

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

**Effekt der Hormonsubstitution mit GnRH-Analoga bei Endometriose auf nicht-  
invasiv bestimmte Leberverfettung und Fibrose**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von

Elisa Céline Marie Sarah Trochut

geboren am 23.01.1997 in Villeneuve d'Ascq, Frankreich

Datum der mündlichen Promotionsprüfung: 18.12.2023

Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Lammert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias W. Laschke

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Zusammenfassung</b> .....                            | <b>6</b>  |
| 1.1 Deutsche Zusammenfassung.....                          | 6         |
| 1.2 Abstract .....   | 8         |
| <b>2. Einleitung</b> .....                                 | <b>9</b>  |
| 2.1 Die Endometriose als chronische Erkrankung.....        | 9         |
| 2.2 Pathophysiologische Mechanismen der Endometriose ..... | 10        |
| 2.3 Klinik der Endometriose .....                          | 10        |
| 2.4 Operative Therapie der Endometriose .....              | 11        |
| 2.5 Medikamentöse Therapie der Endometriose.....           | 11        |
| 2.6 Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) .....   | 12        |
| 2.7 Transiente Elastographie der Leber .....               | 13        |
| 2.8 Fragestellung .....                                    | 15        |
| <b>3. Patienten und Methodik</b> .....                     | <b>16</b> |
| 3.1 Studiendesign .....                                    | 16        |
| 3.2 Einschlusskriterien .....                              | 16        |
| 3.3 Ausschlusskriterien .....                              | 17        |
| 3.4 Patientinnenkollektiv .....                            | 18        |
| 3.5 Transiente Elastographie der Leber .....               | 18        |
| 3.5.1 Technologie.....                                     | 18        |
| 3.5.2 Messungen.....                                       | 20        |
| 3.6 Klinisch-chemische Laborparameter .....                | 21        |
| 3.7 Klinischer Fragebogen.....                             | 21        |
| 3.8 Statistische Analyse .....                             | 22        |
| <b>4. Ergebnisse</b> .....                                 | <b>23</b> |
| 4.1 Studienpopulation .....                                | 23        |
| 4.2 Deskriptive Statistik.....                             | 23        |
| 4.2.1 Transiente Elastographie der Leber.....              | 24        |
| 4.2.2 Klinisch-chemische Laborparameter.....               | 25        |
| 4.3 Korrelations- und Regressionsanalysen.....             | 28        |
| 4.3.1 BMI und Elastizität.....                             | 28        |
| 4.3.2 BMI und CAP .....                                    | 30        |
| 4.3.3 Cholesterin und Elastizität .....                    | 31        |
| 4.3.4 Cholesterin und CAP .....                            | 32        |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.3.5 Triglyceride und Elastizität.....      | 33        |
| 4.3.6 Triglyceride und CAP.....              | 34        |
| 4.3.7 Gamma-GT und Elastizität .....         | 35        |
| 4.3.8 Gamma-GT und CAP .....                 | 36        |
| 4.3.9 AP und Elastizität .....               | 37        |
| 4.3.10 AP und CAP .....                      | 38        |
| 4.3.11 AST und Elastizität .....             | 39        |
| 4.3.12 AST und CAP .....                     | 40        |
| 4.3.13 ALT und Elastizität.....              | 41        |
| 4.3.14 ALT und CAP .....                     | 42        |
| 4.3.15 Vitamin D und Elastizität.....        | 43        |
| 4.3.16 Vitamin D und CAP.....                | 44        |
| 4.4 Klinischer Fragebogen .....              | 45        |
| 4.4.1 Körperliche Aktivität.....             | 45        |
| 4.4.2 Rauchverhalten .....                   | 49        |
| <b>5. Diskussion .....</b>                   | <b>52</b> |
| <b>6. Literaturverzeichnis .....</b>         | <b>56</b> |
| 6.1 Literaturverzeichnis.....                | 56        |
| 6.2 Abbildungsverzeichnis .....              | 60        |
| 6.3 Tabellenverzeichnis .....                | 60        |
| <b>7. Publikationen und Danksagung .....</b> | <b>67</b> |
| 7.1 Publikationen .....                      | 67        |
| 7.2 Danksagung.....                          | 67        |
| <b>8. Lebenslauf .....</b>                   | <b>68</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|                   |   |
|-------------------|---|
| ALT               | Alanin-Aminotransferase   |
| AST               | Aspartat-Aminotransferase   |
| AP                | Alkalische Phosphatase  |
| BMI               | Body-Mass-Index   |
| bzw.              | beziehungsweise   |
| CAP               | Controlled Attenuation Parameter  |
| dB/m              | Dezibel pro Meter   |
| E                 | Elastizität, Lebersteifigkeit   |
| Gamma-GT          | Gamma-Glutamyltransferase   |
| GnRH              | Gonadotropin-Releasing Hormone  |
| g                 | Gramm   |
| IL                | Interleukin   |
| kg                | Kilogramm   |
| kg/m <sup>2</sup> | Kilogramm pro Quadratmeter  |
| kPa               | Kilopascal  |
| mg/dl             | Milligramm pro Deziliter  |
| mm                | Millimeter  |
| NAFLD             | non alcoholic fatty liver disease, Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung |
| ng/ml             | Nanogramm pro Milliliter  |
| t1                | Zeitpunkt 1, Follow up-Besuch 1   |
| t2                | Zeitpunkt 2, Follow up-Besuch 2   |
| t3                | Zeitpunkt 3, Follow up-Besuch 3   |
| t4                | Zeitpunkt 4, Follow up-Besuch 4   |
| U/l               | Unit per liter, Einheit pro Liter   |

# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

### **Zielsetzung:**

Die Endometriose ist eine chronische Erkrankung, bei der verschiedene Behandlungsmöglichkeiten angewendet werden können, darunter die medikamentöse Therapie mit Dienogest oder Gonadotropin-Releasing Hormone-Analoga, die zu einer Östrogenreduktion führen. Bei der vorliegenden Beobachtungsstudie wurden die Effekte dieser Hormonsubstitution auf Leberverfettung und -fibrose bei Patientinnen mit Endometriose charakterisiert.

### **Patienten und Methodik:**

Es wurden 40 Patientinnen rekrutiert, die neben der operativen Therapie eine hormonelle Therapie erhielten. In einem Zeitraum von sechs Monaten fanden insgesamt vier Follow up-Besuche in der Hochschulambulanz statt. Dabei erfolgten eine transiente Elastographie mit Controlled Attenuation Parameter-Messung, um die Leberverfettung (Controlled Attenuation Parameter, CAP) und -fibrose (Lebersteifigkeitsmessung) zu quantifizieren, sowie eine Blutentnahme, um Leberfunktion und endokrine Parameter zu erfassen. Zudem wurde ein Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand bewertet.

Es wurde die Hypothese überprüft, dass die hormonelle Behandlung die Entwicklung einer Steatosis hepatis modulieren kann.

### **Ergebnisse:**

Von den 40 Patientinnen haben vier Patientinnen die Therapie frühzeitig nach drei Monaten abgebrochen. Die deskriptive Statistik der transienten Leberelastographie ergab keine Unterschiede im Laufe der Follow up-Untersuchungen. Es konnten signifikante Unterschiede bei den Aktivitäten der alkalischen Phosphatase und der Aspartat-Aminotransferase-Aktivitäten sowie der Vitamin D-Konzentration im Serum festgestellt werden. Die Korrelations- und Regressionsanalysen zeigten einen Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und den Controlled Attenuation Parameter-Werten sowie zwischen den Triglyceriden im Serum und den Controlled Attenuation Parameter-Werten. Die weiteren endokrinen Leberfunktionsparameter änderten sich nicht. Außerdem unterschieden sich die Controlled Attenuation Parameter und die Lebersteifigkeit je nach Rauch- und Sportverhalten nicht signifikant.

**Zusammenfassung:**

Sowohl die deskriptive Statistik als auch die Korrelations- und Regressionsanalysen weisen darauf hin, dass sich die postoperative sechsmonatige hormonelle Therapie mittels Dienogest oder Gonadotropin-Releasing Hormone-Analoga bei Endometriosepatientinnen als sichere Therapie für die Leber erweist. Die variablen Effekte sind vermutlich auf individuelle endogene Faktoren zurückzuführen.

## **1.2 Abstract**

### **Aims:**

Endometriosis is a chronic disease, for which different therapeutic approaches can be used, including drug therapy with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs or progestogens like Dienogest, which aim to reduce the systemic estrogen levels. In this observational study, the effects of hormonal substitution on liver steatosis and fibrosis were characterized in patients with histologically proven endometriosis.

### **Patients and methods:**

Overall, 40 patients were recruited, who received both surgical and hormone therapy. In a six-month period, four follow-up visits took place in the outpatient clinic of the academic medical center. In their visits a transient elastography with controlled attenuation parameter (CAP) measurements and liver stiffness was performed to quantify the liver fat content and hepatic fibrosis, respectively. Secondary, a blood sample was taken to assess liver function and endocrine parameters. In this study, the hypothesis was tested, that the hormone therapy modulates hepatic steatosis and liver metabolism.

### **Results:**

After 3 months of therapy, 4 patients had dropped out of the study because of side effects or the COVID-19 pandemic. The descriptive statistical analysis of the elastography parameters showed that there were no differences during follow-up. Significant differences could be determined for the alkaline phosphatase, aspartate transaminase activities and vitamin D concentration in serum. The correlation and regression analyses proved strong relations between Body-Mass-Index and CAP values as well as serum triglycerides and CAP values. The other endocrine parameters did not change. In addition, CAP and liver elasticity did neither depend significantly on smoking nor sport behavior.

### **Conclusions:**

This study indicates that the postoperative six-month hormone therapy of endometriosis patients with Dienogest or GnRH-analogs is a safe therapy. There is no statistically significant evidence for the development of liver fatty degeneration or a hepatic fibrosis during follow-up. The variable effects might be attributed primarily to individual endogenous factors.



## 2. Einleitung

### 2.1 Die Endometriose als chronische Erkrankung

Die Endometriose ist eine chronische Östrogen-abhängige, entzündliche Erkrankung, die durch das Auftreten von benignen Endometriumanteilen außerhalb des Uterus charakterisiert ist. Das Endometriumgewebe kann sowohl intra- als auch extragenital lokalisiert sein. Es werden je nach Lokalisation drei Endometriose-Subtypen unterschieden:

- Endometriosis genitalis interna, auch Adenomyosis uteri genannt, bei der Endometriumgewebe in der Uteruswand oder in den Tuben zu finden ist
- Endometriosis genitalis externa, bei der Endometriumzellen in dem Beckenperitoneum (beispielsweise im Douglas-Raum), den Ovarien, den Ligamenta sacrouterinae und in der Fornix vaginae nachgewiesen werden
- Endometriosis extragenitalis, bei der Endometriumherde im Bereich des Rektosigmoids, der Harnblase, der Appendix vermiformis, des Bauchnabels [3], aber auch im Bereich des Zwerchfells oder des Nervus ischiadicus vorkommen können [15].

In der Literatur werden eine Prävalenz von 25 - 50 % bei infertilen Frauen [49] und eine Prävalenz von 2 - 10 % bei Frauen im gebärfähigen Alter angegeben [12]. Die unterschiedlichen Leitsymptome können sowohl zyklusabhängig als auch zyklusunabhängig sein und reichen von Unterbauchschmerzen bis zur Infertilität [3]. Etwa ein Drittel der Betroffenen sind asymptomatisch [38]. Die Vielfalt der Symptome und die insuffizienten diagnostischen Maßnahmen ergeben eine Latenz zwischen acht und zehn Jahren bis zur Diagnosestellung einer Endometrioseerkrankung [1].

Eine multizentrische internationale Studie [45] aus dem Jahr 2012 wies auf, dass eine Endometrioseerkrankung eine hohe wirtschaftliche Belastung für die Gesellschaft darstellt. Analog zu anderen chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Morbus Crohn konnte in der Studie anhand einer Stichprobe mit 909 Patientinnen durchschnittliche, jährliche Kosten in Höhe von 9579 Euro pro Endometrioseerkrankung ermittelt werden [45]. Aufgrund der steigenden Prävalenz und der erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Erkrankten gewinnt die Endometriose immer mehr an gesundheitsökonomischer und sozialpolitischer Resonanz. Am 11.01.2022 bekräftigte der aktuelle französische Staatspräsident Emmanuel Macron, dass Endometriose kein Frauenproblem, sondern ein gesellschaftliches Problem sei [17].

## 2.2 Pathophysiologische Mechanismen der Endometriose

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Endometriose sind bislang noch nicht geklärt. Es konnten Risikokonstellationen erstellt werden. Folgende Eigenschaften konnten in Studien als Risikofaktoren etabliert werden [46]:

- Früh auftretende Menarche (Alter < 11 Jahre)
- Kurze Menstruationszyklen (< 27 Tage)
- Niedriger BMI
- Geringe Anzahl an Geburten
- Alter zwischen 25 und 29 Jahren
- Alkohol- oder Nikotinkonsum.

In der Literatur werden drei Theorien für die Pathogenese der Endometriose benannt. Als Erstes gilt die weit verbreitete Hypothese der „retrograden Menstruation“ von Sampson, bei der durch einen retrograden Fluss der Menstruation, die Endometriumzellen über die Tubae uterinae in das Abdomen gelangen könnten [46]. Als zweite Theorie ist die Hypothese von Meyer zu nennen, bei der eine Metaplasie aus embryonalen Zellen des Zölomepithels zu Grunde liegt [46]. Als dritte Hypothese wird vermutet, dass die Endometriumzellen über Zytokine, wie Interleukin (IL) 1, IL-6, IL-8 oder IL-11 vermittelt, vom Immunsystem nicht erkannt und deswegen nicht abgebaut werden [13]. Außerdem wurden als hormonelle Mechanismen, Östrogenabhängigkeit und Progesteronresistenz postuliert [5].

## 2.3 Klinik der Endometriose

Die Endometriose kann eine Vielfalt von Symptomen aufweisen. Es können sowohl zyklusabhängige Unterbauchschmerzen aufgrund des Östrogeneinflusses auftreten als auch zyklusunabhängige Dauerschmerzen bei Chronifizierung. Die Patientinnen klagen über Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie oder Dyschezie bis zur Infertilität [18]. Außerdem können intestinale Beschwerden wie Übelkeit, Völlegefühl, Blähungen, Obstipation oder Diarrhö vorliegen [40]. Der Ureter kann ebenfalls infiltriert werden. Im Verlauf führt die Obstruktion zu einer Hydronephrose mit Verschlechterung der Nierenfunktion. Bei urologischer Beteiligung ist doch meist von einem relativ asymptomatischen Verlauf auszugehen [8]. Es konnte gezeigt werden, dass die Symptome nicht mit der histologischen Ausprägung der Erkrankung

korrelieren. Jedoch korreliert die Infertilität mit dem Schweregrad der histopathologischen Schädigung [44].

## **2.4 Operative Therapie der Endometriose**

Der Goldstandard in der Diagnostik und Therapie der Endometriose bleibt die laparoskopische Operation. Hierbei können sowohl Biopsien entnommen als auch Resektionen von Endometrioseherden durchgeführt werden. Die chirurgische Exzision von Endometriosegewebe führt zu einer Symptomlinderung und zu besseren Schwangerschafts-Erfolgsraten als die medikamentöse Therapie [11]. Eine Rezidivrate von sechs bis 67 % wird jedoch in mehreren Studien angenommen [42, 50]. Die Diskrepanz der Schätzungen zeigt, dass der Begriff „Rezidiv“ genau zu definieren ist. Es werden klinische Symptome von bildgebenden Befunden unterschieden. Zudem muss der Zeitraum für die postoperative Versorgung festgelegt werden, da die Rezidivwahrscheinlichkeit mit der Zeit ansteigt [57].

## **2.5 Medikamentöse Therapie der Endometriose**

Neben der Symptomkontrolle, mithilfe von Analgetika, wird eine hormonelle Therapie mit oralen Kontrazeptiva durchgeführt, die entweder Östrogen und Progesteron oder nur Progesteron enthalten [18]. Da die Östrogene als Wachstumsreiz auf die Endometriosezellen wirken, wird mittels einer medikamentösen Therapie versucht, den Östrogenspiegel zu senken [5]. In einer randomisierten Studie [18] konnte bewiesen werden, dass Dienogest und GnRH-Analoga die durch die Endometriose verursachten Schmerzen verbessern können. Aufgrund der negativen Auswirkungen des generalisierten, induzierten Östrogenmangels auf die Knochenmineraldichte wird die Anwendung von GnRH-Analoga auf drei bis sechs Monate begrenzt [20]. Im Gegensatz zu GnRH-Analoga besitzt Dienogest eine niedrige Affinität für Östrogen-, Androgen-, Glukokortikoid- und Mineralkortikoidrezeptoren, sodass eine geringere systemische Wirkung zu erwarten ist [24]. Nebenwirkungen einer hormonell medikamentösen Therapie wurden bei einer Dienogest-Therapie in Studien seltener beobachtet als bei einer GnRH-Analoga-Therapie [48]. Deswegen wurde im Jahr 2010 Dienogest, mit einer täglichen Dosierung von 2 mg, ebenfalls als wirksame Therapie gegen eine symptomatische Endometrioseerkrankung in der EU zugelassen [20]. In der Endometriose S2k-Leitlinie [3] wird eine kontinuierliche sechsmonatige postoperative hormonelle Therapie empfohlen, um das Rezidivrisiko zu senken. Eine Verbesserung der

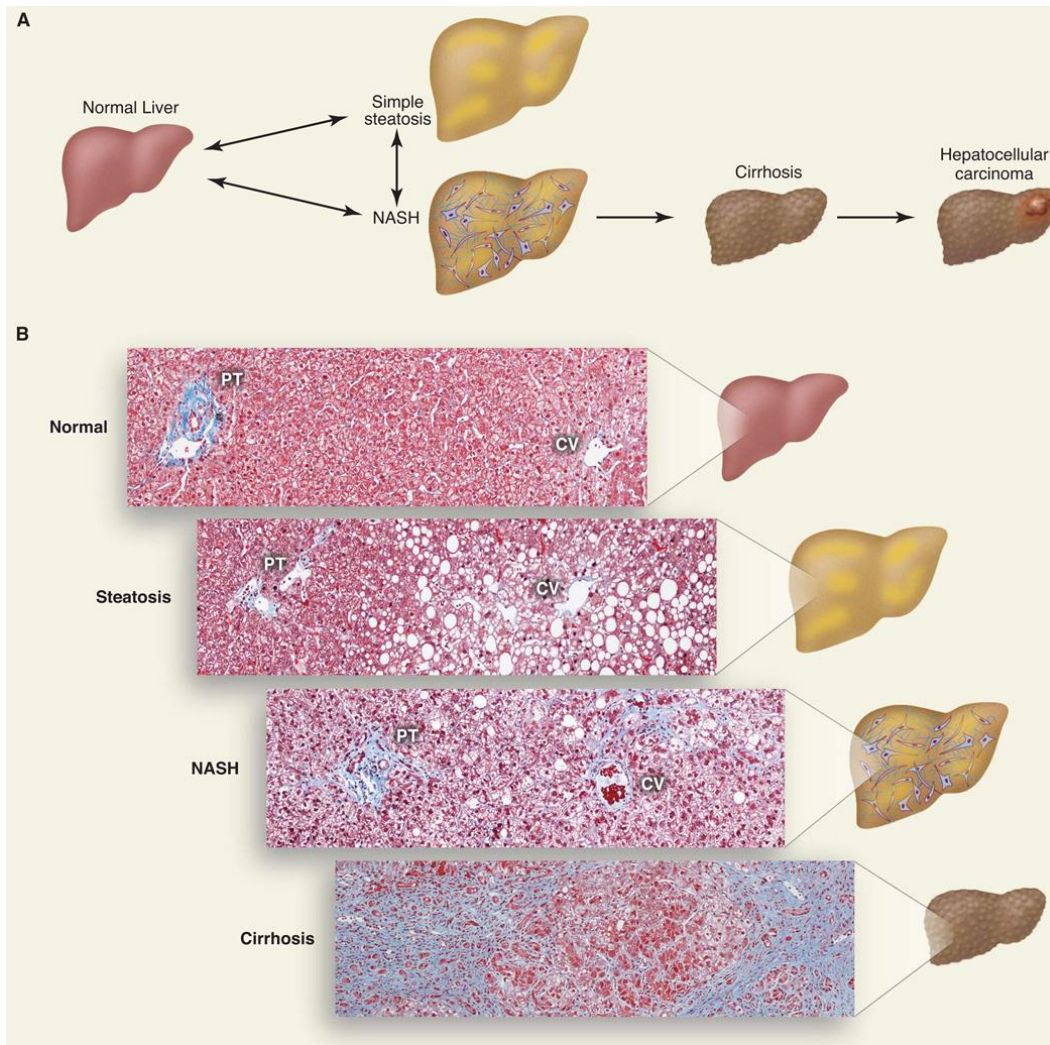
Dysmenorrhoe, der Unterbauchschmerzen sowie eine Verringerung der Menstruationsdauer kann erzielt werden. Die Rezidivrate von Endometriumzysten beträgt nach alleiniger chirurgischer Therapie nach zwei Jahren 29-56 % und nach fünf Jahren 43 % [26]. Wenn eine postoperative medikamentöse Therapie zusätzlich erfolgt, wird die Rezidivrate auf 3-11 % nach zwei Jahren und auf 6 % nach fünf Jahren gesenkt [26]. Zu den Nebenwirkungen zählen vor allem Zwischenblutungen, depressive Verstimmungen, Kopfschmerzen und Akne [20].

## **2.6 Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)**

Die NAFLD, auch „Non-alcoholic fatty liver disease“ genannt, ist eine Erkrankung, bei der der Lipidgehalt mehr als 5 % der Hepatozyten beträgt. Andere Ursachen, wie vermehrter Alkoholkonsum, eine chronische Virushepatitis oder eine medikamentöse Genese sind auszuschließen [4]. Die weltweite Prävalenz beträgt etwa 25 % und wird mit dem metabolischen Syndrom, insbesondere Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 in Zusammenhang gebracht [30]. Die NAFLD umfasst mehrere Erkrankungsstadien von der Steatosis hepatis bis zur Steatohepatitis (NASH, non-alcoholic steatohepatitis), die die fortgeschrittene Form darstellt und mit Hepatozytenschäden und mit einer Entzündungsreaktion einhergeht [53]. Eine Steatohepatitis kann zu einer Leberfibrose und -zirrhose fortschreiten. Eine NASH-Erkrankung, mit oder ohne Leberzirrhose, ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) [6]. Abbildung 1 fasst die NAFLD-Stadien zusammen. 4-8 % der Patienten mit NAFLD sterben an einer Zirrhose und 1-5 % an einem HCC [30].

Die Leberbiopsie gilt derzeit als „Goldstandard“ in der Diagnostik der Leberfibrose und der -zirrhose [43]. Jedoch geht dieser invasive diagnostische Eingriff mit Risiken und Komplikationen einher und ist mit höheren Kosten verbunden als eine nicht-invasive Untersuchung. Mehrere Metanalysen konnten die hohe diagnostische Güte von nicht-invasiven Methoden wie der transienten Elastographie belegen.

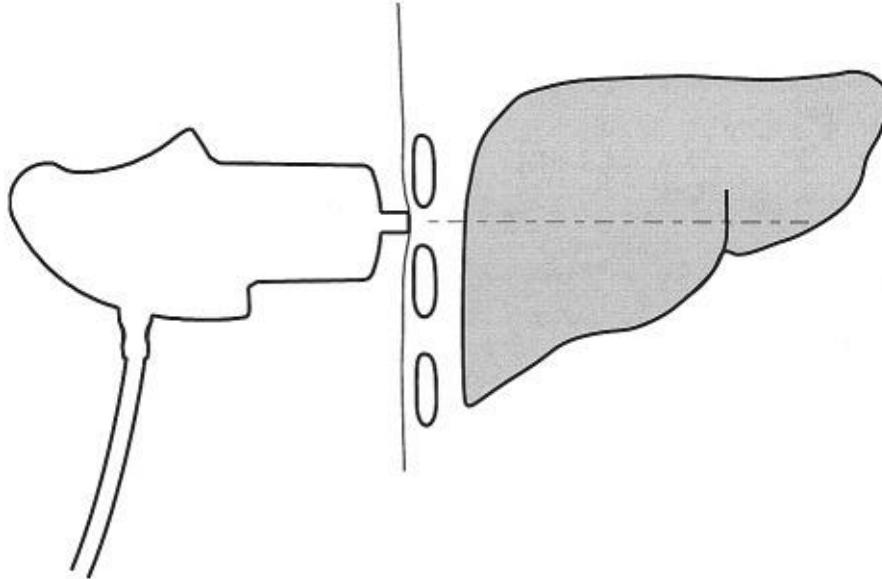
Außerdem konnte gezeigt werden, dass Männer und postmenopausale Frauen ein höheres Risiko als prämenopausale Frauen haben, eine NAFLD zu entwickeln [25]. Liu et al. [28] deuteten 2022 an, dass die genauen Mechanismen nicht genau aufgeklärt wurden, es aber eine gewisse Korrelation zwischen einer NAFLD-Entwicklung und der Menopause gibt. Es ist davon auszugehen, dass Östrogene eine protektive Funktion gegenüber einer NAFLD besitzen. Dieser hormonelle Schutz sollte einer Insulinresistenz, einer Diabetes-Entwicklung und einer Steatosis hepatis entgegenwirken [34].



**Abbildung 1:** NAFLD-Stadien aus [10].

## 2.7 Transiente Elastographie der Leber

Als nicht-invasive sonographische Methode ist die transiente Elastographie der Leber ein risikoarmes und schnelles diagnostisches Verfahren zur Beurteilung der Leberverfettung und -fibrose. Die Elastizität des Lebergewebes kann mit der transienten Elastographie in einem 100-fach größeren Volumen als bei einer Biopsie gemessen werden und weist so eine höhere Genauigkeit auf [56]. Abbildung 2 stellt die transiente Elastographie schematisch dar: Der links dargestellte Schallkopf wird zwischen zwei Rippen positioniert und sendet somit Schallwellen in das rechts dargestellte Lebergewebe. Die Schallimpulse werden von den Patientinnen und Patienten als leichtes Klopfen empfunden.



**Abbildung 2:** *Schema der transienten Elastographie aus [58]. Zu sehen ist eine schematische Darstellung einer transienten Elastographie der Leber mit einem dargestellten Schallkopf links, über den der Schallimpuls in das Lebergewebe gesendet wird.*

In Studien zeigte sich eine hohe Sensitivität von jeweils 85 % und 92 % für die Diagnostik einer fortgeschrittenen Leberfibrose und einer Zirrhose; gleichfalls konnte eine hohe Spezifität von jeweils 82 % und 92 % festgestellt werden [7].

In einer Metaanalyse von Karlas et al. [21] konnte ebenfalls eine hohe Sensitivität und Spezifität von jeweils 69 % und 82 % für die Diagnostik einer Leberverfettung im Stadium I (Steatose in <33% der Hepatozyten); von jeweils 77 % und 81 % für eine Steatose Grad II (Steatose in 33-66 % der Hepatozyten) und von 88 % bzw. 78 % für eine Steatose Grad III (>66% der Hepatozyten betroffen) ermittelt werden [21, 56].

Bei der Untersuchung kann ein M- oder ein L-Schallkopf verwendet werden. Aufgrund der durch die Adipositas erschwerten sonographischen Bedingungen wurde zusätzlich zum Standardschallkopf (M) ein L-Schallkopf speziell für die Untersuchung übergewichtiger Patienten entwickelt. Eine Metaanalyse von September 2018 [55] konnte den diagnostischen und zuverlässigen Nutzen des L-Schallkopfs bei übergewichtigen Patienten bestätigen.

## 2.8 Fragestellung

Die Leitlinien empfehlen eine medikamentöse Therapie der Endometriose mittels Dienogest oder GnRH-Analoga. Bei einem hohen Leidensdruck oder Kinderwunsch wird eine operative Therapie zusätzlich mit den Patientinnen individuell erwogen.

In die vorliegende Studie wurden Patientinnen mit einer histologisch nachgewiesenen Endometrioseerkrankung eingeschlossen. Jede Patientin erhielt eine sechsmonatige medikamentöse Therapie.

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob der daraus folgende Östrogenmangel eine Leberverfettung beeinflusst oder die Leber anderweitig schädigt. Die folgenden spezifischen Fragestellungen wurden in dieser Studie beantwortet:

- Führt eine Dienogest-Therapie zu einer Erhöhung von klinisch-chemischen Laborparametern der Leberfunktion?
- Begünstigt eine Dienogest-Therapie die Entwicklung einer Steatosis hepatis oder einer Leberfibrose?

## **3. Patienten und Methodik**

### **3.1 Studiendesign**

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie an medikamentös therapierten Endometriosepatientinnen. Dabei wurde der Zusammenhang zwischen der medikamentösen Behandlung und einer potenziellen Leberverfettung und -fibrose erforscht.

Die 40 teilnehmende Patientinnen wurden in der Gynäkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes rekrutiert, nachdem bei ihnen bei einer laparoskopischen Operation eine Endometrioseerkrankung histologisch nachgewiesen wurde. Aufgrund dieser Pathologie entschieden sich die Patientinnen, zusätzlich zu der operativen Therapie, für eine sechsmonatige medikamentöse Therapie mittels GnRH-Analoga oder Gestagene wie Dienogest. Innerhalb dieses sechsmonatigen Therapiezeitraums erfolgten insgesamt vier Follow up-Besuche im Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg. Der erste Follow up-Besuch fand vor der ersten medikamentösen Einnahme statt. Der zweite Follow up-Besuch erfolgte vier Wochen nach Beginn der Therapie. Drei Monate nach Beginn der Therapie fand der dritte Follow up-Besuch statt, und der vierte und letzte Follow up-Besuch erfolgte schließlich sechs Monate nach Beginn der Therapie. Bei jedem Follow up-Besuch wurden eine transiente Elastographie der Leber und eine venöse Blutentnahme durchgeführt und von den Patientinnen ein Fragebogen ausgefüllt. Die Untersuchungen fanden zwischen Januar 2019 und Mai 2021 statt.

### **3.2 Einschlusskriterien**

Um an dieser Studie teilnehmen zu dürfen, mussten insgesamt drei Einschlusskriterien erfüllt werden:

- Eine Endometrioseerkrankung musste histologisch nachgewiesen worden sein.
- Das Alter der Patientinnen musste zwischen 18 und 50 Jahren liegen.
- Die Fähigkeit, eine Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, musste gegeben sein.

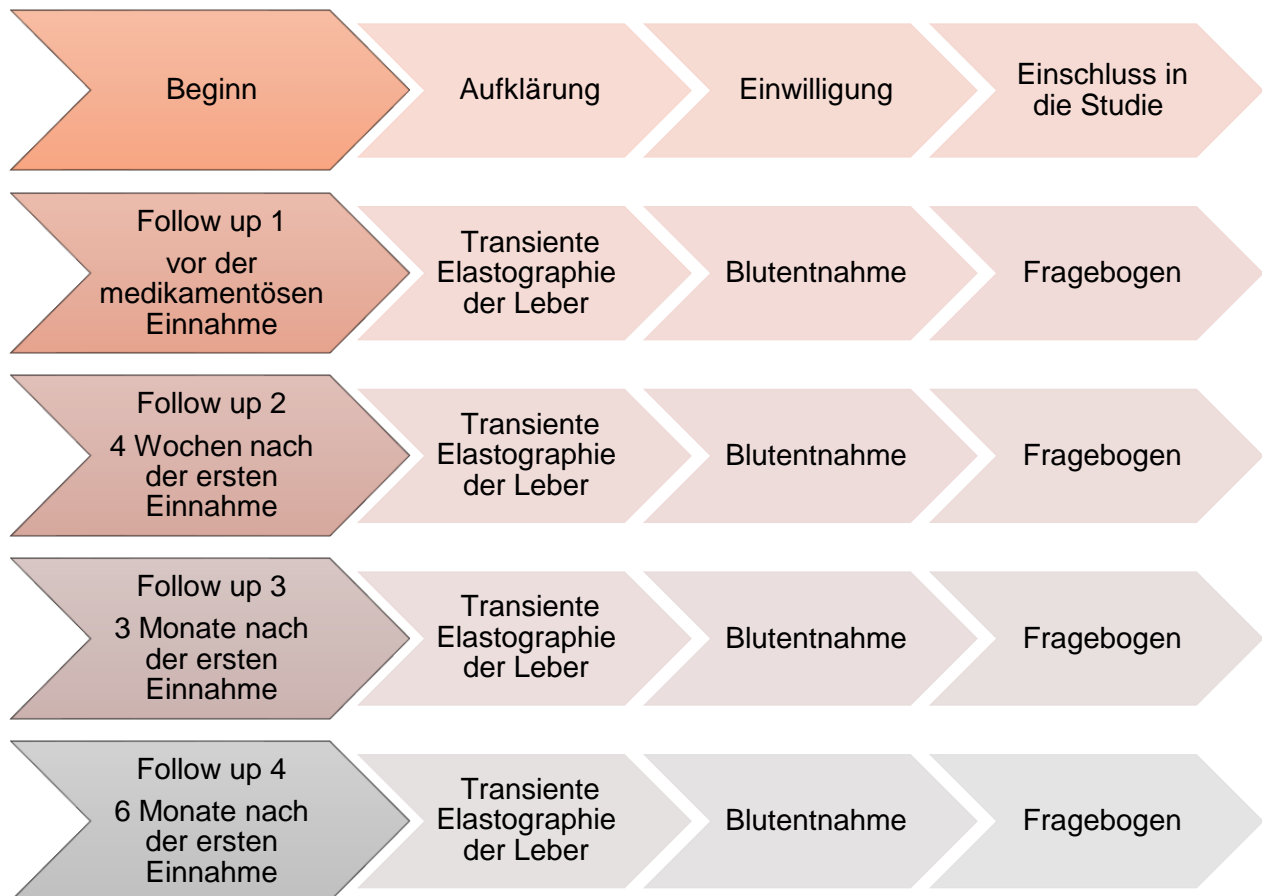
Die Teilnahme an der Studie war freiwillig.



### 3.3 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

- Fehlen einer Einwilligung zur Studie oder zur Entnahme einer Gewebeprobe
- Bekannte Zirrhose (Lebersteifigkeit >13,0 kPa in der transienten Elastographie)
- Alkoholabusus (wöchentliche Alkoholeinnahme von >21 Getränken bei Männern, d.h. ca. 30 g Alkohol/Tag, oder >14 Getränken, d.h. ca. 20 g Alkohol/Tag, bei Frauen)
- Laufende Chemotherapie
- Schwangerschaft

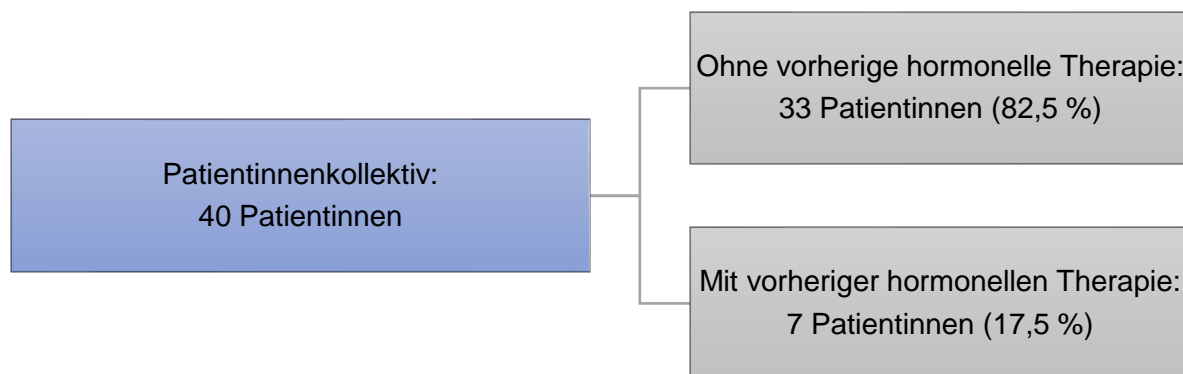


**Abbildung 3:** Studienablauf

### 3.4 Patientinnenkollektiv

Es wurden insgesamt 40 Patientinnen aus der Klinik für Frauenheilkunde rekrutiert, die postoperativ eine sechsmonatige Behandlung mit GnRH-Analoga oder Gestagenen aufgrund der Endometrioseerkrankung erhielten. Von den 40 teilnehmenden Patientinnen war präoperativ bei sieben Patientinnen (17,5 %) eine vorherige hormonelle Kontrazeptiva-Therapie erfolgt. Die anderen 33 Patientinnen (82,5 %) hatten präoperativ keine Kontrazeptiva eingenommen. Sechs Patientinnen (15 %) bekamen monatliche GnRH-Analoga-Injektionen, während die restlichen 34 Patientinnen (85 %) täglich orale Gestagene wie Dienogest einnahmen.

Die Daten wurden anonymisiert, und die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes gab ihr Einverständnis zur geplanten Studie mittels eines schriftlichen Beschlusses (Referenznummer 100/18). Die Studie erfüllte die Anforderungen der Deklaration von Helsinki.



**Abbildung 4:** Studienpopulation

### 3.5 Transiente Elastographie der Leber

#### 3.5.1 Technologie

Bei der vibrationskontrollierten transienten Elastographie der Leber, auch Fibroscan® genannt, handelt es sich um eine nicht-invasive sonographische Untersuchungsmethode der Firma

Echosens (Paris), die heutzutage in der Gastroenterologie immer mehr an Bedeutung gewinnt. Diese stellt eine vielversprechende, nicht-invasive Alternative zur Leberbiopsie dar.

Die Fibrose wird mit einer Messung der Gewebeelastizität der Leber beurteilt. Die Leberverfettung wird mit einer CAP-Messung (Controlled Attenuation Parameter) quantifiziert, bei der man die Ultraschalldämpfung des Gewebes untersucht. Dabei musste der rechte Arm der Patientin zuerst in Abduktionsstellung gebracht werden und die Hand hinter dem Kopf positioniert werden. Zudem wurden die Patientinnen vor der Untersuchung gebeten, drei bis vier Stunden nüchtern zu bleiben.



**Abbildung 5:** Fibroscan 502, Echosens, Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums des Saarlandes, 2021

### 3.5.2 Messungen

Bei einer transienten Elastographie der Leber wird der Schallkopf zwischen den Rippen des Patienten bei abduziertem Arm zwischen der vorderen und der mittleren Axillarlinie aufgelegt [52]. Es erfolgt eine Reihe von zwölf Messungen, von denen mindestens zehn gültig sein mussten, um aussagekräftige Mittelwerte bestimmen zu können. Des Weiteren sollte für eine möglichst hohe Zuverlässigkeit der Interquartilabstand zum Median (IQR/med) weniger als 30 % betragen [32]. Der Fibroscan besitzt zwei Schallköpfe: Eine M-Sonde für normalgewichtige Patienten und eine XL-Sonde für übergewichtige Patienten [36]. Diese Untersuchung dauerte zwischen fünf und zehn Minuten pro Patientin.

Die CAP-Messung als Maß für die Leberverfettung wird in Dezibel pro Meter (dB/m) angegeben und kann Werte zwischen 100 und 400 annehmen [35]. Je höher der CAP-Wert ist, desto ausgeprägter ist die Steatosis. In der Metaanalyse von Karlas et al. [21] wurden die Steatosisstadien nach CAP-Werten eingeteilt. Eine milde Steatosis hepatis wird somit ab einem Cut-off-Wert von 248 dB/m [21] diagnostiziert. Eine signifikante Steatosis wird ab einem Cut-off CAP-Wert von 268 dB/m [21] und eine schwere Form wird ab einem CAP-Wert von 280 dB/m [14] festgestellt.

Die Elastizität als Maß für die Leberfibrose wird in Kilopascal (kPa) angegeben und kann Werte zwischen 2,4 und 75 kPa annehmen [35]. Je höher der Elastizitätswert ist, desto ausgeprägter ist der fibrotische Leberumbau. Feste Grenzwerte für die Fibrosestadien lassen sich nicht eindeutig festlegen. Ab einem Elastizitätswert von 8 kPa ist ein fibrotischer Umbau des Lebergewebes stark anzunehmen [22]. Ab einem Wert von 12,5 kPa wird eine Zirrhose vermutet [39]. In einer Metanalyse bei 4386 an Hepatitis B-erkrankten Patienten [27, 31] wurden folgende Cut-off-Werte vorgeschlagen: Ab einem Elastizitätswert von 5,85 kPa wird eine Leberfibrose und ab einem Wert von 9,0 kPa eine Leberzirrhose diagnostiziert.



**Abbildung 6:** *Transiente Leberelastographie, Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums des Saarlandes, 2021*

### **3.6 Klinisch-chemische Laborparameter**

Bei jedem Follow up-Besuch wurde eine Blutentnahme durchgeführt, bei der die folgenden klinisch-chemischen Parameter im Serum bestimmt wurden: Cholesterin, Triglyceride, alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Vitamin D.

### **3.7 Klinischer Fragebogen**

Die Patientinnen wurden bei jedem Follow up-Besuch gebeten, einen Fragebogen zu Gewicht, Körpergröße, Rauchverhalten, Vorerkrankungen wie Fettstoffwechsel-Störungen oder Diabetes mellitus Typ 2, zu Medikamenten und zu körperlicher Aktivität auszufüllen.

### 3.8 Statistische Analyse

Die statistischen Tests erfolgten mit dem Programm Statistical Package for the Social Sciences für Windows Version 27.0 (IBM® SPSS®, Armonk).

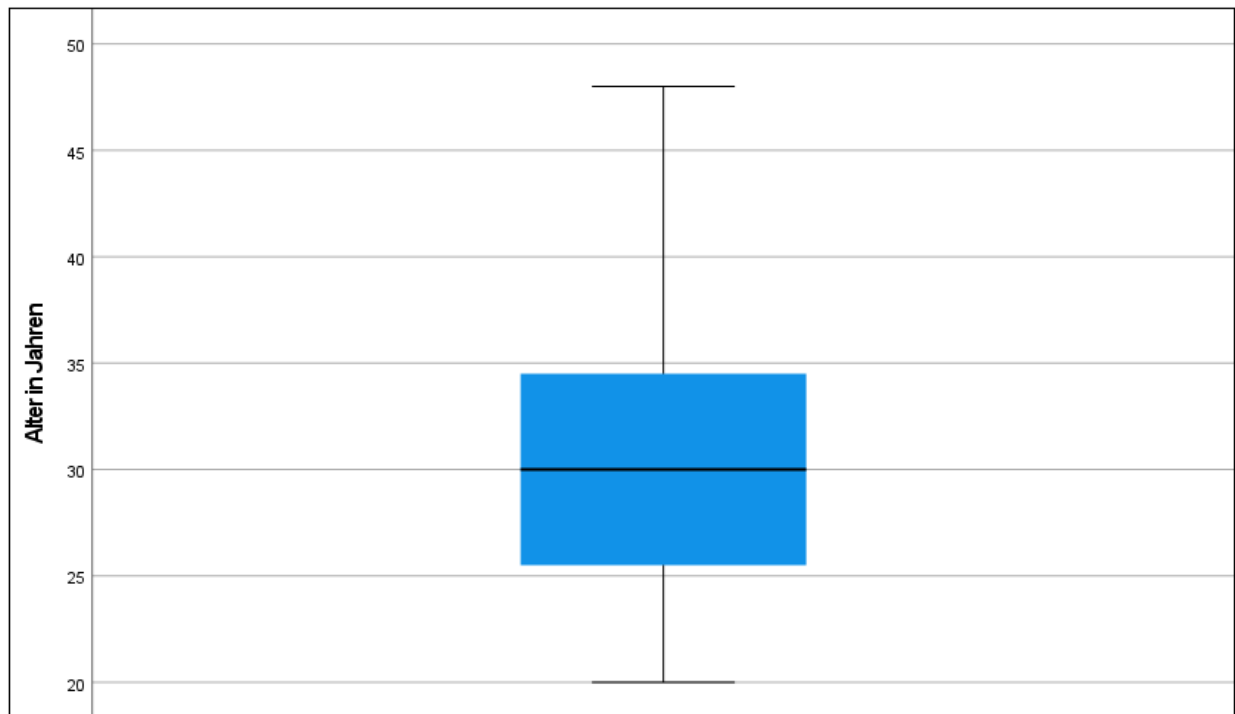
Zunächst wurden für jeden Parameter die deskriptive Statistik durchgeführt und die Median-Ergebnisse von jedem Follow up-Besuch dargestellt. Daraufhin wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests bei jedem Parameter überprüft, ob eine Normalverteilung vorliegt. Im Falle einer Normalverteilung wurden ANOVA-Tests angewendet, und im Falle einer Nicht-Normalverteilung wurde der Friedman-Test durchgeführt. Bei diesen statistischen Auswertungen wurde ein Ergebnis als statistisch signifikant gewertet, wenn ein Wert für  $p \leq 0,05$  vorlag. In dieser Studie bedeutet ein signifikantes Ergebnis, dass es Unterschiede zwischen den Follow up-Besuchen gibt. Um herauszufinden, welche Zeitpunkte sich voneinander unterscheiden, wurden post hoc-Tests mit der Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Danach wurde die Korrelation zwischen den unterschiedlichen Parametern untersucht. Aufgrund der annähernd einheitlichen Nicht-Normalverteilung erfolgte dies mit der Spearman-Korrelation.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden für diese Studie 40 Patientinnen mit Endometriose rekrutiert. Von den 40 Patientinnen haben vier Patientinnen (10 %) die medikamentöse Therapie nach drei Monaten frühzeitig abgebrochen. Dies erfolgte aus unterschiedlichen Gründen: Bei drei Patientinnen traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie Gewichtszunahme oder depressive Verstimmungen, auf. Eine Patientin beendete die Teilnahme an der Studie selbstständig aufgrund der COVID-19-Pandemie. Das Alter variierte zwischen 20 und 48 Jahren und betrug durchschnittlich 31 Jahre (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** *Boxplot der Altersverteilung der Studienpopulation in Jahren*

### 4.2 Deskriptive Statistik

Da es sich in dieser Studie um eine niedrige Fallzahl an Patientinnen handelt, wurde die Entscheidung getroffen, die deskriptive Statistik mittels Medianwerte darzustellen. In der Statistik sind bei kleinen Stichproben die Medianwerte den Mittelwerten überlegen, da diese robuster

gegenüber Ausreißern und Messfehlern sind. Für die Tests auf Normalverteilung kann entweder der Shapiro-Wilk-Test oder der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet werden, hier wurde aufgrund der niedrigen Fallzahlen der Shapiro-Wilk-Test angewendet.

#### 4.2.1 Transiente Elastographie der Leber

Bei der transienten Elastographie der Leber kann man den CAP-Wert, die Lebersteifigkeit und das Verhältnis IQR/med analysieren. Das Verhältnis IQR/med ist ein Parameter, der für die Zuverlässigkeit der Untersuchung spricht. Deshalb sollte er weniger als 30 % betragen. Die Medianwerte der Messungen betragen jeweils 12,5 %; 14,0 %; 12,5 % und 13,0 %. Sie lagen damit deutlich unterhalb von 30 % und sprachen für eine hohe Zuverlässigkeit der Messungen.

Der Shapiro-Wilk-Test zeigte, dass die CAP-Werte nicht normalverteilt waren. Bei einem im Friedman-Test resultierenden p-Wert von 0,275 haben sich die CAP-Werte zwischen den einzelnen Follow up-Besuchen nicht signifikant verändert. Die Medianwerte lagen im Verlauf der Untersuchungen jeweils bei 204 dB/m, 207 dB/m, 218 dB/m und 201 dB/m.

Bei der Elastizität weist der Shapiro-Wilk-Test auch keine Normalverteilung auf, und der Friedman-Test keine signifikanten Unterschiede. Die Medianwerte lagen jeweils bei 4,0 kPa; 4,3 kPa; 4,2 kPa und 4,0 kPa.

| Transiente Elastographie | t = 0<br>(n = 40) | t = 4 Wochen<br>(n = 40) | t = 3 Monate<br>(n = 40) | t = 6 Monate<br>(n = 36) |
|--------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| CAP (dB/m)               | 204               | 207                      | 218                      | 201                      |
| Elastizität (kPa)        | 4,0               | 4,3                      | 4,2                      | 4,0                      |
| IQR/med (%)              | 12,5              | 14,0                     | 12,5                     | 13,0                     |

**Tabelle 1:** Medianwerte der bei der transienten Elastographie der Leber resultierenden Parameter im Laufe der Follow up-Untersuchungen



## 4.2.2 Klinisch-chemische Laborparameter

Folgende klinisch-chemische Laborparameter wurden bestimmt: Cholesterin, Triglyceride, Gamma-GT, AP, AST, ALT und Vitamin D im Serum.

| Laborchemische Parameter | t = 0<br>(n = 40) | t = 4 Wochen<br>(n = 40) | t = 3 Monate<br>(n = 40) | t = 6 Monate<br>(n = 36) |
|--------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Cholesterin (mg/dl)      | 182               | 166                      | 174                      | 177                      |
| Triglyceride (mg/dl)     | 99                | 85                       | 81                       | 77                       |
| Gamma-GT (U/l)           | 16                | 14                       | 14                       | 15                       |
| AP (U/l)                 | 53                | 56                       | 60                       | 61                       |
| AST (U/l)                | 20                | 19                       | 21                       | 21                       |
| ALT (U/l)                | 16                | 14                       | 15                       | 16                       |
| Vitamin D (ng/ml)        | 21,5              | 23,9                     | 24,1                     | 27,7                     |

**Tabelle 2:** Medianwerte der klinisch-chemischen Laborparameter im Laufe der Follow up-Untersuchungen

Der Shapiro-Wilk-Test zeigte, dass die Cholesterinwerte, die Triglyceride, die Gamma-GT, die AP, die AST und die ALT keine Normalverteilung aufwiesen. Deshalb wurde bei diesen Parametern der Friedman-Test angewendet.

Der Friedman-Test wies nach, mit einem p-Wert von 0,016, dass es für die Serumaktivitäten der AP einen statistisch signifikanten Unterschied gab, sodass Post hoc-Tests erfolgten. Die in Tabelle 2 aufgeführten Post hoc-Tests zeigten, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem ersten und dem vierten Follow up-Besuch bestand ( $p = 0,002$ ). Die Medianwerte stiegen, von 53 U/l beim ersten Follow up-Besuch auf 61 U/l, bei der letzten Untersuchung (Tabelle 2).

Der angewendete Friedman-Test ergab für die Cholesterinkonzentration im Serum einen p-Wert von 0,766, sodass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Follow up-Besuchen festgestellt werden konnten. Die Medianwerte betragen jeweils 182 mg/dl; 166 mg/l; 174 mg/dl und 177 mg/dl.

Mit einem p-Wert von 0,094 zeigte sich, dass für die Triglyceridespiegel ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Follow up-Besuchen vorlagen. Die Triglyceride-Medianwerte lagen bei 99 mg/dl; 85 mg/dl; 81 mg/dl und 77 mg/dl.

Mit einem p-Wert von 0,934 zeigten sich für die Gamma-GT-Messungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Medianwerte betragen 16 U/l; 14 U/l; 14 U/l bzw. 15 U/l und erwiesen sich damit als stabil im Laufe der Untersuchungen.

| Besuchsvergleiche | p-Wert |
|-------------------|--------|
| t1 und t2         | 0,090  |
| t1 und t3         | 0,189  |
| t1 und t4         | 0,002  |
| t2 und t3         | 0,701  |
| t2 und t4         | 0,154  |
| t3 und t4         | 0,071  |

**Tabelle 3:** *Post hoc-Tests der AP-Aktivitäten*

Der resultierende p-Wert von 0,033 zeigte, dass für die AST-Werte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Follow up-Besuchen vorlag. Die Post hoc-Tests (Tabelle 4) verdeutlichten, dass es zwischen t2 und t3 sowie zwischen t2 und t4 signifikante Unterschiede gab. Die Medianwerte änderten sich um eine bis zwei Einheiten im Laufe der Untersuchungen.

| Besuchsvergleiche | p-Wert |
|-------------------|--------|
| t1 und t2         | 0,186  |
| t1 und t3         | 0,509  |
| t1 und t4         | 0,140  |
| t2 und t3         | 0,047  |
| t2 und t4         | 0,005  |

t3 und t4

0,416

**Tabelle 4:** *Post hoc-Tests der AST-Aktivitäten*

Der resultierende p-Wert von 0,730 ergab für die ALT-Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Medianwerte betragen 16 U/l; 14 U/l; 15 U/l und 16 U/l.

Mittels des Shapiro-Wilk-Tests stellte sich heraus, dass die Vitamin D-Konzentrationen Werte bei allen vier Zeitpunkten normalverteilt waren. Deshalb wurde ein ANOVA-Test durchgeführt. Vor der Durchführung der ANOVA musste die Sphärizität der Daten überprüft werden. Dafür wurde der Mauchly-Test verwendet, der einen p-Wert von 0,013 ergab. Somit musste eine Korrektur erfolgen, um ein  $\alpha$ -Fehler zu vermeiden. Da die Korrektur nach Greenhouse-Geisser gegenüber einer Huynh-Feldt-Korrektur strenger ist, wurde diese präferiert. Die ANOVA-Tests ergaben, nach Greenhouse-Geisser-Korrektur, einen p-Wert von 0,020. Um herauszufinden, welche Zeitpunkte sich voneinander unterscheiden, erfolgten Post hoc-Tests, die signifikante Unterschiede zwischen t1 und t3 sowie zwischen t1 und t4 detektierten. Die Medianwerte stiegen von 21,5 ng/ml auf 27,7 ng/ml im Laufe der Follow up-Untersuchungen.

| <b>Besuchsvergleiche</b> | <b>p-Wert</b> |
|--------------------------|---------------|
| t1 und t2                | 0,062         |
| t1 und t3                | 0,028         |
| t1 und t4                | 0,009         |
| t2 und t3                | 0,173         |
| t2 und t4                | 0,100         |
| t3 und t4                | 0,567         |

**Tabelle 5:** *Post hoc-Tests der Vitamin D Werte*

### 4.3 Korrelations- und Regressionsanalysen

Der Shapiro-Wilk-Test wies für mindestens einen der vergleichenden Parameter keine Normalverteilung auf, sodass die Korrelation nach Spearman verwendet wurde. Für Korrelationskoeffizienten zwischen 0 und 0,2 wird die Korrelation als sehr gering bis gering klassifiziert. Von 0,2 bis 0,5 wird der Zusammenhang als schwach bis mäßig interpretiert und zwischen 0,5 und 0,8 als stark [19]. Außerdem wurde jeweils zwischen beiden betreffenden Parametern eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Die abhängigen Variablen waren die Lebersteifigkeit, oder die CAP-Werte und die jeweils unabhängigen Variablen waren die klinisch-chemischen Laborparameter oder der BMI.

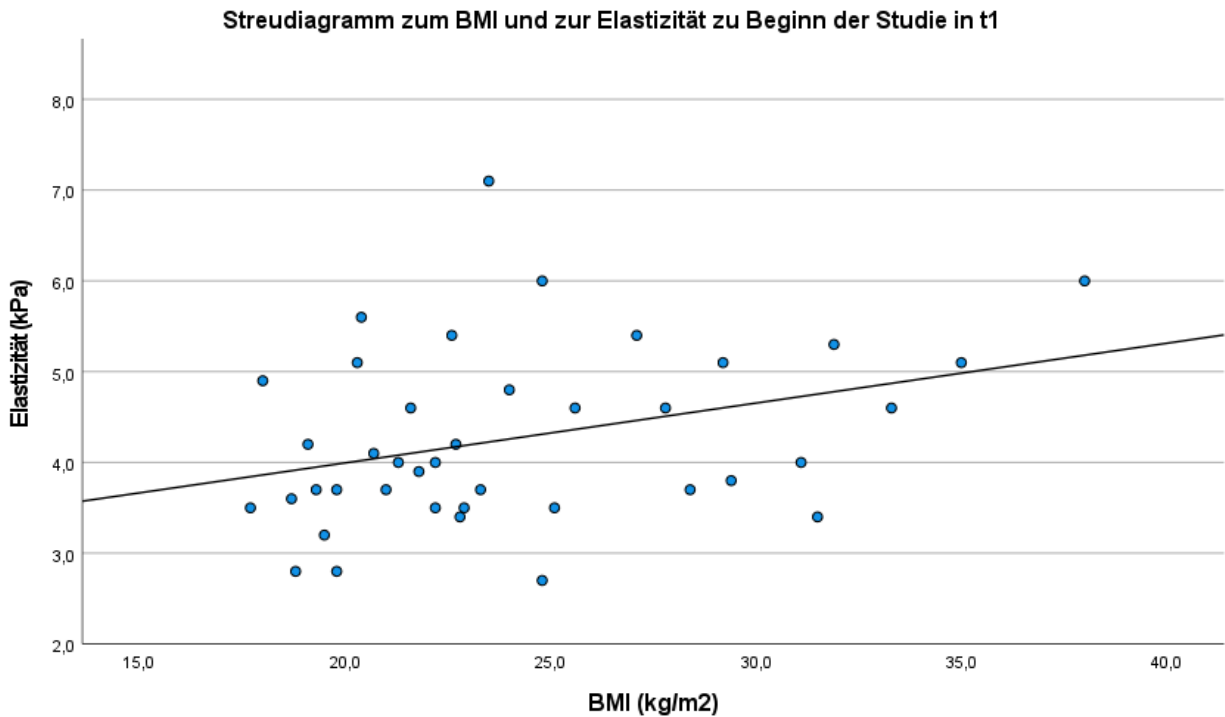
#### 4.3.1 BMI und Elastizität

Die Spearman-Korrelation ergab im ersten Follow up-Besuch t1 einen p-Wert von 0,04 (Tabelle 6). Der Korrelationskoeffizient betrug 0,326, sodass damit ein schwacher Zusammenhang festgestellt werden konnte. Beim zweiten Follow up-Besuch t2 betrug der p-Wert 0,465. Beim dritten und vierten Follow up-Besuch betrug die p-Werte jeweils 0,002 und 0,01, sodass auf eine signifikante Korrelation zu schließen war. Zum Zeitpunkt t3 und t4 zeigten sich mäßige positive Zusammenhänge bei Korrelationskoeffizienten von 0,475 bzw. 0,422.

| Vergleichende Parameter | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| BMI t1 und E1           | 0,326                            | 0,040  |
| BMI t2 und E2           | 0,119                            | 0,465  |
| BMI t3 und E3           | 0,475                            | 0,002  |
| BMI t4 und E4           | 0,422                            | 0,010  |

**Tabelle 6:** Korrelation nach Spearman zwischen BMI und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Es ergaben sich also signifikante positive Korrelationen zwischen der Elastizität und dem BMI bei dem ersten (Abbildung 5), dritten und vierten Follow up.



**Abbildung 8:** Streudiagramm zum BMI und zur Elastizität zu Beginn der Studie in t1

Die p-Werte der Regressionsanalyse waren kleiner als 0,05 in t1, t2 und t4 (Tabelle 7). Der BMI hatte also einen signifikanten Einfluss auf die Lebersteifigkeit in t1, t2 und t4.

| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | 0,066                  | 0,032  |
| t2        | 0,055                  | 0,084  |
| t3        | 0,114                  | 0,021  |
| t4        | 0,108                  | 0,004  |

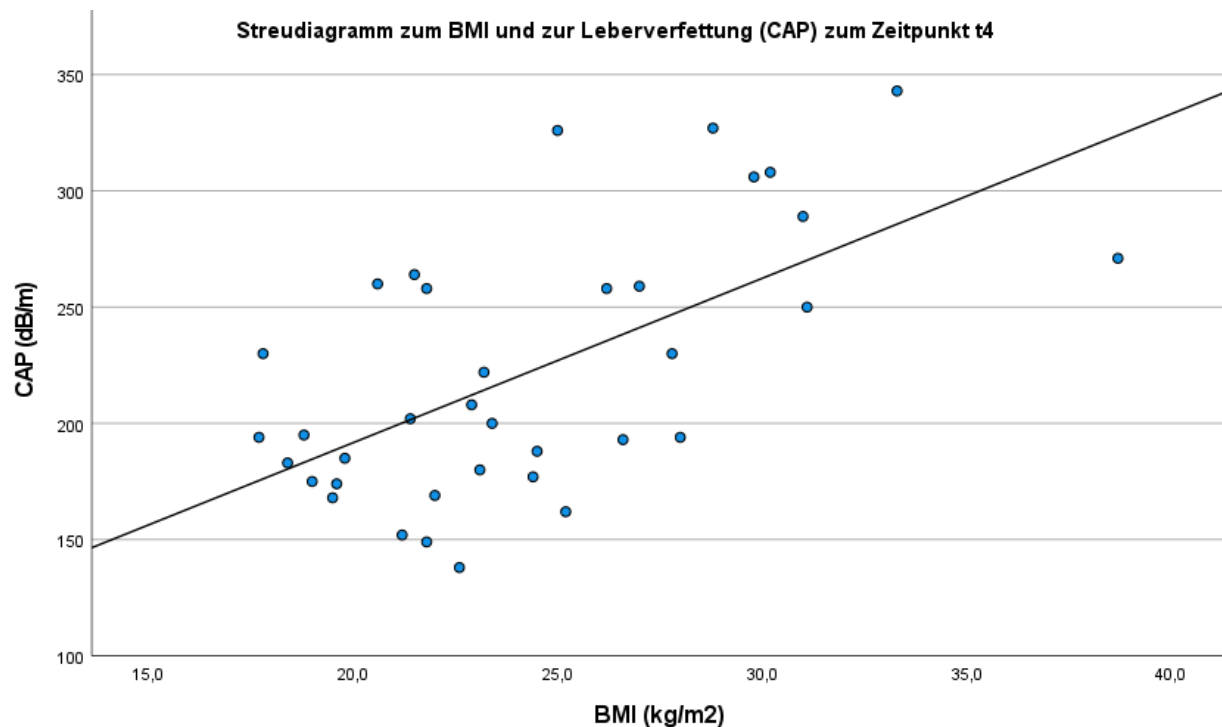
**Tabelle 7:** Lineare Regression zwischen BMI und Elastizität

### 4.3.2 BMI und CAP

Die Spearman-Korrelation ergab bei allen Follow up-Besuchen einen p-Wert kleiner als 0,05 (Tabelle 8), sodass sich eine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und den CAP-Werten zu allen Zeitpunkten zeigte. Da alle dazugehörigen Korrelationskoeffizienten größer als 0,5 waren, konnte von einer signifikanten, starken Korrelation ausgegangen werden.

| Vergleichende Parameter | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| BMI t1 und CAP1         | 0,541                            | <0,001 |
| BMI t2 und CAP2         | 0,553                            | <0,001 |
| BMI t3 und CAP3         | 0,665                            | <0,001 |
| BMI t4 und CAP4         | 0,538                            | 0,001  |

**Tabelle 8:** Korrelation nach Spearman zwischen BMI und CAP im Laufe der Untersuchungen



**Abbildung 9:** Streudiagramm zum BMI und zur Leberverfettung (CAP) zum Zeitpunkt t4

Die p-Werte der Regressionsanalyse waren alle kleiner als 0,05 (Tabelle 9), sodass sich daraus schließen lässt, dass der BMI in allen Zeitpunkten einen signifikanten Einfluss auf die CAP-Werte hatte.

| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | 9,453                  | <0,001 |
| t2        | 9,256                  | <0,001 |
| t3        | 9,810                  | <0,001 |
| t4        | 7,070                  | <0,001 |

**Tabelle 9:** Lineare Regression zwischen BMI und CAP

#### 4.3.3 Cholesterin und Elastizität

Die Spearman-Korrelation ergab bei allen Follow up-Besuchen einen p-Wert, der größer als 0,05 war, sodass von keiner signifikanten Korrelation zwischen dem Cholesterinwert und der Lebersteifigkeit zu allen Zeitpunkten ausgegangen werden konnte (Tabelle 10).

| Vergleichende Parameter | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| Cholesterin t1 und E1   | 0,326                            | 0,069  |
| Cholesterin t2 und E2   | -0,082                           | 0,641  |
| Cholesterin t3 und E3   | 0,230                            | 0,171  |
| Cholesterin t4 und E4   | 0,304                            | 0,071  |

**Tabelle 10:** Korrelation nach Spearman zwischen Cholesterin und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Die p-Werte der Regressionsanalyse waren alle ebenfalls größer als 0,05 (Tabelle 11), sodass sich daraus schließen lässt, dass die Cholesterinwerte zu allen Zeitpunkten keinen Einfluss auf die Lebersteifigkeit hatten.

| <b>Zeitpunkt</b> | <b>Regressionskoeffizient</b> | <b>p-Wert</b> |
|------------------|-------------------------------|---------------|
| t1               | 0,006                         | 0,156         |
| t2               | -0,002                        | 0,658         |
| t3               | 0,007                         | 0,367         |
| t4               | 0,004                         | 0,359         |

**Tabelle 11:** *Lineare Regression zwischen Cholesterin und Elastizität*

#### 4.3.4 Cholesterin und CAP

Die Spearman-Korrelation ergab bei allen Follow up-Besuchen p-Werte, die größer als 0,05 waren, sodass von keiner signifikanten Korrelation zwischen Cholesterin und den CAP-Werten zu allen Zeitpunkten ausgegangen werden konnte (Tabelle 12).

| <b>Vergleichende Parameter</b> | <b>Spearman-Korrelationskoeffizient</b> | <b>p-Wert</b> |
|--------------------------------|---|---------------|
| Cholesterin t1 und CAP1        | 0,03                                    | 0,869         |
| Cholesterin t2 und CAP2        | 0,028                                   | 0,874         |
| Cholesterin t3 und CAP3        | 0,23                                    | 0,171         |
| Cholesterin t4 und CAP4        | 0,266                                   | 0,117         |

**Tabelle 12:** *Korrelation nach Spearman zwischen Cholesterin und CAP im Laufe der Untersuchungen*



Die p-Werte der Regressionsanalyse waren ebenfalls alle größer als 0,05 (Tabelle 13), sodass sich daraus schließen lässt, dass die Cholesterinwerte zu allen Zeitpunkten keinen Einfluss auf die CAP-Werte hatten.

| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | -0,191                 | 0,538  |
| t2        | 0,191                  | 0,484  |
| t3        | 0,405                  | 0,226  |
| t4        | 0,332                  | 0,127  |

**Tabelle 13:** *Lineare Regression zwischen Cholesterin und CAP*

#### 4.3.5 Triglyceride und Elastizität

Die Spearman-Korrelation ergab beim ersten Follow up-Besuch t1 einen p-Wert von 0,016 (Tabelle 14). Dieser zeigte also eine signifikante Korrelation zwischen den Triglyceriden und der Elastizität in t1 an. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,429, sodass sich damit ein mäßiger Zusammenhang ergab. Beim zweiten, dritten und vierten Follow up-Besuch bestand keine signifikante Korrelation.

| Vergleichende Parameter | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| Triglyceride t1 und E1  | 0,429                            | 0,016  |
| Triglyceride t2 und E2  | 0,096                            | 0,585  |
| Triglyceride t3 und E3  | 0,197                            | 0,250  |
| Triglyceride t4 und E4  | 0,219                            | 0,200  |

**Tabelle 14:** *Korrelation nach Spearman zwischen Triglyceride und Elastizität im Laufe der Untersuchungen*

Die p-Werte der Regressionsanalysen waren kleiner als 0,05 in t2 und t4 (Tabelle 15). Die Serumtriglyceride hatten also einen signifikanten Einfluss auf die Lebersteifigkeit in t2 und t4.

| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | 0,003                  | 0,172  |
| t2        | 0,009                  | 0,002  |
| t3        | 0,004                  | 0,359  |
| t4        | 0,009                  | 0,009  |

**Tabelle 15:** Lineare Regression zwischen Triglyceride und Elastizität

#### 4.3.6 Triglyceride und CAP

Die Spearman-Korrelation ergab beim ersten Follow up-Besuch t1 einen p-Wert größer als 0,05, während beim zweiten, dritten und vierten Follow up-Besuch die niedrigen p-Werte eine signifikante Korrelation zwischen den Triglyceriden und den CAP-Werten anzeigten (Tabelle 16). Die Korrelationskoeffizienten betragen 0,480; 0,434 und 0,417, sodass sich damit ein mäßiger Zusammenhang herausstellte.

| Vergleichende Parameter  | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|--------------------------|----------------------------------|--------|
| Triglyceride t1 und CAP1 | 0,353                            | 0,052  |
| Triglyceride t2 und CAP2 | 0,480                            | 0,004  |
| Triglyceride t3 und CAP3 | 0,434                            | 0,008  |
| Triglyceride t4 und CAP4 | 0,417                            | 0,011  |

**Tabelle 16:** Korrelation nach Spearman zwischen Triglyceride und CAP im Laufe der Untersuchungen

Die p-Werte der Regressionsanalyse waren alle kleiner als 0,05 (Tabelle 17), sodass sich daraus schließen lässt, dass die Serumtriglyceride zu allen Zeitpunkten einen signifikanten Einfluss auf die CAP-Werte hatten.

| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | 0,459                  | 0,010  |
| t2        | 0,676                  | <0,001 |
| t3        | 0,565                  | 0,001  |
| t4        | 0,488                  | 0,003  |

**Tabelle 17:** Lineare Regression zwischen Triglyceride und CAP

#### 4.3.7 Gamma-GT und Elastizität

Die Spearman-Korrelation ergab beim ersten und zweiten Follow up-Besuch einen p-Wert größer als 0,05, sodass sich zu diesen Zeitpunkten keine signifikante Korrelation zeigte (Tabelle 18). Beim dritten und vierten Follow up-Besuch bildeten die niedrigen p-Werte eine signifikante Korrelation zwischen den Gamma-GT und den CAP-Werten ab. Die Korrelationskoeffizienten betragen 0,590 und 0,469, was auf eine deutlich positive Korrelation hinwies.

| Vergleichende Parameter | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| Gamma-GT t1 und E1      | 0,204                            | 0,220  |
| Gamma-GT t2 und E2      | -0,029                           | 0,864  |
| Gamma-GT t3 und E3      | 0,590                            | <0,001 |
| Gamma-GT t4 und E4      | 0,469                            | 0,004  |

**Tabelle 18:** Korrelation nach Spearman zwischen Gamma-GT und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Die p-Werte der Regressionsanalysen waren in t2 und t4 und waren somit signifikant (Tabelle 19). Die Gamma-GT-Werte hatten also einen signifikanten Einfluss auf die Lebersteifigkeit zu diesen beiden Zeitpunkten.

| <b>Zeitpunkt</b> | <b>Regressionskoeffizient</b> | <b>p-Wert</b> |
|------------------|-------------------------------|---------------|
| t1               | 0,006                         | 0,536         |
| t2               | 0,029                         | 0,033         |
| t3               | 0,045                         | 0,058         |
| t4               | 0,072                         | <0,001        |

**Tabelle 19:** *Lineare Regression zwischen Gamma-GT und Elastizität*

#### 4.3.8 Gamma-GT und CAP

Die Spearman-Korrelation ergab beim ersten, zweiten und vierten Follow up-Besuch einen p-Wert größer als 0,05, sodass zu diesen Zeitpunkten keine signifikante Korrelation vorlag (Tabelle 20). Beim dritten Follow up-Besuch resultierte aus dem niedrigen p-Wert eine mäßige, statistisch signifikante, positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,476 zwischen den Gamma-GT-Aktivitäten und den CAP-Werten.

| <b>Vergleichende Parameter</b> | <b>Spearman-Korrelationskoeffizient</b> | <b>p-Wert</b> |
|--------------------------------|---|---------------|
| Gamma-GT t1 und CAP1           | 0,247                                   | 0,135         |
| Gamma-GT t2 und CAP2           | 0,232                                   | 0,161         |
| Gamma-GT t3 und CAP3           | 0,476                                   | 0,003         |
| Gamma-GT t4 und CAP4           | 0,158                                   | 0,358         |

**Tabelle 20:** *Korrelation nach Spearman zwischen Gamma-GT und CAP im Laufe der Untersuchungen*

Die p-Werte der Regressionsanalyse waren alle kleiner als 0,05 (Tabelle 21), sodass sich daraus schließen lässt, dass die Gamma-GT-Werte zu allen Zeitpunkten einen statistisch signifikanten Einfluss auf die CAP-Werte hatten.

| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | 1,410                  | 0,030  |
| t2        | 2,671                  | 0,001  |
| t3        | 3,444                  | <0,001 |
| t4        | 1,949                  | 0,044  |

**Tabelle 21:** Lineare Regression zwischen Gamma-GT und CAP

#### 4.3.9 AP und Elastizität

Die Spearman-Korrelation ergab bei allen Follow up-Besuchen p-Werte größer als 0,05, sodass von keiner signifikanten Korrelation zwischen der AP und den CAP-Werten zu allen Zeitpunkten ausgegangen werden konnte (Tabelle 22).

| Vergleichende Parameter | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| AP t1 und E1            | 0,122                            | 0,492  |
| AP t2 und E2            | -0,016                           | 0,927  |
| AP t3 und E3            | 0,291                            | 0,081  |
| AP t4 und E4            | 0,091                            | 0,601  |

**Tabelle 22:** Korrelation nach Spearman zwischen alkalische Phosphatase (AP) und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Die p-Werte der Regressionsanalyse waren alle größer als 0,05 (Tabelle 23), sodass sich daraus schließen lässt, dass die AP zu allen Zeitpunkten keinen Einfluss auf die Elastizität hatte.

| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | 0,011                  | 0,212  |
| t2        | 0,006                  | 0,508  |
| t3        | 0,015                  | 0,292  |
| t4        | -0,001                 | 0,907  |

**Tabelle 23:** Lineare Regression zwischen der alkalischen Phosphatase und der Elastizität

#### 4.3.10 AP und CAP

Die Spearman-Korrelation ergab beim ersten und zweiten Follow up-Besuch einen p-Wert größer als 0,05, sodass sich zu diesen Zeitpunkten keine signifikante Korrelation feststellen ließ (Tabelle 24). Beim dritten und vierten Follow up-Besuch zeigte der niedrige p-Wert eine mäßige, statistisch signifikante, positive Korrelation mit Korrelationskoeffizienten von 0,376 bzw. 0,492 zwischen der AP und den CAP-Werten an.

| Vergleichende Parameter | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| AP t1 und CAP1          | 0,162                            | 0,359  |
| AP t2 und CAP2          | 0,225                            | 0,181  |
| AP t3 und CAP3          | 0,376                            | 0,022  |
| AP t4 und CAP4          | 0,492                            | 0,003  |

**Tabelle 24:** Korrelation nach Spearman zwischen alkalische Phosphatase (AP) und CAP im Laufe der Untersuchungen

Die p-Werte der Regressionsanalyse waren in t2, t3 und t4 kleiner als 0,05 (Tabelle 25) und somit signifikant. Die AP hatte daher einen signifikanten Einfluss auf die CAP-Werte im zweiten, dritten und vierten Follow up.

| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | 0,609                  | 0,340  |
| t2        | 1,064                  | 0,046  |
| t3        | 1,204                  | 0,032  |
| t4        | 1,467                  | 0,006  |

**Tabelle 25:** Lineare Regression zwischen der alkalischen Phosphatase und CAP

#### 4.3.11 AST und Elastizität

Die Spearman-Korrelation ergab beim ersten, zweiten und vierten Follow up-Besuch einen p-Wert größer als 0,05, sodass zu diesen Zeitpunkten keine signifikante Korrelation festgestellt werden konnte (Tabelle 26). Beim dritten Follow up-Besuch zeigte der p-Wert eine schwache, statistisch signifikante Korrelation zwischen der AST-Aktivität und der Elastizität mit einem Korrelationskoeffizient von 0,383 an.

| Vergleichende Parameter | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| AST t1 und E1           | -0,040                           | 0,809  |
| AST t2 und E2           | 0,202                            | 0,223  |
| AST t3 und E3           | 0,383                            | 0,019  |
| AST t4 und E4           | 0,109                            | 0,533  |

**Tabelle 26:** Korrelation nach Spearman zwischen AST und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Der p-Wert der Regressionsanalyse war in t2 kleiner als 0,05 und somit signifikant (Tabelle 27). Die AST-Aktivitäten hatten damit einen signifikanten Einfluss auf die Lebersteifigkeit in t2.

| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | -0,008                 | 0,515  |
| t2        | 0,049                  | 0,049  |
| t3        | 0,013                  | 0,492  |
| t4        | 0,019                  | 0,574  |

**Tabelle 27:** Lineare Regression zwischen der AST und Elastizität

#### 4.3.12 AST und CAP

Die Spearman-Korrelation ergab bei allen Follow up-Besuchen p-Werte größer als 0,05, sodass von keiner signifikanten Korrelation zwischen AST und CAP ausgegangen werden konnte (Tabelle 28).

| Vergleichende Parameter | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| AST t1 und CAP1         | -0,054                           | 0,743  |
| AST t2 und CAP2         | -0,052                           | 0,758  |
| AST t3 und CAP3         | 0,283                            | 0,090  |
| AST t4 und CAP4         | 0,079                            | 0,653  |

**Tabelle 28:** Korrelation nach Spearman zwischen AST und CAP im Laufe der Untersuchungen

Die p-Werte der Regressionsanalyse waren alle größer als 0,05 (Tabelle 29), sodass die AST-Aktivitäten zu allen Zeitpunkten auch keinen signifikanten Einfluss auf die CAP-Werte hatten.



| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | 0,004                  | 0,996  |
| t2        | 1,158                  | 0,481  |
| t3        | 0,688                  | 0,365  |
| t4        | 2,658                  | 0,105  |

**Tabelle 29:** Lineare Regression zwischen der AST und CAP

#### 4.3.13 ALT und Elastizität

Die Spearman-Korrelation ergab bei allen Follow up-Besuchen p-Werte größer als 0,05, sodass von keiner signifikanten Korrelation zwischen ALT und der Elastizität ausgegangen werden konnte (Tabelle 30).

| Vergleichende Parameter | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| ALT t1 und E1           | 0,024                            | 0,884  |
| ALT t2 und E2           | 0,125                            | 0,456  |
| ALT t3 und E3           | 0,264                            | 0,109  |
| ALT t4 und E4           | 0,264                            | 0,126  |

**Tabelle 30:** Korrelation nach Spearman zwischen ALT und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Die p-Werte der Regressionsanalyse waren kleiner als 0,05 in t2 und t4 und somit signifikant (Tabelle 31). Die ALT-Aktivitäten hatten daher einen signifikanten Einfluss auf die Lebersteifigkeit in t2 und t4.

| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | -0,002                 | 0,498  |
| t2        | 0,037                  | 0,016  |
| t3        | 0,005                  | 0,750  |
| t4        | 0,034                  | 0,049  |

**Tabelle 31:** *Lineare Regression zwischen der ALT und Elastizität*

#### 4.3.14 ALT und CAP

Die Spearman-Korrelation ergab beim ersten und zweiten Follow up-Besuch einen p-Wert größer als 0,05, sodass zu diesen Zeitpunkten keine signifikante Korrelation vorlag (Tabelle 32). Beim dritten und vierten Follow up-Besuch zeigte der niedrige p-Wert eine mäßige, statistisch signifikante, positive Korrelation mit Korrelationskoeffizienten von 0,358 bzw. 0,469 zwischen ALT und CAP.

| Vergleichende Parameter | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| ALT t1 und CAP1         | 0,043                            | 0,795  |
| ALT t2 und CAP2         | 0,204                            | 0,219  |
| ALT t3 und CAP3         | 0,358                            | 0,027  |
| ALT t4 und CAP4         | 0,469                            | 0,005  |

**Tabelle 32:** *Korrelation nach Spearman zwischen ALT und CAP im Laufe der Untersuchungen*

Die p-Werte der Regressionsanalyse waren kleiner als 0,05 in t2, t3 und t4 und somit signifikant (Tabelle 33). Die ALT-Aktivitäten hatten also einen signifikanten Einfluss auf die CAP-Werte in t2, t3 und t4.

| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | -0,028                 | 0,919  |
| t2        | 2,242                  | 0,026  |
| t3        | 1,560                  | 0,023  |
| t4        | 2,967                  | <0,001 |

**Tabelle 33:** Lineare Regression zwischen der ALT und CAP

#### 4.3.15 Vitamin D und Elastizität

Die Spearman-Korrelation erzielte bei allen Follow up-Besuchen p-Werte größer als 0,05, sodass zu allen Zeitpunkten von keiner signifikanten Korrelation zwischen Vitamin D und der Elastizität ausgegangen werden konnte (Tabelle 34).

| Vergleichende Parameter | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| Vitamin D t1 und E1     | -0,030                           | 0,858  |
| Vitamin D t2 und E2     | -0,144                           | 0,394  |
| Vitamin D t3 und E3     | -0,265                           | 0,113  |
| Vitamin D t4 und E4     | -0,082                           | 0,634  |

**Tabelle 34:** Korrelation nach Spearman zwischen Vitamin D und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Die p-Werte der Regressionsanalyse waren alle größer als 0,05 (Tabelle 35), sodass sich daraus schließen lässt, dass Vitamin D zu allen Zeitpunkten keinen Einfluss auf die Elastizität hatte.

| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | -0,008                 | 0,643  |
| t2        | -0,008                 | 0,611  |
| t3        | -0,039                 | 0,082  |
| t4        | -0,020                 | 0,215  |

**Tabelle 35:** Lineare Regression zwischen Vitamin D und Elastizität

#### 4.3.16 Vitamin D und CAP

Die Spearman-Korrelation ergab beim ersten, zweiten und dritten Follow up-Besuch einen p-Wert größer als 0,05, sodass zu diesen Zeitpunkten keine signifikante Korrelation dokumentiert werden konnte (Tabelle 36). Beim vierten Follow up-Besuch erzielte der p-Wert eine schwache, statistisch signifikante, negative Korrelation zwischen Vitamin D und den CAP-Werten mit einem Korrelationskoeffizient von -0,333.

| Vergleichende Parameter | Spearman-Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| Vitamin D t1 und CAP1   | 0,150                            | 0,370  |
| Vitamin D t2 und CAP2   | -0,031                           | 0,857  |
| Vitamin D t3 und CAP3   | -0,032                           | 0,851  |
| Vitamin D t4 und CAP4   | -0,333                           | 0,047  |

**Tabelle 36:** Korrelation nach Spearman zwischen Vitamin D und CAP im Laufe der Untersuchungen

Die p-Werte der Regressionsanalyse waren alle größer als 0,05 (Tabelle 37), sodass Vitamin D zu allen Zeitpunkten keinen signifikanten Einfluss auf die CAP-Werte hatte.

| Zeitpunkt | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|-----------|------------------------|--------|
| t1        | 0,982                  | 0,427  |
| t2        | -0,393                 | 0,688  |
| t3        | -0,437                 | 0,646  |
| t4        | -1,461                 | 0,064  |

**Tabelle 37:** Lineare Regression zwischen Vitamin D und CAP

## 4.4 Klinischer Fragebogen

### 4.4.1 Körperliche Aktivität

Bei jedem Follow up-Besuch wurden die Patientinnen gebeten, ihre körperliche Aktivität anzugeben. Für die statistische Auswertung wurden die Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt. Einerseits wurden die Patientinnen zusammengeführt, die mehr als zwei sportliche Aktivitäten pro Woche ausüben, und andererseits die Patientinnen, die keine oder nur eine sportliche Aktivität pro Woche ausüben. Dabei wurden die Intensität sowie die Art und die Dauer der Aktivität nicht berücksichtigt. Dies bedeutet, dass gleich ausgewertet wurde, ob die Patientinnen spazieren gehen, tanzen oder joggen. Die absoluten und relativen Häufigkeiten (Tabelle 38) zeigen, dass die Mehrheit der Patientinnen keine oder nur eine sportliche Aktivität pro Woche durchführen.

| Zeitpunkt | Kein oder einmal Sport pro Woche |         | Zweimal oder mehrfach Sport pro Woche |         |
|-----------|----------------------------------|---------|---------------------------------------|---------|
|           | Häufigkeit                       | Prozent | Häufigkeit                            | Prozent |
| t1        | 30                               | 75      | 10                                    | 25      |
| t2        | 32                               | 80      | 8                                     | 20      |
| t3        | 32                               | 80      | 8                                     | 20      |
| t4        | 27                               | 75      | 9                                     | 25      |

**Tabelle 38:** Absolute und relative Häufigkeiten des Merkmals Sport

In t1 und t4 sind die CAP-Mittelwerte bei den weniger sporttreibenden Patientinnen etwas höher als bei den aktiveren Patientinnen (Tabelle 39). Außerdem scheinen die Elastizität-Mittelwerte in t3 ebenfalls bei den weniger sporttreibenden Patientinnen höher als bei den aktiveren Patientinnen zu liegen.

| Zeitpunkt | Sportaktivität | Elastizität (kPa) | CAP (dB/m) |
|-----------|----------------|-------------------|------------|
| t1        | keine oder 1   | 4,23              | 215        |
|           | 2 oder mehr    | 4,39              | 191        |
| t2        | keine oder 1   | 4,19              | 224        |
|           | 2 oder mehr    | 4,36              | 232        |
| t3        | keine oder 1   | 4,50              | 216        |
|           | 2 oder mehr    | 4,28              | 224        |
| t4        | keine oder 1   | 4,09              | 229        |
|           | 2 oder mehr    | 4,70              | 199        |

**Tabelle 39:** *Elastizität- und CAP-Mittelwerte je nach Sportverhalten im Laufe der Untersuchungen*

Zunächst wurde der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt, um zu überprüfen, ob eine Normalverteilung zwischen der Elastizität und dem Sportverhalten und zwischen den CAP-Werten und dem Sportverhalten vorlag.

Der Shapiro-Wilk-Test zeigte eine Normalverteilung in t1 ( $p > 0,05$ ) für die Elastizität und das Sportverhalten (Tabelle 40). Daher wurde ein t-Test für unverbundene Stichproben für den Zeitpunkt t1 durchgeführt. Für den zweiten, dritten und vierten Follow up ergab sich jedoch keine Normalverteilung ( $p < 0,05$ ), sodass der Mann-Whitney-U-Test angewendet wurde.

| Parameter      | Sportsumme   | Statistik | df | Signifikanz |
|----------------|--------------|-----------|----|-------------|
| Elastizität t1 | keine oder 1 | 0,951     | 30 | 0,177       |
|                | 2 oder mehr  | 0,895     | 10 | 0,191       |
| Elastizität t2 | keine oder 1 | 0,898     | 32 | 0,006       |

|                       |              |       |    |        |
|-----------------------|--------------|-------|----|--------|
| <b>Elastizität t3</b> | 2 oder mehr  | 0,926 | 8  | 0,478  |
|                       | keine oder 1 | 0,651 | 32 | <0,001 |
| <b>Elastizität t4</b> | 2 oder mehr  | 0,920 | 8  | 0,431  |
|                       | keine oder 1 | 0,925 | 27 | 0,053  |
|                       | 2 oder mehr  | 0,716 | 9  | 0,002  |

**Tabelle 40:** *Shapiro-Wilk-Test für die Elastizität und das Sportverhalten*

Der t-Test für unverbundene Stichproben setzt die Homogenität der Varianzen zwischen beiden Gruppen voraus. Deshalb wurden die Ergebnisse des Levene-Tests der Varianzgleichheit benötigt. Für den ersten Follow up betrug der p-Wert des Levene-Tests 0,454, sodass von einer Homogenität der Varianzen ausgegangen werden konnte. Der p-Wert des t-Tests betrug 0,659, sodass es in t1 keine signifikanten Unterschiede für die Elastizitätswerte zwischen den weniger und den mehr sporttreibenden Patientinnen gab.

Da es mehr als 30 teilnehmende Patientinnen gab, wurde im Mann-Whitney-U-Test der p-Wert der asymptotischen Signifikanz ausgewertet. Die p-Werte in t2, t3 und t4 betragen jeweils 0,564, 0,839 und 0,323. Es konnten also keine signifikanten Unterschiede für die Elastizitätswerte zwischen den weniger und den mehr sporttreibenden Patientinnen festgestellt werden.

Der Shapiro-Wilk-Test zeigte eine Normalverteilung in t1, t3 und t4 ( $p > 0,05$ ) für die CAP-Werte und das Sportverhalten (Tabelle 41). Deswegen wurden für diese Zeitpunkte t-Tests für unverbundene Stichproben durchgeführt. Der zweite Follow up ergab jedoch keine Normalverteilung, sodass ein Mann-Whitney-U-Test angewendet wurde.

| <b>Parameter</b> | <b>Sportsumme</b> | <b>Statistik</b> | <b>df</b> | <b>Signifikanz</b> |
|------------------|-------------------|------------------|-----------|--------------------|
| <b>CAP t1</b>    | keine oder 1      | 0,960            | 30        | 0,303              |
|                  | 2 oder mehr       | 0,892            | 10        | 0,180              |
| <b>CAP t2</b>    | keine oder 1      | 0,921            | 32        | 0,023              |
|                  | 2 oder mehr       | 0,864            | 8         | 0,131              |
| <b>CAP t3</b>    | keine oder 1      | 0,973            | 32        | 0,579              |
|                  | 2 oder mehr       | 0,970            | 8         | 0,894              |

|               |              |       |    |       |
|---------------|--------------|-------|----|-------|
| <b>CAP t4</b> | keine oder 1 | 0,940 | 27 | 0,119 |
|               | 2 oder mehr  | 0,882 | 9  | 0,166 |

**Tabelle 41:** *Shapiro-Wilk-Test für die CAP-Werte und das Sportverhalten*

Der für den t-Test benötigte Levene-Test ergab für den ersten, dritten und vierten Follow up p-Werte von jeweils 0,650; 0,253 und 0,036 (Tabelle 42). In t1 und t3 konnte also von einer Homogenität der Varianzen ausgegangen werden, während in t4 die Varianzen nicht gleich waren. Die resultierenden p-Werte zeigten, dass keine signifikanten Unterschiede für die CAP-Werte zwischen den weniger und den mehr sporttreibenden Patientinnen in t1, t3 und t4 vorlagen.

| <b>Parameter</b>                | <b>p-Wert<br/>Levene-Test</b> | <b>p-Wert<br/>t-Test</b> |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| <b>CAP t1 und Sportsomme t1</b> | 0,650                         | 0,362                    |
| <b>CAP t3 und Sportsomme t3</b> | 0,253                         | 0,763                    |
| <b>CAP t4 und Sportsomme t4</b> | 0,036                         | 0,098                    |

**Tabelle 42:** *p-Werte des Levene-Tests und des t-Tests für unabhängige Stichproben*

Für den zweiten Follow up ergab der Mann-Whitney-U-Test einen p-Wert von 0,467. Es konnten daher keine signifikanten Unterschiede für die CAP-Werte in t2 zwischen den weniger und den häufiger sporttreibenden Patientinnen festgestellt werden.

Zusammenfassend konnten also für die Elastizität und für die CAP-Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen den weniger und den mehr sporttreibenden Patientinnen im Laufe der Follow ups beobachtet werden.



#### 4.4.2 Rauchverhalten

Im ausgefüllten Fragebogen mussten die Patientinnen angeben, ob sie früher geraucht haben, noch nie geraucht haben oder gegenwärtig rauchen. Dabei wurden weder die Pack years noch die Art des Rauchens berücksichtigt. Für die statistische Analyse wurde daher das Rauchverhalten in drei Kategorien eingestuft und kodiert. Die Patientinnen, die noch nie geraucht haben, bekamen die Nummer 0; die Patientinnen, die früher geraucht haben, erhielten die Nummer 1, und den Patientinnen, die gegenwärtig rauchen, wurde die Nummer 2 zugeordnet. Die relativen Häufigkeiten zeigen, dass zu Beginn der Studie mehr Patientinnen nie geraucht hatten als am Ende der Studie (Tabelle 43).

| Rauchverhalten<br>Zeitpunkt | Rauchverhalten |        |             |
|-----------------------------|----------------|--------|-------------|
|                             | nie            | früher | gegenwärtig |
| t1                          | 52,5           | 32,5   | 15,0        |
| t2                          | 50,0           | 32,5   | 17,5        |
| t3                          | 50,0           | 32,5   | 17,5        |
| t4                          | 47,5           | 30,0   | 12,5        |

**Tabelle 43:** *Relative Häufigkeiten in % des Merkmals Rauchen*

Zuerst wurde der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt, um zu prüfen, ob eine Normalverteilung zwischen der Elastizität und dem Merkmal Rauchen und zwischen den CAP-Werten und dem Merkmal Rauchen vorlag.

Im Shapiro-Wilk-Test waren sowohl für die Elastizität als auch für die CAP-Werte, ausgenommen von einzelnen isolierten p-Werten, alle p-Werte größer als 0,05, sodass hier eine Normalverteilung angenommen wurde (Tabellen 44 und 45). Deswegen wurde der ANOVA-Test bei allen Zeitpunkten durchgeführt.

| Parameter | Rauchverhalten | Statistik | df | p-Wert |
|-----------|----------------|-----------|----|--------|
| E t1      | nie            | 0,946     | 21 | 0,280  |
|           | früher         | 0,956     | 13 | 0,697  |
|           | gegenwärtig    | 0,932     | 6  | 0,593  |
| E t2      | nie            | 0,901     | 20 | 0,042  |
|           | früher         | 0,870     | 13 | 0,053  |
|           | gegenwärtig    | 0,933     | 7  | 0,580  |
| E t3      | nie            | 0,654     | 20 | <0,001 |
|           | früher         | 0,882     | 13 | 0,076  |
|           | gegenwärtig    | 0,898     | 7  | 0,318  |
| E t4      | nie            | 0,936     | 19 | 0,228  |
|           | früher         | 0,814     | 12 | 0,014  |
|           | gegenwärtig    | 0,894     | 5  | 0,376  |

**Tabelle 44:** Shapiro-Wilk-Test für die Elastizität und das Rauchverhalten

| Parameter | Rauchverhalten | Statistik | df | p-Wert |
|-----------|----------------|-----------|----|--------|
| CAP t1    | nie            | 0,932     | 21 | 0,153  |
|           | früher         | 0,977     | 13 | 0,961  |
|           | gegenwärtig    | 0,866     | 6  | 0,211  |
| CAP t2    | nie            | 0,832     | 20 | 0,003  |
|           | früher         | 0,986     | 13 | 0,997  |
|           | gegenwärtig    | 0,839     | 7  | 0,096  |
| CAP t3    | nie            | 0,936     | 20 | 0,203  |
|           | früher         | 0,929     | 13 | 0,335  |
|           | gegenwärtig    | 0,894     | 7  | 0,298  |
| CAP t4    | nie            | 0,904     | 19 | 0,057  |
|           | früher         | 0,839     | 12 | 0,027  |
|           | gegenwärtig    | 0,858     | 5  | 0,222  |

**Tabelle 45:** Shapiro-Wilk-Test für die CAP-Werte und das Rauchverhalten

Die im ANOVA-Test resultierenden p-Werte waren alle größer als 0,05 (Tabelle 46), sodass zu allen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Elastizität und dem

Rauchverhalten sowie zwischen den CAP-Werten und dem Rauchverhalten festgestellt werden konnten.

| <b>Parameter</b>             | <b>p-Wert</b> |
|------------------------------|---------------|
| <b>E t1 und Rauchen t1</b>   | 0,498         |
| <b>E t2 und Rauchen t2</b>   | 0,107         |
| <b>E t3 und Rauchen t3</b>   | 0,564         |
| <b>E t4 und Rauchen t4</b>   | 0,341         |
| <b>CAP t1 und Rauchen t1</b> | 0,099         |
| <b>CAP t2 und Rauchen t2</b> | 0,424         |
| <b>CAP t3 und Rauchen t3</b> | 0,569         |
| <b>CAP t4 und Rauchen t4</b> | 0,325         |

**Tabelle 46:** ANOVA-Test für die Elastizität und die CAP-Werte und das Rauchverhalten

## 5. Diskussion

Die Zielsetzung der vorliegenden prospektiven Beobachtungsstudie war es, die Auswirkungen der GnRH-Analoga- bzw. der Dienogest-Therapie auf die Leber bei operierten Endometrioseerkrankten zu überprüfen. Aufgrund von aktuell immer noch relevanten, hohen Raten von Symptomrezidiven [42, 50] und deren Konsequenzen spielen die medikamentöse Therapie und deren Sicherheit eine zentrale Rolle. Diese wurde anhand einer transienten Elastographie der Leber, klinisch-chemischen Laborparametern und eines Fragebogens im Laufe von vier Follow up-Untersuchungen zwischen Januar 2019 bis Mai 2021 im Universitätsklinikum des Saarlandes überprüft.

Die Studienpopulation bestand aus 40 Patientinnen, davon erhielten 15 % GnRH-Analoga in Form einer monatlichen Injektion. Die anderen 34 endometrioseerkrankten Frauen erhielten täglich orale Gestagene wie Dienogest. Außerdem erfolgte präoperativ bei sieben Patientinnen (17,5 %) eine vorherige hormonelle Kontrazeptiva-Therapie, und 33 Patientinnen (82,5 %) hatten präoperativ keine Kontrazeptiva eingenommen.

Die resultierenden Parameter der transienten Elastographie zeigten keine statistisch signifikanten Änderungen des Steatosegrades oder der Lebersteifigkeit im Laufe der Follow up-Untersuchungen. Die Medianwerte der CAP-Messung zeigten eine leichte Erhöhung um 7 % von 204 dB/m bei der ersten auf 218 dB/m bei der dritten Untersuchung. Bei der vierten Untersuchung hatten vier Patientinnen die Therapie abgebrochen und der Medianwert der CAP-Messung zeigte keine signifikante Änderung gewertet mehr.

Bei drei klinisch-chemischen Laborparametern konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Zuerst stieg die AP-Aktivität zwischen dem ersten und vierten Follow up-Besuch an. Außerdem erhöhte sich die AST-Aktivität leicht signifikant um eine bis zwei Einheiten im Laufe der Untersuchungen.

Der Lebensstil und die daraus folgende mögliche Entwicklung eines metabolischen Syndroms beeinflusst das Risiko an einer NAFLD zu erkranken. In der vorliegenden Studie wurden einerseits das Rauchverhalten und andererseits die sportliche Aktivität untersucht. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Rauchen von Tabak und der Entwicklung einer NAFLD ist bereits bekannt, auch wenn der genaue Mechanismus nicht vollständig definiert ist [9]. Außerdem vermindert - wie in Studien vorbeschrieben - die Sport den Schweregrad der Steatosis hepatis bei an NAFLD-erkrankten Patienten [23]. Ferner führt, wie von Oh et al. 2015 [33] beschrieben wurde, längere sportliche Aktivität wie Aerobic Training über 250 Minuten

wöchentlich zu einer Verringerung der Steatosis hepatis unabhängig vom erreichten Gewichtsverlust. Die statistische Auswertung des Sport- und Rauchverhaltens innerhalb der jeweiligen Kategorien ergab jedoch in der aktuellen Studie keine Hinweise auf Veränderungen der Lebersteifigkeit und -fibrose im Beobachtungszeitraum.

Mehrere Studien, wie Strowitzki et al. im Jahr 2015 [47] oder Heinemann et al. im Jahr 2020 [20], haben die Sicherheit der Hormonsubstitution bei Patientinnen mit Endometriose in Frage gestellt. Die hormonelle Therapie wird allgemein zwar von den Patientinnen gut toleriert, aber zu den festgestellten Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, depressive Verstimmung oder Zwischenblutungen.

Außerdem führt die hormonelle Therapie zu einem relativen Östrogenmangel, sodass der hormonelle Zustand mit dem der Menopause verglichen werden kann. Anagnostis et al. [2] untersuchte 2022 die Risiken des Östrogenmangels in der Menopause für kardiovaskuläre Ereignisse. Im Gegensatz zu bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie oder Dysregulation des Glukosestoffwechsels, konnte festgestellt werden, dass das östrogenarme hormonelle Milieu keinen belegbaren Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt [2]. Maeda et al. [29] berichteten ebenfalls, dass eine Dienogest-Therapie das Risiko einer Arteriosklerose nicht wesentlich erhöht. Ergänzend zu den vorliegenden Literaturarbeiten konnte in dieser Beobachtungsstudie festgestellt werden, dass keine Veränderung der Leberfunktionen und des -stoffwechsels unter einer Dienogest-Therapie beobachtet wurde.

Trotz hoher Sorgfalt bei der Durchführung und der Analyse dieser Studie sind deren Limitationen erwähnenswert.

Zunächst war auffällig, dass die Vitamin D-Konzentrationen im Serum um knapp 30 % anstiegen, da die Medianwerte sich um sechs Einheiten zwischen dem ersten und dem letzten Follow up-Besuch erhöhten. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der medikamentösen Therapie und dem Anstieg der Vitamin D-Konzentration kann nicht zweifelsfrei festgestellt werden, da ein Teil der teilnehmenden Patientinnen selbstständig Vitamin D substituierte. In dem, bei jedem Besuch ausgefüllten Fragebogen gaben anfangs 8 % der Patientinnen an, Vitamin D-Supplemente einzunehmen. Beim zweiten Follow up-Besuch waren es 15 % und beim letzten 28 %. Es ist also anzunehmen, dass die Zunahme des Vitamin D-Spiegels eher auf

eine exogene Zufuhr als auf die medikamentöse Hormontherapie zurückzuführen ist. Ferner kann dies für die Interpretation der Leberelastographie-Ergebnisse relevant sein.

Mehrere Studien haben die Rolle von Vitamin D bzw. einer Vitamin D-Supplementierung auf die Steatosis hepatis untersucht. Im Jahr 2019 schlugen Udomsinprasert et al. [51] die schützende Wirkung von Vitamin D vor einem fibrotischen Umbau des Lebergewebes vor. Dies wurde bereits 2016 am Universitätsklinikum des Saarlandes von Papapostoli et al. [35] ebenfalls beobachtet. Im Rahmen einer Vitamin D-Zufuhr über sechs Monate bei Patientinnen und Patienten mit Steatosis hepatis konnte gezeigt werden, dass sich der Steatosegrad nach vier Wochen verbesserte. Somit könnte die eigenständige Vitamin D-Einnahme zu einer Verbesserung der Lebersteatose und -fibrose geführt und somit einer Verschlechterung der Leberparameter entgegengewirkt haben.

Als weitere Problematik ist der Zeitraum der Beobachtungsstudie zu nennen. Die Untersuchungen erstreckten sich über 17 Monate, sodass je nach Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Patientinnen jahreszeitbedingt unterschiedlich viel Sonnenlicht aufnehmen konnten. Dies könnte die interindividuellen Vitamin D-Serumkonzentrationsschwankungen erklären. Möglich wäre auch, dass die unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten wie die Dienogest-Therapie oder die GnRH-Analoga-Therapie die Ergebnisse im Patientenkollektiv moduliert haben könnten.

Zwei weitere Limitationen liegen in der praktischen Durchführung der transienten Elastographie. Die erste Fehlerquelle betrifft die zwei Schallköpfe, die bestimmte Anwendungszwecke haben. Die M-Sonde besitzt eine Eindringtiefe von 25-65 mm und die XL-Sonde eine Eindringtiefe von 35-75 mm [16, 32]. Daher konnte gezeigt werden, dass die M-Sonde bei Patienten mit einem BMI kleiner als 30 kg/m<sup>2</sup> und die XL-Sonde bei Patienten mit einem BMI größer als 30 kg/m<sup>2</sup> angewendet werden sollte [54]. Um die Untersuchungszeit für die Patienten so gering wie möglich zu halten, erfolgten einzelne Messungen bei Patientinnen mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> mit dem M-Schallkopf anstelle der L-Sonde. Dies könnte zu falsch-hohen Lebersteifigkeitsmessungen geführt haben [31].

Des Weiteren sollte eine Nahrungskarenz von drei bis vier Stunden beachtet werden, was in der praktischen Umsetzung nicht immer möglich war, da die Untersuchungen über den Tag verteilt stattgefunden haben.

Als weitere Verzerrungsquelle ist der Hawthorne-Effekt zu erwähnen. Dieser formuliert die Hypothese, dass ein Patient aufgrund einer Studienteilnahme sein Verhalten ändert, weil er

beobachtet und bewertet wird [41]. Dies kann sich beispielsweise in einem sportlicheren Verhalten, einer ausgewogeneren Ernährung oder in einer höheren Achtsamkeit der eigenen Gesundheit widerspiegeln. Einzelne Patientinnen berichteten nach der laparoskopischen Operation davon, fit werden zu wollen, als Teil des Genesungsprozesses sowie als Vorbereitung zur Erfüllung eines Kinderwunsches. Wie Pripp 2020 [37] beschrieb, können Untersucherinnen und Untersucher ebenfalls betroffen sein und durch ihre Beratung gesundheitsförderliches Verhalten des Patienten unterstützt haben.

Die hier vorlegte Studie erfolgte monozentrisch, um möglichst aussagekräftige Ergebnisse darstellen zu können. Die Anzahl an Teilnehmer war auf 40 begrenzt, sodass zukünftig Auswertungen in größeren Studiengruppen sinnvoll sein könnten, um das Ausmaß individueller Faktoren auf die Ergebnisse zu begrenzen und somit eine höhere Repräsentativität zu bewirken. Zu größeren Datensätzen könnten weitere statistische Analysen durchgeführt werden. Außerdem handelte es sich um eine reine Beobachtungsstudie, sodass nur eine Interventionsgruppe vorlag. Die vorliegenden Ergebnisse könnten im Rahmen einer randomisierten, verblindeten Studie mit einer Interventionsgruppe und einer Kontrollgruppe überprüft werden. Dabei sollte die Kontrollgruppe aus operierten Endometriosepatientinnen bestehen, die keine sechsmonatige medikamentöse Therapie durchführen, um einen „Placebo-Effekt“ auszuschließen.

Zusammenfassend zeigt diese Beobachtungsstudie einzelne Veränderungen von klinisch-chemischen Laborparametern unter der medikamentösen Therapie, die teilweise auch auf individuelle endogene Faktoren zurückzuführen sein könnten. Festgestellt werden konnte ebenfalls, dass die sechsmonatige Dienogest- oder GnRH-Therapie sowohl zu keiner Verbesserung als auch zu keiner Verschlechterung der Leberfunktion bzw. der Lebersteifigkeit oder -fibrose führte. Aus hepatologischer Sicht kann und soll eine hormonelle Dienogest- oder GnRH-Therapie weiterhin leitliniengerecht als Rezidivprophylaxe bei einer Endometrioseerkrankung verwendet werden.

Zukünftig könnten größere randomisierte Registerstudien diese Ergebnisse unterstützen. Eine Bildung von zwei unterschiedlich therapierten Studiengruppen -einerseits mit Dienogest therapiert, andererseits mit GnRH-Analoga- könnte zusätzliche Informationen liefern.

## 6. Literaturverzeichnis

### 6.1 Literaturverzeichnis

- [1] Ahn, S. H., Singh, V., Tayade, C. 2017. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertility and sterility* 107, 3, 523–532.
- [2] Anagnostis, P., Lambrinoudaki, I., Stevenson, J. C., Goulis, D. G. 2022. Menopause-associated risk of cardiovascular disease. *Endocrine connections* 11, 4.
- [3] AWMF-Leitlinie 015-045. Stand: 2020, gültig bis 2023. *S2k-Langfassung der Leitlinie "Diagnostik und Therapie der Endometriose"*. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-045l\\_S2k\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Endometriose\\_2020-09.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-045l_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2020-09.pdf).
- [4] AWMF-Leitlinie 021-025. Stand: 2015, zurzeit in Bearbeitung. *S2k-Langfassung der Leitlinie "Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung"*.
- [5] Burney, R. O., Giudice, L. C. 2012. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. *Fertility and sterility* 98, 3.
- [6] Byrne, C. D., Targher, G. 2015. NAFLD: a multisystem disease. *Journal of hepatology* 62, 1 Suppl, S47-64.
- [7] Castera, L., Friedrich-Rust, M., Loomba, R. 2019. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 156, 5, 1264-1281.
- [8] Charatsi, D., Koukoura, O., Ntavela, I. G., Chintziou, F., Gkorila, G., Tsagkoulis, M., Mikos, T., Pistofidis, G., Hajjioannou, J., Daponte, A. 2018. Gastrointestinal and Urinary Tract Endometriosis: A Review on the Commonest Locations of Extrapelvic Endometriosis. *Advances in medicine* 2018, 3461209.
- [9] Chen, B., Sun, L., Zeng, G., Shen, Z., Wang, K., Yin, L., Xu, F., Wang, P., Ding, Y., Nie, Q., Wu, Q., Zhang, Z., Xia, J., Lin, J., Luo, Y., Cai, J., Krausz, K. W., Zheng, R., Xue, Y., Zheng, M.-H., Li, Y., Yu, C., Gonzalez, F. J., Jiang, C. 2022. Gut bacteria alleviate smoking-related NASH by degrading gut nicotine. *Nature* 610, 7932, 562–568.
- [10] Cohen, J. C., Horton, J. D., Hobbs, H. H. 2011. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science* 332, 6037, 1519–1523.
- [11] Deguara, C. S., Pepas, L., Davis, C. 2012. Does minimally invasive surgery for endometriosis improve pelvic symptoms and quality of life? *Current opinion in obstetrics & gynecology* 24, 4, 241–244.
- [12] Dunselman, G. A. J., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., Bie, B. de, Heikinheimo, O., Horne, A. W., Kiesel, L., Nap, A., Prentice, A., Saridogan, E., Soriano, D., Nelen, W. 2014. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 29, 3, 400–412.
- [13] Ebert, A. D. 2011. *Endometriose, Ein Wegweiser für die Praxis*. Frauenärztliche Taschenbücher De Gruyter.
- [14] Ferraioli, G., Soares Monteiro, L. B. 2019. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World journal of gastroenterology* 25, 40, 6053–6062.
- [15] Foti, P. V., Farina, R., Palmucci, S., Vizzini, I. A. A., Libertini, N., Coronella, M., Spadola, S., Caltabiano, R., Iraci, M., Basile, A., Milone, P., Cianci, A., Ettore, G. C. 2018. Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation. *Insights into imaging* 9, 2, 149–172.



- [16] Friedrich-Rust, M., Hadji-Hosseini, H., Kriener, S., Herrmann, E., Sircar, I., Kau, A., Zeuzem, S., Bojunga, J. 2010. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *European radiology* 20, 10, 2390–2396.
- [17] Gouvernement.fr. 2022. *Lancement d'une stratégie nationale contre l'endométriose*. <https://www.gouvernement.fr/actualite/lancement-d-une-strategie-nationale-contre-l-endometriose>.
- [18] Greene, A. D., Lang, S. A., Kendzioriski, J. A., Sroga-Rios, J. M., Herzog, T. J., Burns, K. A. 2016. Endometriosis: Where are We and Where are We Going? *Reproduction (Cambridge, England)* 152, 3, R63-78.
- [19] Hehn, U. von. *Korrelationskoeffizient nach Pearson*. <https://www.medistat.de/glossar/korrelation-assoziation/korrelationskoeffizient-nach-pearson>. Accessed 10 February 2022.
- [20] Heinemann, K., Imthurn, B., Marions, L., Gerlinger, C., Becker, K., Moehner, S., Faustmann, T. 2020. Safety of Dienogest and Other Hormonal Treatments for Endometriosis in Real-World Clinical Practice (VIPOS): A Large Noninterventional Study. *Advances in therapy* 37, 5, 2528–2537.
- [21] Karlas, T., Petroff, D., Sasso, M., Fan, J.-G., Mi, Y.-Q., Lédinghen, V. de, Kumar, M., Lupsor-Platon, M., Han, K.-H., Cardoso, A. C., Ferraioli, G., Chan, W.-K., Wong, V. W.-S., Myers, R. P., Chayama, K., Friedrich-Rust, M., Beaugrand, M., Shen, F., Hiriart, J.-B., Sarin, S. K., Badea, R., Jung, K. S., Marcellin, P., Filice, C., Mahadeva, S., Wong, G. L.-H., Crotty, P., Masaki, K., Bojunga, J., Bedossa, P., Keim, V., Wiegand, J. 2017. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of hepatology* 66, 5, 1022–1030.
- [22] Kemp, W., Roberts, S. 2013. The right upper quadrant. FibroScan® and transient elastography. *Australian Family Physician*, 42, 433–512.
- [23] Kwak, M.-S., Kim, D., Chung, G. E., Kim, W., Kim, Y. J., Yoon, J.-H. 2015. Role of physical activity in nonalcoholic fatty liver disease in terms of visceral obesity and insulin resistance. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 35, 3, 944–952.
- [24] Laganà, A. S., Vitale, S. G., Granese, R., Palmara, V., Ban Frangež, H., Vrtačnik-Bokal, E., Chiofalo, B., Triolo, O. 2017. Clinical dynamics of Dienogest for the treatment of endometriosis: from bench to bedside. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 13, 6, 593–596.
- [25] Lee, C., Kim, J., Jung, Y. 2019. Potential Therapeutic Application of Estrogen in Gender Disparity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Cells* 8, 10.
- [26] Li, X.-Y., Chao, X.-P., Leng, J.-H., Zhang, W., Zhang, J.-J., Dai, Y., Shi, J.-H., Jia, S.-Z., Xu, X.-X., Chen, S.-K., Wu, Y.-S. 2019. Risk factors for postoperative recurrence of ovarian endometriosis: long-term follow-up of 358 women. *Journal of ovarian research* 12, 1, 79.
- [27] Li, Y., Huang, Y.-S., Wang, Z.-Z., Yang, Z.-R., Sun, F., Zhan, S.-Y., Liu, X.-E., Zhuang, H. 2016. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 43, 4, 458–469.
- [28] Liu, L., Fu, Q., Li, T., Shao, K., Zhu, X., Cong, Y., Zhao, X. 2022. Gut microbiota and butyrate contribute to nonalcoholic fatty liver disease in premenopause due to estrogen deficiency. *PLoS one* 17, 2.
- [29] Maeda, E., Koshiba, A., Mori, T., Ito, F., Kataoka, H., Okimura, H., Sugahara, T., Tarumi, Y., Kusuki, I., Khan, K. N., Kitawaki, J. 2020. Atherosclerosis-related biomarkers in women

with endometriosis: The effects of dienogest and oral contraceptive therapy. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*: 7, 100108.

- [30] Maurice, J., Manousou, P. 2018. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical medicine (London, England)* 18, 3, 245–250.
- [31] Mikolasevic, I., Orlic, L., Franjic, N., Hauser, G., Stimac, D., Milic, S. 2016. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World journal of gastroenterology* 22, 32, 7236–7251.
- [32] Oeda, S., Tanaka, K., Oshima, A., Matsumoto, Y., Sueoka, E., Takahashi, H. 2020. Diagnostic Accuracy of FibroScan and Factors Affecting Measurements. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 10, 11.
- [33] Oh, S., Shida, T., Yamagishi, K., Tanaka, K., So, R., Tsujimoto, T., Shoda, J. 2015. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 61, 4, 1205–1215.
- [34] Palmisano, B. T., Zhu, L., Stafford, J. M. 2017. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Advances in experimental medicine and biology* 1043, 227–256.
- [35] Papapostoli, I., Lammert, F., Stokes, C. S. 2016. Effect of Short-Term Vitamin D Correction on Hepatic Steatosis as Quantified by Controlled Attenuation Parameter (CAP). *Journal of gastrointestinal and liver diseases* 25, 2, 175–181.
- [36] Park, C. C., Nguyen, P., Hernandez, C., Bettencourt, R., Ramirez, K., Fortney, L., Hooker, J., Sy, E., Savides, M. T., Alquiraish, M. H., Valasek, M. A., Rizo, E., Richards, L., Brenner, D., Sirlin, C. B., Loomba, R. 2017. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 152, 3, 598-607.
- [37] Pripp, A. H. 2020. Hawthorne-effekten. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke* 140, 14.
- [38] Rafique, S., Decherney, A. H. 2017. Medical Management of Endometriosis. *Clinical obstetrics and gynecology* 60, 3, 485–496.
- [39] Rout, G., Nayak, B., Patel, A. H., Gunjan, D., Singh, V., Kedia, S., Shalimar. 2019. Therapy with Oral Directly Acting Agents in Hepatitis C Infection Is Associated with Reduction in Fibrosis and Increase in Hepatic Steatosis on Transient Elastography. *Journal of clinical and experimental hepatology* 9, 2, 207–214.
- [40] Sachedin, A., Todd, N. 2020. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 12, Suppl 1, 7–17.
- [41] Sedgwick, P., Greenwood, N. 2015. Understanding the Hawthorne effect. *BMJ* 351, h4672.
- [42] Selçuk, I., Bozdağ, G. 2013. Recurrence of endometriosis; risk factors, mechanisms and biomarkers; review of the literature. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 14, 2, 98–103.
- [43] Siddiqui, M. S., Vuppalachchi, R., van Natta, M. L., Hallinan, E., Kowdley, K. V., Abdelmalek, M., Neuschwander-Tetri, B. A., Loomba, R., Dasarathy, S., Brandman, D., Doo, E., Tonascia, J. A., Kleiner, D. E., Chalasani, N., Sanyal, A. J. 2019. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 17, 1, 156-163.

- [44] Sillem, Siedentopf, Mechsner. 2015. *Leitsymptom chronischer Unterbauchschmerz der Frau*. Springer.
- [45] Simoens, S., Dunselman, G., Dirksen, C., Hummelshoj, L., Bokor, A., Brandes, I., Brodzsky, V., Canis, M., Colombo, G. L., DeLeire, T., Falcone, T., Graham, B., Halis, G., Horne, A., Kanj, O., Kjer, J. J., Kristensen, J., Lebovic, D., Mueller, M., Viganò, P., Wullschlegler, M., D'Hooghe, T. 2012. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Human reproduction (Oxford, England)* 27, 5, 1292–1299.
- [46] Smolarz, B., Szyłło, K., Romanowicz, H. 2021. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International journal of molecular sciences* 22, 19.
- [47] Strowitzki, T., Faustmann, T., Gerlinger, C., Schumacher, U., Ahlers, C., Seitz, C. 2015. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *International journal of women's health* 7, 393–401.
- [48] Strowitzki, T., Marr, J., Gerlinger, C., Faustmann, T., Seitz, C. 2010. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Human reproduction (Oxford, England)* 25, 3, 633–641.
- [49] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2012. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and sterility* 98, 3, 591–598.
- [50] Tsamantioti, E. S., Mahdy, H. 2022. *StatPearls. Endometriosis*, Treasure Island (FL).
- [51] Udomsinprasert, W. and Jittikoon, J. 2019. Vitamin D and liver fibrosis: Molecular mechanisms and clinical studies. *Biomedicine & pharmacotherapy* 109, 1351–1360.
- [52] Wang, C.-Y., Lu, W., Hu, D.-S., Wang, G.-D., Cheng, X.-J. 2014. Diagnostic value of controlled attenuation parameter for liver steatosis in patients with chronic hepatitis B. *World journal of gastroenterology* 20, 30, 10585–10590.
- [53] Weiß, J., Rau, M., Geier, A. 2014. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Deutsches Arzteblatt* 111, 26, 447–452.
- [54] Wong, V. W.-S., Irlles, M., Wong, G. L.-H., Shili, S., Chan, A. W.-H., Merrouche, W., Shu, S. S.-T., Foucher, J., Le Bail, B., Chan, W. K., Chan, H. L.-Y., Ledinghen, V. de. 2019. Unified interpretation of liver stiffness measurement by M and XL probes in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 68, 11, 2057–2064.
- [55] Xia, B., Wang, F., Friedrich-Rust, M., Zhou, F., Zhu, J., Yang, H., Ruan, W., Zeng, Z. 2018. Feasibility and Efficacy of Transient Elastography using the XL probe to diagnose liver fibrosis and cirrhosis: A meta-analysis. *Medicine* 97, 39.
- [56] Zhang, X., Wong, G. L.-H., Wong, V. W.-S. 2020. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and molecular hepatology* 26, 2, 128–141.
- [57] Zhu, L., Guan, Z., Huang, Y., Hua, K., Ma, L., Zhang, J., Yang, D., Perrot, V., Li, H., Zhang, X. 2022. The efficacy and safety of triptorelin-therapy following conservative surgery for deep infiltrating endometriosis: A multicenter, prospective, non-interventional study in China. *Medicine* 101, 5
- [58] Ziol, M., Handra-Luca, A., Kettaneh, A., Christidis, C., Mal, F., Kazemi, F., Ledinghen, V. de, Marcellin, P., Dhumeaux, D., Trinchet, J.-C., Beaugrand, M. 2005. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 41, 1, 48–54.

## 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: NAFLD-Stadien

Abbildung 2: Schema der transienten Elastographie

Abbildung 3: Studienablauf

Abbildung 4: Studienpopulation

Abbildung 5: Fibroscan 502, Echosens, Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums des Saarlandes, 2021

Abbildung 6: Transiente Leberelastographie, Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums des Saarlandes, 2021

Abbildung 7: Boxplot der Altersverteilung der Studienpopulation in Jahren

Abbildung 8: Streudiagramm zum BMI und zur Elastizität zu Beginn der Studie in t1

Abbildung 9: Streudiagramm zum BMI und zur Leberverfettung (CAP) zum Zeitpunkt t4

## 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Medianwerte der bei der transienten Elastographie der Leber resultierenden Parameter im Laufe der Follow up-Untersuchungen

Tabelle 2: Medianwerte der klinisch-chemischen Laborparameter im Laufe der Follow up-Untersuchungen

Tabelle 3: Post hoc-Tests der AP-Aktivitäten

Tabelle 4: Post hoc-Tests der AST-Aktivitäten

Tabelle 5: Post hoc-Tests der Vitamin D Werte

Tabelle 6: Korrelation nach Spearman zwischen BMI und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 7: Lineare Regression zwischen BMI und Elastizität

Tabelle 8: Korrelation nach Spearman zwischen BMI und CAP im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 9: Lineare Regression zwischen BMI und CAP

Tabelle 10: Korrelation nach Spearman zwischen Cholesterin und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 11: Lineare Regression zwischen Cholesterin und Elastizität

Tabelle 12: Korrelation nach Spearman zwischen Cholesterin und CAP im Laufe der

## Untersuchungen

Tabelle 13: Lineare Regression zwischen Cholesterin und CAP

Tabelle 14: Korrelation nach Spearman zwischen Triglyceride und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 15: Lineare Regression zwischen Triglyceride und Elastizität

Tabelle 16: Korrelation nach Spearman zwischen Triglyceride und CAP im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 17: Lineare Regression zwischen Triglyceride und CAP

Tabelle 18: Korrelation nach Spearman zwischen Gamma-GT und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 19: Lineare Regression zwischen Gamma-GT und Elastizität

Tabelle 20: Korrelation nach Spearman zwischen Gamma-GT und CAP im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 21: Lineare Regression zwischen Gamma-GT und CAP

Tabelle 22: Korrelation nach Spearman zwischen alkalische Phosphatase (AP) und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 22: Korrelation nach Spearman zwischen alkalische Phosphatase (AP) und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 23: Lineare Regression zwischen der alkalischen Phosphatase und der Elastizität

Tabelle 24: Korrelation nach Spearman zwischen alkalische Phosphatase (AP) und CAP im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 25: Lineare Regression zwischen der alkalischen Phosphatase und CAP

Tabelle 26: Korrelation nach Spearman zwischen AST und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 27: Lineare Regression zwischen der AST und Elastizität

Tabelle 28: Korrelation nach Spearman zwischen AST und CAP im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 29: Lineare Regression zwischen der AST und CAP

Tabelle 30: Korrelation nach Spearman zwischen ALT und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 31: Lineare Regression zwischen der ALT und Elastizität

Tabelle 32: Korrelation nach Spearman zwischen ALT und CAP im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 33: Lineare Regression zwischen der ALT und CAP

Tabelle 34: Korrelation nach Spearman zwischen Vitamin D und Elastizität im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 35: Lineare Regression zwischen Vitamin D und Elastizität

Tabelle 36: Korrelation nach Spearman zwischen Vitamin D und CAP im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 37: Lineare Regression zwischen Vitamin D und CAP

Tabelle 38: Absolute und relative Häufigkeiten des Merkmals Sport

Tabelle 39: Elastizität- und CAP-Mittelwerte je nach Sportverhalten im Laufe der Untersuchungen

Tabelle 40: Shapiro-Wilk-Test für die Elastizität und das Sportverhalten

Tabelle 41: Shapiro-Wilk-Test für die CAP-Werte und das Sportverhalten

Tabelle 42: p-Werte des Levene-Tests und des t-Tests für unabhängige Stichproben

Tabelle 43: Relative Häufigkeiten in % des Merkmals Rauchen

Tabelle 44: Shapiro-Wilk-Test für die Elastizität und das Rauchverhalten

Tabelle 45: Shapiro-Wilk-Test für die CAP-Werte und das Rauchverhalten

Tabelle 46: ANOVA-Test für die Elastizität und die CAP-Werte und das Rauchverhalten

# Anhang

## Fragebogen Besuch 1

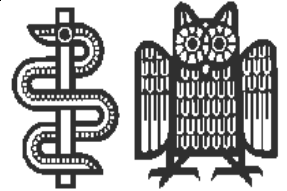
---

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe  
und Reproduktionsmedizin

Direktor  
Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer

[www.uks.eu/frauenklinik](http://www.uks.eu/frauenklinik)



Datum.....

Patientin.....

## Besuch 1 – Baseline

### Demographische Daten

Geburtsdatum: .....

Geschlecht: .....

Ethnizität: .....

Beruf/Ausbildung: .....

### Gesundheitsstatus

Diagnose: .....

Raucher:            Nie     Früher     Gegenwärtig

Drogenkonsum:    Nie     Früher     Gegenwärtig

Bisherige Erkrankungen:    Nein     Ja     Diagnose: .....

Diabetes mellitus Typ2    Nein     Ja

Arterielle Hypertonie (Bluthochdruck)    Nein     Ja

Dislipidämie    Nein     Ja

Andere gegenwärtige Krankheiten:

.....

Anzahl der gegenwärtigen Krankheiten    Keine     1 – 2     ≥ 3

Gegenwärtige Medikamente:

.....  
.....

Gegenwärtige Nahrungsergänzungsmittel:

.....  
.....

## Anthropometrische Daten

Größe (m) .....

Gewicht (Kg) .....

BMI (Kg/m<sup>2</sup>) .....

## Physikalische Aktivitäten

Art der Aktivität

.....

Dauer in Minuten (pro Aktivität)

.....

Häufigkeit (pro Woche)

.....

Intensität der Aktivität:    Wenig                     Mittel                     Viel



Fragebogen Besuch 2, 3 und 4

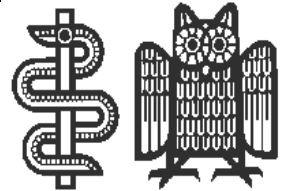
---

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe  
und Reproduktionsmedizin

Direktor  
Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer

[www.uks.eu/frauenklinik](http://www.uks.eu/frauenklinik)



Datum.....

Patientin.....

## Besuch 2 / 3 / 4

### Gesundheitsstatus

Diagnose: .....

Raucher:            Nie     Früher     Gegenwärtig

Drogenkonsum:    Nie     Früher     Gegenwärtig

Gegenwärtige Krankheiten: .....

Anzahl der gegenwärtigen Krankheiten    Keine     1 – 2     ≥ 3

Gegenwärtige Medikamente:

.....  
.....

Gegenwärtige Nahrungsergänzungen:

.....  
.....

## Anthropometrische Daten

Größe (m) .....

Gewicht (Kg) .....

BMI (Kg/m<sup>2</sup>) .....

## Physikalische Aktivitäten

Art der Aktivität

.....

Dauer in Minuten (pro Aktivität)

.....

Häufigkeit (pro Woche)

.....

Intensität der Aktivität: Wenig

Mittel

Viel

## **7. Publikationen und Danksagung**

### **7.1 Publikationen**

Teile dieser Arbeit wurden auf dem 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie (DGGG) in München im Oktober 2020 vorgestellt.

### **7.2 Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Lammert (Klinik für Innere Medizin II) und Dr. Sklavounos (Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin) für die Zuteilung dieses Dissertationsthemas sowie für die intensive Betreuung und Unterstützung im Laufe der ganzen wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Eine exzellente Zusammenarbeit sowie eine große Diskussionsbereitschaft ermöglichten die Fertigstellung dieser Dissertation.

Ebenfalls gilt ein besonderer Dank an Frau Wagenpfeil für ihre Beratung und Hinweise zu der statistischen Analyse.

Ohne die Zuverlässigkeit und Geduld der 40 Patientinnen wäre diese wissenschaftliche Arbeit nicht möglich gewesen. Vielen Dank an alle!

Meinen Eltern werde ich nie dafür genug danken können, mir dieses Studium im Ausland ermöglicht zu haben. *Merci d'avoir toujours cru en moi ainsi que de m'avoir accompagnée quotidiennement pendant toutes ces années. Je vous aime.*

Abschließend gilt ein besonderer Dank meinem Partner Dennis, der durch Höhen und Tiefen immer an meiner Seite stand. Durch seine Ratschläge und Geduld hat er entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

## **8. Lebenslauf**

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