptomen gekennzeichnet. Hierzu gehört eine depressive Verstimmung, die sonst untypisch ist, andauert und durch äußere Faktoren kaum oder nicht zu beeinflussen ist. Weiteres Hauptsymptom ist der Verlust von Interesse und Freude an Dingen, die vorher als positiv empfunden wurden (78). Ferner ein reduzierter Antrieb, Dinge zu tun oder eine leichte Ermüdbarkeit (78). Dauern diese Symptome über einen längeren Zeitraum von über zwei Wochen an und liegen zusätzlich Symptome wie eine subjektive Minderung des Selbstwertes, über das normale Maß hinausreichende Schuldgefühle, lebensüberdrüssige oder suizidale Gedanken, Hoffnungslosigkeit, Konzentrationsprobleme, Agitiertheit, Schlafstörungen oder Störungen des Appetits vor, ist eine Depression als wahrscheinlich anzusehen.

### **2.4.2 Epidemiologie**

Bezogen auf die Epidemiologie in Deutschland gibt die Nationale Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression zwei verschiedene Prävalenzen an. Zum einen kann die Lebenszeitprävalenz, also die Prozentzahl der Deutschen, die bezogen auf ihr ganzes Leben mindestens einmal an einer Depression leiden, angegeben werden. Diese liegt gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie im Durchschnitt zwischen 16-20% (78). Zum anderen wird im Querschnitt jährlich die 12-Monatsprävalenz erhoben, also ein Querschnitt all jener Einwohner, die in diesen 12 Monaten an einer Depression erkrankt sind. Diese Prävalenz eignet sich zum ungefähren Vergleich des Kollektivs

der Studie besser, da auch hier eine Querschnittsprävalenz angegeben wird. Studien, die eine Querschnittsprävalenz innerhalb der deutschen Normalbevölkerung erhoben haben, sind die NAKO-Gesundheitsstudie (79) und die DEGS-Studie (80). Die NAKO-Gesundheitsstudie bildet die aktuelle Prävalenz von ca. 100.000 zufällig ausgewählten Deutschen ab, die zwischen 2014 und 2019 unter anderem mit dem PHQ-9 Fragebogen und dem GAD-7 Fragebogen zu depressiven- und Angstsymptomen befragt wurden. Es wurde eine Prävalenz für das Vorliegen einer Depression (Cut-off 10 Punkte im PHQ-9) ermittelt, die bei 7,8 % insgesamt lag, wobei Frauen häufiger (9,4%) betroffen waren als Männer (6,1%) (79). In keiner der eingeteilten Altersgruppen lag der Wert für Depression bei mehr als 10 % (79). Eine andere vergleichbare Studie stellt die DEGS-Studie dar, die in einer großen Kohorte von beinahe 8.000 Probanden mittels des PHQ-9 Fragebogens zwischen 2008 und 2011 die aktuelle Prävalenz einer Depression bestimmt hat (80). Die DEGS-Studie kam zu einem ähnlichen Ergebnis wie die NAKO-Studie: Insgesamt waren 8,1% der Befragten bei einem Cut-off von 10 Punkten im PHQ-9 von einer Depression betroffen, Frauen (10,2 %) abermals häufiger als Männer (6,1%) (80). In beiden Studien war die Prävalenz innerhalb der Altersgruppe von 20-29 höher und fiel mit dem Alter ab (79, 80). Bei circa der Hälfte der Personen, die auf ihr Leben gesehen an einer Depression erkranken, tritt die erste Episode vor dem 31. Lebensjahr auf (78). Während in jungem Alter viele vor allem von Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen betroffen sind, stellen Depressionen im Alter die häufigste psychische Erkrankung dar (78).

### **2.4.3 Pathophysiologie der Depression**

#### **2.4.3.1 Veränderungen des Neurotransmitterstoffwechsels**

Die Pathophysiologie der Depression ist komplex und bisher unzureichend verstanden. Klar ist, dass zentrale Neurotransmittersysteme und intrazelluläre Signalweiterleitungssysteme eine wichtige Rolle spielen (81), aber viele Aspekte sich mit den Hypothesen, die zum aktuellen Zeitpunkt bestehen, nicht vollständig erklären lassen. Eine der ersten Hypothesen zur Pathophysiologie ist die Monoaminmangelsynthese. Sie postuliert, dass ein zentraler Mangel an Monoaminen, insbesondere Serotonin, neben Dopamin und Noradrenalin, zu depressiver Symptomatik führen kann. Seitdem wurde diese Hypothese um weitere Erkenntnisse zur Interaktion von Monoaminrezeptoren und Rezeptormolekülen im Gehirn ergänzt.

Der Serotoninstoffwechsel im Gehirn steht unter dem Einfluss von Serotoninrezeptoren (verschiedenen 5-HT-Rezeptoren) und Serotonin-Wiederaufnahmemolekülen, die die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt durch Wiederaufnahme von Serotonin verringern. Untersuchungen an Gehirnen von an Suizid oder mit einer Depression Verstorbenen zeigen eine erhöhte Dichte an Serotonin-Rezeptoren vor allem im präfrontalen Kortex (82). Folgt man der Hypothese eines Serotonin-Mangels ist die physiologische Konsequenz eine Erhöhung der Anzahl an Rezeptoren. Hier könnte auch ein Ansatz in der Erklärung für die verzögerte Wirkung bei der Eindosierung von Serotoninwiederaufnahmehemmern liegen: Der Abbau von Rezeptoren und die sukzessive Erhöhung ihrer Sensitivität nach Therapie des Mangels benötigt eine gewisse Zeit (81). Beeinflusst wird die Serotoninkonzentration weiterhin über zentralnervöse alpha- und beta-Rezeptoren und das zentralnervöse cholinerge System (Cholinerg-aminerge Imbalance Hypothese) (81). Cholinesterasehemmer weisen einen depressiogenen und antimanischen, anticholinerg wirkende Substanzen einen antidepressiven Effekt auf (81). Eine ähnliche Dichotomie zeigt sich für das aminerge System. Eine Erhöhung von aminergen Transmittern im synaptischen Spalt kann zu manischer Symptomatik, eine Verringerung dieser Moleküle zu depressiver Symptomatik führen (81).

#### **2.4.3.2 Stressachse**

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) reguliert im Körper die endokrinologische Stressreaktion. Hauptspieler in diesem Regelkreislauf ist das Hormon Cortisol, welches auf Stimulation des Hypothalamus und der Hypophyse in der Nebennierenrinde produziert und in den Blutkreislauf abgegeben wird. Die sekretorischen Organe in diesem Regelkreislauf werden ihrerseits von Entzündungsmediatoren wie Zytokinen stimuliert, die eine Stressreaktion im Körper anzeigen (83). Im Normalfall unterliegt Cortisol einer zirkadianen Rhythmik und im Regelkreislauf einer negativen Rückkopplung, wenn genügend oder zu viel des Hormons vorhanden ist. Studien konnten zeigen, dass eine Überaktivität dieser Achse und ein hoher Cortisolwert in Zusammenhang mit Depressionen und Angst (84-86) stehen. Cortisol kommt eine wichtige Rolle als Suppressor des Immunsystems zu. Physiologisch und pharmakologisch kann es dazu beitragen, überschießende Immunreaktionen zu verhindern oder abzumildern. Seine Wirkung auf das Immunsystem ist jedoch nicht exklusiv suppressiv. Als Transkriptionsfaktor kann es

die Produktion von Proteinen regulieren und kann verschiedene proinflammatorische Signalkaskaden in Gang setzen (83, 87). Die Glukokortikoid- und Mineralkortikoidrezeptoren, an die das Cortisol binden kann, sind im Gehirn vorhanden und an diversen kognitiven Vorgängen wie Lernen und Erinnerung beteiligt (84). Teilnehmer einer Studie von Keller et al., die ein erhöhtes Cortisol aufwiesen, schnitten schlechter bei kognitiven Fähigkeiten ab und waren eher an einer Depression erkrankt (84). Es besteht ein wechselseitiger und komplexer Zusammenhang zwischen dem Immunsystem, chronischem Stress, Alterationen der HHN-Achse, Inflammation im Gehirn und Depressionen (83, 84, 87).

#### **2.4.3.3 Neuroinflammation**

Das Gehirn ist durch eine Schicht aus Endothel, Membranproteinen und bestimmten Gehirnzellen vor dem Austausch von Zellen, Molekülen, Toxinen und bestimmten Elektrolyten zwischen dem Körperkreislauf und dem Blutkreislauf des Gehirns geschützt. Funktioniert die Blut-Hirn-Schranke, ist es Entzündungszellen und den meisten Erregern nicht möglich, in das Gehirn überzutreten. Das Gehirn besitzt mit Mikrogliazellen und zentralnervösen Lymphozyten ein eigenes Immunsystem. Mikrogliazellen nehmen hierbei eine zentrale Stellung ein. Sie können, ähnlich wie Makrophagen, apoptotische Zellen aufnehmen, Zellreparatur steuern und weitere Mikroglia aktivieren (87). Mittlerweile weiß man, dass Mikrogliazellen von Zytokinen aktiviert werden können, die als eine der wenigen Moleküle die Blut-Hirn-Schranke überwinden können (88). Mikroglia produzieren dann wiederum weitere Zytokine (87), die in einer Kaskade weitere Immunzellen und Entzündungsmediatoren aktivieren können. Auch Astrozyten, die maßgeblich an synaptischer Übertragung und neuronaler Plastizität beteiligt sind, können Zytokine sezernieren und Reparaturmechanismen beeinflussen (87). Als ein bedeutsames exzitatorisches Signalmolekül ist Glutamat eng an die Aktivität von Astrozyten geknüpft, die die Konzentration des Neurotransmitters steuern können. Ketamin, ein NMDA-Rezeptor Antagonist und damit Gegenspieler von Glutamat, besitzt antidepressive Effekte, was einen Einfluss des Glutamatstoffwechsels auf die Pathophysiologie der Depression nahelegt (89). Zytokine haben einen Einfluss auf Gehirnzellen und Signaltransduktion und sind in der Forschung zu Depressivität ein wichtiger Ansatzpunkt.

#### **2.4.4 Diagnostik der Depression**

Die leitliniengerechte Diagnostik (78) umfasst ein eingehendes Gespräch (Interview) mit den Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine Depression besteht. In dem Gespräch sollen die Haupt- und Zusatzsymptome und die Dynamik und Dauer der Erkrankung erfragt werden. Das Interview sollte überdies psychotische Symptome und somatische Symptome abfragen, da dies für die spätere Therapie eine entscheidende Rolle spielen kann. Wichtig ist dabei auch ein Ausschluss bzw. Abklopfen anderer psychischer Erkrankungen und das Erfragen von Suizidalität. Zur Klassifikation der depressiven Episode in „leicht“, „mittelgradig“, oder „schwer“ bieten sowohl die ICD-10 als auch die neue ICD-11 ein Scoring-System an, das auf dem diagnostischen Interview basiert. In der ICD-10 müssen mindestens zwei Hauptsymptome und mindestens ein Zusatzsymptom über mehr als 2 Wochen fast täglich zur Diagnose einer Depression vorliegen. Die ICD-11 teilt die Symptome, die zuvor in Haupt- und Zusatzsymptom gegliedert waren, verschiedenen Clustern zu. Aus dem affektiven Cluster (Stimmung, Interessensverlust, etc.) muss mindestens ein Symptom vorliegen, aus kognitivem (Gedanken, Schuldgefühle, etc.) und vegetativen Cluster (Schlaf, Appetit, etc.) sollten drei oder mehr Symptome vorliegen, insgesamt sind zur Diagnose einer Depression 5 Symptome erforderlich (78). Andere psychologische Fragebögen für Patienten, die über die Selbstauskunft von Patienten Symptomscores generieren, können diese Interviews nicht ablösen, sind allerdings ein probates Werkzeug, um in wissenschaftlichen Untersuchungen oder auch im Verlauf von Erkrankung und Therapie im klinischen Setting eine Aussage zu treffen, sofern ein Ausgangswert erhoben wurde (78).

#### **2.4.5 Risikofaktoren und Komorbiditäten für Depression**

Kaum eine Erkrankung ist hinsichtlich ihrer Ätiologie so vielschichtig, komplex und teils unverstanden wie die Depression. Klar ist, dass genetische Faktoren ebenso wie die Epigenetik, soziale und ökonomische Aspekte, Lebensereignisse, somatische Erkrankungen, Hormone, Medikamente, Alter und Geschlecht eine Rolle spielen (78, 81). Aus der Depressionsforschung weiß man, dass Depressionen familiär gehäuft vorkommen und damit genetische Faktoren einen erheblichen Einfluss auf das Auftreten der Erkrankung haben. Dem Ansatz des Vulnerabilität-Stress-Modells folgend kommen mehrere Stress- und Risikofaktoren zusammen, bis die Schwelle der Vulnerabilität überschritten ist und eine Depression auftritt (78). Somatische

Risikofaktoren beinhalten, um nur einige zu nennen, Erkrankungen des metabolischen Syndroms, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und hormonelle Faktoren. Frauen erkranken häufiger an einer Depression, ebenso wie Menschen mit einem niedrigeren sozioökonomischen Status und an Armut leidende Menschen (78). Auch ältere, einsame oder arbeitslose Menschen haben ein erhöhtes Risiko für Depressionen. Lebensstilfaktoren, die das Risiko erhöhen, sind Rauchen, Bewegungsmangel und ungünstige Ernährung (78). Darüber hinaus spielen auch traumatische Erfahrungen in Kindheit und Jugend, Schicksalsschläge, Trennungen, Konflikte, Stress und Überforderung eine wichtige Rolle (78). Körperliche Inaktivität erhöht das Risiko, an einer Depression zu erkranken, während sich regelmäßige körperliche Aktivität protektiv auswirkt (90). Als Risikofaktor und Komorbidität sind zudem weitere psychische Erkrankungen zu nennen, darunter sehr häufig der Substanzabusus bzw. Abhängigkeitserkrankungen, Persönlichkeitsstörungen, Angststörungen und demenzielle und neurodegenerative Erkrankungen.

## **2.5 Angststörungen**

Angststörungen stellen weltweit die häufigste psychische Erkrankung dar. Im Laufe der Evolution stellte eine erhöhte Ängstlichkeit einen Überlebensvorteil dar. Individuen mit mehr Angst und vorsichtigerem Verhalten konnten sich dadurch besser vor Feinden schützen oder brachten sich weniger häufig in bedrohliche Situationen. Angst ist somit eine physiologische und lebenswichtige Empfindung und nimmt auch bei Gesunden einen zentralen Stellenwert ein. Angst wird nach heutigem Kenntnisstand über neuronale Kreisläufe reguliert, in denen die Amygdala, der Hippocampus und der präfrontale Kontext wesentliche Schaltpunkte darstellen (91, 92). Diese sensiblen Regionen des Gehirns und damit die Angstverarbeitung können durch Hormone, Zytokine und Medikamente beeinflusst werden (93). Emotionaler Stress und Inflammation stehen miteinander in Zusammenhang (93). Stress aktiviert über die Ausschüttung von Botenstoffen körpereigene Schutzmechanismen, die wiederum im Gehirn die Kreisläufe für Angst und depressives Verhalten aktivieren können (Sickness-Behaviour) (93). Man weiß, dass Angst und Depression häufig gemeinsam auftreten und eng miteinander in Zusammenhang stehen (94). Werden Angstkreisläufe häufig durchlaufen, können sich, vereinfacht gesagt, im Prozess der neuronalen

Plastizität neuronale Verknüpfungen bilden, die eine Angststörung oder Depression begünstigen können (91).

Grundsätzlich werden Angststörungen verschiedenen Subgruppen zugeordnet, die sich in Risikofaktoren, Therapie und Prognose unterscheiden. Die deutsche Leitlinie empfiehlt in der Behandlung der generalisierten Angststörung, der Panikstörung und der Sozialen Phobie, Patienten eine Psychotherapie und Pharmakotherapie anzubieten (94). Hierbei sind SSRI für alle drei Störungen indiziert (94). Angststörungen werden in einem Interview mit gezielten Fragen und durch differenzialdiagnostischen Ausschluss somatischer, insbesondere hormoneller und neurologischer, ursächlicher Erkrankungen nach ICD-10 diagnostiziert und klassifiziert (94). Für die Therapie der Generalisierten Angststörung, deren Symptome in dieser Studie erhoben wurden, kommt neben der Pharmakotherapie vor allem die kognitive Verhaltenstherapie infrage (94).

## **2.6 Assoziation von Angst und Depression mit SLD**

Dass eine Assoziation zwischen SLD und Depressionen besteht, konnte bisher wissenschaftlich vielfach reproduziert werden und kann als vorausgesetzt angenommen werden (8, 95, 96). Gu et al. kommen in einer Metaanalyse zu dem Schluss, dass die Verbindung der beiden Erkrankung am ehesten bidirektional ist (8). Seitdem das Thema in den Fokus wissenschaftlicher Forschung gerückt ist, wird versucht, Ergebnisse zu reproduzieren und Einflussfaktoren und Risikofaktoren zu identifizieren. Studien aus den USA (97), Korea (98), Deutschland (99) haben sich mit dem Thema beschäftigt und kamen übereinstimmend zu einer Erkenntnis: Immanente Variablen im Zusammenspiel von Psyche und Fettlebererkrankung sind Fibrosierung der Leber und die Insulinresistenz. Zudem scheint auch das Geschlecht eine Rolle zu spielen. Studien wie die von Choi et al. (100) oder Labenz et al. (101) konnten unabhängig voneinander ein signifikant höheres Risiko für Depressionen und Angststörungen bei Frauen mit SLD zeigen. Auch wenn viele Studien übereinstimmende Prädiktoren für Depression und Angst identifizieren, sind die Zusammenhänge längst nicht vollständig verstanden. Erst kürzlich konnte eine prospektive Studie aus Schweden, die das Auftreten von Depression und Angst im Zeitverlauf bei SLD-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe untersuchte, im Unterschied zu vielen anderen Studien kein erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetiker

feststellen und fand im Gegensatz zu Labenz und Choi eine erhöhte Auftrittswahrscheinlichkeit bei Männern statt bei Frauen (96).

Einen weiteren Ansatz zur Erforschung von Prädiktoren wies eine Studie von Ruan et al. (102) auf: Hier wurden mittels Mendelscher Randomisierung Zusammenhänge diverser gastrointestinaler Erkrankungen mit genetischer Veranlagung zu Depressionen untersucht (102). Signifikant beeinflusst wurde das Auftreten von Depressionen bei SLD durch einen erhöhten BMI, Rauchen und Diabetes Mellitus 2 (102).

Auch da die Verwendung nicht-invasiver Diagnostik zur Stratifizierung der Fettlebererkrankung stetig zunimmt, ist die prädiktive Aussagekraft von Surrogatmarkern Thema von Interesse in der Forschung zu mentaler Gesundheit und Lebensqualität bei SLD geworden. So konnten eine Studie aus dem Jahr 2022 zeigen, dass höhere Werte des Leberfettgehalts (CAP) signifikant mit Einschränkungen in der Lebensqualität assoziiert waren (103).

Ess- und Bewegungsverhalten spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Fettlebererkrankung. Personen, die an einer Depression erkrankt sind, haben ein erhöhtes emotionales Stresslevel und sind anfälliger für emotionales Essen, einen hohen Konsum verarbeiteter und fructosereicher Lebensmittel, Bewegungsmangel und Schlafstörungen (104, 105); Faktoren, die eine Fettlebererkrankung begünstigen (106). Kommt eine Psychopharmakotherapie dazu, steigt für bestimmte Psychopharmaka das Risiko für eine Gewichtszunahme und die Entwicklung einer Fettlebererkrankung abermals (107).

Ob und inwiefern der Zusammenhang zwischen Fettlebererkrankung und Depression und Angst also bidirektional ist und ob es aussagekräftige Marker zur Vorhersage eines erhöhten Risikos gibt, ist somit aktuell noch Gegenstand der Forschung.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Erfassung von Daten mittels Screening Bögen**

#### **3.1.1 PHQ-9**

Der PHQ-9 ist ein psychologischer Fragebogen zur Bewertung von depressiven Symptomen bei Probanden oder Patienten. Er enthält 9 Fragen zur Ausprägung von depressiven Symptomen im Zeitraum der letzten zwei Wochen, die von „überhaupt nicht“ bis „beinahe jeden Tag“ beantwortet werden können. Entwickelt und validiert wurde er 2001 von Kroenke et al. (108).

Ein Wert von 10 Punkten oder mehr in dem Symptomfragebogen hatte in der ursprünglichen Validierungsstudie von Kroenke et al. eine Sensitivität und Spezifität von 88% (108) für eine Depression. Ein Cut-off von 10 Punkten hat sich seitdem als Standard für die Auswertung des PHQ-9 etabliert. In einer Metaanalyse aus 2019 von 58 Studien, in der der PHQ-9 unter anderem mit semistrukturierten Interviews verglichen wurde, kamen die Autoren abermals zum Schluss, dass ein Cut-off von 10 Punkten die beste Sensitivität und Spezifität zeigte (109). Um die Schwere der vorliegenden Depression einzuschätzen, ermöglicht er weiterhin eine kategoriale Auswertung. Hierbei werden Werte zwischen 5 und 9 Punkten als milde Depression, Werte zwischen 10 und 14 Punkten als moderate, ein Wert von 15 bis 19 Punkten als mittelschwere und ein Wert ab 20 Punkten als schwere Depression gewertet (108). Kroenke et al. kamen bei der Validation zum Schluss, dass Werte von 15 Punkten und mehr in fast allen Fällen für eine schwere depressive Episode sprechen (108).

#### **3.1.2 GAD-7**

Der GAD-7 ist ein von Patienten selbst auszufüllender Fragebogen, der in 7 Fragen Symptome einer generalisierten Angststörung abfragt. Abgefragt wird, wie sehr man in den letzten 14 Tagen von den genannten Symptomen wie Nervosität, Ängstlichkeit, Sorgen, Gedankenkreisen, Rastlosigkeit, Gereiztheit und irrationalen Ängsten beeinträchtigt war. Die Antwortmöglichkeiten geben pro Frage einen Punktescore von 0 bis 3 Punkten und reichen von „Überhaupt nicht“ über „An einzelnen Tagen“, „An mehr als der Hälfte der Tage“ bis zu „Beinahe jeden Tag“ (110). Insgesamt können 21 Punkte erreicht werden.

Der Fragebogen wurde in einer Studie von Löwe et al. mit über 5.000 Personen aus der deutschen Allgemeinbevölkerung in der deutschen Version validiert (111). Der Fragebogen ist ein geeignetes Messinstrument, um innerhalb einer heterogenen Gruppe in Bezug auf Charakteristika wie Alter und Geschlecht eine valide Aussage zu Angstsymptomen zu treffen (111). In der von Löwe et al. durchgeführten Validierungsstudie hatten ca. 5% der Teilnehmer einen Wert von 10 oder mehr Punkten (111).

### **3.1.3 MEDAS**

Der MEDAS enthält 14 Fragen zur Aufnahme von Lebensmitteln, die einer mediterranen Ernährungsweise entsprechen. Er wurde im Jahr 2017 von Hebestreit et al. in deutscher Sprache validiert (112). Für die Erfassung der Ernährungsgewohnheiten bei SLD-Patienten in dieser Studie wurde der validierte MEDAS in deutscher Sprache von Professor Bischoff und dem Forschungsteam der Ernährungsmedizin der Universität Hohenheim freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Folgende Fragen sind im Fragebogen aufgeführt und können mit „Ja“ oder „Nein“ oder einer Mengenangabe beantwortet werden, wofür jeweils 1 oder 0 Punkte vergeben werden, aus denen sich in der Auswertung eine Gesamtsumme berechnen lässt. Die Fragen enthalten im Fragebogen Erklärungen und Beispiele und werden der Übersichtlichkeit halber verkürzt in **Tabelle 2** dargestellt.

**Tabelle 2: Im MEDAS-Fragebogen enthaltene Fragen (112)**

*Vereinfachte Darstellung des Fragebogens durch die Autorin*

Verwenden Sie in der Küche hauptsächlich Olivenöl?	Ja	Nein
Wieviel Olivenöl konsumieren Sie insgesamt am Tag?	Mind. 4 EL	Weniger als 4 EL
Wieviele Portionen frisches Gemüse konsumieren Sie am Tag?	Mind. 2	Weniger als 2
Wieviele Portionen Obst konsumieren Sie pro Tag?	Mind. 3	Weniger als 3
Wieviele Portionen rotes Fleisch, Hamburger, Wurst bzw. Wurstaufschnitte konsumieren Sie pro Tag?	Weniger als 1	Mind. 1
Wieviele Portionen Butter, Margarine oder Sahne konsumieren Sie pro Tag?	Weniger als 1	Mind. 1
Wieviele Portionen zuckerhaltige Getränke konsumieren Sie pro Tag?	Weniger als 1	Mind. 1
Wieviel Wein konsumieren Sie pro Woche?	Mind. 7	Weniger als 7
Wieviele Portionen Hülsenfrüchte konsumieren Sie pro Woche?	Mind. 3	Weniger als 3
Wieviele Portionen Fisch oder Meeresfrüchte konsumieren Sie pro Woche?	Mind. 3	Weniger als 3
Wieviele Portionen Süßigkeiten oder fertige Back- und Süßwaren konsumieren Sie pro Woche?	Weniger als 3	Mind. 3
Wieviele Portionen Nüsse konsumieren Sie pro Woche?	Mind. 3	Weniger als 3
Bevorzugen Sie Hähnchen, Pute oder Kaninchen vor Rind, Schwein, Hamburger und Wurstwaren?	Ja	Nein
Wie oft pro Woche konsumieren Sie Nudeln, Reis, Gemüse oder andere Gerichte, die mit einer Sauce aus Tomaten, Knoblauch, Zwiebeln oder Lauch, und mit Olivenöl zubereitet wurden?	Mind. 2 Mal	Weniger als 2 Mal

Im Jahr 2020 wurde der MEDAS in einer multinationalen Studie validiert (113). Es erfolgte unter anderem eine kategoriale Zuteilung des Summenwertes in die Gruppen mit hoher Adhärenz ( $\geq 10$  Punkte), guter bis mittlerer Adhärenz (6-9 Punkte) und niedriger Adhärenz (0-5 Punkte).

Im Kontext systemischer Inflammation und Insulinresistenz hat sich die Mediterrane Kost ernährungsmedizinisch bewährt (114). Im Gegensatz zu westlicher Diät mit einem hohen Anteil an verarbeiteten Lebensmitteln zeichnet sich die mediterrane Ernährungsweise durch einen niedrigen Anteil an verarbeiteten Lebensmitteln, an tierischen Fetten und einfachen Kohlenhydraten aus. Protektiv auf systemische Inflammation, Insulinresistenz und Gefäßgesundheit wirkt sich der hohe Anteil an pflanzlichen ungesättigten Fettsäuren, Ballaststoffen und komplexen Kohlenhydraten aus (114, 115). Studien konnten zeigen, dass insbesondere Typ-2-Diabetiker und Fettleberpatienten laborchemisch und hinsichtlich ihrer kardiometabolischen Morbidität von einer Ernährungsumstellung profitieren konnten (115). Weitere Studien konnten zeigen, dass sowohl präventiv als auch interventionell der Mediterranen Ernährung ein signifikanter Stellenwert hinsichtlich Depressionen zukommt (116, 117). Neben dem Einfluss der Ernährung auf das Mikrobiom und damit auf die Darm-Hirn-Achse legen Forschungsergebnisse eine direkte Modulation der Transmittersysteme in Belohnungsarealen des Gehirns durch Lipidingestion nahe (118). Darm und Gehirn sind über die Blutzirkulation, den Vagusnerv und das Immunsystem miteinander verbunden (119). Eine durch eine ungünstige Ernährung bedingte Dysbiose des Darms und Inflammation der Darmwand können so neuronale Schäden verursachen, die sich in ängstlich-depressivem Verhalten äußern (120). Betroffen ist vor allem der mediobasale Hypothalamus, der als Mediator zwischen systemischer und neuronaler Signaltransduktion agiert und durch Hormone und zelluläre Botenstoffe in seinen eigenen Signalwegen aktiviert oder inhibiert werden kann (121). Er nimmt eine zentrale Rolle in der Steuerung von Ess- und Belohnungsverhalten ein.

### **3.2 Ethikkommission**

Ein Votum der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz liegt vor. Der Antrag 2022-16286 - andere Forschung erstvotierend - mit dem Titel „Etablierung einer zur Evaluierung des diagnostischen und voraussagbaren Wertes von nicht invasiven Tests (NIT) für die Erkennung und den Verlauf von chronischen

Lebererkrankungen“ wurde am 13.10.2022 mit Professor Jörn M. Schattenberg als Studienleiter mit dem Hinweis auf Umsetzungen votiert, woraufhin der Antrag um eine Patienteninformationsänderung am 28.11.2022 ergänzt wurde. Die Patienten wurden ausführlich zum Zweck und Ablauf der Studie aufgeklärt und es wurde Bedenkzeit zur Entscheidung gegeben. Die Möglichkeit für Rückfragen und einen Widerruf der Einwilligung wurde klar kommuniziert.

### **3.3 Einschlusskriterien und Aufklärung**

Eingeschlossen wurden einwilligungsfähige Patienten über 18 Jahre, die eine durch den oben genannten Diagnostik-Algorithmus und gemäß EASL-Guidelines festgestellte steatotische Lebererkrankung haben. Auf eine Biopsie als alleiniges Kriterium zur Feststellung der SLD wurde verzichtet, die Diagnose erfolgte, sofern keine Biopsie vorlag, in Zusammenschau der klinischen, apparativen/radiologischen und laborchemischen Untersuchung. Eine unter regelmäßiger Kontrolle stehende unkomplizierte oder ausgeheilte Hepatitis-Infektion stellte keine Kontraindikation für den Einschluss dar, sofern diese nach Einschätzung des Studienleiters nicht primär ursächlich für die erhobenen Leberbefunde war. Den Patienten wurde ein für die Studie angepasster Aufklärungs- und Informationsbogen vorgelegt, die Studieninhalte und Datenschutzbestimmungen erklärt und ausreichend Bedenkzeit gegeben.

### **3.4 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit, Schwangerschaft, eine aktive Krebserkrankung oder durch schwere Erkrankung eingeschränkte Lebenserwartung von unter 5 Jahren sowie eine Unfähigkeit, die Bedingungen der Studienteilnahme zu erfassen und bewusst in diese einzuwilligen. Bei begründetem Verdacht, dass eine andere Lebererkrankung als die SLD die Befunde erklären könnte, erfolgte kein Einschluss in die Studie. Hierzu zählen beispielsweise Speichererkrankungen, kompliziert verlaufende Hepatitiden, HIV-Erkrankungen oder Lebertumore.

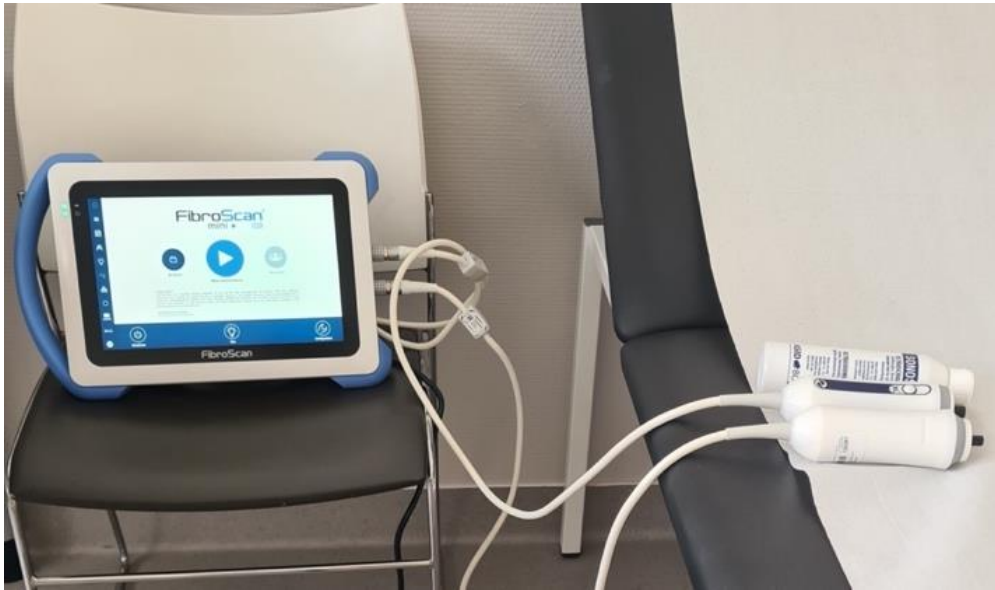
### 3.5 Vorgehen und Methoden

Das Screening für die Studie erfolgte bei Patienten, die entweder initial oder im Rahmen einer Verlaufskontrolle mittels VCTE und Laborkontrolle bezüglich der SLD untersucht wurden. Die Untersuchung erfolgte in der Ambulanz für metabolische und Lebererkrankungen der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz und in der allgemeinmedizinischen Praxis Emmermann in Wackernheim. Insgesamt bestand die Kohorte aus 107 Männern und Frauen mit steatotischer Lebererkrankung. Die transiente Elastographie wurde mit dem Gerät Fibroscan® 630 Expert mit der Seriennummer F 0110148 und der Software \_4.1.2P1 der Firma Echosens in den Räumlichkeiten der Leberambulanz und dem mobilen Gerät FibroScan® mini + 430 der Firma Echosens in der allgemeinmedizinischen Praxis durchgeführt. Weiterhin schlossen sich eine Messung von kardiometabolischen Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Taillenumfang an.



**Abbildung 3: Untersuchungsraum und Gerät Fibroscan® 630 Expert der Firma Echosens**

*Aufgenommen in der Leberambulanz durch die Autorin am 01.08.2024*



**Abbildung 4: Mobiles Gerät Fibroscan® mini+ 430**

*Aufgenommen durch die Autorin am 13.05.2023*

### **3.5.1 Vorbereitung der Patienten**

Die Patienten wurden gebeten, am Tag der Untersuchung nüchtern zu erscheinen und in ruhiger Umgebung im Liegen Platz zu nehmen und einige Minuten zu ruhen. Zur Untersuchung der Leber mittels Elastographie wird das rechte ausgestreckte Bein über das linke Bein gelegt und der rechte Arm über den Kopf eleviert, in der Ellenbeuge flektiert und zur linken Seite hin abduziert. Analog erfolgt die Lagerung für die Milzsteifigkeitsmessung in entgegengesetzter Richtung. Im Folgenden wird weiter auf den Ablauf der Lebersteifigkeitsmessung eingegangen. Der Schallkopf wird auf Höhe des Unterrandes des Xiphoids im rechten Interkostalraum zwischen vorderer und hinterer Axillarlinie (60) aufgesetzt. Es erfolgen dann zunächst Probemessungen, die nicht in das finale Messergebnis einfließen und nur zur optimalen Lokalisation des Schallkopfes beitragen. Erst, wenn der Untersucher ein Gefühl für die Messbedingungen des Patienten hat und eine vom Gerät akzeptierte Messstelle gefunden hat, soll die Untersuchung gestartet werden. Mindestens zehn Messungen müssen zur Errechnung eines medianen Untersuchungswertes erfolgen, mindestens 15 Messungen sollten im Idealfall erfolgen, dabei sollte der IQR 30% nicht überschreiten (60, 122).

### 3.5.2 Liver stiffness measurement

Über den Schallkopf wird zur Steifigkeitsmessung eine Scherwelle mit einer Frequenz von 50 Herz durch das Lebergewebe geschickt (61). Je nach BMI und Untersuchungsbedingungen kann der Untersucher zwischen einem M- und einem XL-Schallkopf auswählen. Die XL-Sonde kann bei adipösen Patienten mit viel Unterhautfettgewebe tiefere Messungen vornehmen. (123) Die Datenlage zu möglichen Messfehlern zwischen den beiden Schallköpfen ist zum Teil widersprüchlich (124). Untersuchungen in der Vergangenheit zeigten, dass bei (schwerer) Adipositas unter Verwendung der XL-Sonde Messungen ungenauer wurden (123, 125). Die Cut-offs für beide Sonden sind jedoch die gleichen und signifikante Unterschiede der Messgenauigkeit konnten nicht gefunden werden (126, 127). Bei der Erhebung der Studiendaten wurde zunächst die M-Sonde mit der Seriennummer 2000230 verwendet und bei nicht zu erhebenden Messwerten auf die XL-Sonde mit der Seriennummer 2000126 gewechselt.



**Abbildung 5: XL- und M-Sonde**

*Aufgenommen durch die Autorin am 01.08.2024*

Optimalerweise durchdringt die ausgesendete Scherwelle nur Lebergewebe ohne deutliche strukturelle Störung durch große Gefäße, die das Ergebnis verfälschen könnten. Durch die Messung von lateral kann die Scherwelle die Leber durchdringen, ohne auf ein festes Widerlager zu stoßen, wie es bei einer Messung von ventral der Fall wäre. Die Steifigkeit des Lebergewebes errechnet sich anschließend aus der

Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle in Meter pro Sekunde mittels folgender **Formel 1:**

$$\text{Steifigkeit (E} = 3 \times (\text{Scherwellengeschwindigkeit})^2$$

**Formel 1: Berechnung der Ausbreitungsgeschwindigkeit (60, 61)**

Hieraus resultiert, dass die Scherwelle sich in Gewebe mit höherer Steifigkeit schneller ausbreitet. E, das Elastizitätsmodul, also die Steifigkeit bzw. Elastizität des Gewebes, wird in Kilopascal (kPa) berechnet und angegeben (61).

Optimale Cut-offs zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose und einer Zirrhose variieren je nach Ätiologie der Fettlebererkrankung und Studienkohorte.

Die EASL-Leitlinie empfiehlt einen Cut-off von  $\geq 8$  kPa als Schwelle zur Leberfibrose(26). Ein Wert von Dieser Empfehlung folgend wurde der Cut-off für die Statistik übernommen. Gemäß gängiger Literatur wurde der Cut-off für eine Leberzirrhose als LSM  $\geq 15$ kPa definiert (128).

### **3.5.3 CAP**

Der CAP (Continued Attenuation Parameter) dient in der nicht-invasiven Leberdiagnostik mittels VCTE als Surrogatmarker für die Leberverfettung. Der Parameter stellt die Dämpfung von in die Leber gesendeten Ultraschallwellen bei 3,5 MHz dar und bildet bei hoher Dämpfungsrate einen höheren Fettgehalt der Leber ab (123, 129). Das Gerät der Firma Echosens misst den CAP unabhängig der durch die Sonde abgegebenen Klopfgeräusche, die der Scherwelle zur Elastizitätsmessung entsprechen. Wichtig für die Messung des CAP ist die korrekte Lage der Sonde in Richtung Leberparenchym ohne Störfaktoren wie Rippen oder größere Gefäße. Angegeben wird der CAP in dB/m. Der Messbereich bei einem Echosens FibroScan® Gerät bewegt sich im Rahmen von 100 bis 400 dB/m (60). Eine Metaanalyse von Karlas et al. aus dem Jahr 2017 konnte als optimalen Cut-off für das Vorliegen einer Steatose korrelierend zum histologischen Grad S1 einen Wert von 248 dB/m errechnen. Als Korrelat für S2 kamen Karlas et al. auf einen Wert von 268 dB/m und für S3 auf 280 dB/m (130). Diese Cut-offs sind ebenso in der aktuellen europäischen Leitlinie (EASL) angegeben (26). Daran anknüpfend und da es Ziel dieser Studie ist, im gesamten Rahmen der SLD-Ausprägung die Prävalenz von Depressionen und Angststörungen zu erheben, um Unterschiede zwischen den verschiedenen

Steatosegraden abzubilden, wurden diese Cut-offs für die statistische Datenauswertung übernommen.



**Abbildung 6: Auswertung eines gesunden Probanden**

*Aufgenommen in der Leberambulanz durch die Autorin am 01.08.2024*

### 3.5.4 Körperzusammensetzungsanalyse

Im Prozess der Datenerhebung wurde in der Leberambulanz der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz ein Gerät der Marke InBody®, InBody Europe B.V., Amsterdam, Niederlande, etabliert und nach Aufklärung und Einwilligung von Patienten die Körperzusammensetzung mittels bioelektrischer Impedanzanalyse untersucht. Die bioelektrische Impedanzanalyse ist ein nicht-invasives Testverfahren. Miller et al. haben das in dieser Studie verwendete Gerät, InBody®570, 2016 im Vergleich zur Dual-Röntgen-Absorptiometrie validiert und als eine probate Messmethode für Bevölkerungsstudien eingeschätzt (131). Die Messung erfolgte mittels 8-Punkt-Elektroden-Messung über den Kontakt der Haut mit Elektroden an Händen und Füßen. Die möglichen Messfrequenzen des Gerätes liegen bei 5 kHz, 50 kHz und 500 kHz. Die in die Studie aufgenommenen Werte beinhalteten die intra- und

extrazelluläre Wasserverteilung, den Körperfettgehalt in Prozent und die Skelettmuskelmasse in Kilogramm.



**Abbildung 7: InBody® 570 Gerät**

*Aufgenommen in der Leberambulanz durch die Autorin am 17.01.2025*

Auch weil die Körperimpedanzmessung ein noch nicht regelhaft eingesetztes Verfahren in der körperlichen Untersuchung ist und die Interpretation der Ergebnisse abhängig von Indikation und Unterschieden in Alter, Herkunft und Geschlecht der Patienten ist, gibt es abweichende Angaben zu Cut-Off-Werten für Skelettmuskelmasse und Körperfett (132). Der Normwert für den Körperfettanteil bei Männern wird niedriger angesetzt als bei Frauen, der Normwert für die Muskelmasse wiederum höher. Aus einem Statut der WHO aus dem Jahr 1995 ergeben sich Referenzwerte von bis zu 25% Körperfett bei Männern und bis zu 35% bei Frauen (133). Ähnliche Angaben aus neueren Arbeiten konnten in der Literaturrecherche hinsichtlich der Grenzwerte von Körperfett für Adipositas gefunden werden. Macek et al. errechneten als Prädiktor für das kardiovaskuläre Risiko einen Körperfett Cut-off von 25,8% für Männer und 37,1% für Frauen (132). Auch eine chinesische Studie kam zu ähnlichen Cut-offs für Adipositas mit Körperfettanteilen von 24 – 25 % für Männer und 34 - 35% für Frauen (134). Eine erst kürzlich publizierte Studie von Gu et al. (135)

beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen Körperfett und Depressionen. Die über 10.000 Teilnehmer wurden zu Depressivität mit dem PHQ-9 Bogen befragt und der prozentuale Körperfettanteil mittels DXA gemessen. Eine signifikante Depression wurde ab 10 Punkten im PHQ-9 Fragebogen festgestellt (135). Depressionen und ein erhöhter gesamter Körperfettanteil sowie der Fettanteil einzelner Körperregionen hingen signifikant miteinander zusammen.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte nach pseudonymisierter Eintragung in Microsoft Excel 2016 im Kliniknetzwerk der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz. Zur Recherche von Literatur wurden PubMed, Google Scholar und medizinische Fachliteratur verwendet. Die Verwaltung der recherchierten Literatur wurde mit Microsoft Endnote 20 vorgenommen. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS® Statistik 23 der Firma IBM® TM.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Basis Charakteristika und deskriptive Statistik

#### 4.1.1 Altersverteilung

Das Alter der Kohorte war normalverteilt. Das mediane Alter lag bei 56 Jahren.

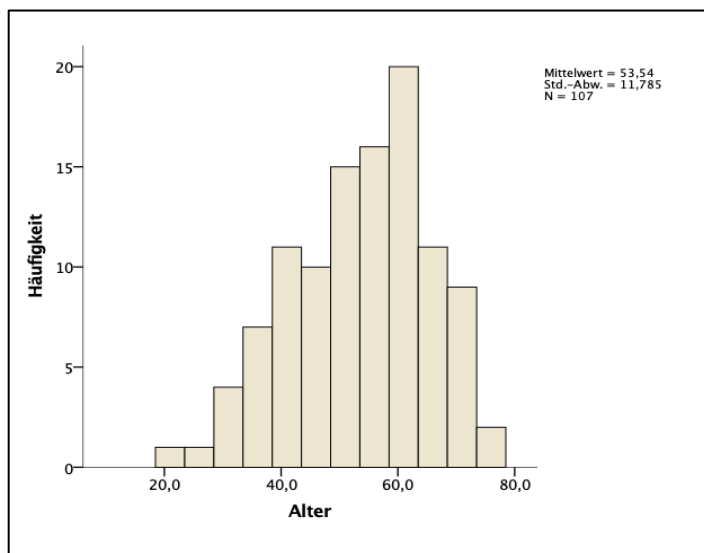


Abbildung 8: Histogramm zur grafischen Darstellung der Altersverteilung

#### 4.1.2 Geschlechterverteilung

Die Studienkohorte bestand insgesamt aus 107 Personen. Davon waren n=52 Frauen (48,6%) und n=55 Männer (51,4%).

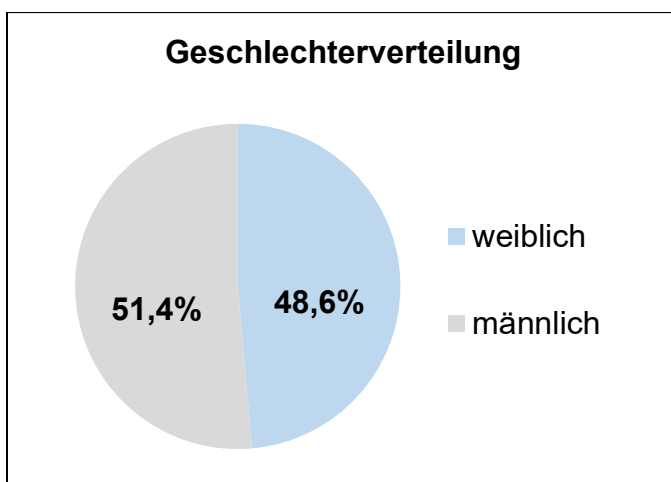


Abbildung 9: Darstellung der Geschlechterverteilung im Kreisdiagramm

### 4.1.3 Deskriptive Statistik der nominalen Variablen

In einem Anamnesebogen und im direkten Gespräch wurden die Patienten zu Vorerkrankungen, Allergien, Medikamenteneinnahme und sozialem und beruflichem Umfeld befragt. Die dadurch erhobenen Charakteristika der Kohorte sind in der nachfolgenden **Tabelle 3** aufgeführt.

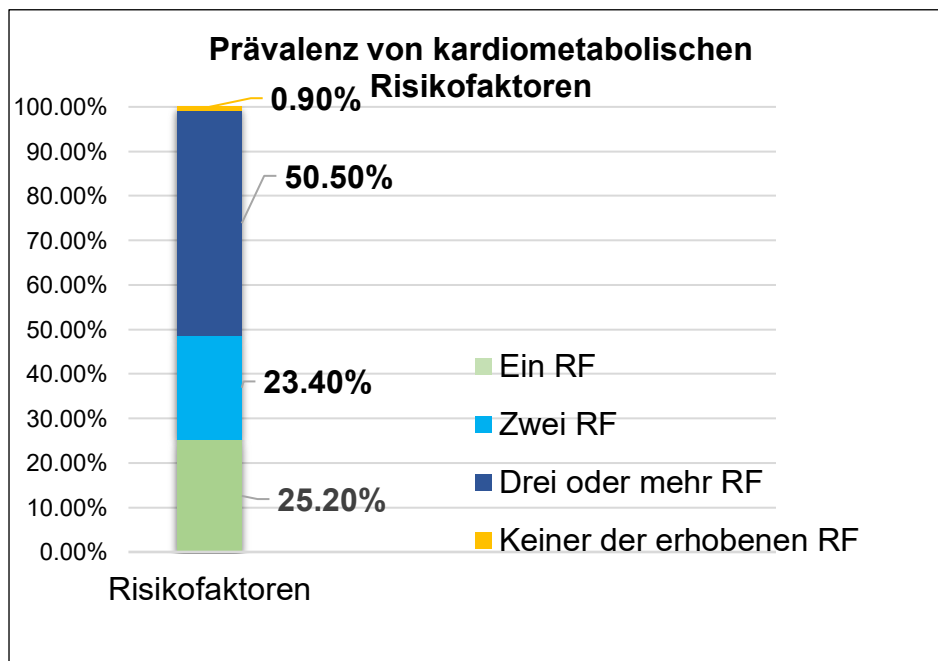
**Tabelle 3: Basis Charakteristika**

<b>Variable</b>	<b>Häufigkeit in der Kohorte (n=107)</b>
Vorerkrankung bekannt	<b>84 (78,5%)</b>
n.a.	<b>2 (1,9%)</b>
Adipositas (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	<b>70 (65,4%)</b>
n.a.	<b>1 (0,9%)</b>
Typ-2-Diabetes	<b>47 (43,9%)</b>
Kardiovaskuläre Erkrankung	<b>63 (58,9%)</b>
Arterielle Hypertonie	<b>55 (51,4%)</b>
n.a.	<b>2 (1,9%)</b>
Einnahme von Betablockern	<b>24 (22,4%)</b>
n.a.	<b>2 (1,9%)</b>
Zwei oder dreifache antihypertensive Therapie	<b>29 (27,1%)</b>
n.a.	<b>2 (1,9%)</b>
Herzinsuffizienz	<b>4 (3,7%)</b>
Koronare Herzerkrankung	<b>6 (5,6%)</b>
Vorhofflimmern	<b>9 (8,4%)</b>
n.a.	<b>1 (0,9%)</b>

Herzinfarkt	<b>7</b> (6,5%)
n.a.	<b>1</b> (0,9%)
Hypothyreose	<b>18</b> (16,8%)
n.a.	<b>2</b> (1,9%)
Hyperthyreose	<b>5</b> (4,7%)
Krebserkrankung	<b>6</b> (5,6%)
Hepatitis B	<b>4</b> (3,7%)
Hepatitis C	<b>2</b> (1,9%)
n.a.	<b>1</b> (0,9%)
Schlafapnoe	<b>36</b> (33,6%)
n.a.	<b>1</b> (0,9%)
COPD	<b>5</b> (4,7%)
Schlaganfall	<b>5</b> (4,7%)
Bekannte Depression	<b>13</b> (12,1%)
Rauchen	<b>20</b> (18,7%)
n.a.	<b>2</b> (1,9%)
Moderat erhöhter Alkoholkonsum	<b>8</b> (7,5%)
n.a.	<b>1</b> (0,9%)
Höherer Bildungsabschluss	<b>43</b> (40,2%)
n.a.	<b>1</b> (0,9%)
Berufstätig	<b>74</b> (69,2%)
Pensioniert	<b>24</b> (22,4%)
n.a.	<b>1</b> (0,9%)

Moderater Alkoholkonsum wurde gemäß der aktuellen Leitlinie (17) definiert als moderat erhöhter Alkoholkonsum von  $\geq 10\text{g}$  /Tag für Frauen, bzw.  $\geq 20\text{g}$  /Tag für Männer, aber weniger als  $40\text{g}$  /Tag für beide Geschlechter. Keine Person wies einen Alkoholkonsum höher als  $40\text{g}$  /Tag auf. Raucher und Ex-Raucher wurden zu ihrem Tabakkonsum befragt, hierbei ergab sich ein maximaler pack year-Wert von 50 pack years bei einem aktiven Raucher.

In **Abbildung 10** ist dargestellt, wie die Häufigkeit der in Tabelle **Tabelle 1** aufgeführten Risikofaktoren innerhalb der Kohorte ausfällt. Aufgenommen in die Analyse wurde der BMI ( $>25\text{ kg/m}^2$ ) bzw. der Taillenumfang, der Triglycerid- und HDL-Wert und ob ein Typ-2-Diabetes vorlag.



**Abbildung 10: Diagramm zur Prävalenz von Risikofaktoren (RF)**

Über die Hälfte der Kohorte wies mindestens drei oder mehr kardiometabolische Risikofaktoren auf, wobei in dieser Analyse die Dysglykämie nicht berücksichtigt wurde.

Zusätzlich zur Einteilung des Alkoholkonsums nach der deutschen Leitlinie wurde eine Analyse hinsichtlich der einzelnen Subgruppen der SLD unternommen. Hierbei hatte laut Eigenauskunft keine Person eine ALD. Zwei Personen wiesen einen Alkoholkonsum und metabolische Risikofaktoren gemäß einer alkoholisch-metabolisch gemischten Form (MetALD) auf.

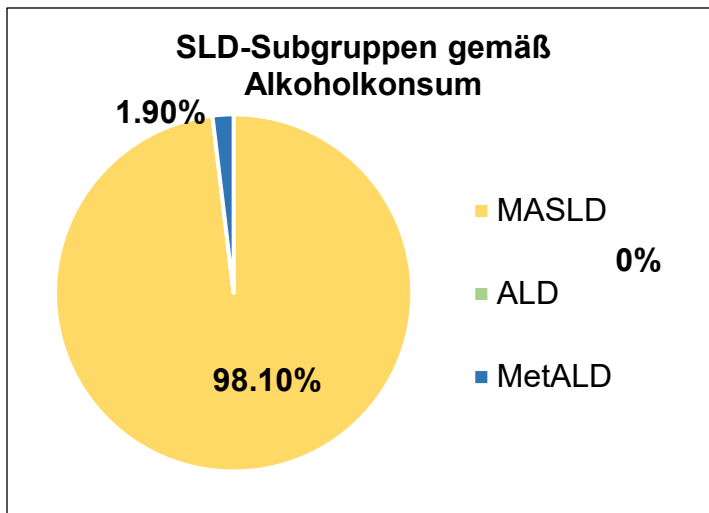


Abbildung 11: Kreisdiagramm Subgruppen Alkoholkonsum

#### 4.1.4 Deskriptive Statistik der metrischen Variablen

Die körperliche Untersuchung im Rahmen der Studie beinhaltete Messungen des Leberfettgehalts (CAP), der Lebersteifigkeit (E), des Körpergewichts und des Taillenumfangs.

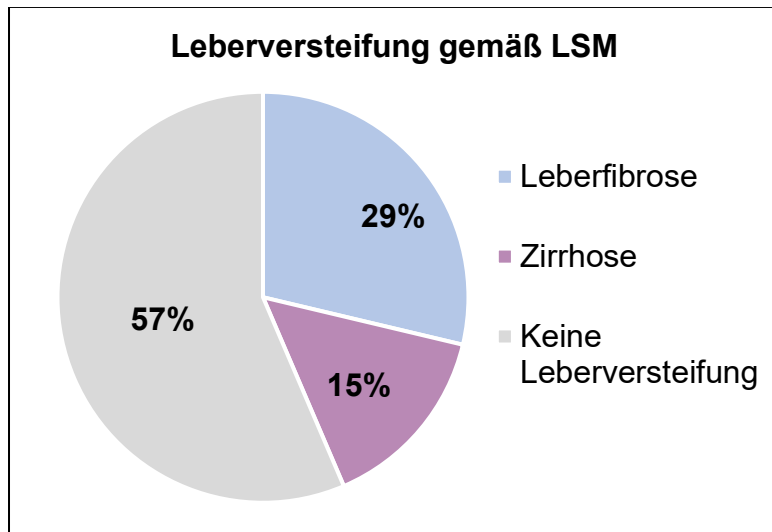
Tabelle 4: Deskriptive Darstellung der metrischen Variablen

Variable	N	Mittelwert	Median	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
CAP (in dB/m)	106	318,84	313,5	36,63	254	400
Alter in Jahren	107	53,542	56	11,79	21	78
BMI in kg/m <sup>2</sup>	106	32,672	32,25	5,59	22,8	47,5
Taillenumfang (in cm)	89	111,551	113,0	14,56	79,5	146
E (in kPa)	107	10,36	6,9	10.18	2,8	75

Im Mittel waren die Werte für Leberverfettung und kardiometabolische Risikofaktoren hoch. Der kleinste gemessene BMI-Wert und der kleinste gemessene Wert für die Lebersteifigkeit lagen im Normalbereich.

#### 4.1.5 Prävalenz der Leberversteifung

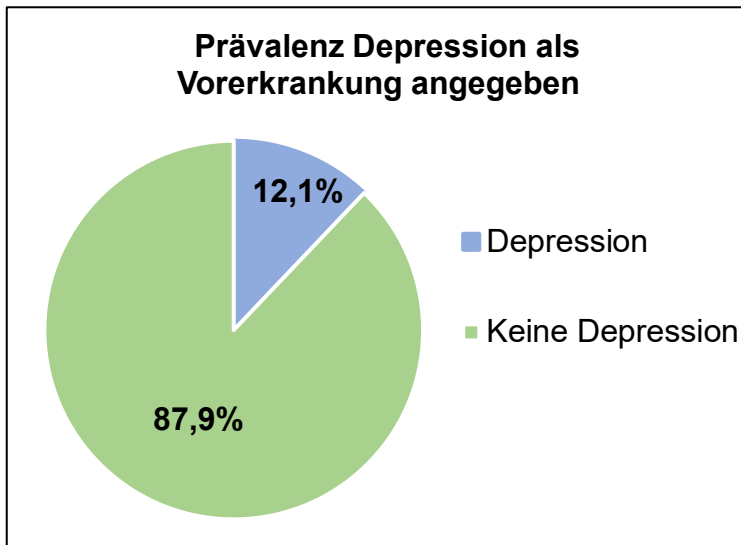
Aus der Untersuchung mittels LSM ergaben sich die folgenden Prävalenzen für Leberfibrose und Leberzirrhose.



**Abbildung 12: Darstellung der Prävalenz der Leberversteifung in Kreisdiagramm**

Bei 107 in die Analyse eingeschlossenen Personen lag bei  $n=31$  (29%) ein Ergebnis von  $E \geq 8$  kPa, aber kleiner als 15 kPa im LSM vor. Gemäß der für diese Studie vorausgesetzten Cut-offs lag bei diesen Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine Leberfibrose vor. Von einer fortgeschrittenen Lebererkrankung im Sinne einer Leberzirrhose wurde ab einem Wert von  $E \geq 15$  kPa im LSM ausgegangen. Dieses Stadium der Lebererkrankung lag bei  $n=16$  (15%) des Kollektivs vor.

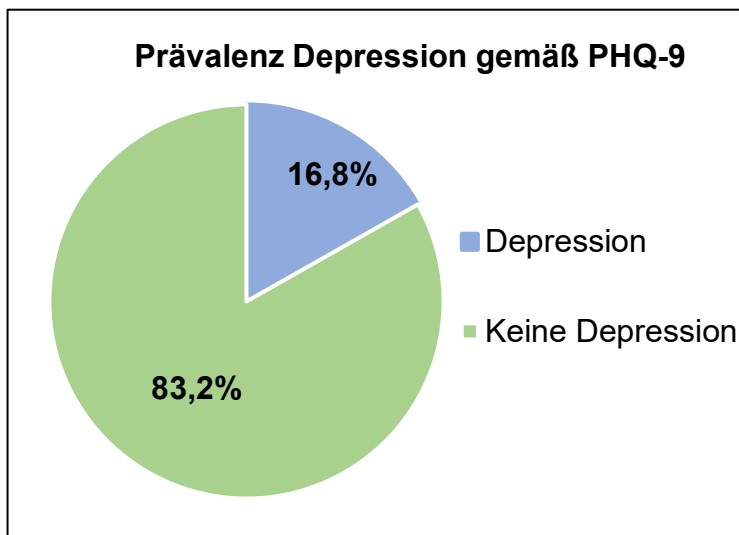
#### 4.1.6 Prävalenz Depression und Angststörung



**Abbildung 13: Prävalenz von Personen mit Depression in Anamnese**

Insgesamt gaben n=13 (12,1%) Studienteilnehmer an, in ihrem Leben an einer Depression erkrankt gewesen zu sein.

Die Prävalenz von Depressionen gemäß dem Cut-off von  $\geq 10$  Punkten im PHQ-9 fiel höher aus.



**Abbildung 14: Darstellung der Prävalenz von Depression in Kreisdiagramm**

Von den 107 in die Studie eingeschlossenen Personen mit SLD erreichten 18 Personen (16,8%) einen Punktwert von 10 oder höher im PHQ-9 Fragebogen.

89 Personen (83,2%) erreichten bis zu 9 Punkte im PHQ-9 und wurden somit nicht als an einer Depression erkrankt eingeordnet.

Von den 13 Personen mit einer Depression in ihrer Gesundheitsanamnese befanden sich nicht alle in der Gruppe der Personen mit einer Depression im Fragebogen. Die Aufteilung ist in **Tabelle 5** dargestellt.

**Tabelle 5: Kreuztabelle zu Depression in Anamnese und Fragebogen**

	Keine Depression im PHQ-9	Depression im PHQ-9	Gesamt
Keine Depression in der Anamnese	85 (95,5%)	9 (50%)	94 (87,9%)
Depression in der Anamnese	4 (4,5%)	9 (50%)	13 (12,1%)
Gesamt	89 (100%)	18 (100%)	107 (100%)

Demnach war die Hälfte der Probanden mit Depression im PHQ-9 bislang undiagnostiziert.

Der PHQ-9 wurde gemäß dem aus der Literatordiskussion zu entnehmenden Schema auch kategorial ausgewertet.

**Tabelle 6: Kategoriale Auswertung des PHQ-9**

Schweregrad der Depression	Häufigkeit (n=107)	Prozentsatz
Keine oder minimale Depression (0-4 Punkte)	53	49,5 %
Leichte Depression (5-9 Punkte)	36	33,6 %
Moderate Depression (10-14 Punkte)	12	11,2 %
Mittelschwere Depression (15-19 Punkte)	4	3,7 %
Schwere Depression (20-27 Punkte)	2	1,9 %

Über ein Drittel der Kohorte zeigte leichte depressive Symptome, 11,2% erreichten mit 10 bis 14 Punkten im Fragebogen eine moderate Depression. Nur bei n=2 lag eine hohe Punktzahl von über 20 Punkten vor.

Die Prävalenz der Angststörung fiel wie folgt aus:

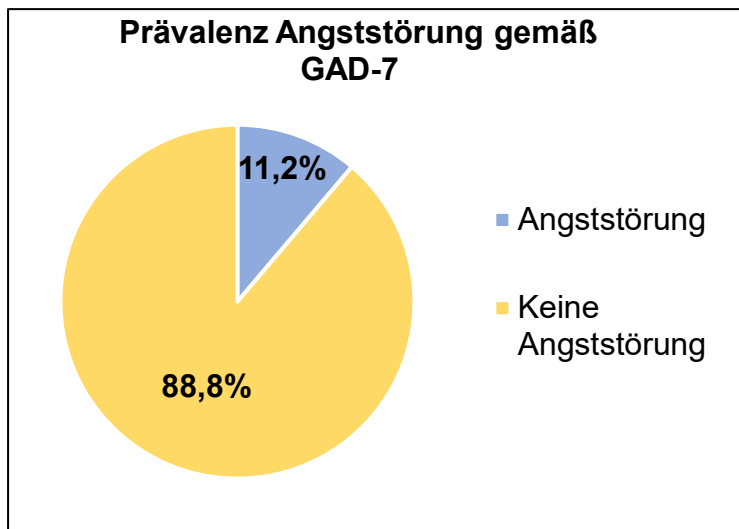


Abbildung 15: Darstellung der Prävalenz von Angststörung in Kreisdiagramm

Bei 12 Teilnehmern (11,2%) lag gemäß GAD-7 eine Angststörung vor.

## 4.2 Tests für den Einfluss von Anamnesedaten auf Angst und Depression

### 4.2.1 Alter

Ein statistischer Unterschied zwischen Alter und dem Vorliegen von Depression und Angststörung wurde mittels T-Test untersucht.

Tabelle 7: T-Test für Depression und Angststörung hinsichtlich Alter

Gruppierungsvariable	p-Wert
Depression (ja oder nein)	0,503
Angststörung (ja oder nein)	0,510

Es bestanden keine signifikanten Mittelwertunterschiede des Alters zwischen Teilnehmern mit und ohne psychische Erkrankung.

#### 4.2.2 Depression und Angststörung und Geschlecht

Frauen mit SLD waren häufiger von einer Depression betroffen als Männer. Bei 25% (n=13) der Frauen und 9,1% (n=5) der Männer lag eine Depression gemäß PHQ-9 vor.

Auch von Angststörungen waren Frauen häufiger betroffen als Männer. In 19,2% (n=10) der weiblichen Teilnehmer lag eine Angststörung vor, jedoch nur bei 3,6% (n=2) der männlichen Teilnehmer.

Tabelle 8: Chi<sup>2</sup> Test zu Geschlecht und Depression und Angststörung

Variable	p-Wert	Exakter Test nach Fisher	Cramér's V
Depression	0,028	0,038	0,213
Angststörung	0,011	0,014	0,247

Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Depression (p=0,028) und Angststörung (p=0,011) im Chi<sup>2</sup>-Test war signifikant.

Grafisch kann die Verteilung der PHQ-9 und GAD-7-Werte nach Geschlecht mittels Boxplot dargestellt werden.

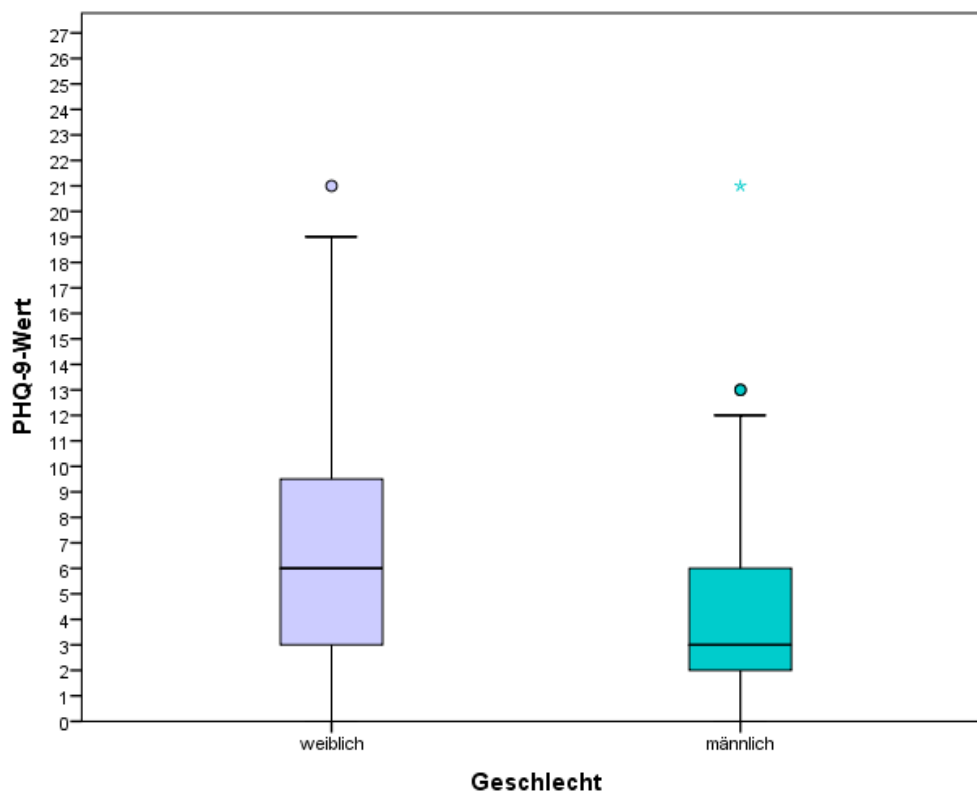


Abbildung 16: Boxplots zur Darstellung der PHQ-9-Werte nach Geschlecht

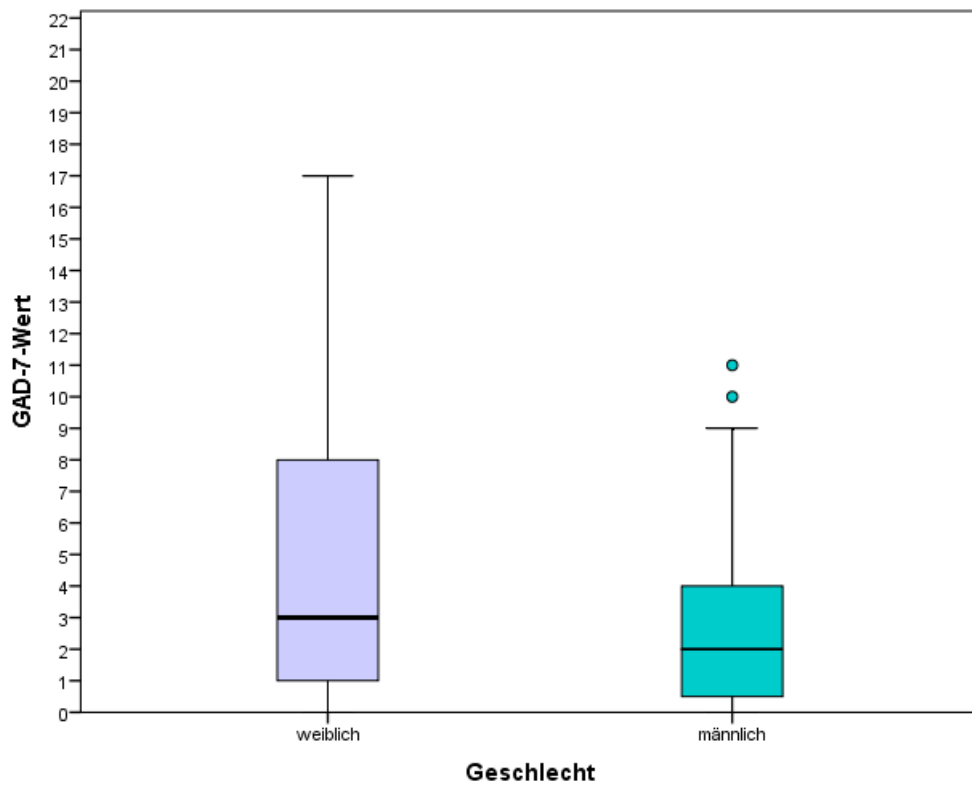


Abbildung 17: Boxplot zur Darstellung der GAD-7-Werte nach Geschlecht

### 4.2.3 Zusammenhänge zwischen Einflussfaktoren und Depression

Mit Depressionen assoziierte Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahmen und psychosoziale Faktoren wurden mittels Chi<sup>2</sup>-Tests auf einen Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Depression im Fragebogen untersucht.

Tabelle 9: Chi<sup>2</sup>-Tests für Belastungsfaktoren und Depression

Variable	p-Wert	Cramér's V
Kardiovaskuläre Erkrankung	0,207	0,122
Arterielle Hypertonie	0,064	0,181
Antihypertensive Therapie	<b>0,042</b>	0,200
Mehrfache antihypertensive Therapie	<b>0,020</b>	0,228
Herzinsuffizienz	0,359	0,089
Typ-2-Diabetes	0,961	0,005
Rauchen	0,861	0,084
Schlaganfall	0,846	0,019
Bildungsniveau	0,074	0,221
Berufstätigkeit	0,137	0,227
Fibrose (≥8 kPa)	0,569	0,055
Zirrhose (≥15 kPa)	0,823	0,022

Die antihypertensive Therapie und die hier besonders die Mehrfachtherapie standen in statistisch signifikantem Zusammenhang zur Depression.

#### 4.2.4 Zusammenhänge zwischen Einflussfaktoren und Angststörung

Tabelle 10: Chi<sup>2</sup> Test für Belastungsfaktoren und Angststörung

Variable	p-Wert	Cramér's V
Kardiovaskuläre Erkrankung	0,228	0,116
Arterielle Hypertonie	0,096	0,163
Antihypertensive Therapie	0,071	0,178
Mehrfache antihypertensive Therapie	0,065	0,180
Herzinsuffizienz	0,359	0,089
Typ-2-Diabetes	0,092	0,163
Rauchen	0,577	0,054
Stroke	0,524	0,062
Bildung	0,588	0,053
Berufstätigkeit	0,895	0,046
Fibrose (>8kPa)	0,286	0,103
Zirrhose (>15kPa)	0,058	0,183

Es zeigte sich für kein Merkmal aus der Anamnese ein signifikanter Zusammenhang.

#### 4.2.5 Depression und Angststörung und Ausprägung der Steatose

Eine der Hauptfragestellungen dieser Arbeit war es, ob eine Assoziation zwischen Depression und Angststörung und der Ausprägung der Leberverfettung vorliegt. Als Surrogatmarker für den Fettgehalt und Steatosegrad der Leber diente der CAP-Wert.

**Tabelle 11: T-Test für CAP und Depression und Angststörung**

Variable	p-Wert
Depression	0,399
Angststörung	0,660

Es bestanden keine signifikanten Mittelwertunterschiede im Leberfettgehalt zwischen den Patientengruppen mit und ohne Depression und Angststörung.

Im nächsten Schritt wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen CAP den kategorialen Ausprägungen der Depression gemäß PHQ-9 zu testen.

**Tabelle 12: Kruskal-Wallis-Test für CAP und Depression**

Variable	p-Wert
CAP	0,907

Es bestanden keine signifikanten Mittelwertunterschiede im Leberfettgehalt zwischen den kategorialen Subgruppen von Depression wie in **Tabelle 6** im PHQ-9.

#### 4.2.6 Depression und Angststörung und Ausprägung der Fibrose

Zur Testung des Zusammenhangs von Angst und Depression mit der Lebersteifigkeit wurde der Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt.

Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test für E und Depression und Angststörung

Variable	p-Wert
Depression	0,349
Angststörung	0,102

Es bestanden keine signifikanten Mittelwertunterschiede in der Lebersteifigkeit zwischen den Patientengruppen mit und ohne Depression und Angststörung.

### 4.3 Korrelationstestung

#### 4.3.1 Punktbiseriale Korrelation für CAP

Zur Testung der Korrelation von in dem Kollektiv erhobenen metrischen und dichotomen Variablen wurde eine punktbiseriale Korrelation durchgeführt.

Tabelle 14: Punktbiseriale Korrelation CAP und Depression und Angststörung

Variable	Korrelation	p-Wert
Depression	-0,083	0,399
Angststörung	0,043	0,660

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Depression und Angststörung und CAP.

Die Höhe des CAP-Wertes korrelierte weiterhin nicht mit dem Vorliegen von arterieller Hypertonie, Typ-2-Diabetes, Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Schlaganfall, Hypo- und Hyperthyreose, Vorhofflimmern und Übergewicht.

Eine signifikante Korrelation bestand zwischen dem CAP-Wert und dem Vorliegen der Koronaren Herzerkrankung.

**Tabelle 15: Punktbiseriale Korrelation CAP und Koronare Herzerkrankung**

<b>Variable</b>	<b>Korrelation</b>	<b>p-Wert</b>
KHK	0,252	<b>0,009</b>

#### **4.3.2 Punktbiseriale Korrelation für E**

Es wurden Korrelationen zwischen der Lebersteifigkeit und Depression, Angststörung, Typ-2-Diabetes, arterieller Hypertonie, Schlafapnoe, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Schlaganfall, Hypo- und Hyperthyreose, Vorhofflimmern und Koronarer Herzerkrankung getestet.

**Tabelle 16: Punktbiseriale Korrelation für E**

<b>Variable</b>	<b>Korrelation</b>	<b>p-Wert</b>
Depression	0,005	0,955
Angststörung	0,091	0,350

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen Depression und Angststörung und E.

## 4.4 Erstellung von Regressionsmodellen

Um Prädiktoren und Risikokonstellationen für Depressionen oder Angststörungen bei SLD-Patienten zu identifizieren, wurden im nächsten Schritt lineare und logistische Regressionsmodelle für vermutete Einflussvariablen getestet.

### 4.4.1 Multiple lineare Regression für PHQ-9

Es wird das korrigierte  $R^2$  angegeben.

Tabelle 17: Multiple lineare Regression PHQ-9 und CAP und E

Modell	Variablen	Regressions- koeffizient	Standardfehler	p-Wert	
1	CAP	0,003	0,012	0,835	
	$R^2=0,045$	Alter	-0,022	0,038	0,570
	$p=0,052$	Geschlecht	-2,476	0,890	<b>0,006</b>
2	E	-0,026	0,045	0,562	
	$R^2=0,045$	Alter	-0,018	0,039	0,645
	$p=0,052$	Geschlecht	-2,463	0,890	<b>0,007</b>

Die adjustierten Modelle für CAP und E zur Prädiktion von Werten im PHQ-9 hatten eine Modellgüte von  $R^2=0,045$ . Sie konnten zeigen, dass unter Adjustierung für Alter und Geschlecht CAP und E keinen Zusammenhang mit Werten des PHQ-9-Bogens zeigen.

**Tabelle 18: Lineare Regressionsmodelle für PHQ-9**

Es wird das korrigierte  $R^2$  angegeben.

Modell	Variablen	Regressions- koeffizient	Standardfehler	p-Wert
<b>1</b>  $R^2=0,177$  <b>p=0,045</b>	SMM	-0,210	0,100	<b>0,046</b>
	Alter	0,031	0,066	0,645
	BMI	0,171	0,121	0,170
<b>2</b>  $R^2=0,160$  p=0,053	SMM	-0,248	0,109	<b>0,031</b>
	Alter	0,033	0,066	0,620
	Taillenumfang	0,053	0,052	0,319
<b>3</b>  $R^2=0,155$  <b>p=0,036</b>	PBF	0,147	0,073	0,054
	Alter	0,074	0,060	0,228
<b>4</b>  $R^2=0,148$  p=0,053	PBF	0,161	0,075	<b>0,042</b>
	Alter	0,058	0,063	0,363
	MEDAS-Wert	0,287	0,332	0,395

Die adjustierten Modelle für Muskelmasse und Körperfett zur Prädiktion von Werten im PHQ-9 konnten bis zu 17,7% der Werte des PHQ-9-Bogens erklären. Eine geringere Skelettale Muskelmasse stand in signifikantem Zusammenhang mit höheren Werten im PHQ-9-Bogen. Eine höherer Körperfettanteil stand nach Adjustierung für Alter und Ernährung in signifikantem Zusammenhang mit höheren Werten im PHQ-9-Bogen.

#### 4.4.2 Multiple lineare Regression für GAD-7

Unter Adjustierung für Alter und Geschlecht zeigten CAP und E im Regressionsmodell keinen signifikanten Zusammenhang mit Werten des GAD-7-Bogens (siehe Tabelle im Anhang).

Es wird im Folgenden das korrigierte  $R^2$  angegeben.

**Tabelle 19: Lineare Regressionsmodelle für GAD-7**

Modell	Variablen	Regressions- koeffizient	Standardfehler	p-Wert
<b>1</b>  $R^2=0,084$  $p=0,150$	SMM	-0,212	0,098	<b>0,039</b>
	Alter	-0,007	0,066	0,914
	E	0,028	0,114	0,806
<b>2</b>  $R^2=0,058$  $p=0,241$	SMM	-0,222	0,101	<b>0,038</b>
	Alter	0,001	0,069	0,984
	E	0,013	0,119	0,914
	CAP	0,11	0,022	0,617

Eine geringere Skelettale Muskelmasse stand nach Adjustierung für Alter, Lebersteifigkeit und Leberfettgehalt in signifikantem Zusammenhang mit höheren Werten im GAD-7-Bogen.

#### 4.4.3 Logistische Regression für Depression

Es wurden für die binäre Variable Depression im PHQ-9 adjustierte Modelle unter Aufnahme vermuteter Einflussvariablen erstellt. Für die abhängige Variable Depression galt die Codierung 1= $\geq 10$  Punkte im PHQ-9, 0= $< 10$  Punkte. Weiterhin binär codiert waren Geschlecht (1=männlich, 0=weiblich, Referenz=1), Bildung (1=(Fach-)hochschulreife oder höherer Abschluss, 0=geringerer Abschluss als 1, Referenz=0), Kardiovaskuläre Erkrankungen (1=liegt vor, 0=liegt nicht vor, Referenz=0) und Beschäftigung (1= in Beschäftigung, 0=berentet, Referenz=0). Für alle weiteren Erkrankungen galt die Kodierung und Referenz analog zu Kardiovaskuläre Erkrankungen.

Tabelle 20: Adjustiertes Modell 1 für Depression

Modell	Variablen	p-Wert	OR	95% Konfidenzintervall	
<b>1</b>	Alter	<b>0,042</b>	0,919	0,846	- 0,997
R <sup>2</sup> =0,235	Weibliches Geschlecht	<b>0,016</b>	5,115	1,352	- 19,359
p= <b>0,015</b>	Höheres Bildungsniveau	0,447	1,623	0,427	- 6,165
	Kardiovaskuläre Erkrankungen	<b>0,024</b>	6,355	1,282	- 31,511
	Beschäftigung	0,207	0,287	0,041	- 1,994

Das multivariable **Modell 1** war statistisch signifikant. Die Variablen Alter, weibliches Geschlecht und kardiovaskuläre Erkrankungen zeigten unter Berücksichtigung sozioökonomischer Faktoren signifikante Effekte auf das Vorliegen einer Depression.

Der Einfluss von arterieller Hypertonie wurde in einem nach Alter und Geschlecht adjustierten Modell untersucht. Nach weiterer Adjustierung für Typ-2-Diabetes zeigte sich ein signifikanter Einfluss.

**Tabelle 21: Adjustiertes Modell 2 für Depression**

Modell	Variablen	p-Wert	OR	95% Konfidenzintervall		
2	Arterielle Hypertonie	<b>0,049</b>	3,680	1,003	-	13,502
	R <sup>2</sup> =0,151	Alter	0,218	0,968	0,919	- 1,019
	p= <b>0,041</b>	Weibliches Geschlecht	<b>0,042</b>	3,259	1,041	- 10,197
	Typ-2-Diabetes	0,664	0,770	0,237	-	2,499

Das für Arterielle Hypertonie nach Alter, Geschlecht und Typ-2-Diabetes adjustierte **Modell 2** hatte eine Modellgüte von R=0,151. Es konnte eine signifikante Risikoerhöhung für arterielle Hypertonie und weibliches Geschlecht zeigen.

Der Einfluss der Einnahme einer Mehrfachtherapie der arteriellen Hypertonie wurde in einem nach Alter und Geschlecht adjustierten Modell untersucht.

**Tabelle 22: Adjustiertes Modell 3 für Depression**

Modell	Variablen	p-Wert	OR	95% Konfidenzintervall		
3	Mehrfachtherapie	<b>0,010</b>	4,649	1,439	-	15,024
	R <sup>2</sup> =0,181	Alter	0,157	0,964	0,916	- 1,014
	p= <b>0,007</b>	Weibliches Geschlecht	<b>0,027</b>	3,755	1,160	- 12,156

Das **Modell 3** hatte eine Modellgüte von R=0,181. Es konnte eine signifikante Risikoerhöhung für die Einnahme von zwei oder mehr Antihypertensiva und das weibliche Geschlecht gezeigt werden.

Inwiefern eine Leberzirrhose Einfluss auf das Vorliegen einer Depression hatte, wurde in **Modell 4** untersucht.

**Tabelle 23: Adjustiertes Modell 4 für Depression**

Modell	Variablen	p-Wert	OR	95% Konfidenzintervall		
<b>4</b>	Zirrhose	0,239	3,018	0,480	-	18,985
R <sup>2</sup> =0,163	Weibliches Geschlecht	<b>0,015</b>	5,197	1,370	-	19,713
	Alter	0,110	0,994	0,897	-	1,013
	BMI	0,536	0,968	0,872	-	1,074
p= 0,145	Höheres Bildungsniveau	0,583	1,458	0,380	-	5,596
	Beschäftigung	0,264	0,348	0,048	-	2,299

Eine Leberzirrhose zeigte im Modell erhöhte Odds für eine Depression, jedoch ohne Signifikanz.

#### 4.4.4 Logistische Regression für Angststörung

Tabelle 24: Adjustiertes Modell 1 für Angststörung

Modell	Variablen	p-Wert	OR	95% Konfidenzintervall		
<b>1</b>	Typ-2-Diabetes	0,137	3,092	0,699	-	13,677
R <sup>2</sup> =0,235	Weibliches Geschlecht	<b>0,023</b>	6,643	1,301	-	33,930
p= <b>0,010</b>	Alter	0,256	2,530	0,509	-	12,565
	Arterielle Hypertonie	0,238	2,613	0,529	-	12,897

Das für multivariable **Modell 1** für Angststörungen hatte eine Modellgüte von R<sup>2</sup>=0,235. Die Testvariable Typ-2-Diabetes zeigte nach Adjustierung für Geschlecht, Alter und Arterielle Hypertonie erhöhte Odds ohne Signifikanz. Weibliches Geschlecht erhöhte das Risiko für eine Angststörung signifikant.

Tabelle 25: Adjustiertes Modell 2 für Angststörung

Modell	Variablen	p-Wert	OR	95% Konfidenzintervall		
<b>2</b>	Zirrhose	0,053	4,969	0,982	-	25,155
R <sup>2</sup> =0,216	Weibliches Geschlecht	0,026	6,460	1,255	-	33,244
p= <b>0,033</b>	Alter	0,317	0,967	0,904	-	1,033
	Rauchen	0,742	1,329	0,245	-	7,200
	BMI	0,712	1,021	0,914	-	1,141

Das adjustierte **Modell 2** für Angststörungen hatte eine Modellgüte von R=0,216 und war signifikant. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Rauchen und BMI zeigten sich für eine Leberzirrhose erhöhte Odds ohne Signifikanz.

**Tabelle 26: Adjustiertes Modell 3 für Angststörung**

Modell	Variablen	p-Wert	OR	95% Konfidenzintervall		
<b>3</b> R <sup>2</sup> =0,216 p= <b>0,034</b>	Mehrfache antihypertensive Therapie	<b>0,043</b>	4,240	1,050	-	17,133
	Weibliches Geschlecht	<b>0,026</b>	6,642	1,261	-	34,985
	CAP	0,435	1,008	0,989	-	1,027
	E	0,745	1,010	0,953	-	1,069
	Rauchen	0,477	1,794	0,358	-	8,977

Das für Geschlecht, CAP, E und Rauchen adjustierte **Modell 3** für Angststörungen hatte eine Modellgüte von 0,216. Eine mehrfache antihypertensive Therapie erhöhte das Risiko für Angststörungen signifikant.

**Tabelle 27: Adjustiertes Modell 4 für Angststörung**

Modell	Variablen	p-Wert	OR	95% Konfidenzintervall		
<b>4</b> R <sup>2</sup> =0,321 p= <b>0,010</b>	PBF	<b>0,040</b>	1,177	0,699	-	13,677
	Alter	0,267	0,939	0,893	-	1,050
	MEDAS-Summe	0,257	1,389	0,787	-	2,453

Nach Adjustierung für Alter und Ernährung zeigte der prozentuale Körperfettanteil mit R<sup>2</sup>=0,321 und p=0,01 einen signifikanten Einfluss auf das Vorliegen einer Angststörung.

## 4.5 Nebenfragestellung

### 4.5.1 Einfluss einer mediterranen Diät

Die Auswertung des MEDAS-Fragebogens ergab einen medianen Wert von 6 Punkten. Der niedrigste erreichte Wert im Fragebogen betrug 0 Punkte, der höchste Wert 12 Punkte. 50 Teilnehmer (46,7%) der Studie hielten sich mit 5 oder weniger Punkten schwach oder gar nicht an eine mediterrane Ernährungsweise. 46 Teilnehmer (43%) ernährten sich in moderaten Maßen mediterran und 10 Teilnehmer (9,3%) konnten eine überwiegend mediterrane Ernährung aufweisen.

**Tabelle 28: Deskriptive Statistik zum MEDAS-Fragebogen**

Variable	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
MEDAS Summe	106	5,79	6	0	12

**Tabelle 29: Mann-Whitney-U-Test für MEDAS und Depression und Angststörung**

Variable	p-Wert
Depression	0,677
Angststörung	0,535

Es zeigten sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede im MEDAS zwischen Personen mit und ohne Depression und Angststörung.

Die Aufteilung der Ernährungsgruppen nach Depression und Angststörung sieht wie folgt aus:

**Tabelle 30: Kreuztabelle zu Depression in PHQ-9 und MEDAS-Adhärenz**

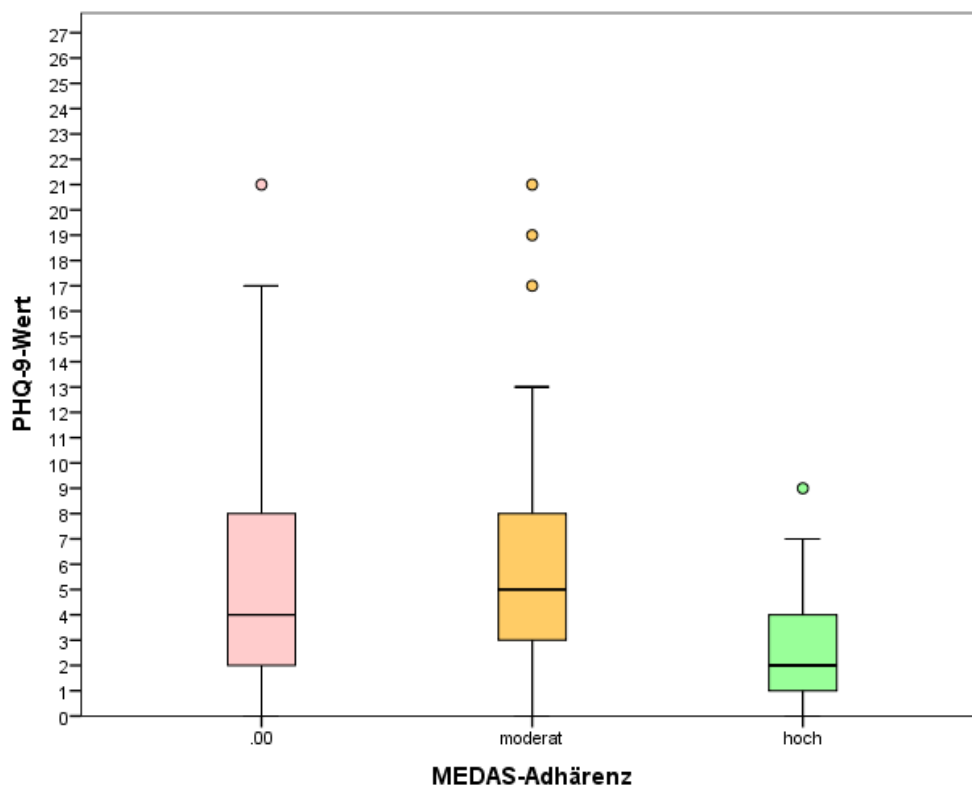
MEDAS-Adhärenz	niedrig	moderat	hoch
Depression	8 (44,4%)	10 (55,6%)	0
Keine Depression	42 (47,7%)	36 (40,9%)	10 (11,4%)
Angststörung	5 (41,7%)	6 (50%)	1
Keine Angststörung	45 (47,9%)	40 (42,6%)	9 (9,6%)

Innerhalb der Gruppe mit Depression hielt sich **kein** Patient überwiegend an eine mediterrane Ernährung. Die Mehrzahl der Patienten mit Depression zeigte eine moderate. Innerhalb der Gruppe mit Angststörung hielt sich **ein** Patient überwiegend an eine mediterrane Ernährung.

**Tabelle 31: Kruskal-Wallis-Test für PHQ-9 und GAD-7 und MEDAS-Adhärenz**

Variable	p-Wert
PHQ-9	0,086
GAD-7	0,110

Es liegen keine signifikanten Unterschiede der Werte von PHQ-9 und GAD-7 zwischen den sich mehr oder weniger mediterran ernährenden Teilnehmern vor.



**Abbildung 18: Boxplotdiagramm der Ernährungsgruppen nach PHQ-9-Wert**

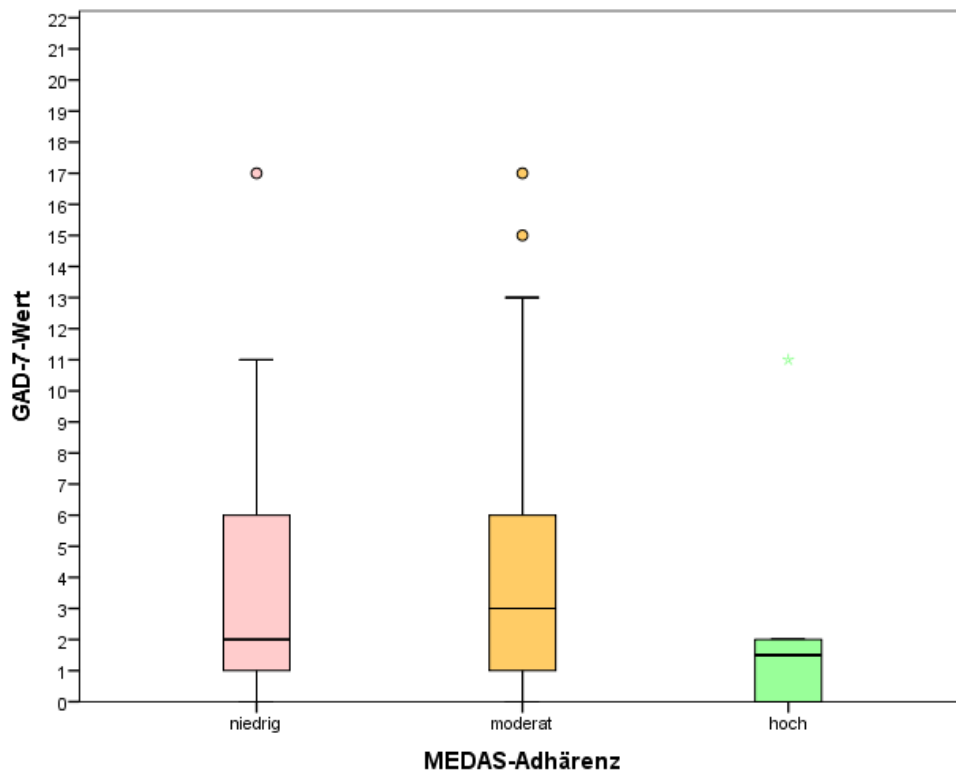


Abbildung 19: Boxplotdiagramm der Ernährungsgruppen nach GAD-7-Wert

#### 4.5.2 Korrelation zu Werten des MEDAS-Fragebogens

Es erfolgte eine Korrelationstestung nach Spearman, in der eine Korrelation zwischen dem MEDAS-Summenwert, der Summe des PHQ-9, des GAD-7 sowie den Variablen CAP, E und BMI erfolgte.

Tabelle 32: Metrische Korrelationstestungen für MEDAS

Variable	Korrelationskoeffizient	p-Wert
PHQ-9	-0,053	0,587
GAD-7	-0,033	0,736
CAP	0,016	0,872
E	-0,069	0,482
BMI	0,021	0,830

Höhere Depressions- und Angstwerte und die Höhe der Lebersteifigkeit korrelierten negativ mit hohen Werten im Ernährungsfragebogen. BMI und CAP zeigten eine positive Korrelation. Die Korrelationen waren nicht signifikant.

#### 4.5.3 Einfluss von Bewegung

Das Maß an körperlicher Betätigung wurde als Selbstauskunft von den Patienten mittels International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) erhoben. Geringe, mittlere und hohe Aktivität wurde zu ungefähr gleichen Teilen erreicht. Insgesamt konnten aufgrund einer Altersbeschränkung des Fragebogens auf unter 65 Jahre bzw. aufgrund von Verständigungsproblemen nicht alle Teilnehmer in die Berechnung eingeschlossen werden. Für n=101 ergaben sich folgende Häufigkeiten:

**Tabelle 33: Deskriptive Statistik zu Aktivitätsniveau gemäß IPAQ**

Aktivitätslevel	Häufigkeit (n=101)	Prozent
gering	29	28,7%
moderat	36	35,6%
hoch	36	35,6%

Somit befand sich der überwiegende Anteil der Studienteilnehmer gemäß Selbstauskunft auf einem moderaten bis hohen Bewegungslevel.

**Tabelle 34: Kreuztabelle Depression und Angststörung und Bewegungslevel**

Bewegungslevel	gering	moderat	hoch
Depression	5 (17,2%)	5 (13,9%)	6 (16,7%)
Keine Depression	24 (82,8%)	31 (86,1%)	30 (83,3%)
Angststörung	3 (10,3%)	4 (11,1%)	3 (8,3%)
Keine Angststörung	26 (89,7%)	32 (88,9%)	33 (91,7%)

Eine mögliche Korrelation zu hohen Werten in den psychologischen Fragebögen wurde getestet.

**Tabelle 35: Spearman-Koeffizient für Aktivitätslevel und PHQ-9 und GAD-7**

Variable	p-Wert
PHQ-9	0,737
GAD-7	0,752

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Bewegungslevel und dem Vorliegen einer Depression oder Angststörung gefunden werden.

#### 4.5.4 Einfluss von Körperfett und skelettaler Muskelmasse

**Tabelle 36: Deskriptive Statistik zu Körperimpedanz**

Variablen	Körperfett (in %)	Skelettmuskelmasse (in kg)
Mittelwert	37,66	33,67
Median	38,1	32,9
Minimum	18,8	24,5
Maximum	53,6	52,2
25. Perzentil	28,5	27,5
50. Perzentil	38,1	32,9
75. Perzentil	46,5	38,7

Mit einem Mittelwert von 37,66% und einem Median von 38,1% Körperfettanteil bewegte sich der mittels Körperimpedanz untersuchte Teil der Kohorte (n=31) auch geschlechtsunspezifisch in einem erhöhten Bereich. Mindestens 50 % der Kohorte lag in einem weit über die Normalwerte für Körperfett hinausgehenden Bereich von über 38,1% Fettanteil.

**Tabelle 37: Spearman-Korrelation für Körperfett und PHQ-9 und GAD-7**

Variablen	Korrelationskoeffizient	p-Wert
PHQ-9	0,341	0,061
GAD-7	0,308	0,092

Es bestand eine nicht signifikante positive Korrelation zwischen Körperfettanteil und PHQ-9-Wert. Weiterhin bestand eine nicht signifikante positive Korrelation zwischen GAD-7-Wert und Körperfettanteil.

**Tabelle 38: Spearman Korrelation PHQ-9 und GAD-7 und Skelettmuskelmasse**

Variablen	Korrelationskoeffizient	p-Wert
PHQ-9-Wert	-0,491	<b>0,005</b>
GAD-7-Wert	-0,443	<b>0,013</b>

Es bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen Muskelmasse und PHQ-9-Wert. Patienten mit geringerer Muskelmasse hatten auf dem Niveau von  $p=0,01$  einen signifikant höheren Wert im PHQ-9-Fragebogen. Der Zusammenhang zwischen skelettalem Muskelanteil und GAD-7-Wert war ebenfalls invers und signifikant auf einem Niveau von  $p=0,05$ .

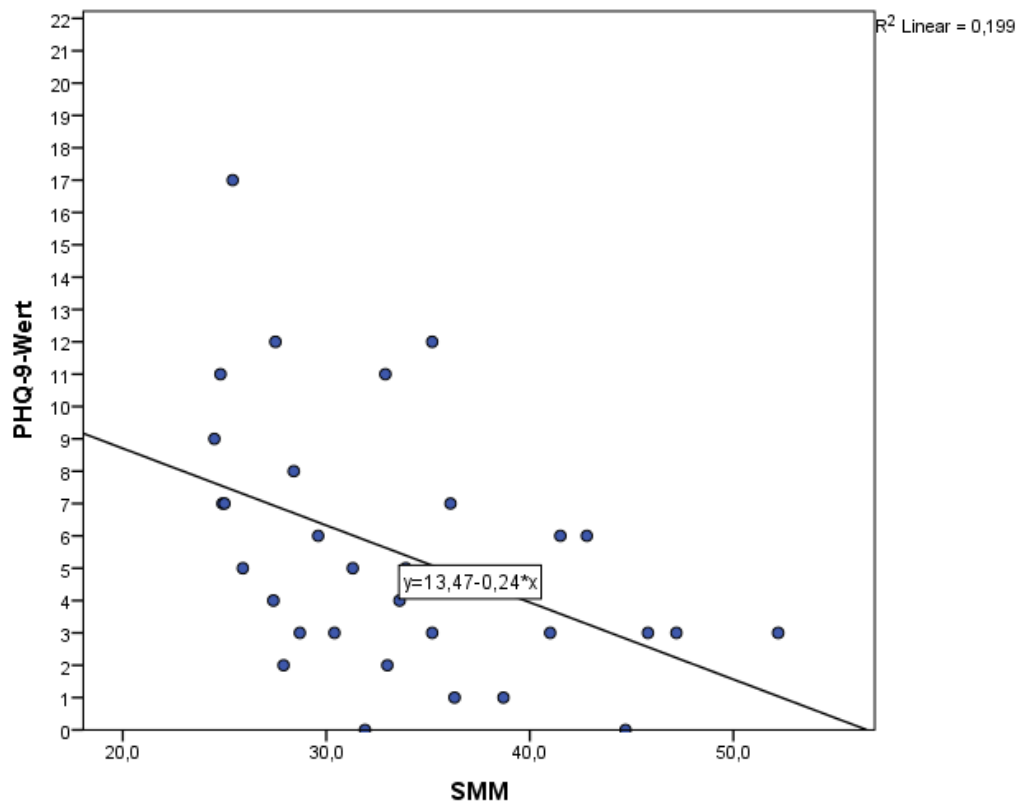


Abbildung 20: Streudiagramm für PHQ-9 und SMM

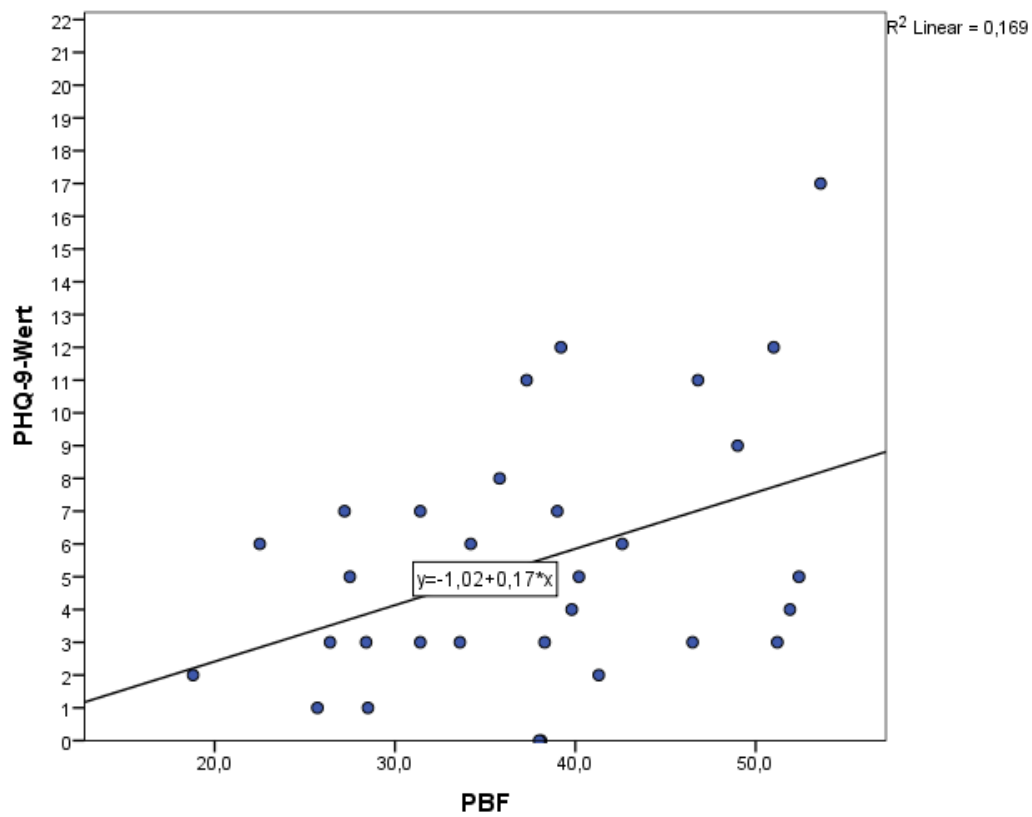


Abbildung 21: Streudiagramm für PHQ-9 und PBF

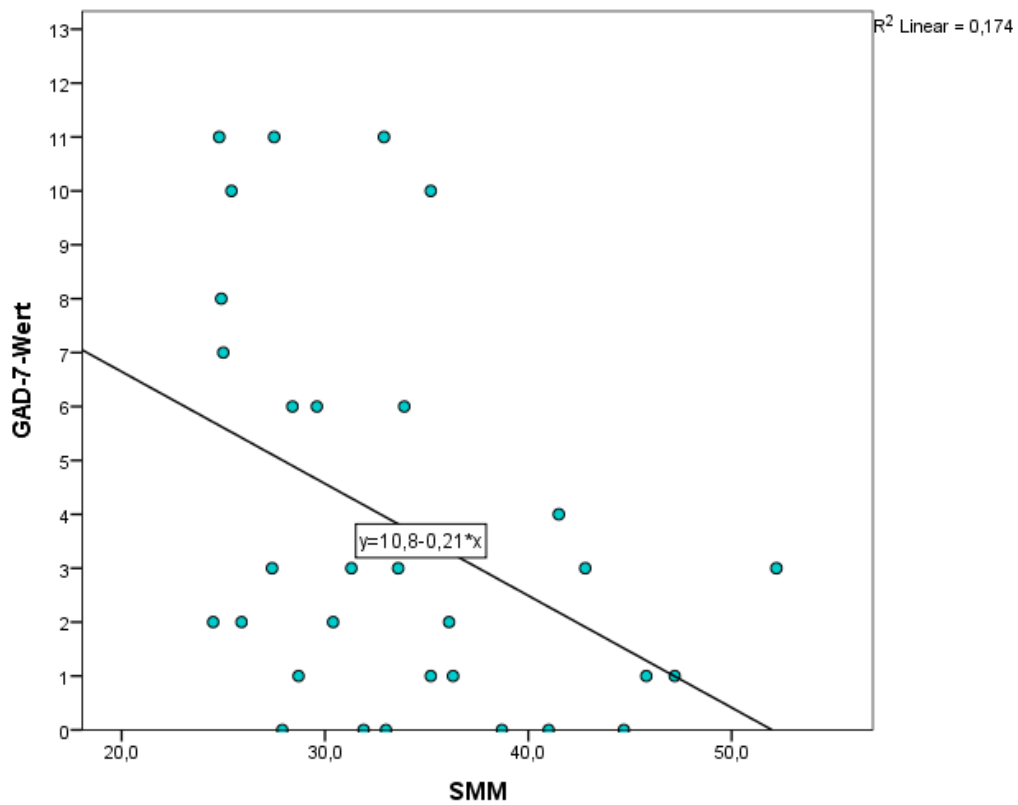


Abbildung 22: Streudiagramm für GAD-7 und SMM

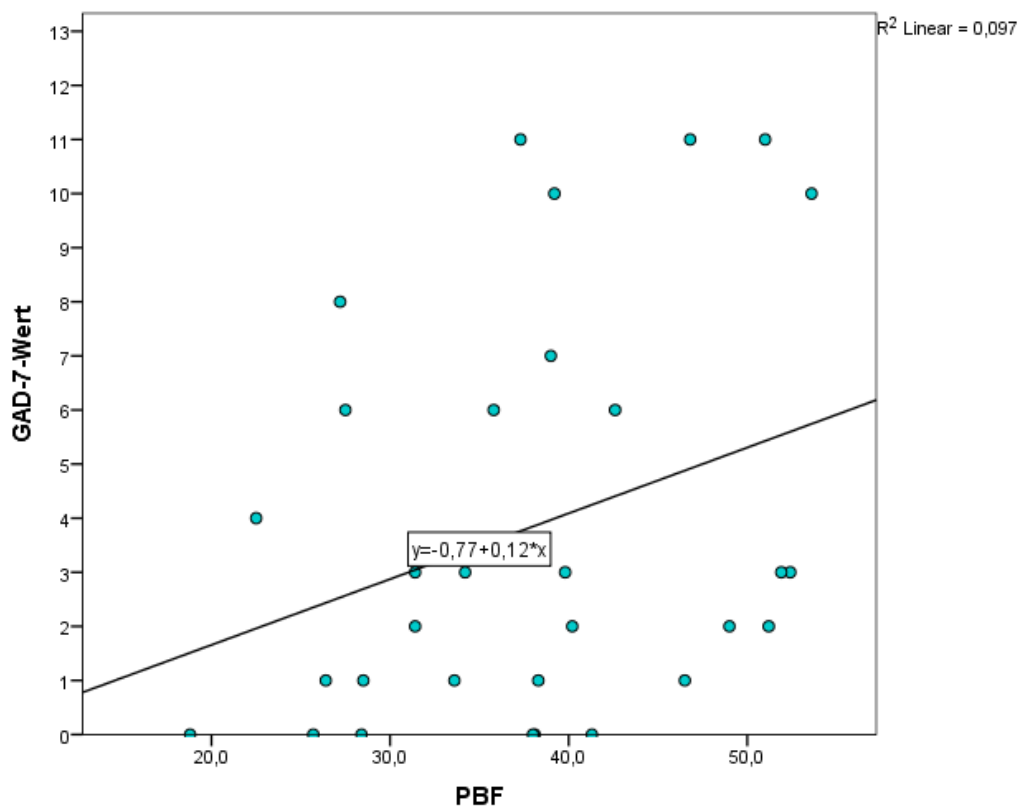


Abbildung 23: Streudiagramm für GAD-7 und PBF

## 5 Diskussion

Die Hauptfragestellung, ob ein erhöhter Leberfettgehalt innerhalb eines Patientenkollektivs mit SLD das Risiko für Depressionen erhöht, konnte klar beantwortet werden. Weder der Leberfettgehalt noch die Lebersteifigkeit, der BMI oder der Taillenumfang hingen in der untersuchten Studienkohorte signifikant mit einer Depression oder Angststörung zusammen. Somit ergibt sich aus dieser Studie für den klinischen Untersucher eine klare Erkenntnis: Patienten, die sehr hohe Werte in der Messung des CAP und der Lebersteifigkeit aufweisen, haben laut unserer Studie nicht wahrscheinlicher eine bislang undiagnostizierte Depression oder Angststörung als Patienten mit geringerem Fettgehalt und normaler Lebersteifigkeit. Auch wenn dieses Ergebnis in der Gesamtschau angesichts der Vielzahl an Hinweisen auf diesen Zusammenhang überraschend erscheinen mag, zeigt es auch, dass weitere Forschung erforderlich ist, um die Komplexität dieser Zusammenhänge besser zu verstehen. Die Fragestellung dieser Arbeit bleibt auch weiterhin aufgrund kontradiktorischer Studienergebnisse Thema der Forschung rund um SLD und psychische Gesundheit. Erst im Jahr 2024 erschien eine Studie mit über 200 MASLD-Patienten, in der im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=63) keine erhöhten Depressionswerte in der MASLD-Gruppe gefunden werden konnten (136). Ähnlich zu unseren Studienergebnissen waren weibliches Geschlecht und jüngeres Alter prädiktive signifikante Risikofaktoren, während BMI, Leberfettgehalt und Lebersteifigkeit das Risiko für Depression und Angst nicht erhöhten (136).

### 5.1 Größe und Zusammensetzung der Kohorte

Die Kohorte liegt mit über 100 Teilnehmern in einem statistisch bedingt aussagekräftigen Bereich. Bei einer Teilnehmerzahl dieser Größe wirken sich bereits Veränderungen im einstelligen Bereich bei der Frage, ob Angst oder Depression vorliegen, deutlich auf die Gesamtprävalenz und auf statistische Tests aus. Der statistische Effekt dieser eher kleinen Kohorte lässt sich auch an den teilweise weiten Konfidenzintervallen in den Regressionsmodellen ablesen. Besonders in der Reflektion der statistischen Analyse zum Einfluss der Körperzusammensetzung auf Angst und Depression ist der nur kleine Anteil der Kohorte, bei dem die Körperzusammensetzung gemessen wurde, zu nennen. Aufgrund der statistisch

signifikanten Effekte von Muskelmasse und Körperfettanteil auf die Stimmung der Teilnehmer wäre zu dieser Fragestellung eine Untersuchung in einem größeren Kollektiv aussagekräftiger und wissenschaftlich sinnvoll. Eine vergleichbare Studie zum Einfluss von Muskelmasse und Körperfett bei SLD-Patienten auf Angst und Depression, wie in unserem Kollektiv, ist nicht bekannt. Ein niedriger Wert für das Verhältnis von Muskelmasse zu viszeralem Fett war in einer Studie von Mai et al. stark mit dem Vorliegen einer MASLD assoziiert (137). Der Einfluss von Muskelmasse und Sarkopenie auf kognitive Funktionen, Morbidität und Mortalität ist Gegenstand neuester Forschung. Erst im Februar 2025 erschienen Ergebnisse einer Longitudinalstudie aus China, in der ein signifikanter gerichteter Zusammenhang von zunehmenden depressiven Symptomen mit abnehmender skelettaler Muskelmasse nachgewiesen werden konnte (138). Unsere Ergebnisse sind damit trotz der kleinen Teilnehmerzahl in sich schlüssig und bestärken die Notwendigkeit weiterer Forschung. Trotz der oben genannten Limitationen schneidet die Studie im Vergleich zur gängigen Literatur gut ab, insbesondere in den Hauptfragestellungen Prävalenz und Risikofaktoren (95). Xiaio et al. kommen mit 18,21% in einer Meta-Analyse innerhalb eines SLD-Kollektivs auf eine ähnliche, etwas höhere Prävalenz von Depressionen (95).

Auch die Ergebnisse, die in der Analyse von Depression und BMI, Taillenumfang und Körperzusammensetzung erzielt werden konnten, decken sich mit ähnlich konzipierten Studien. Auch Guedes et al. konnten in ihrer Studie bei Personen mit metabolischem Syndrom keinen Zusammenhang zwischen Angst und Depression und den oben genannten Variablen, jedoch signifikante Assoziationen für Körperfett und Muskelmasse finden (139).

Unter anderem zielte unsere Studie auch darauf ab, Unterschiede in einzelnen Subgruppen der SLD darzustellen. Die Kohorte bildete jedoch ein deutliches Bild ab, das zur weltweiten Tendenz der Ätiologie der SLD passt: Bei fast allen Probanden lag eine MASLD vor, sodass eine sinnvolle Analyse zwischen den Gruppen MASLD, MetALD und ALD nicht möglich war.

## **5.2 Identifizierung von Risikofaktoren innerhalb der Kohorte**

Bestimmte Risikofaktoren für Angst und Depression ließen sich klar identifizieren und waren kongruent mit wissenschaftlichen Erkenntnissen. Kardiovaskuläre Erkrankungen und speziell die Arterielle Hypertonie erhöhen das Risiko für Depressionen signifikant. Die Assoziation zwischen Arterieller Hypertonie und Depression ist bekannt und für die Einordnung der Ergebnisse dieser Studie relevant. Über die Hälfte der Studienteilnehmer litt an arterieller Hypertonie. 22,4% der gesamten Teilnehmer nahmen Beta-Blocker ein, Blutdrucksenker mit wissenschaftlich diskutiertem Einfluss auf den Affekt (140, 141). 27,1% nahmen sogar eine Mehrfachtherapie zur Blutdrucksenkung ein. Die Verbindung zwischen kardiovaskulären und mentalen Erkrankungen ist nach aktuellem Stand der Forschung am ehesten bidirektional und medizinisch höchst relevant. Personen mit Bluthochdruck, die depressive und Angstsymptome aufweisen, haben ein höheres Risiko an ihrer Erkrankung zu versterben, als Personen ohne Depression und Angst (142). Ähnlich sieht es für SLD-Patienten mit Depressionen aus: Bei Vorliegen von Depressionen erhöht sich das Risiko zu versterben, insbesondere dafür, an kardiovaskulären Ereignissen zu versterben (143). Auch wenn der Einfluss von antihypertensiven Medikamenten auf die psychische Gesundheit nicht vollständig geklärt ist, gibt es Hinweise darauf, dass bestimmte Pharmazeutika und antihypertensive Mehrfachtherapien das Risiko für Depressionen erhöhen (144, 145).

Frauen waren signifikant häufiger von Angst und Depression betroffen als Männer. Für ältere Studienteilnehmer senkte sich das Risiko. Überraschend im Vergleich zu diesen Ergebnissen war, dass weder Adipositas, noch starke Leberverfettung einen Einfluss auf die Werte in den psychologischen Fragebögen aufwiesen.

## **5.3 Nicht-Invasivität**

Dass die Studie vollständig auf nicht-invasiven Untersuchungen basiert, kann für Patienten und Untersucher einen großen Vorteil darstellen. Nicht-invasive Tests bewahren die körperliche Integrität und sind oft kosten- und zeiteffektiver als invasive Tests. Die Fragebögen zu Angst und Depression haben sich als verlässliches Instrument für das Abklopfen von Symptomen von SLD-Patienten im ambulanten Setting erwiesen und sollten sinnvoll eingesetzt werden. Jedoch stellen in dieser Studie weder CAP noch E, die verlässliche nicht-invasive Marker in der

Leberdiagnostik sind, für das Vorliegen von Angst oder Depression einen prädiktiven Marker dar. Eine Steigerung des Leberfettgehaltes bis hin zu teilweise nicht mehr messbaren Werten hatte in unserer Studie keinen Einfluss auf die Anzahl und Stärke der psychischen Symptome. Dass andere Studien sehr wohl eine höhere Prävalenz an Depressionen bei Patienten mit Steatohepatitis und Fibrose nachweisen konnten (95), liegt möglicherweise an der in unserer Studie fehlenden und für die MASH beweisgebenden Biopsie, mit der besser zwischen Verfettung und Leberentzündung differenziert werden kann. Surrogatmarker können dem Behandler eine gute Orientierung geben und die Basis bilden, um den Krankheitsgrad einzuschätzen. Letztlich bedarf es jedoch der Zusammenschau aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, laborchemischer und bildgebender Verfahren, gegebenenfalls auch Biopsien und der Einschätzung eines erfahrenen Behandlers, um hier eine klare Einordnung zum Stadium der Lebererkrankung zu geben.

#### **5.4 Störfaktoren und Probleme bei Fragebogen-basierten Erhebungen**

Die in der Studie eingesetzten Fragebögen sind auch in deutscher Sprache validiert und seitdem vielfach wissenschaftlich eingesetzt worden. Neben dem HADS ist der PHQ-9 ein probater und valider Fragebogen, der in multiplen Studien zum Zusammenhang von metabolischen Erkrankungen und Depression zum Einsatz kommt. Dennoch sind Fragebögen störanfällig. Ein nicht seltenes Verständnisproblem bei der Beantwortung des PHQ-9 und GAD-7 war der zeitliche Aspekt der abgefragten Symptome. Manche Patienten zögerten und waren sich unsicher, wenn die letzten zwei Wochen nicht den gewöhnlichen Alltag widerspiegelten. In solchen Fällen wurde auf die Fragen der Teilnehmer eingegangen und darauf verwiesen, dass die Symptome der durchschnittlichen letzten Zeit im Leben der Probanden erhoben werden sollen. Inhaltlich kam es gelegentlich zu Verständnisproblemen bei Formulierungen in den Fragebögen. Insgesamt war zu jedem Zeitpunkt ein Ansprechpartner zur Beantwortung inhaltlicher Fragen vor Ort, dass einzelne Fragen subjektiv ausgelegt oder falsch verstanden wurden, kann dennoch nicht ausgeschlossen werden.

## 5.5 Fehlen einer Kontrollgruppe

Die in der Studie erhobenen Prävalenzen sowohl für das Vorliegen einer Depression und Angststörung als auch für kardiometabolische Risikofaktoren konnten lediglich orientierend mit Prävalenzen aus der Normalbevölkerung verglichen werden. Korrelationstestungen zwischen zwei Merkmalen konnten so nicht innerhalb einer Spanne von lebergesunden Teilnehmern bis hin zu schwer betroffenen Patienten durchgeführt werden, sondern nur innerhalb eines Kollektivs mit bereits an einer Fettleber erkrankten Patienten. Ein hoher Prozentteil der Studienteilnehmer litt an Übergewicht, kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes. Orientierend an epidemiologischen Daten war auch die Prävalenz für Depression und Angststörung hoch. Referenzwerte zur Prävalenz von Angst und Depression variieren sehr stark nach Erhebungsstrategie, Alter, Herkunft und sozioökonomischen Faktoren. Eine grobe Einordnung kann die Prävalenz aus dem European Health Interview Survey, erhoben von 2018 bis 2020 mittels PHQ-8, geben. Deutschland erreichte hier mit über 22.000 Teilnehmern eine durchschnittliche Prävalenz an Depressionen von 8,22 % (146). Eine etwas höhere Prävalenz fanden Thom et al. in ihrer Analyse, die die Diagnosen mentaler Erkrankungen aller gesetzlich Versicherter in Deutschland von 2012 bis 2022 berücksichtigte. Für das Jahr 2022 betrug die Prävalenz von Depressionen 13,9% und die Prävalenz von Angststörungen 6,7% (147).

In einigen Punkten ließen sich bereits bekannte Zusammenhänge innerhalb des Kollektivs reproduzieren, wie der Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und Depression (148). Die Hypothese der Hauptfragestellung konnte nicht bestätigt werden. Einzig der wissenschaftlich bekannte Zusammenhang von hohem Leberfettgehalt (CAP) und der Koronaren Herzerkrankung als hoher Mortalitätsfaktor ließ sich darstellen (149). Man könnte im Hinblick auf die hohen Prävalenzen im Vergleich zur Normalbevölkerung die Hypothese postulieren, dass die Fettlebererkrankung an sich bereits die Tendenz zu einem veränderten Affekt begründet. Höhere Werte des Leberfetts und der Steifigkeit erhöhen dann innerhalb eines Kollektivs mit bereits sehr hohen Werten das Risiko nicht über das Grundrisiko hinaus. Dass insgesamt eine große Zahl an Teilnehmern sehr hohe Werte des Leberfetts aufweist, ist statistisch gesehen somit eine Schwäche und könnte eigentliche Zusammenhänge maskieren. Belegen ließe sich diese Annahme jedoch nur unter Hinzuziehen eines Vergleichskollektivs.

## **5.6 Repräsentativität**

Auch wenn die Daten innerhalb eines definierten Zeitraumes erhoben wurden, war es nicht möglich, jeden geeigneten Patienten in die Studie einzuschließen. Die Untersuchungen und Befragungen durch die Fragebögen waren zeitintensiv und nicht alle Patienten hatten ausreichend Zeit eingeplant. Insgesamt konnten im gesamten Studienzeitraum somit nicht alle potenziell geeigneten Patienten befragt und untersucht werden. Eine Limitation in der Repräsentativität, die sich daraus ergibt, ist, dass möglicherweise Patienten mit hohen Werten für Depression und Angst nicht befragt wurden und somit nicht im Ergebnis abgebildet sind. Dazu kommt, dass ängstliche Patienten in vielen Fällen einer Teilnahme an einer Studie eher ablehnend gegenüberstanden und sich auch nach der Aufklärung über die Studienteilnahme dagegen entschieden. Auch depressive Symptomatik macht die Teilnahme an einer Studie eher unwahrscheinlich.

## **5.7 Messfehler**

Messfehler stellen in jeder wissenschaftlichen Arbeit eine Fehlerquelle dar, die es zu minimieren gilt. Mögliche relevante Messfehler, die das Ergebnis der Fragestellung dieser Studie beeinflusst haben könnten, waren zum einen inkorrekte Messungen des Leberfettgehalts und der Lebersteifigkeit und zum anderen nicht-objektive Angaben auf den Fragebögen.

Bei Patienten mit geringem oder sehr hohem Körpergewicht und Unterhautfettgewebe stellte sich die korrekte Platzierung der Sonde und Messung innerhalb des tolerierten Fehlmessbereichs oft als schwierig heraus. Um so nah wie möglich an das korrekte Messergebnis zu gelangen, wurden Messungen auch mit verschiedenen Sonden wiederholt oder ungültige Messungen aus der Gesamtberechnung entfernt. Außerdem wurde zur besseren Validität der Probemessungen in schwierigen Fällen ein zweiter oder dritter Untersucher hinzugezogen, auch um die Untersuchervariabilität einschätzen zu können. Fragebögen, in denen die Studienteilnehmer um Auskunft zu ihren Erkrankungen, Medikamenteneinnahmen, Rauchen und insbesondere Alkoholkonsum, Ernährung und Bewegung gebeten werden, bergen das Risiko von Over- oder Under-Reporting.

Von besonderer Bedeutung ist dieser Effekt bei der Interpretation der erhobenen Prävalenzen. Lim et al. konnten in einer Metaanalyse beschreiben, dass die Prävalenz

von Depressionen in der Normalbevölkerung bei Erhebung durch Selbstauskunft um ca. 4 % höher ausfiel (148). Die korrekte Einordnung der in dieser Studie erhobenen Prävalenzen muss auch aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe möglicherweise retrospektiv erneut evaluiert werden, wenn aktuelle epidemiologische Daten vorliegen.

Auffällig war, dass beinahe alle Studienteilnehmer gemäß der neuen Nomenklatur am ehesten eine rein metabolisch bedingte Fettlebererkrankung aufwiesen und nicht den Alkoholkonsum für eine Klassifikation in die Gruppen Met-ALD oder ALD erreichten. Blomdahl et al. führten in einer Studie zum Einfluss moderaten Alkoholkonsums auf Fibrose bei SLD-Patienten mit den Teilnehmern zusätzlich zum AUDIT-Fragebogen Interviews durch und kamen zu dem Schluss, dass für die genaue Angabe von Alkohol-Mengenwerten eine Ergänzung des AUDIT-Bogens durch ein Interview sinnvoll sein kann (150).

In der klinischen Untersuchung und Betreuung von Unklarheiten fiel neben einigen Fragen zum AUDIT-Bogen auf, dass besonders häufig Fragen zu den Punkten des IPAQ kamen. Einige Patienten waren so verunsichert, welche Anzahl an Stunden sie für eine bestimmte körperliche Aktivität angeben sollten, dass sie zunächst den Fragebogen komplett unbeantwortet lassen wollten. In vielen Fällen bedurfte es eines gemeinsamen Durchsprechens, auf welche Art von Aktivitäten die Fragen abzielen und wie ein durchschnittlicher Tag in den letzten zwei Wochen aussah. Auffällig war die durchschnittlich sehr hohe körperliche Aktivität bei einem Patientenkollektiv mit einer hohen Rate an Übergewicht und kardiovaskulären Vorerkrankungen. Die beobachteten Verständnisprobleme und das überraschende Ergebnis mit wenig niedriger Aktivität und wenig im Sitzen verbrachter Zeit sind kongruent mit Ergebnissen von Validierungsstudien des IPAQ, die zum Schluss kommen, dass der Fragebogen eine eher moderate oder akzeptable Validität für moderate und hohe Aktivität hat (151).

## **5.8 Einzeitige Erhebung und Defizite im Vergleich zu Longitudinalstudien**

Die Studie liefert keine Daten zur Inzidenz von Neuerkrankungen von Depressionen und Angststörung im Verlauf der Fettlebererkrankung. Auch eine Korrelation zur Inzidenz anderer Erkrankungen wie Diabetes Mellitus oder Herzerkrankungen kann so nicht dargestellt werden, sondern nur das punktuelle gleichzeitige Vorliegen analysiert werden. Mit einer zeitlich versetzten Erhebung der Fragebogenwerte, einem Follow-Up Termin, könnten innerhalb der möglichen Prädiktoren für Depression und Angst auslösende oder verstärkende Faktoren besser identifiziert werden. In puncto Ernährung und Bewegung und besonders im Bereich Körperzusammensetzung wäre eine Interventionsstudie interessant.

## **5.9 Stigma um psychische Erkrankungen**

Trotz der Enttabuisierung des Themas „psychische Erkrankungen“ und stetig wachsender medialer Aufklärungsarbeit ist für viele Menschen das Gespräch über Ängste und Depressionen mit einem Stigma behaftet. In einer im Bundesgesundheitsblatt 2023 erschienenen Übersichtsarbeit stellten Schomerus et al. fest, dass zwar das Stigma um Depressionen etwas zurückgegangen ist, das Unverständnis und die Stigmatisierung psychotischer Krankheitsbilder jedoch zugenommen haben (152). Schaut man sich das mediane Alter der untersuchten Kohorte an, kann man feststellen, dass ein Großteil der Probanden mit hoher Wahrscheinlichkeit in einem Umfeld aufgewachsen ist, in dem über psychische Erkrankungen wenig bis kaum oder Stigma behaftet geredet wurde. Es ist somit denkbar, dass ein Teil der Probanden, die möglicherweise Symptome haben, diese aus Angst vor Stigmatisierung oder aus anderen persönlichen Gründen nicht angeben wollten. Auch im Hinblick auf die signifikant unterschiedliche Prävalenz zwischen den Geschlechtern lohnt es sich, das Thema Stigmatisierung zu beleuchten. Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten haben sich mit der Frage beschäftigt, inwiefern Stigma um Depressionen oder Angst bei Männern das Erkennen der Erkrankung erschwert und konnten soziokulturelle und individuelle Mechanismen identifizieren (153, 154). Dass Frauen durchschnittlich eine höhere Prävalenz für Depression oder Angststörung aufweisen als Männer konnte in Studien immer wieder reproduziert werden (148, 155, 156). Mögliche Gründe hierfür liegen in genetischen und hormonellen Unterschieden, struktureller gesellschaftlicher Ungleichheit und der Perzeption von individuellen

Erfahrungen (157). PHQ-9 und GAD-7 sind valide Messinstrumente zur Detektion von Depressivität und Angst, können jedoch nicht den Goldstandard, das strukturierte Interview, ersetzen. Somit werden auch in dieser Studie Lücken zwischen der detektierten und wahren Prävalenz von Angst und Depression in der Kohorte bleiben.

### **5.10 Ausblick**

Perspektivisch wäre es interessant, Prädiktoren, die ein nicht-signifikantes erhöhtes Risiko für Angst und Depression gezeigt haben in einem größeren Teilnehmerkollektiv erneut zu untersuchen. Auch zeitlich versetzte Follow-Up Untersuchungen und strukturierte Interviews für Depression und Angst könnten eine sinnvolle Ergänzung darstellen. In einem auf die Erkenntnisse dieser Studie fokussiertem Interview ließe sich vor allem das zeitliche Auftreten von Auslösern für Angst und Depression wie Erkrankungen, Gewichtszunahmen oder Medikamentenverordnungen in Erfahrung bringen.

Anknüpfend an die Idee einer Re-Evaluierung und Befragung im zeitlichen Verlauf würde sich zur weiteren Erforschung dieses Themas eine longitudinale Interventionsstudie eignen. Sinnvoll wäre es, Untersuchungen und Interviews in zeitlichen Intervallen zu wiederholen und Veränderungen zu dokumentieren. Besonders in solchen Settings eignen sich psychologische Fragebögen als gutes Instrument zur objektiven Evaluierung des Verlaufes einer Erkrankung. Als Interventionen könnten sich eine Ernährungsumstellung hin zur mediterranen Ernährung oder ein strukturierter Trainingsplan mit Kraft- und Ausdauertraining eignen. Bei SLD-Patienten mit hohen Depressions- und Angstwerten wäre die Auswirkung des Aufbaus von Skelettmuskelmasse und der Abbau von Körperfett auch im Verhältnis zur Veränderung des Leberfettgehalts interessant.

## 6 Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass Depressionen und Angststörungen bei Patienten mit steatotischer Lebererkrankung häufig vorkommen und in Teilen bislang undiagnostiziert sind. Personen mit hohen Leberfett- und steifigkeitswerten wiesen kein erhöhtes Risiko für Angst und Depression auf. Vielmehr lag eine hohe Gesamtprävalenz im Vergleich zu epidemiologischen Daten und Studiendaten vor, die sich mit ähnlich konzipierten Studien glich. Durch die umfassende Erhebung von Anamnesedaten konnte außerdem gezeigt werden, wie hoch die Anzahl von Patienten mit multiplen und schwerwiegenden metabolischen Risikofaktoren wie Übergewicht, Typ-2-Diabetes und arterieller Hypertonie ist.

Prädiktoren für Angst und Depression konnten identifiziert werden und glichen sich mit Ergebnissen aus der aktuellen Forschung. Während ein höheres Alter sich protektiv auf das Risiko einer Depression auswirkte, erhöhte sich das Risiko an einer Depression zu erkranken für Personen mit weiblichem Geschlecht, Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen und für Personen mit geringer Muskelmasse.

Für Frauen und Personen mit mehrfacher antihypertensiver Therapie erhöhte sich das Risiko für Angststörungen.

Das Ergebnis dieser Studie unterstreicht die Relevanz einer ganzheitlichen Sicht auf Patienten und begründet ein Augenmerk des Behandlers auf psychische Symptome bei Frauen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Somit kann die Eingangsfrage beantwortet werden – bei Frauen und kardiovaskulär vorbelasteten Patienten kann ein Eingehen auf depressive Symptome in der Anamnese sinnvoll sein. Darüber hinaus rechtfertigt die Studie bei vorhandenen apparativen Möglichkeiten für Personen mit kardiometabolischen Risikofaktoren auch eine Bewertung der Muskelmasse und des Körperfettanteils. Auch wenn Ernährung und Bewegung in dieser Studie keine Assoziationen mit Angst und Depression zeigen konnten, sind die Ergebnisse aufgrund von beobachteten Verständnisschwierigkeiten unter Vorbehalt zu interpretieren.

Abschließend lässt sich sagen, dass es keine einfache Antwort auf den komplexen Zusammenhang zwischen Angst, Depression und der steatotischen Lebererkrankung gibt. Eine ausführliche Anamnese, die die kardiovaskuläre Gesundheit,

medikamentöse Therapie, Ernährung, Bewegung und sozialmedizinische Aspekte berücksichtigt, kann jedoch SLD-Patienten mit erhöhtem Risiko identifizieren.

Als Fazit für die Therapie von Fettleberpatienten mit depressiver Symptomatik ist die Etablierung eines multimodalen Konzeptes unter Einbeziehung verschiedener internistischer Disziplinen, Ernährungs- und Bewegungstherapie und nicht zuletzt auch psychotherapeutischer Behandlung wünschenswert, um den komplexen Anforderungen der Erkrankung gerecht zu werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
3. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell.* 2021;184(10):2537-64.
4. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep.* 2014;14(8):508.
5. Polyzos SA, Chrysavgis L, Vachliotis ID, Chartampilas E, Cholongitas E. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: Insights in epidemiology, pathogenesis, imaging, prevention and therapy. *Semin Cancer Biol.* 2023;93:20-35.
6. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res.* 2020;2020:3920196.
7. Peng H, Wang S, Wang M, Ye Y, Xue E, Chen X, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study. *Metabolism.* 2022;133:155220.
8. Gu Y, Zhang W, Hu Y, Chen Y, Shi J. Association between nonalcoholic fatty liver disease and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord.* 2022;301:8-13.
9. Kim D, Konyon P, Sandhu KK, Dennis BB, Cheung AC, Ahmed A. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *J Hepatol.* 2021;75(6):1284-91.
10. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord.* 2016;193:203-7.
11. Ulrich Welsch WK, Thomas Deller. *Lehrbuch Histologie.* 4. Auflage ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, Hackerbrücke 6, 80335 München; 2014.
12. Gerhard Aumüller GA, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Giovanni Maio, Artur Mayerhofer, Siegfried Mense, Dieter Reißig, Jürgen Salvetter, Frank Schmitz, Erik Schulte, Katharina Spanel-Borowski, Gunther Wennemuth, Werner Wolff, Laurenz J. Wurzinger, Hans-Gerhard Zilch *Duale Reihe Anatomie.* 5. Auflage ed. Stuttgart: 2006, 2020 Georg Thieme Verlag KG; 2020.
13. Ursus-Nikolaus Riede MW, Hans-Eckart Schaefer *Allgemeine und spezielle Pathologie.* 5. Auflage ed. Stuttgart: 2004 Georg Thieme Verlag; 2004.
14. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol.* 2017;27(21):R1147-r51.
15. Alexander Boyd OC, Abhishek Chauhan, Gwilym James Webb. (2020). "Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology". *Frontline Gastroenterology* 11 (1): 40–47. In: zones.jpg Hol, editor. Wikimedia Commons: Hochgeladen von Mikael Häggström 2019. p. Reticulin stain showing normal liver parenchyma with a portal tract in the top left of the image (P) and a central vein in the bottom right (V). Zones 1–3 are labelled.

16. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-86.

17. Roeb E, Canbay, A., Bantel, H., Bojunga, J., de Laffolie, J., Demir, M., Denzer, U.W., Geier, A., Hofmann W.P., Hudert, C., Karlas, T., Krawczyk, M., Longerich, T., Lüdde, T., Roden, M., Schattenberg, J.M., Sterneck, M., Tannapfel, A., Lorenz, P., Tacke, F., Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uS, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Amendment „Neue Nomenklatur zur MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease; metabolische Dysfunktion assoziierte steatotische Leber-erkrankung)“ zur S2k-Leitlinie „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ (v.2.0 / April 2022) der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

März 2024 – AWMF-Registernummer: 021-025

2024 Zitiert am 09.07.2024]. Available from:  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-D\\_Ges\\_fuer\\_Verdauungs-und\\_Stoffwechselkrankheiten/021-025am\\_S2k\\_-NAFLD-Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankungen\\_2024-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-D_Ges_fuer_Verdauungs-und_Stoffwechselkrankheiten/021-025am_S2k_-NAFLD-Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankungen_2024-03.pdf).

18. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alkoholic fatty liver disease and non-alkoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):20-30.

19. Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, et al. Global incidence of non-alkoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol*. 2023;79(2):287-95.

20. Roeb E, Canbay, A., Bantel, H., Bojunga, J., de Laffolie, J., Demir, M., Denzer, U.W., Geier, A., Hofmann W.P., Hudert, C., Karlas, T., Krawczyk, M., Longerich, T., Lüdde, T., Roden, M., Schattenberg, J.M., Sterneck, M., Tannapfel, A., Lorenz, P., Tacke, F., Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

April 2022 – AWMF-Registernummer: 021-025

2022 Zitiert am 11.07.2024]. Available from:  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-025l\\_S2k\\_-NAFLD-Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankungen\\_2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-025l_S2k_-NAFLD-Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankungen_2022-10.pdf).

21. Young S, Tariq R, Provenza J, Satapathy SK, Faisal K, Choudhry A, et al. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun*. 2020;4(7):953-72.

22. Gadi Z, Kwanten WJ, Vonghia L, Francque SM. MASH to cirrhosis: bridging the gaps in MASLD management. *Acta Clin Belg*. 2025:1-10.

23. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alkoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48.

24. Devasia AG, Ramasamy A, Leo CH. Current Therapeutic Landscape for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(4).

25. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(1):40-54.
26. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024.
27. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19(6):1513-20.
28. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56(5):1751-9.
29. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
30. Leow WQ, Chan AW, Mendoza PGL, Lo R, Yap K, Kim H. Non-alcoholic fatty liver disease: the pathologist's perspective. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S302-s18.
31. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*. 1997;41(6):845-50.
32. Jeon S, Carr R. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism. *J Lipid Res*. 2020;61(4):470-9.
33. Aslam A, Kwo PY. Epidemiology and Disease Burden of Alcohol Associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2023;13(1):88-102.
34. You M, Arteel GE. Effect of ethanol on lipid metabolism. *J Hepatol*. 2019;70(2):237-48.
35. Lu Y, George J. Interaction between fatty acid oxidation and ethanol metabolism in liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2024;326(5):G483-g94.
36. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Iida S, Katsuyama H. Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease-Its Pathophysiology, Association with Atherosclerosis and Cardiovascular Disease, and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20).
37. Hassani Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(6):1470-8.
38. Lane MM, Gamage E, Du S, Ashtree DN, McGuinness AJ, Gauci S, et al. Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses. *Bmj*. 2024;384:e077310.
39. Herman MA, Samuel VT. The Sweet Path to Metabolic Demise: Fructose and Lipid Synthesis. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(10):719-30.
40. Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases. *Cell Metab*. 2018;27(1):22-41.
41. Koopmans SJ, Kushwaha RS, DeFronzo RA. Chronic physiologic hyperinsulinemia impairs suppression of plasma free fatty acids and increases de novo lipogenesis but does not cause dyslipidemia in conscious normal rats. *Metabolism*. 1999;48(3):330-7.
42. Jensen J, Lai YC. Regulation of muscle glycogen synthase phosphorylation and kinetic properties by insulin, exercise, adrenaline and role in insulin resistance. *Arch Physiol Biochem*. 2009;115(1):13-21.
43. Højlund K, Staehr P, Hansen BF, Green KA, Hardie DG, Richter EA, et al. Increased phosphorylation of skeletal muscle glycogen synthase at NH<sub>2</sub>-terminal sites during physiological hyperinsulinemia in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(6):1393-402.

44. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol*. 2014;4(1):177-97.
45. Sanders FW, Griffin JL. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2016;91(2):452-68.
46. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764-75.
47. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-6.e7.
48. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, Clément K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Modulating Gut Microbiota to Improve Severity? *Gastroenterology*. 2020;158(7):1881-98.
49. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72.
50. Garcia-Mateo S, Rondinella D, Ponziani FR, Miele L, Gasbarrini A, Cammarota G, et al. Gut microbiome and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Pathogenic role and potential for therapeutics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2024;72:101924.
51. L. Zhu SSB, C. Gill, W. Liu, R. Alkhoury, R.D. Baker, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*, 57 (2) (2013 Feb), pp 601-609. 2013
52. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
53. Xue L, Deng Z, Luo W, He X, Chen Y. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:759306.
54. Renz H. *Praktische Labordiagnostik*. 3. Auflage ed. Marburg: Prof. Dr. med Harald Renz; 2017.
55. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90.
56. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486-501.
57. Vali Y, Lee J, Boursier J, Petta S, Wonders K, Tiniakos D, et al. Biomarkers for staging fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease (the LITMUS project): a comparative diagnostic accuracy study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(8):714-25.
58. Gu J, Liu S, Du S, Zhang Q, Xiao J, Dong Q, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019;29(7):3564-73.
59. Stine JG, Munaganuru N, Barnard A, Wang JL, Kaulback K, Argo CK, et al. Change in MRI-PDFF and Histologic Response in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(11):2274-83.e5.
60. Echosens. *FibroScan Schulung LEBER 2024*, zitiert am 30.07.2024

61. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705-13.
62. Caussy C, Alqiraish MH, Nguyen P, Hernandez C, Cepin S, Fortney LE, et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology*. 2018;67(4):1348-59.
63. Mitarbeiter GHu. *Innere Medizin*. Auflage des Jahre 2024 ed. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2024.
64. Koutoukidis DA, Koshiaris C, Henry JA, Noreik M, Morris E, Manoharan I, et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2021;115:154455.
65. Lange M, Nadkarni D, Martin L, Newberry C, Kumar S, Kushner T. Intermittent fasting improves hepatic end points in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*. 2023;7(8).
66. Feehan J, Mack A, Tuck C, Tchongue J, Holt DQ, Sievert W, et al. Time-Restricted Fasting Improves Liver Steatosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-A Single Blinded Crossover Trial. *Nutrients*. 2023;15(23).
67. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
68. Ren R, Pei Y, Kong L, Shi Y. The effect of semaglutide combined with metformin on liver inflammation and pancreatic beta-cell function in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Complications*. 2024;39(2):108932.
69. Xu R, Liu B, Zhou X. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter protein-2 inhibitors on treating metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease or metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Endocr Pract*. 2024.
70. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-88; quiz e15-6.
71. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47.
72. Long MT, Zhang X, Xu H, Liu CT, Corey KE, Chung RT, et al. Hepatic Fibrosis Associates With Multiple Cardiometabolic Disease Risk Factors: The Framingham Heart Study. *Hepatology*. 2021;73(2):548-59.
73. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-65.
74. Cholankeril G, Wong RJ, Hu M, Perumpail RB, Yoo ER, Puri P, et al. Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the US: Temporal Trends and Outcomes. *Dig Dis Sci*. 2017;62(10):2915-22.
75. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611-25.e12.
76. Jia H, Zack MM, Thompson WW, Crosby AE, Gottesman, II. Impact of depression on quality-adjusted life expectancy (QALE) directly as well as indirectly through suicide. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50(6):939-49.
77. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and

- injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133-61.
78. Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) AdWMFA. Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Langfassung (Internet), Version 3.2, 2022. Zitiert am 13.08.2024]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005>.
  79. Streit F, Zillich L, Frank J, Kleineidam L, Wagner M, Baune BT, et al. Lifetime and current depression in the German National Cohort (NAKO). *World J Biol Psychiatry*. 2023;24(10):865-80.
  80. Busch M, Maske U, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.
  81. Mathias Berger HH. Psychische Erkrankungen Klinik und Therapie. 6. Auflage ed. München: Elsevier GmbH 2019.
  82. Stockmeier CA. Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *J Psychiatr Res*. 2003;37(5):357-73.
  83. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev*. 2018;98(1):477-504.
  84. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, Jr., et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*. 2017;22(4):527-36.
  85. Menke A. The HPA Axis as Target for Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(5):904-15.
  86. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(6):617-26.
  87. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):151-71.
  88. Yarlagadda A, Alfson E, Clayton AH. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6(11):18-22.
  89. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, et al. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry*. 2017;81(10):886-97.
  90. Pearce M, Garcia L, Abbas A, Strain T, Schuch FB, Golubic R, et al. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(6):550-9.
  91. Calhoun GG, Tye KM. Resolving the neural circuits of anxiety. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1394-404.
  92. Chen Y, Hu N, Yang J, Gao T. Prefrontal cortical circuits in anxiety and fear: an overview. *Front Med*. 2022;16(4):518-39.
  93. Salim S, Chugh G, Asghar M. Inflammation in anxiety. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2012;88:1-25.
  94. Bandelow B, Aden, I., Alpers, G. W.; Benecke, A.; Benecke, C.; Beutel, M.E.; Deckert, J.; Domschke, K.; Eckhardt-Henn, A.; Geiser, F.; Gerlach A.L.; Harfst, T.; Hau, S.; Hoffmann, S.; Hoyer, J.; Hunger-Schoppe, C., Kellner, M.; Köllner, V.; Kopp, I. B., ; Langs, G.; Liebeck, H.; Matzat, J.; Ohly, M.; Rüddel, H.P.; Rudolf, S.; Scheufele, E.; Simon, R.; Staats, H.; Ströhle, A.; Waldherr, B.; Wedekind, D.; Werner, A.M.; Wiltink, J.; Wolters, J. P., Beutel M.E., . Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2 (2021). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen

Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)2021 Zitiert am 15.08.2024]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/051-028>.

95. Xiao J, Lim LKE, Ng CH, Tan DJH, Lim WH, Ho CSH, et al. Is Fatty Liver Associated With Depression? A Meta-Analysis and Systematic Review on the Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Depression and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:691696.
96. Åström H, Shang Y, Hagström H, Wester A. Persons with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease are at increased risk of severe depression. *Liver Int*. 2024;44(10):2551-63.
97. Kim D, Yoo ER, Li AA, Tighe SP, Cholankeril G, Harrison SA, et al. Depression is associated with non-alcoholic fatty liver disease among adults in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(5):590-8.
98. Lee JW, Park SH. Association between depression and nonalcoholic fatty liver disease: Contributions of insulin resistance and inflammation. *J Affect Disord*. 2021;278:259-63.
99. Michel M, Funuyet-Salas J, Doll M, Alqahtani SA, Armandi A, Labenz C, et al. Impairment of health-related quality of life among people with type 2 diabetes and advanced liver fibrosis. *Sci Rep*. 2024;14(1):21650.
100. Choi JM, Chung GE, Kang SJ, Kwak MS, Yang JI, Park B, et al. Association Between Anxiety and Depression and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:585618.
101. Labenz C, Huber Y, Michel M, Nagel M, Galle PR, Kostev K, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases the Risk of Anxiety and Depression. *Hepatol Commun*. 2020;4(9):1293-301.
102. Ruan X, Chen J, Sun Y, Zhang Y, Zhao J, Wang X, et al. Depression and 24 gastrointestinal diseases: a Mendelian randomization study. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):146.
103. Trivedi HD, Niezen S, Jiang ZG, Tapper EB. Severe Hepatic Steatosis by Controlled Attenuation Parameter Predicts Quality of Life Independent of Fibrosis. *Dig Dis Sci*. 2022;67(8):4215-22.
104. Dakanalīs A, Mentzelou M, Papadopoulou SK, Papandreou D, Spanoudaki M, Vasios GK, et al. The Association of Emotional Eating with Overweight/Obesity, Depression, Anxiety/Stress, and Dietary Patterns: A Review of the Current Clinical Evidence. *Nutrients*. 2023;15(5).
105. Santos LP, Von Schusterschitz Soares Schiatti JC, Muniz LC. Major depressive episodes and diet quality among Brazilian individuals: results from the 2013 and 2019 National Health Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2025.
106. Armandi A, Schattenberg JM. Beyond the Paradigm of Weight Loss in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Pathophysiology to Novel Dietary Approaches. *Nutrients*. 2021;13(6).
107. Peng H, Qing Y, Han L, Fu S, Li J, Wang S, et al. Effect of Antidepressants on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and their Underlying Mechanism. *Curr Med Chem*. 2024.
108. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13.
109. Levis B, Benedetti A, Thombs BD. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *Bmj*. 2019;365:l1476.
110. Dr. Robert L. Spitzer DJBWW, Dr. Kurt Kroenke. GAD-7.

111. Löwe B, Decker O, Müller S, Brähler E, Schellberg D, Herzog W, et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care*. 2008;46(3):266-74.
112. Hebestreit K, Yahiaoui-Doktor M, Engel C, Vetter W, Siniatchkin M, Erickson N, et al. Validation of the German version of the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) questionnaire. *BMC Cancer*. 2017;17(1):341.
113. García-Conesa MT, Philippou E, Pafilas C, Massaro M, Quarta S, Andrade V, et al. Exploring the Validity of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS): A Cross-National Study in Seven European Countries around the Mediterranean Region. *Nutrients*. 2020;12(10).
114. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama*. 2004;292(12):1440-6.
115. Vitale M, Masulli M, Calabrese I, Rivellese AA, Bonora E, Signorini S, et al. Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study. *Nutrients*. 2018;10(8).
116. Bayes J, Schloss J, Sibbritt D. The effect of a Mediterranean diet on the symptoms of depression in young males (the "AMMEND: A Mediterranean Diet in MEN with Depression" study): a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(2):572-80.
117. Yin W, Löf M, Chen R, Hultman CM, Fang F, Sandin S. Mediterranean diet and depression: a population-based cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2021;18(1):153.
118. Hryhorczuk C, Florea M, Rodaros D, Poirier I, Daneault C, Des Rosiers C, et al. Dampened Mesolimbic Dopamine Function and Signaling by Saturated but not Monounsaturated Dietary Lipids. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(3):811-21.
119. Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science*. 2021;374(6571):1087-92.
120. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, Blanchard Et, Taylor CM, Welsh DA, et al. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry*. 2015;77(7):607-15.
121. Cai D. Neuroinflammation and neurodegeneration in overnutrition-induced diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(1):40-7.
122. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2017;38(4):e16-e47.
123. Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):27-36.
124. Sirli R, Sporea I. Controlled Attenuation Parameter for Quantification of Steatosis: Which Cut-Offs to Use? *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:6662760.
125. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1862-71.
126. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Wong VW, Cheng JY, Wong GL. Can the same controlled attenuation parameter cut-offs be used for M and XL probes for diagnosing hepatic steatosis? *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(10):1787-94.

127. Oeda S, Tanaka K, Oshima A, Matsumoto Y, Sueoka E, Takahashi H. Diagnostic Accuracy of FibroScan and Factors Affecting Measurements. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(11).
128. Taru MG, Neamti L, Taru V, Procopciuc LM, Procopet B, Lupsor-Platon M. How to Identify Advanced Fibrosis in Adult Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) Using Ultrasound Elastography-A Review of the Literature and Proposed Multistep Approach. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4).
129. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(11):1825-35.
130. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédighen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-30.
131. Miller RMC, T. L.; Burns, S. P. Validating InBody®

#### 570 Multi-frequency Bioelectrical

##### Impedance Analyzer versus DXA for Body Fat

Percentage Analysis. *Journal of Exercise Physiology online*. 2016;19.

132. Macek P, Biskup M, Terek-Derszniak M, Stachura M, Krol H, Gozdz S, et al. Optimal Body Fat Percentage Cut-Off Values in Predicting the Obesity-Related Cardiovascular Risk Factors: A Cross-Sectional Cohort Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1587-97.
133. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
134. Li Y, Wang H, Wang K, Wang W, Dong F, Qian Y, et al. Optimal body fat percentage cut-off values for identifying cardiovascular risk factors in Mongolian and Han adults: a population-based cross-sectional study in Inner Mongolia, China. *BMJ Open*. 2017;7(4):e014675.
135. Gu W, Bao K, Li X, Xiang S, He J, He J, et al. Association between body fat percentage and depression: A cross-sectional study of NHANES. *J Affect Disord*. 2025;371:305-14.
136. Brodosi L, Stecchi M, Musio A, Bazzocchi M, Risi E, Marchignoli F, et al. Anxiety and depression in metabolic-associated steatotic liver disease: relation with socio-demographic features and liver disease severity. *Acta Diabetol*. 2024;61(8):1041-51.
137. Mai Z, Chen Y, Mao H, Wang L. Association between the skeletal muscle mass to visceral fat area ratio and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A cross-sectional study of NHANES 2017-2018. *J Diabetes*. 2024;16(6):e13569.
138. Yang Y, Wang Y, Chen Q, Li L, Jia W. The Association Between Low Muscle Mass and the Risk of Depressive Symptoms: A Cross-Sectional Study Based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey (CLHLS). *Brain Behav*. 2025;15(2):e70267.
139. Guedes EP, Madeira E, Mafort TT, Madeira M, Moreira RO, Mendonça LM, et al. Body composition and depressive/anxiety symptoms in overweight and obese individuals with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):82.
140. Steffensmeier JJ, Ernst ME, Kelly M, Hartz AJ. Do randomized controlled trials always trump case reports? A second look at propranolol and depression. *Pharmacotherapy*. 2006;26(2):162-7.

141. Riemer TG, Villagomez Fuentes LE, Algharably EAE, Schäfer MS, Mangelsen E, Fürtig MA, et al. Do  $\beta$ -Blockers Cause Depression?: Systematic Review and Meta-Analysis of Psychiatric Adverse Events During  $\beta$ -Blocker Therapy. *Hypertension*. 2021;77(5):1539-48.
142. Shen W, Su Y, Guo T, Ding N, Chai X. The relationship between depression based on patient health questionnaire-9 and cardiovascular mortality in patients with hypertension. *J Affect Disord*. 2024;345:78-84.
143. Kim D, Manikat R, Shaikh A, Cholankeril G, Ahmed A. Depression in nonalcoholic fatty liver disease and all-cause/cause-specific mortality. *Eur J Clin Invest*. 2024;54(1):e14087.
144. Li Y, Fan Y, Sun Y, Alolga RN, Xiao P, Ma G. Antihypertensive Drug Use and the Risk of Depression: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:777987.
145. Johansen A, Holmen J, Stewart R, Bjerkeset O. Anxiety and depression symptoms in arterial hypertension: the influence of antihypertensive treatment. the HUNT study, Norway. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(1):63-72.
146. Arias-de la Torre J, Vilagut G, Ronaldson A, Bakolis I, Dregan A, Martín V, et al. Prevalence and variability of depressive symptoms in Europe: update using representative data from the second and third waves of the European Health Interview Survey (EHIS-2 and EHIS-3). *Lancet Public Health*. 2023;8(11):e889-e98.
147. Thom J, Jonas B, Reitzle L, Mauz E, Hölling H, Schulz M. Trends in the Diagnostic Prevalence of Mental Disorders, 2012-2022—Using Nationwide Outpatient Claims Data for Mental Health Surveillance. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(11):355-62.
148. Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Sci Rep*. 2018;8(1):2861.
149. Miao Y, Wang Y, Yan P, Li Y, Chen Z, Tong N, et al. Association between the Fatty Liver Index (FLI) and incident coronary heart disease: insights from a cohort study on the Chinese population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1367853.
150. Blomdahl J, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S. Moderate alcohol consumption is associated with advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and shows a synergistic effect with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2021;115:154439.
151. Cleland C, Ferguson S, Ellis G, Hunter RF. Validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) for assessing moderate-to-vigorous physical activity and sedentary behaviour of older adults in the United Kingdom. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):176.
152. Schomerus G, Spahlholz J, Speerforck S. [The German population's attitude towards mental disorders]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2023;66(4):416-22.
153. McKenzie SK, Oliffe JL, Black A, Collings S. Men's Experiences of Mental Illness Stigma Across the Lifespan: A Scoping Review. *Am J Mens Health*. 2022;16(1):15579883221074789.
154. Wang J, Fick G, Adair C, Lai D. Gender specific correlates of stigma toward depression in a Canadian general population sample. *J Affect Disord*. 2007;103(1-3):91-7.
155. Eaton NR, Keyes KM, Krueger RF, Balsis S, Skodol AE, Markon KE, et al. An invariant dimensional liability model of gender differences in mental disorder prevalence: evidence from a national sample. *J Abnorm Psychol*. 2012;121(1):282-8.
156. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull*. 2017;143(8):783-822.

157. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*. 2017;4(2):146-58.
158. Thielmann SH, Funuyet, J., Galle, P.R., Schattenberg, J.M., Michel, M. Prävalenz von Depressionen und Angststörungen bei Patienten mit steatotischer Leber-erkrankung (SLD). 36 Jahrestagung der Gastroenterologischen Arbeitsgemeinschaft Rheinland-Pfalz/Saarland (GARPS). 2023(Poster 19).
159. Thielmann SH, Galle, P.R., Schattenberg, J.M., Michel, M. Prävalenz von Depressionen und Angststörungen bei Patienten mit steatotischer Lebererkrankung (ID: 67928). 130 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. 2024.

## 8 Anhang

### 8.1 Tests auf Normalverteilung für metrische Variablen

Tabelle 39: Kolmogorov-Smirnov-Test für metrische Variablen

Variable	P-Wert
CAP	0,200
E	0,000
MEDAS	0,000

### 8.2 Lineare Regressionsmodelle

Tabelle 40: Lineare Regressionsmodelle für GAD-7 und CAP und E

Es wird das korrigierte  $R^2$  angegeben.

Modell	Variablen	Regressions- koeffizient	Standardfehler	p-Wert
<b>1</b>  $R^2=0,061$  $p=0,018$	CAP	0,005	0,010	0,605
	Alter	0,004	0,032	0,906
	Geschlecht	-2,421	0,751	<b>0,002</b>
<b>2</b>  $R^2=0,061$  $p=0,023$	E	-0,017	0,038	0,663
	Alter	-0,005	0,033	0,869
	Geschlecht	-2,368	0,754	<b>0,002</b>

### 8.3 Vorveröffentlichungen

Vorläufige Ergebnisse dieser Studie wurden während des Datenerhebungsprozesses auf dem Kongress der Gastroenterologischen Arbeitsgemeinschaft Rheinland-Pfalz/Saarland (GARPS) 2023 in Bad Kreuznach (158) und dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) 2024 in Wiesbaden (159) in Form von Posterpräsentationen vorgestellt.

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt meinen Betreuern für die sehr gute Betreuung und die Förderung meines wissenschaftlichen Interesses. Mir wurden viele Möglichkeiten zur Vertiefung hepatologischer Themen und zur Vorstellung meiner Daten auf wissenschaftlichen Kongressen geboten.

Weiterhin bedanke ich mich beim Team der Anmeldung und des Studienzentrums der Leberambulanz für die Unterstützung bei jeglichen Anfragen und die hilfsbereite und wertschätzende Art der Zusammenarbeit.

Meinen Eltern, meiner Freundin Noelle und meinem Freund Max danke ich für ihre liebe Unterstützung und die Motivation beim Ausarbeiten der Dissertation.

Dem IMBEI danke ich für die ausführliche statistische Beratung und die Sichtung meiner Ergebnisse.

Ich danke der Firma für die Schulung zur transienten Elastographie und die Erlaubnis zur Verwendung des gesendeten Informationsmaterials.

Dem dem Team des Instituts für Ernährungsmedizin der Universität Hohenheim danke ich sehr für die Bereitstellung des MEDAS in deutscher Sprache und für die Erlaubnis diesen für unsere Studie verwenden zu können.

Wikimedia Commons danke ich für die Rechte zur Verwendung des histologischen Bildmaterials.

Zuletzt bedanke ich mich bei allen Probanden, die freundlich, interessiert, geduldig und zuverlässig an der Studie teilgenommen haben.

## 10 Tabellarischer Lebenslauf

Name	Stella Hazal Thielmann
Geburtsdatum:	13.10.1997
Geburtsort	Wiesbaden
Familienstand	ledig

### Berufliche Tätigkeit

15.03.2025-	Assistenzärztin in Weiterbildung Innere Medizin Asklepios Paulinen Klinik Wiesbaden
10.-12.2024	Studentische Hilfskraft für Labor und Sprechstunde Praxis Allgemeinmedizin Wackernheim
10.2022 - 07.2023	Wissenschaftliche Hilfskraft beim Blockpraktikum Allgemein Chirurgie „Minimalinvasive Chirurgie“
01.02.2020-01.03.2025	Tätigkeit bei FUNK (SWR) im Social Media Team/ Community Management
10.2018 - 03.2019	Pflegehilfe in der Chirurgie der Universitätsmedizin Mainz
01.09.2016 - 31.08.2017	Friedensdienst bei <b>Aktion Sühnezeichen Friedensdienste/</b> Holocaust Center Pittsburgh/ PA/ USA

## **Praktika**

01.07.2024 - 20.10.2024	Praktisches Jahr Wahlfach Allgemeinmedizin
11.03.2024 - 30.06.2024	Praktisches Jahr Chirurgie im Marienhaus Klinikum Mainz
20.11.2023 - 10.03.2024	Praktisches Jahr Innere Medizin in St. Marienwörth, Bad Kreuznach

## **Studium/ Schulbildung**

09.12.2024	Approbation als Ärztin
26.11.2024	Bestehen der Dritten Ärztlichen Prüfung
04.2022	Bestehen der Zweiten Ärztlichen Prüfung
09.2021-08.2022	Erasmus+ Stipendium und Medizinstudium an der Universidad de Valencia
3.09.2019	Bestehen der Ersten Ärztlichen Prüfung
04.2018 - 11.2024	Stipendiatin der Studienstiftung des deutschen Volkes
10.2017 - 11.2024	Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
2008 - 2016	Gymnasium Diltheyschule, Wiesbaden