Universitätsklinikum Ulm

Innere Medizin I

Zentraler Ultraschall

Prof. Dr. Thomas Seufferlein

Assoziation von nicht-invasiven Leberfibrose-Scores in einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe bei Probanden mit und ohne Steatosis hepatis

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Alexa Isabel Fehn, geb. Wolinski

Geislingen an der Steige

Ulm

2024

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Kratzer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rainer Voisard

Tag der Promotion: 09. Mai 2025

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Widmung III

Inhaltsverzeichnis IV

Abkürzungsverzeichnis VI

1 Einleitung 1

1.1 Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankung NAFLD 1
1.1.1 Prävalenzen der NAFLD 2
1.1.2 Pathogenese der NAFLD 2
1.1.3 Diagnose der NAFLD 3
1.1.4 Prognose der NAFLD 4

1.2 Biomarker 4
1.2.1 Inflammationsmarker 4
1.2.2 Fettstoffwechselmarker 6
1.2.3 Leberstoffwechselmarker 6

1.3 Nichtinvasive Fibrosescores 8

1.4 Voraussetzung und Ziele 10

2 Material, Methoden und Probanden 12

2.1 Studienrahmen 12
2.1.1 Studientyp, Ziel- und Störgrößen 12
2.1.2 Einschlusskriterien 12
2.1.3 Ausschlusskriterien 12
2.1.4 Ethikvotum 13
2.1.5 Risiken der Studie und Abbruchkriterien 13

2.2 Studienkollektiv 13
2.2.1 Auswahl der Studienpopulation 13

2.3 Studienablauf 15
2.3.1 Ort und Zeit der Erhebung 15
2.3.2 Organisation 15
2.3.3 Ablauf der Untersuchung 16

2.4 Bestimmung relevanter Biomarker 18

2.5 Ermittlung und Berechnung von Fibrosescores 20

2.6 Statistische Auswertung 21

3 Ergebnisse 22

3.1 Deskriptive Datenanalyse 22

3.2 Verteilung der Leber-Fibrose-Scores 25

3.3 Assoziation der erhobenen Parameter und Lebersteatose 30

3.4 Assoziation der berechneten Leber-Fibrose-Scores mit Vorhandensein und Schweregrad der Lebersteatose 35

3.5 Korrelation der erhobenen Parameter zu den untersuchten Leber-Fibrose-Scores 40

3.6 Diagnostische Genauigkeit im Studienkollektiv 44

4 Diskussion 47

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 47

4.2 Anthropometrische Charakteristika 48

4.3 Vergleich der Laborparameter im Studienkollektiv 49

4.4 Partielle Einflüsse der untersuchten Variablen 50

4.5 Vergleich der Fibrose-Scores 52

4.6 Stärken und Schwächen 55

4.7 Ausblick 56

4.8 Schlussfolgerungen 57

5 Zusammenfassung 58

6 Literaturverzeichnis 60

Tabellenverzeichnis VII

Abbildungsverzeichnis IX

Danksagung X

Lebenslauf XI

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
ALP	Alkalische Phosphatase
APRI	AST/Thrombozyten Ratio Index (AST to Platelet Ratio Index)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve
BMI	Body-Mass-Index
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EMIL	Echinococcus multilocularis in Leutkirch
FIB-4	Fibrosis-4 Index
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin A
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	High-density Lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
hsCRP	Hoch-sensitives C-reaktives Protein (high-sensitive CRP)
LDL	Low-density Lipoprotein
Li-Hep	Lithium-Heparin
MAFLD	Metabolische oder Stoffwechsel-bedingte Fettlebererkrankung (metabolic-dysfunction associated fatty liver disease)
MELD-Score	Model for End-stage Liver Disease-Score
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert

N	Probandenzahl
NAFL	Nicht-alkoholische Fettleber (Non-alcoholic fatty liver)
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (Non-alcoholic fatty liver disease)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (Non-alcoholic steatohepatitis)
NCEP-ATP-III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NFS	NAFLD Fibrose Score
SAS	Statistical Analysis Software
SD	Standartabweichung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHR	Waist-to-Hip-Ratio

1 Einleitung

1980 wurde erstmals von der Mayo Klinik eine Reihe von Patienten[1] beschrieben, die histopathologische Leberveränderungen aufwiesen, die nicht von einer alkoholischen Lebererkrankung zu unterscheiden waren, bei denen jedoch kein oder nur ein geringer Alkoholkonsum vorlag [86]. Bis dato galt die nicht alkoholische Steatohepatitis als weitestgehend unbekannte und pathogenetisch kaum verstandene Erkrankung. Mittlerweile werden unter dem Begriff der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) ein breites Erkrankungsspektrum an Leberveränderungen, von der Fettleber über die Steatohepatitis bis zur Zirrhose, zusammengefasst. Diese treten in Abwesenheit von anderen hepatischen Pathologien, wie zum Beispiel chronischen Hepatitiden, diffusen Hepatopathien oder Ursachen für eine sekundäre Fettansammlung in den Hepatozyten wie signifikanter Alkoholkonsum, die Einnahme von steatogenen Medikamenten oder hereditären Erkrankungen auf [24].

1.1 Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankung NAFLD

Heutzutage ist die NAFLD nicht nur die führende Ursache für chronische Lebererkrankung weltweit [83, 141], sondern sie wird in den nächsten 20 Jahren voraussichtlich die häufigste Ursache für Lebertransplantationen sein [24, 133]. Assoziiert mit metabolischen Risikofaktoren wie Übergewicht, Dyslipidämien, arterieller Hypertonie, sowie Diabetes mellitus Typ II, wird sie als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms bezeichnet [23, 96, 115]. Neben Bewegungsmangel und Hyperalimentation beeinflussen sowohl genetische als auch epigenetische Faktoren die Entwicklung und das Fortschreiten der Krankheit maßgeblich [28, 65]. Die derzeitige Nomenklatur deutet darauf hin, dass es sich bei der NAFLD vielmehr um eine Aus- als eine Einschlussdiagnose handelt. Aktuell geführte Debatten über die Grenzen der derzeitigen Terminologie und die damit einhergehenden Diagnosekriterien halten an [38, 142]. Um die Rolle der kardiometabolischen Risikofaktoren zur Entwicklung und zum Voranschreiten der Erkrankung hervorzuheben schlug im Jahr 2020 ein internationales Expertengremium die Nomenklatur „metabolische oder Stoffwechsel-bedingte Fettlebererkrankung“ (MAFLD) vor [38]. Diese ist jedoch aktuell weder von der amerikanischen noch der europäischen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber anerkannt.

[1] In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mit eingeschlossen.

1.1.1 Prävalenzen der NAFLD

Ca. ein Viertel der Weltbevölkerung leidet an einer NAFLD, wobei sich laut Younossi et al. 2019 große geographische Unterschiede in der Prävalenz zeigen. Gebiete mit der höchsten Prävalenz sind Südamerika, sowie der mittlere Osten, die niedrigste findet sich in Afrika [143]. Laut Estes et al. 2018 könnten in den Vereinigten Staaten bis zu 80 Millionen Menschen von einer NAFLD betroffen sein [40]. Die Prävalenz der NAFLD in Deutschland betrug im Jahr 2016 ungefähr 23 %. Basierend auf mathematischen Prognosen wird erwartet, dass diese Rate bis zum Jahr 2030 auf ungefähr 26 % ansteigen wird [39]. Hingegen im asiatischen Raum zeigt sich eine NAFLD Prävalenz von ca. 15 % [143].

1.1.2 Pathogenese der NAFLD

Die Entwicklung und das Fortschreiten der NAFLD sind das Ergebnis eines komplexen, multifaktoriellen Prozesses. Mehrere Theorien haben zur Entwicklung der 1998 von Day et al. veröffentlichten „two-hits“-Hypothese beigetragen [27]. Hierbei verursachen Bewegungsmangel, fettreiche Ernährung, Übergewicht und Insulinresistenz den ersten „hit“, der durch Akkumulation von Lipiden in der Leber gekennzeichnet ist, die sogenannte Steatose. Der zweite „hit“ führt zur Aktivierung von Entzündungs- und Fibrogeneseprozessen [104]. Heutzutage ist bekannt, dass mehrere weitere Faktoren bei der Pathogenese der NAFLD eine Rolle spielen, weshalb aktuell von einer „multiple-hit“ Hypothese ausgegangen wird [18]. Der entscheidende Punkt für die Entwicklung einer Steatose/ Nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) ist eine fehlende Insulinsensitivität, neben einer erhöhten hepatischen De-Novo-Lipogenese führt dies zusätzlich zur Beeinträchtigung der Hemmung der Lipolyse des Fettgewebes. Hierdurch werden vermehrt freie Fettsäuren sezerniert, diese werden der Leber zugeführt und akkumulieren dort in Form von Triglyceriden [17]. Diese Dysregulation des Lipidmetabolismus resultiert in der Akkumulation lipotoxischer Lipide, welche zellulären Stress, wie oxidativem Stress und Stress des endoplasmatischen Retikulums, induzieren. Jene pathologischen Veränderungen tragen zur Aktivierung von Inflammasomen bei, fördern den apoptotischen Zelltod und stimulieren nachfolgend Entzündungsreaktionen, sowie Geweberegeneration und Fibrogenese [43, 116]. Zusätzlich produziert und sekretiert durch die Insulinresistenz entstandenes dysfunktionales Fettgewebe vermehrt Adipokine, sowie Zytokine [51]. Eine weitere Rolle spielen profibrogene Makrophagen, diese tragen ebenso zum Fortschreiten der Leberfibrose bei [2]. Mögliche weitere „hits“, die die Pathogenese auf bislang nicht vollständig geklärte Art und Weise beeinflussen sind metabolische, genetische, sowie mikrobiomassoziierte Faktoren. Eine veränderte Darmflora, die bei Patienten mit NAFLD beobachtet werden kann und mit fortgeschrittener Fibrose

assoziiert sein könnte, führt zu einer erhöhten Produktion und Absorption von Fettsäuren im Darm bei gesteigerter Dünndarmdurchlässigkeit sowie zu erhöhten zirkulierenden Spiegeln von Entzündungsmediatoren [22, 68, 84]. Eine mögliche hereditäre Komponente kann das Krankheitsrisiko je nach Quelle um 20 – 70 % beeinflussen [37]. Letztendlich führt nicht die Summe hepatischer Schädigungen zur Entwicklung einer NASH, der nicht immer eine Steatose vorausgehen muss, sondern vielmehr die Kombination von genetischen, externen, sowie intrazellulären Ereignissen [137].

1.1.3 Diagnose der NAFLD

Trotz einer NAFLD-Prävalenz von 20 – 30 % wird aktuell von einem allgemeinen Screening der Bevölkerung abgesehen, hierfür ist die Progression zur NASH und NASH Fibrose nicht hoch genug [61, 139]. Jedoch erschwert ihr meist asymptomatischer Verlauf eine frühe Diagnose deutlich, sie wird häufig inzidentell diagnostiziert [12]. Aktuell bleibt die größte Herausforderung, diejenigen Patienten mit NAFLD zu identifizieren, die dem höchsten Risiko ausgesetzt sind leberbezogene Komplikationen zu entwickeln. Es wurden zahlreiche nicht-invasive Tests zur Untersuchung von Leberfibrose bei Patienten mit NAFLD evaluiert. Bislang hat jedoch keiner von ihnen die erforderliche Genauigkeit erreicht, um die Leberbiopsie vollständig zu ersetzen [34, 87]. Sie bleibt aktuell weiterhin das einzige zuverlässige Verfahren, um eine Nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) von einer NASH zu unterscheiden. Der histopathologische Nachweis von hepatozellulärer Ballonierung und lobulärer Inflammation führt zur Diagnose einer NASH [8]. Jedoch kann auch eine Leberbiopsie einem Stichprobenfehler unterliegen, Entzündung, sowie Fibrose können bei NAFLD-Patienten heterogen verteilt sein [108]. Gemäß der aktuellen Leitlinie zur NAFLD stellt der transabdominelle Ultraschall die Bildgebung der ersten Wahl bei Patienten mit Verdacht auf eine NAFLD dar. Limitationen ergeben sich hier durch die jeweilige Erfahrung des Untersuchers, sowie patientenbezogene Faktoren wie Meteorismus und Adipositas [118]. Eine Abnahme der Sensitivität der Ultraschalldiagnostik zeigt sich bei geringerer oder mikrovesikulärer Verfettung [72]. Ebenso ist die B-Bild Sonographie nicht zur Differenzierung zwischen einer einfachen NAFL oder einer NASH mit Fibrose geeignet [20]. Eine bessere Graduierung fibrotischer Veränderungen des Leberparenchyms kann durch elastographische Verfahren erzielt werden. Durch die Messung der Elastizität des Lebergewebes wird eine quantitative Einschätzung des Fibrosegrades ermöglicht [20]. Eine weitere mögliche Bildgebungsmodalität ist die Computertomographie (CT). Diese zeigt sich jedoch limitiert bei der Detektion von Steatosegraden unter 30 %, zusätzlich werden die Patienten keiner unerheblichen Strahlung ausgesetzt, was sie vor allem zur Verlaufsbeurteilung ungeeignet macht

[125]. Die sensitivste Methode zur Darstellung auch einer geringen Steatose ist die Magnetresonanztomographie (MRT), diese ist jedoch nicht flächendeckend verfügbar und wird bislang hauptsächlich in klinischen Studien angewendet [111].

1.1.4 Prognose der NAFLD

Das zugrundeliegende Fibrosestadium ist der entscheidende Faktor für die Prognose der NAFLD, die Mortalität steigt exponentiell mit der Zunahme des Fibrosegrades [33, 36]. Galt früher nur die histologische NASH als progressive Verlaufsform der NAFLD, hat sich inzwischen auch die NAFL als fortschreitend verlaufend herausgestellt [53, 91, 117, 120]. So konnte eine Metaanalyse von Singh et al. von 11 Studien mit gepaarten Biopsien eine Progression der Fibrose um ein Stadium in 14,3 Jahren für die NAFL und in 7,1 Jahren für die NASH zeigen [120]. Im Stadium der nicht-zirrhotischen NAFLD überwiegen kardiovaskuläre und nicht-hepatische Morbidität und Mortalität deutlich. Hingegen sind bei manifester Leberzirrhose die Komplikationen der fortgeschrittenen Lebererkrankung Prognose bestimmend [82, 130]. Hierzu zählt unter anderen das Risiko der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC). Die Prävalenzen differieren hier je nach Studienpopulation und befinden sich in einem Rahmen zwischen 0,8 und 34 % [6, 11, 13, 35, 130, 140]. Hierbei sollte Beachtung finden, dass auch in nicht-zirrhotischer Leber bei 20 – 50 % der Patienten mit NAFLD ein HCC entstehen kann [11, 35, 66, 105].

1.2 Biomarker

Auf Grund der hohen Prävalenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung hält aktuell die Suche nach einfach und leicht verfügbaren diagnostischen Möglichkeiten zur Detektion möglichst früher Stadien an. Im Folgenden wird sich auf die Anwendung breit verfügbarer, sowie günstige laborchemischer Marker bezogen.

1.2.1 Inflammationsmarker

C-reaktives Protein

Das C-reaktives Protein (CRP) gehört zur Familie der Akute-Phase-Proteine. Es wird in der Leber gebildet und ins Blut abgegeben. Es gilt als unspezifischer Entzündungsparameter und kann zur Beurteilung der Schwere einer entzündlichen Erkrankung herangezogen werden. Sowohl das metabolische Syndrom, als auch Diabetes mellitus Typ 2, die arterielle Hypertension, ebenso wie die NAFLD sind pathogenetisch assoziiert mit einer hyperinflammatorischen Komponente [113]. Hierbei kann ein erhöhter high-sensitive CRP Wert (hsCRP) Hinweise über das Voranschreiten metabolisch assoziierter Erkrankungen liefern [58, 70, 112]. Die NAFLD als hepatische Komponente des metabolischen Syndroms kann ebenso mit

erhöhten hs-CRP Werten in Verbindung gebracht werden [25, 73, 94]. Chiang et al. konnten zeigen, dass höhere hs-CRP Werte mit dem Schweregrad der NAFLD, sowie mit dem kardiovaskulären Risiko korrelieren [25]. Bislang fand sich eine Korrelation von NAFLD mit erhöhten hs-CRP Werten nur außerhalb der normalen Grenzen, jedoch nicht mit hochnormalen Werten [73, 94]. Erhöhte hs-CRP Werte haben nicht nur diagnostische Relevanz, in einer Follow-up Studie von Lee et al. wurde die Vorhersagekraft hs-CRP Werte innerhalb des Normbereiches bei gesunden männlichen Probanden untersucht. In der siebenjährigen Nachbeobachtungszeit zeigte sich, dass das Risiko für die Entwicklung einer NAFLD mit dem Anstieg des hs-CRP Spiegels zunahm [78].

Ferritin

Ebenso wie das CRP gehört das Ferritin zu den Akute-Phase-Proteinen, zusätzlich spielt es eine entscheidende Rolle in der Eisenhomöstase des Körpers. Ferritin wurde sowohl als diagnostischer und auch als Verlaufsparameter in zahlreichen Studien untersucht, da dessen Konzentration sowohl bei infektiösen, als auch nicht infektiösen Entzündungen erhöht sein kann [67]. Gemäß einer japanischen Studie war das gemessene Serumferritin bei Patienten mit einer diagnostizierten NASH signifikant höher, als bei denen mit einer einfachen Steatose [138]. Die Ursache für eine anhaltende Hyperferritinämie kann eine gleichzeitige Störung des Eisen-, Glukose- und/oder Lipidstoffwechsels sein, die meist mit einer Insulinresistenz einhergeht und Patienten mit einem erhöhten NASH Risiko kennzeichnet [42]. Moris et al. konnten einen erhöhten Ferritin-Wert bei 30 % der Patienten mit einer diagnostizierten NAFLD zeigen [93]. Bereits in früheren Studien wurde die Wertigkeit der Verwendung des Ferritin-Wertes als Biomarker für die NAFLD Diagnosestellung [94, 135], sowie die Anwendung als möglicher Verlaufs- und Prognoseparameter, zum Beispiel zur Vorhersage einer möglichen Fibrose, diskutiert [101]. Eine Metaanalyse von 32 Studien von Wang et al. konnte nur widersprüchliche Zusammenhänge zeigen. Zwar erwiese sich die Höhe des Serumferritins in den meisten Studien als Prädiktor für eine fortgeschrittene NAFLD, in einigen Studien ergaben sie jedoch gegenteilige Ergebnisse [131]. Kowdley et al. hingegen wiesen nach, dass die histologischen Merkmale der NAFLD, wie Steatose, Fibrose, hepatozelluläre Ballonierungen und die Diagnose einer NASH, bei Patienten mit Serumferritinwerten über den 1,5fachen des oberen Grenzwertes (d. h. Frauen > 300 ng/ml; Männer > 450 ng/ml) schwerer ausgeprägt waren und damit das Serumferritin als unabhängiger Prädiktor für eine fortgeschrittene Leberfibrose bei Patienten mit NAFLD herangezogen werden kann [71].

Thrombozyten

Die Leber nimmt eine zentrale Rolle in der Steuerung des Thrombozytenstoffwechsels ein. Durch die Bildung von Thrombopoetin hat sie direkten Einfluss auf die Anzahl der zirkulierenden Thrombozyten, zusätzlich ist sie für die Beseitigung alternder Plättchen verantwortlich. Durch die verminderte Synthese von Thrombopoetin, die reduzierte Hämatopoese, sowie das Auftreten eines Hypersplenismus bei chronischen Lebererkrankungen resultiert hier oft eine Thrombozytopenie als Folge. Pradella et al. konnten eine direkte Korrelation zwischen Leberfunktion und der Thrombozytenzahl bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zeigen [106]. Jedoch lassen sich ähnliche Ergebnisse nur bei Patienten mit fortgeschrittenen Fibrosestadien der Erkrankung reproduzieren [46, 81]. Ein Abfall der Thrombozytenzahl im longitudinalen Verlauf kann aber als Surrogatmarker der voranschreitenden Fibrose herangezogen werden [49]. Zwei andere Studien mit kleinen Kohorten konnten eine Thrombozytopenie Prävalenz von 24 – 28 % bei Patienten mit nicht zirrhotischer NAFLD aufzeigen, hier jedoch assoziiert mit einem erhöhten Körpergewicht [85, 98].

1.2.2 Fettstoffwechselmarker

Bislang zeigen Studien uneinheitliche Ergebnisse bezüglich dem Auftreten einer Dyslipidämie und dem Schweregrad der NAFLD, dennoch konnte ein Zusammenhang zwischen einer Hypertriglyceridemie und einem niedrigen high-density lipoprotein Cholesterin (HDL) nachgewiesen werden [47, 132]. Eine Studie von Catanzaro et al. konnte einen signifikante Assoziation zwischen erhöhten Triglyceridwerten, sowie einem erhöhten Triglycerid/ HDL-Quotienten zeigen [21]. In einer anderen Studie, die das Auftreten einer NAFLD in Zusammenhang mit veränderten Triglycerid-, HDL-, sowie low-density lipoprotein Cholesterin- (LDL) Werten untersuchte, ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Triglyceridwerten und dem Vorhandensein einer NAFLD [128]. Niedrige HDL-Werte können bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sowohl im Rahmen einer NAFLD aber auch im Rahmen einer anderen Genese auftreten. In einer 2005 veröffentlichten Studie von Habib et al. wurde herausgefunden, dass niedrige HDL-Werte unabhängig vom Model for End-stage Liver Disease-Score (MELD-Score) die 6- und 12-Monats-Mortalität vorhersagen können. Werte unter 30 mg/dL waren mit einer dreifach erhöhten Mortalitätsrate vor einer Transplantation verbunden [52].

1.2.3 Leberstoffwechselmarker

Erhöhte Leberstoffwechselparameter sind ein häufiger Zufallsbefund im klinischen Alltag. Sie werden oft zur Abklärung unspezifischer Beschwerden oder bei

Erhebung einer allgemeinen Gesundheitsvorsorge herangezogen. Die Vielfalt der möglichen Ursachen stellt dabei eine diagnostische Herausforderung dar. Zur Beurteilung des Voranschreitens einer NAFLD sind sie nur bedingt geeignet [92], sie können jedoch als Bestandteile validierter Score als prognostische Parameter verwendet werden.

Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase

Bei Leberzellschädigungen gleich welcher Genese wird sowohl Alanin-Aminotransferase (ALT) als auch Aspartat-Aminotransferase (AST) freigesetzt. Während die Erhöhung der ALT als leberspezifischer gilt, kann eine Erhöhung der AST auch auf extrahepatische Ursachen zurückgeführt werden. Beispielsweise zeigen sich eine erhöhte AST bei Schilddrüsenerkrankungen, Zölliakie, Hämolyse oder Erkrankungen der Muskulatur [103]. Bei wiederholter oder langandauernder ALT Erhöhung sollte eine weitere Abklärung erfolgen, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Lebererkrankung aufweisen [79, 92, 129]. Die Erhöhung von Transaminasen lässt nur unzureichend Rückschlüsse auf das Vorliegen einer NAFL zu [92, 99, 122], wenngleich ein systematischer Review nahelegen konnte, dass die NAFLD eine der Hauptursachen für eine asymptomatische Erhöhung von Transaminasen ist [107]. Die Höhe der Transaminasen korreliert nur unzureichend mit dem histologischen Schweregrad der Erkrankung [134]. Außerdem konnten McPherson et al. zeigen, dass die Spezifität des AST/ALT Quotienten zum Nachweis einer fortgeschrittenen Fibrose mit zunehmendem Alter abnimmt [90].

Mofrad et al. hingegen konnten zeigen, dass auch in Patienten mit normwertiger ALT das gesamte Spektrum, von einer einfachen Steatose bis hin zur NASH, auftreten kann [92]. Durch Verwendung des AST/ALT Quotienten sind Rückschlüsse auf die schwere der Leberschädigung oder der zugrundeliegenden Erkrankung möglich. In einer Studie zur Unterscheidung einer alkoholischen Lebererkrankung von einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung war ein AST/ALT Quotient größer als 2 mit einer alkoholischen Lebererkrankung, ein Quotient kleiner als 1 mit einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung assoziiert [121]. Jedoch können sich bei fortschreitender Fibrose oder am Übergang zu eine Zirrhose Werte größer als 1 zeigen [16].

Der AST/ALT Quotient ist in allen Altersgruppen dem NAFLD Fibrose Score (NFS) und Fibrosis-4 Index (FIB-4) hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit unterlegen [90]. Laut Yoneda et al. sind vor allem diese beiden Scores auch für das Screening von Patienten mit normaler ALT geeignet. Bei 235 Patienten mit durch Leberbiopsie bestätigter NAFLD und normalen ALT hätte in 60,4% (FIB-4), bzw. in 66,4% (NFS) eine Leberbiopsie vermieden werden können [62].

1.3 Nichtinvasive Fibrosescores

Nichtinvasive Fibrosescores nehmen einen immer größeren Stellenwert ein und stellen zunehmend eine Alternative zur invasiven Diagnostik und vor allem zur Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit NAFLD dar. Diese Scores können leicht als Screening-Mechanismus in der Primärversorgung eingesetzt werden, um Patienten zu selektionieren, die von zusätzlichen Untersuchungen oder von einer Überweisung an ein Leberzentrum profitieren würden [19]. Bei Risikopatienten, wie solchen mit Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 oder metabolischem Syndrom, bei denen bildgebende Verfahren eine Leberverfettung zeigen oder die erhöhte Leberwerte aufweisen, eignen sich nicht-invasive Fibrose-Scores zur Risikobewertung. Dies gilt insbesondere, wenn nach Ausschluss anderer Ursachen der Verdacht auf eine NAFLD besteht [23, 145]. Einfach zugängliche Routineparameter zur Bewertung des Fibroserisikos umfassen Scores wie den NFS, den FIB-4 sowie den AST/Thrombozyten Ratio Index (APRI), den Forns Score und den BARD-Score. Insbesondere NFS und FIB-4 haben sich als effektiver im Vergleich zu APRI, Forns und BARD bei der Fibroseerkennung in Patientengruppen mit NAFLD erwiesen [15, 136] und wurden in diesem Kontext auch in Studien in Deutschland näher betrachtet [29, 74]. Ein kürzlich durchgeführter systematischen Review bestärkte deren Zuverlässigkeit, vor allem in Bezug auf den schwerwiegendsten Endpunkt, die Mortalität [77]. In durchgeführten Populationsscreenings weisen jedoch alle Scores Schwächen auf, die Diskriminierungsleistung ist deutlich besser in Risikokollektiven [54].

Im Folgenden wird sich auf die für diese Arbeit relevanten Scores beschränkt.

Fibrosis-4 Index

Der FIB-4 lässt sich aus wenigen Routineparametern, wie Alter, AST, ALT, sowie die Thrombozytenzahl berechnen und ist daher gut für eine breite Anwendung in der Primärversorgung geeignet. Ihm liegen weniger Parameter als dem NFS zugrunde. Eine einfache Berechnung ist über kostenlose Onlinekalkulatoren möglich. Ursprünglich wurde der FIB-4 zur Vorhersage einer signifikanten Fibrose bei Patienten mit Human Immunodeficiency Virus (HIV)/ Hepatitis C Virus (HCV) Koinfektion entwickelt [123]. Zur Anwendung bei Patienten mit NAFLD zur Abklärung einer fortgeschrittenen Fibrose wurden zwei Grenzwerte ermittelt, ein hoher Grenzwert bei 2,67 und ein niedriger bei 1,3 [119]. In der hierzu gehörigen Studie mit 541 NAFLD Patienten war bei einem Grenzwert von kleiner gleich 1,3 ein negativ prädiktiver Wert zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose von 90% zu verzeichnen [119]. Der FIB-4 ist auch für das Screening von Patienten mit normaler ALT geeignet [62]. In einer Studie von Shah et al. aus dem Jahr 2009 war

der FIB-4 im Hinblick auf die Prädiktion einer fortgeschrittenen Fibrose bei Patienten mit NAFLD sieben anderen nicht-invasiven Fibrosemarkern überlegen. Eine zuverlässige Unterscheidung einer NASH von der NAFL war jedoch nicht möglich [119]. Ebenso wie der NFS, weist auch der FIB-4 bei Patienten > 65 Jahren eine geringere Spezifität auf [90].

NAFLD Fibrose Score

Der NFS ist ein nicht kommerzieller und einfach berechenbarer Score, bestehend aus Alter, Body-Mass-Index (BMI), Nüchternblutzucker oder Diabetes mellitus, Thrombozytenzahl, Albumin und AST/ALT Quotient, welcher ebenfalls über Onlinekalkulatoren kostenfrei berechnet werden kann. Er wurde im Jahr 2007 von Angulo et al. erstmals beschrieben und soll zur Einschätzung des Ausmaßes des Vorliegen einer Fibrose bei Patienten mit NAFLD herangezogen werden [5]. Entwickelt wurde der Score ursprünglich für Patienten im Alter zwischen 25 und 65 Jahren. Eine geringe Spezifität weist der Score bei Patienten über 65 Jahren auf, mit altersadaptierten Grenzwerten konnte eine Verbesserung dieser erreicht werden [90], jedoch bei gleichzeitig deutlicher Reduktion der Sensitivität [14]. Auch bei Patienten unter 35 Jahren ergibt sich eine nur eingeschränkte Aussagekraft [32, 90]. Ebenso wie der FIB-4 weist auch der NFS einen hohen negativen prädiktiven Wert auf, damit kann mit hoher Wahrscheinlichkeit eine fortgeschrittene Fibrose ausgeschlossen werden [5, 119]. In einer umfassenden Meta-Analyse von Xiao et al., die 64 Studien und 13.046 Patienten umfasste, zeigte sich, dass der NFS eine diagnostische Genauigkeit von 0,84 bei der Identifikation einer fortgeschrittenen Leberfibrose (F≥3) aufwies [136]. Der obere Grenzwert für den NFS liegt bei > 0,676, der untere bei < -1,455. Angulo et al. konnten für einen NFS kleiner als den unteren Grenzwert eine Sensitivität von 82% in der Explorationskohorte (n = 480) und 77 % in der Validierungskohorte (n = 253) zeigen. Zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose ergab sich ein negativer prädiktiver Wert von 93 % beziehungsweise 88 % [5]. Die Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease konnte zeigen, das der NFS, ebenso wie der FIB-4, auch für das Screening von Patienten mit normaler ALT geeignet ist [62].

BARD-Score

Der BARD-Score wurde 2008 von Harrison et al. zur Evaluation von Patienten mit NAFLD entwickelt, um insbesondere diese ohne eine fortgeschrittene Erkrankung zu identifizieren. Er umfasst drei Variablen: einen BMI über 28 kg/m^2 (1 Punkt), einen AST/ALT Quotient größer als 0,8 (2 Punkte), sowie das Vorhandensein eines Diabetes mellitus (1 Punkte). Angewendet auf eine Kohorte von 827 Patienten mit NAFLD variierte der Score zwischen 0 und 4 und zeigte eine Area Under the

Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC) von 0,81 für die Identifikation einer beginnenden Fibrose oder Zirrhose. Patienten mit einem BARD-Score von 0 oder 1 wiesen mit einer Wahrscheinlichkeit von 96% eine einfache Steatose oder eine NASH mit leichter Fibrose (Stadium F0-2) auf, wodurch eine Leberbiopsie in diesen Fällen als nicht erforderlich erachtet wurde. Im Gegensatz dazu korrelierten BARD-Scores von 3-4 mit einer 43%igen Wahrscheinlichkeit für eine NASH mit beginnender Fibrose oder Zirrhose (Stadium F3-4). Für Patienten in dieser Kategorie wurde aufgrund des suboptimalen Vorhersagewerts des Scores eine Leberbiopsie empfohlen, um fortgeschrittene Krankheitsstadien zu bestätigen oder auszuschließen. Hingegen bei Patienten ohne Diabetes mellitus konnte der Score eine fortgeschrittene Fibrose zuverlässig ausschließen [56].

BAAT-Score

Der BAAT-Score von Ratzui et al. aus dem Jahr 2000 wurde unter der Zielsetzung entwickelt, übergewichtige Patienten mit auffälligen laborchemischen Leberfunktionsparametern und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leberfibrose für eine Leberbiopsie zu selektionieren. Er war der erste Score, der zur Vorhersage einer NAFLD bedingten Fibrose ermittelt wurde. Die Studienkohorte bestand aus 93 übergewichtigen Patienten. In der evaluierten Methodik erfolgt die Zuweisung eines Punktes im BAAT-Score für jede der folgenden Variablen: ein BMI über 28 kg/m^2, ein Alter über 50 Jahre, eine ALT über dem Doppelten des Normwerts und Triglyceridwerte über 1,7 mmol/L. Die Studie ergab, dass bei Patienten mit einem BAAT-Score von 0 oder 1 eine signifikante Fibrose (definiert als > F2) mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 47% ausgeschlossen werden konnte. Im Gegensatz dazu wies ein BAAT-Score von 4 eine 100%ige Spezifität für das Vorhandensein einer signifikanten Fibrose auf, obwohl die Sensitivität in diesem Fall nur 14% betrug [109].

1.4 Voraussetzung und Ziele

Das metabolische Syndrom mit seinen Folgeerkrankungen stellt insbesondere in Industrie- und Schwellenländern eine enorme Belastung für Patienten und Gesundheitssysteme dar. Neben kardiovaskulären Folgeerkrankungen und Diabetes trägt nicht zuletzt die Lebersteatose mit Übergang in eine NASH und progredienter Fibrosierung maßgeblich zu Morbidität und Mortalität von PatientInnen bei. Die frühzeitige Erkennung einer Lebersteatose kann entschiedenere Sekundär- und Tertiärprävention ermöglichen und zur Wiederherstellung und Erhaltung von Gesundheit beitragen. Hierfür geeignete lebersonographische Untersuchungen, beispielsweise elastographische Verfahren, die auch Aussagen über Fibrosierungsvorgänge ermöglichen, sind in Anbetracht

der Prävalenz des metabolischen Syndroms insbesondere in weniger wirtschaftsstarken Ländern nicht flächendeckend verfüg- und tragbar. Leberpunktionen mit anschließender histopathologischer Aufarbeitung sind ohne gewichtige Indikation als Screeningverfahren ebenfalls nicht vertretbar. Im Gegensatz zum untersucherabhängigen Verfahren der Sonographie können viele Laborparameter routinemäßig, zentralisiert und verhältnismäßig kostengünstig bestimmt werden. Für die zu vermeidende Endstrecke der Lebersteatose und assoziierten NASH, die Leberfibrose, wurden in unterschiedlichen Patientenkollektiven Laborparameter-basierte Risiko-Scores etabliert. In dieser Arbeit sollen vier etablierte Leberfibrose-Risikoscores hinsichtlich ihrer Wertigkeit zur Vorhersage einer Lebersteatose in einer großen Zufallsstichprobe untersucht werden. Das Studienkollektiv wurde im Rahmen der *Echinococcus multilocularis in Leutkirch II* (EMIL-II) Studie sonographisch als auch umfassend laborchemisch untersucht. Eine Anwendbarkeit der Scores, die sich mit Routineparametern berechnen lassen, könnte eine bessere Priorisierung von Patientinnen und Patienten mit metabolischem Syndrom hinsichtlich weiterer Diagnostik und Interventionen ermöglichen.

2 Material, Methoden und Probanden

2.1 Studienrahmen

2.1.1 Studientyp, Ziel- und Störgrößen

Der in dieser Arbeit untersuchte Datensatz wurde im Rahmen der zwischen dem 17. Juni und 26. September 2013 durchgeführten EMIL-II Studie („*Echinococcus Multilocularis In Leutkirch*“) erhoben. Die EMIL-II Studie wurde als Follow-up Studie zur gleichnamigen EMIL-I Studie durchgeführt. Diese war als randomisierte, bevölkerungsbasierte Querschnittstudie konzipiert und hatte den "Vergleich der Prävalenz positiver Antikörpertiter gegen *Echinococcus multilocularis* Rohantigen, sowie der Erkrankungen an alveolärer Echinokokkose bei der Stadtbevölkerung von Leutkirch mit den Prävalenzen in einem ländlichen Endemiegebiet (Römerstein) und Ermittlung der Prävalenz positiver Antikörpertiter gegen Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)“ zum Ziel. Im Rahmen der EMIL-II Studie stand die Nachuntersuchung und der Vergleich zweier Subgruppen im Vordergrund:

1.) Probanden mit einem BMI < 25 und nachweisbarer Steatosis hepatis

2.) Probanden mit einem BMI > 30 ohne nachweisbarer Steatosis hepatis

Nebenziele:

• Nachuntersuchungen von Steatosis hepatis, Gallenblasensteinen und Gallenblasenpolypen, anthropometrischen Daten und Blutwerten.

Diese Daten wurde mittels einer Ultraschalluntersuchung zur Feststellung morphologsicher Leberveränderungen, eines standardisierten Fragebogens, sowie einem Ernährungstagebuches erhoben. Außerdem wurden anthropometrische Daten gesammelt, sowie laborchemische und genetische Analysen durchgeführt.

Die folgenden Erläuterungen konzentrieren sich auf die für die Fragestellung dieser Arbeit relevanten Schritte und die hierfür erhobenen Parameter.

2.1.2 Einschlusskriterien

Die Studienteilnahme setzte die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme, das Vorliegen des ausgefüllten Interviewbogens sowie der Blut- und Stuhlproben voraus. Weiterhin musste ein vierwöchiges Ernährungsprotokoll ausgefüllt werden.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Zu einem Studienausschluss oder einer Exklusion aus dem Datensatz kam es bei laborchemischem Hinweis auf eine aktive oder latente virale Hepatitis, vorbekannter

Lebererkrankung oder stark erhöhtem Alkoholkonsum (definiert als 20g/Tag bei Frauen und 40g/Tag bei Männern). Weiterhin stellten Hinweise auf eine Hämochromatose durch eine erhöhte Transferrinsättigung oder Schilddrüsenfunktionsstörungen Ausschlusskriterien dar.

2.1.4 Ethikvotum

Die Durchführung der EMIL-II-Studie wurde am 30.09.2013 von der Ethikkommission der Universität Ulm unter dem Votum (Antrag Nr. 244 / 13 - Fa / bal.) genehmigt.

2.1.5 Risiken der Studie und Abbruchkriterien

Die Erhebung sonographischer, anthropometrischer und interview-basierter Daten sind nicht mit einem nennenswerten Risiko verbunden. Zur Minimierung der mit der Blutabnahme verbundenen Risiken wurden klare Richtlinien und Abbruchkriterien für die Durchführung festgelegt. Die Blutabnahme wurde ausschließlich durch spezifisch geschultes und erfahrenes medizinisches Personal durchgeführt. Es sollten höchstens vier Punktionsversuche einer oberflächlichen Vene unternommen werden. Zu jedem Zeitpunkt war ein Abbruch durch die Probanden möglich. Die Probanden wurden hinsichtlich möglicher Reaktionen und Risiken aufgeklärt. Diese umfassten vegetative Begleitreaktionen mit temporärer Übelkeit und Blutdruckabfällen. Ebenfalls wurde die Möglichkeit einer lokalen Hämatombildung berücksichtigt.

2.2 Studienkollektiv

2.2.1 Auswahl der Studienpopulation

Da es sich bei der EMIL-II-Studie um eine Follow-up Studie handelt, bestand das Studienkollektiv aus Teilnehmern an der EMIL-I-Studie. Für die EMIL-I-Studie wurden im Jahr 2002 4000 Probanden im Alter von 10 – 65 Jahren per Zufallsprinzip aus dem Einwohnermelderegister Leutkirch ausgewählt und kontaktiert. Von diesen erklärten sich 2445 Personen zur Teilnahme an der Studie bereit. Letztlich konnten 2429 Probanden in die EMIL-I-Studie eingeschlossen werden. Das Studienkollektiv wurde auf Basis des Fettleberstatus und des BMI in verschiedene Untergruppen gegliedert, **Tabelle 1** zeigt die Verteilung des Studienkollektivs.

EMIL-I Studie 2002 (n=2429)

Tabelle 1: Verteilung des Body-Mass-Index (BMI) in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch I“ (EMIL I) Studie 2002 der Universität Ulm.
(N = Probandenzahl)

Keine NAFLD (n=1803)	**NAFLD (n=626)**
BMI < 25 (n=1248)	BMI < 25 (n=70)
25 < BMI < 30 (n=445)	25 < BMI < 30 (n=277)
BMI >30 (n=110)	BMI > 30 (n=279)

Probanden, die über unvollständige Datensätze verfügten, sowie die Subgruppe "Keine NAFLD" mit einem BMI von unter 25 wurden ausgeschlossen. Hiernach verblieben als potenzielles Studienkollektiv für die EMIL-II-Studie noch 999 Probanden. Diese ließen sich entsprechend in **Tabelle 2** untergliedert:

EMIL - II - Studie 2013 (n = 999)

Tabelle 2: Verteilung des Body-Mass-Index (BMI) in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
(N = Probandenzahl)

Keine NAFLD (n = 490)	**NAFLD (n = 509)**
BMI < 25 (n = 0)	BMI < 25 (n = 56)
25 ≤ BMI < 30 (n = 398)	25 ≤ BMI < 30 (n = 234)
BMI ≥ 30 (n = 92)	BMI ≥ 30 (n = 219)

Für die EMIL-II konnten 484 Teilnehmer rekrutiert werden, von denen 444 in die Studie inkludiert wurden. Bei 40 Teilnehmern fehlten entweder die Laborparameter (n=37) oder anthropometrische Daten (n=3). Die Rekrutierung ist in **Abbildung 1** dargestellt.

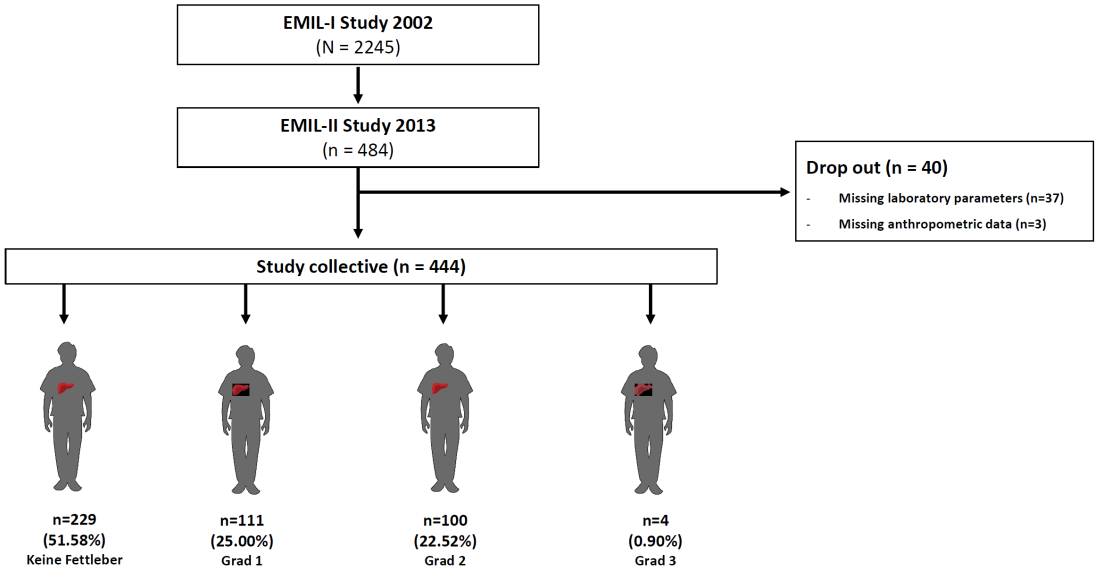

Abbildung 1: Flussdiagramm zum Ein- und Ausschluss der Probanden aus dem Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL-II) Studie 2013 der Universität Ulm.
(N = Probandenzahl)

2.3 Studienablauf

2.3.1 Ort und Zeit der Erhebung

Nach telefonischer oder schriftlicher Kontaktaufnahme mit den Probanden wurde die EMIL-II-Studie vom 17. Juni bis zum 26. September 2013 durchgeführt. Hierbei konnten Räumlichkeiten der ehemaligen Oberschwabenklinik Leutkirch in der Ottmannshofer-Straße 44 in 88299 Leutkirch barrierefrei erreichbar genutzt werden.

2.3.2 Organisation

Die ehemalige Oberschwabenklinik Leutkirch stellte zwei Räume zur Verfügung: einer diente als Untersuchungszimmer, ausgestattet mit einem Klinikbett, Tischen, Stühlen sowie einem Ultraschallgerät, einer Waage, einem Meterstab und Material zur Blutentnahme. Der zweite Raum fungierte als Lagerraum und Labor, ausgestattet mit einer Tischzentrifuge, einem Gefrierschrank für die Aufbewahrung von Blutproben und weiteren Utensilien zur Blutentnahme und Pipettierung.

Die Aufklärung der Probanden über Ziele und Hintergründe sowie den Ablauf der EMIL-II-Studie und einen verbundenen Zeitaufwand von ca. 60 Minuten erfolgte telefonisch und bei nicht-Erreichbarkeit in schriftlicher Form. Am Tag der Teilnahme wurden die Probanden erneut umfassend aufgeklärt und das Einverständnis schriftlich dokumentiert. Vor Übermittlung und Verarbeitung wurden die erhobenen Daten der Teilnehmer durch Zuteilung einer Nummer (Beispiel: EMIL - 2 - LK - 2013 - XXXX) anonymisiert. Probanden hatten die Möglichkeit Einsicht in die eigenen

Daten zu erhalten und wurden bei behandlungs- oder abklärungsbedürftigen Befunden automatisch kontaktiert.

2.3.3 Ablauf der Untersuchung

Ablauf und Zeitdauer der Untersuchungen waren definiert und nahmen ca. 60 Minuten in Anspruch.

Information und Aufklärung

Die Probanden wurden zweimalig und mit ausreichender Bedenkzeit über Ziele, Ablauf und Hintergründe der EMIL-II Studie aufgeklärt und hatten Gelegenheit Fragen mit den Studienkoordinatoren zu klären. Jeder Teilnehmer erhielt zusätzlich zur mündlichen Aufklärung eine schriftliche Ausfertigung mit Informationen zur Studie. Das Einverständnis zur Teilnahme, taxonomischer und genetischer Untersuchung der Stuhl- und Blutproben sowie der Datenverarbeitung gemäß Datenschutzerklärung wurde schriftlich dokumentiert. Ein Abbruch der Studienteilnahme war jederzeit auch nach erteiltem Einverständnis möglich.

Probenahme

Die Blutentnahme erfolgte mit einem Butterfly, vorzugsweise aus der Cubitalvene oder alternativ am Handrücken, durch medizinisch geschultes Personal oder durch einen Arzt. Es waren maximal vier Punktionsversuche erlaubt und es wurde ein Blutvolumen von ca. 60ml, aufgeteilt auf mehrere Monovetten, entnommen: zwei Serum-Gel-Monovetten, eine Citrat-Monovette, eine Lithium-Heparin-Monovette, drei große und zwei kleine Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Monovetten. Jede Monovette war mit einem spezifischen Barcode zur Identifikation des Probanden anonymisiert.

Zur weiteren Auswertung wurden die Monovetten entweder der Klinischen Chemie (eine Serum-Gel-Monovette, die Citrat-Monovette, die Lithium-Heparin Monovette, sowie die zwei kleine EDTA-Monovetten), hier erfolgte die weitere Verarbeitung jeweils über Nacht am Ende eines Untersuchungstages, oder dem Forschungslabor für Innere Medizin I des Uniklinikums Ulm (drei große EDTA-Monovetten, eine Serum-Gel-Monovette), nach Abschluss der Studie, zugeführt.

Die Verarbeitung der einzelnen Proben erfolgte mehrstufig:

Vor der Zentrifugation wurden die Proben 30 Minuten stehend gelagert. Die Zentrifugation aller Monovetten (Ausnahme: die zwei kleinen EDTA-Monovetten) erfolgte mit 3500 U/min für 15 Minuten.

Bei den Proben für das Forschungslabor wurde hiernach das Plasma abpipettiert und in je zwei Sarstedt-Röhrchen pro Monovette bei -80°C im Gefrierschrank

gelagert. Nach Ende der Studie wurden die Sarstedt-Röhrchen mit dem Plasma der großen EDTA-Monovetten für Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Analysen und dem Plasma der Serum-Gel-Monovette als Reserve für mögliche weitere Analysen in speziellen Kryoboxen dem Forschungslabor überstellt.

Der nach Zentrifugation in den großen EDTA-Monovetten verbliebene Blutkuchen wurde nach Lagerung bei Raumtemperatur am Ende jedes Untersuchungstages ebenfalls dem Forschungslabor zugeführt.

Die restlichen zentrifugierten Monovetten, welche nach der Zentrifugation bei 4 – 8 °C im Kühlschrank gelagert wurden, sowie die zwei kleinen, nicht zentrifugierten, bei Raumtemperatur gelagerten EDTA-Monovetten wurden abendlich stehend zur weiteren Verarbeitung an die klinische Chemie verschickt.

Die für die Studie benötigte Bestimmung der Hepatitis B und C Serologie wurde nach Abschluss der Studie aus den Restproben der Lithium-Heparin-, sowie der Serum-Gel-Monovette gewährleistet. Zuvor wurden die Restproben aliquotiert, eingefroren und an das Forschungslabor der Inneren Medizin I und das virologische Labor des Uniklinikums Ulm weitergeleitet.

Eine Ergebnismitteilung an die teilnehmenden Probanden erfolgte nach Abschluss der Studie schriftlich.

Standardisierter Fragebogen

Der EMIL-II Studienfragebogen nutzte den Fragebogen der Emil-I Studie als Vorlage. Er war primär darauf ausgerichtet Ausschlussgründe zu identifizieren, einschließlich einer bereits bestehenden Lebererkrankungen, einer bestehenden Hepatitis B oder C Infektion und einem exzessiven Alkoholkonsum. Der Fragebogen beinhaltete Punkte zur persönlichen Identität, zur Krankheitsgeschichte, zu Ernährungsgewohnheiten und Genussmitteln sowie zur Familiengeschichte. Zusätzlich mussten weibliche Teilnehmer Details zu bestehenden oder vergangenen Schwangerschaften, der Einnahme von Kontrazeptiva und zum Zyklus bereitstellen. Die Fragen wurden mündlich durch einen Studienbetreuer gestellt und schriftlich dokumentiert.

Anthropometrische Datenerfassung

Folgende anthropometrische Daten wurden erfasst: Körpergröße, Taillen- und Hüftumfang, Waist-to-Hip-Ratio (WHR), Gewicht und BMI. Für die Bestimmung des Körpergewichtes wurden die Probanden gebeten Jacke, Pullover und Schuhe abzulegen, sowie sich allen anderen schweren Gegenständen zu entledigen.

Gemessen wurde das Körpergewicht in kg mittels einer handelsüblichen Personenwage.

Die Körpergröße wurde ohne das Tragen von Schuhen mittels einer an der Wand befestigten Messlatte erfasst. Hierfür wurden die Probanden mit dem Rücken zur Wand positioniert und mit Hilfe eines geraden Hilfsgegenstandes wurde der Messwert im rechten Winkel zur Horizontalen ermittelt. Die Angabe der Körpergröße erfolgte in m.

Der Hüftumfang wurde an der breitesten Stelle ermittelt. Der Taillenumfang wurde in Exspirationsstellung in der Mitte zwischen der letzten palpablen Rippe und dem Beginn des Beckenkammes gemessen. Lag nach zweimaliger Messung der Messunterschied innerhalb eines Zentimeters, wurde der Mittelwert bestimmt, bei höherem Messfehler wurde die Untersuchung wiederholt.

Anschließend konnte der BMI, sowie die WHR mit Hilfe standardisierter Formeln der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ermittelt werden.

Sonographische Befundung

Für optimale Untersuchungsbedingungen wurden die Probanden gebeten nüchtern zur Untersuchung zu erscheinen. Diese wurde mittels einem Ultraschallgerät der Firma Philips GmbH (Modell: IU22) durchgeführt. Die Gruppe der Durchführenden setzte sich aus gut ausgebildeten Studienpersonal zusammen, außerdem stand zu jeder Zeit ein erfahrener Supervisor zur Verfügung. Eine Übermittelung der Befunde an die Probanden erfolgte direkt und mündlich. Für die Untersuchung wurden die Probanden im Liegen positioniert, der rechte Arm wurde jeweils unter den Kopf gelegt. Hierdurch konnte eine Aufweitung der Intercostalräume, sowie eine Vergrößerung des Abstandes zwischen Beckenkamm und Rippenbogen erzielt werden. Zur weiteren Optimierung wurde bei tiefer Inspiration und unter Einsatz der Bauchpresse geschallt. Folgende Parameter der Leber wurden sonographisch beurteilt und dokumentiert: Beurteilbarkeit, Größe in der Medioclavicularlinie, Echogenität, Steatosis hepatis, Fokale Leberläsionen, sowie Gefäßveränderungen.

2.4 Bestimmung relevanter Biomarker

Bestimmt wurden die in **Tabelle 3** gelisteten, für die Fragestellung relevanten Laborparameter. Die Bestimmung erfolgte unter standardisierter Probenhandhabung in der Klinischen Chemie der Universität Ulm entsprechend den dort etablierten Referenzbereichen.

Tabelle 3: Biomarker, Einheit, Referenz, Methodik und Material erhobener Biomarker im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
(ALP= Alkalische Phosphatase, ALT= Alanin-Aminotransferase, AST= Aspartat-Aminotransferase, EDTA= Ethylendiamintetraacetat, ENZYM= Homogener enzymatischer Farbtest auf dem Cobas c System, GGT= Gamma-Glutamyltransferase, g/l= Gramm pro Liter, HbA1c= glykosyliertes Hämoglobin A, HDL= High-Density-Lipoprotein, LDL= Low-Density-Lipoprotein, Li-Hep= Lithium-Heparin, m= männlich, mg/dl= Milligramm pro Deziliter, PHOTO= Photometrische Messung auf dem Cobas c System, µg/l= Mikrogramm pro Liter, U/l= Units pro Liter, w= weiblich, WIDERST= Coulter DxH800: Widerstandsmessprinzip (Impedanz-messung, Coulter-Messprinzip), photometrische Messung, Differenzierung in einer Durchflusszelle mittels Laser über VCS-Technologie (Volumen, Conduktivität, Scatter))

Biomarker	**Einheit**	**Referenz**	**Methodik**	**Material**
Basal glucose	mg/dl	74 – 99	Photometrische Messung am Cobas 6000/8000 der Firma Roche	Li-Hep
HbA1c	%	4,0 – 6,0	Hochleistungs-flüssigkeitschromato-graphie (HPLC) am Tosoh Biosience Analysenautomaten G11	EDTA
ALT	IU/l	< 45 (m), < 34 (w)	PHOTO	Li-Hep
AST	IU/l	< 50 (m), < 35 (w)	PHOTO	Li-Hep
ALP	IU/l	40 – 130 (m), 35 – 105 (w)	PHOTO	Li-Hep
GGT	IU/l	< 60 (m), < 40 (w)	PHOTO	Li-Hep
HDL	mmol/l	> 1,0 (m), > 1,2 (w)	ENZYM	Li-Hep
LDL	mmol/l	< 3,0	ENZYM	Li-Hep
Triglyceride	mmol/l	< 1,7	PHOTO	Li-Hep
Cholesterin	mmol/l	< 5	ENZYM	Li-Hep
Thrombozyten	10^9/l	150 – 450	WIDERST	EDTA
Leukozyten	10^9/l	4,4 – 11,3	WIDERST	EDTA
Lymphozyten	10^9/l	1,2 – 3,5	WIDERST	EDTA
Hämoglobin	g/dl	14,0 – 17,4 (m), 12,3 – 15,3 (w)	WIDERST	EDTA
Albumin	g/l	35 – 53	PHOTO	Li-Hep

2.5 Ermittlung und Berechnung von Fibrosescores

Die Berechnung der Fibrose-Risiko-Scores erfolgte anhand folgender bereits etablierter Formeln mit Hilfe der benötigten anthropometrischen Daten und der jeweiligen Laborparameter. Nachfolgend sind die verwendeten Fibrose-Risiko-Scores, deren jeweilige Erstpublikation sowie die Formel oder der Score-Algorithmus dargestellt.

Fibrosis-4 Index (Sterling RK et al. 2006. Hepatology):

$$\frac{Alter\ [Jahre]\ x\ AST\ \left[\frac{IU}{l}\right]}{Thrombozytenzahl\ \left[\frac{10^9}{l}\right]\ x\ \sqrt{ALT\ \left[\frac{IU}{l}\right]}}$$

NAFLD Fibrose Score (Angulo P et al. 2007. Hepatology):

$$-1{,}675 + 0{,}037\ x\ age\ [years] + 0{,}094\ x\ BMI$$
$$+ 1.13\ x\ Diabetesstatus[1 \vee 0] + 0{,}99\ x\ \frac{AST\left[\frac{IU}{l}\right]}{ALT\left[\frac{IU}{l}\right]}$$
$$-\ 0{,}013\ x\ Thrombozytenzahl\ \left[\frac{10^9}{l}\right] - 0{,}66\ x\ Albumin\ \left[\frac{g}{dl}\right]$$

BARD-Score (Harrison SA et al. 2008. GUT):

$$\sum \begin{pmatrix} BMI & \geq 28\ \frac{kg}{m^2} & = 1 \\ \frac{AST\ \left[\frac{IU}{l}\right]}{ALT\ \left[\frac{IU}{l}\right]} & \geq 0{,}8 & = 2 \\ Typ\ 2\ Diabetes & erkrankt & = 1 \end{pmatrix}$$

BAAT-Score (Ratziu V et al. 2000. Gastroenterology):

$$\sum \begin{pmatrix} BMI & \geq 28\,\frac{kg}{m^2} & = 1 \\ Alter & \geq 50\,Jahre & = 1 \\ ALT & \geq 2x\ oberer\ Normalwert & = 1 \\ Triglyzeride & \geq 1{,}7\,\frac{mmol}{l} & = 1 \end{pmatrix}$$

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Statistical Analysis Software (SAS) Version 9,4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). Die Testung der Hypothesen wurde um eine deskriptive Datenanalyse ergänzt. Wo möglich, wurden Mittelwerte, Häufigkeiten, Lage- und Streuungsmaße berechnet. Um das weitere statistische Vorgehen zu ermitteln, wurden die Daten jeweils mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Entsprechend des Ergebnisses wurde bei nicht normalverteilten Variablen der Wilcoxon-Rangsummentest/Mann-Whitney-U Test genutzt, während für normalverteilte Variablen der t-Test angewandt wurde. Für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test verwendet. Um den Einfluss möglicher konfundierende Faktoren wie BMI, Alter oder Geschlecht zu berücksichtigen wurde eine Partialkorrelationsanalyse durchgeführt. Mittels der Spearman Rangkorrelation wurde die Korrelation unterschiedlicher Messgrößen mit den Fibrose-Risiko-Scores berechnet. Die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von dichotomen Merkmalen wurden mithilfe des Chi2-Tests analysiert, alternativ wurde bei Unterschreiten einer Zellenhäufigkeit von 5% der Fisher's Exact Test angewendet. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt und p-Werte kleiner als 0,05 (α=0,05) wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

Im Folgenden wird die Analyse der sonographischen, laborchemischen und anthropomorphischen Daten aus der im Rahmen der EMIL-II Studie erhobenen Bevölkerungsstichprobe dargestellt. Augenmerk liegt dabei auf der Assoziation nicht-invasiver Leberfibrose-Scores und dem sonographischen Vorliegen einer Lebersteatose. Weiterhin werden die Datenstruktur und das Patientenkollektiv charakterisiert und mögliche Störvariablen identifiziert.

3.1 Deskriptive Datenanalyse

Im Folgenden werden die Charakteristika des Studienkollektives sowie deren sonographische Befunde beschrieben. (**Siehe Tabelle 4**)

Alters- und Geschlechtsverteilung

Das untersuchte Studienkollektiv umfasste nach Anwenden der Ausschlusskriterien 444 Probanden, 247 (55,63%) männliche und 197 (44,37%) weibliche (siehe Abbildung 1). Die Studienteilnehmer waren zwischen 26 und 75 Jahren alt, der Altersmittelwert lag bei 57,44 ± 11,60 Jahren ((Mittelwert) MW ± Standartabweichung (SD)).

Body-Mass-Index und waist-to-hip-ratio

Im Mittel zeigte das Studienkollektiv einen BMI von 29,72 ± 4,45 kg/m^2 (MW ± SD), damit wies der Durchschnitt der Studienteilnehmer gemäß der WHO-Definition eine Prä-Adipositas am Übergang zu einer Adipositas Grad I auf. 407 (91,67%) der Studienteilnehmer präsentierten sich mit meinem BMI von über 25 und waren damit zumindest übergewichtig oder adipös. 37 (8,33%) Probanden und damit eine Minderheit waren normal- bzw. untergewichtig. Diese Tendenz war ebenfalls im Hinblick auf die WHR zu verzeichnen. Für 41 Probanden (9,23%) wurde eine WHR von < 0,8 bestimmt, die als normalgewichtig interpretiert werden kann. 38 Probanden (8,56%) zeigten eine WHR von 0,8 – 0,84, im Grenzbereich. Bei 365 Probanden (82,21%) lag eine WHR > 0,85 und damit eine Adipositas vor.

Steatosis Hepatis

Bei 215 Probanden (48,52%) wurde sonographisch eine Steatosis hepatis festgestellt. Hiervon zeigten 111 Probanden (51,63%) eine leichtgradige (Grad I),

100 Probanden (46,51%) eine mittelgradige (Grad II) und 4 Probanden (1,90%) eine hochgradige (Grad III) Verfettung. Bei 229 Probanden (51,58%) zeigte sich sonographisch gesundes Leberparenchym.

Tabelle 4: Anthropometrische Charakteristika des Studienkollektivs der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
(BMI = Body Mass Index, SD = Standardabweichung, Mittelwert = arithmetisches Mittel, min = Minimum, max = Maximum, N = Probandenzahl, WHR = Waist-hip-ratio / Taille-Hüft-Verhältnis), N = 444

	Mittelwert ± SD Median (Min-Max)	**N (%)**
Alter (in Jahren)	57,44 ± 11,60 59,00 (26,00-75,00)	
Geschlecht		
Männlich		247 (55,63%)
Weiblich		197 (44,37%)
BMI (kg/m²)	29,72 ± 4,45 28,67 (17,96-47,02%)	
adipös (BMI > 25 kg/m²)		
BMI ≤ 25 kg/m²		37 (8,33%)
BMI > 25 kg/m²		407 (91,67%)
WHR		
Normal weight (<0,80)		41 (9,23%)
Overweight (0,80-0,84)		38 (8,56%)
Obesity (>0,85)		365 (82,21%)
Steatosis hepatis		
Steatosis hepatis		215 (48,52%)
Keine Steatosis hepatis		229 (51,58%)
Steatosis hepatis (Grade)		
Grad 1		111 (25,00%)
Grad 2		100 (22,52%)
Grad 3		4 (0,90%)
Gesunde Leber		229 (51,58%)

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Lage- und Streuungsmaße der erhobenen Laborparameter im Studienkollektiv.

Serumglucose und HbA1c

Der Durchschnittswert der basalen Serumglukosekonzentration lag bei 100,80 mg/dL mit einer SD von 21,05. Der Median betrug 97,00 mg/dL, mit einem Bereich von 72,00 bis 320,00 mg/dL. Der HbA1c-Wert, als Anteil des glykierten Hämoglobin A1, lag im Durchschnitt bei 5,85% (SD: 0,69), wobei der Median bei 5,70% lag und der Bereich von 4,50 bis 11,10% variierte.

Leberenzyme und Syntheseparameter

Die Leberenzyme ALT und AST hatten Durchschnittswerte von 30,10 IU/L (SD: 15,97, Bereich: 8,00-137,00 IU/L) und 27,07 IU/L (SD: 10,74, Bereich: 13,00-119,00 IU/L), während die Alkalische Phosphatase (ALP) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) Durchschnittswerte von 64,86 IU/L (SD: 18,42, Bereich: 19,00-180,00 IU/L) und 39,63 IU/L (SD: 46,99, Bereich: 8,00-610,00 IU/L) aufwiesen. Schließlich betrug das durchschnittliche Serumalbumin 45,61 g/L (SD: 2,58, Bereich: 37,00-54,00 g/L).

Lipidparameter

Die durchschnittlichen Parameter des Lipidstoffwechsels zeigten für HDL 1,51 mmol/L (SD: 0,43, Bereich: 0,60-3,30 mmol/L), für LDL 3,45 mmol/L (SD: 0,92, Bereich: 0,70-6,40 mmol/L), für Triglyceride 1,69 mmol/L (SD: 1,81, Bereich: 0,30-31,60 mmol/L) und für Cholesterin 5,59 mmol/L (SD: 1,09, Bereich: 3,00-11,50 mmol/L).

Blutbildparameter

Zusätzlich wurden Blutbildparameter analysiert. Die Thrombozytenzahl lag im Durchschnitt bei 214,41 x10^9/L (SD: 52,41, Bereich: 25,00-446,00 x10^9/L), die Leukozytenzahl bei 6,37 x 10^9 /L (SD: 1,69, Bereich: 3,20-15,10 x 10^9 /L), die Lymphozytenzahl bei 1,94 x10^9/L (SD: 0,68, Bereich: 0,50-6,50 x109/L) und der Hämoglobinwert bei 14,33 g/dL (SD: 1,26, Bereich: 8,40-17,10 g/dL).

Tabelle 5: Lage und Streuungsmaße der erhobenen Laborparameter des Studienkollektivs der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
(ALT = Alanin-Amino-Transferase, ALP = Alkalische Phosphatase, AST = Aspartat-Amino-Transferase, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, HbA1c = glykiertes Hämoglobin A1, HDL = High-density Lipoprotein, IU = internationale Einheiten, LDL = Low-density Lipoprotein, max = Maximum, Mittelwert = arithmetisches Mittel, min = Minimum, N = Probandenzahl, SD = Standardabweichung), N = 444

Laborparameter	**Mittelwert ± SD** **Median (Min-Max)**
Basal glucose (mg/dL)	100,80 ± 21,05 97,00 (72,00-320,00)
HbA1c (%)	5,85 ± 0,69 5,70 (4,50-11,10)
ALT (IU/L)	30,10 ± 15,97 26,00 (8,00-137,00)
AST (IU/L)	27,07 ± 10,74 25,00 (13,00-119,00)
ALP (IU/L)	64,86 ± 18,42 63,00 (19,00-180,00)
GGT (IU/L)	39,63 ± 46,99 27,00 (8,00-610,00)
HDL (mmol/L)	1,51 ± 0,43 1,50 (0,60-3,30)
LDL (mmol/L)	3,45 ± 0,92 3,30 (0,70-6,40)
Triglyceride (mmol/L)	1,69 ± 1,81 1,40 (0,30-31,60)
Cholesterin	5,59 ± 1,09 5,50 (3,00-11,50)
Thrombozyten (x10^9/L)	214,41 ± 52,41 208,00 (25,00-446,00)
Leukozyten	6,37 ± 1,69 6,10 (3,20-15,10)
Lymphozyten	1,94 ± 0,68 1,90 (0,50-6,50)
Hämoglobin	14,33 ± 1,26 14,40 (8,40-17,10)
Serum Albumin (g/L)	45,61 ± 2,58 45,0 (37,00-54,00)

3.2 Verteilung der Leber-Fibrose-Scores

Für die vorliegende Arbeit wurden für jeden Studienteilnehmer Werte mit vier Leber-Fibrose-Scores berechnet. **Tabelle 6** gibt einen Überblick über die Lage- und

Streuungsmaße der berechneten Werte. Die im Studienkollektiv berechneten Werte für den FIB-4, von Sterling R.K. und Kollegen (2006) vorgeschlagen, hatten einen durchschnittlichen Wert von 1,49 (SD: 0,86). Der Median lag bei 1,34 und der Bereich erstreckte sich von 0,40 bis 11,22. Für den NAFLD Fibrose Score, basierend auf der Arbeit von Angulo P. und Kollegen (2007), zeigte sich ein Durchschnittswert von -1,35 (SD: 1,11). Der Medianwert lag bei -1,38 und der Wertebereich erstreckte sich von -4,54 bis 2,16. Der BARD-Score, nach Harrison S.A. und Kollegen (2008), erreichte einen Durchschnitt von 2,27 (SD: 1,04). Der Median betrug 2,00 und der Wertebereich variierte von 0,00 bis 4,00. Der BAAT-Score, wie von Ratziu V. und Kollegen (2000) formuliert, erzielte einen durchschnittlichen Wert von 2,69 (SD: 0,84). Der Median des Scores betrug 3,00 mit einem beobachteten Wertebereich von 1,00 bis 4,00.

Tabelle 6: Lage- und Streuungsmaße der Fibrose Risiko Scores berechnet anhand der Daten des Studienkollektivs der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. Mit angegeben sind die zugehörigen Formeln.
(ALT = Alanin-Amino-Transferase, AST = Aspartat-Amino-Transferase, BMI = Body-Mass-Index, FIB-4 = Fibrosis-4 Index, IU = internationale Einheiten, max = Maximum, Mittelwert = arithmetisches Mittel, min = Minimum, N = Probandenzahl, NAFLD = Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, SD = Standardabweichung), N = 444

Fibrose Risiko Score	**Berechnung / Formel**	**Mittelwert ± SD Median (Min-Max)**
FIB-4 Index	Sterling RK et al. 2006. Hepatology	1,49 ± 0,86 1,34 (0,40-11,22)
	$$\frac{Alter[Jahre]\ x\ AST\left[\frac{IU}{l}\right]}{Thrombozytenzahl\left[\frac{10^9}{l}\right]\ x\ \sqrt{ALT\left[\frac{IU}{l}\right]}}$$	
NAFLD Fibrose Score	Angulo P et al. 2007. Hepatology	-1,35 ± 1,11 -1,38 (-4,54-2,16)
	$$-1{,}675 + 0.037\ x\ age[years] + 0{,}094\ x\ BMI + 1{,}13\ x\ Diabetesstatus[1 \vee 0] + 0{,}99\ x\ \frac{AST\left[\frac{IU}{l}\right]}{ALT\left[\frac{IU}{l}\right]} - 0{,}013\ x\ Thrombozytenzahl\left[\frac{10^9}{l}\right] - 0{,}66\ x\ Albumin\left[\frac{g}{dl}\right]$$	
BARD-Score	Harrison SA et al. 2008. GUT	2,27 ± 1,04 2,00 (0,00-4,00)
	$$\sum \begin{pmatrix} BMI & \geq 28\frac{kg}{m^2} & 1 \\ \frac{AST\left[\frac{IU}{l}\right]}{ALT\left[\frac{IU}{l}\right]} & \geq 0{,}8 & 2 \\ Typ2Diabetes & erkrankt & 1 \end{pmatrix}$$	
BAAT-Score	Ratziu V et al. 2000. Gastroenterology	2,69 ± 0,84 3,00 (1,00-4,00)
	$$\sum \begin{pmatrix} BMI & \geq 28\ \frac{kg}{m^2} & = 1 \\ Alter & \geq 50\ Jahre & = 1 \\ ALT & \geq 2x\ oberer\ Normalwert & = 1 \\ Triglyzeride & \geq 1{,}7\frac{mmol}{l} & = 1 \end{pmatrix}$$	

Die Häufigkeitsverteilung der Scores in der untersuchten Stichprobe, dargestellt in **Tabelle 7**, gestaltete sich wie folgt:

Im Falle des FIB-4 zeigten 207 Probanden (46,62%) ein niedriges Risiko (≤ 1,3), während 210 Probanden (47,30%) einen indeterminierten Wert (1,3 – 2,67) aufwiesen. Nur eine Minderheit von 27 Probanden (6,08%) zeigte ein hohes Risiko (≥ 2,67). Ähnliche Verteilungen zeigten sich beim NFS. Hier ergaben sich für 205 Probanden (46,17%) Werte im Bereich des niedrigen Risikos (< -1,455), während die Mehrheit der Probanden, nämlich 224 (50,45%), indeterminierte Werte (-1,455-0,675) aufwiesen. Ein kleiner Teil von 15 Probanden (3,38%) lag im Bereich des hohen Risikos (> 0,676). Die BARD-Scores der untersuchten Studienteilnehmer zeigten eine andere Verteilung, mit nur 104 Probanden (23,42%) im Bereich des niedrigen Risikos (< 2) und einer Mehrheit von 340 Probanden (76,58%) im Bereich des hohen Risikos (≥ 2). Eine ähnlich gewichtete Verteilung zeigte sich beim BAAT-Score, für den nur 33 Probanden (7,43%) ein niedriges Risiko aufwiesen (< 2), während die große Mehrheit von 411 Probanden (92,57%) ein hohes Risiko zeigte (≥ 2).

Tabelle 7: Häufigkeiten der Einordnung in Risikokategorien nach berechneten Fibrose Risiko Scores anhand der Daten des Studienkollektivs der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
(FIB-4 = Fibrosis-4 Index, N = Probandenzahl, NAFLD = Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung), N = 444

Fibrose Risk Score	**Häufigkeit (%)**
FIB-4 Index	
≤ 1,3 low risk	207 (46,62%)
1,3 – 2,67 indeterminate	210 (47,30%)
≥ 2,67 high risk	27 (6,08%)
NAFLD Fibrose Score	
< -1,455 low risk	205 (46,17%)
-1,455 – 0,675 indeterminate	224 (50,45%)
> 0,676 high risk	15 (3,38%)
BARD-Score	
< 2 low risk	104 (23,42%)
≥ 2 high risk	340 (76,58%)
BAAT-Score	
< 2 low risk	33 (7,43%)
≥ 2 high risk	411 (92,57%)

Um den Datensatz hinsichtlich der Lebersteatose zu charakterisieren wurden die geschilderten Verteilungen der Scores, wie in **Tabelle 8** dargestellt, weiter nach dem Vorhandensein und dem Schweregrad einer Lebersteatose eingeteilt.

Im Hinblick auf den FIB-4 Score zeigten sich bei den Probanden ohne sonographische Hinweise auf eine Lebersteatose (n=299) 113 (49,34%) mit einem niedrigen Risiko, 101 (44,10%) mit einem indeterminierten Wert und 15 (6,55%) mit einem hohen Risiko. Bei Probanden mit Lebersteatose Grad 1 (n=111) waren die Prozentsätze ähnlich. Die Häufigkeiten bei Fettleber Grad 2 (n=100) und Grad 3 (n=4) tendierten jedoch zu höheren Risikowerten bei Abnahme des Anteils von Niedrigrisikowerten. Für den NAFLD Fibrose Score zeigte sich ein ähnlicher Trend. Bei Probanden ohne Steatose zeigten sich 115 (50,22%) mit niedrigem Risiko, 106 (46,29%) mit indeterminierten Werten und 8 (3,49%) mit hohem Risiko. Wiederum zeigte sich bei Probanden mit Fettleber Grad 1, Grad 2 und Grad 3 eine graduelle Tendenz zur Abnahme niedriger Risikowerte. Der BARD-Score zeigte bei den Probanden ohne Fettleber 32 (13,97%) mit einem niedrigen Risiko und 197 (86,03%) mit einem hohen Risiko. Erstaunlicherweise nahm der Anteil von Score-Werten mit hohem Risiko für Probanden mit zunehmender Schwere der Fettleber ab. Für den BAAT-Score zeigten sich bei den Probanden ohne Steatose 26 (11,35%) mit niedrigem Risiko und 203 (88,65%) mit hohem Risiko. Bei den Probanden mit Steatose Grad 1, Grad 2 und Grad 3 war wiederum eine klare Tendenz zu proportional steigenden Risikowerten festzustellen.

Tabelle 8: Risikobewertung nach Fibrose Risiko Score in Abhängigkeit vom sonographisch bestimmten Grad der Lebersteatose im Studienkollektivs der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
(FIB-4 = Fibrosis-4 Index, N = Probandenzahl, NAFLD = Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung), N = 444

Fibrose Risk Score	**Häufigkeit (%)**			
	Keine Fettleber (n=299)	**Grad 1 (n=111)**	**Grad 2 (n=100)**	**Grad 3 (n=4)**
FIB-4 Index				
≤ 1,3 low risk	113 (49,34%)	53 (47,75%)	39 (39%)	2 (50%)
1,3 – 2,67 indeterminate	101 (44,10%)	53 (47,75%)	54 (54%)	2 (50%)
≥ 2,67 high risk	15 (6,55%)	5 (4,50%)	7 (7%)	0 (0%)
NAFLD Fibrose Score				
< -1,455 low risk	115 (50,22%)	51 (45,95%)	38 (38%)	1 (25%)
-1,455 – 0,675 indeterminate	106 (46,29%)	58 (52,25%)	57 (57%)	3 (75%)
> 0,676 high risk	8 (3,49%)	2 (1,80%)	5 (5%)	0 (0%)
BARD-Score				
< 2 low risk	32 (13,97%)	23 (20,72%)	47 (47%)	2 (50%)
≥ 2 high risk	197 (86,03%)	88 (79,28%)	53 (53%)	2 (50%)
BAAT-Score				
< 2 low risk	26 (11,35%)	6 (5,41%)	1 (1%)	0 (0%)
≥ 2 high risk	203 (88,65%)	105 (94,59%)	99 (99%)	4 (100%)

3.3 Assoziation der erhobenen Parameter und Lebersteatose

Zur Testung der Hypothese eines Zusammenhanges zwischen der Prävalenz und Schwere einer Lebersteatose und Fibrose-Risiko assoziierten Werten der verschiedenen Fibrosescores wurden zuerst die Einzelbeziehungen der erhobenen Parameter und der Prävalenz einer Lebersteatose untersucht, wie in **Tabelle 9** zu sehen. Nach Test auf Normalverteilung mittels eines Shapiro-Wilk-Tests wurden entweder ein zweiseitiger t-Test oder der Mann-Whitney-U Test angewandt. Die Analyse zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Probanden mit (n= 215) und ohne Steatosis hepatis (n= 229). Es wurde eine signifikante Erhöhung des Nüchternblutzuckers bei Probanden mit Steatosis hepatis (104,99 ± 26,49 mg/dL) im Vergleich zu Probanden ohne Steatosis hepatis (96,87 ± 13,05 mg/dL) festgestellt ($p < ,0001$). Ebenfalls signifikant erhöht bei Probanden mit Steatosis hepatis waren HbA1c ($p < ,0001$), ALT ($p < ,0001$), AST ($p < ,0001$), GGT ($p <$

,0001), LDL ($p = 0,0098$), Triglyceride ($p < ,0001$), Leukozyten ($p = 0,0458$), Lymphozyten ($p = 0,0048$) und Hämoglobin ($p = 0,0125$). Im Gegensatz dazu war HDL signifikant vermindert bei Probanden mit Steatosis hepatis im Vergleich zu den Probanden ohne Steatosis hepatis ($p < ,0001$). Für ALP, Cholesterin, Thrombozyten und Serum-Albumin wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet ($p > 0,05$).

Tabelle 9: Mittelwertunterschiede der erhobenen Laborparameter in Abhängigkeit vom sonographisch bestimmten Vorhandensein einer Lebersteatose im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
(ALT = Alanin-Amino-Transferase, ALP = Alkalische Phosphatase, AST = Aspartat-Amino-Transferase, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, HbA1c = glykiertes Hämoglobin A1, HDL = High-density Lipoprotein, IU = internationale Einheiten, LDL = Low-density Lipoprotein, max = Maximum, Mittelwert = arithmetisches Mittel, min = Minimum, N = Probandenzahl, SD = Standardabweichung), N = 444, nach Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Tests wurden entweder ein zweiseitiger t-Test oder der Mann-Whitney-U Test angewandt. p-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen und entsprechend fett gedruckt.

	Mittelwert ± SD **Median (Min-Max)**		**p-Wert**
	Keine Steatosis hepatis (n=229)	**Steatosis hepatis (n=215)**	
Basal glucose (mg/dL)	96,87 ± 13,05 95,00 (72,00-182,00)	104,99 ± 26,49 99,00 (73,00-320,00)	**<,0001**
HbA1c (%)	5,69 ± 0,48 5,70 (4,50-8,40)	6,02 ± 0,82 5,80 (4,70-11,10)	**<,0001**
ALT (IU/L)	25,28 ± 11,62 23,00 (8,00-93,00)	35,24 ± 18,24 29,00 (11,00-137,00)	**<,0001**
AST (IU/L)	24,84 ± 8,63 23,00 (13,00-100,00)	29,44 ± 12,18 26,00 (13,00-119,00)	**<,0001**
ALP (IU/L)	63,76 ± 16,1 63,00 (19,00-122,00)	66,03 ± 20,13 63,00 (23,00-180,00)	0,3684
GGT (IU/L)	33,30 ± 45,84 24,00 (8,00-610,00)	46,38 ± 47,36 32,00 (10,00-324,00)	**<,0001**
HDL (mmol/L)	1,62 ± 0,41 1,60 (0,70-2,90)	1,39 ± 0,42 1,30 (0,60-3,30)	**<,0001**
LDL (mmol/L)	3,36 ± 0,88 3,20 (1,00-6,40)	3,56 ± 0,95 3,50 (0,70-6,40)	**0,0098**
Triglyceride (mmol/L)	1,29 ± 0,64 1,10 (0,30-4,20)	2,11 ± 2,44 1,60 (0,40-31,60)	**<,0001**
Cholesterin	5,47 ± 1,00 5,40 (3,00-8,70)	5,72 ± 1,16 5,60 (3,30-11,50)	0,0540
Thrombozyten (x10^9/L)	213,43 ± 52,96 208,00 (95,00-396,00)	215,45 ± 51,93 208,00 (25,00-446,00)	0,8231
Leukozyten	6,20 ± 1,58 5,90 (3,20-12,40)	6,54 ± 1,79 6,30 (3,50-15,10)	**0,0458**
Lymphozyten	1,85 ± 0,60 1,80 (0,50-4,70)	2,04 ± 0,74 2,00 (0,90-6,50)	**0,0048**
Hämoglobin	14,21 ± 1,22 14,20 (9,70-16,80)	14,46 ± 1,29 14,60 (8,40-17,10)	**0,0125**
Serum Albumin (g/L)	45,45 ± 2,64 46,00 (37,00-53,00)	45,78 ± 2,51 45,00 (37,00-54,00)	0,3805

Ergänzend wurde, dargestellt in **Tabelle 10**, ein Schweregrad-basierter Vergleich der Einzelparameter nach einer Dichotomisierung der Grade 2 und 3 (n= 104) gegenüber Grad 1 und gesundem Leberparenchym (n=340) durchgeführt. Es wurde eine signifikante Erhöhung des Nüchternblutzuckers bei Probanden mit Fettleber Grad 2 oder Grad 3 (109,47 ± 33,96 mg/dL) im Vergleich zu Probanden ohne Fettleber bzw. mit Grad 1 Fettleber (98,15 ± 14,09 mg/dL) festgestellt ($p < ,0001$). Ebenfalls signifikant erhöht bei Probanden mit Fettleber Grad 2 oder Grad 3 waren HbA1c ($p < ,0001$), ALT ($p < ,0001$), AST ($p < ,0001$), GGT ($p < ,0001$), Lymphozyten ($p = 0,0113$) und Hämoglobin ($p = 0,0265$). Im Gegensatz dazu war HDL signifikant vermindert bei Probanden mit Fettleber Grad 2 oder Grad 3 im Vergleich zu den Probanden ohne Fettleber bzw. mit Grad 1 Fettleber ($p < ,0001$). Für ALP, LDL, Cholesterin, Thrombozyten, Leukozyten und Serum-Albumin wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet ($p > 0,05$). Nach Vergleich der Schweregrad basierten gegenüber der Prävalenz basierten Analyse zeigten sich erstaunlicherweise keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr für die Parameter LDL und Leukozytenzahl.

Tabelle 10: Mittelwertunterschiede der erhobenen Laborparameter in Abhängigkeit vom sonographisch bestimmten Schweregrad einer Lebersteatose im Studienkollektivs der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
(ALT = Alanin-Amino-Transferase, ALP = Alkalische Phosphatase, AST = Aspartat-Amino-Transferase, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, HbA1c = glykiertes Hämoglobin A1, HDL = High-density Lipoprotein, IU = internationale Einheiten, LDL = Low-density Lipoprotein, max = Maximum, Mittelwert = arithmetisches Mittel, min = Minimum, N = Probandenzahl, SD = Standardabweichung), N = 444, nach Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Tests wurden entweder ein zweiseitiger t-Test oder der Mann-Whitney-U Test angewandt. p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen und entsprechend fett gedruckt.

	Mittelwert ± SD **Median (Min-Max)**		**p-Wert**
	Keine Fettleber/Grad 1 (n=340)	**Grad 2/Grad 3 (n=104)**	
Basal glucose (mg/dL)	98,15 ± 14,09 96,00 (72,00-182,00)	109,47 ± 33,96 101,00 (730,00-320,00)	**<,0001**
HbA1c (%)	5,75 ± 0,52 5,70 (4,50-9,30)	6,18 ± 1,00 6,00 (4,80-11,10)	**<,0001**
ALT (IU/L)	26,21 ± 11,52 24,00 (8,00-93,00)	42,80 ± 21,14 37,50 (16,00-137,00)	**<,0001**
AST (IU/L)	25,17 ± 8,17 24,00 (13,00-100,00)	33,26 ± 15,03 29,00 (18,00-119,00)	**<,0001**
ALP (IU/L)	63,79 ± 16,34 62,00 (19,00-122,00)	68,36 ± 23,75 66,00 (31,00-180,00)	0,1531
GGT (IU/L)	32,66 ± 38,70 25,00 (8,00-610,00)	62,40 ± 62,30 38,00 (14,00-324,00)	**<,0001**
HDL (mmol/L)	1,57 ± 0,43 1,50 (0,70-2,90)	1,30 ± 0,37 1,30 (0,61-3,30)	**<,0001**
LDL (mmol/L)	3,43 ± 0,89 3,31 (1,00-6,40)	3,54 ± 1,02 3,50 (0,70-6,40)	0,2522
Triglyceride (mmol/L)	1,42 ± 0,82 1,20 (0,30-8,20)	2,57 ± 3,27 1,80 (0,80-31,60)	**<,0001**
Cholesterin	5,54 ± 1,02 5,40 (3,00-8,70)	5,75 ± 1,28 5,50 (3,50-11,50)	0,3482
Thrombozyten (x10^9/L)	216,32 ± 52,58 211,00 (95,00-446,00)	208,14 ± 51,61 200,00 (25,00-382,00)	0,1366
Leukozyten	6,29 ± 1,65 5,90 (3,20-12,60)	6,61 ± 1,80 6,40 (3,70-15,10)	0,0661
Lymphozyten	1,90 ± 0,64 1,80 (0,50-5,10)	2,10 ± 0,77 2,00 (0,90-6,50)	**0,0113**
Hämoglobin	14,26 ± 1,23 14,30 (8,40-16,80)	14,54 ± 1,33 14,65 (9,10-17,10)	**0,0265**
Serum Albumin (g/L)	45,58 ± 2,67 45,50 (37,00-54,00)	45,72 ± 2,28 45,00 (39,00-52,00)	0,6700

3.4 Assoziation der berechneten Leber-Fibrose-Scores mit Vorhandensein und Schweregrad der Lebersteatose

Nachdem für die erhobenen Einzelparameter bereits signifikante Mittelwertunterschiede in Abhängigkeit von der Prävalenz und dem Schweregrad einer Lebersteatose gezeigt werden konnten, sollte nun die Verteilung der errechneten Fibrose-Risikoscores auf Unterschiede im Zusammenhang mit dem Vorhandensein und dem Schweregrad sonographisch ermittelter Lebersteatose untersucht werden.

Wie in **Tabelle 11** gezeigt, gab es zwischen Probanden ohne Steatosis hepatis (n=229) und den Probanden mit Steatosis hepatis (n=215) keinen signifikanten Unterschied in den Fibrose-Risiko-Scores. Sowohl der FIB-4 Index (p=0,1687) als auch der NAFLD Fibrose Score (p=0,1257) zeigten keine signifikanten Unterschiede, jedoch bildet sich ein Trend ab. Der durchschnittliche FIB-4 Index lag bei 1,45 ± 0,70 für die Gruppe ohne Steatosis hepatis und bei 1,53 ± 0,95 für die Gruppe mit Steatosis hepatis (p-Wert = 0,1687). Der NAFLD Fibrose Score lag im Durchschnitt bei -1,42 ± 1,16 für die Gruppe ohne Steatosis hepatis und bei -1,28 ± 1,05 für die Gruppe mit Steatosis hepatis (p-Wert = 0,1257). In einer Schweregrad basierten Analyse gab es hingegen signifikante Unterschiede zwischen den Probanden ohne bzw. mit Grad 1 Steatosis hepatis (n=340) und den Probanden mit Ausprägung in den Schweregraden 2 und 3 (n=104). Der durchschnittliche FIB-4 Index lag bei 1,44 ± 0,73 für die Gruppe ohne Fettleber bzw. mit Grad 1 Fettleber und bei 1,65 ± 1,20 für die Gruppe mit Fettleber Grad 2 oder Grad 3 (p-Wert = 0,0347). Der durchschnittliche NAFLD Fibrose Score lag bei -1,42 ± 1,13 für die Gruppe ohne bzw. mit Grad 1 Steatosis und bei -1,15 ± 1,02 für die Gruppe mit Steatosis hepatis Grad 2 oder Grad 3 (p-Wert = 0,0292). Somit zeigt sich die Unterscheidung nach Schweregrad im Hinblick auf Einzelparameter weniger aussagekräftig, bei Vergleich der Leber-Fibrose-Score-Mittelwerte jedoch mit signifikanteren Unterschieden. **Abbildungen 2 und 3 sowie Tabelle 12** geben jeweils weiter Aufschluss über die Lage- und Streuungsmaße der ermittelten FIB-4 beziehungsweise NAFLD Fibrose Scores unterteilt nach Schweregrad der Lebersteatose.

Tabelle 11: Mittelwertunterschiede der Fibrose Risiko Scores in Abhängigkeit vom sonographisch bestimmten Vorhandensein einer Lebersteatose im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
(FIB-4 = Fibrosis-4 Index, max = Maximum, Mittelwert = arithmetisches Mittel, min = Minimum, N = Probandenzahl, NAFLD = Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, SD = Standardabweichung), N = 444. Nach Testung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Tests wurde der Mann-Whitney-U Test angewandt. p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen und entsprechend fett gedruckt.

Fibrose Risk Score	**Mittelwert ± SD Median (Min-Max)**		**p-Wert**
	Keine Steatosis hepatis (n=229)	**Steatosis hepatis (n=215)**	
FIB-4 Index	1,45 ± 0,70 1,31 (0,40-6,19)	1,53 ± 0,95 1,35 (0,43-11,22)	0,1687
NAFLD Fibrose Score	-1,42 ± 1,16 -1,47 (-3,79-2,16)	-1,28 ± 1,05 -1,25 (-4,54-1,66)	0,1257
	Keine Fettleber/Grad 1 (n=340)	**Grad 2/Grad 3 (n=104)**	
FIB-4 Index	1,44 ± 0,73 1,31 (0,40-6,19)	1,65 ± 1,20 1,37 (0,43-11,22)	**0,0347**
NAFLD Fibrose Score	-1,42 ± 1,13 -1,43 (-4,54-2,16)	-1,15 ± 1,02 -1,13 (-3,84-1,66)	**0,0292**

Tabelle 12: Mittelwerte und Streuungsmaße der Fibrose Scores nach sonographisch bestimmtem Grad der Lebersteatose im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
(FIB-4 = Fibrosis-4 Index, Max = Maximum, Mittelwert = arithmetisches Mittel, Min = Minimum, N = Probandenzahl, NAFLD = Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, SD = Standardabweichung), N = 444

	Mittelwert ± SD Median (Min-Max)			
	Keine (n=229)	**Grad 1 (n=111)**	**Grad 2 (n=100)**	**Grad 3 (n=4)**
FIB-4 Index	1,42 ± 0,63 1,33 (0,47-4,63)	1,65 ± 1,22 1,37 (0,43-11,22)	1,54 ± 0,54 1,41 (1,05-2,28)	1,45 ± 0,77 1,31 (0,40-6,19)
NAFLD Fibrose Score	-1,41 ± 1,07 -1,32 (-4,54-1,16)	-1,16 ± 1,04 -1,13 (-3,84-1,66)	-0,98 ± 0,55 -0,74 (-1,80-(-0,65))	-1,42 ± 1,16 -1,47 (-3,79-2,16)

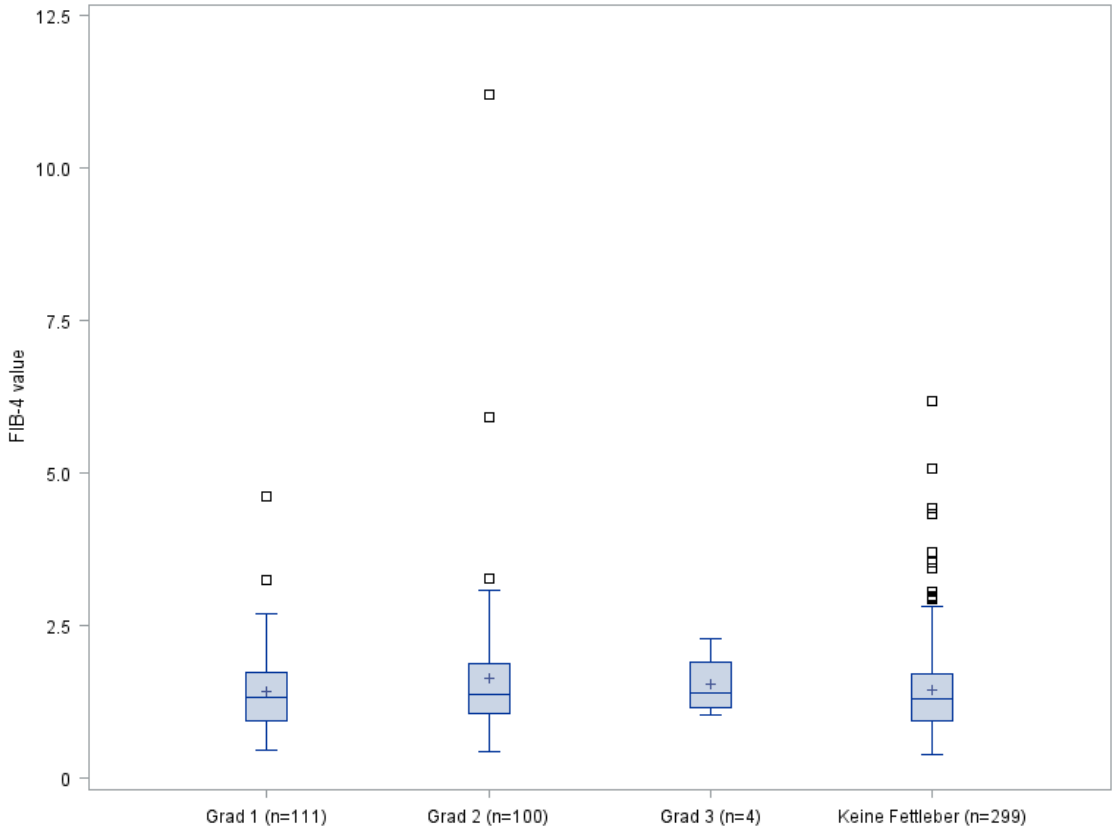

Abbildung 2: Gezeigt werden Kastengrafiken zu Lage- und Streuungsmaßen der FIB4 Scores nach sonographisch bestimmtem Steatosegrad der Leber der Probanden im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
Auf der y-Achse sind die einheitslosen Werte aus der FIB4 Score Berechnung abgebildet. Auf der x-Achse werden die Probanden (Anzahl in Klammer = n) unterteilt nach Ausprägungsgrad der Lebersteatose abgebildet. Der blau hinterlegte Kasten umspannt den Interquartilabstand (IQR). Der horizontale Balken stellt den Median dar, das „+“ Symbol das arithmetische Mittel. Nach Tukey zeigen die Whisker Werte bis zu einem maximalen 1,5- fachen des IQR an. Werte die außerhalb dieses Bereiches liegen wurden durch schwarz umrandete Quadrate dargestellt.
(FIB-4 = Fibrosis-4 Index, N = Probandenzahl)

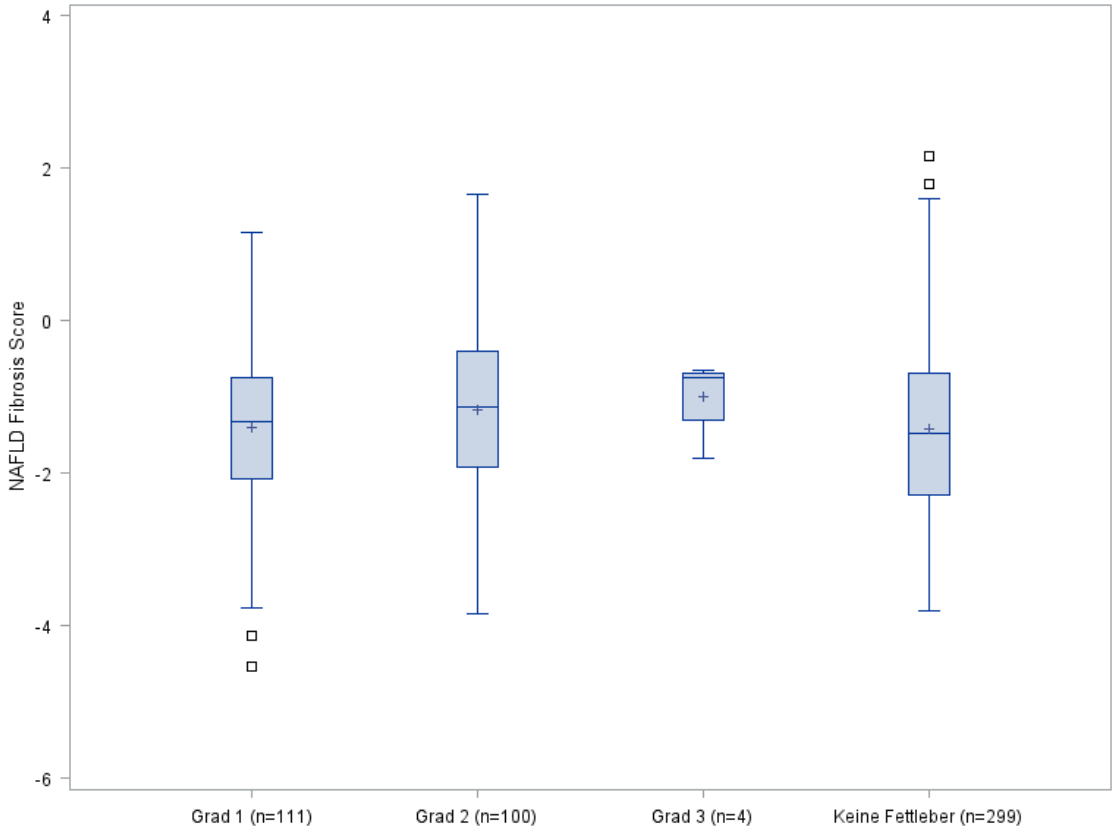

Abbildung 3: Gezeigt werden Kastengrafiken zu Lage- und Streuungsmaßen der NAFLD Fibrose Scores nach sonographisch bestimmtem Steatosegrad der Leber der Probanden im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. Auf der y-Achse sind die einheitslosen Werte aus der NAFLD Fibrose Score Berechnung abgebildet.
Auf der x-Achse werden die Werte der Probanden (Anzahl in Klammer = n) unterteilt nach Ausprägungsgrad der Lebersteatose abgebildet. Der blau hinterlegte Kasten umspannt den Interquartilabstand (IQR). Der horizontale Balken stellt den Median dar, das „+“ Symbol das arithmetische Mittel. Entsprechend der Tukey Konvention zeigen die Whisker Werte bis zu einem maximalen 1,5- fachen des IQR an. Werte die außerhalb dieses Bereiches liegen wurden durch schwarz umrandete Quadrate dargestellt.
(N = Probandenzahl, NAFLD = Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung)

Für den BARD- sowie den BAAT-Score, wie gezeigt in **Tabelle 13**, ergaben sich für das untersuchte Studienkollektiv folgende Verhältnisse: Bei den Probanden ohne Steatosis hepatis (n=229) und den Probanden mit Steatosis hepatis (n=215) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den berechneten BARD-Scores. Bei den Probanden ohne Steatosis hepatis wurde für 13,97% ein niedriger Risikoscore errechnet (0-1), während 86,03% einen hohen Risikoscore (2-4) zeigten. Überraschenderweise lag der Anteil der Probanden mit niedrigem Risikoscore bei Vorhandensein einer Steatosis hepatis bei 33,49% und lediglich 66,51% zeigten einen hohen Risikoscore. Damit war das Vorhandensein einer Lebersteatose statistisch signifikant (p-Wert <0,0001) häufiger mit einem niedrigeren BARD-Score assoziiert. Für die errechneten BAAT-Scores bei den Probanden ohne Steatosis

hepatis zeigten 11,35% einen niedrigen Risikoscore und 88,65% einen hohen Risikoscore. Bei den Probanden mit Steatosis hepatis lag der Anteil bei 3,26% für einen niedrigen Risikoscore und 96,74% für einen hohen Risikoscore. Der Unterschied war hier statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,0010. Für die zwei letztgenannten Scores wurde ebenfalls eine Schweregrad-basierte Analyse durchgeführt: Bei Probanden ohne Fettleber bzw. mit Fettleber Grad 1 (n=340) und den Probanden mit Fettleber Grad 2 oder Grad 3 (n=104) gab es ebenfalls signifikante Unterschiede. Bei den Probanden ohne bzw. mit Steatose Grad 1 hatten 16,18% einen niedrigen und 83,82% einen hohen BARD-Risikoscore. Bei den Probanden mit Lebersteatose Grad 2 oder Grad 3 lag der Anteil bei 47,12% für einen niedrigen Risikoscore und 52,88% für einen hohen Risikoscore. Somit zeigte sich der Zusammenhang aus der prävalenzbasierten Analyse auch für die schweregradbasierte Analyse und war statistisch signifikant (p-Wert <0,0001). Bei Betrachtung der χ^2-Werte für den BARD-Risikoscore – 23,54 für die prävalenzbasierte Analyse und 42,50 für die schweregradbasierte Analyse – zeigt sich eine Tendenz zu einem stärkeren Zusammenhang bei der schweregradbasierten Dichotomisierung. Für den BAAT-Score hatten von den Probanden ohne Fettleber bzw. mit Fettleber Grad 1, 9,41% einen niedrigen Risikoscore und 90,59% einen hohen Risikoscore. Bei den Probanden mit Fettleber Grad 2 oder Grad 3 lag der Anteil bei 0,96% für einen niedrigen Risikoscore und 99,04% für einen hohen Risikoscore. Auch hier war der Unterschied statistisch signifikant, jedoch auf einem schwächeren Niveau als im prävalenzbasierten Vergleich (p-Wert = 0,0021 schweregradbasiert vs. p-Wert = 0,010 prävalenzbasiert).

Tabelle 13: Einordnung in Fibrose-Risiko Kategorien in Abhängigkeit vom Vorhandensein sonographisch bestimmter Lebersteatose für den BARD- und BAAT-Score im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
Die obere Tabelle betrachtet das alleinige Vorhandensein wohingegen in der unteren Tabelle zwischen unterschiedlichen Schweregraden unterschieden wird. (N = Probandenzahl), N = 444 *Bei Fehlen der Voraussetzung für den Chi-Quadrat-Vierfeldertest (χ^2) wird der exakte Fisher-Test angewandt. Die Voraussetzungen sind nicht erfüllt, wenn weniger als fünf Prozent Zellenhäufigkeit vorliegt. p-Werte < 0,05 werden als statistisch signifikant gewertet.

Fibrose Risk Score	**N (%)**		**χ^2**	**p-Wert**
	Keine Steatosis hepatis (n=229)	**Steatosis hepatis (n=215)**		
BARD-Score				
Score 0-1 low risk	32 (13,97%)	72 (33,49%)	23,54	**<,0001**
Score 2-4 high risk	197 (86,03%)	143 (66,51)		
BAAT-Score			Fisher's Exact Test	**0,0010***
Score 0-1 low risk	26 (11,35%)	7 (3,26%)		
Score 2-4 high risk	203 (88,65%)	208 (96,74%)		
	Keine Fettleber/Grad 1 (n=340)	**Grad 2/Grad 3 (n=104)**		
BARD-Score				
Score 0-1 low risk	55 (16,18%)	49 (47,12%)	42,50	**<,0001**
Score 2-4 high risk	285 (83,82%)	55 (52,88%)		
BAAT-Score			Fisher's Exact Test	**0,0021***
Score 0-1 low risk	32 (9,41%)	1 (0,96%)		
Score 2-4 high risk	308 (90,59%)	103 (99,04%)		

3.5 Korrelation der erhobenen Parameter zu den untersuchten Leber-Fibrose-Scores

Um den Zusammenhang der erhobenen Einzelparameter zu den untersuchten Fibrose-Scores besser zu charakterisieren, wurde unter Berücksichtigung der möglichen Störfaktoren Alter, Geschlecht und BMI eine Partialkorrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 14** dargestellt. Bei Analyse der Daten von 444 Probanden zeigten sich für den FIB-4 Score eine geringe positive Korrelation für die ALT (r=0,19103, p<0,0001) und ALP (r=0,14182, p=0,0028), eine moderate positive Korrelation für die GGT (r=0,44030, p<0,0001), sowie eine starke positive Korrelation für die AST (r=0,50326, p<0,0001). Es zeigte sich weiterhin eine starke negative Korrelation mit der Thrombozytenzahl (r=-0,61221, p<0,0001) und eine schwache negative Korrelation mit den Leukozyten (r=-0,19102, p<0,0001) und Lymphozyten (r=-0,10300, p=0,0306). Zu beachten ist

hierbei, dass die Werte AST, ALT und die Thrombozytenzahl regulär Einzug in die Berechnung erhalten. Die Werte der Leukozyten, der Lymphozyten, ALP und GGT werden hingegen nicht für die Berechnung des FIB-4 Index herangezogen.

Der NAFLD Fibrose Score war schwach negativ korreliert mit dem Vorhandensein einer Steatosis hepatis (r=-0,13254, p=0,0053), sowie den LDL- (r=-0,19870, p<0,0001) und Cholesterin-Werten (r=-0,21419, p<0,0001). Es gab eine starke negative Korrelation mit der Thrombozytenzahl (r=-0,75973, p<0,0001) und eine schwache negative Korrelation mit der Leukozyten- (r=-0,23581, p<0,0001) und Lymphozytenzahl (r=-0,20978, p<0,0001). Hierbei erfahren die letzteren beiden Werte regulär keine Berücksichtigung im NAFLD Fibrose Score. Ein schwacher positiver Zusammenhang bestand weiterhin mit der AST (r=0,11181, p=0,0188) sowie ein schwacher negativer Zusammenhang dem Serumalbuminspiegel (r=-0,26647, p<0,0001), die jeweils in der Formel für den NAFLD-Score berücksichtigt werden. Interessanterweise zeigten sich keine signifikanten Korrelationen mit dem Serumglukosespiegel und dem HbA1c Wert.

Mit den Werten des BARD-Score waren das Vorhandensein einer Steatosis hepatis (r=-0,17893, p=0,0002) und der basale Serumglukosespiegel (r=-0,10773, p=0,0237) schwach negativ korreliert. Erstaunlicherweise zeigte der Schweregrad der Steatose hingegen eine schwach positive Korrelation (r=0,17726, p=0,0002). Es bestand eine moderate negative Korrelation der ALT (r=-0,40710, p<0,0001) und eine schwache negative Korrelation des Hämoglobinwertes (r=-0,19748, p<0,0001). Eine schwache negative Korrelation zeigte sich weiterhin für die Lymphozytenzahl (r=-0,10581, p=0,0263) und den Serumalbuminspiegel (r=-0,13254, p=0,0053). Die negative Korrelation des ALT Wertes spiegelt sich ebenfalls im Score-Algorithmus wider.

Beim BAAT-Score beobachteten wir eine schwache positive Korrelation mit dem Vorhandensein einer Steatosis hepatis (r=0,20272, p<0,0001) basaler Serumglukose (r=0,11174, p=0,0189), HbA1c (r=0,10415, p=0,0287), ALT (r=0,18672, p<0,0001), AST (r=0,11690, p=0,0140), und GGT (r=0,10107, p=0,0338). Vergleichbar zum BARD-Score, zeigte sich der Zusammenhang im Hinblick auf den Schweregrad der Steaosis hepatis gegenläufig zum Vorhandensein selbiger mit einer schwachen negativen Korrelation (r=-0,20223, p<0,0001). Es gab weiterhin eine schwache positive Korrelation mit LDL

(r=0,27270, p<0,0001), Cholesterin (r=0,28426, p<0,0001) sowie eine schwache positive Korrelation mit der Lymphozytenzahl (r=0,17055, p=0,0003). Eine moderate negative Korrelation wurde mit HDL (r=-0,32786, p<0,0001) festgestellt. Passend zur Korrelation verschiedener Lipidstoffwechselparameter zeigte sich für die Serum-Triglyzeride, die im BAAT-Algorithmus repräsentiert sind, ebenfalls eine moderate positive Korrelation (r=0,34629, p<0,0001).

Tabelle 14: Korrelation von laborchemischen und klinischen Einzelparametern mit Fibrose Risk Scores unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren (Alter, Geschlecht, BMI) im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. Gelistet werden der jeweilige partielle Korrelationskoeffizient sowie darunter der entsprechende p-Wert. Korrelationskoeffizient (r): |r| = ,10 geringe / schwache Korrelation. |r| = ,30 mittlere / moderate Korrelation. |r| = ,50 große / starke Korrelation. p-Werte < 0,05 werden als statistisch signifikant gewertet und fett gedruckt.
(ALT = Alanin-Amino-Transferase, ALP = Alkalische Phosphatase, AST = Aspartat-Amino-Transferase, FIB-4 = Fibrosis-4 Index, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, HbA1c = glykiertes Hämoglobin A1, HDL = High-density Lipoprotein, IU = internationale Einheiten, LDL = Low-density Lipoprotein, max = Maximum, Mittelwert = arithmetisches Mittel, min = Minimum, N = Probandenzahl, NAFLD = Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, SD = Standardabweichung)

	Partielle Korrelationskoeffizienten nach Pearson. N = 444			
	Prob > |r| unter H0: Partial Rho = 0			
Variable	**FIB4-Index**	**NAFLD Fib. Score**	**BARD-Score**	**BAAT-Score**
Steatosis hepatis	-0,01376	-0,13254	-0,17893	0,20272
	0,7733	**0,0053**	**0,0002**	**<,0001**
Steatosis Grade	0,01460	0,13239	0,17726	-0,20223
	0,7598	0,0054	**0,0002**	**<,0001**
Basal glucose	-0,02185	-0,05974	-0,10773	0,11174
(mg/dL)	0,6472	0,2105	**0,0237**	**0,0189**
HbA1c (%)	0,00641	-0,03210	-0,06733	0,10415
	0,8932	0,5014	0,1581	**0,0287**
ALT (IU/L)	0,19103	-0,13523	-0,40710	0,18672
	<,0001	**0,0044**	**<,0001**	**<,0001**
AST (IU/L)	0,50326	0,11181	-0,07239	0,11690
	<,0001	**0,0188**	0,1290	**0,0140**
ALP (IU/L)	0,14182	-0,02977	-0,04835	0,08058
	0,0028	0,5329	0,3110	0,0910
GGT (IU/L)	0,44030	0,08933	-0,09114	0,10107
	<,0001	0,0609	0,0558	**0,0338**
HDL (mmol/L)	-0,04997	-0,03244	0,05683	-0,32786
	0,2950	0,4968	0,2336	**<,0001**
LDL (mmol/L)	-0,09335	-0,19870	-0,07510	0,27270
	0,0501	**<,0001**	0,1153	**<,0001**
Triglyceride	0,06449	-0,04078	-0,06881	0,34629
(mmol/L)	0,1764	0,3930	0,1492	**<,0001**
Cholesterin	-0,06397	-0,21419	-0,08191	0,28426
	0,1799	**<,0001**	0,0858	**<,0001**
Thrombozyten	-0,61221	-0,75973	-0,00057	0,05390
(x10^9/L)	**<,0001**	**<,0001**	0,9905	0,2587
Leukozyten	-0,19102	-0,23581	-0,07003	0,07958
	<,0001	**<,0001**	0,1421	0,0951
Lymphozyten	-0,10300	-0,20978	-0,10581	0,17055
	0,0306	**<,0001**	**0,0263**	**0,0003**
Hämoglobin	0,00752	-0,05501	-0,19748	0,07504
	0,8750	0,2490	**<,0001**	0,1156
Serum Albumin	-0,04660	-0,26647	-0,13254	0,06725
(g/L)	0,3289	**<,0001**	**0,0053**	0,1586

3.6 Diagnostische Genauigkeit im Studienkollektiv

Zur Untersuchung der Anwendbarkeit von Leberfibrose-Risiko-Scores im Hinblick auf das Vorhandensein einer Steatosis hepatis wurden 444 Probanden nach dem Vorhandensein und dem Schweregrad der Fettleber in zwei Gruppen dichotomisiert. Die erste Gruppe bestand aus 340 Personen ohne sonographisch nachweisbare oder geringgradige Lebersteatose, während die zweite Gruppe aus 104 Personen mit einer Fettleber Grad 2 oder Grad 3 bestand. Wie in **Tabelle 15** dargestellt, zeigte sich ein unterschiedliches Abschneiden der untersuchten Scores:

Für die Untersuchung der verschiedenen Fibrose-Scores wurden nach Möglichkeit die Chi-Quadrat-Statistik und alternativ der Fisher's Exact Test herangezogen. Der FIB-4-Score zeigte bei Personen ohne Fettleber oder mit einer Fettleber Grad 1 in 20 Fällen (5,88%) und bei Personen mit einer Fettleber Grad 2 oder Grad 3 in 7 Fällen (6,73%) ein hohes Risiko (≥ 2,67) an. Hieraus ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($\chi^2 = 0{,}1004$, $p=0{,}7513$).

Ähnlich verhielt es sich mit dem NAFLD Fibrose Score. Hier zeigte sich bei Personen ohne oder mit einer Lebersteatose Grad 1 in 10 Fällen (2,94%) und bei Personen mit einer Steatose Grad 2 oder Grad 3 in 5 Fällen (4,81%) ein hohes Risiko (≥ 0,675). Auch in diesem Fall ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Fisher’s Exact Test, $p=0{,}3581$).

Eine deutlich andere Situation ergab sich bei der Untersuchung des BARD-Scores. Bei Personen ohne Fettleber oder mit einer Fettleber Grad 1 zeigte sich in 285 Fällen (83,82%) und bei Personen mit einer Fettleber Grad 2 oder Grad 3 in 55 Fällen (52,88%) ein hohes Risiko (≥ 2). Hier zeigte der Chi-Quadrat-Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($\chi^2 = 42{,}50$, $p<0{,}0001$). Dabei ist die Richtung dieser Beziehung zu beachten, wobei ein BARD-Score, assoziiert mit niedrigem Fibrose Risiko, signifikant häufiger bei Probanden mit schwergradigerer Lebersteatose vorlag.

Für den BAAT-Score, der bei Personen ohne Steatose oder mit einer Steatosis Grad 1 in 308 Fällen (90,59%) und bei Personen mit einer Fettleber Grad 2 oder Grad 3 in 103 Fällen (99,04%) ein hohes Risiko (≥ 2) anzeigte ergab der Fisher’s Exact Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0{,}0021$).

Hierbei war ein hohes Fibrose-Risiko nach Score auch häufiger bei Probanden mit schwergradigerer Lebersteatose vorzufinden.

Tabelle 15: Diagnostische Genauigkeit der Fibrose-Risiko-Scores im Hinblick auf den Schweregrad der sonographisch bestimmten Lebersteatose im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
N = 444. Bei Fehlen der Voraussetzung für den Chi-Quadrat-Vierfeldertest (χ^2) wird der exakte Fisher-Test angewandt. Die Voraussetzungen sind nicht erfüllt, wenn weniger als fünf Prozent Zellenhäufigkeit vorliegt. p-Werte < 0,05 werden als statistisch signifikant gewertet.
(FIB-4 = Fibrosis-4 Index, N = Probandenzahl, NAFLD = Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung)

	Keine Fettleber/Grad 1 (n=340)	**Grad 2/Grad3 (n=104)**	**χ^2**	**p-value**
FIB4-Score				
≥ 2,67 high risk	20 (5,88%)	7 (6,73%)	0,1004	0,7513
< 2,67 low risk	320 (94,12%)	97 (93,27%)		
NAFLD Fibrose Score			Fisher's	
≥ 0,675 high risk	10 (2,94%)	5 (4,81%)	Exact	0,3581
< 0,675 low risk	330 (97,06%)	99 (95,19%)	Test	
BARD-Score				
≥ 2 high risk	285 (83,82%)	55 (52,88%)	42,50	**<,0001**
< 2 low risk	55 (16,18%)	49 (47,12%)		
BAAT-Score			Fisher's	
≥ 2 high risk	308 (90,59%)	103 (99,04%)	Exact	**0,0021**
< 2 low risk	32 (9,41%)	1 (0,96%)	Test	

Um die Messgenauigkeit der Fibrose-Scores abschließend beurteilen zu können, sind in **Tabelle 16** die klinisch relevanten Metriken für die Vorhersagekraft im Studienkollektiv hinsichtlich des Schweregrades der Lebersteatose gelistet. Hierbei wurden die für die Leberfibrose etablierten Cut-Off-Werte verwendet. Der FIB-4-Score hatte mit einem Cut-Off-Wert von 2,67 eine Sensitivität von nur 6,7% und eine Spezifität von 94,1%. Der positive prädiktive Wert (PPV) lag bei 25,9% und der negative prädiktive Wert (NPV) bei 76,7%. Der NAFLD Fibrose Score zeigte mit einem Cut-Off-Wert von 0,676 eine noch geringere Sensitivität von 4,8%, aber eine höhere Spezifität von 97,1%. Der PPV dieses Scores lag bei 33,3% und der NPV bei 76,9%. Der BARD-Score zeigte mit einem Cut-Off-Wert von 2 Punkten eine höhere Sensitivität von 52,9% im Vergleich zu den beiden vorherigen Scores. Allerdings war die Spezifität mit 16,2% deutlich geringer. Der PPV lag bei 16,2% und der NPV bei 52,9%. Der BAAT-Score zeigte mit einem Cut-Off-Wert von 2 Punkten die höchste Sensitivität aller analysierten Scores mit 99,0%. Allerdings war die Spezifität mit nur 9,4% sehr gering. Der PPV lag bei 25,1% und der NPV bei

97,0%. Der BAAT-Score zeigte somit die höchste Sensitivität, während der NAFLD Fibrose Score die höchste Spezifität aufwies.

Tabelle 16: Messgenauigkeit der Fibrose-Risiko-Scores im Hinblick auf den Schweregrad der sonographisch bestimmten Lebersteatose im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm.
(FIB-4 = Fibrosis-4 Index, NAFLD = Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, NPV = Negativ Prädiktiver Wert, PPV = Positiv Prädiktiver Wert)

	FIB-4 Score	**NAFLD Fib. Score**	**BARD-Score**	**BAAT-Score**
Cut-Off-Wert	2,67	0,676	2 Punkte	2 Punkte
Sensitivität (%)	0,067	0,048	0,529	0,990
Spezifität (%)	0,941	0,971	0,162	0,094
Positiv Prädiktiver Wert (%)	0,259	0,333	0,162	0,251
Negativ Prädiktiver Wert (%)	0,767	0,769	0,529	0,970

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersucht die prognostische Wertigkeit etablierter Leberfibrosescores im Hinblick auf das Vorhandensein und den Schweregrad einer Lebersteatose. Das untersuchte Studienkollektiv umfasste alle im Rahmen der EMIL-II Studie gescreenten Probanden mit sonographisch festgestellter Lebersteatose, sowie Probanden mit sonographisch unauffälligem Leberparenchym und einem BMI >=25. Hierdurch wird die prognostische Wertigkeit in einem adipösen Patientenkollektiv mit erhöhtem a priori Steatoserisiko, sowie in einem Kollektiv mit sogenannter „Lean-Steatosis“ untersucht. Eine Anwendbarkeit der Scores über die Risikoassoziation einer Adipositas hinaus könnte eine kosteneffiziente Erweiterung der grundlegenden Gesundheitsversorgung ermöglichen. Hinsichtlich der Prävalenz einer Steatosis hepatis war das Kollektiv ausgeglichen, wobei nur ein geringer Anteil der Probanden eine höchstgradige Steatose aufwies. Die vier berechneten Scores unterschieden sich erheblich in ihrer Sensitivität und Spezifität bezüglich des Vorhandenseins einer relevanten Lebersteatose. Während der FIB-4 und der NAFLD Fibrose Score in ihrer Graduierung und Wertung für das Vorliegen einer Leberzirrhose eine gute Abbildung der Steatose-Prävalenz des Kollektivs erzielen konnten, zeigten sich der BARD und insbesondere der BAAT-Score mit einem zum hohen Risiko hin verschobenen Missverhältnis. Stratifiziert nach dem Vorhandensein einer Lebersteatose zeigte sich für den FIB4 Score eine Abnahme der Niedrigrisikokategorie zu Gunsten einer Zunahme der intermediär-Risiko-Kategorie. Die Zahl der Probanden mit Grad 3 Steatose oder Hochrisiko FIB-4 Score waren verhältnismäßig gering. Für den NAFLD Fibrose Score zeigten sich vergleichbare Verhältnisse. Die dichotome Risikokategorisierung durch den BARD-Score zeigte im untersuchten Kollektiv mit steigender Ausprägung der Lebersteatose erstaunlicherweise eine Abnahme des prognostizierten Hochrisikoanteils. Beim BAAT-Score zeigte sich eine Zunahme des Hochrisikoanteils mit steigendem Steatosegrad. Statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte konnten sich für den FIB-4 und NFS lediglich hinsichtlich der Unterscheidung einer höhergradigen gegenüber einer niedriggradigen oder fehlenden Steatose zeigen. Hierbei war die Probandenzahl mit höchstgradiger Stenose sehr gering, sodass primär ein Vergleich der Gruppen mit Grad 0 und 1 mit der Gruppe mit zweitgradiger Stenose erfolgte. Sowohl für den BARD- als auch den BAAT-Score zeigten sich in beiden Vergleichsmodalitäten statistisch signifikante Unterschiede in der Verteilung hoher und niedriger Risikoscores. Erneut zeigte sich die inverse Korrelation eines

niedrigen BARD-Scores mit dem Vorhandensein einer hochgradigen Lebersteatose. In der Gruppe der ausgeprägten Lebersteatose zeigten jeweils lediglich 3,26 und 0,96% der Probanden einen niedrigen Fibrosescore.

Bei Dichotomisierung des Studienkollektives in Probanden ohne oder mit geringgradiger Steatose und Probanden mit mittel- oder hochgradiger Steatose ergaben sich folgende Ergebnisse hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit und Genauigkeit:

Für den FIB-4 Score konnte sich im Chi-Quadrat Test bei Wahl des Cut-Offs sowohl mit 2,67, zwischen hohem und indeterminiertem/niedrigem Risiko, als auch 1,3, zwischen hohem/indeterminiertem und niedrigem Risiko, mit einem p-Wert von 0,7513 beziehungsweise 0,1166 kein Unterschied auf dem gewählten Signifikanzniveau zeigen. Für den NAFLD Fibrose Score konnte sowohl für die Dichotomisierung anhand des Cutoff Wertes 0,675, zwischen hohem und indeterminiertem/niedrigem Risiko, als auch -1,455, zwischen hohem/indeterminiertem und niedrigem Risiko, mit p-Werten von 0,3581 im Fisher's Exact beziehungsweise 0,0555 im Chi-Quadrat Test kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Für den BARD-Score hingegen zeigte sich mit einem χ^2-Wert von 42,50 ein mit einem p-Wert von <0,0001 statistisch hoch signifikanter Unterschied. Bedingt durch die geringe Anzahl der Probanden mit hochgradiger Steatose und niedrigem BAAT-Score konnte lediglich ein Fisher's Exact Test einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,0021 erzielen.

Für den FIB-4 und den NAFLD Fibrose Score ergaben sich für das Vorhandensein einer höhergradigen Lebersteatose jeweils sehr niedrige Sensitivitäten von 6,7% und 4,8% sowie hohe Spezifitäten von 94,1% und 97,1%. Im untersuchten Kollektiv ergab sich damit ein positiv prädiktiver Wert von 25,9% und 33,3% sowie ein negativer prädiktiver Wert von 76,6% und 76,9%. Für den BARD- sowie BAAT-Score hingegen zeigte sich ein genau umgekehrtes Bild mit Sensitivitäten von 52,9% bzw. 99%, jedoch sehr niedrigen Spezifitäten mit 16,2% und 9,4% und damit einem positiven prädiktiven Wert von 16,2% für den BARD- und 25,1% für den BAAT-Score, sowie einem negativen prädiktiven Wert von 52,9% bzw. 97%.

4.2 Anthropometrische Charakteristika

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich eine Prävalenz einer Steatosis hepatis von 48,52 %, von den 444 sonographisch untersuchten Patienten war bei 215 gemäß der Ultraschallkriterien eine Steatosis hepatis nachweisbar. Verglichen mit Kollektiven anderer europäischer Studien zur Erhebung der ultraschallbasierten

Prävalenz der NAFLD (zw. 20 – 30 %) lag hier die Prävalenz deutlich darüber [10, 76, 95]. Mögliche Ursachen für diesen Umstand könnten zum einen das hohe Durchschnittsalter des untersuchten Kollektivs von 57,44 Jahren, ein mittlerer BMI von 29,72 kg/m2, sowie bei 82,21% der Probanden eine deutlich zu hohe WHR. In mehreren Arbeiten mit westlichen Kollektiven wurde eine Zunahme der NAFLD Prävalenz zwischen dem 40. Und 65. Lebensjahr beschrieben [44, 69]. Vergleichend hierzu konnten japanische, sowie chinesische Studien zwei Erkrankungsgipfel definieren, zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr, sowie ab der 6. Lebensdekade [41, 97]. Bereits 2002 beschrieb Angulo eine Prävalenz der NAFLD bei übergewichtigen Personen von 30 – 100% [3]. Auch Bellentani et al. konnten für übergewichtige Probanden eine deutliche Zunahme des Risikos für die Entwicklung einer Steatose beobachten [9]. Zusätzlich war mit 55,63 % ein leichter Überhang an Probanden mit einem männlichen Geschlecht vorhanden. Männliches Geschlecht kann als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer NAFLD gesehen werden [144]. Hashimoto et al. beschrieben 2011 ein gehäuftes Auftreten der NAFLD bei Männern, jedoch eine höhere Prävalenz der NASH bei Frauen nach dem 60. Lebensjahr [57]. Li et al. beschreiben ein höheres Erkrankungsrisiko für Frauen ab dem 70. Lebensjahr, die höchste Prävalenz für männliche Individuen zeigte sich zwischen dem 40. Und 49. Lebensjahr [80].

4.3 Vergleich der Laborparameter im Studienkollektiv

Zwischen den Gruppen (Keine Steatosis hepatis und Steatosis hepatis) ergaben sich für den Großteil der Laborparameter statistisch signifikante Unterschiede. Ausnahmen bildeten hier die Thrombozytenzahlen, das Serum-Albumin als auch die ALP und das Serum-Cholesterin. Eine Änderung der Thrombozytenzahl, im Sinne einer Thrombozytopenie, lässt sich meist nur in fortgeschrittenen Fibrosestadien bei Patienten mit NAFLD finden [46]. In dem hier untersuchten Kollektiv fanden sich lediglich 4 Probanden (0,9%) mit einer Steatosis hepatis Grad 3. Wenngleich Liu et al. 2018 in einer prospektiven Kohortenstudie mit 1303 Probanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der NAFLD und dem Risiko einer Thrombozytopenie, selbst nach Bereinigung um Störfaktoren, zeigen konnte [81].

Signifikante Unterschiede fanden sich vor allem bei solchen Laborparametern, die ebenfalls mit dem Auftreten eines metabolischen Syndroms assoziiert sein können. In anderen klinischen Studien war mindestens ein Charakteristikum des metabolischen Syndroms in NAFLD Patienten vorhanden, teilweise zeigten bis zu einem Drittel der Patienten mit Lebersteatose das Vollbild dieser Erkrankung [88, 110]. Insulinresistenz, die zum einen mit einer erhöhten Nüchternglukose, aber

auch mit einem erhöhten HbA1c vergesellschaftet ist, wird eine ursächliche Rolle in der Ätiologie der Lebersteatose bei NAFLD Patienten zugerechnet [55]. Auch in dem hier untersuchten Studienkollektiv waren beide Parameter (Nüchternglukose und HbA1c) bei Patienten mit Steatosis hepatis signifikant erhöht. Gemäß der NCEP-ATP-III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) Definition, eines der am häufigsten verwendeten Diagnosekriterien für das metabolische Syndrom, können ein Nüchtern-Triglycerid-Wert über 1,7 mmol/l, sowie ein Nüchtern-HDL unter 1,03 mmol/l ebenfalls als Parameter für die Diagnosestellung eines metabolischen Syndroms herangezogen werden [60]. In der Gruppe der Probanden mit Steatosis hepatis ergab sich im Mittelwert ein im Vergleich zur NCEP ATP III Definition höherer HDL-Wert, jedoch signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Steatosis hepatis. Die Triglycerid-Werte fanden sich mit einem Mittelwert von 2,11 mmol/l in der Steatosis-Gruppe über dem NCEP ATP III Definition Referenzwert von 1,7 mmol/l und waren signifikant höher als bei den Probanden ohne Steatosis hepatis. Auch in einer Kohortenstudie zur Korrelation von BMI, Laborparametern und Ultraschall-Steatosegraden bei NAFLD Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation der Höhe der Triglycerid-Werte mit den erhobenen Ultraschallgraden [1].

4.4 Partielle Einflüsse der untersuchten Variablen

In der partiellen Korrelationsanalyse nach Pearson zeigte der BAAT-Score nach Korrektur für die möglichen Störfaktoren Alter, Geschlecht und BMI weiterhin eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Vorhandensein einer Lebersteatose. Sowohl der NFS, als auch der BARD-Score korrelieren negativ statistisch signifikant mit dem Vorhandensein eine Steatose, obwohl beide eine Steatose anzeigen sollten. Selbst wenn Alter, Geschlecht und BMI kontrolliert werden, bleiben Faktoren wie Thrombozytenzahl und Albuminspiegel, die primär bei hochgradiger Fibrose aberrante Werte zeigen, bei der Berechnung des NFS unberührt. In Fällen schwerer Steatose, aber milder Fibrose können diese Faktoren zu einem niedrigeren NFS führen. Steatose und Fibrose sind in ihrer systemischen Auswirkung unterschiedliche pathologische Prozesse. Während Steatose die Fettansammlung in der Leber beschreibt, bezieht sich Fibrose auf die Narbenbildung. Die Veränderung der vielgestaltigen Synthese- und Metabolisierungsleistungen, aber auch hämodynamischer Effekte folgen hierbei mutmaßlich keiner linearen Dynamik. Der NFS konzentriert sich stärker auf die Erkennung der Fibrose und kann daher niedriger ausfallen, wenn die Steatose dominiert, aber die Fibrose gering ist. Der BARD-Score misst ebenfalls Risikofaktoren, die stärker mit einer Fibrose als mit einer Steatose korrelieren. Ein hoher Steatose-Grad führt nicht zwangsläufig zu einem hohen BARD-Score, wenn die spezifischen fibroserelevanten Marker, wie

das AST/ALT-Verhältnis und Diabetes, nicht erhöht sind. Das Verhältnis von AST zu ALT kann nicht das gesamte Ausmaß der Schwere der Steatose erfassen. Patienten mit ausgeprägter Steatose, aber einem normalen AST/ALT-Verhältnis könnten in diesem Score niedriger bewertet werden. Die negativen Korrelationen zwischen dem NFS, dem BARD-Score und Vorhandensein einer Steatosis hepatis bleiben auch nach Korrektur für Alter, Geschlecht und BMI bestehen, was die komplexe Beziehung zwischen verschiedenen Formen der Lebererkrankung und systemischen Effekten widerspiegelt. Diese Scores sind effektiver in der Vorhersage von Fibrose, aber ihre Korrelation mit einer Steatosis hepatis ist aufgrund ihrer Fibrose-spezifischen Variablen nur eingeschränkt.

Der FIB-4 Score zeigte keine signifikante Korrelation. Ein möglicher Grund hierfür ist der Stellenwert des Alters in Jahren im Zähler des FIB-4 Scores, der nach Korrektur der Störfaktoren nicht mehr ins Gewicht fällt. Bereits Sterling et al. beschrieben das Alter als unabhängigen Prädiktor für eine Fibrose im Rahmen der Entwicklung des FIB-4 Scores [124]. Zusätzlich waren in der hier untersuchten Kohorte im Verhältnis nur sehr wenige Probanden mit einer höhergradigen Steatose eingeschlossen.

Hingegen zeigte sich für den FIB-4 Score gemäß der Stellung im Zähler eine große, statistisch signifikante Korrelation mit der AST, sowie gemäß der Stellung im Nenner, eine statistisch signifikante negative Korrelation mit den Thrombozytenzahlen. Die Thrombozytenzahl korreliert mit portaler Hypertension sowie einer fortgeschrittenen Fibrose, ebenso eine erhöhte AST [124].

Der NFS korrelierte statistisch signifikant mit der AST sowie statistisch signifikant negativ mit der ALT, gemäß der Implementierung des AST/ALT Quotienten in den Score. Ebenso ließ sich eine statistisch signifikante negative Korrelation mit dem Serum Albumin nachweisen. Angulo et al. konnten 2007 bei Entwicklung des Scores zeigen, dass die Hinzunahme von Albumin keine Auswirkungen auf die Modellgenauigkeit hatte. Jedoch konnte unter Hinzunahme von Albumin die korrekte Identifikation von Patienten mit signifikanter Fibrose um 13 % erhöht werden [5]. Fujita et al. konnten 2021 in einer Kohorte von 426 Patienten, hierunter 252 HCV Patienten, verminderte Albuminspiegel mit einer zunehmenden Leberfibrose korrelieren [45].

Trotz Implementierung des Vorhandenseins eines Diabetes mellitus Typ 2 in den BARD-Score war hier keine statistisch signifikante Korrelation des Scores mit dem HbA1c vorhanden. Zusätzlich konnte sogar eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen BARD-Score und der basalen Glucose nachgewiesen werden. Die Datenlage zur Assoziation einer Insulinresistenz mit dem Grad der Leberfibrose

ist gemischt. Einige Studien fanden eine Korrelation [75, 100], während andere diese nicht bestätigen konnten [4]. Interessanterweise zeigte sich in der Originalpublikation von Harrison et al. eine bessere Vorhersagekraft einer signifikanten Fibrose bei Patienten ohne Diabetes mellitus [56].

Der BAAT-Score weist als einziger Score eine statistisch signifikante Korrelation mit Triglyceriden auf. Diese finden nur bei diesem Eingang in die Berechnung. Ratziu et al. konnten 2000 in einer Kohorte mit 93 übergewichtigen Probanden eine unabhängige Korrelation zwischen erhöhten Triglyceriden und einer septalen Fibrose nachweisen [109]. Neuere Studien gelangen zu gegenteiligen Ergebnissen. Eine Querschnittsanalyse von 11 947 Probanden aus dem Jahr 2015 zeigte eine inverse Korrelation zwischen Nüchtern-Triglyceridspiegeln und dem Vorhandensein einer Leberfibrose, jedoch erst in fortgeschrittenen Stadien [64].

4.5 Vergleich der Fibrose-Scores

Sensitivität und Spezifität

Bei einem Cut-Off-Wert von 2,67 hatte der FIB-4 Score eine Sensitivität von 6,7% und eine Spezifität von 94,1%. Zu ähnlichen Ergebnisse gelangten 2009 Shah et al.: hier zeigte sich in einem Studienkollektiv mit 23% Patienten mit fortgeschrittener Fibrose eine Sensitivität von 33% sowie eine Spezifität von 98% [119]. Außerdem war in oben genannter Studie eine deutlich negative Korrelation zwischen Sensitivität und Spezifität nachweisbar [119]. Shah et al. betonen, dass sich der klinische Nutzen eines Tests durch den Anteil der Studienpopulation bei dem eine Diagnose mit Sicherheit gestellt oder ausgeschlossen werden kann definiert. Er hängt entscheidend von der Prävalenz der fortgeschrittenen Fibrose in dieser Population ab [119]. In weiteren Untersuchungen konnte die größte Stärke einfacher nicht invasiver Leberfibrose-Scores eher im Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose, als in der Diagnose dieser gesehen werden [89].

Im hier untersuchen Kollektiv lag der PPV des FIB-4 Scores bei 25,9% und des NFS bei 33,3 %. Auch McPherson et al. bestätigten 2017, dass in Kohorten mit niedriger Prävalenz einer fortgeschrittenen Fibrose deutlich niedrigere PPV zu finden waren [90]. Hingegen zeigten alle untersuchten Scores deutlich bessere Ergebnisse hinsichtlich des NPV, zu ähnlichen Ergebnissen kamen Hagström et al. 2020 bei jedoch gleichzeitig niedriger Sensitivität [54].

Der NAFLD Fibrose Score zeigte im hier untersuchten Kollektiv mit einem Cut-Off-Wert von 0,676 eine noch geringere Sensitivität von 4,8%, aber die höchste Spezifität von 97,1% der hier untersuchten Scores. In der Originalpublikation von Angulo et al. von 2007 mit 733 durch Biopsie bestätigte NAFLD Patienten zeigte

sich eine weitaus bessere Score-Performance mit einer Sensitivität von 51 % und einer Spezifität von 98% [5]. Jedoch fand der Score in einer Hochrisikopopulation Anwendung, 27% der Probanden hatten eine Leberfibrose Grad 3 oder 4 [5]. Ursprünglich als Score entwickelt, um eine mögliche Steatohepatits zu bestätigen, war er in dem hier untersuchten Kollektiv am besten zum Ausschluss einer Steatosis hepatis geeignet. Ähnliche Ergebnisse ergab eine Studie von Ruffillo et al. 2010, hier schnitt der Score im Hinblick auf Spezifität und NPV weitaus besser ab, als in der Originalpublikation [114].

Der BARD-Score zeigte mit einem Cut-Off-Wert von 2 Punkten eine höhere Sensitivität von 52,9% bei deutlich geringerer Spezifität von 16,2%. Dieses Ergebnis verwundert, da der BARD Score, anders als die beiden vorherigen, ursprünglich zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose bei Patienten mit NAFLD entwickelt wurde [117]. Auch lag der NPV lediglich bei 52,9%, damit eignet sich der BARD-Score im hier untersuchen Kollektiv nicht zum Ausschluss einer Fibrose. Bei gleichzeitig niedriger Sensitivität auch nicht zur Selektion von Patienten, die einer Biopsie zugeführt werden sollten und schneidet damit von den hier untersuchten Scores am schlechtesten ab. In Kohorten mit Patienten mit Biopsie bestätigter NAFLD schnitt der BARD Score deutlich besser ab und eignet sich hier zu Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose [89, 114].

Der BAAT-Score zeigte mit einem Cut-Off-Wert von 2 Punkten die höchste Sensitivität aller analysierten Scores mit 99,0%. Der BAAT-Score wurde initial von Ratziu et al. entwickelt um NAFLD Patienten ohne septale Fibrose zu identifizieren [109]. Im hier untersuchten Kollektiv ergab sich jedoch nur eine sehr geringe Spezifität von 9,4 % und damit zeigte sich dieser Score im untersuchten Kollektiv hierfür ungeeignet. Der NPV lag bei 97,0% in der Originalpublikation aus dem Jahr 2000 sogar bei 100%, jedoch bei einem Score von 0 oder 1 [109].

Limitationen der Scores im untersuchten Kollektiv

Limitationen der Ergebnisse ergeben sich in allen untersuchten Scores vor allem auf Grund des Alters der hier untersuchten Probanden. Sowohl der FIB-4 als auch der NFS wurden in einem deutlich jüngeren Kollektiv validiert [5, 119]. Das mediane Alter zur Ermittlung der Grenzwerte des FIB-4 bei Patienten mit NAFLD belief sich auf 48 Jahre [119], in der Studie von Angulo et al. von 2007 zur Entwicklung des NFS fand sich ein medianes Alter sowohl in der Schätzungs – als auch Validierungsgruppe von 47,7 Jahren [5]. Ähnlich verhielt es sich in den Studienkollektiven des BARD-Scores mit einem medianen Alter von 49 Jahren, sowie des BAAT-Scores mit einem medianen Alter von 48,96 Jahren. Hingegen zeigte sich im EMIL-II Kollektiv ein medianes Alter der Probanden von 59 Jahren.

Bei einem Probandenalter von über 65 Jahren konnte bei deutlicher Abnahme der Spezifität eine inakzeptable Zunahme der falsch positiven Rate sowohl bei Anwendung des FIB-4, als auch des NFS nachgewiesen werden. Entsprechend wurden in einer Studie von McPherson et al. 2017 neue Grenzwerte für diese Altersgruppe ermittelt [90]. Ziel der Studie war es niedrigere Grenzwerte zu ermitteln, um die Anzahl der falsch positiven Scores in der intermediaten Risikogruppe zu verringern [90]. Mit einem oberen Grenzwert von 2,0 für den FIB4 und 0,12 für den NFS zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose konnte die Spezifität auf 70% verbessert werden ohne eine Reduktion der Sensitivität [90]. Sowohl der FIB 4, als auch der NFS und der BAAT enthalten das Patientenalter als Variable, wobei das Alter beim Fib-4 als Faktor im Zähler steht und damit bei allen untersuchten Scores den größten Einfluss nimmt [5, 109, 123]. Zusätzlich konnten bereits mehrere Studien einen signifikanten altersbedingten Rückgang der ALT-Serumwerte (bei stabilen AST-Werten) zeigen, auch unabhängig vom Fibrosestadium oder Geschlecht [30, 31, 48]. Dies nimmt vor allem Einfluss auf den FIB-4, den NFS, sowie den BARD-Score, da hier die Auswirkungen gemäß der Stellung im Nenner am größten sind. Ein weiterer Grund für die Abnahme der Spezifität des FIB-4 und NFS bei älteren Patienten ist der negative Zusammenhang zwischen Alter und der Thrombozytenzahl [7], die in beiden Scores in die Berechnung mit eingeht [5, 124]. McPherson et al. konnte in der 2017 durchgeführten Studie eine schlechtere Performance des FIB-4 sowie NFS bei Patienten unter 35 Jahren nachweisen [90], zu ähnlichen Erkenntnissen gelang Doycheva et al., weshalb eine Anwendung der Scores zur Diagnose oder zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose in dieser Altersgruppe nicht empfohlen wird [32].

Bei dem hier untersuchten Kollektiv wurden nur Patienten eingeschlossen, die entweder adipös waren oder normalgewichtig, jedoch mit sonographisch nachweisbarer Steatosis hepatis. Hiermit klassifiziert sich das untersuchte Kollektiv nicht als Risikokollektiv, sondern als Screeningpopulation, jedoch nicht als Abbild der Allgemeinbevölkerung. Eine Risikopopulation definiert sich durch das Vorhandensein von Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 [63], einem Alter über 50 Jahren [59], erhöhten ALT Werten, sowie einem männlichen Geschlecht [126]. Eine Studie von Hagström et al. von 2020, die die diagnostische Genauigkeit mehrerer Scores, u.a. FIB-4, NFS und BARD, in der Allgemeinbevölkerung untersuchte konnte eine schlechte Performance aller Scores zeigen [54]. Deutlich bessere Ergebnisse konnten in Populationen mit vorhandenen Risikofaktoren erzielt werden [54].

4.6 Stärken und Schwächen

Die Studie stützt sich auf ein populationsbasiertes Design. Eine beachtliche Anzahl von Teilnehmern – insgesamt 444 Personen im Alter zwischen 26 und 75 Jahren – konnte rekrutiert werden. Die zufällige Auswahl der Probanden trägt dazu bei, das Risiko einer Verzerrung durch vorselektierte Gruppen zu verringern, was der Studie eine gute Grundlage verleiht. Jedoch handelt es sich hier um eine Querschnittsstudie in der Korrelationen keine Kausalitäten beweisen können, hierfür bedarf es weiterer Untersuchungen mittels Fall-Kontroll- und Longitudinalstudien.

In dem hier gewählten Kollektiv werden schlanke Patienten ohne sonographisch nachgewiesene Steatose ausgeschlossen, damit erhöht sich die Prävalenz der Steatose künstlich, die Stichprobe verschiebt sich hin zu einem Risikokollektiv und ist damit kein repräsentatives Abbild der Allgemeinbevölkerung. Sensitivität und Spezifität eines Tests bleiben hiervon unverändert, jedoch erhöht sich der PPV mit steigender Prävalenz, umgekehrt verhält es sich mit dem NPV.

Zusätzlich wird die Studie durch einige methodische Einschränkungen begrenzt. Eine wesentliche Limitierung ist die Verwendung der Sonographie für die Diagnose einer NAFLD. Obwohl die Sonographie eine verbreitete und praktikable Methode darstellt, gilt die Leberbiopsie als Goldstandard für die Diagnose von Fettlebererkrankungen [8]. Die Leberbiopsie ermöglicht nicht nur eine präzisere Diagnose, sondern ist auch das einzige Verfahren, das eine NASH definitiv bestätigen kann [8]. Die sonographische Erfassung einer Steatose ist erst ab einer Organbeteiligung ab ca. 30% sicher möglich, somit neigt diese Methode dazu die Prävalenz falsch niedrig zu erfassen [127]. Aus ethischen und technischen Gründen war es in dieser Studie jedoch nicht möglich, eine Leberbiopsie durchzuführen. Dies könnte bedeuten, dass einige Fälle von NAFLD möglicherweise nicht genau erfasst wurden, wenn auch bei vergleichbaren Studien ebenfalls die sonographische Diagnosestellung verwendet wurde [10, 76, 144].

Ein weiteres Problem der Studie ist die Nichtberücksichtigung bestimmter Störfaktoren, insbesondere der Medikamenteneinnahme, die die erhobenen Laborparameter, wie zum Beispiel die Leberparameter, beeinflussen könnten. Ebenfalls wurde die Einhaltung einer Nüchternzeit von 8 Stunden vor den Blutentnahmen nicht streng kontrolliert, obwohl eine Nüchternzeit von mindestens 4 Stunden eingehalten wurde. Die Angaben zur Nüchternzeit wurden lediglich anamnestisch erhoben, was die Genauigkeit einiger Labormessungen, wie beispielsweise der Triglyceridwerte und die Serumglucose, beeinträchtigen könnte.

Ein weiterer zu diskutierender Punkt betrifft die Datenerhebung zum Alkoholkonsum der Teilnehmer, die ausschließlich über einen Fragebogen erfolgte. Hierbei besteht die Möglichkeit, dass Teilnehmer ungenaue oder fehlerhafte Angaben auf Grund sozialer Erwünschtheit getätigt haben, was wiederum die Genauigkeit der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte. Um dies zu umgehen wurde in der Studie zur Ermittlung des NFS der Urinalkoholgehalt stichprobenartig gemessen, um Patienten mit Alkoholmissbrauch ausschließen zu können [5].

4.7 Ausblick

Zur Verbesserung der Diagnosegenauigkeit im untersuchten Studienkollektiv könnte eine sequenzielle Anwendung dieser vier Scores erwogen werden. Eine Möglichkeit wäre es, zunächst den BARD- oder BAAT-Score zu verwenden, da diese beiden Scores eine höhere Sensitivität aufweisen. Allerdings ist bei niedriger Spezifität die Rate der falsch-positiven Ergebnisse deutlich erhöht. Bei Hochrisiko-Score könnte im Anschluss entweder der FIB-4 oder der NFS, beide mit höherer Spezifität, zur Anwendung kommen. Bei ebenfalls positivem Ergebnis ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass tatsächlich eine Steatosis hepatis vorliegt. Durch die sequenzielle Anwendung der Tests kann sich zudem die Vortestwahrscheinlichkeit für den zweit angewendeten Test erhöht werden. Ein Nachteil ergäbe sich durch die niedrige Sensitivität des FIB 4 oder NFS, dies könnte dazu führen, dass Patienten die tatsächlich eine Lebersteatose haben übersehen werden und ein falsch negatives Ergebnis erzielen. Demir et al. konnte 2013 bei 323 Patienten mit durch Biopsie nachgewiesener NAFLD/NASH zeigen, dass bei alleiniger Anwendung des NAFLD-, FIB-4- oder BARD-Score in 25 %, 15 % bzw. 26 % der Fälle eine fortgeschrittene Fibrose übersehen worden wäre. Bei schrittweiser Kombination von FIB-4 und BARD hingegen 67 % der Patienten ohne Biopsie korrekt klassifiziert und kein einziger Fall einer fortgeschrittenen Fibrose übersehen worden wäre [29]. Auch weitere Studien konnten in einem Zwei-Schritt Design zur Überprüfung von Steatose und Fibroserisiko eine Verbesserung der Spezifität, sowie teilweise auch der Sensitivität zeigen [26, 50].

Ein weiteres Szenario, das über die Anwendung einzelner Scoring Systeme hinausgeht, ist die Integration multidimensionaler Datensätze durch Training von machine learning basierten classifiern oder neuronaler Netzwerke. Durch cross validation und anschließende prospektive Überprüfung könnten zunehmend vernetzte Patientendatensätze für immer spezifischere Screening Instrumente genutzt werden.

Zusätzlich könnte die Kombination vorhandener Fibrose-Scores mit genetischen Risikofaktoren, die mit vermehrter intrahepatischer Fettakkumulation, sowie

Fibroseentstehung assoziiert sind dabei helfen Patienten mit erhöhten NASH-Risiko auch ohne Leberbiopsie zu identifizieren [28, 65, 102].

4.8 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die untersuchten Leberfibrosescores in ihrer aktuellen Form für die Diagnose einer Lebersteatose in einem gemischten Kollektiv von adipösen und nicht-adipösen Patienten mit „Lean-Steatosis“ nur eingeschränkt geeignet sind. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine sequenzielle Anwendung der Scores oder die Entwicklung neuer, auf Steatose fokussierter Scores hilfreich sein könnte, um die diagnostische Genauigkeit zu verbessern.

Letztlich wird die Kombination aus klinischer Bewertung, Laborwerten und nicht-invasiven Scores weiterhin eine zentrale Rolle in der Beurteilung und dem Management von Patienten mit NAFLD spielen, besonders im Kontext individualisierter Medizin, die das gesamte Spektrum an verfügbarer Diagnostik effektiv nutzen sollte.

5 Zusammenfassung

1980 beschrieb die Mayo Klinik erstmals die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), eine Lebererkrankung, die ohne signifikanten Alkoholkonsum auftritt. Die NASH ist Teil des Spektrums der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD), welche heute die führende Ursache chronischer Lebererkrankungen weltweit sind und eng mit dem metabolischen Syndrom assoziiert werden. Die Prävalenz von NAFLD liegt global bei etwa 25 % und stellt eine erhebliche Belastung für das Gesundheitswesen dar. Die Herausforderung besteht darin, Patienten mit hohem Risiko frühzeitig zu identifizieren, da die Erkrankung oft asymptomatisch verläuft. Nicht-invasive Diagnosetests sind von großer Bedeutung, da sie kostengünstig, breit verfügbar und untersucherunabhängig sind. Eine frühzeitige Diagnose kann effektive Präventions- und Behandlungsstrategien ermöglichen, um die Progression zu schwerwiegenden Lebererkrankungen und deren Komplikationen zu verhindern.

Die *Echinococcus multilocularis* in Leutkirch (EMIL)-II-Studie, eine Follow-up-Studie zur EMIL-I-Studie, wurde als bevölkerungsbasierte Querschnittstudie durchgeführt, um Leberveränderungen mittels Ultraschall, Laborparametern und Fragebögen zu untersuchen. Zwei Subgruppen wurden verglichen: Probanden mit BMI < 25 und Steatosis hepatis sowie Probanden mit BMI > 30. Einschlusskriterien waren die schriftliche Einverständniserklärung, ausgefüllte Interviewbögen und die Probenabgaben. Ausschlusskriterien umfassten virale Hepatitiden, bekannte Lebererkrankungen und ein hoher Alkoholkonsum. Blutproben und anthropometrische Daten wurden gesammelt und relevante Biomarker analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SAS, wobei Hypothesentests und Korrelationen berechnet wurden.

Die vorliegende Arbeit untersucht die prognostische Wertigkeit etablierter Leberfibrosescores im Zusammenhang mit dem Vorhandensein und Schweregrad einer Lebersteatose bei adipösen Patienten und solchen mit "Lean-Steatosis". Die Prävalenz einer Steatosis hepatis betrug 48,52 %, wobei nur ein geringer Anteil der Probanden eine hochgradige Steatose aufwies. Die 444 Probanden wurden hinsichtlich ihrer sonographischen, laborchemischen und anthropometrischen Daten untersucht, um die Assoziation nicht-invasiver Leberfibrose-Scores mit der sonographischen Lebersteatose zu analysieren. Im untersuchten Kollektiv betrug das Durchschnittsalter 57,44 Jahre und der mittlere Body-Mass-Index (BMI) 29,72 kg/m². Die Prävalenz der Steatosis hepatis war höher als in anderen europäischen Studien. Männliches Geschlecht und ein hoher Waist-Hip-Ratio (WHR) wurden als weitere Risikofaktoren identifiziert. Statistisch signifikante Unterschiede wurden in

den Laborparametern zwischen den Gruppen mit und ohne Steatosis hepatis festgestellt, insbesondere bei solchen Parametern, die mit dem metabolischen Syndrom assoziiert sind. Die vier untersuchten Scores (Fibrosis-4 Index (FIB-4), NAFLD Fibrose Score (NFS), BARD, BAAT) zeigten unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten in Bezug auf das Vorhandensein einer relevanten Lebersteatose. FIB-4 und NFS waren besser in der Abbildung der Steatoseprävalenz, während sich der BARD- und BAAT-Score mit einem zum hohen Risiko hin verschobenen Missverhältnis zeigten. Der FIB-4 Score zeigte eine Abnahme der Niedrigrisikokategorie zu Gunsten einer Zunahme der intermediär-Risiko-Kategorie bei Vorhandensein einer Lebersteatose. Ähnliches war für den NAFLD Fibrose Score nachweisbar. Der BARD-Score zeigte mit zunehmendem Steatosegrad eine Abnahme des Hochrisikoanteils, während der BAAT-Score eine Zunahme des Hochrisikoanteils aufwies. Für den FIB-4 und NAFLD Fibrose Score konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Dichotomisierung des Studienkollektives in Probanden ohne oder mit geringgradiger Steatose und Probanden mit mittel- oder hochgradiger Steatose festgestellt werden. Der BARD-Score hingegen zeigte signifikante Unterschiede im Chi-Quadrat-Test, während der BAAT-Score nur im Fisher's Exact Test signifikante Unterschiede aufwies. FIB-4 und NFS zeigten sehr niedrige Sensitivitäten und hohe Spezifitäten, während der BARD- und BAAT-Score umgekehrt hohe Sensitivitäten und niedrige Spezifitäten aufwiesen. Limitationen der Ergebnisse ergeben sich durch das hier gewählte Studienkollektiv mit erhöhter Steatoseprävalenz der Probanden und damit eingeschränkter Übertragbarkeit auf die Gesamtbevölkerung. Weitere methodische Einschränkungen betreffen die Nichtberücksichtigung bestimmter Störfaktoren wie Medikamenteneinnahme und die nicht streng kontrollierte Nüchternzeit vor den Blutentnahmen. Die Datenerhebung zum Alkoholkonsum erfolgte ausschließlich über Fragebögen, was zu ungenauen Angaben führen könnte. Die Studie stützt sich auf ein populationsbasiertes Design mit einer großen Anzahl von Teilnehmern. Die zufällige Auswahl der Probanden reduziert das Risiko einer Verzerrung. Allerdings handelt es sich um eine Querschnittsstudie, in der gefundene Korrelationen keine Kausalitäten beweisen können. Die vorliegende Arbeit unterstreicht, dass Routineparameter und davon abgeleitete, etablierte Scoringsysteme im Rahmen eines Screeingprogrammes Anwendbarkeit zur Vorselektion eines Risikokollektives finden können. Das stetig wachsende Verständnis für die Ätiologie der Lebersteatose muss in die Gewichtung bereits flächendeckend verfügbarer Routineparameter einfließen, um sensitivere und spezifischere Scoringsysteme zu etablieren. Hierdurch könnte die Allokation spezifischerer Diagnostik und so die möglichst effiziente Früherkennung einer potenziell reversiblen Erkrankung mit hoher Prävalenz ermöglicht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Abangah G, Yousefi A, Asadollahi R, Veisani Y, Rahimifar P, Alizadeh S: Correlation of Body Mass Index and Serum Parameters With Ultrasonographic Grade of Fatty Change in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Iran Red Crescent Med J 16: (2014)
2. Alharthi J, Latchoumanin O, George J, Eslam M: Macrophages in metabolic associated fatty liver disease. World J Gastroenterol 26: S. 1861–1878 (2020)
3. Angulo P: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N Engl J Med 346: S. 1221–1231 (2002)
4. Angulo P, Alba L M, Petrovic L M, Adams L A, Lindor K D, Jensen M D: Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 41: S. 943–949 (2004)
5. Angulo P, Hui J M, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell G C, Enders F, Saksena S, Burt A D, Bida J P, Lindor K, Sanderson S O, Lenzi M, Adams L A, Kench J, Therneau T M, Day C P: The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 45: S. 846–854 (2007)
6. Angulo P, Kleiner D E, Dam-Larsen S, Adams L A, Bjornsson E S, Charatcharoenwitthaya P, Mills P R, Keach J C, Lafferty H D, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F: Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 149: S. 389-397.e10 (2015)
7. Balduini C L, Noris P: Platelet count and aging. Haematologica 99: S. 953–955 (2014)
8. Bedossa P, the FLIP Pathology Consortium: Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease: BEDOSSA ET AL. Hepatology 60: S. 565–575 (2014)
9. Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C: The epidemiology of fatty liver:. Eur J Gastroenterol Hepatol 16: S. 1087–1093 (2004)
10. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G: Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Dig Dis 28: S. 155–161 (2010)

11. Bengtsson B, Stål P, Wahlin S, Björkström N K, Hagström H: Characteristics and outcome of hepatocellular carcinoma in patients with NAFLD without cirrhosis. Liver Int 39: S. 1098–1108 (2019)

12. Bertot L C, Jeffrey G P, Wallace M, MacQuillan G, Garas G, Ching H L, Adams L A: Nonalcoholic fatty liver disease-related cirrhosis is commonly unrecognized and associated with hepatocellular carcinoma. Hepatol Commun 1: S. 53–60 (2017)

13. Bhala N, Angulo P, Van Der Poorten D, Lee E, Hui J M, Saracco G, Adams L A, Charatcharoenwitthaya P, Topping J H, Bugianesi E, Day C P, George J: The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study. Hepatology 54: S. 1208–1216 (2011)

14. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, Irlès M, Roux M, Lannes A, Foucher J, Zuberbuhler F, Delabaudière C, Barthelon J, Michalak S, Hiriart J-B, Peron J-M, Gerster T, Le Bail B, Riou J, Hunault G, Merrouche W, Oberti F, Pelade L, Fouchard I, Bureau C, Calès P, De Ledinghen V: New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. J Hepatol 71: S. 389–396 (2019)

15. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart J-B, Lannes A, Le Bail B, Michalak S, Chermak F, Bertrais S, Foucher J, Oberti F, Charbonnier M, Fouchard-Hubert I, Rousselet M-C, Calès P, De Lédinghen V: Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 65: S. 570–578 (2016)

16. Brunt E M, Neuschwander-Tetri B A, Oliver D, Wehmeier K R, Bacon B R: Nonalcoholic steatohepatitis: Histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. Hum Pathol 35: S. 1070–1082 (2004)

17. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella M F, Marchesini G: Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Curr Pharm Des 16: S. 1941–1951 (2010)

18. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis E A: The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism 65: S. 1038–1048 (2016)

19. Castera L: Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics. Liver Int 40: S. 77–81 (2020)

20. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R: Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 156: S. 1264-1281.e4 (2019)

21. Catanzaro R, Selvaggio F, Sciuto M, Zanoli L, Yazdani A, He F, Marotta F: Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio for diagnosing nonalcoholic fatty liver disease. Minerva Gastroenterol 68: (2022)

22. Caussy C, Tripathi A, Humphrey G, Bassirian S, Singh S, Faulkner C, Bettencourt R, Rizo E, Richards L, Xu Z Z, Downes M R, Evans R M, Brenner D A, Sirlin C B, Knight R, Loomba R: A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Commun 10: S. 1406 (2019)

23. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J E, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison S A, Brunt E M, Sanyal A J: The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 67: S. 328–357 (2018)

24. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J E, Diehl A M, Brunt E M, Cusi K, Charlton M, Sanyal A J: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 55: S. 2005–2023 (2012)

25. Chiang C-H, Huang C-C, Chan W-L, Chen J-W, Leu H-B: The severity of non-alcoholic fatty liver disease correlates with high sensitivity C-reactive protein value and is independently associated with increased cardiovascular risk in healthy population. Clin Biochem 43: S. 1399–1404 (2010)

26. Ciardullo S, Muraca E, Perra S, Bianconi E, Zerbini F, Oltolini A, Cannistraci R, Parmeggiani P, Manzoni G, Gastaldelli A, Lattuada G, Perseghin G: Screening for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes using non-invasive scores and association with diabetic complications. BMJ Open Diabetes Res Care 8: S. e000904 (2020)

27. Day C P, James O F W: Steatohepatitis: A tale of two “hits”? Gastroenterology 114: S. 842–845 (1998)

28. Del Campo J, Gallego-Durán R, Gallego P, Grande L: Genetic and Epigenetic Regulation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Int J Mol Sci 19: S. 911 (2018)

29. Demir M, Lang S, Nierhoff D, Drebber U, Hardt A, Wedemeyer I, Schulte S, Quasdorff M, Goeser T, Töx U, Steffen H-M: Stepwise Combination of Simple Noninvasive Fibrosis Scoring Systems Increases Diagnostic Accuracy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Gastroenterol 47: S. 719–726 (2013)

30. Dong M H, Bettencourt R, Barrett-Connor E, Loomba R: Alanine Aminotransferase Decreases with Age: The Rancho Bernardo Study. PLoS ONE 5: S. e14254 (2010)

31. Dong M H, Bettencourt R, Brenner D A, Barrett–Connor E, Loomba R: Serum Levels of Alanine Aminotransferase Decrease With Age in Longitudinal Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 10: S. 285-290.e1 (2012)

32. Doycheva I, Shaker M, Allende D, Lopez R, Watt K D, Alkhouri N: Low Utility of Noninvasive Fibrosis Scores in Young Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Am J Gastroenterol 112: S. 652–653 (2017)

33. Dulai P S, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop L J, Younossi Z, Sebastiani G, Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Stal P, Wong V W, Kechagias S, Hultcrantz R, Loomba R: Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology 65: S. 1557–1565 (2017)

34. Dyson J K, McPherson S, Anstee Q M: Non-alcoholic fatty liver disease: non-invasive investigation and risk stratification. J Clin Pathol 66: S. 1033–1045 (2013)

35. Dyson J, Jaques B, Chattopadyhay D, Lochan R, Graham J, Das D, Aslam T, Patanwala I, Gaggar S, Cole M, Sumpter K, Stewart S, Rose J, Hudson M, Manas D, Reeves H L: Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. J Hepatol 60: S. 110–117 (2014)

36. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R: Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology 61: S. 1547–1554 (2015)

37. Eslam M, George J: Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 17: S. 40–52 (2020)

38. Eslam M, Newsome P N, Sarin S K, Anstee Q M, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour J-F, Schattenberg J M, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan J-G, Grønbæk H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira C P, Bedossa P, Adams L A, Zheng M-H, Fouad Y, Chan W-K, Mendez-Sanchez N, Ahn S H, Castera L, Bugianesi E, Ratziu V, George J: A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol 73: S. 202–209 (2020)

39. Estes C, Anstee Q M, Arias-Loste M T, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day C P, Eguchi Y, Geier A, Kondili L A, Kroy D C, Lazarus J V, Loomba R, Manns M P, Marchesini G, Nakajima A, Negro F, Petta S, Ratziu V, Romero-Gomez M, Sanyal A, Schattenberg J M, Tacke F, Tanaka J, Trautwein C, Wei L, Zeuzem S, Razavi H: Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. J Hepatol 69: S. 896–904 (2018)

40. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal A J: Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology 67: S. 123–133 (2018)

41. Fan J-G, Zhu J, Li X-J, Chen L, Li L, Dai F, Li F, Chen S-Y: Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. J Hepatol 43: S. 508–514 (2005)

42. Fargion S, Mattioli M, Ludovica Fracanzani A, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, Taioli E, Valenti L, Fiorelli G: Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 96: S. 2448–2455 (2001)

43. Friedman S L, Neuschwander-Tetri B A, Rinella M, Sanyal A J: Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. Nat Med 24: S. 908–922 (2018)

44. Frith J, Day C P, Henderson E, Burt A D, Newton J L: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Older People. Gerontology 55: S. 607–613 (2009)

45. Fujita K, Yamasaki K, Morishita A, Shi T, Tani J, Nishiyama N, Kobara H, Himoto T, Yatsuhashi H, Masaki T: Albumin platelet product as a novel score for liver fibrosis stage and prognosis. Sci Rep 11: S. 5345 (2021)

46. Gangireddy V, Kanneganti P, Sridhar S, Talla S, Coleman T: Management of Thrombocytopenia in Advanced Liver Disease. Can J Gastroenterol Hepatol 28: S. 558–564 (2014)

47. Goh G B, Pagadala M R, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, Sourianarayanane A, Khiyami A, Yerian L, Pai R, McCullough A J, Dasarathy S: Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int 35: S. 979–985 (2015)

48. Goh G B-B, Pagadala M R, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Pai R K, Yerian L, Khiyami A, Sourianarayanane A, Sargent R, Hawkins C, Dasarathy S, McCullough A J: Age Impacts Ability of Aspartate–Alanine Aminotransferase Ratio to Predict Advanced Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Dig Dis Sci 60: S. 1825–1831 (2015)

49. Gotlieb N, Schwartz N, Zelber-Sagi S, Chodick G, Shalev V, Shibolet O: Longitudinal decrease in platelet counts as a surrogate marker of liver fibrosis. World J Gastroenterol 26: S. 5849–5862 (2020)

50. Grecian S M, McLachlan S, Fallowfield J A, Kearns P K A, Hayes P C, Guha N I, Morling J R, Glancy S, Williamson R M, Reynolds R M, Frier B M, Zammitt N N, Price J F, Strachan M W J: Non-invasive risk scores do not reliably identify future cirrhosis or hepatocellular carcinoma in Type 2 diabetes: The Edinburgh type 2 diabetes study. Liver Int 40: S. 2252–2262 (2020)

51. Guilherme A, Virbasius J V, Puri V, Czech M P: Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nat Rev Mol Cell Biol 9: S. 367–377 (2008)

52. Habib A, Mihas A, Abouassi S, Williams L, Gavis E, Pandak W, Heuman D: High-density lipoprotein cholesterol as an indicator of liver function and prognosis in noncholestatic cirrhotics. Clin Gastroenterol Hepatol 3: S. 286–291 (2005)

53. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S: Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. J Hepatol 67: S. 1265–1273 (2017)

54. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N: Ability of Noninvasive Scoring Systems to Identify Individuals in the Population at Risk for Severe Liver Disease. Gastroenterology 158: S. 200–214 (2020)

55. Hanley A J G, Williams K, Festa A, Wagenknecht L E, D'Agostino R B, Kempf J, Zinman B, Haffner S M: Elevations in Markers of Liver Injury and Risk of Type 2 Diabetes. Diabetes 53: S. 2623–2632 (2004)

56. Harrison S A, Oliver D, Arnold H L, Gogia S, Neuschwander-Tetri B A: Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. Gut 57: S. 1441–1447 (2008)

57. Hashimoto E, Tokushige K: Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. J Gastroenterol 46: S. 63–69 (2011)

58. Haverkate E, Thompson S G, Pyke S D, Gallimore J R, Group M B P: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. The Lancet 349: S. 462–466 (1997)

59. Hofmann W P, Buggisch P, Schubert L, Dikopoulos N, Schwenzer J, Muche M, Felten G, Heyne R, Ingiliz P, Schmidt A, Stein K, Wedemeyer H, Berg T, Wiegand J, Lammert F, Zeuzem S, Schattenberg J M: The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care. JHEP Rep 2: S. 100168 (2020)

60. Huang P L: A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech 2: S. 231–237 (2009)

61. Iqbal U, Perumpail B, Akhtar D, Kim D, Ahmed A: The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Medicines 6: S. 41 (2019)

62. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD), Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Ono M, Suzuki Y, Kawaguchi T, Aoki N, Sata M, Kanemasa K, Kohgo Y, Saibara T, Chayama K, Itoh Y, Yoshikawa T, Anzai K, Fujimoto K, Okanoue T, Nakajima A: Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. J Gastroenterol 48: S. 1051–1060 (2013)

63. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee Q M, Hanratty B: Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. PLOS Med 17: S. e1003100 (2020)

64. Jiang Z G, Tsugawa Y, Tapper E B, Lai M, Afdhal N, Robson S C, Mukamal K J: Low-fasting triglyceride levels are associated with non-invasive markers of advanced liver fibrosis among adults in the United States. Aliment Pharmacol Ther 42: S. 106–116 (2015)

65. Jonas W, Schürmann A: Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. Mol Metab 50: S. 101111 (2021)

66. Kanwal F, Kramer J R, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson P A, Li L, Desiderio R, Thrift A P, Asch S M, Chu J, El-Serag H B: Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 155: S. 1828-1837.e2 (2018)

67. Kernan K F, Carcillo J A: Hyperferritinemia and inflammation. Int Immunol 29: S. 401–409 (2017)

68. Kirpich I A, Marsano L S, McClain C J: Gut–liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. Clin Biochem 48: S. 923–930 (2015)

69. Koehler E M, Schouten J N L, Hansen B E, Van Rooij F J A, Hofman A, Stricker B H, Janssen H L A: Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: Results from the Rotterdam study. J Hepatol 57: S. 1305–1311 (2012)

70. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H G, Löwel H, Döring A, Hutchinson W L, Pepys M B: C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation 99: S. 237–242 (1999)

71. Kowdley K V, Belt P, Wilson L A, Yeh M M, Neuschwander-Tetri B A, Chalasani N, Sanyal A J, Nelson J E, for the NASH Clinical Research Network.: Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 55: S. 77–85 (2012)

72. Kromrey M L, Ittermann T, Berning M, Kolb C, Hoffmann R T, Lerch M M, Völzke H, Kühn J-P: Accuracy of ultrasonography in the assessment of liver fat compared with MRI. Clin Radiol 74: S. 539–546 (2019)

73. Kuppan G, Anjana R M, Deepa M, Paramasivam P, Chandrakumar S, Kaliyaperumal V, Mohan V: Inflammatory markers in relation to nonalcoholic fatty liver disease in urban South Indians. Diabetes Technol Ther 14: S. 152–158 (2012)

74. Labenz C, Huber Y, Kalliga E, Nagel M, Ruckes C, Straub B K, Galle P R, Wörns M, Anstee Q M, Schuppan D, Schattenberg J M: Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. Aliment Pharmacol Ther 48: S. 1109–1116 (2018)

75. Lainé F, Bendavid C, Moirand R, Tessier S, Perrin M, Guillygomarc'h A, Guyader D, Calon E, Renault A, Brissot P, Turlin B, Deugnier Y: Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption. Hepatology 39: S. 1639–1646 (2004)

76. Le M H, Yeo Y H, Li X, Li J, Zou B, Wu Y, Ye Q, Huang D Q, Zhao C, Zhang J, Liu C, Chang N, Xing F, Yan S, Wan Z H, Tang N S Y, Mayumi M, Liu X, Liu C, Rui F, Yang H, Yang Y, Jin R, Le R H X, Xu Y, Le D M, Barnett S, Stave C D, Cheung R, Zhu Q, Nguyen M H: 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 20: S. 2809-2817.e28 (2022)

77. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee Q M, Bossuyt P M, Zafarmand M H: Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. Liver Int 41: S. 261–270 (2021)

78. Lee J, Yoon K, Ryu S, Chang Y, Kim H-R: High-normal levels of hs-CRP predict the development of non-alcoholic fatty liver in healthy men. PloS One 12: S. e0172666 (2017)

79. Lee T, Wu J, Yu S, Lin J, Wu M, Wu C: The occurrence of hepatocellular carcinoma in different risk stratifications of clinically noncirrhotic nonalcoholic fatty liver disease. Int J Cancer 141: S. 1307–1314 (2017)

80. Li H, Wang Y-J, Tan K, Zeng L, Liu L, Liu F-J, Zhou T-Y, Chen E-Q, Tang H: Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China. Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT 8: S. 377–382 (2009)

81. Liu F, Zhou H, Cao L, Guo Z, Dong C, Yu L, Wang Y, Liu C, Qiu J, Xue Y, Liu X, Xu Y: Risk of reduced platelet counts in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a prospective cohort study. Lipids Health Dis 17: S. 221 (2018)

82. Long M T, Zhang X, Xu H, Liu C, Corey K E, Chung R T, Loomba R, Benjamin E J: Hepatic Fibrosis Associates With Multiple Cardiometabolic Disease Risk Factors: The Framingham Heart Study. Hepatology 73: S. 548–559 (2021)

83. Loomba R, Sanyal A J: The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10: S. 686–690 (2013)

84. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, Dulai P S, Caussy C, Bettencourt R, Highlander S K, Jones M B, Sirlin C B, Schnabl B, Brinkac L, Schork N, Chen C-H, Brenner D A, Biggs W, Yooseph S, Venter J C, Nelson K E: Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Cell Metab 25: S. 1054-1062.e5 (2017)

85. López-Trujillo M A, Olivares-Gazca J M, Cantero-Fortiz Y, García-Navarrete Y I, Cruz-Mora A, Olivares-Gazca J C, Murrieta-Álvarez I, León-Peña A A, Ruiz-Delgado G J, Ruiz-Argüelles G J: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Thrombocytopenia III: Its Association With Insulin Resistance. Clin Appl Thromb 25: S. 107602961988869 (2019)

86. Ludwig J, Viggiano T R, McGill D B, Oh B J: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 55: S. 434–438 (1980)

87. Machado M V, Cortez-Pinto H: Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. J Hepatol 58: S. 1007–1019 (2013)

88. Marchesini G: Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology 37: S. 917–923 (2003)

89. McPherson S, Stewart S F, Henderson E, Burt A D, Day C P: Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut 59: S. 1265–1269 (2010)

90. McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, Oliveira C P, Francque S, Van Gaal L, Schattenberg J M, Tiniakos D, Burt A, Bugianesi E, Ratziu V, Day C P, Anstee Q M: Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. Am J Gastroenterol 112: S. 740–751 (2017)

91. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt A D, Day C P, Anstee Q M: Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. J Hepatol 62: S. 1148–1155 (2015)

92. Mofrad P: Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology 37: S. 1286–1292 (2003)

93. Moris W, Verhaegh P, Jonkers D, Deursen C V, Koek G: Hyperferritinemia in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Iron Accumulation or Inflammation?. Semin Liver Dis 39: S. 476–482 (2019)

94. Ndumele C E, Nasir K, Conceiçao R D, Carvalho J A M, Blumenthal R S, Santos R D: Hepatic steatosis, obesity, and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 31: S. 1927–1932 (2011)

95. Neuschwander-Tetri B: Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 37: S. 1202–1219 (2003)

96. Neuschwander-Tetri B A, Clark J M, Bass N M, Van Natta M L, Unalp-Arida A, Tonascia J, Zein C O, Brunt E M, Kleiner D E, McCullough A J, Sanyal A J, Diehl A M, Lavine J E, Chalasani N, Kowdley K V, NASH Clinical Research Network: Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 52: S. 913–924 (2010)

97. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M: Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. Jpn J Med 27: S. 142–149 (1988)

98. Olivares-Gazca J C, Nuñez-Cortes A K, Mendez-Huerta M A, Cantero-Fortiz Y, Orea-Martinez J G, Ruiz-Argüelles G J: More on the thrombocytopenia of the non-alcoholic fatty liver disease. Hematology 22: S. 316–319 (2017)

99. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, Ratziu V: A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. J Hepatol 59: S. 550–556 (2013)

100. Patton H M, Yates K, Unalp-Arida A, Behling C A, Huang T T-K, Rosenthal P, Sanyal A J, Schwimmer J B, Lavine J E: Association Between Metabolic Syndrome and Liver Histology Among Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Am J Gastroenterol 105: S. 2093–2102 (2010)

101. Pearce S G, Thosani N C, Pan J-J: Noninvasive biomarkers for the diagnosis of steatohepatitis and advanced fibrosis in NAFLD. Biomark Res 1: S. 7 (2013)

102. Petta S, Wong V W -S., Cammà C, Hiriart J -B., Wong G L -H., Vergniol J, Chan A W -H., Di Marco V, Merrouche W, Chan H L -Y., Marra F, Le-Bail B, Arena U, Craxì A, De Ledinghen V: Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. Aliment Pharmacol Ther 46: S. 617–627 (2017)

103. Pettersson J, Hindorf U, Persson P, Bengtsson T, Malmqvist U, Werkström V, Ekelund M: Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. Br J Clin Pharmacol 65: S. 253–259 (2008)

104. Peverill W, Powell L, Skoien R: Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH: Beyond Steatosis and Inflammation. Int J Mol Sci 15: S. 8591–8638 (2014)

105. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, Bellentani S, on behalf of the HCC-NAFLD Italian Study Group: Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. Hepatology 63: S. 827–838 (2016)

106. Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, Uxa L, Comar C, Zorat F, De Angelis V, Pozzato G: Platelet production and destruction in liver cirrhosis. J Hepatol 54: S. 894–900 (2011)

107. Radcke S, Dillon J F, Murray A L: A systematic review of the prevalence of mildly abnormal liver function tests and associated health outcomes. Eur J Gastroenterol Hepatol 27: S. 1–7 (2015)

108. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T: Sampling Variability of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 128: S. 1898–1906 (2005)

109. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, Khalil L, Turpin G, Opolon P, Poynard T: Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology 118: S. 1117–1123 (2000)

110. Rector R S, Thyfault J P, Wei Y, Ibdah J A: Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. World J Gastroenterol 14: S. 185 (2008)

111. Reeder S B, Cruite I, Hamilton G, Sirlin C B: Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. J Magn Reson Imaging 34: (2011)

112. Ridker P M, Buring J E, Cook N R, Rifai N: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation 107: S. 391–397 (2003)

113. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía L E, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero M A: Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation. Int J Endocrinol 2013: S. 1–11 (2013)

114. Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E, Landeira G, Longo C, Domínguez N, Gualano G: Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 54: S. 160–163 (2011)

115. Samuel V T, Shulman G I: Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases. Cell Metab 27: S. 22–41 (2018)

116. Sanyal A J: Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 16: S. 377–386 (2019)

117. Sanyal A J, Harrison S A, Ratziu V, Abdelmalek M F, Diehl A M, Caldwell S, Shiffman M L, Aguilar Schall R, Jia C, McColgan B, Djedjos C S, McHutchison J G, Subramanian G M, Myers R P, Younossi Z, Muir A J, Afdhal N H, Bosch J, Goodman Z: The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. Hepatology 70: S. 1913–1927 (2019)

118. Schwenzer N F, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F: Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. J Hepatol 51: S. 433–445 (2009)

119. Shah A G, Lydecker A, Murray K, Tetri B N, Contos M J, Sanyal A J: Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 7: S. 1104–1112 (2009)

120. Singh S, Allen A M, Wang Z, Prokop L J, Murad M H, Loomba R: Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. Clin Gastroenterol Hepatol 13: S. 643-654.e9 (2015)

121. Sorbi D, Boynton J, Lindor K D: The Ratio of Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase: Potential Value in Differentiating Nonalcoholic Steatohepatitis From Alcoholic Liver Disease. Am J Gastroenterol 94: S. 1018–1022 (1999)

122. Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Terracciano M L, Vecchione R, Gargiulo G, Gennarelli N, Lobello R: Silent non-alcoholic fatty liver disease—a clinical–histological study. J Hepatol 41: S. 751–757 (2004)

123. Sterling R K, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa M C, Montaner J, S. Sulkowski M, Torriani F J, Dieterich D T, Thomas D L, Messinger D, Nelson M, APRICOT Clinical Investigators: Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 43: S. 1317–1325 (2006)

124. Sterling R K, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa M C, Montaner J, Sulkowski M S, Torriani F J, Dieterich D T, Thomas D L, Messinger D, Nelson M: Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology 43: S. 1317–1325 (2006)

125. Stern C, Castera L: Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. Hepatol Int 11: S. 70–78 (2017)

126. Teeratorn N, Piyachaturawat P, Thanapirom K, Chaiteerakij R, Sonsiri K, Komolmit P, Tangkijvanich P, Rerknimitr R, Adams L, Treeprasertsuk S: Screening for non-alcoholic fatty liver disease in community setting: A cohort study using controlled attenuation parameter-transient elastography. JGH Open 4: S. 245–250 (2020)

127. Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, Torii N, Shiratori K: Imaging of Nonalcoholic Steatohepatitis: Advantages and Pitfalls of Ultrasonography and Computed Tomography. Intern Med 48: S. 739–746 (2009)

128. Tomizawa M, Kawanabe Y, Shinozaki F, Sato S, Motoyoshi Y, Sugiyama T, Yamamoto S, Sueishi M: Triglyceride is strongly associated with nonalcoholic fatty liver disease among markers of hyperlipidemia and diabetes. Biomed Rep 2: S. 633–636 (2014)

129. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty S R: Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Liver Int 33: S. 1398–1405 (2013)

130. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de La Fuente R, Metwally M, Eslam M, Gonzalez-Fabian L, Alvarez-Quiñones Sanz M, Conde-Martin A F, De Boer B, McLeod D, Hung Chan A W, Chalasani N, George J, Adams L A, Romero-Gomez M: Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. Gastroenterology 155: S. 443-457.e17 (2018)

131. Wang H, Sun R, Yang S, Ma X, Yu C: Association between serum ferritin level and the various stages of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. Front Med 9: S. 934989 (2022)

132. Welzel T M, Graubard B I, Zeuzem S, El-Serag H B, Davila J A, McGlynn K A: Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: A study in the SEER-medicare database. Hepatology 54: S. 463–471 (2011)

133. Wong R J, Cheung R, Ahmed A: Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. Hepatology 59: S. 2188–2195 (2014)

134. Wong V W -S., Wong G L -H., Tsang S W -C., Hui A Y, Chan A . W -H., Choi P C -L., Chim A M -L., Chu S, Chan F K -L., Sung J J -Y., Chan H L -Y.: Metabolic and histological features of non-alcoholic fatty liver disease patients with different serum alanine aminotransferase levels. Aliment Pharmacol Ther 29: S. 387–396 (2009)

135. Wong V W-S, Adams L A, De Lédinghen V, Wong G L-H, Sookoian S: Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH — current progress and future promise. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 15: S. 461–478 (2018)

136. 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 66: S. 1486–1501 (2017)

137. Yilmaz Y: Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions?. Aliment Pharmacol Ther 36: S. 815–823 (2012)

138. Yoneda M, Nozaki Y, Endo H, Mawatari H, Iida H, Fujita K, Yoneda K, Takahashi H, Kirikoshi H, Inamori M, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Maeyama S, Hotta K, Nakajima A: Serum Ferritin Is a Clinical Biomarker in Japanese Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Independent of HFE Gene Mutation. Dig Dis Sci 55: S. 808–814 (2010)

139. Younossi Z, Anstee Q M, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E: Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 15: S. 11–20 (2018)

140. Younossi Z M: Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. J Hepatol 70: S. 531–544 (2019)

141. Younossi Z M, Koenig A B, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M: Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 64: S. 73–84 (2016)

142. Younossi Z M, Rinella M E, Sanyal A J, Harrison S A, Brunt E M, Goodman Z, Cohen D E, Loomba R: From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. Hepatology 73: S. 1194–1198 (2021)

143. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, Wai-Sun Wong V, Yilmaz Y, George J, Fan J, Vos M B: Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepatology 69: S. 2672–2682 (2019)

144. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R: Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. Liver Int 26: S. 856–863 (2006)

145. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 64: S. 1388–1402 (2016)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung des Body-Mass-Index (BMI) in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch I“ (EMIL I) Studie 2002 der Universität Ulm..... 14
Tabelle 2: Verteilung des Body-Mass-Index (BMI) in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm..... 14
Tabelle 3: Biomarker, Einheit, Referenz, Methodik und Material erhobener Biomarker im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm..... 19
Tabelle 4: Anthropometrische Charakteristika des Studienkollektivs der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm..... 23
Tabelle 5: Lage und Streuungsmaße der erhobenen Laborparameter des Studienkollektivs der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. 25
Tabelle 6: Lage- und Streuungsmaße der Fibrose Risiko Scores berechnet anhand der Daten des Studienkollektivs der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. Mit angegeben sind die zugehörigen Formeln..... 27
Tabelle 7: Häufigkeiten der Einordnung in Risikokategorien nach berechneten Fibrose Risiko Scores anhand der Daten des Studienkollektivs der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm..... 28
Tabelle 8: Risikobewertung nach Fibrose Risiko Score in Abhängigkeit vom sonographisch bestimmten Grad der Lebersteatose im Studienkollektivs der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. 30
Tabelle 9: Mittelwertunterschiede der erhobenen Laborparameter in Abhängigkeit vom sonographisch bestimmten Vorhandensein einer Lebersteatose im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. 32
Tabelle 10: Mittelwertunterschiede der erhobenen Laborparameter in Abhängigkeit vom sonographisch bestimmten Schweregrad einer

Lebersteatose im Studienkollektivs der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. 34
Tabelle 11: Mittelwertunterschiede der Fibrose Risiko Scores in Abhängigkeit vom sonographisch bestimmten Vorhandensein einer Lebersteatose im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. 36
Tabelle 12: Mittelwerte und Streuungsmaße der Fibrose Scores nach sonographisch bestimmtem Grad der Lebersteatose im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. 36
Tabelle 13: Einordnung in Fibrose-Risiko Kategorien in Abhängigkeit vom Vorhandensein sonographisch bestimmter Lebersteatose für den BARD- und BAAT-Score im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. 40
Tabelle 14: Korrelation von laborchemischen und klinischen Einzelparametern mit Fibrose Risk Scores unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren (Alter, Geschlecht, BMI) im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. Gelistet werden der jeweilige partielle Korrelationskoeffizient sowie darunter der entsprechende p-Wert. Korrelationskoeffizient (r): |r| = ,10 geringe / schwache Korrelation. |r| = ,30 mittlere / moderate Korrelation. |r| = ,50 große / starke Korrelation. p-Werte < 0,05 werden als statistisch signifikant gewertet und fett gedruckt. 43
Tabelle 15: Diagnostische Genauigkeit der Fibrose-Risiko-Scores im Hinblick auf den Schweregrad der sonographisch bestimmten Lebersteatose im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. 45
Tabelle 16: Messgenauigkeit der Fibrose-Risiko-Scores im Hinblick auf den Schweregrad der sonographisch bestimmten Lebersteatose im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. 46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zum Ein- und Ausschluss der Probanden aus dem Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL-II) Studie 2013 der Universität Ulm. 15

Abbildung 2: Gezeigt werden Kastengrafiken zu Lage- und Streuungsmaßen der FIB4 Scores nach sonographisch bestimmtem Steatosegrad der Leber der Probanden im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. 37

Abbildung 3: Gezeigt werden Kastengrafiken zu Lage- und Streuungsmaßen der NAFLD Fibrose Scores nach sonographisch bestimmtem Steatosegrad der Leber der Probanden im Studienkollektiv der „Echinococcus multilocularis in Leutkirch II“ (EMIL II) Studie 2013 der Universität Ulm. Auf der y-Achse sind die einheitslosen Werte aus der NAFLD Fibrose Score Berechnung abgebildet. 38

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.