

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie
Abteilung Innere Medizin III

**Einfluss der antithrombozytären Therapie auf den
klinischen Verlauf der Steatosis hepatis**

**Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

der medizinischen Fakultät der
Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Baku, Florian Alexander

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Geisler

2. Berichterstatter: Professorin Dr. C. Lengerke

Tag der Disputation: 21.06.2021

Meinen besonderen Dank möchte ich auf dieser Seite dem Oberarzt PD Dr. Dominik Rath aussprechen, der mich von Beginn an, als wir die retrospektive Studie zusammen gestartet haben, über die aufwändige Planung und Umsetzung der prospektiven Datenerhebung, bis zur Auswertung sowie Verfassung der Arbeit stets tatkräftig und äußerst zuverlässig unterstützt hat. Mit ihm zusammenzuarbeiten hat mir nicht zuletzt aufgrund seiner freundschaftlichen Art immer sehr viel Freude und Inspiration beschert.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	9
1.1	NAFLD -Allgemeines	9
1.2	Risikofaktoren	9
1.3	Epidemiologie	10
1.4	Definition und Histologie	10
1.5	Diagnose der NAFLD/NASH	11
1.5.1	Leberbiopsie	11
1.5.2	Biomarker und Scores	11
1.5.3	Radiologische Diagnostik	12
1.5.4	Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen	14
1.6	Pathogenese der NAFLD/NASH	16
1.6.1	Mausmodelle	16
1.6.2	Thrombozyten allgemein	16
1.6.3	Thrombozyten und Inflammationsprozesse	18
1.6.4	Thrombozyten in der Leber	18
1.6.5	Antithrombozytäre Therapie	19
1.6.6	Thrombozytenfunktionsmessung	20
1.7	Therapie der NAFLD/NASH	21
1.8	Prognose der NAFLD/NASH	22
1.9	Ziel der Doktorarbeit	23
2	MATERIAL UND METHODEN	24
2.1	Patienten	24
2.2	Datenerhebung	30

2.3	Statistische Methoden	31
3	ERGEBNISSE	32
3.1	Retrospektive Analyse	32
3.2	Prospektive Analyse	37
4	DISKUSSION	45
5	ZUSAMMENFASSUNG	49
6	LITERATURVERZEICHNIS	50
7	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Echogenität Fettleber	12
Abbildung 2: Vorgehen zur Schweregradeinschätzung der NAFLD	15
Abbildung 3: Thrombozyten und deren Aufbau	17
Abbildung 4: Studiendiagramm (prosp. Kollektiv)	26
Abbildung 5: Effektivität der Plättchenhemmung (retrosp. Kollektiv)	32
Abbildung 6: GOT/GPT (retrosp. Kollektiv)	33
Abbildung 7: Blutfettwerte (retrosp. Kollektiv)	35
Abbildung 8: Lebervoluminaverlauf (prosp. Kollektiv)	37
Abbildung 9: Leberfettanteilsverlauf (prosp. Kollektiv)	38
Abbildung 10: Blutfettwertsverlauf (prosp. Kollektiv)	40
Abbildung 11: Leberfettanteilsverlauf mit und ohne Statin (prosp. Kollektiv)	42
Abbildung 12: Gesamtcholesterin und LDL mit und ohne Statin (prosp. K.)	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht möglicher pharmakologischer Wirkstoffe	22
Tabelle 2: Basischarakteristika (retrosp. Kollektiv)	25
Tabelle 3: Auswahlkriterien des prosp. Kollektivs	27
Tabelle 4: Gruppeneinteilung des prosp. Kollektivs	27
Tabelle 5: Basischarakteristika (prosp. Kollektiv)	28
Tabelle 6: GOT/GPT (retrosp. Kollektiv)	33
Tabelle 7: Blutfettwerte (retrosp. Kollektiv)	36
Tabelle 8: Verlauf Lebervolumen und Leberfettanteil (prosp. Kollektiv)	38
Tabelle 9: Blutfettwertsverlauf (prosp. Kollektiv)	41
Tabelle 10: Leberfettanteilsverlauf mit und ohne Statin (prosp. Kollektiv)	42
Tabelle 11: Gesamtcholesterin und LDL mit und ohne Statin (prosp. K.)	44

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
ASH	<i>Alcoholic steatohepatitis</i> (Alkoholische Fettleberentzündung)
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	<i>area under the curve</i>
BMI	Body-Mass-Index
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAPT	<i>dual antiplatelet therapy</i> (duale Plättchenhemmung)
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FIB-4	<i>Fibrosis 4 (Score)</i>
FXR	Farnesoid X Rezeptor
GOT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GPT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HDL	<i>high-density-lipoprotein</i>
HF-Modell	<i>high-fat-Modell</i>
LDL	<i>low-density-lipoprotein</i>
LVEF	<i>left ventricular ejection fraction</i> (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
MCD-Modell	<i>methionine-/choline-deficient-Modell</i>
MRE	Magnetresonanz-Elastografie
MR-PDF	<i>Magnetic resonance proton density fat fraction</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	<i>Non-alcoholic fatty liver disease</i>

NASH	(nicht-alkoholische Fettlebererkrankung) <i>non-alcoholic steatohepatitis</i>
NFS	(nicht-alkoholische Fettleberentzündung) NFLD <i>Fibrosis Score</i>
PDFF	<i>proton density fat fraction</i>
PDGF	<i>platelet derived growth factor</i>
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
TGF-beta	<i>transforming growth factor-beta</i>
TRAP	<i>thrombin Receptor Activator Peptide</i>
TuePic	Tuebingen Platelet Investigative Consortium
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
vWF	Von-Willebrand-Faktor

Anmerkungen zur Verwendung von Abkürzungen und Fachbegriffen:

Englische Fachbegriffe werden verwendet, wenn eine entsprechende deutsche Bezeichnung nicht verfügbar oder unüblich ist. Diese sind in der Arbeit kursiv gedruckt.

1 Einleitung

1.1 NAFLD -Allgemeines

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist die häufigste Ursache der chronischen Lebererkrankung in der westlichen Welt und nimmt in ihrer Häufigkeit immer weiter zu (Loomba and Sanyal, 2013).

Hierbei wird zwischen einer gewöhnlichen Fettleber (Steatosis hepatis) und der nicht-alkoholischen Fettleberentzündung (NASH) unterschieden, bei der zusätzlich Zeichen von Inflammation und Fibrose zu finden sind und die bis zur Leberzirrhose führen und sogar eine Lebertransplantation notwendig machen kann (Miyao et al., 2015). Außerdem wird ein Zusammenhang von NASH und der Genese des hepatozellulären Karzinoms (HCC) ohne den notwendigen Zwischenschritt einer Zirrhose angenommen (Massoud and Charlton, 2018).

1.2 Risikofaktoren

Ursächlich muss ein relevanter Alkoholkonsum definitionsgemäß ausgeschlossen werden. Vielmehr konnten das weltweit immer weiter zunehmende metabolische Syndrom, sowie der ebenfalls zunehmende manifeste Diabetes mellitus Typ 2 als entscheidende Risikofaktoren für die Erkrankung identifiziert werden (Vernon et al., 2011). Das metabolische Syndrom beinhaltet dabei Glukoseintoleranz, ohne dass ein manifester Diabetes mellitus vorliegen muss, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie und stammbetonte Adipositas (Vernon et al., 2011). Die Risikofaktoren überschneiden sich also weitgehend mit denen von kardiovaskulären Erkrankungen (Vernon et al., 2011).

1.3 Epidemiologie

Bei 20-30% der Normalbevölkerung in Industrienationen kann eine NAFLD mit mindestens einer einfachen Steatosis hepatis festgestellt werden, wobei bei wiederum 10-40 % der NAFLD-Patienten, je nach Studie und Patientenkollektiv, von einer NASH auszugehen ist (Younossi et al., 2016). Auf der anderen Seite kann bei 40 % der NAFLD- und 70 % der NASH-Betroffenen ein metabolisches Syndrom diagnostiziert werden. Bezüglich Diabetes mellitus liegt der Anteil der Betroffenen bei 23 % der NAFLD- und 47 % der NASH-Patienten (Younossi et al., 2016).

1.4 Definition und Histologie

Von einer NAFLD spricht man, wenn mindestens 5 % der Hepatozyten vom Verfettungsprozess betroffen sind und als Ursache dafür weder übermäßiger Alkoholkonsum, noch andere Ursachen einer Fettleber in Frage kommen (Jayakumar et al., 2016). Auszuschließen sind beispielsweise infektiöse oder autoimmune Hepatitiden sowie andere chronische Lebererkrankungen wie Morbus Wilson oder Hämochromatose. Der Goldstandard für die Diagnose ist die Leberbiopsie, allerdings kommen auch nicht-invasive Verfahren wie Sonografie, Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) zum Einsatz. Histopathologisch typisch für die NASH sind makrovesikuläre Steatosis, lobuläre Inflammationszeichen und ballonierende Degeneration mit oder ohne perisinusoidaler Fibrosierung (Jayakumar et al., 2016). Dabei ist die Abgrenzung zur alkoholischen Fettleberentzündung (ASH) durch die diagnostischen Methoden nur begrenzt möglich, weshalb eine zuverlässige Alkoholanamnese sowie der Ausschluss anderer Ursachen sehr wichtig sind. Vor allem der Grad der Fibrosierung bei einer NASH korreliert signifikant mit der Prognose der Erkrankung (Jayakumar et al., 2016).

1.5 Diagnose der NAFLD/NASH

1.5.1 Leberbiopsie

Für bestimmte Fragestellung bleibt die Leberbiopsie die zuverlässigste Diagnosemethode, wie z.B. zur

- Unterscheidung zwischen einer alkoholischen und nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (Nalbantoglu and Brunt, 2014).
- zur Einschätzung der Progressionsneigung der NASH (Brunt, 2012).
- zum Ausschluss anderer Pathologien wie z.B. eines autoimmunen Geschehens (Brunt, 2012).

Da die Leberbiopsie aufgrund des Komplikationsrisikos für Blutungen und Schmerzen (zwischen 1:500 und 1:1000) sowie der Problematik, dass die entnommenen Biopsien nicht immer repräsentativ für den Rest des Lebergewebes stehen, aber auch Limitationen aufweist, ist es sehr wichtig, auf nicht-invasive Methoden zur Messung des Steatosegrades sowie zur Diagnose einer NASH zurückgreifen zu können (Ratziu et al., 2005). Zum einen können hierzu Serumbiomarker sowie verschiedene Indizes mithilfe des Gewichts, BMIs und Bauchumfangs sowie Labordaten bestimmt werden, andererseits kommen radiologische Verfahren zum Einsatz (Ratziu et al., 2005).

Laut den aktuellen Leitlinien ist die Indikation für eine Leberbiopsie stark umstritten und sollte daher stets gut überlegt und möglichst auf die genannten Alternativen zurückgegriffen werden (Roeb et al., 2015).

1.5.2 Biomarker und Scores

Einige wichtige Biomarker sind Cytokeratin-18, Adiponectin, Hyaluronsäure, Leptin, Laminin, Prokollagen 3 sowie allgemeine Entzündungsmarker wie CRP, TNF-alpha, Interleukin-6, die in unterschiedlichem Maße mit dem Fibrose- und dem Inflammationsgrad in der Leber korrelieren und somit eine Unterscheidung von gewöhnlicher NAFLD und NASH erleichtern (Lydatakis et al., 2006). Allerdings sind diese Marker im klinischen Alltag noch nicht etabliert und sind aktuell nur im Rahmen von Studien sinnvoll (Feldstein et al., 2009).

Sinnvolle Scores zur Abschätzung des Fibrosegrades sind der NFS (NAFLD *Fibrosis Score*) sowie der FIB-4 (Fibrosis 4), die beide eine gute Sensitivität und Spezifität für die Unterscheidung zwischen einer wenig und weiter fortgeschrittenen Fibrose aufweisen (McPherson et al., 2013). Dazu werden Parameter wie Body-Mass-Index (BMI), GOT/GPT Verhältnis, Thrombozytenzahl, Albumin sowie diabetische Stoffwechsellage beziehungsweise manifester Diabetes mellitus verwendet, die sich in Studien als relevant für den Fibrosegrad gezeigt haben (Angulo et al., 2007). Nachteil ist allerdings, dass ein niedriger Fibrosegrad schlecht detektiert wird (Angulo et al., 2007).

1.5.3 Radiologische Diagnostik

Radiologisch kommen zur Abschätzung des Steatosisgrades zunächst die Sonografie mit den bewährten Vorteilen der guten Verfügbarkeit, der geringen Kosten und der geringen Nebenwirkungen zum Einsatz, wobei eine Fettleber im Vergleich zum Nierenkortex oder zur Milz echoreicher ist und damit heller gegenüber diesen Vergleichsstrukturen erscheint (Abbildung 1) (Schwenzer et al., 2009). Allerdings ist das Verfahren nur sensitiv, wenn bereits mehr als 30% der Leber verfettet ist (Schwenzer et al., 2009).

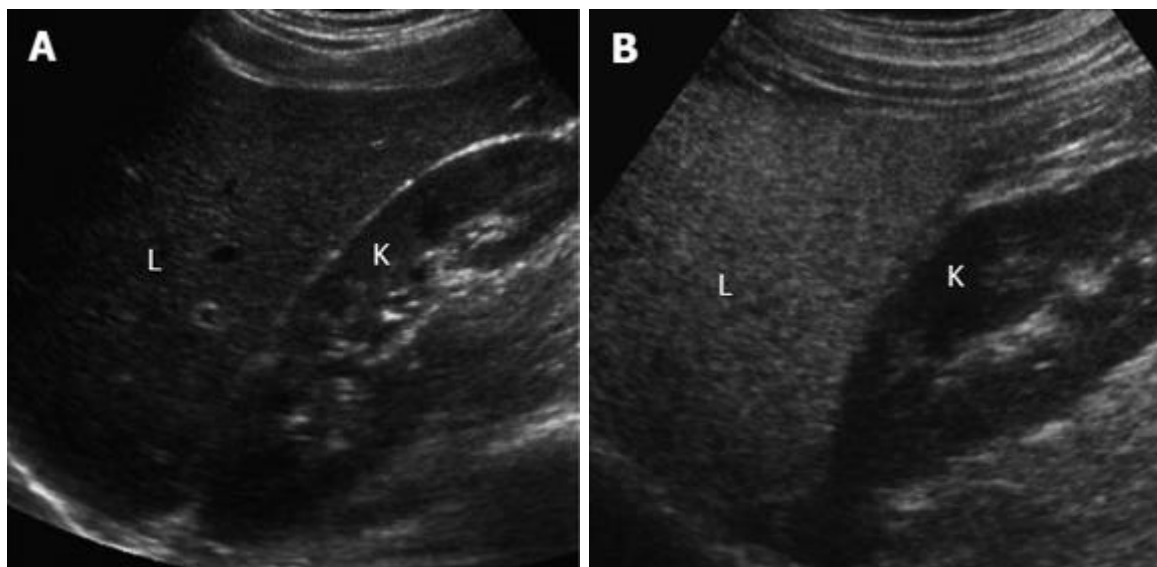


Abbildung 1: A: Normale Leber (L), mit dem Nierenkortex (K) vergleichbare Echogenität
B: Fettleber (L) mit deutlich stärkerem Echosignal verglichen mit dem Nierenkortex (K)
(Seung Soo Lee, 2014)

Im CT hingegen lässt sich die Leber ebenfalls sehr gut auf den Steatosisgrad prüfen, zudem besteht die Möglichkeit einer guten Abschätzung des viszeralen Fettgewebes, was mit der Wahrscheinlichkeit einer NASH korreliert, allerdings ist die Strahlenbelastung hoch, weshalb diese Untersuchung zurückhaltend eingesetzt wird (Pamilo et al., 1983).

Im MRT werden die unterschiedlichen Resonanzen der Gewebetypen Fett und Wasser ausgenutzt, um den Fettgehalt der Leber zu quantifizieren (Dixon, 1984). Diese Methode wurde noch weiterentwickelt, zur so genannten *proton density fat fraction* (MR-PDFF), indem sie verschiedene Fehlerquellen bei der ursprünglichen Messung berücksichtigt und damit bereits einen Fettgehalt von 6,4 % mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 83% nachweisen kann und mit dieser Genauigkeit sogar im Vergleich zur Biopsie sehr gut abschneidet (Dixon, 1984).

Zum Nachweis und Quantifizierung von Fibrose kommen folgende Verfahren in Frage. Zum einen stellt die sonografische Elastografie (Herstellerbezeichnung: Fibroscan®) eine nicht-invasive, nebenwirkungsarme Methode dar, denn auch sie benutzt Ultraschallwellen, wobei bei dieser speziellen Methode die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Welle in der Leber gemessen wird und somit auf den Grad der Fibrose geschlossen werden kann (Castera et al., 2008). Sie hat einen negativen prädiktiven Wert von 90 % für den Ausschluss einer Leberzirrhose (Castera et al., 2008). Nachteil ist, dass sie nur im Bereich der fortgeschrittenen Fibrose sensitiv ist (Wong et al., 2010). Weiterhin kann es zu falschen Messergebnissen bei ausgeprägt adipösen Menschen kommen, weswegen ein spezieller XL-Modus entwickelt wurde, der die Fehlerquote minimiert (Foucher et al., 2006).

MRT-basiert nutzt man die Magnetresonanz-Elastografie (MRE), welche mithilfe zusätzlich erzeugter niederfrequenter Schallwellen in der Leber in der Lage ist, ein Bild zu erzeugen, das Informationen über die quantitative Fibrosierung der gesamten Leber enthält (Kim et al., 2013). Dies stellt einen Vorteil gegenüber der ultraschallbasierten Elastografie dar, denn hier wird nur ein bestimmter

Ausschnitt der Leber vermessen, nämlich der, der im Schallfenster des Ultraschallkopfes liegt (Kim et al., 2013). Zudem ist das Messergebnis unabhängig vom Grad der Fettleibigkeit oder anderen Störschichten wie Aszites (Kim et al., 2013). In Studien zeigt sich eine Überlegenheit der MRT-basierten Methoden (MR-PDFF, MRE) sowohl bezüglich Steatose als auch Fibrose im Vergleich zu den ultraschallgestützten Verfahren (Imajo et al., 2016).

1.5.4 Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen

Die ‚EASL–EASD–EASO *Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*‘ empfehlen das in Abbildung 2 dargestellte diagnostische Vorgehen zur Einschätzung des Schweregrades sowie zur Überwachung von Patienten mit Verdacht auf eine NAFLD (EASL, 2016).

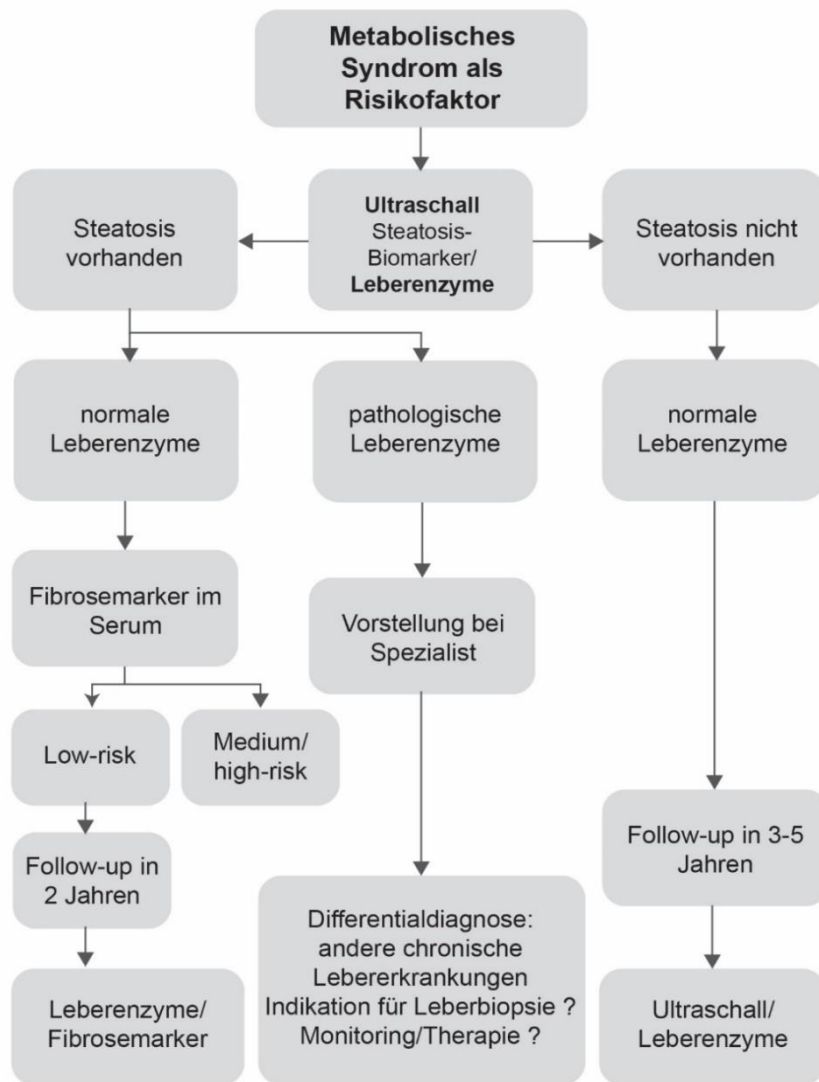


Abbildung 2: Empfohlenes Vorgehen zur Einschätzung des Schweregrads und daraus resultierenden Konsequenzen: (EASL, 2016)

1.6 Pathogenese der NAFLD/NASH

1.6.1 Mausmodelle

Die Pathogenese der NASH kann aus ethischen Gründen schwer am Menschen erforscht werden, weswegen verschiedene Mausmodelle entwickelt wurden. So werden im *methionine-/choline-deficient* (MCD-Modell) eine Hepatitis und in einem anderen Modell eine Verfettung, die durch extrem fettreiche Kost, dem *high-fat-diet* (HF-Modell) provoziert wird, in der Mausleber induziert (Owada et al., 2017). In anderen Modellen werden HF-Diät und die Gabe von Kohlenstofftetrachlorid sowie *Liver X -Factor*-Agonisten kombiniert, wobei ersteres eine Inflammation in der Leber verursacht und zweiteres den Verfettungsprozess fördert (Owada et al., 2017). Ziel ist es, die Verhältnisse einer NASH beim Menschen möglichst gut nachzubilden, um mehr über die Pathogenese herauszufinden und damit Ansatzpunkte für Therapiemöglichkeiten der NASH zu finden (Owada et al., 2017).

Für meine Doktorarbeit von entscheidender Bedeutung ist hierbei die Rolle der Thrombozyten. Denn diese stellen den Ansatzpunkt der möglicherweise wirksamen Therapie zur Prognoseverbesserung der NAFLD durch einfache oder duale Plättchenhemmung dar.

Doch was machen Thrombozyten überhaupt genau und inwieweit spielen sie eine Rolle in der Pathogenese von Lebererkrankungen?

1.6.2 Thrombozyten allgemein

Thrombozyten werden aus dem Plasma von im Knochenmark angesiedelten polyploiden Megakaryozyten durch Membranabschnürungen gebildet und von dort in die Blutbahn freigesetzt (Michelson, 2003). Sie sind zum ersten elementar für die primäre Hämostase, indem sie bei Verletzungen der Gefäßintima freigesetztes Kollagen mit Hilfe des Von-Willebrand-Faktor (vWF) binden, wodurch der komplexe Prozess der Thrombozytenaktivierung und -aggregation sowie der Bildung von Fibrin (sekundäre Hämostase) und somit der Bildung eines stabilen Blutgerinnsels zur Deckung des entstandenen Gefäßdefekts, initiiert wird (Michelson, 2003). Eine große Rolle spielen dabei

bestimmte Oberflächenrezeptoren der Thrombozyten, wie Glykoprotein Ib, Integrin $\alpha 2\beta 1$ und Glykoprotein VI, die für die Bindungsfähigkeit an Kollagen verantwortlich sind (Michelson, 2003). Gebundene Thrombozyten setzen dann unter anderem Thromboxan und ADP aus den Sekretgranula frei, die über die Bindung an andere Rezeptoren an der Thrombozytenoberfläche zum einen zur Selbstaktivierung führen und zum anderen weitere Thrombozyten anlocken und aktivieren (Michelson, 2003). Daraus ergibt sich ihre enorme Relevanz in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen, denn auch einer arteriellen Plaquebildung geht eine Intimaverletzung des betroffenen Gefäßes voran, wodurch Thrombozyten wesentlich mitbeteiligt sind (Jackson, 2011). Ebenso spielen Thrombozyten bei der Entstehung einer Stentthrombose nach Herzkatheterintervention eine wesentliche Rolle (Jackson, 2011).

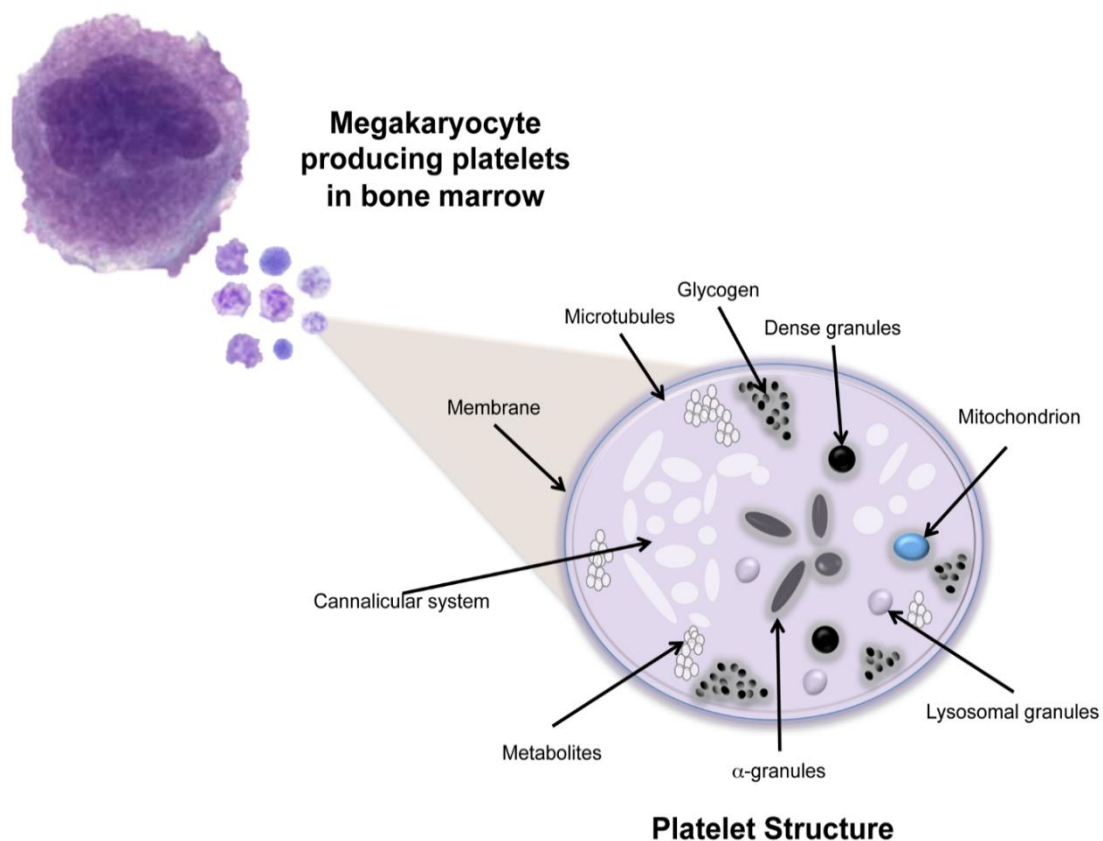


Abbildung 3: Thrombozyten, die sich aus Megakaryozyten abschnüren und deren Aufbau (schematisch)
(Juan C. Zapata 2014)

1.6.3 Thrombozyten und Inflammationsprozesse

Wirft man einen Blick auf die breite Palette der in Thrombozyten enthaltenen Stoffe, die zum einen von den Megakaryozyten produziert werden und zum anderen vom Thrombozyten von extern aufgenommen werden können, wie *vascular endothelial growth factor* (VEGF), Histamin und Serotonin, kommt man schnell zu dem Schluss, dass die Rolle, die diese Zellen in unserem Körper spielen, noch weitaus vielfältiger sein muss, als weiter oben beschrieben (Bahou, 2004) (Ripoche, 2011). So spielen sie eine wesentliche Rolle in verschiedensten Inflammationsprozessen, in dem sie mit Leukozyten und Endothelzellen durch den Austausch von Signalstoffen wechselwirken, sich dadurch gegenseitig aktivieren und damit die Inflammation wesentlich verstärken (Gawaz et al., 2005). Beispielsweise kann die Chemotaxis sowie die endotheliale Permeabilität für Leukozyten in Gefäßen thrombozytenabhängig gesteigert oder die Entzündungskomponente der Atherosklerosegenese in der Gefäßwand gefördert werden (Gawaz et al., 2005).

1.6.4 Thrombozyten in der Leber

Auch in der Leber scheinen Thrombozyten eine wichtige Rolle zu spielen. Allerdings ist es verwunderlich, dass sie zum einen wichtig für die hepatozelluläre Regeneration sind (Markiewski et al., 2006), indem sie mitosefördernde Signale an Hepatozyten abgeben, z.B. Serotonin (Lesurtel et al., 2006), und zum anderen den Inflammationsprozess verstärken, indem sie die Rekrutierung von Immunzellen ins Lebergewebe fördern (Iannacone et al., 2005). So konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass durch Plättchenhemmung die Infiltration von zytotoxischen T-Zellen, welche zum Beispiel wesentlich für die Leberschädigung bei viraler Hepatitis verantwortlich sind, ins Lebergewebe vermindert werden kann (Iannacone et al., 2005). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass sich eine duale Plättchenhemmung positiv auf das Überleben und die Auftretenswahrscheinlichkeit eines HCC bei Mäusen mit chronischer Hepatitis B auswirkt (Sitia et al., 2012).

Neueste Untersuchungen zeigen, dass die Einwanderung und Besiedelung der Leber durch Thrombozyten entscheidend von spezialisierten Makrophagen in der Leber, sogenannte Kupffer-Zellen, beeinflusst wird (Malehmir et al., 2019). Weiterhin zeigten die Autoren, dass es unter dualer Plättchenhemmung zu einer reduzierten Thrombozytenaggregation sowie zu geringeren Thrombozyten-Immunzell-Interaktionen in NAFLD-Lebern kommt (Malehmir et al., 2019). Eine Reduktion von intrahepatischen Zytokinen und Chemokinen und ein damit verbundener geringerer Verfettungsgrad und weniger Leberzellschädigungen konnten nachgewiesen werden (Malehmir et al., 2019).

Weiterhin tragen Thrombozyten zur Leberfibrosierung bei, indem sie in Bereichen von Leberläsionen fibrosefördernde Zytokine wie *transforming growth factor-beta* (TGF-beta) und *platelet derived growth factor* (PDGF), die wiederum bindegewebsbildende Zellen in der Leber anregt, ausschütten (Bataller and Brenner, 2005). Auf der anderen Seite trägt eine Thrombozytopenie ebenfalls fördernd zur Leberfibrosierung bei (Kodama et al., 2010), was paradox erscheint. Thrombozyten haben also einen zweiseitigen Effekt auf die Leber, zum einen sind sie sehr wichtig für ihre Regenerationsfähigkeit, zum anderen fördern sie verschiedenste Inflammationsprozesse und wirken damit leberdestruktiv mit ein.

1.6.5 Antithrombozytäre Therapie

Vermutet man Thrombozyten in der Pathologie einer bestimmten Erkrankung, so liegt es nahe, über den möglichen Therapieansatz der Plättchenhemmung zu sprechen. Dies kann entweder durch nur eine Substanz geschehen oder gleichzeitig durch zwei Substanzen, welche jeweils einen unterschiedlichen Ansatzpunkt haben. Ich möchte hier auf die beiden im klinischen Alltag geläufigsten Vertretergruppen zu sprechen kommen. Dies wäre zum einen Acetylsalicylsäure (ASS), welches die Cyclooxygenase (COX-1 und COX-2) irreversibel hemmt und damit die Bildung von Thromboxan verhindert (Keaney, 2015). Da Thromboxan ein Thrombozytenaktivator ist, wird die Thrombozytenaktivität im Körper damit vermindert (Keaney, 2015). Ein anderer

Ansatzpunkt ist die Blockade des ADP-Rezeptors P2Y₁₂ durch die Substanzen Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor (Keaney, 2015). Diese beiden Ansätze können auch parallel genutzt werden, wobei man dann von dualer Plättchenhemmung (DAPT) spricht.

Dass dieser Therapieansatz funktionieren kann, zeigt eine Studie, bei der Mäuse mit chronischer Hepatitis B eine duale Plättchenhemmung verabreicht bekamen, worauf hin sich sowohl das Überleben als auch die Auftretungswahrscheinlichkeit eines HCC verbessert haben (Sitia et al., 2012). Dies passt zur bereits oben genannten Studie, die als Grund für den besseren klinischen Verlauf die durch die Plättchenhemmung verminderte CD8-T-Zell-Infiltrations ins Lebergewebe nahelegt. Eine andere Studie zeigt, dass sich die DAPT im Rattenversuch ebenfalls positiv auf Aspekte der NAFLD, nämlich Steatosis, Inflammation und Fibrose, auswirkt (Fujita et al., 2008).

1.6.6 Thrombozytenfunktionsmessung

Da nicht alle Patienten gleichermaßen auf eine antithrombozytäre Therapie ansprechen, ist es sinnvoll, die Effektivität dieser zu überprüfen. Dies ist beispielsweise mit dem Thrombozytenfunktionstestgerät ‚Multiplate Analyzer‘ der Firma Roche möglich. Dazu benutzt das Gerät eine Testzelle, die mit zwei Sensordrähten ausgestattet ist und zwischen denen dann während des Gerinnungsablaufs einer Test-Probe kontinuierlich der elektrische Widerstand gemessen wird (Müller-Schunk, 2018). Kommt es zur Plättchenaggregation, führt die Verklebung der Thrombozyten zwischen den Drähten zu einer Widerstandserhöhung. Somit können das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Aggregation gemessen werden (Müller-Schunk, 2018).

Das Gerät bietet weiterhin verschiedene Tests an, wofür dann ein entsprechendes Reagenz zur Probe hinzugegeben wird. So wird beim ASP-Test Arachidonsäure, beim ADP-Test ADP und beim TRAP-Test *thrombin receptor activator peptide* (TRAP) hinzugefügt, welche über unterschiedliche Wege die Thrombozytenaggregation beschleunigen (Diapharma, 2009). Werden diese nicht entsprechend beschleunigt, lässt sich auf eine adäquate

Hemmung durch die entsprechenden antithrombozytären Substanzen Aspirin beim ASP-Test, Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor beim ADP-Test sowie GpIIb/IIIa-Antagonisten beim TRAP-Test zurückschließen (Diapharma, 2009).

1.7 Therapie der NAFLD/NASH

Die Leitlinien für das Management der NAFLD (EASL, 2016) empfehlen eine moderate Gewichtsreduktion durch Lebensstilinterventionen wie Diät und ausreichend Bewegung. Dass sich dies positiv auf Aspekte der NASH auswirkt, konnte eine Studie zeigen (Vilar-Gomez et al., 2015). Weiterhin bestehen medikamentöse Ansätze, wie die Gabe von Insulin-Sensitizer (z.B. Pioglitazon) (Sanyal et al., 2010). Diese setzen am PPAR (Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren) an und verbessern damit die Empfindlichkeit der Leberzelle auf Insulin, was mit der Leberverfettung in Zusammenhang steht (Sanyal et al., 2010). Alternativ kann antioxidativ wirksames Vitamin E gegeben werden, wofür ein positiver Effekt auf die Leber bezüglich Steatosis und Inflammation nachgewiesen wurde (Sanyal et al., 2010).

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über weitere Wirkstoffe, die potenziell zur Verfügung stehen, sich jedoch teilweise noch in den klinischen Zulassungsstudien befinden.

Tabelle 1: Übersicht möglicher pharmakologischer Wirkstoffe (Diehl and Day, 2017)

Wirkstoff	Wirkt auf Inflammation	Wirkt auf Fibrose
Vitamin E	ja	nein
Pioglitazone (PPAR-gamma-Agonist)	ja	ja
Obeticholsäure (FXR Agonist)	ja	ja
Chemokinrezeptor 2 und 5 Antagonisten	ja	ja
PPAR- α und - γ Agonisten	ja	ja
<i>Lysyl-Oxidase-like 2</i> Inhibitor	nein	ja
Galectin 3	ja	ja
<i>Stress-activated kinase 1</i> Inhibitor	ja	ja
FGF-21	ja	ja
<i>FGF-19-like</i> Agonist	ja	ja

PPAR = Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren, FXR = Farnesoid X Rezeptor, FGF = Fibroblasten-Wachstumsfaktor

Es fehlen also weiterhin spezifische, effektive medikamentöse Therapiemöglichkeiten, vor allem der fortgeschrittenen NASH.

1.8 Prognose der NAFLD/NASH

NAFLD haben prospektiven Fallstudien zufolge, im Gegensatz zu einer alkoholisch bedingten Fettlebererkrankung (Dam-Larsen et al., 2004), allgemein eine relativ gute Prognose, können aber in seltenen Fällen zu einer Zirrhose führen und die Entstehung eines HCC begünstigen (Powell et al., 1990) (Teli et al., 1995).

1.9 Ziel der Doktorarbeit

Ziel meiner Doktorarbeit ist es, gestützt auf den Aspekt der thrombozytären Mitbeteiligung in der Pathogenese der NAFL/NASH die Möglichkeit eines Therapieeffekts durch Plättchenhemmung beim Menschen zu erforschen.

Dazu haben wir sowohl retrospektive Daten analysiert als auch damit begonnen, eine prospektive Studie durchzuführen. Bei ersterem haben wir geprüft, ob eine Korrelation zwischen einer DAPT und einer Laborwertveränderung, der Leberparameter GOT und GPT, besteht. Nachdem sich tatsächlich eine signifikante Reduktion der Werte bei der DAPT nachweisen ließ und damit der Hinweis auf eine leberprotektive Wirkung der Therapie gegeben war, starteten wir eine prospektive Kohortenstudie. Hierbei wollen wir den Einfluss der antithrombozytären Therapie auf die Leber bei Patienten mit Risikofaktoren für NAFLD mittels einer speziell für die Leber geeigneten MRT-Sequenz bemessen. Dabei ist zu untersuchen, ob eine solche Therapie tatsächlich einen relevanten therapeutischen Nutzen für NAFL/NASH-Patienten im Sinne eines Progressionsstopps oder sogar eines Rückgangs der Erkrankung haben könnte.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Für die **retrospektive Datenanalyse** wurden Patienten aus der Fachabteilung Kardiologie der Universitätsklinik Tübingen mithilfe der Kliniksoftware ‚SAP‘, die im Zeitraum 2017/2018 vorstellig waren, selektiert.

Dieses Kollektiv war besonders gut geeignet, da viele der Patienten beispielsweise im Rahmen einer koronarangiografischen Intervention Thrombozytenaggregationshemmer verordnet bekamen.

Wir gingen davon aus, dass ein Effekt auf die Leber am ehesten im Rahmen einer doppelten Plättchenhemmung erkennbar sein würde, somit wurden nur Patienten mit neu angesetzter DAPT selektiert.

Weiterhin musste ein Labor mit GOT und/oder GPT zum Zeitpunkt des Therapiebeginns sowie ein weiteres Labor 6 Monate später vorhanden sein.

Patienten, die diese Kriterien erfüllten, wurden in die retrospektive Analyse eingeschlossen.

Es wurden Basisdaten der Patienten erfasst, sowie festgehalten, ob zuvor eine einfache Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) angesetzt war oder nicht. Das Patientenkollektiv umfasste **147** Patienten.

Tabelle 2: Basischarakteristika des Patientenkollektivs der retrospektiven Datenanalyse (n=147).

Alter (Mittelwert \pm SD)	68,8 (\pm 12,6)
Anzahl männliche Teilnehmer	118 (80,3%)
kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Arterielle Hypertension	106 (72,1%)
Hyperlipidaemia	68 (46,3%)
Diabetes mellitus type II	46 (31,3%)
Fettleibigkeit (BMI>30)	20 (13,6%)
Aktiv-Raucher	39 (26,5%)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Mittelwert \pm SD)	47,8 (\pm 11,2)
Medikamente	
ASS	75 (51,0%)
P2Y12 Inhibitoren	0 (0%)
Statine	65 (44,2%)

ASS = Aspirin, SD = *standard deviation*, BMI = Body-Mass-Index

Für die **prospektive Studie** wurden ausschließlich Patienten mit passenden Risikofaktoren für eine NAFLD (BMI >30 und/oder Diabetes mellitus Typ 2) ausgewählt, die außerdem zuvor noch keine Plättchenhemmung erhalten hatten und zum Einschlusszeitpunkt neu eine entweder einfache, eine duale oder keine antithrombozytäre Therapie angesetzt bekommen haben (Tabelle 3). Dafür bot sich das Patientenkollektiv der kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen an, da viele dieser Patienten aufgrund des Überschneidungsgebiets der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und NAFLD somit die Einschlusskriterien BMI > 30 oder Diabetes mellitus Typ 2 bereits erfüllen. Beispielsweise wurden Patienten mit entsprechendem Risikoprofil und der Indikation zur Herzkatheteruntersuchung mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit und bei nicht vorbestehender Medikation mit ASS in die

Studie aufgenommen. Abhängig vom Herzkatheterbefund erhielten diese Patienten entweder keine weitere Therapie, eine Monotherapie mit ASS oder im Falle einer erfolgten Stentimplantation eine DAPT (Abbildung 4).



Abbildung 4: Studiendiagramm (prospektives Kollektiv)

ASS = Aspirin

Tabelle 3: Kriterien für das Patientenkollektiv der prospektiven klinischen Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • 18-80 Jahre • BMI > 30 und/oder Diabetes mellitus Typ 2 • Bisher keine antithrombozytäre Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Lebererkrankung anderer Genese oder relevanter Alkoholkonsum in der Anamnese • Schwangerschaft

BMI = Body-Mass-Index

Die Patienten der prospektiven Studie wurden in zwei Gruppen eingeteilt und die MRT-Ergebnisse verglichen.

Tabelle 4: Gruppeneinteilung der prospektiven Studie

Gruppe 1	Gruppe 2
Keine Therapie	ASS Monotherapie oder DAPT

ASS = Aspirin, DAPT = *dual antiplatelet therapy*

Insgesamt wurden **24** Patienten in die Auswertung genommen.

Ursprünglich wurden 30 Patienten untersucht, von denen allerdings ein Patient eine akute Lebererkrankung entwickelte, bei einem weiteren Leberschädigungen am ehesten durch Methotrexateinnahme entstanden waren und bei einem anderen eine Zystenleber vorlag.

Bei den verbliebenen drei Patienten konnten die MRT-Untersuchungen nicht richtig durchgeführt werden bzw. mussten abgebrochen werden

Tabelle 5 zeigt die Basischarakteristika des prospektiven Patientenkollektivs.

Tabelle 5: Basischarakteristika des prospektiven Patientenkollektivs (n=24).

	Keine Antiaggregation (n=11)	Antiaggregation (n=13)	<i>p - Wert</i>
Alter (Mittelwert ± SD)	59,5 (±11,2)	55,7 (±9,8)	0,388
Anzahl Männer	7 (63,6%)	12 (92,3%)	0,085
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertension	7 (63,6%)	10 (76,9%)	0,476
Hyperlipidemie	5 (45,5%)	9 (69,2%)	0,239
Diabetes mellitus type 2	3 (27,3%)	2 (15,4%)	0,475
Aktiv-Raucher	1 (9,1%)	5 (38,5%)	0,098
BMI > 30	8 (72,7%)	13 (100%)	0,044
Medikation bei Aufnahme			
ASS	0 (0%)	0 (0%)	-
P2Y12 Inhibitoren	0 (0%)	0 (0%)	-
Statine	3 (27,3%)	11 (84,6%)	0,008
Funktionelle Parameter			

Linksventrikuläre Auswurfraction (%) (Mittelwert ± SD)	58,2 (±6,0)	58,1 (±6,0)	0,966
Laborparameter			
GOT (u/l) (Mittelwert ± SD)	25 (±9)	27 (±13)	0,761
GPT (u/l) (Mittelwert ± SD)	36 (±9)	32 (±13)	0,636
GGT (u/l) (Mittelwert ± SD)	79 (±125)	41 (±22)	0,289
Gesamtcholesterin (mg/dl) (Mittelwert ± SD)	178 (±44)	173 (±33)	0,793
LDL (mg/dl) (Mittelwert ± SD)	114 (±36)	111 (±33)	0,859
HDL (mg/dl) (Mittelwert ± SD)	49 (±15)	39 (11)	0,170
Triglyceride (mg/dl) (Mittelwert ± SD)	158 (±67)	254 (±254)	0,292
Thrombozyten-Anzahl (*1000/μl) (Mittelwert ± SD)	212 (±48)	232 (±82)	0,478
Michigan Alcohol Screening Test (MAST) (Mittelwert ± SD)	0,6 (±0,9)	1,8 (±3,9)	0,324

SD = *standard deviation*, BMI = Body-Mass-Index, ASS = Aspirin, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase

2.2 Datenerhebung

Die Daten für die **retrospektive** Analyse wurden im SAP-Programm der Medizinischen Klinik Tübingen aus Daten im Zeitraum 2017/18 erhoben. Dazu wurden die Informationen den Arztbriefen sowie den gespeicherten Labordaten entnommen. Alle in die retrospektive Studie inkludierten Patienten mussten zuvor eine Einverständniserklärung zur Datenerhebung sowie Analyse (Tuebingen Platelet Investigative Consortium – TuePIC-Aufklärung) unterschrieben haben. Das positive Votum der Ethikkommission (Prüfnummer: 270/2011BO1) war zuvor erfolgt und lag vor.

Passende Patienten für die **prospektive** Kohortenstudie wurden aus dem aktuellen Patientenkollektiv der Stationen sowie der Tagesklinik der Kardiologie und CPU selektiert, aufgeklärt und anschließend in die Studie aufgenommen.

Vor der Aufnahme in die Studie wurden die Patienten schriftlich und mündlich über die Methoden und durchgeführten Untersuchungen aufgeklärt und mussten die Einverständniserklärung unterschreiben. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikum Tübingen geprüft und autorisiert (Prüfnummer: 587/2016BO2). Sie entspricht den Grundsätzen und Richtlinien der Deklaration von Helsinki sowie der guten wissenschaftlichen Arbeit (EU-Commission, 1997).

Die Patientendaten, die Gruppeneinteilung sowie die vorhandenen Risikofaktoren wurden in einer Exceltabelle notiert. Mit den Patienten habe ich einen zeitnahen Termin (< 4 Wochen nach Studieneinschluss) sowie einen zweiten Termin nach ca. 6 Monaten vereinbart. Zu beiden Terminen erfolgte jeweils ein Leber-MRT und eine Oberbauchsonografie und es wurde Blut zur Messung von Standardlaborparametern (z.B. Leberwerte) und Plättchenfunktion abgenommen.

In den Ergebnisteil meiner Doktorarbeit gingen die Daten der retrospektiven Studie sowie die MRT-Daten und einige Labordaten der prospektiven Studie ein.

Die in dieser Doktorarbeit verwendeten Labordaten (z.B. GOT, GPT, Gesamtcholesterin, LDH, HDL, Triglyceride) wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen erhoben. Dazu wurde das Gerät ‚Advia XPT Chemistry‘ der Firma Siemens verwendet, welches die Parameter mithilfe einer kinetisch-enzymatischen Messmethode bestimmt.

Die Effektivität der Thrombozytenhemmung durch Aspirin und P2Y₁₂-Hemmern (z.B. Clopidogrel) wurde mithilfe des Gerätes ‚Multiplate Analyzer‘ der Firma Roche überprüft. Die Messung erfolgte aus frisch abgenommenem Vollblut (nicht länger als eine Stunde nach Blutentnahme) im Hirudin-Röhrchen (siehe Kapitel 1.6.6).

Die MRT-Aufnahmen wurden von der radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen (Crona-Klinik) durchgeführt und ausgewertet. Dazu verwendete man ein 3T MRI (Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen) Gerät, womit mithilfe der Multi-Echo Dixon Sequenz (LiverLab Siemens Healthcare, Erlangen) die Lebervolumina sowie der jeweilige Fettgehalt bestimmt werden konnten.

2.3 Statistische Methoden

Für die Auswertung der erhobenen Daten kam das Statistikprogramm ‚SPSS Statistics 25‘ der Firma IBM zur Anwendung. Es wurden zunächst Boxplot-Diagramme angefertigt, die die jeweiligen Werteverteilungen angeben. Anschließend wurde mithilfe statistischer Tests auf Wertunterschiedlichkeit geprüft. Dazu war der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich unabhängiger Stichproben bei nicht normalverteilten Daten aufgrund der geringen Fallzahl am besten geeignet. Das Signifikanzniveau wurde wie üblich auf $p = 0,05$ festgesetzt. Für Werte $p < 0,05$ kann davon ausgegangen werden, dass Wertunterschiede nicht zufällig entstanden sind.

3 Ergebnisse

3.1 Retrospektive Analyse

Zunächst wurde bei einer Subgruppe des Gesamtkollektivs (n=30) stichprobenhaft die Effektivität der DAPT mit Hilfe des ‚Multiplate Analyzers‘ überprüft (Roche, 2006).

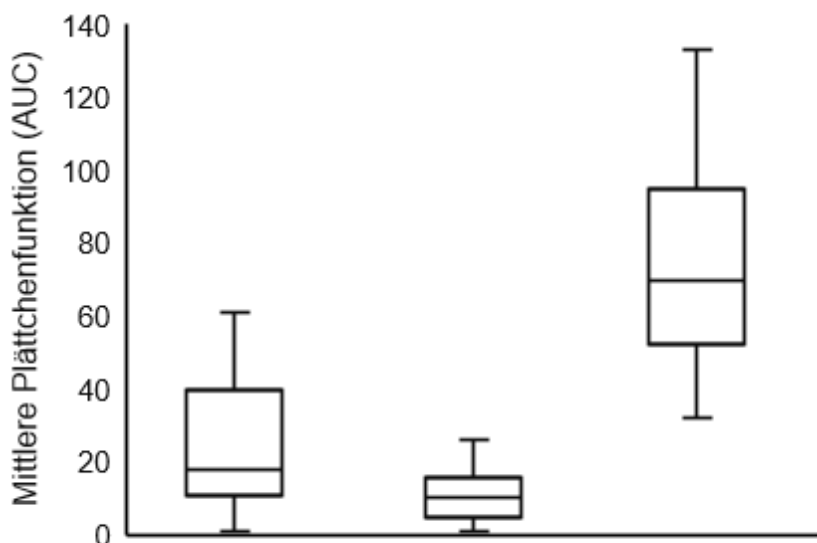


Abbildung 5: Mittlere Plättchenfunktion (AUC) (Median, 25./75. Perzentile) zeigt die Effektivität der dualen antithrombozytären Therapie mit P2Y12-Hemmern (ADP) und Aspirin (ASP). n = 30.

AUC < 40 gilt als adäquat gehemmt. TRAP-Test dient als Kontrolle. (Roche, 2006)

AUC = area under the curve

Beim ASP-Test liegen alle Werte, beim ADP-Test 75% der gemessenen Werte unter dem für eine ausreichende Plättchenhemmung sprechenden AUC-Wert von 40. Die Fehlerquote kann hierbei auf eine nicht regelmäßige Einnahme des Medikaments oder auf ein unzureichendes Ansprechen auf den Wirkstoff zurückzuführen sein. Der TRAP-Test dient als Kontrolle, hier liegt mangels GpIIb/IIIa-Antagonisten der AUC-Wert im Mittel deutlich über 40.

Abbildung 5 spricht somit für eine größtenteils zureichend wirksame antithrombozytäre Therapie.

Weiterhin wurden die Leberwerte GOT und GPT zu den beiden Zeitpunkten verglichen.

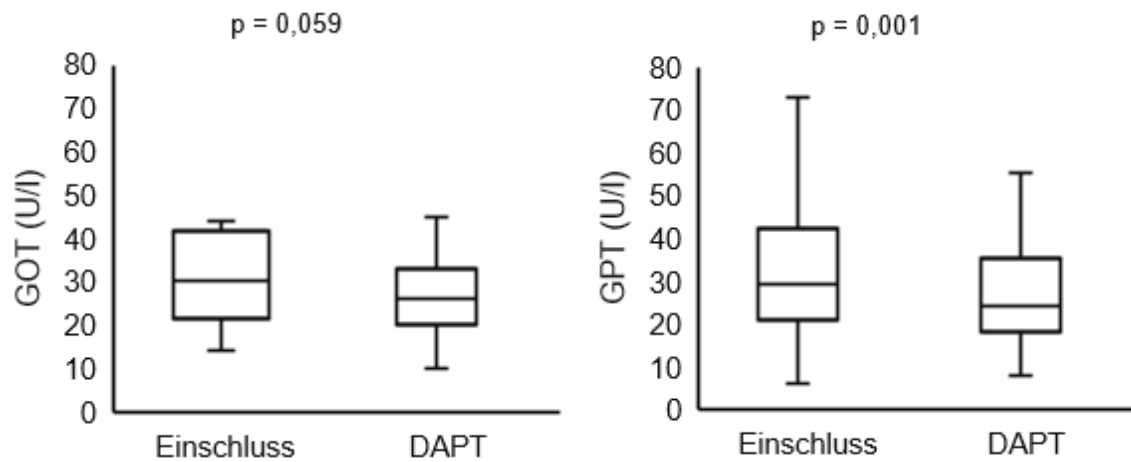


Abbildung 6: GOT, GPT (Median, 25./75. Perzentile) vor und nach 6-monatiger dualer antithrombozytärer Therapie (DAPT).

Für GOT: n = 65, GPT: n = 143.

GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Tabelle 6: GOT, GPT (Median, 25./75. Perzentile) zu Beginn und nach 6 Monaten dualer antithrombozytärer Therapie. (GOT: n = 65, GPT: n = 143)

Normwerte (in U/l): GOT <50, GPT <50, GGT = 4-71

<i>Laborwerte (U/l)</i>	<i>Einschluss</i>	<i>nach 6 Monaten</i>	<i>p-Wert</i>
GOT (Median, 25./75. Perzentile)	28 (20/35)	26 (20/33)	0,059
GPT (Median, 25./75. Perzentile)	26 (20/38)	24 (18/35)	0,001

GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Aus Abbildung 6 und Tabelle 6 geht hervor, dass die GPT mit $p=0,001$ nach 6-monatiger DAPT von im Mittel 26 auf 24 U/l zwar gering, aber signifikant gesunken ist. Für die GOT ergibt sich mit $p=0,059$ eine fast signifikante Wertreduktion von 28 auf 26 U/l, allerdings lag die GOT bei weniger Patienten ($n=65$, Vergleich: für GPT waren es $n=143$) vor. Jedoch muss betont werden, dass bei den meisten Patienten weder GOT noch GPT signifikant über dem Grenzwert erhöht war.

Im Weiteren ist der Verlauf der Blutfettwerte dargestellt:

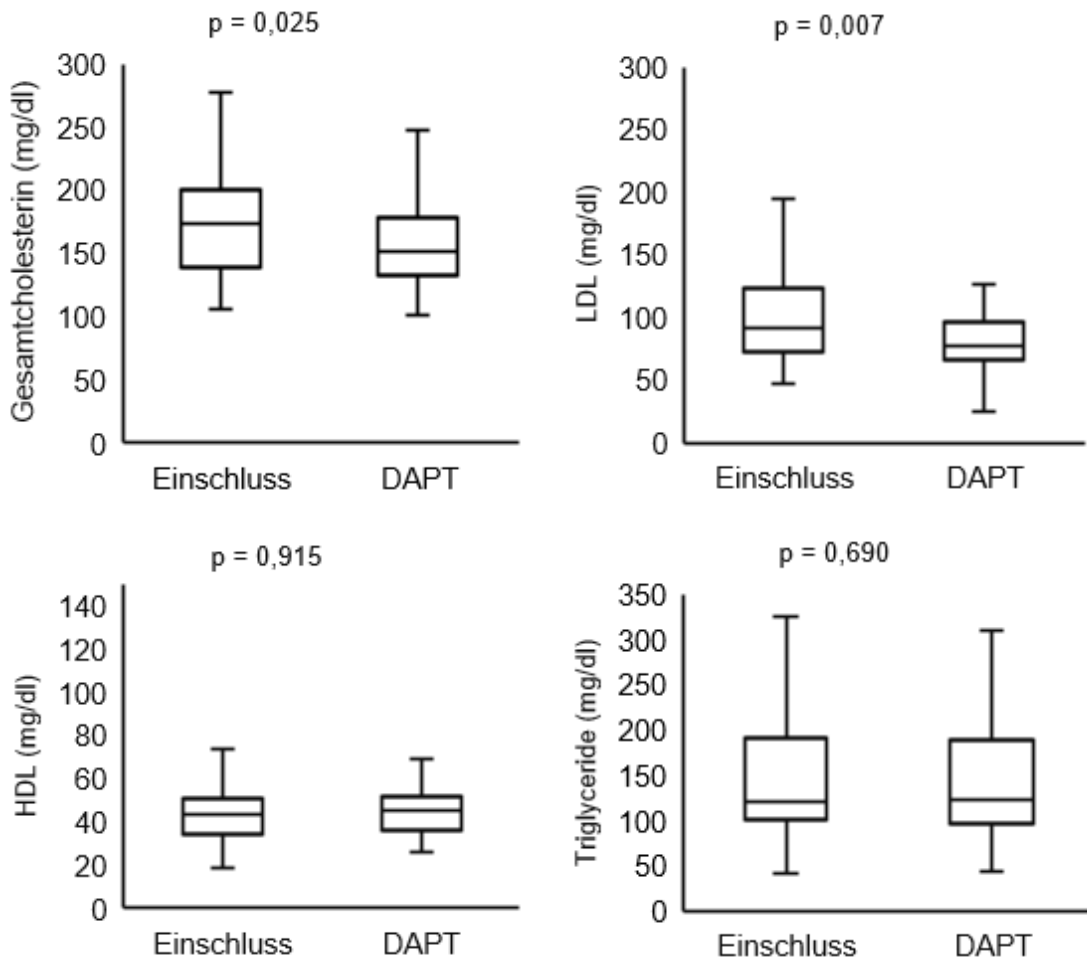


Abbildung 7: Verlauf der Blutfettwerte (Median, 25./75. Perzentile) Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceride zu Beginn der DAPT und 6 Monate später.

Für Gesamtcholesterin: n = 85, LDL: n = 84, HDL: n=84, Triglyceride: n=86.

LDL = *low-density-lipoprotein*, HDL = *high-density-lipoprotein*

Tabelle 7: Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceride (Median, 25./75. Perzentile) zu Beginn und nach 6 Monaten dualer antithrombozytärer Therapie. (Gesamtcholesterin: n = 85, LDL: n = 84, HDL: n=84, Triglyceride: n=86)

Normwerte (in mg/dl): Gesamtcholesterin < 200, LDL < 160, HDL > 40, Triglyceride < 150

<i>Laborwerte (mg/dl)</i>	<i>Basis</i>	<i>nach 6 Monaten</i>	<i>p-Wert</i>
Gesamtcholesterin (Median, 25./75. Perzentile)	160 (135/190)	152 (133/179)	0,025
LDL (Median, 25./75. Perzentile)	84 (67/130)	77 (65/97)	0,007
HDL (Median, 25./75. Perzentile)	44 (35/51)	45 (36/52)	0,915
Triglyceride (Median, 25./75. Perzentile)	122 (100/188)	123 (95/188)	0,690

LDL = *low-density-lipoprotein*, HDL = *high-density-lipoprotein*

Aus Abbildung 7 sowie Tabelle 7 geht eine signifikante, geringe Reduktion des Gesamtcholesterins von 160 auf 152 mg/dl ($p=0,025$) und des LDLs von 84 auf 77 mg/dl ($p=0,007$) hervor.

3.2 Prospektive Analyse

Zur weiteren Überprüfung der Hypothese, dass antithrombozytäre Medikation den Verlauf einer Steatosis hepatis positiv beeinflussen könnte, haben wir insgesamt 24 Patienten ausgewertet.

Abbildung 8 und 9 sowie Tabelle 8 zeigen den Verlauf von Lebervolumen und Leberfett im Zeitraum von 6 Monaten bei stattgefundener Antiaggregation mit Monotherapie oder dualer Therapie versus keiner stattgefundenen Therapie.

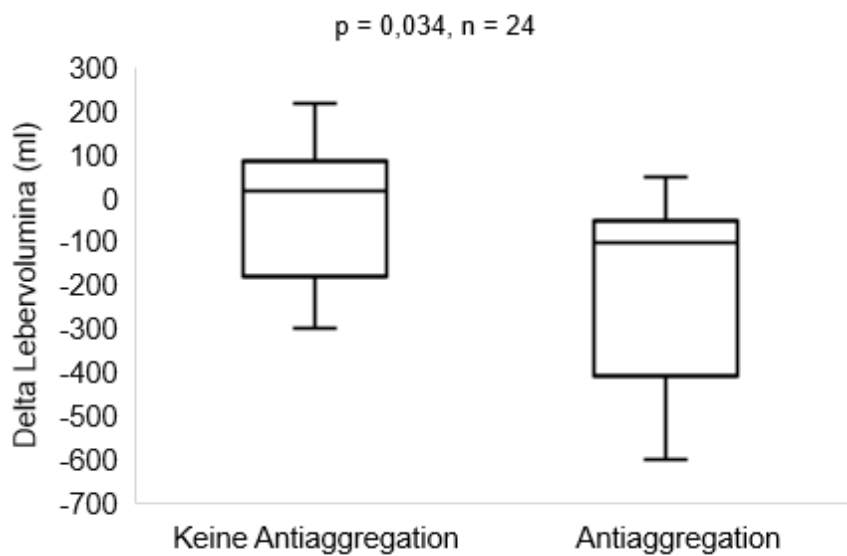


Abbildung 8: Lebervolumendifferenz (Median, 25./75. Perzentile) zum Einschlusszeitpunkt (1. MRT) und nach 6 Monaten (2. MRT) einmal bei keiner stattgefundenen Antiaggregation im Vergleich mit stattgefundener Antiaggregation.

keine Antiaggregation: n=11, Antiaggregation: n=13.

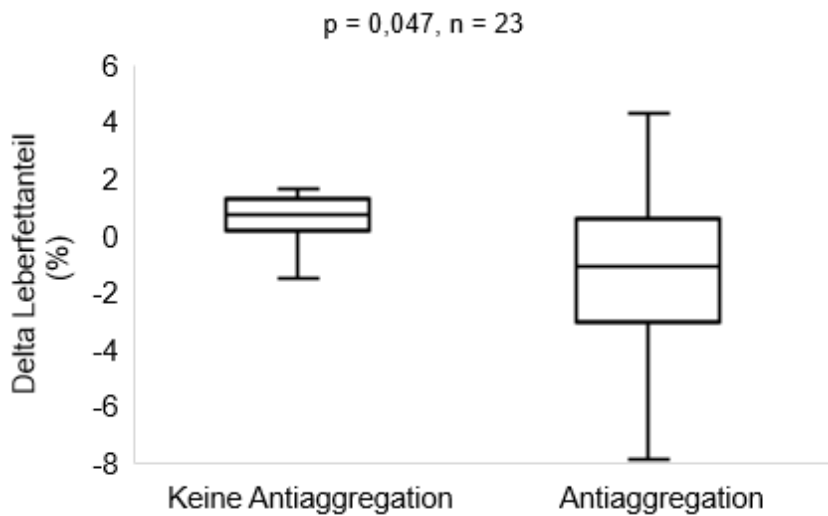


Abbildung 9: Leberfettanteilsdifferenz (Median, 25./75. Perzentile) zum Einschusszeitpunkt (1. MRT) und nach 6 Monaten (2. MRT) einmal bei keiner stattgefundenen Antiaggregation im Vergleich mit stattgefunderer Antiaggregation.

keine Antiaggregation: n=10, Antiaggregation: n=13.

Tabelle 8: Lebervolumen- und Fettanteilsdifferenz (Median, 25./75. Perzentile) zum Einschusszeitpunkt (1. MRT) und nach 6 Monaten (2. MRT) innerhalb der Gruppen. (keine Antiaggregation: n=10 bzw 11, Antiaggregation: n=13)

	Keine Antiaggregation	Antiaggregation	p-Wert
Delta Lebervolumen (Median, 25./75. Perzentile) in ml	15 (-182/ 81)	-105 (-408/ -51)	0,034
Delta Leberfettanteil (Median, 25./75. Perzentile) in %	0,70 (0,125/ 1,300)	-1,10 (-3,05/ 0,55)	0,047

Dazu wurde jeweils die Differenzen (Delta x) aus den Lebervolumina bzw. Leberfett gebildet, also der Wert zum Zeitpunkt des 1. MRTs vom Wert zum Zeitpunkt des 2. MRTs subtrahiert. Diese wurden dann statistisch zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Zum Zeitpunkt des ersten MRTs betrug der Median sowie 25./75. Perzentile des Lebervolumens der 24 Patienten 1866 ml (1550 ml, 2355 ml), der Fettanteil der 23 Patienten 9,4 % (4,7 %, 12,4 %).

Unter antithrombozytärer Therapie kam es zu einer signifikanten Reduktion des Lebervolumens ($p=0,034$) sowie des Leberfettanteils ($p=0,047$) verglichen zur Gruppe ohne Therapie.

Die Volumenabnahme beträgt dabei im Mittel (Median) -105 ml, während sie innerhalb der nicht behandelten Gruppe 15 ml beträgt. Die Reduktion des Leberfetts beträgt dagegen in der Therapiegruppe -1,1 % versus 0,7 % bei nicht stattgefundener antithrombozytärer Therapie. Aufgrund der Subtraktionsreihenfolge (erster Wert wird vom zweiten Wert subtrahiert) entspricht ein negativer Wert dementsprechend einer Abnahme des Volumens bzw. des Leberfettanteils.

Weiterhin haben wir die Blutfettwerte innerhalb unseres Patientenkollektivs verglichen.

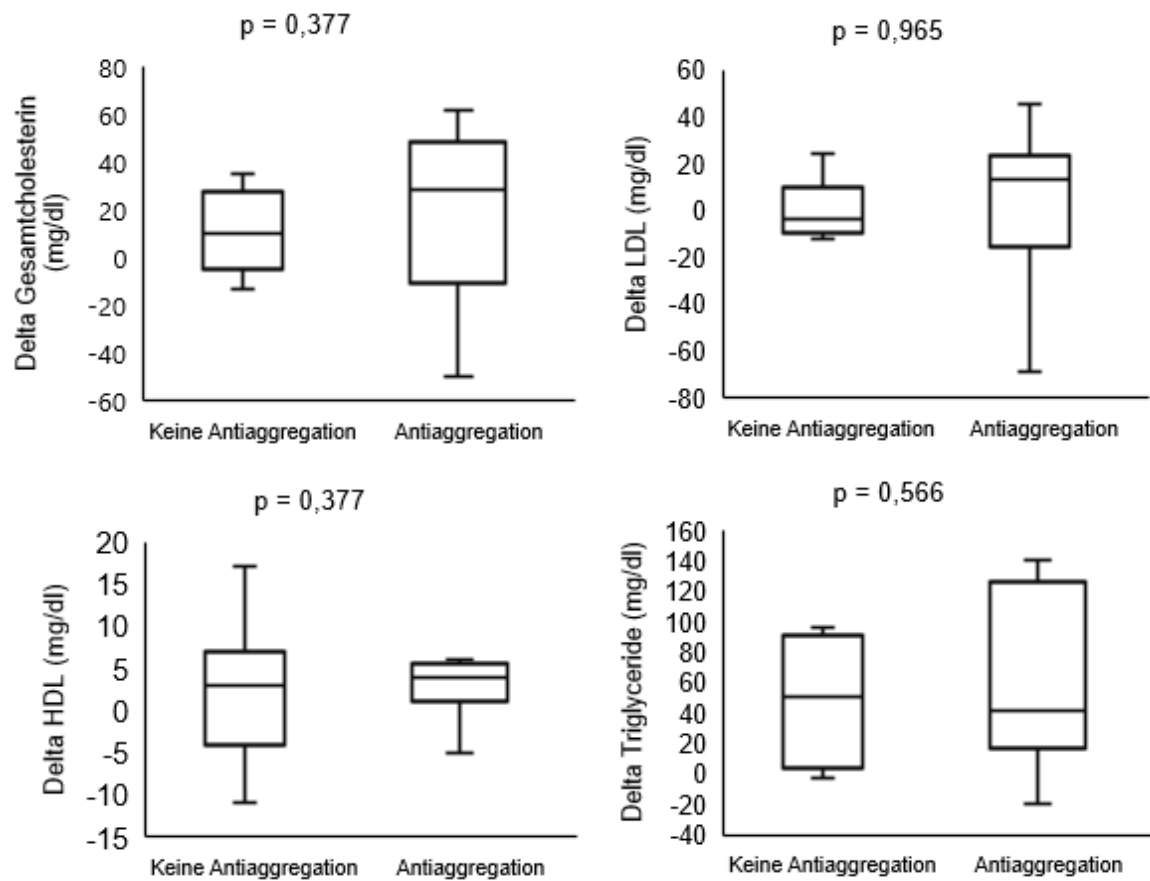


Abbildung 10: Blutfettwertdifferenzen (Median, 25./75. Perzentile) Gesamt-Cholesterin, HDL, LDL und Triglyceride zum Zeitpunkt des 1. MRTs und 6 Monate später (2. MRT) einmal bei keiner stattgefundenen antithrombozytärer Therapie im Vergleich mit stattgefundenener Antiaggregation.

keine Antiaggregation: n=11, Antiaggregation: n=13.

LDL = *low-density-lipoprotein*, HDL = *high-density-lipoprotein*

Tabelle 9: Blutfettwertsdifferenzen (Median, 25./75. Perzentile) zum Einschlusszeitpunkt (1.MRT) und 6 Monate später (2.MRT). (keine Antiaggregation: n=11, Antiaggregation: n=13)

Normwerte (in mg/dl): Gesamtcholesterin < 200, LDL < 160, HDL > 40, Triglyceride < 150

Laborwerte (mg/dl)	Keine Antiaggregation	Antiaggregation	p-Wert
Delta Gesamtcholesterin (Median, 25./75. Perzentile)	10 (-5 /28)	28 (-11 /48)	0,377
Delta LDL (Median, 25./75. Perzentile)	-4 (-10/10)	13 (-16 /24)	0,377
Delta HDL (Median, 25./75. Perzentile)	3 (-4 /7)	4 (1 /6)	0,965
Delta Triglyceride (Median, 25./75. Perzentile)	51 (4 /92)	42 (18 /127)	0,566

LDL = *low-density-lipoprotein*, HDL = *high-density-lipoprotein*

Es wurden die Blutfettwerte Gesamtcholesterin, LDL, HDL sowie Triglyceride zum Zeitpunkt des 1. MRTs als auch zum Zeitpunkt des 2. MRTs gemessen und erstes von zweitem subtrahiert (Abbildung 10 + Tabelle 9). Insgesamt zeigen sich innerhalb beider Gruppen fast ausschließlich positive Mediane und damit ein leichter Anstieg der Leberfettwerte innerhalb der 6 Monate. In der Gruppe mit stattgehabter antithrombozytärer Therapie ist der Anstieg tendenziell ausgeprägter. Allerdings zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen.

Interessant ist noch zu betrachten, welchen Einfluss das Vorhandensein einer Statintherapie auf den Rückgang des Leberfettanteils hatte.

Dabei haben wir nicht differenziert, ob das Statin zum Einschlusszeitpunkt in die Studie neu angesetzt wurde oder bereits in der Medikation des Patienten vorhanden war.

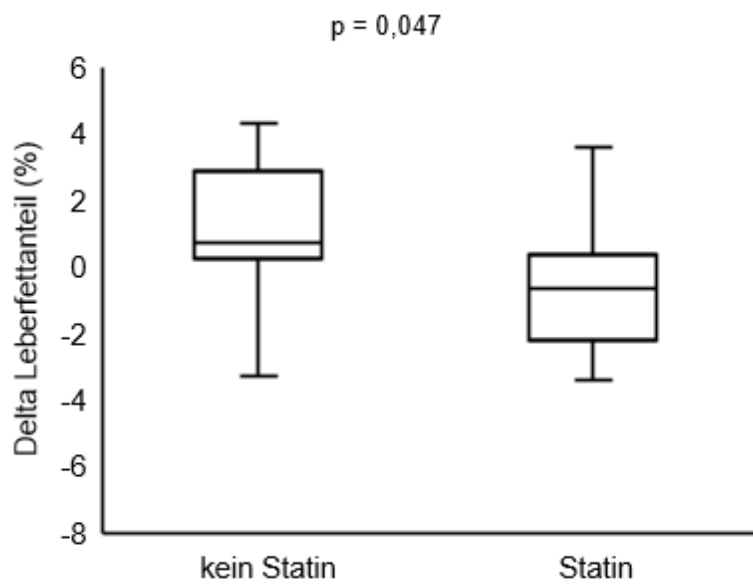


Abbildung 11: Leberfettanteilsdifferenz (Median, 25./75. Perzentile) mit und ohne Statintherapie zum Einschusszeitpunkt (1. MRT) und 6 Monate später (2. MRT).

mit Statin: n=16, ohne Statin: n=8.

Tabelle 10: Leberfettanteilsdifferenz (Median, 25./75. Perzentile) mit und ohne Statintherapie zum einschusszeitpunkt (1. MRT) und 6 Monate später (2. MRT). (Mit Statin: n=16, ohne Statin: n=8)

	Keine Statintherapie	Statintherapie	p-Wert
Delta Leberfettanteil	0,7	-0,65	0,047
(Median, 25./75. Perzentile)	(0,2 /2,9)	(-2,2/0,4)	
in %			

Abbildung 11 und Tabelle 10 zeigen einen signifikant ($p=0,047$) größeren Leberfetrückgang von 0,65 % innerhalb der Statingruppe im Vergleich zur Gruppe, die kein Statin eingenommen hatte (Leberfettzunahme um 0,7 %).

In Abbildung 12 sowie Tabelle 11 sind Gesamtcholesterin und LDL zum Zeitpunkt des zweiten MRTs dargestellt.

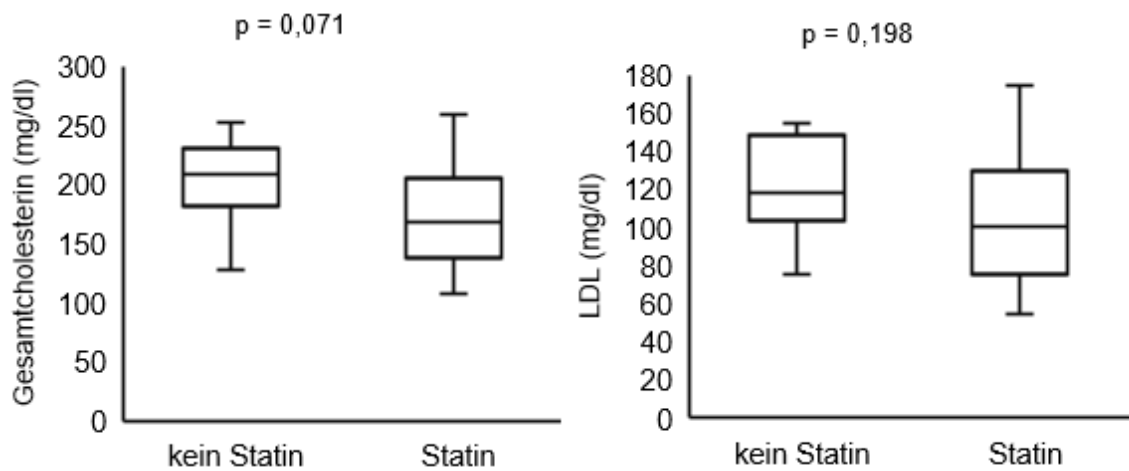


Abbildung 12: Gesamtcholesterin und LDL (Median, 25./75. Perzentile) zum Zeitpunkt des 2. MRTs mit und ohne Statin.

mit Statin: $n=16$, ohne Statin: $n=8$.

LDL = *low-density-lipoprotein*

Tabelle 11: Gesamtcholesterin und LDL (Median, 25./75. Perzentile) zum Zeitpunkt des 2. MRTs bei Statintherapie und ohne. (mit Statin: n=16, ohne Statin: n=8)

Normwerte (in mg/dl): Gesamtcholesterin < 200, LDL < 160

<i>Laborwerte (mg/dl)</i>	Keine Statintherapie	Statintherapie	<i>p-Wert</i>
Gesamtcholesterin (Median, 25./75. Perzentile)	209 (181/231)	168 (137/205)	0,071
LDL (Median, 25./75. Perzentile)	119 (104/148)	100 (75/129)	0,198

LDL = *low-density-lipoprotein*

Es zeigen sich tendenziell niedrigere Werte für das Gesamtcholesterin und LDL für Patienten mit Statin im Vergleich zu den Patienten ohne Statin zum Zeitpunkt des zweiten MRTs. Allerdings sind diese Unterschiede aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikant.

4 Diskussion

Mit der Frage nach der Wirksamkeit von antithrombozytär wirkenden Medikamenten auf den Verlauf der NAFLD haben wir sowohl retrospektive als auch prospektive, von uns neu erhobene Daten, ausgewertet.

In dieser Arbeit wurden 147 Patienten retrospektiv analysiert und evaluiert. Weiterhin wurden die Ergebnisse der anschließend durchgeführten prospektiven Pilotstudie dargestellt, welche außerdem im April 2019 in einem Artikel des ‚Nature Medicine‘ publiziert wurden (Malehmir et al., 2019).

Unsere Studien konnten folgende Ergebnisse liefern:

Zum einen zeigte die retrospektive Datenanalyse eine signifikante Reduktion der Leberenzyme GOT und GPT unter DAPT verglichen zur Kontrollgruppe, wobei sich alle Werte überwiegend im Normwertbereich befanden. Somit kann uns dies nur einen Hinweis auf einen möglichen leberprotektiven Effekt geben.

Weiterhin sind das LDL sowie das Gesamtcholesterin innerhalb des retrospektiv analysierten Kollektivs signifikant gefallen. Dies passt zu unserem Patientenkollektiv, das aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen zu diätetischen Lebensstilumstellungen angestoßen wird und außerdem häufig ein Statin neu verordnet bekommt. Somit könnte der Rückgang der GOT bzw. GPT auch mit dem Rückgang der Blutfettwerte im Zusammenhang stehen und wäre damit eher auf die Lebensstilintervention beziehungsweise auf ein Statin als auf die DAPT zurückzuführen.

Neueste Untersuchungen haben zum einen erhöhte Zahlen aktivierter Thrombozyten und damit verbundene größere Zytokin- und Chemokinausschüttungen in NAFLD/NASH-Lebern von Mäusen nachgewiesen. Zum anderen haben sie einen signifikanten Rückgang dieser unter antithrombozytärer Therapie zeigen können (Malehmir et al., 2019). Solche pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Thrombozyten und Inflammationsprozessen in der Leber konnten auch schon ältere Studien nachweisen. So konnte ein direkter Zusammenhang von Thrombozyten und

zytotoxischer T-Zellinfiltration in Hepatitis B Lebern bei Mäusen nachgewiesen werden (Iannacone et al., 2005).

Neben diesen Grundlagenforschungen haben unsere retrospektiv gewonnenen Ergebnisse zur Hypothesengenerierung beigetragen, nämlich dass der klinische Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern einen therapeutischen Effekt für die NAFLD haben könnte.

Die anschließend durchgeführte prospektive Fallstudie ist aufgrund der geringen Fallzahl als **Pilotstudie** anzusehen und zeigte folgende Ergebnisse:

Bereits bei einer Fallzahl von $n = 24$ lässt sich mittels MRT sowohl eine signifikante Reduktion des Leberfettanteils als auch des Lebervolumens bei antithrombozytärer Therapie gegenüber keiner antithrombozytären Therapie nachweisen. Diese Parameter zeigen nur den Grad der Steatose an, jedoch kann bezüglich NASH-Kriterien wie Inflammation und Fibrosierung mittels der von uns durchgeführten MRT-Sequenz keine Aussage getroffen werden.

Weiterhin stellten wir bei den Verläufen der Blutfettwerte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fest. Damit haben etwaige unterschiedliche Blutfettwertveränderungen den Rückgang des Lebervolumens sowie Leberfetts eher nicht beeinflusst.

Zuletzt zeigte sich, dass Patienten mit einer Statintherapie eine signifikant stärkere Leberfettreduktion erfahren haben als Patienten ohne Statin. Zwar war das LDL und Gesamtcholesterin bei den Patienten mit Statin nicht signifikant niedriger als bei Patienten ohne Statin, jedoch war ein Trend zu niedrigeren Werten in der Statingruppe erkennbar. Die Statintherapie hätte somit sekundär über die Blutfettwertssenkung einen positiven Effekt auf die Leber haben können. Allerdings sind auch andere Wechselwirkungen des Statins mit der Leber prinzipiell nicht auszuschließen. Sehr interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine Studie, in der gezeigt wurde, dass Statine ihre kardiovaskuloprotektive Wirkung nicht nur über die Cholesterin-Senkung, sondern auch über verschiedene antiinflammatorische Pathomechanismen entfalten (Jain and Ridker, 2005). Diese könnten sich auch positiv auf die Leber

auswirken. Jedoch konnte laut eines Reviews histologisch kein stichhaltiger Nachweis für einen leberprotektiven Effekt gezeigt werden (Sigler, 2018).

Die Ergebnisse in einem kürzlich veröffentlichten Artikel zur Beeinflussung von pathophysiologischen Aspekten der NASH unter antithrombozytärer Therapie zeigen eine signifikant geringere Thrombozyteneinwanderung und -aktivierung in die Leber und die damit verbundene verminderte Ausschüttung von Chemokinen und Zytokinen bei mit ASS + Clopidogrel behandelten Mäusen. Es konnte außerdem eine deutlich verminderte Neigung zur NASH-Ausbildung und damit assoziiertem HCC nachgewiesen werden (Malehmir et al., 2019).

Angesichts der signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Fettanteils- und Volumenreduktion (trotz niedriger Fallzahl von n=24) bei antithrombozytärer Therapie sowie der zahlreichen pathophysiologischen Hinweise schlussfolgern wir, dass es möglich sein könnte, dass diese Medikamente einen direkten therapeutischen Effekt auf Aspekte der NAFLD beim Menschen haben. Um dies haltbarer zu zeigen, ist eine deutlich größere Gruppe von Patienten notwendig, um beispielsweise auch Unterschiede zwischen einfacher und DAPT zeigen zu können. Eine solche Unterscheidung wäre wichtig, um den möglichen Mehreffekt eines zweiten antithrombozytären Medikaments gegen das erhöhte Komplikationsrisiko (wie z.B. Blutungen) abzuwägen.

Weiterhin ist es nötig neben Lebervolumen und -verfettung auch Inflammation und Fibrose zu bemessen, um eine Aussage über die Entwicklung der NASH machen zu können. Dazu wird für zukünftige Patienten ein Gerät für Elastografie (Herstellerbezeichnung: Fibroscan®) zur Verfügung stehen, außerdem müssen im MRT Fibroseparameter bestimmt werden.

Bislang sind die wirksamsten Medikamente zur Behandlung der NAFLD/NASH Pioglitazon und Vitamin E (Sanyal et al., 2010). Neben der Plättchenhemmung als möglichen neuen Therapieansatz scheint ein weiteres Target, Antikörper gegen GPIIb/IIIa auf der Thrombozytenoberfläche, laut der neuen Studie vielversprechend (Malehmir et al., 2019).

Die Bedeutung der Thrombozyten in der Pathogenese der NAFLD/NASH und damit ihre Rolle als Therapietarget rückt also immer weiter in den Fokus der Forschung. Allerdings müssen zukünftig weitere Studien am Menschen mit ausreichender Patientenzahl und geeigneten Messmethoden durchgeführt werden, um herauszufinden, welche der genannten Substanzen sich klinisch etablieren könnten.

5 Zusammenfassung

Die NAFLD stellt die häufigste chronische Lebererkrankung in Industrienationen dar (Loomba and Sanyal, 2013). Neben diätetischen Therapiemaßnahmen sind medikamentöse Therapieoptionen dringend erforderlich.

Die Arbeit beschäftigt sich hierbei mit dem möglichen Einfluss einer antithrombozytären Therapie auf den klinischen Verlauf der Steatosis hepatis.

Die **retrospektive Datenanalyse** von 147 Patienten der Medizinischen Klinik Tübingen zeigte zunächst eine signifikante Reduktion der GOT und GPT unter DAPT. Weiterhin wurden in unserer **prospektiven Studie** bei 24 Patienten das Lebervolumen sowie der Leberfettanteil im MRT zu zwei Zeitpunkten im Abstand von 6 Monaten gemessen. Dabei wurden 13 Patienten nach dem 1. MRT antithrombozytär behandelt, die anderen 11 Patienten bekamen keine antithrombozytäre Medikation. Bei den antithrombozytär behandelten Patienten konnten wir dabei eine signifikante Abnahme des Lebervolumens sowie des Leberfettanteils nachweisen.

Unsere Ergebnisse legen also eine Wirksamkeit der antithrombozytären Therapie im Hinblick auf die Aspekte der Steatosis hepatis beim Menschen nahe. Ob sie auch bei der NASH wirksam ist, kann aus unseren Ergebnissen nicht geschlossen werden. Jedoch konnte hierzu eine neue Studie Ergebnisse liefern, die zeigte, dass eine antithrombozytäre Therapie im Mausversuch zu einer zu weniger Thrombozyteninfiltration und –aktivierung und damit verbundener Inflammation in der Leber führt, und zum anderen sich positiv auf einige Aspekte der NASH auswirkt (Malehmir et al., 2019). Dies gilt es nun auch am Menschen nachzuweisen. Hierfür soll unsere Studie unter Zunahme weiterer Messmethoden fortgeführt werden, um den Grad der NASH unserer Patienten bestimmen zu können. Um auch zwischen Effekten einer einfachen Plättchenhemmung und einer DAPT unterscheiden zu können, ist ein deutlich größeres Patientenkollektiv notwendig.

6 Literaturverzeichnis

- 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. 2007. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 45, 846-54.
- BAHOU, F., W. & V GNATENKO, D. 2004. Platelet Transcriptome: The Application of Microarray Analysis to Platelets. *Semin Thromb Hemost* 30(4), 473-84.
- BATALLER, R. & BRENNER, D. A. 2005. Liver fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 115, 209-218.
- BRUNT, E. M. 2012. Nonalcoholic fatty liver disease: what the pathologist can tell the clinician. *Dig Dis*, 30 Suppl 1, 61-8.
- CASTERA, L., FORNS, X. & ALBERTI, A. 2008. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*, 48, 835-47.
- DAM-LARSEN, S., FRANZMANN, M., ANDERSEN, I. B., CHRISTOFFERSEN, P., JENSEN, L. B., SØRENSEN, T. I. A., BECKER, U. & BENDTSEN, F. 2004. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*, 53, 750-755.
- DIAPHARMA 2009. Multiplate® Analyzer Manual SW Version 2.04.
- DIEHL, A. M. & DAY, C. 2017. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 377, 2063-2072.
- DIXON, W. T. 1984. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*, 153, 189-94.
- EASL, E., EASO 2016. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 64, 1388-402.
- EU-COMMISSION 1997. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Cardiovasc Res*, 35, 2-3.
- FELDSTEIN, A. E., WIECKOWSKA, A., LOPEZ, A. R., LIU, Y. C., ZEIN, N. N. & MCCULLOUGH, A. J. 2009. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology*, 50, 1072-8.
- FOUCHER, J., CASTERA, L., BERNARD, P. H., ADHOUTE, X., LAHARIE, D., BERTET, J., COUZIGOU, P. & DE LEDINGHEN, V. 2006. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 18, 411-2.
- FUJITA, K., NOZAKI, Y., WADA, K., YONEDA, M., ENDO, H., TAKAHASHI, H., IWASAKI, T., INAMORI, M., ABE, Y., KOBAYASHI, N., KIRIKOSHI, H., KUBOTA, K., SAITO, S., NAGASHIMA, Y. & NAKAJIMA, A. 2008. Effectiveness of antiplatelet drugs against experimental non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 57, 1583.
- GAWAZ, M., LANGER, H. & MAY, A. E. 2005. Platelets in inflammation and atherogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*, 115, 3378-3384.
- IANNACONE, M., SITIA, G., ISOGAWA, M., MARCHESE, P., CASTRO, M. G., LOWENSTEIN, P. R., CHISARI, F. V., RUGGERI, Z. M. & GUIDOTTI, L. G. 2005. Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage. *Nature Medicine*, 11, 1167.
- IMAJO, K., KESSOKU, T., HONDA, Y., TOMENO, W., OGAWA, Y., MAWATARI, H., FUJITA, K., YONEDA, M., TAGURI, M., HYOGO, H., SUMIDA, Y., ONO, M., EGUCHI, Y., INOUE, T., YAMANAKA, T., WADA, K., SAITO, S. & NAKAJIMA, A. 2016. Magnetic Resonance

- Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*, 150, 626-637.
- JACKSON, S. P. 2011. Arterial thrombosis—insidious, unpredictable and deadly. *Nature Medicine*, 17, 1423.
- JAIN MK, RIDKER PM. 2005. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nature reviews. Drug Discovery* 4(12):977-987.
- JAYAKUMAR, S., HARRISON, S. A. & LOOMBA, R. 2016. Noninvasive Markers of Fibrosis and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Rep*, 15, 86-95.
- JUAN C. ZAPATA , D. C., MARIA S. SALVATO 2014. The Role of Platelets in the Pathogenesis of Viral Hemorrhagic Fevers. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(6), e2858.
- KEANEY, J. F. J. 2015. Balancing the Risks and Benefits of Dual Platelet Inhibition. *New England Journal of Medicine*, 372, 1854-1856.
- KIM, D., KIM, W. R., TALWALKAR, J. A., KIM, H. J. & EHMAN, R. L. 2013. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. *Radiology*, 268, 411-9.
- KODAMA, T., TAKEHARA, T., HIKITA, H., SHIMIZU, S., LI, W., MIYAGI, T., HOSUI, A., TATSUMI, T., ISHIDA, H., TADOKORO, S., IDO, A., TSUBOUCHI, H. & HAYASHI, N. 2010. Thrombocytopenia Exacerbates Cholestasis-Induced Liver Fibrosis in Mice. *Gastroenterology*, 138, 2487-2498.e7.
- LESURTEL, M., GRAF, R., ALEIL, B., WALTHER, D. J., TIAN, Y., JOCHUM, W., GACHET, C., BADER, M. & CLAVIEN, P.-A. 2006. Platelet-Derived Serotonin Mediates Liver Regeneration. *Science*, 312, 104-107.
- LOOMBA, R. & SANYAL, A. J. 2013. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10, 686-90.
- LYDATAKIS, H., HAGER, I. P., KOSTADELOU, E., MPOUSMPOULAS, S., PAPPAS, S. & DIAMANTIS, I. 2006. Non-invasive markers to predict the liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*, 26, 864-71.
- MALEHMIR, M., PFISTER, D., GALLAGE, S., SZYDLOWSKA, M., INVERSO, D., KOTSILITI, E., LEONE, V., PEISELER, M., SUREWAARD, B. G. J., RATH, D., ALI, A., WOLF, M. J., DRESCHER, H., HEALY, M. E., DAUCH, D., KROY, D., KRENKEL, O., KOHLHEPP, M., ENGLEITNER, T., OLKUS, A., SIJMONSMA, T., VOLZ, J., DEPPERMANN, C., STEGNER, D., HELBLING, P., NOMBELA-ARRIETA, C., RAFIEI, A., HINTERLEITNER, M., RALL, M., BAKU, F., BORST, O., WILSON, C. L., LESLIE, J., O'CONNOR, T., WESTON, C. J., ADAMS, D. H., SHERIFF, L., TEIJEIRO, A., PRINZ, M., BOGESKA, R., ANSTEE, N., BONGERS, M. N., NOTOHAMIPRODJO, M., GEISLER, T., WITHERS, D. J., WARE, J., MANN, D. A., AUGUSTIN, H. G., VEGIOPOULOS, A., MILSOM, M. D., ROSE, A. J., LALOR, P. F., LLOVET, J. M., PINYOL, R., TACKE, F., RAD, R., MATTER, M., DJOUDER, N., KUBES, P., KNOLLE, P. A., UNGER, K., ZENDER, L., NIESWANDT, B., GAWAZ, M., WEBER, A. & HEIKENWALDER, M. 2019. Platelet GPIb α is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer. *Nature Medicine*, 25, 641-655.
- MARKIEWSKI, M. M., DEANGELIS, R. A. & LAMBRIS, J. D. 2006. Liver inflammation and regeneration: Two distinct biological phenomena or parallel pathophysiologic processes? *Molecular Immunology*, 43, 45-56.
- MASSOUD, O. & CHARLTON, M. 2018. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis*, 22, 201-211.
- MCPHERSON, S., ANSTEE, Q. M., HENDERSON, E., DAY, C. P. & BURT, A. D. 2013. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25, 652-8.
- MICHELSON, A. D. 2003. How Platelets Work: Platelet Function and Dysfunction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 16, 7-12.

- MIYAO, M., KOTANI, H., ISHIDA, T., KAWAI, C., MANABE, S., ABIRU, H. & TAMAKI, K. 2015. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression. *Lab Invest*, 95, 1130-44.
- MÜLLER-SCHUNK, S. E. A. 2018. Monitoring of clopidogrel-related platelet inhibition: correlation of nonresponse with clinical outcome in supra-aortic stenting. *American Journal of Neuroradiology*, 29, 786 - 791.
- NALBANTOGLU, I. & BRUNT, E. M. 2014. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 20, 9026-9037.
- OWADA, Y., TAMURA, T., TANOI, T., OZAWA, Y., SHIMIZU, Y., HISAKURA, K., MATSUZAKA, T., SHIMANO, H., NAKANO, N., SAKASHITA, S., MATSUKAWA, T., ISODA, H. & OHKOHCHI, N. 2017. Novel non-alcoholic steatohepatitis model with histopathological and insulin-resistant features. *Pathol Int*, 68, 12-22.
- PAMILO, M., SOTANIEMI, E. A., SURAMO, I., LAHDE, S. & ARRANTO, A. J. 1983. Evaluation of liver steatotic and fibrous content by computerized tomography and ultrasound. *Scand J Gastroenterol*, 18, 743-7.
- POSTGRAD, J. 2001. ICH harmonized tripartite guideline: Guideline for Good Clinical Practice. *J Postgrad Med*, 47, 45-50.
- POWELL, E. E., COOKSLEY, W. G., HANSON, R., SEARLE, J., HALLIDAY, J. W. & POWELL, L. W. 1990. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*, 11, 74-80.
- RATZIU, V., CHARLOTTE, F., HEURTIER, A., GOMBERT, S., GIRAL, P., BRUCKERT, E., GRIMALDI, A., CAPRON, F. & POYNARD, T. 2005. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 128, 1898-906.
- RIPOCHE, J. 2011. Blood platelets and inflammation: Their relationship with liver and digestive diseases. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 35, 353-357.
- ROEB, E., BANTEL, H., BAUMANN, U., CANBAY, A., DEMIR, M., DREBBER, U., GEIER, A., HAMPE, J., PATHIL-WARTH, A., SCHATTENBERG, J., SCHRAMM, C., SEITZ, H., STEFAN, N., TACKE, F., LYNEN-JANSEN, P., BOJUNGA, J., 2015. Nicht- alkoholische Fettlebererkrankungen. S2k Leitlinie
- SANYAL, A. J., CHALASANI, N., KOWDLEY, K. V., MCCULLOUGH, A., DIEHL, A. M., BASS, N. M., NEUSCHWANDER-TETRI, B. A., LAVINE, J. E., TONASCIA, J., UNALP, A., VAN NATTA, M., CLARK, J., BRUNT, E. M., KLEINER, D. E., HOOFNAGLE, J. H. & ROBUCK, P. R. 2010. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 362, 1675-85.
- SCHWENZER, N. F., SPRINGER, F., SCHRAML, C., STEFAN, N., MACHANN, J. & SCHICK, F. 2009. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*, 51, 433-45.
- SEUNG SOO LEE, S. H. P. 2014. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 20(23), 7392-7402.
- SIGLER, M. A., CONGDON, L., EDWARDS, K. L. 2018. An Evidence-Based Review of Statin Use in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical medicine insights. Gastroenterology*, 11, 6489-6494.
- SITIA, G., AIOLFI, R., DI LUCIA, P., MAINETTI, M., FIOCCHI, A., MINGOZZI, F., ESPOSITO, A., RUGGERI, Z. M., CHISARI, F. V., IANNACONE, M. & GUIDOTTI, L. G. 2012. Antiplatelet therapy prevents hepatocellular carcinoma and improves survival in a mouse model of chronic hepatitis B. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109, E2165-E2172.
- TELI, M. R., JAMES, O. F., BURT, A. D., BENNETT, M. K. & DAY, C. P. 1995. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*, 22, 1714-9.

- VERNON, G., BARANOVA, A. & YOUNOSSI, Z. M. 2011. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*, 34, 274-85.
- VILAR-GOMEZ, E., MARTINEZ-PEREZ, Y., CALZADILLA-BERTOT, L., TORRES-GONZALEZ, A., GRORAMAS, B., GONZALEZ-FABIAN, L., FRIEDMAN, S. L., DIAGO, M. & ROMERO-GOMEZ, M. 2015. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149, 367-78.
- WONG, V. W., VERGNIOL, J., WONG, G. L., FOUCHER, J., CHAN, H. L., LE BAIL, B., CHOI, P. C., KOWO, M., CHAN, A. W., MERROUCHE, W., SUNG, J. J. & DE LEDINGHEN, V. 2010. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 51, 454-62.
- YOUNOSSI, Z. M., KOENIG, A. B., ABDELATIF, D., FAZEL, Y., HENRY, L. & WYMER, M. 2016. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64, 73-84.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Tobias Geisler durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. Dominik Rath, Oberarzt der Abteilung Kardiologie und Angiologie.

Die Daten der retrospektiven Studie habe ich der Kliniksoftware SAP selbstständig entnommen. Die Patienten für die prospektive Kohortenstudie wurden von mir unter Anleitung von PD Dr. Dominik Rath aus dem aktuellen Patientenkollektiv der Stationen sowie der Tagesklinik der Kardiologie und CPU selektiert.

Die statistische Auswertung erfolgte selbstständig nach Anleitung durch PD Dr. Dominik Rath.

Ich versichere, die Arbeit selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den