

Diplomarbeit

**Zusammenhang zwischen FGF21 und Alkoholkonsum
bei Patient*innen mit Alkoholabhängigkeit und alkohol-
assoziierter Lebererkrankung**

eingereicht von

Jasmin Krainer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie,
Klinischen Abteilung für medizinische Psychologie, Psychosomatik und
Psychotherapie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. MBA Vanessa Stadlbauer-Köllner,

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Jolana Wagner-Skacel

Graz, 17.01.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 17.01.2025

Jasmin Krainer eh.

Danksagungen

Ich möchte mich herzlich bei meinen Betreuerinnen Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. MBA Vanessa Stadlbauer-Köllner und Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Jolana Wagner-Skacel für ihre Anleitung und Unterstützung bei der Arbeit bedanken. Neben ihrer ausführlichen, logistischen und fachlichen Auskunft bezüglich des Projekts möchte ich mich für ihre Freundlichkeit und Geduld, sowie die schnelle Erreichbarkeit und das detaillierte Feedback bei jeglichen Anliegen bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei den weiteren Mitarbeiter*innen der ELD-Studie an Universitätsklinikum Graz bedanken, welche mich auch bezüglich meiner eigenen Arbeit unterstützt haben. Ich möchte mich bei Priv.-Doz. Mag.rer.nat. PhD. Angela Horvath für die Beratung und Hilfe bei der Datenverwaltung bedanken. Weiters möchte ich mich herzlichst bei Univ.-Ass. MSc Lukas Repnik, Bsc Natalie Hasl und Bsc Selina Kofler für die Hilfe bei der Patient*innenrekrutierung und freundliche Beratung in jeglichen Anliegen bedanken. Vielen Dank an Bsc Nicole Feldbacher, welche die FGF21-Auswertungen mit mir durchgeführt hat und weiters für jeglichen Fragen zu Verfügung stand.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, welche mir während meines gesamten Studiums enormen Rückhalt und Zuversicht gegeben hat. Ich möchte mich bei meinen Freunden, insbesondere meiner lieben PG02, bedanken, die meine ersten Studienjahre unvergesslich gemacht haben. Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Partner für die Unterstützung und Motivation in dieser letzten Phase meines Studiums bedanken.

Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Der Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) ist ein Hormon, welches bei Alkoholkonsum von der Leber freigesetzt wird. FGF21 hat schützende Effekte auf das hepatozelluläre Gewebe, gleichzeitig bedingt es über Rezeptoren im Gehirn einen verminderten Alkoholkonsum. Im Besonderen wurde Projektionen zum zentralen Belohnungssystem gefunden, welches eine große Rolle bei der Suchtentwicklung spielt. Dies macht FGF21 zu einem interessanten Forschungsgegenstand für Leber- und Suchterkrankungen, insbesondere der Alkoholkonsumstörung. In dieser Arbeit untersuchten wir in einer Kohorte von Patient*innen mit Alkoholkonsumstörungen und alkohol-assoziierten Lebererkrankungen den Zusammenhang zwischen FGF21 und Alkoholkonsum.

Methoden

Von Mai 2022 bis März 2024 wurden an der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Graz 37 Patient*innen mit Alkoholabhängigkeit und alkohol-assoziierten Lebererkrankungen rekrutiert. Es erfolgte eine ausführliche Beschreibung der Ausprägung ihrer Lebererkrankungen. Im analytischen Teil wurde die Korrelationen zwischen ihrer FGF21-Serumkonzentration und der Konzentration von Ethylglucuronid (EtG) im Harn, der monatlichen Trinkmenge, gegebenenfalls der Abstinenzdauer und dem Ergebnis ihres Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) berechnet.

Danach wurden die Zusammenhänge in Subgruppen nach Geschlecht, Alter, Stadium und Genese der Lebererkrankung und Höhe der EtG- und AUDIT-Werte untersucht.

Ergebnisse

In der Gesamtpopulation korrelieren die FGF21-Serumkonzentrationen positiv mit den EtG-Konzentrationen im Harn. Durch die Aufteilung in Gruppen wurde die Stichprobengröße in einigen Fällen stark reduziert (≤ 5 Personen), sodass die Ergebnisse als nicht repräsentativ angesehen wurden. Hohe Gruppengrößen wurden in der Analyse nach dem Geschlecht erreicht: Bei Männern zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen FGF21 und EtG (n=25), sowie zwischen FGF21 und der monatlichen Trinkmenge (n=22). Bei Patient*innen mit Lebererkrankungen gemischter Genese

(äthyltoxisch und metabolisch) zeigt sich bei einer grenzwertigen Gruppengröße von 6 Personen ebenfalls eine positive Korrelation zwischen FGF21 und EtG.

Interpretation

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass FGF21 den aktuellen Alkoholkonsum gut abbilden kann. Die monatliche Trinkmenge und der AUDIT-Score spiegeln eher chronisch-akkumulierten Konsum wieder. Hierbei konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Des Weiteren weisen die Ergebnisse auf Unterschiede des FGF-Stoffwechsel bzgl. des Geschlechts und den Auslösern der Lebererkrankung hin. Limitiert ist die Arbeit primär durch die geringe Studienpopulation. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die hier beobachteten Zusammenhänge zu bestätigen.

Abstract

Background and Aim

Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) is a hormone released from the liver during alcohol consumption. FGF21 has protective effects on the hepatic tissue, while at the same time leading to reduced alcohol consumption via receptors in the brain. Furthermore, connections to the central reward system of the brain, which plays a major role in the development of addictions, have been found. This makes FGF21 an interesting topic of research for liver diseases and addictions, especially alcohol use disorder. In this study, we investigated the connection between FGF21 and alcohol consumption in patients with alcohol use disorder and alcohol-related liver diseases.

Methods

37 patients with alcohol use disorder and alcohol-related liver disease were recruited at the Department of Gastroenterology and Hepatology at Graz University Hospital from May 2022 to March 2024. First we created a detailed description of the severity of their liver diseases. In the analytical part, we calculated the correlations between their FGF21 serum level and concentration of Ethylglucuronide (EtG) in the urine, monthly alcohol consumption, duration of abstinence where necessary, and score of their Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT). Afterwards we examined these relations in subgroups according to gender, age, stage and genesis of liver disease, and level of EtG and AUDIT.

Results

In the total population, FGF21 correlates positively with EtG. By dividing the population into groups, the sample size was greatly reduced (≤ 5 people) in some cases, making those results non-representative. Large group sizes were achieved in the analysis according to gender: In men, we found a positive correlation between FGF21 and EtG ($n=25$), as well as between FGF21 and the monthly alcohol consumption ($n=22$). In patients with liver diseases of mixed origin (ethyltoxic and metabolic) a positive correlation between FGF21 and EtG was also found, in a borderline group size of 6 people.

Interpretation

The results indicate that FGF21 effectively reflects current alcohol consumption.

The monthly alcohol consumption and the AUDIT score tend to better reflect chronically accumulated consumption, but no correlation was found in this case. Furthermore, the results indicate differences in FGF metabolism regarding gender and cause of liver disease. This study is primarily limited by the small sample size. Further studies are necessary to confirm the correlations observed here.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1. Alkoholabhängigkeit	4
1.1.1. Definition.....	4
1.1.2. Epidemiologie.....	6
1.1.3. Diagnostik.....	7
1.2. Alkohol-assoziierte Lebererkrankung	12
1.2.1. Definition.....	12
1.2.2. Pathogenese	13
1.2.3. Stadien	15
1.3. Fibroblast Growth Factor 21	18
1.3.1. Grundlagen	18
1.3.2. Wirkung auf die Leber.....	19
1.3.3. Zusammenhang mit Alkoholkonsum	19
1.4. Ziel der Studie	21
2. Material und Methoden	23
2.1. Hintergrund.....	23
2.2. Rekrutierung und Datengewinnung.....	23
2.3. Messungen.....	24
2.4. Statistische Analyse.....	27
2.4.1. Datenanpassungen	27
2.4.2. Deskriptive Statistik	28
2.4.3. Korrelationsanalyse	29
3. Ergebnisse	31
3.1. Deskriptive Statistik	31
3.1.1. Basisdaten.....	31
3.1.2. Parameter zur Alkoholabhängigkeit	31
3.1.3. Laborparameter.....	32
3.2. Korrelationsanalyse	50
3.2.1. Analyse der Gesamtpopulation.....	50

3.2.2. Analyse in Gruppen	50
4. Diskussion.....	62
4.1. Interpretation der Ergebnisse.....	62
4.1.1. Deskriptive Statistik	62
4.1.2. Korrelationsanalyse	64
4.2. Limitationen der Arbeit	67
4.3. Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten.....	68
Literaturverzeichnis	72

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ADH	Alkoholdehydrogenase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST.....	Aspartat-Aminotransferase
AUDIT.....	Alcohol Use Disorder Identification Test
CDT	Kohlenhydrat-defizientes Transferrin (Carbohydrate-deficient Transferrin)
CHE	Cholinesterase
CRP.....	C-reaktives Protein
ELISA.....	Enzymimmunoassay (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
EtG.....	Ethylglucuronid
EtS	Ethylsulfat
FAEE	Fettsäureethylester (Fatty Acid Ethyl Ester)
FGFs	Fibroblast Growth Factors
FGF21.....	Fibroblast Growth Factor 21
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GLP-1	Glucagon-like-Peptid-1
HCC.....	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
IQR	Interquartilsabstand (Interquartile Range)
INR	International Normalised Ratio
KLB	Korezeptor Klotho Beta
LDH.....	Laktatdehydrogenase
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten (Mean Corpuscular Volume of Erythrocytes)
MELD-Score	Model For End-Stage Liver Disease Score
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
PEth	Phosphatidylethanol
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Standardkurve FGF21	27
Abbildung 2: Balkendiagramm Geschlecht.....	38
Abbildung 3: Balkendiagramm Stadium der Lebererkrankung	38
Abbildung 4: Balkendiagramm Genese der Lebererkrankung.....	39
Abbildung 5: Balkendiagramm Child-Pugh-Stadium	39
Abbildung 6: Histogramm Alter.....	40
Abbildung 7: Histogramm AUDIT-Score	40
Abbildung 8: Histogramm Serumalbumin	41
Abbildung 9: Histogramm ALT	41
Abbildung 10: Histogramm Thrombozytenzahl.....	42
Abbildung 11: Boxplot MELD-Score	42
Abbildung 12: Boxplot monatliche Trinkmenge.....	43
Abbildung 13: Boxplot Abstinenzdauer.....	43
Abbildung 14: Boxplot EtG im Harn	44
Abbildung 15: Boxplot Serumbilirubin gesamt	44
Abbildung 16: Boxplot AP.....	45
Abbildung 17: Boxplot GGT.....	45
Abbildung 18: Boxplot CHE.....	46
Abbildung 19: Boxplot AST	46
Abbildung 20: Boxplot LDH.....	47
Abbildung 21: Boxplot CRP	47
Abbildung 22: Boxplot Serumkreatinin	48
Abbildung 23: Boxplot Quick-Wert.....	48
Abbildung 24: Boxplot INR.....	49
Abbildung 25: Boxplot FGF21.....	49
Abbildung 26: Streudiagramm FGF21 und monatliche Trinkmenge.....	53
Abbildung 27: Streudiagramm FGF21 und Abstinenzdauer.....	53
Abbildung 28: Streudiagramm FGF21 und EtG im Harn	54
Abbildung 29: Streudiagramm FGF21 und AUDIT-Score	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: AUDIT Selbstbeurteilungsfragebogen	8
Tabelle 2: Anwendung der Alkoholbiomarker	12
Tabelle 3: Child-Pugh-Klassifikation	17
Tabelle 4: Teilnahme Kriterien der Studie	23
Tabelle 5: Untersuchte Parameter in der Studienpopulation	24
Tabelle 6: Standardreihe FGF21	26
Tabelle 7: Deskriptive Statistik kategorialer Variablen	35
Tabelle 8: Deskriptive Statistik metrischer, normalverteilter Variablen	35
Tabelle 9: Deskriptive Statistik metrischer, schiefverteilter Variablen (Teil 1).....	36
Tabelle 10: Deskriptive Statistik metrischer, schiefverteilter Variablen (Teil 2).....	36
Tabelle 11: Deskriptive Statistik metrischer, schiefverteilter Variablen (Teil 3).....	37
Tabelle 12: Korrelationsanalyse Gesamtpopulation.....	55
Tabelle 13: Korrelationsanalyse nach Geschlecht.....	56
Tabelle 14: Korrelationsanalyse nach Alter	57
Tabelle 15: Korrelationsanalyse nach Stadium der Lebererkrankung.....	58
Tabelle 16: Korrelationsanalyse nach Genese der Lebererkrankung	59
Tabelle 17: Korrelationsanalyse nach AUDIT-Score.....	60
Tabelle 18: Korrelationsanalyse nach EtG	61

1. Einleitung

1.1. Alkoholabhängigkeit

1.1.1. Definition

Der Konsum von Alkohol ist weit verbreitet und gesellschaftlich akzeptiert. Neuste Untersuchungen zeigen, dass jeglicher Alkoholkonsum mit einem erhöhten gesundheitlichen Risiko verbunden ist (1-6). Basierend auf älteren Untersuchungen wird in Leitlinien jedoch noch häufig ein regelmäßiger Konsum von 12g Alkohol pro Tag bei Frauen, sowie 24g bei Männern als Grenzwert für riskanten Alkoholkonsum angegeben. Neben dem regelmäßigen Konsum besteht ein erhöhtes Risiko bei dem sogenannten Binge Drinking, dem sporadischen Konsum von größeren Alkoholmengen (in den meisten Quellen definiert als mindestens 4 Getränke bei Frauen, bzw. 5 Getränke bei Männern) (7-9).

Bei der Unfähigkeit, den Konsum zu kontrollieren, spricht man von einer Alkoholabhängigkeit. Es bestehen Schwierigkeiten darin, den Konsum zu reduzieren oder zu stoppen, nicht-konsumassoziierte Aktivitäten werden vernachlässigt, und auf körperlicher Ebene kann es zu einer zunehmenden Toleranzentwicklung und Entzugserscheinungen kommen. Das Risiko einer Alkoholabhängigkeit steigt mit zunehmender Konsummenge, jedoch ist die Trinkmenge nicht ausschlaggebend für die Diagnose (9).

Psychische Störungen, inklusive Abhängigkeitssyndrome, werden anhand der Klassifikationssysteme International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems der World Health Organization, oder dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association definiert (9).

Die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems wurde mehrmals revidiert, die aktuellste Version ist die 11. Revision. In dieser wird die Krankheit Alkoholabhängigkeit definiert als ein wiederholter episodischer, oder kontinuierlicher Alkoholkonsum mit 2 oder mehr der folgenden Kriterien:

- Gestörte Kontrolle des Alkoholkonsums (bezüglich Beginn, Häufigkeit, Intensität, Dauer, Beendigung, Kontext)
- Zunehmende Priorität des Alkoholkonsums gegenüber anderen Lebensaspekten, darunter die Erhaltung der Gesundheit, täglicher Verpflichtungen oder Aktivitäten. Trotz negativer Konsequenzen (beruflich, schulisch, sozial, gesundheitlich) wird der Konsum fortgesetzt oder gesteigert
- Auftreten physiologischer Aspekte, die auf eine Neuroadaption an die Substanz hinweisen, dazu zählend:
 - Toleranzentwicklung, mit der Notwendigkeit die Trinkmenge zu steigern um den gleichen Effekt zu erreichen
 - Entzugerscheinungen bei Reduktion oder Beendigung des Konsums
 - Konsum von Alkohol oder alkoholähnlichen Substanzen, um Entzugerscheinungen zu vermeiden oder zu vermindern

Generell wurde ein Bestehen der Merkmale von mindestens 12 Monaten festgelegt, um die Diagnose stellen zu können. Bei einem täglichen oder fast täglichen Konsum über mindestens 3 Monate kann jedoch eine frühzeitige Diagnosestellung erwogen werden (10).

In der aktuell 5. Version des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders wird die Diagnose Alkoholkonsumstörung beschrieben. Es findet im Vergleich zur Vorgängerversion keine Unterscheidung zwischen Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit statt. Stattdessen wird die Alkoholkonsumstörung in verschiedene Schweregrade eingeteilt, je nachdem wie viele Kriterien erfüllt werden. Generell wird die Alkoholkonsumstörung durch das Vorliegen von 2 oder mehr der folgenden 11 Kriterien innerhalb von 12 Monaten diagnostiziert (7):

- *„Wiederholter Substanzgebrauch, der zum Versagen bei wichtigen Verpflichtungen in der Schule, bei der Arbeit oder zu Hause führt*
- *Wiederholter Substanzgebrauch in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann*
- *Fortgesetzter Substanzgebrauch trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme*
- *Toleranzentwicklung charakterisiert durch ausgeprägte Dosissteigerung oder verminderte Wirkung unter derselben Dosis*

- *Entzugssymptome oder deren Linderung beziehungsweise Vermeidung durch Substanzkonsum*
- *Einnahme der Substanz in größeren Mengen oder länger als geplant*
- *Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren*
- *Hoher Zeitaufwand für Beschaffung und Konsum der Substanz oder um sich von ihren Wirkungen zu erholen*
- *Aufgabe oder Einschränkung wichtiger Aktivitäten aufgrund des Substanzkonsums*
- *Fortgesetzter Konsum trotz körperlicher oder psychischer Probleme*
- *Craving, das starke Verlangen nach der Substanz“ (11)*

Die Einteilung in verschiedene Schweregrade erfolgt folgendermaßen:

- Mild: Erfüllen von 2-3 Kriterien
- Moderat: Erfüllen von 4-5 Kriterien
- Schwer: Erfüllen von > 6 Kriterien (7).

1.1.2. Epidemiologie

Laut Datenanalysen der World Health Organization lag die Prävalenz von Alkoholabhängigkeit in Österreich im Jahr 2016 bei 5,8 %, damit 2,1 % über dem europäischen Durchschnitt (12). In einem Bericht der European Association for the Study of the Liver über Daten des Jahres 2016 erreichte Österreich neben Rumänien die höchste Prävalenz an Leberzirrhose und anderen chronischen Lebererkrankungen in Europa. Die häufigste Ursache für diese Erkrankungen war Alkoholkonsum (13). Nationale Untersuchungen des österreichischen Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumschutz zeigten jedoch einen rückläufigen Trend der Alkoholabhängigkeit innerhalb der letzten 10 Jahre. Zudem sank längerfristig gesehen die Zahl an chronischen Lebererkrankungen. Die Anzahl der Todesfälle durch chronische Lebererkrankungen nahm ebenfalls ab (14).

1.1.3. Diagnostik

Laut der aktuellen deutschen Leitlinie über alkoholbezogene Störungen sollten psychologische Fragebögen und laborchemische Marker bei Screening und Diagnostik von Alkoholabhängigkeit zum Einsatz kommen. Die Untersuchungsmethoden sollen die Diagnosekriterien der ICD-11 abdecken. Während Fragebögen zur Selbstbeurteilung von den Patient*innen verfälscht werden können, kann der Alkoholkonsum mittels laborchemischen Markern objektiviert werden (7).

Fragebogenverfahren:

Empfohlen wird der Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT). Wenn dieser in der Praxis zu aufwendig ist, soll die verkürzte Version namens AUDIT-C eingesetzt werden (7).

Der AUDIT wird in der Regel von den Patient*innen selbstständig ausgefüllt, eine Absolvierung als mündliches Interview ist ebenfalls möglich (15). Der Test beinhaltet 10 Fragen und soll Aufschluss über das Trinkverhalten der letzten 12 Monate geben. Berücksichtigt werden folgende Punkte: Häufigkeit des Konsums, Konsummenge, Schwierigkeit, den Konsum zu kontrollieren, Versagen bei gewöhnlichen Verpflichtungen, Schuldgefühle, Erinnerungslücken und Verletzungen aufgrund von Alkoholkonsum (siehe Tabelle 1) (15).

Es können 0-40 Gesamtpunkte erreicht werden. Ein Gesamtpunkteanzahl von 8 oder mehr weist auf einen gefährlichen und schädlichen Alkoholkonsum und eine mögliche Alkoholabhängigkeit hin. Aufgrund von altersbedingten Unterschieden im Metabolismus von Ethanol, und damit seiner Schädlichkeit, wird bei Patient*innen über 65 Jahren ein Grenzwert von 7 empfohlen (15).

Bei einer Punktezahl zwischen 8-15 empfiehlt die World Health Organization Ratschläge zur Reduktion des gefährlichen und schädlichen Konsums. Bei einem Wert von 16-19 Punkten werden ein kurzes Beratungsgespräch und weitere Nachkontrollen empfohlen. Bei einem Score von 20 oder mehr sollten die Patient*innen zu Spezialist*innen überwiesen werden, für eine ausführliche Diagnostik und gegebenenfalls Therapie einer Alkoholabhängigkeit (15).

Fragen:	0	1	2	3	4	
1. Wie oft trinken Sie alkoholische Getränke?	Nie	1x pro Monat oder seltener	2-4x pro Monat	2-3x pro Woche	4x oder häufiger pro Woche	
2. Wie viele alkoholische Getränke trinken Sie an einem gewöhnlichen Tag, an dem Sie trinken?	1 oder 2	3 oder 4	5 oder 6	7 oder 9	10 oder mehr	
3. Wie oft trinken Sie 6 oder mehr Getränke bei einer Gelegenheit?	Nie	Weniger als monatlich	Monatlich	Wöchentlich	Täglich oder fast täglich	
4. Wie oft während des letzten Jahres hatten Sie das Gefühl, dass Sie nicht mehr aufhören konnten zu trinken, nachdem Sie erstmal begonnen haben?	Nie	Weniger als monatlich	Monatlich	Wöchentlich	Täglich oder fast täglich	
5. Die oft während des letzten Jahres konnten Sie nicht erfüllen, was normalerweise von Ihnen erwartet wurde, weil Sie getrunken haben?	Nie	Weniger als monatlich	Monatlich	Wöchentlich	Täglich oder fast täglich	
6. Wie oft während des letzten Jahres haben Sie morgens ein alkoholisches Getränk gebraucht, um nach einer exzessiven Trinkphase in die Gänge zu kommen?	Nie	Weniger als monatlich	Monatlich	Wöchentlich	Täglich oder fast täglich	
7. Wie oft während des letzten Jahres fühlten Sie Reue oder Schuldgefühle nach dem Alkoholkonsum?	Nie	Weniger als monatlich	Monatlich	Wöchentlich	Täglich oder fast täglich	
8. Wie oft während des letzten Jahres konnten Sie sich nach dem Trinken nicht mehr erinnern, was passiert ist?	Nie	Weniger als monatlich	Monatlich	Wöchentlich	Täglich oder fast täglich	
9. Wurden Sie oder jemand anderes aufgrund Ihres Alkoholkonsums verletzt?	Nein		Ja, aber nicht im letzten Jahr		Ja, während des letzten Jahres	
10. Hat eine verwandte Person, Freund*in, Doktor*in, oder eine andere Person im Gesundheitswesen Sorgen zu Ihrem Trinkverhalten geäußert oder Ihnen empfohlen, dieses zu reduzieren?	Nein		Ja, aber nicht im letzten Jahr		Ja, während des letzten Jahres	
					Gesamtpunkte:	

Tabelle 1: AUDIT Selbstbeurteilungsfragebogen

Quelle: In Anlehnung an (15)

Alkohol-Biomarker

Es gibt verschiedene Biomarker, die angewendet werden können, um den Alkoholkonsum von Patient*innen objektiv zu überprüfen. Neben dem Screening und der Diagnostik alkoholbezogener Störungen kommen sie bei Alkoholentzugsprogrammen oder der Evaluation für Lebertransplantationen zum Einsatz. Zudem werden sie in der Forensik, beispielsweise bei Fahreignungsbeurteilungen und Sorgerechtsverfahren, angewandt. Neben der direkten Messung von Ethanol in Atemluft oder Blut gibt es noch einige weitere Biomarker. Man unterscheidet direkte und indirekte Marker. Direkte Biomarker entstehen bei der Metabolisierung von Ethanol, oder bei Reaktionen von Ethanol mit bestimmten Körpersubstanzen. Indirekte Biomarker sind Veränderungen an Enzymen oder Zellen aufgrund des Alkoholkonsums (16).

- Ethanol und Methanol

Ethanol kann direkt in Blut und Atemluft nachgewiesen werden. Es ist im Blut bis zu 12 Stunden nach dem Konsum nachweisbar. Es kann somit als Marker verwendet werden, um den aktuellen Konsum festzustellen. Ein großer Nachteil ist jedoch der kurze Nachweiszeitraum. Eine Abstinenz kann vorgetäuscht werden, wenn Personen früh genug über die kommende Testung informiert werden und den Konsum mindestens 12 Stunden vor der Testung stoppen (16).

Eine etwas längere Nachweisspanne hat der Alkohol Methanol. Es kommt ebenfalls in alkoholischen Getränken vor. Das Enzym Alkoholdehydrogenase (ADH) hat jedoch eine stärkere Affinität für den Alkohol Ethanol. So kommt es erst ab Ethanolkonzentrationen von 0,5 ‰ im Serum zu einer Akkumulation von Methanol. Methanol wird in geringem Ausmaß endogen gebildet, der obere Grenzwert für den Normalbereich liegt bei 5 mg/l. Darüber hinaus erhöhte Methanolwerte können bis zu 24 Stunden nach dem Konsum nachgewiesen werden (16).

- Direkte Biomarker

Zu den direkten Parametern zählen Ethylglucuronid (EtG) und Ethylsulfat (EtS) im Serum und Urin, sowie EtG und Fettsäureethylester (Fatty Acid Ethyl Ester, FAEE) im Haar. Ein neu entdeckter Parameter ist Phosphatidylethanol (PEth) (16). Diese Stoffe entstehen bei

der nicht-oxidativen Verstoffwechslung von Ethanol. Dabei wird Ethanol an endogene Metabolite wie Glucuronsäure, Sulfate, Fettsäuren oder Phospholipide gebunden wird (17).

EtG und EtS können im Serum bereits nach weniger als 45 Minuten nach dem Alkoholkonsum nachgewiesen werden. Die Nachweisdauer liegt bei EtG bei 8 Stunden, bei EtS bei etwa 24 Stunden. Im Urin können sie nach weniger als 60 Minuten nachgewiesen werden. Bei geringen Mengen bleibt EtG im Harn bis zu 24, bei exzessivem Konsum bis zu 130 Stunden nachweisbar. Dadurch weisen EtG und EtS im Urin die höchste Sensitivität bei der Bestimmung des Alkoholkonsums in den letzten Tagen auf. Speziell die EtG-Bestimmung im Harn gilt derzeit als Standard zur Abstinenzbestimmung. Dabei ist zu beachten, die Werte anhand der Kreatininwerte im Urin auszuwerten, da es sonst zu Verdünnungseffekten kommen kann. Es ist jedoch von Nachteil, dass keine Unterscheidung zwischen einem starken Alkoholkonsum vor einigen Tagen, oder einem geringgradigen Alkoholkonsum vor einigen Stunden getroffen werden kann. Zudem ist zu berücksichtigen, dass Ethanol-haltige Mundspülungen, Desinfektionszubereitungen oder große Mengen alkoholfreies Bier positive Befunde im Harn verursachen können (16).

EtG kann auch im Haar nachgewiesen werden. Ein 3-6 cm langer proximaler Haarabschnitt erlaubt Rückschluss über das Trinkverhalten der letzten Monate, unbeeinflusst von Änderungen des rezenten Trinkverhalten. Auch FAEE-Konzentrationen können im Haar nachgewiesen werden. Beide Parameter dienen in dieser Form als Langzeitbiomarker. Erhöhte Werte beweisen einen chronisch-exzessiven Alkoholkonsum. Ein gelegentlicher Alkoholkonsum beeinflusst die Konzentrationen im Haar jedoch nicht, sodass sie sich in dieser Form nicht zum Beweis einer Abstinenz eignen (16).

In neusten Studien wurde der Einsatz von PEth als Biomarker untersucht. Ethanol kann an eine große Anzahl von verschiedenen Phospholipiden gebunden werden. Bisher wurden 48 PEth-Arten identifiziert. Am häufigsten wird zurzeit das Homolog 16:0/18:1 verwendet. PEth ist nach einmaligem Alkoholkonsum nach 1-2 Stunden und bis zu 12 Tagen im Blut nachweisbar. Dadurch eignet es sich zur Bestimmung des aktuellen Konsums und somit als Abstinenzbeleg. Bei häufiger Alkoholaufnahme kumuliert PEth. Bezüglich der Aussagekraft bei chronischem Alkoholkonsum liegt es 2. Stelle nach EtG im Haar (16).

- Indirekte Biomarker

Als klassische indirekte Parameter zählen das Kohlenhydrat-defiziente Transferrin (Carbohydrate-deficient Transferrin, CDT), die Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und das mittlere korpuskuläre Volumen der Erythrozyten (Mean Corpuscular Volume of Erythrocytes, MCV). Alle Werte werden im Serum bestimmt. Alkoholkonsum führt zu einem pathologischen Anstieg der Werte (16).

CDT entsteht durch den Verlust von Kohlenhydratketten an Transferrin. Dies geschieht bei einem exzessiven Alkoholkonsum von über 50-80 g Ethanol pro Tag über mindestens 1-2 Wochen. Der Wert normalisiert sich wieder nach 2-3 Wochen Alkoholreduktion oder -karenz. CDT ist sehr spezifisch, Nichttrinker*innen werden also mit hoher Wahrscheinlichkeit richtig erkannt. Es ist im Gegenzug jedoch nicht besonders sensitiv, sodass Patient*innen mit Alkoholabhängigkeit in vielen Fällen nicht richtig diagnostiziert werden. Das liegt daran, dass ein nur moderater oder episodischer Alkoholkonsum CDT nicht beeinflusst. Zudem sind seltene genetische Varianten mit erhöhtem CDT bekannt, bei denen es zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann (16).

Das MCV und GGT steigen bei alkoholbedingten Leberschäden an. Diese Marker können kostengünstig in Routinetests untersucht werden. Sie normalisieren sich erst nach mehreren Wochen Alkoholkarenz oder -reduktion: Bei MCV nach 8-16 Wochen, bei GGT nach 2-6 Wochen. Wie auch bei dem CDT liegt ihr Nachteil bei der geringen Sensitivität. Sie weisen zusätzlich eine geringe Spezifität auf, da auch andere Ursachen, beispielsweise bestimmte Medikamente oder Transplantatdysfunktionen, zu einer Erhöhung der Werte führen können (16).

Da alle indirekten Marker erst bei länger bestehendem, exzessivem Alkoholkonsum ansteigen, und sich erst nach mehrwöchiger Abstinenz normalisieren, sind sie nicht als Abstinenzmarker geeignet (16).

In Tabelle 2 sind die Anwendungsmöglichkeiten der verschiedenen Alkohol-Biomarker nochmals zusammengefasst.

Langzeitbiomarker	Kurzzeitbiomarker
Zur Überprüfung des chronisch-exzessiven Konsums (innerhalb der letzten Wochen-Monate)	Zur Überprüfung des aktuellen Konsums (innerhalb der letzten Stunden bis Tagen)
<u>Direkte Biomarker:</u> <ul style="list-style-type: none"> - EtG (Haar) - FAEE (Haar) - PEth (Serum) <u>Indirekte Biomarker:</u> <ul style="list-style-type: none"> - CDT (Serum) - MCV (Serum) - GGT (Serum) 	<u>Direkte Biomarker:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ethanol (Atemluft, Serum) - Methanol (Serum) - EtG, EtS (Serum, Urin) - PEth (Serum)

Tabelle 2: Anwendung der Alkoholbiomarker
Quelle: In Anlehnung an (16)

1.2. Alkohol-assoziierte Lebererkrankung

1.2.1. Definition

Dauerhafter übermäßiger Alkoholkonsum kann ein Spektrum an Leberschädigungen hervorrufen. Diese werden generell als alkohol-assoziierte Lebererkrankungen zusammengefasst. Dazu zählen mit zunehmendem Schweregrad:

- Alkohol-assoziierte Steatose
- Alkohol-assoziierte Steatohepatitis
- Alkohol-assoziierte Leberfibrose
- Alkohol-assoziierte Leberzirrhose
- Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma, HCC) (18).

Bei riskantem Alkoholkonsum entwickeln 90 % eine alkohol-assoziierte Steatose. Bei etwa 40 % schreitet die Erkrankung zu einer Steatohepatitis fort. Bei einem riskanten Konsum von circa 80 g/d entwickeln circa 15 % innerhalb eines Zeitraums von 15 Jahren eine Leberzirrhose. Patient*innen mit einer Leberzirrhose haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung maligner Leberkarzinome. Etwa 2 % pro Jahr entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung ein HCC (9).

Alle Patient*innen mit riskantem Alkoholkonsum sollten ein Screening bezüglich alkohol-assoziierten Lebererkrankungen erhalten. Häufig kann histologisch bereits eine Form der alkohol-assoziierten Lebererkrankung nachgewiesen werden, trotz fehlender klinischer Anzeichen. Die Screenings sollten mindestens die Messung der Leberenzyme GGT, Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST), Fibrosemessungen (mittels transientser Elastographie) und eine Bildgebung mittels Sonographie beinhalten. Während Leberbiopsien eine exakte Stadieneinteilung und den Ausschluss von Differentialdiagnosen ermöglichen, werden sie aufgrund der Risiken und Kosten nur bei Diagnoseunsicherheiten empfohlen (18).

1.2.2. Pathogenese

Ethanol-Metabolisierung:

Ethanol wird zum Großteil in der Leber abgebaut, mittels oxidativen und nicht-oxidativen Mechanismen, wobei Erstere beinahe 90 % ausmachen. Die oxidative Metabolisierung funktioniert mittels der Alkoholdehydrogenasen, Cytochrom P450-Enzymen und Katalasen. Alkoholdehydrogenasen tragen den Großteil bei (90 %), während Cytochrome (8-10 %) und Katalasen (< 2 %) eine untergeordnete Rolle in dem hepatischen Abbau spielen (17).

Mittels ADH wird Ethanol im Zellplasma der Hepatozyten in Acetaldehyd umgewandelt. Dieses wird weiter in den Mitochondrien über die Acetaldehyddehydrogenase in Acetat umgewandelt. Acetaldehyd gilt als hochreaktiv und ist das Haupttoxin für die Entstehung alkohol-assoziierten Lebererkrankungen (19). Des Weiteren kommt es bei diesem enzymatischen Weg zum Anfall von NADH, welches mittels der mitochondrialen Elektronentransportkette zu NAD⁺ reoxidiert werden muss. Dabei entstehen reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species, ROS), welche ebenfalls zur Zellschädigung führen (20).

Bei chronischem Alkoholmissbrauch werden Cytochrom P450 Enzyme, insbesondere das Cytochrom P450 2E1, hochreguliert. Diese unterstützen ADH bei der Umwandlung von Ethanol zu Acetaldehyd. Auch hierbei entstehen ROS wie Wasserstoffperoxid und Superoxid (21).

Katalase baut H_2O_2 in H_2O und O_2 ab. Dafür benötigt es einen Elektronendonator. Da Ethanol als ein solcher fungiert, bedingt Katalase ebenfalls die Bildung von Acetaldehyd. Dieser Mechanismus ist in der Leber kaum signifikant, spielt jedoch im Gehirn, aufgrund einer dort vorherrschenden niedrigen ADH-Aktivität, eine wichtige Rolle (21).

Bei der nicht-oxidativen Metabolisierung wird Ethanol an endogene Metabolite wie Glucuronsäuren, Sulfate, Phospholipide und Fettsäuren konjugiert. Somit entstehen Ethylglucuronide, Ethylsulfate, Phosphatidylethanoole und Fettsäureethylester. Diese Stoffwechselprodukte tragen zur Ethanoltoxizität bei, indem sie zelluläre Signalwege und die Funktion der Zellorganellen beeinträchtigen. Die Mechanismen spielen in der Leber jedoch eine untergeordnete Rolle, da dort die oxidativen Stoffwechselwege überwiegen. Sie betreffen primär Organe mit niedrigen oxidativen Kapazitäten wie Pankreas, Gehirn oder Herz (17).

Toxizität:

Acetaldehyd und ROS sind hochreaktiv und bilden Addukte mit Proteinen, Lipiden und Desoxyribonukleinsäuren (DNS). Durch die Bindung an regulatorische Transkriptionsfaktoren stören sie die Lipidhomöostase der Hepatozyten, was zu Fettansammlungen führt. Des Weiteren verändern sie die Darmdurchlässigkeit und führen damit zum Anstieg von Lipopolysacchariden. Diese aktivieren die angeborene und adaptive Immunantwort. Es kommt zur vermehrten Freisetzung von ROS, Zytokinen und einer Infiltration des Lebergewebes mit neutrophilen Granulozyten. Die Leber befindet sich in einem chronischen Entzündungszustand. Durch Veränderungen an regulatorischen Faktoren erhöht Acetaldehyd die Synthese von Kollagenen und anderen extrazellulären Matrixkomponenten, was die Bildung von Fibrosen bedingt. Darüber hinaus stören die DNS-Addukte die Methylierung, Synthese und Reparatur der DNS und fördern die Karzinogenese im Sinne eines HCC (20).

1.2.3. Stadien

Alkohol-assoziierte Steatose

Die alkohol-assoziierte Steatose ist das erste Stadium der alkohol-assoziierten Lebererkrankung. Sie tritt bei starkem, langanhaltendem Konsum bei 90% aller Patient*innen auf. Histologisch ist sie charakterisiert durch die Ansammlung von Lipiden (Triglyceriden, Phospholipiden und Cholesterol-Estern) in den Hepatozyten. Die Patient*innen sind asymptomatisch; meist fällt die Erkrankung als Zufallsbefund bei der Abdomensonographie oder laborchemischen Untersuchungen auf. Eine isolierte Steatose ist nach mehreren Wochen Abstinenz reversibel (22).

Alkohol-assoziierte Steatohepatitis

Bei weiter anhaltendem, übermäßigem Alkoholkonsum kommt es zusätzlich zu Entzündungsprozessen im Lebergewebe. Hierbei spricht man von einer alkohol-assoziierten Steatohepatitis. Histologische Charakteristika sind Ballonierung und Nekrose von Hepatozyten sowie ein Neutrophilen-reiches entzündliches Infiltrat in den Lobuli. Je weiter fortgeschritten die Erkrankung ist, desto stärker überwiegt die Entzündungsreaktion gegenüber der Steatose. Besteht eine Steatohepatitis über einen längeren Zeitraum, bilden sich Fibrosen. Bei frischeren Formen ohne signifikante Fibrosen ist jedoch eine vollständige Normalisierung des histologischen Bildes unter Alkoholabstinenz möglich (22).

In diesem Stadium kann es klinisch zu einer sogenannten alkoholischen Hepatitis kommen. Das Syndrom umfasst eine große klinische Breite, von milden bis schweren, lebensbedrohlichen Verläufen. Als Kardinalsymptom gilt ein progredienter Ikterus, häufig in Kombination mit infekt-unabhängigem Fieber, Malaise, Gewichtsverlust und Malnutrition. Neben den klinischen Zeichen basiert die Diagnostik auf folgenden, typischen laborchemischen Veränderungen:

- Neutrophilie
- Hyperbilirubinämie > 50 µmol/l
- AST-Erhöhung auf mehr als das Doppelte des oberen Grenzwert des Referenzbereichs (meist > 50 IU/ml, jedoch selten höher als 300 IU/ml)
- AST/ALT-Ratio > 1,5-2,0

In schweren Formen können zusätzlich eine prolongierte Prothrombinzeit, Hypoalbuminämie und Thrombozytopenie auftreten. In 10-20 % der Fälle sind die Symptome durch andere Erkrankungen (beispielsweise Gallensteinleiden, Sepsis oder medikamenten-assoziierte Leberschädigungen) bedingt. Europäische Leitlinien empfehlen deswegen bei diagnostischer Unsicherheit eine Leberbiopsie zu erwägen (18).

Alkohol-assoziierte Leberzirrhose

Das histologische Vollbild einer Zirrhose zeichnet sich durch eine deutlich gestörte Architektur des Gewebes aus (18). Im Rahmen der Entzündungsprozesse kommt es zur Narbenbildung. Die Fibrose beginnt zentrilobulär, im Bereich der terminalen Lebervenen, und breitet sich von dort perizellulär und perisinusoidal um die verletzten Hepatozyten aus. Im Verlauf der Erkrankung bilden sich ausgeprägte fibrotische Septen zwischen den terminalen Lebervenen, sowie fibrotische Brücken zu Portalbahnen (23). Das vernarbte Gewebe führt zu einer Einschränkung des sinusoidalen Blutflusses und somit zu einer Unterversorgung der Hepatozyten (24). Als Reaktion auf den Gewebsuntergang kommt es zur Bildung neuer Hepatozyten, die sich aufgrund einer fehlenden geordneten Architektur in funktionslosen Regeneratknoten ansammeln (25).

Klinisch können die Patient*innen asymptomatisch sein; dann spricht man von einem kompensierten Stadium. Verschiedene Faktoren, insbesondere Alkoholkonsum, können zu einer Dekompensation führen, die sich in Form von Ikterus, Aszites, Varizenblutungen, hepatischen Enzephalopathien oder Infektionen äußern kann. Da Alkoholkonsum den stärksten Einfluss auf die Mortalität hat, ist das Erreichen der völligen Abstinenz der Grundstein in der Behandlung der Patient*innen (18).

Zur Beurteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose wird die Child-Pugh-Klassifikation (siehe Tabelle 4) angewandt. Die Beurteilungskriterien umfassen leberrelevante laborchemische Marker sowie Dekompensationszeichen. Für jedes Kriterium können 1-3 Punkte vergeben werden. Je nach Punkteanzahl erfolgt die Zuteilung zu den Stadien A, B oder C, wobei Stadium C die schlechteste Prognose mit einer 1-Jahres-Gesamt mortalität von 55 % ausweist (26).

Kriterien	Punkte		
	1	2	3
Albuminkonzentration im Serum (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirubinkonzentration im Serum (mg/dl)	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
International Normalised Ratio (INR)	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
Aszites (sonographisch)	Kein	Mäßig	Viel
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Grad I-II	> Grad II
Stadium	1-Jahres-Gesamtmortalität		
Child-Pugh A: 5-6 Punkte	0 %		
Child-Pugh B: 7-9 Punkte	20 %		
Child-Pugh C: 10-15 Punkte	55 %		

Tabelle 3: Child-Pugh-Klassifikation
Quelle: In Anlehnung an (26)

Ein weiterer prognostischer Score bei schweren Lebererkrankungen ist der Model For End-Stage Liver Disease Score (MELD-Score). Er erlaubt eine Abschätzung der 3-Monats-Überlebensrate und wird primär zur Reihung für Lebertransplantationen verwendet. Neben der Einschätzung der Prognose bei Leberzirrhosen wird er auch bei alkoholischen Hepatitiden angewandt. Die Berechnung basiert auf einer komplexen mathematischen Formel. In dem Score werden Serum-Bilirubin, der INR und die Ausprägung eines hepatorenenalen Syndroms mittel des Serum-Kreatinins berücksichtigt (27).

Dialysepatient*innen mit falsch-niedrigen Kreatininwerten werden berücksichtigt, indem die Kreatininkonzentration automatisch auf 4 mg/dl eingestellt wird (28). Insgesamt können 6-40 Punkte erreicht werden, wobei die 3-Monats-Mortalität mit der Höhe der Punkte steigt (29).

Hepatozelluläres Karzinom

Ethanol ist karzinogen. Ein erhöhter Alkoholkonsum steigert das Risiko für maligne Tumore, sowohl in der Leber, als auch in anderen Organen (18). Die Tumorzellen entstehen dabei in den dysplastischen Regeneratknoten der Leber. Etwa 15 % aller Patient*innen mit alkohol-assoziierten Leberzirrhosen entwickeln ein HCC (23). In europäischen Breitengraden ist das HCC die häufigste Todesursache bei Patient*innen mit Leberzirrhosen, noch vor anderen häufigen Komplikationen wie Ösophagusvarizenblutungen oder spontan bakteriellen Peritonitiden (9). Unter Abstinenz sinkt ihr Risiko, ein HCC zu entwickeln, um 6-7 % pro Jahr. Trotzdem wird eine weitere regelmäßige Überwachung auf die Entwicklung von primären Lebertumoren auch bei abstinenten Patient*innen mit Leberzirrhose empfohlen (18).

1.3. Fibroblast Growth Factor 21

1.3.1. Grundlagen

Der Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) gehört zur der Superfamilie der Fibroblast Growth Factors (FGFs). Die meisten FGFs binden an Heparansulfat in der extrazellulären Matrix und wirken somit autokrin und parakrin. FGF21 zählt zur Subgruppe der endokrinen FGFs, welche aufgrund ihrer fehlenden oder geringen Affinität zu Heparansulfat in den Blutkreislauf gelangen (30). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass FGF21 die Bluthirnschranke überschreiten kann (31).

FGF21 wird in mehreren stoffwechselaktiven Organen exprimiert. Hauptproduktionsort ist die Leber, kleinere Mengen werden in Pankreas, Fettgewebe und der Skelettmuskulatur synthetisiert (32). Das Hormon wirkt über verschiedene FGF-Rezeptoren, jedoch hauptsächlich über den Serotyp FGF-Rezeptor 1. Dieser bildet einen Komplex mit dem Korezeptor Klotho betha (KLB). Das Vorhandensein des Korezeptors ist essenziell für den Signalweg von FGF21. In Mausmodellen konnte eine Expression von KLB in diversen Geweben nachgewiesen werden. Dazu zählen Leber, Pankreas, adipöses Fettgewebe und Gehirn (33).

Die Funktionen des Hormons sind komplex und vielseitig. FGF21 wird durch verschiedene zelluläre und metabolische Stressfaktoren hochreguliert. Es ist beteiligt an der Regulation des Glukose-, Lipid- und Energiestoffwechsels. FGF21 wirkt stark katabol. Es führt zur Beseitigung überschüssiger Glukose und Lipiden und wirkt somit Ungleichgewichten im Stoffwechsel- und Energiehaushalt entgegen (34).

Die Konzentration von FGF21 im Serum ist noch nicht ausführlich erforscht, derzeit gibt es keinen klar definierten Referenzbereich. Zahlreiche Faktoren beeinflussen das endogene FGF21-Level: Fasten, die Aufnahme von Zuckern (insbesondere Fruktose), eine verminderter Proteinaufnahme, körperlicher Betätigung, oder auch bestimmten Erkrankungen wie Übergewicht werden mit erhöhte FGF21 Konzentrationen assoziiert. So weisen auch gesunde Proband*innen starke interindividuelle Schwankungen auf, mit Werten von 5 bis 5000 pg/ml (35). Die Firma R&D Systems, deren FGF21 Enzymimmunoassay (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) Kit bei unseren

Messungen zum Einsatz kam, meldet im Rahmen einer persönlichen Kommunikation per E-mail am 14.08.2024 zurück, mit ihrer Messmethode bei gesunden Proband*innen Werte von „nicht-nachweisbar“ bis 914 pg/ml detektiert zu haben.

1.3.2. Wirkung auf die Leber

FGF21 gilt als hepatoprotektiv. So wurde unter anderem eine schützende Rolle gegenüber Steatosen nachgewiesen. FGF21 wirkt der Leberverfettung entgegen, indem es die Aktivierung von langkettigen Fettsäuren, die β -Oxidation und den Fettsäurenabbau fördert (36). Zusätzlich wirkt FGF21 ER-Stress entgegen, welcher unreguliert ebenfalls zu Leberverfettung führt (37). Dadurch kommt es zu einer Verminderung lipidperoxidativen Schäden, und in Folge dessen einer Verminderung von proinflammatorischen und profibrotischen Prozessen. Im Mausmodell konnten Entzündungen und Fibrosen durch die Behandlung mit FGF21 verbessert werden (36).

Des Weiteren schwächt FGF21 zellulären oxidativen Stress ab. Oxidativer Stress führt zu einem starken Anstieg von FGF21. Bei der gleichzeitige Verabreichung von FGF21 mit Paracetamol, einem typischen Auslöser oxidativen Stress, wurde eine Verminderung der Leberzellschädigung festgestellt. Die genauen Mechanismen, wie FGF21 oxidativem Stress entgegen wirkt, sind jedoch noch Gegenstand der Forschung (38).

In den oben erwähnten Untersuchungen wurde hepatozellulärer Stress durch Ernährungsumstellungen oder medikamentöse Maßnahmen provoziert (36-38). Es gibt noch keine Untersuchungen zu den Wirkungen von FGF21 bei alkohol-assoziierten Lebererkrankungen. Jedoch ist Alkoholkonsum der stärkste Triggerfaktor für die Freisetzung von FGF21 (39), und führt, wie in Kapitel 1.2.2. beschrieben, zu Störungen des Lipidstoffwechsels und oxidativem Stress (20). Dies legt eine protektive Wirkung auch gegen alkoholbedingte Leberschädigungen nahe, weitere Studien sind jedoch notwendig.

1.3.3. Zusammenhang mit Alkoholkonsum

Diverse Untersuchungen weisen darauf hin, dass FGF21 über eine Leber-Hirn-Achse den Alkoholkonsum reguliert (40-43). Alkoholkonsum führt zu einem Anstieg von FGF21 im Blut (44). Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass FGF21 und Analoga bei

Nagetieren und nicht-menschlichen Primaten zu einem verminderten Alkoholkonsum führten (40, 42). Wie in Abschnitt 1.3.1. beschrieben, ist FGF21 dazu in der Lage, die Bluthirnschranke zu überwinden, des Weiteren konnten im Gehirn spezifische Rezeptoren nachgewiesen werden (30, 31). Wurden diese Gehirn-spezifischen β -Klotho-Korezeptoren ausgeschaltet, kam es bei Mäusen zu erhöhtem Alkoholkonsum (41).

Der weitere Signalweg, nach der Aktivierung der β -Klotho-Korezeptoren, ist noch nicht vollständig untersucht. KLB-tragende Neuronen konnten im Hypothalamus, Hippocampus, und der Amygdala nachgewiesen werden (45), in geringerem Ausmaß in der Area tegmentalis ventralis und dem Nucleus accumbens (42). Insbesondere eine Subpopulation von KLB-tragenden Neuronen in der basolateralen Amygdala bewirkte bei nicht-menschlichen Primaten bei Stimulation mit FGF21 einen verminderten Alkoholkonsum. Diese Neuronen projizieren zum Nucleus accumbens, welcher als zentraler Bestandteil des Belohnungssystem und der damit verbundenen Entstehung von Sucht gilt (40). Diverse Drogen, wie auch Alkohol, führen zu einer Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens. Dies führt zu Glücksgefühlen, zudem wird über efferente Bahnen die kognitive und motorische Antwort auf diese Belohnungsgefühle gesteuert (46). Untersuchungen an Mäusen zeigen, dass FGF21 die Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens senkt (42). Dies könnte für eine protektive Wirkung gegenüber der Suchtentwicklung sprechen.

Sowohl bei Personen mit Alkoholabhängigkeit, als auch bei Patient*innen mit alkohol-assoziiertes Leberzirrhose kommt es bei kurzfristigen Alkoholkonsum weiterhin zu einem Anstieg der FGF21-Serumkonzentration (43, 47). Interessanterweise konnte in Untersuchungen von Patient*innen mit alkoholischer Leberzirrhose kein reduziertes Trinkverhalten, trotz des FGF21-Anstiegs, nachgewiesen werden. Die Forscher*innen vermuten, Pathologien am FGF21-Rezeptor oder KLB könnten dafür verantwortlich sein (43).

Weiters deuten genetische Untersuchungen auf eine angeborene Präferenz für Alkoholkonsum über den FGF21-Mechanismus hin (41, 48). In einer Studie, die Daten von 451 099 Personen der britischen Biobank inkludierte, konnte eine Assoziation zwischen dem Allel A des rs838133 Single Nukleotid Polymorphismus im FGF21-Gen und dem von den Proband*innen angegebenen erhöhten Alkoholkonsum nachgewiesen werden. Etwa 45

% der untersuchten Population trugen diese Variante (48). In einer weiteren genomweiten Studie mit über 100 000 Proband*innen europäischer Herkunft konnte eine Assoziation zwischen dem Allel A des Single Nukleotid Polymorphismus rs11940694 des KLB-Gens und reduzierten Alkoholkonsum festgestellt werden (41).

1.4. Ziel der Studie

Diese Arbeit handelt von Patient*innen, welche an Alkoholabhängigkeit, sowie einer alkohol-assoziierten Lebererkrankung erkrankt sind. Ein großer Teil dieser Arbeit umfasst die detaillierte Beschreibung der Merkmale der Kohorte, insbesondere in Bezug auf das Trinkverhalten und der Schwere der Lebererkrankungen.

Im analytischen Teil der Arbeit untersuchten wir den Zusammenhang zwischen den FGF21-Serumkonzentrationen und dem Alkoholkonsum der Patient*innen. Zur Repräsentation des aktuellen Konsums wurden die EtG-Konzentrationen im Harn, für den chronisch-akkumulierten Konsum die monatliche Trinkmenge, gegebenenfalls die Abstinenzdauer, und die Ergebnisse des AUDITs herangezogen.

Vorangegangene Studien zeigten bereits, dass FGF21 bei Patient*innen mit Alkoholabhängigkeit, sowie bei Patient*innen mit alkoholischer Leberzirrhose bei akutem Alkoholkonsum weiterhin ansteigt (43, 47). Dieser erste Teil des FGF21-Signalwegs scheint intakt zu bleiben. Dies könnte FGF21 als Biomarker für kurzfristiger Abstinenz interessant machen.

In unseren Untersuchungen möchten wir zusätzlich den Zusammenhang zwischen chronisch-akkumulierten Konsum und den FGF21-Spiegeln untersuchen. Die monatliche Trinkmenge, gegebenenfalls die Abstinenzdauer, und der AUDIT repräsentieren dabei das Konsumverhalten innerhalb der letzten 1-12 Monate (15).

Derzeit gibt es noch wenige Arbeiten, welche sich mit FGF21 in Bezug auf Alkoholabhängigkeit und alkohol-assoziierten Lebererkrankungen beschäftigen. Der Fokus liegt stark auf dem Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom, und damit Erkrankung wie Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas oder der nicht-alkoholischen

Steatohepatitis (NASH). Die Entdeckung des Zusammenhangs zum Alkoholkonsum, insbesondere im Rahmen einer Leber-Hirn-Achse mit Auswirkungen auf das zentrale Belohnungssystem (40), macht FGF21 jedoch auch für die Forschung bezüglich alkohol-assoziiierter Erkrankungen äußerst relevant.

2. Material und Methoden

2.1. Hintergrund

Die vorliegende Arbeit nutzt Daten einer prospektiven Longitudinalstudie der Medizinischen Universität Graz, genehmigt durch die Ethikkommission (Ethiknummer: 33-289ex20/21). Zielpopulation dieser Studie sind Patient*innen mit einer Alkoholabhängigkeit (aktuell oder in der Vorgeschichte), sowohl mit als auch ohne begleitende alkohol-assoziierte Lebererkrankung. Das Register umfasst mehrere Fragebögen zu Alkoholabhängigkeit, psychiatrischen Komorbiditäten und Persönlichkeitsstruktur sowie Blut-, Urin-, und Stuhlproben. Schwerpunkte sind die Untersuchung des Darmmikrobioms und FGF21, und die Testung dieser Parameter als potenzielle Biomarker zur Vorhersage schwerer Alkoholabhängigkeit sowie des Rückfallrisikos unter Abstinenz.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich nur auf einen Teilaspekt der Studie. Hierfür wurden nur die Daten von Patient*innen mit Alkoholabhängigkeit und begleitender alkohol-assoziierten Lebererkrankung herangezogen. Die Messungen und Analysen beschränkten sich auf FGF21.

2.2. Rekrutierung und Datengewinnung

Als Zielpopulation der Registerstudie gelten Patient*innen des Universitätsklinikum Graz an der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie. Folgende Kriterien wurden für die Teilnahme definiert:

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">- Vorliegen einer Alkoholabhängigkeit (aktuell oder in der Vergangenheit)- Fähigkeit, den Charakter und die Konsequenzen der Studie zu verstehen- Fließende Deutschkenntnisse- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">- Alter <18 Jahren oder >90 Jahren- Verweigerung der Studienteilnahme
Dropout-Kriterien	<ul style="list-style-type: none">- Auftreten schwerer Nebenwirkungen- Wunsch nach Studienabbruch

Tabelle 4: Teilnahmekriterien der Studie
Quelle: eigene Darstellung

Nach ausführlicher Aufklärung und ausreichend Bedenkzeit wurden die Patient*innen bei Interesse um eine schriftliche Zustimmung gebeten. Danach wurde ein Termin für die erste Studienvisite vereinbart. Im Rahmen der Studienvisite wurden die Daten in Form von umfassenden Fragebögen sowie Blut-, Urin- und Stuhlproben erhoben. Für diese Arbeit wurden aus der Studienpopulation nur jene Patient*innen ausgewählt, welche begleitend eine alkohol-assoziierte Lebererkrankung hatten. Diese Population umfasste 37 Patient*innen, welche im Zeitraum von Mai 2022 bis März 2024 rekrutiert wurden.

2.3. Messungen

In dieser Arbeit wurden folgende Parameter der Patient*innen untersucht:

Basisdaten	<ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht [männlich, weiblich, divers] - Alter [Jahre] - Stadium der Lebererkrankung [Steatose, Zirrhose] - Genese der Lebererkrankung [rein äthyltoxisch, kombiniert] - Child-Pugh-Stadium [A, B, C] - MELD-Score [Punkte]
Parameter zur Alkoholabhängigkeit	<ul style="list-style-type: none"> - Monatliche Trinkmenge [Getränke/Monat] - Abstinenzdauer [Monate] - EtG im Harn [mg/dl] - AUDIT-Score [Punkte]
Laborparameter	<p><u>Leberfunktionsparameter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Serumbilirubin gesamt [mg/dl] - Serumalbumin [g/dl] - Alkalische Phosphatase (AP) [U/l] - GGT [U/l] - Cholinesterase (CHE) [U/l] - AST [U/l] - ALT [U/l] - Laktatdehydrogenase (LDH) [U/l] <p><u>Entzündungs- und Stoffwechselmarker</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - C-reaktives Protein (CRP) [mg/l] - Thrombozytenzahl [$\cdot 10^9/l$] - Serumkreatinin [mg/dl] <p><u>Gerinnungsparameter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Quick-Wert [%] - INR <p><u>Experimenteller Parameter</u></p> <p>FGF21 [pg/ml]</p>

Tabelle 5: Untersuchte Parameter in der Studienpopulation
Quelle: eigene Darstellung

Alter, Geschlecht, Stadium der Lebererkrankung und Genese der Lebererkrankung wurden anhand der Daten im Patient*innendokumentationssystem des Universitätsklinikums Graz ermittelt.

Anhand der gewonnenen Laborwerte und Informationen aus dem Patient*innendokumentationssystem wurden bei allen Patient*innen ein aktueller MELD-Score, sowie bei Patient*innen mit Zirrhose das Child-Pugh-Stadium berechnet. Dieser Zugang wurde gewählt, da der MELD-Score im Vergleich zu der Child-Pugh-Klassifikation bezüglich der Prognoseeinschätzung nicht auf Zirrhosen beschränkt und vielfältig anwendbar ist (27). Der MELD-Score wurde über den Rechner der Website MDCalc berechnet. Dabei wurde die originale Version des Scores ohne Miteinbeziehung der Serumnatriumkonzentration verwendet, welche in Regionen außerhalb der USA zur Anwendung kommt (49). Die Berechnungsgrundlage für das Child-Pugh-Stadium ist in Tabelle 3 ersichtlich.

Um die Konsummenge abzuschätzen, wurden die Patient*innen nach ihrer monatlichen Trinkmenge und gegebenenfalls der Abstinenzdauer befragt. Um den aktuellen Alkoholkonsum zu objektivieren, wurde die EtG-Konzentration im Harn am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik des Universitätsklinikum Graz bestimmt. Zur Bestimmung der Schwere der Alkoholabhängigkeit füllten die Patient*innen selbstständig den AUDIT-Fragebogen aus, woraus dann der AUDIT-Score berechnet werden konnte (siehe Tabelle 1).

Zur weiteren Abschätzung der Schwere der Lebererkrankung wurden die Parameter Thrombozytenzahl, CRP, Serumkreatinin, Serumbilirubin gesamt, AP, GGT, CHE, AST, ALT, LDH, Quick-Wert, INR, und Serumalbumin ebenfalls am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik des Universitätsklinikums Graz ausgewertet.

Die in den folgenden Abschnitten angeführten Referenzbereiche aller Laborwerte wurden aus dem Analysenverzeichnis des Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik des Universitätsklinikums Graz entnommen, nachzulesen auf deren Website (50). Der mögliche Punktebereich des AUDITs wurde der Anwendungsleitlinie

der World Health Organization entnommen (15), der Punktebereich des MELD-Scores aus der Studie von Coxeter-Smith, Al-Adhami und Alrubaiy (29).

Für die FGF21-Bestimmung wurde mit Lithium-Heparin-Röhrchen gearbeitet. Das Serum wurde zentrifugiert und bis zur Probenanalyse in kleinen Aliquoten bei -80 °C eingefroren. Die Auswertung von FGF21 erfolgte am Zentrum für Medizinische Forschung in Graz mittels des Human FGF-21 Quantikine ELISA Kit der Firma R&D Systems nach Anweisungen des Herstellers. Zur Überprüfung der Genauigkeit der FGF21-Bestimmung inkludierte das Kit die Erstellung einer Standardreihe. Es wurden Konzentrationen von 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5 und 31,3 pg/ml erstellt, und danach die optische Dichte dieser Standardkonzentrationen gemessen. Die Messwerte der Standardkonzentrationen wurden dann jeweils verdoppelt und gemittelt, und von diesen Mittelwerten der Mittelwert der optischen Dichte der Nullprobe subtrahiert. Zudem wurde der Variationskoeffizient für jede Standardkonzentration berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. Bei 62,5 pg/ml konnte kein Variationskoeffizient ermittelt werden, da keine ausreichenden Daten mehr vorhanden waren. Bei der Konzentration von 31,3 pg/ml konnte unser Gerät keine optischen Dichtewerte mehr erfassen.

Konzentration (pg/ml)	Korrigierter Mittelwert der optischen Dichte	Variationskoeffizient (%)
2000	2006,57	0,54
1000	957,40	0,96
500	551,58	2,23
250	304,11	3,75
125	127,02	6,79
62,5	55,97	/
31,3	/	/

Tabelle 6: Standardreihe FGF21
Quelle: Eigene Darstellung

Wie im Auftragsschema des ELISA Kits empfohlen, wurde eine Standardkurve in Form eines log/log Diagramm erstellt. Es wurden der log₁₀ von den Standardkonzentrationen, sowie der log₁₀ von ihren korrigierten Mittelwerten der optischen Dichte erstellt. Der Log(Konzentration) wurde auf die X-Achse, der Log(optische Dichte) wurde auf die Y-Achse aufgetragen. Die Zusammenhänge wurden mittels einer linearen Trendlinie

dargestellt, das Bestimmtheitsmaß R^2 lag in einem zufriedenstellenden Bereich mit 0,9934. Es wurde die Diagrammformel erstellt. Auch die optischen Dichtewerte der Patient*innenproben wurden gemittelt und mit der Nullprobe korrigiert. Durch Umwandlung der Formel konnten anhand der optischen Dichtewerte der Patient*innenproben die Konzentration von FGF21 in diesen Proben ermittelt werden.

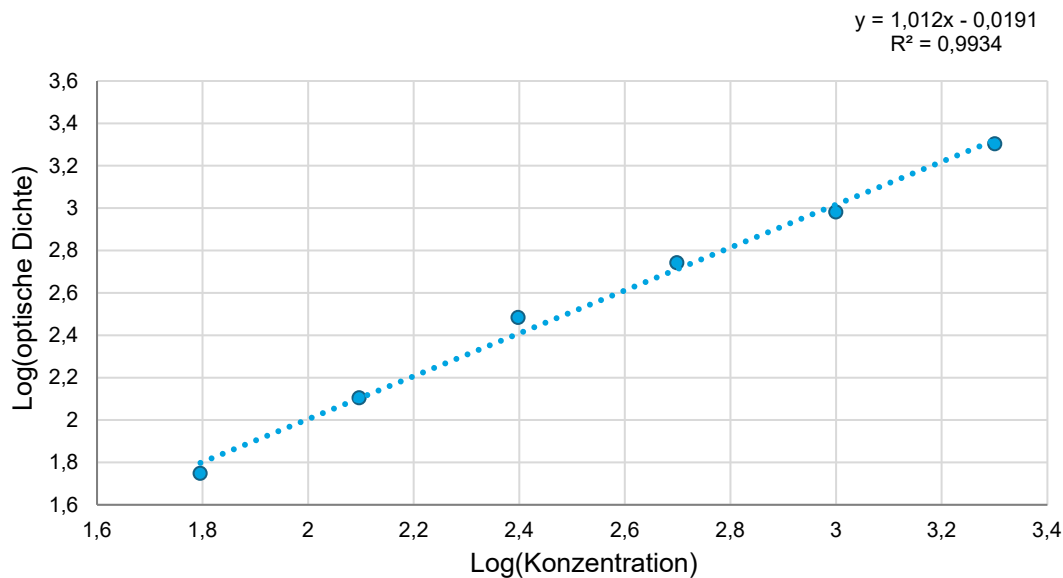


Abbildung 1: Standardkurve FGF21
Quelle: eigene Darstellung

2.4. Statistische Analyse

2.4.1. Datenanpassungen

Die Daten wurden in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 29 übertragen. Folgende Anpassungen wurden getroffen, damit das Programm mit den Daten arbeiten konnte:

- Child-Pugh-Stadium:

Da das Child-Pugh-Stadium in der Praxis nur bei Patient*innen mit Leberzirrhose angewandt wird, wurde es bei den 5 Patient*innen mit einer Steatose nicht berechnet und im Programm als fehlender Wert codiert. Als fehlend codierte Werte fließen in weiterer Folge nicht in die deskriptive und analytische Statistik ein.

- Abstinenzdauer:

Bei den 19 Personen, die nicht abstinent waren, wurden die Werte bei dieser Variable ebenfalls als fehlend definiert.

- EtG-Konzentration:

Bei den EtG-Werten wurden fehlende Werte von insgesamt 4 Personen als solche codiert. 21 Personen hatten einen Wert unter der Nachweisgrenze von 0,3 mg/dl. SPSS kann nicht mit Werten in der Form von „< x“ arbeiten, daher wurden diese Werte umcodiert. Anstelle sie auf 0 umzuschreiben, wurden sie mit der Hälfte der Nachweisgrenze (in diesem Fall 0,15 mg/dl) codiert, um die Daten adäquater in der Statistik zu berücksichtigen und Verzerrungen zu vermeiden.

- AUDIT-Score:

Bei 8 Patient*innen wurde kein AUDIT durchgeführt, die Werte wurden als fehlend codiert.

- CRP:

Hier gab es eine Patientin mit einem Wert unter den Nachweisgrenze von 0,6 mg/l. Auch hier wurde der Wert mit der Hälfte der Nachweisgrenze (0,3) ersetzt.

- LDH:

Da die LDH-Werte von 10 Patient*innen in den Laboranalysen fehlten, wurden diese ebenfalls als fehlende Werte vermerkt.

- FGF21:

Bei FGF21 zeigte sich in der Auswertung der Standardreihe, dass unser Gerät ab einer Konzentration von 31,3 pg/ml keine optischen Dichtewerte mehr messen konnte. So entschied unser Forschungsteam, auch bei den Patient*innenproben jene Konzentrationen, die vom Gerät nicht mehr erfasst werden konnten, mit 31,3 pg/ml zu codieren. Dies betraf 6 Personen.

Eine Person hatte einen Wert von 2010,23 pg/ml, welcher minimal über der höchsten getesteten Standardkonzentration von 2000 pg/ml lag. Aufgrund der geringen Abweichung von der Standardkonzentration und in Anbetracht des dazugehörigen Durchschnittswert von 2006,7 pg/ml wurde dieser Wert bewusst beibehalten und nicht durch einen anderen ersetzt.

2.4.2. Deskriptive Statistik

Für die kategoriellen Variablen (Geschlecht, Stadium der Lebererkrankung, Genese der Lebererkrankung, und Child-Pugh-Stadium) wurden Häufigkeiten und prozentuelle Anteile berechnet.

Die Werte der restlichen, metrischen Variablen wurden zuerst mittels grafischer Methoden (Histogramm und Q-Q-Diagramm) und statistischer Tests (Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test) auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Variablen wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung beschrieben. Schief-verteilte Variablen wurden mittels Median und Interquartilsabstand (Interquartile Range, IQR) beschrieben. Zusätzlich erfolgte die Berechnung eines 95%-Konfidenzintervalls (95%-KI) für diese Lage- und Streuungsmaße.

Um nicht an Genauigkeit einzusparen, wurde die Ergebnisse mit mindestens einer Nachkommastelle angegeben. Dies galt auch bei Variablen, bei welchen die Rohdaten typischerweise nicht mit Nachkommastellen angegeben werden (zum Beispiel wurde der Mittelwert der Variable Alter mit 56,6 Jahren, statt 57 Jahren angegeben). Um die Ergebnisse auf der anderen Seite nicht überflüssig kompliziert darzustellen, wurde sich bei allen Werten auf maximal 2 Nachkommastellen beschränkt.

Die Ergebnisse wurden im Fließtext beschrieben, und zur besseren Übersichtlichkeit in Tabellen dargestellt. Die grafische Darstellung erfolgte für kategorielle Variablen mittels Balkendiagrammen, bei metrischen Variablen wurden für normalverteilte Variablen Histogramme, für schiefverteilte Variablen Boxplots gewählt. Wenn vorhanden, wurden die Referenzbereiche ebenfalls dargestellt. Insbesondere bei der Darstellung mittels Boxplot wurden extreme Ausreißer zu Zwecken einer sinnvollen Skalierung mit Darstellung des Referenzbereichs nicht mehr in der Grafik dargestellt, sondern die Werte schriftlich im oberen Bereich angemerkt.

2.4.3. Korrelationsanalyse

In weiterer Folge wurde die Korrelation zwischen FGF21 und der monatlichen Trinkmenge, Abstinenzdauer, EtG-Konzentration im Harn, und dem AUDIT-Score untersucht.

Als Erstes wurden die Zusammenhänge in der gesamten Studienpopulation analysiert. Zur graphischen Darstellung wurden Streudiagramme erstellt. Da es sich um metrische Variablen handelte, und alle bis auf den AUDIT-Score schief verteilt waren, wurden der

Spearman-Rho- und Kendall-Tau-b-Korrelationskoeffizient verwendet, unter Berücksichtigung, dass die Berechnung mittels Kendall-Tau-b robustere Ergebnisse bei kleinen Stichproben wie dieser liefert. Die Ergebnisse der Berechnungen wurden detailliert in Tabellen dargestellt.

Die Population wurde danach in Gruppen nach Alter, Geschlecht, Stadium der Lebererkrankung, Genese der Lebererkrankung, AUDIT-Score, und EtG-Konzentration unterteilt, und die Korrelationen in den unterschiedlichen Gruppen ebenfalls mittels der Kendall-Tau-b- und Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten überprüft. Die Ergebnisse der verschiedenen Gruppen wurden ebenfalls tabellarisch dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Basisdaten

Im dem Zeitraum von Mai 2022 bis März 2024 wurden 37 Patient*innen rekrutiert.

Davon sind 25 (67,6 %) männlich und 12 (32,4 %) weiblich.

Das durchschnittliche Alter beträgt 56,6 Jahre (95%-KI: 53,0-60,0), mit einer durchschnittlichen Abweichung von 10,8 Jahren (95%-KI: 8,1-12,9).

32 Personen (86,5 %) haben eine Zirrhose, nur 5 (13,5 %) eine Steatose.

Bei dem Großteil, insgesamt 29 Patient*innen (78,4 %), beruht die Lebererkrankung auf einer rein äthyltoxischen Genese. Bei 7 Personen (18,9 %) handelt es sich um eine gemischte Genese aus einer äthyltoxischen und metabolischen Komponente. Bei einer Person (2,7 %) handelt es sich um eine Kombination aus einer äthyltoxischen und metabolischen Komponente, sowie der Erkrankung primäre Cholangitis.

Von den Patient*innen mit Leberzirrhose befinden sich 17 (45,9 %) im Child-Pugh-Stadium A, 13 (35,1 %) im Stadium B, und nur 2 (5,4 %) weisen das Stadium C auf. Für die 5 Patient*innen mit Steatosen wurde, wie im Methodenteil beschrieben, kein Child-Pugh-Stadium berechnet.

Der MELD-Score wurde bei allen Patient*innen berechnet. Es zeigt sich eine linkssteile Verteilung, der Großteil der Werte liegt in einem niedrigen Bereich. Der höchste Score beträgt 25 Punkte (Referenzbereich: 6-40 Punkte). Die Mitte der Verteilung liegt bei 10,0 Punkten (95%-KI: 8,0-12,0), wobei die mittleren 50 % der Werte zwischen 7,0 und 14,0 Punkten (IQR: 7,0; 95%-KI: 4,5-9,0) liegen.

3.1.2. Parameter zur Alkoholabhängigkeit

18 der 37 Patient*innen (48,6 %) gaben an, aktuell abstinent zu sein. Dies spiegelt sich bei den Werten der monatlichen Trinkmenge in einer linkssteilen Verteilung wieder. Der Median liegt bei 2,0 Getränken/Monat (95%-KI: 0,0-30,0), die mittleren 50% der Werte liegen zwischen 0,0-65,0 Getränken/Monat (IQR: 65,0; 95%-KI: 14,1-120,0).

Unter den abstinenten Patient*innen sind die meisten erst seit einem kurzen Zeitraum abstinent. Am häufigsten wurden 6 Monate Abstinenz angegeben. Auch hier zeigt sich dies in einer linkssteilen Verteilung, wobei die Mitte der Verteilung bei 6,0 Monaten (95%-KI:

6,0-12,0) liegt, die Hälfte gab einen Abstinenzzeitraum zwischen 3,8- 12,0 Monaten (IQR: 8,3; 95%-KI: 3,0-56,2) an.

Während nur 18 Patient*innen angaben, konsistent abstinent zu sein, liegen die EtG-Werte bei 21 Personen unter der Nachweisgrenze. Der Median der untersuchten Gruppe liegt bei 0,15 mg/dl (95%-KI: 0,15-0,30), jenem Wert, welcher als Platzhalter für „unter der Nachweisgrenze“ definiert wurde. Die mittleren 50 % der Werte liegen in dem Bereich von 0,15- 3,26 mg/dl (IQR: 3,11; 95%-KI: 0,00-26,60).

Der AUDIT-Score konnte bei 29 der 37 Patient*innen erfasst werden. Die Werte zeigen eine Normalverteilung, mit einem Mittelwert von 13,0 Punkten (95%-KI: 10,1-16,1) und einer Standardabweichung von 8,1 Punkten (95%-KI: 6,2-9,7).

3.1.3. Laborparameter

Bei den Laborwerten zeigen sich die Thrombozytenzahl, ALT und Serumalbumin normalverteilt. Die restlichen laborchemischen Variablen (CRP, Serumkreatinin, Serumbilirubin, AP, GGT, CHE, AST, LDH, Quick-Wert und INR) zeigen linkschiefe Verteilungen.

Leberfunktionsparameter

Der Referenzbereich der Bilirubinkonzentration liegt bei 0,10-1,20 mg/dl. Die Mitte der Verteilung liegt bei der Studienpopulation bei 1,21 mg/dl (95%-KI: 0,69-2,01), die mittleren 50 % der Werte in einem Bereich von 0,58- 2,69 mg/dl (IQR: 2,11; 95%-KI: 1,18-3,42).

Die niedrigste gemessene Albuminkonzentration liegt bei 1,6 g/dl, wobei der 2. niedrigste Wert bereits bei 2,6 g/dl liegt (Referenzbereich: 3,5-5,3 g/dl). Der Durchschnitt liegt bei 3,85 g/dl (95%-KI: 3,61-4,07) mit einer durchschnittlichen Abweichung von 0,76 g/dl (95%-KI: 0,57-0,93).

Bei einem Referenzbereich von 35-105 U/l liegt der Median der AP bei 130,0 U/l (95%-KI: 107,0-179,0) mit einem IQR von 110,0 U/l (95%-KI: 74,5-178,5).

Bei GGT weicht die Mitte der Verteilung mit 115,0 U/l (95%-KI: 73,0-284,0) bereits stark gegenüber dem Referenzbereich (≤ 38 U/l) ab. Die mittleren 50 % der Werte liegen mit einer Spanne von 49,5-354,5 U/l (IQR: 305,0; 95%-KI: 161,5-446,4) ebenfalls außerhalb des Referenzbereiches.

Bei CHE liegen der Median bei 4488,0 U/l (95%-KI: 2911,0-5346,0), sowie die mittleren 50 % der Werte zwischen 2622,5 und 6015,0 U/l (IQR: 3392,5; 95%-KI: 2344,0-5161,3). Der Referenzbereich ist 3900-11000 U/l.

Bei der Verteilung der AST-Werte beträgt die Mitte 40,0 U/l (95%-KI: 35,0-55,0), die mittleren 50 % liegen zwischen 34,0-65,0 U/l (IQR: 31,0; 95%-KI: 16,0-42,5), bei einem Referenzbereich von ≤ 35 U/l.

Der Mittelwert bei ALT beträgt 33,6 U/l (95%-KI: 29,3-38,1) mit einer Standardabweichung von 13,5 U/l (95%-KI: 10,5-15,9). Der höchste Wert beträgt 60 U/l (Referenzbereich ≤ 35 U/l).

Bei der Verteilung der LDH-Werte zeigen sich nur wenige Ausreißer, welche den Referenzbereich (120-240 U/l) überschritten. Der Median liegt bei 206,0 U/l (95%-KI: 168,0-237,0) mit einem IQR von 83,0 U/l (95%-KI: 58,0-173,0).

Entzündungs- und Stoffwechselmarker

Der höchste erreichte CRP-Wert liegt bei 43,6 mg/dl, bei einem Referenzbereich von ≤ 5 mg/dl. Die mittleren 50 % der Werte liegen zwischen 1,55-14,40 mg/dl (IQR: 12,85; 95%-KI: 5,30-23,35), mit einem Median bei 3,10 mg/dl (95%-KI: 2,10-7,30).

Die niedrigste Thrombozytenzahl liegt bei $37 \cdot 10^9/l$, der höchste Wert bei $287 \cdot 10^9/l$ (Referenzbereich: $140-440 \cdot 10^9/l$). Der Mittelwert der Thrombozytenzahl liegt bei $139,0 \cdot 10^9/l$ (95%-KI: 119,3-161,2) mit einer durchschnittlichen Abweichung von $64,8 \cdot 10^9/l$ (95%-KI: 49,1-77,1).

Die Kreatininwerte liegen bei den meisten Patient*innen im Normbereich (≤ 1 mg/dl), mit einem Maximalwert von 1,48 mg/dl. Der Median liegt bei 0,76 mg/dl (95%-KI: 0,71-0,98), die mittleren 50 % der Werte zwischen 0,67 und 1,01 mg/dl (IQR: 0,35; 95%-KI: 0,25-0,52).

Gerinnungsparameter

Bezüglich der Blutgerinnung betragen die Referenzbereiche 70-120 % für den Quick-Wert und 0,85-1,15 für den INR. Es zeigt sich ein Median von 71,0 % (95%-KI: 67,0-101,0) bezüglich des Quick-Werts, bei dem INR liegt die Mitte der Verteilung bei 1,20 (95%-KI: 1,00-1,26). Die mittleren 50 % der Werte liegen bei dem Quick-Wert zwischen 63,0 und 103,5 % (IQR: 40,5; 95%-KI: 30,5-52,0), und zwischen 0,99-1,30 (IQR: 0,32; 95%-KI: 0,24-0,56) bei dem INR.

Experimenteller Parameter

Die FGF21-Werte zeigen ebenfalls eine schiefe, linkssteile Verteilung. Wie bereits in der Methodik beschrieben, lagen 6 Werte unter der Nachweisgrenze. Insgesamt 5 Personen erreichten Werte über 1000 pg/ml. Der Median liegt bei 230,00 pg/ml (95%-KI: 161,36-561,88), der IQR bei 578,67 pg/ml (95%-KI: 371,97-1018,97). Eine Einordnung dieser Werte ist schwierig, da es für FGF21 noch keinen klar definierten Referenzbereich für gesunde Personen gibt.

In den nachfolgenden Tabellen 7-11 sind die deskriptiven Parameter aller Variablen nochmals übersichtlich dargestellt. Eine graphische Darstellung findet sich in Abbildung 2-25.

Variable	Geschlecht (n=37)		Stadium der Lebererkrankung (n=37)		Genese der Lebererkrankung (n=37)			Child-Pugh-Stadium (n=32)		
	männlich	weiblich	Zirrhose	Steatose	äthyltoxisch	Kombiniert (äthyltoxisch, metabolisch)	Kombiniert (äthyltoxisch, metabolisch, primäre Cholangitis)	A	B	C
Häufigkeiten	25 (67,6 %)	12 (32,4 %)	32 (86,5 %)	5 (13,5 %)	29 (78,4 %)	7 (18,9 %)	1 (2,7 %)	17 (45,9 %)	13 (35,1 %)	2 (5,4 %)

Tabelle 7: Deskriptive Statistik kategorialer Variablen

Quelle: eigene Berechnungen

Variable	Alter (n=37)	AUDIT-Score (n=29)	Serumalbumin (n=37)	ALT (n=37)	Thrombozytenzahl (n=37)
Referenzbereich	X Jahre	0-40 Punkte	3,5-5,3 g/dl	≤ 35 U/l	140-440 * 10 ⁹ /l
Mittelwert	56,6 (95%-KI: 53,0-60,0)	13,0 (95%-KI: 10,1-16,1)	3,85 (95%-KI: 3,61-4,07)	33,6 (95%-KI: 29,3-38,1)	139,0 (95%-KI: 119,3-161,2)
Standardabweichung	10,8 (95%-KI: 8,1-12,9)	8,1 (95%-KI: 6,2-9,7)	0,76 (95%-KI: 0,57-0,93)	13,5 (95%-KI: 10,5-15,9)	64,8 (95%-KI: 49,1-77,1)

Tabelle 8: Deskriptive Statistik metrischer, normalverteilter Variablen

Quelle: eigene Berechnungen

Variable	MELD-Score (n=37)	Monatliche Trinkmenge (n=37)	Abstinenzdauer (n=18)	EtG im Harn (n=33)	Serumbilirubin gesamt (n=37)
Referenzbereich	6-40 Punkte	X Getränke/ Monat	X Monate	≤ 0,3 mg/dl	0,10-1,20 mg/dl
Median	10,0 (95%-KI: 8,0-12,0)	2,0 (95%-KI: 0,0-30,0)	6,0 (95%-KI: 6,0-12,0)	0,15 (95%-KI: 0,15-0,30)	1,21 (95%-KI: 0,69-2,01)
Interquartilsabstand	7,0 (95%-KI: 4,5-9,0)	65,0 (95%-KI: 14,1-120,0)	8,3 (95%-KI: 3,0-56,2)	3,11 (95%-KI: 0,00-26,60)	2,11 (95%-KI: 1,18-3,42)

Tabelle 9: Deskriptive Statistik metrischer, schiefverteilter Variablen (Teil 1)

Quelle: eigene Berechnungen

Variable	AP (n=37)	GGT (n=37)	CHE (n=37)	AST (n=37)	LDH (n=27)
Referenzbereich	35-105 U/l	≤ 38 U/l	3900-11000 U/l	≤ 35 U/l	120-240 U/l
Median	130,0 (95%-KI: 107,0-179,0)	115,0 (95%-KI: 73,0-284,0)	4488,0 (95%-KI: 2911,0-5346,0)	40,0 (95%-KI: 35,0-55,0)	206,0 (95%-KI: 168,0-237,0)
Interquartilsabstand	110,0 (95%-KI: 74,5-178,5)	305,0 (95%-KI: 161,5-446,4)	3392,5 (95%-KI: 2344,0-5161,3)	31,0 (95%-KI: 16,0-42,5)	83,0 (95%-KI: 58,0-173,0)

Tabelle 10: Deskriptive Statistik metrischer, schiefverteilter Variablen (Teil 2)

Quelle: eigene Berechnungen

Variable	CRP (n=37)	Serumkreatinin (n=37)	Quick-Wert (n=37)	INR (n=37)	FGF21 (n=37)
Referenzbereich	≤ 5 mg/l	≤ 1 mg/dl	70-120 %	0,85-1,15	X pg/ml
Median	3,10 (95%-KI: 2,10-7,30)	0,76 (95%-KI: 0,71-0,98)	71,0 (95%-KI: 67,0-101,0)	1,20 (95%-KI: 1,00-1,26)	230,00 (95%-KI: 161,36- 561,88)
Interquartilsabstand	12,85 (95%-KI: 5,30-23,35)	0,35 (95%-KI: 0,25-0,52).	40,5 (95%-KI: 30,5-52,0)	0,32 (95%-KI: 0,24-0,56)	578,67 (95%-KI: 371,97-1018,97)

Tabelle 11: Deskriptive Statistik metrischer, schiefverteilter Variablen (Teil 3)

Quelle: eigene Berechnungen

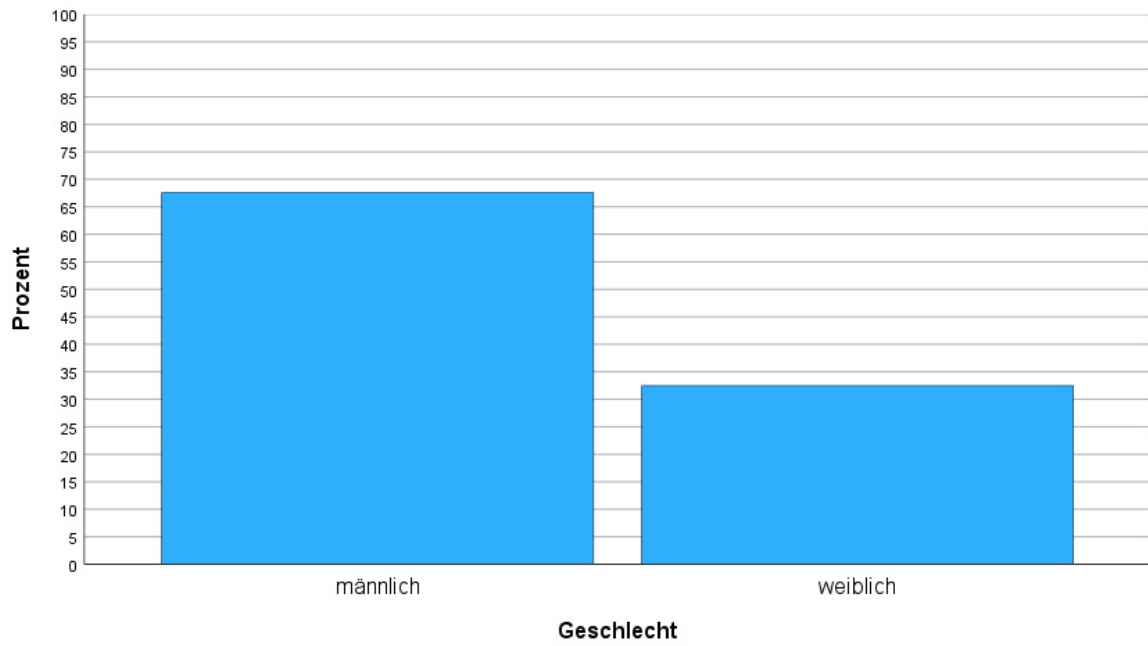


Abbildung 2: Balkendiagramm Geschlecht
Quelle: eigene Darstellung

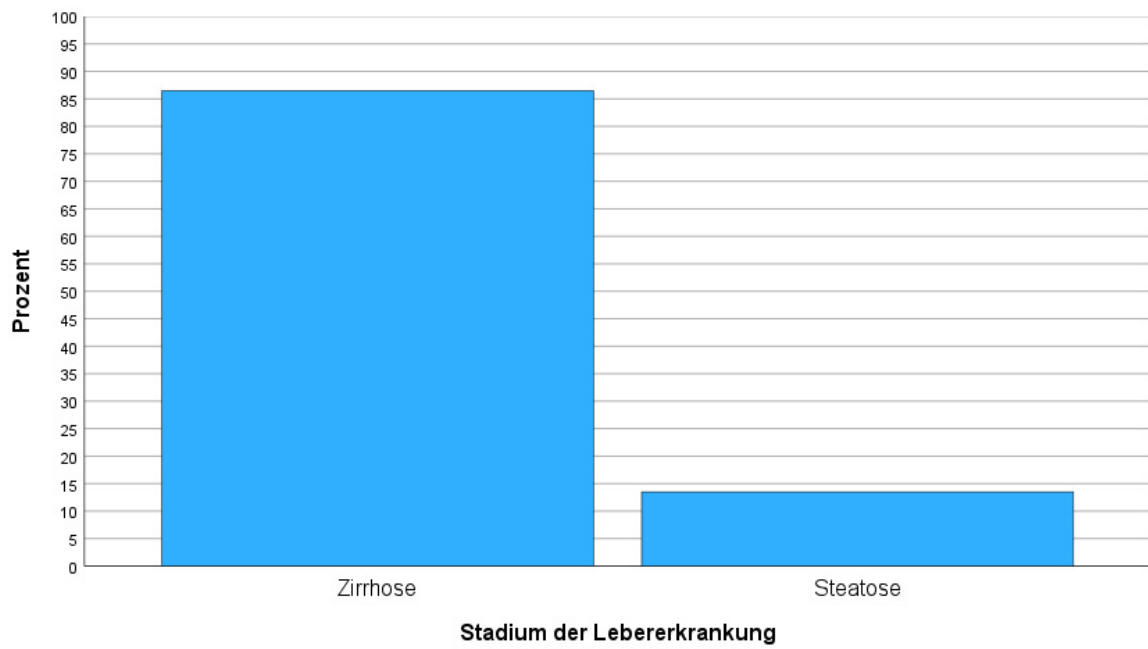


Abbildung 3: Balkendiagramm Stadium der Lebererkrankung
Quelle: eigene Darstellung

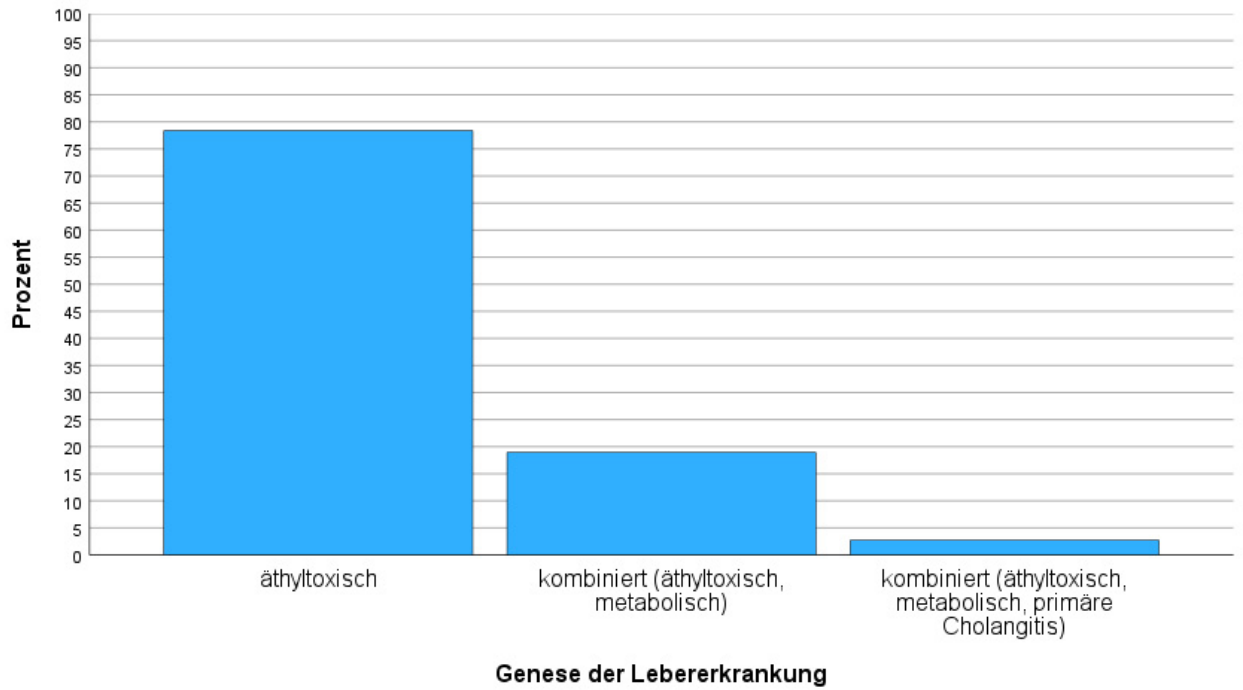


Abbildung 4: Balkendiagramm Genese der Lebererkrankung
Quelle: eigene Darstellung

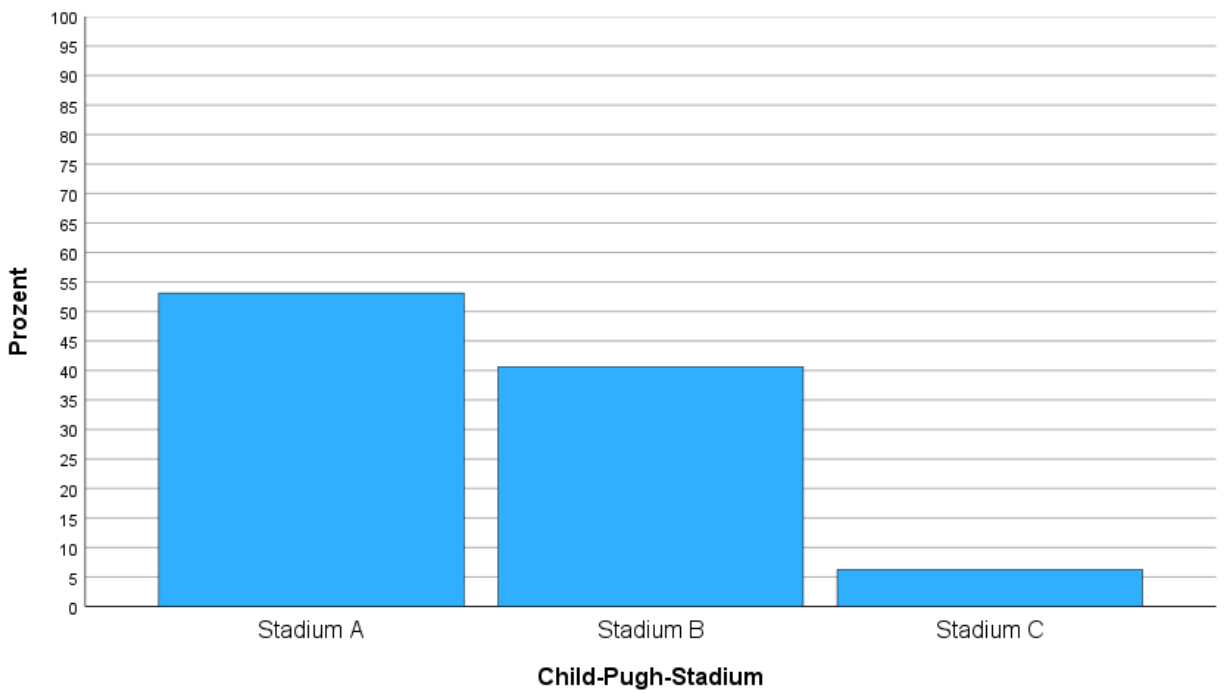


Abbildung 5: Balkendiagramm Child-Pugh-Stadium
Quelle: eigene Darstellung

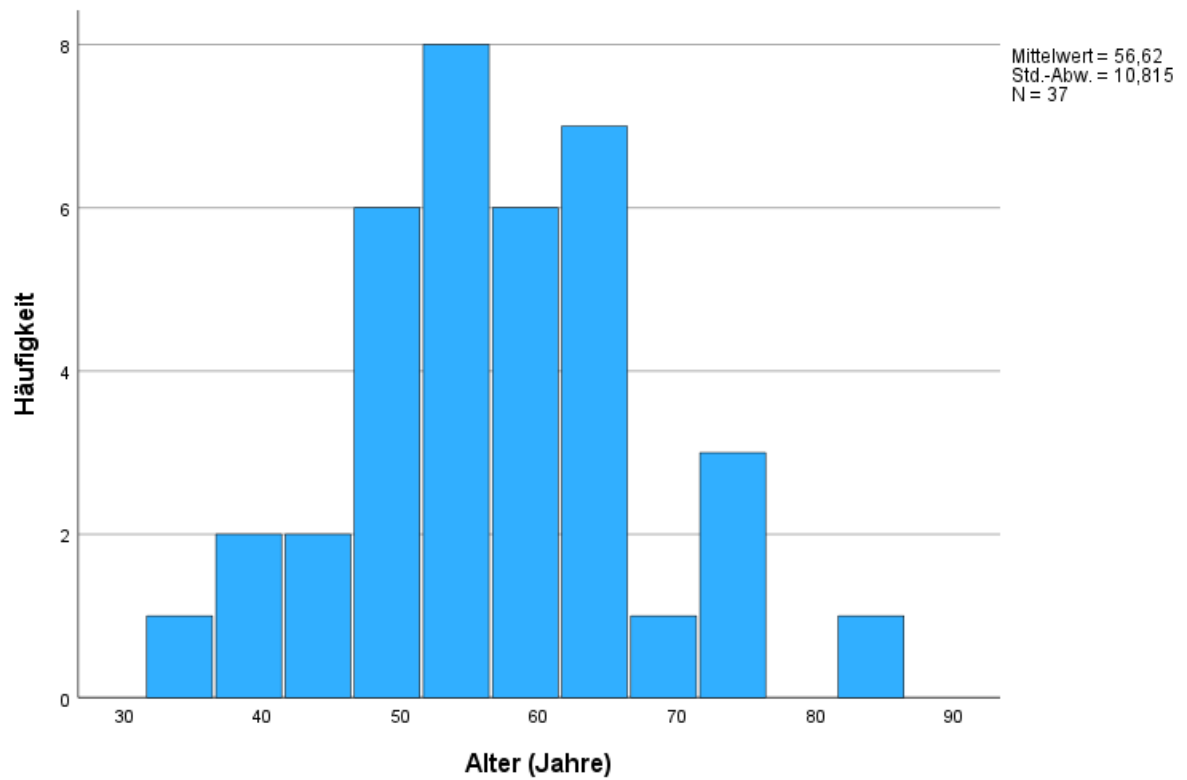


Abbildung 6: Histogramm Alter
Quelle: eigene Darstellung

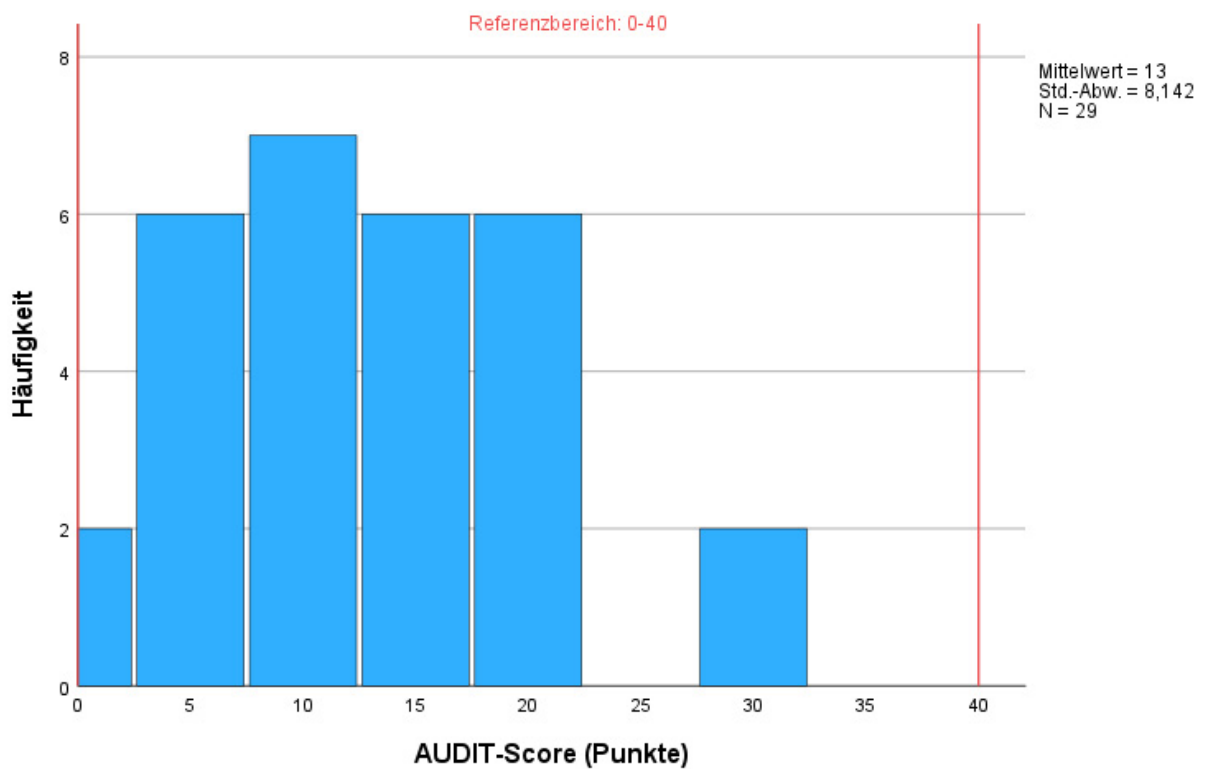


Abbildung 7: Histogramm AUDIT-Score
Quelle: eigene Darstellung

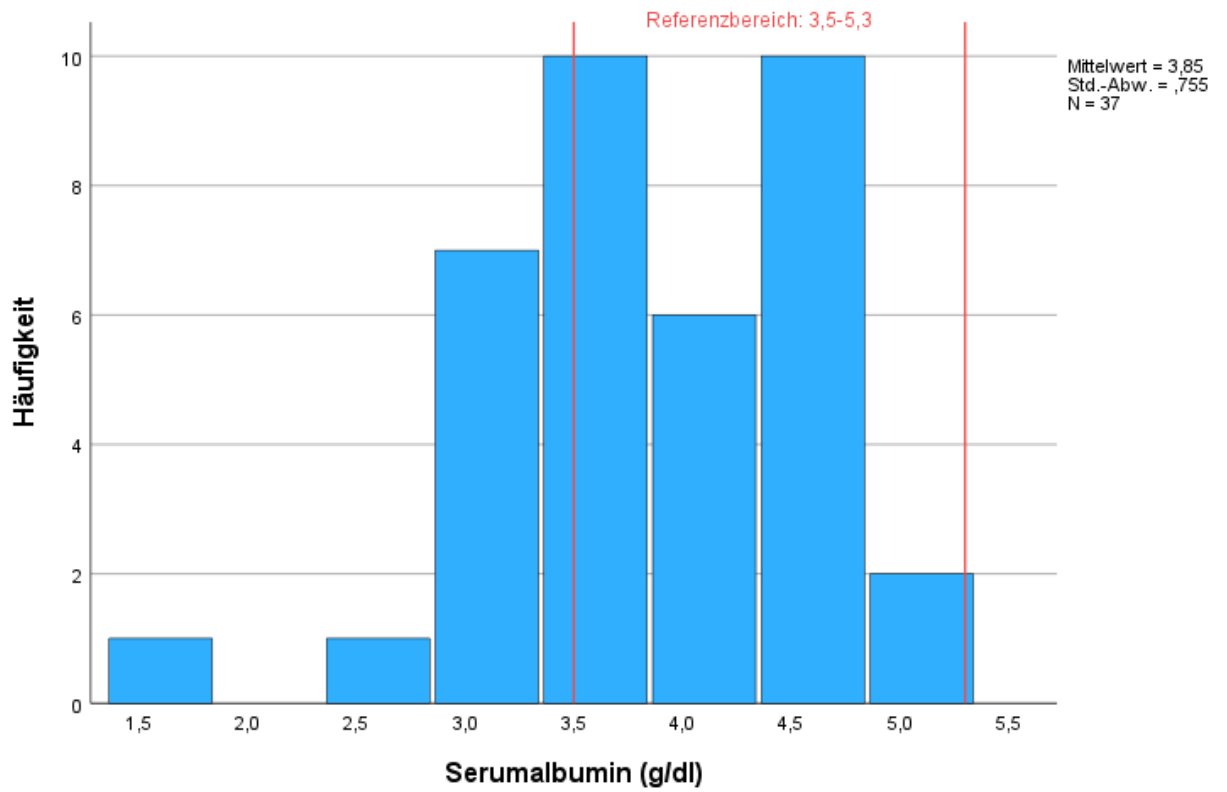


Abbildung 8: Histogramm Serumalbumin
Quelle: eigene Darstellung

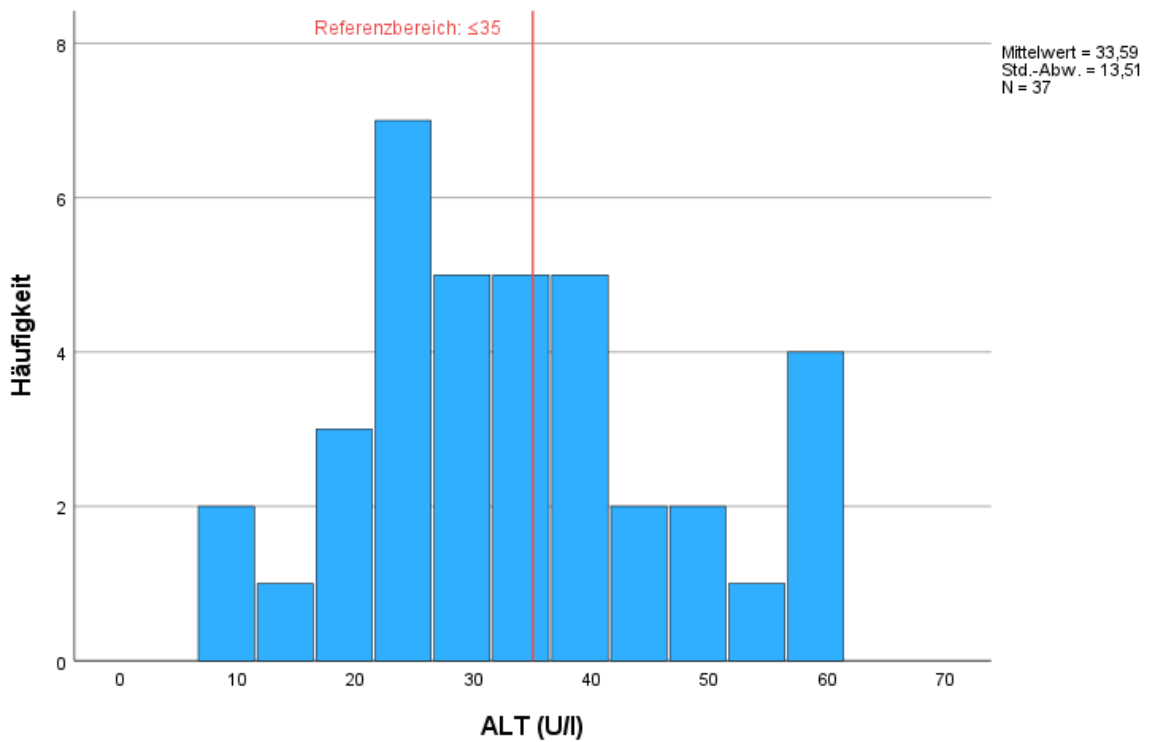


Abbildung 9: Histogramm ALT
Quelle: eigene Darstellung

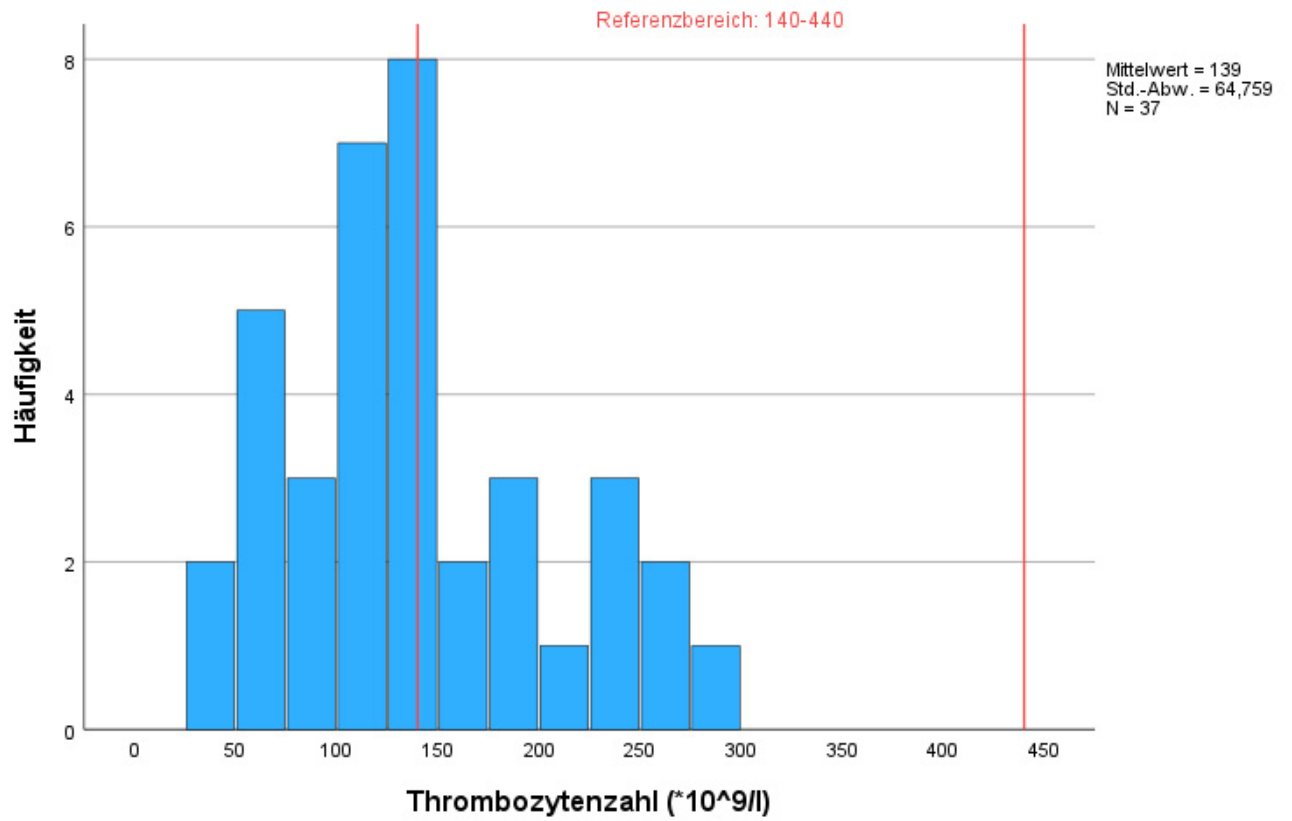


Abbildung 10: Histogramm Thrombozytenzahl
Quelle: eigene Darstellung

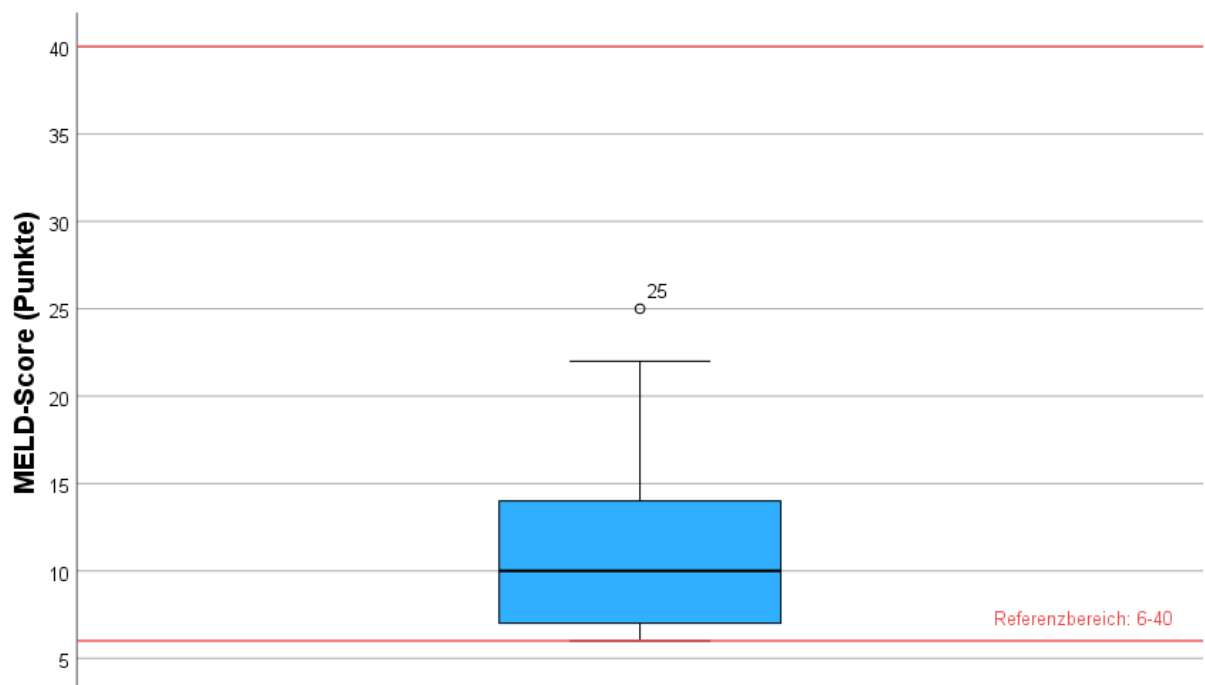


Abbildung 11: Boxplot MELD-Score
Quelle: eigene Darstellung

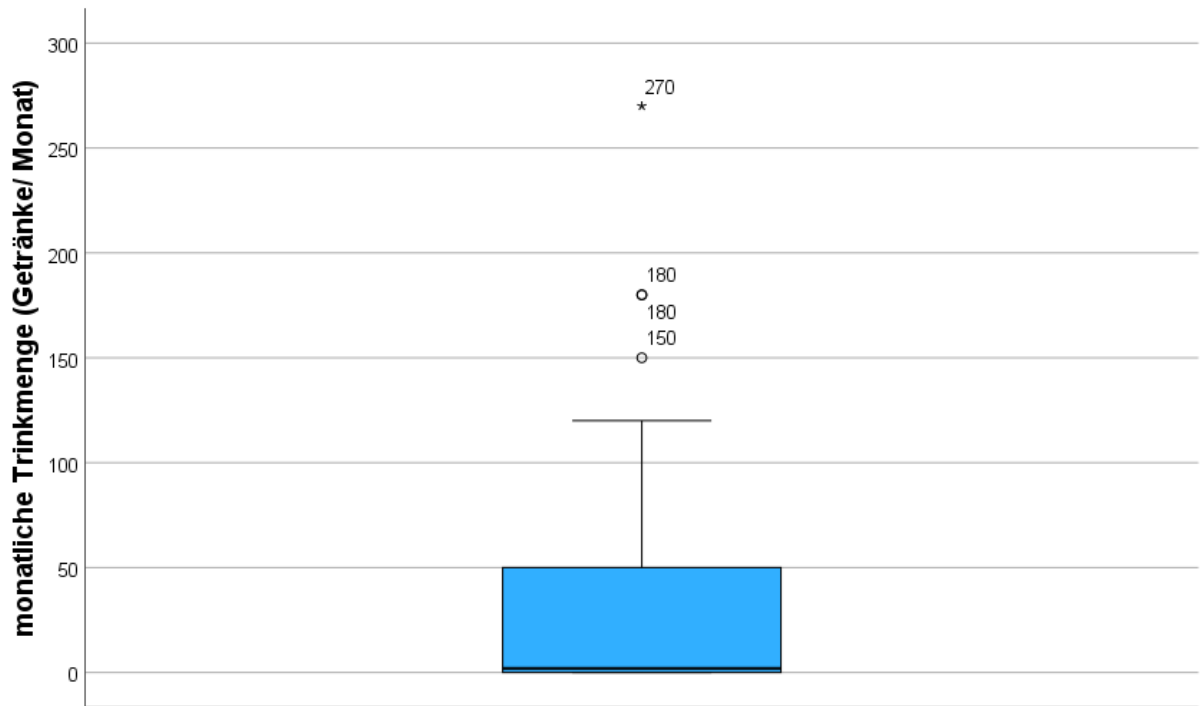


Abbildung 12: Boxplot monatliche Trinkmenge
Quelle: eigene Darstellung



Abbildung 13: Boxplot Abstinenzdauer
Quelle: eigene Darstellung

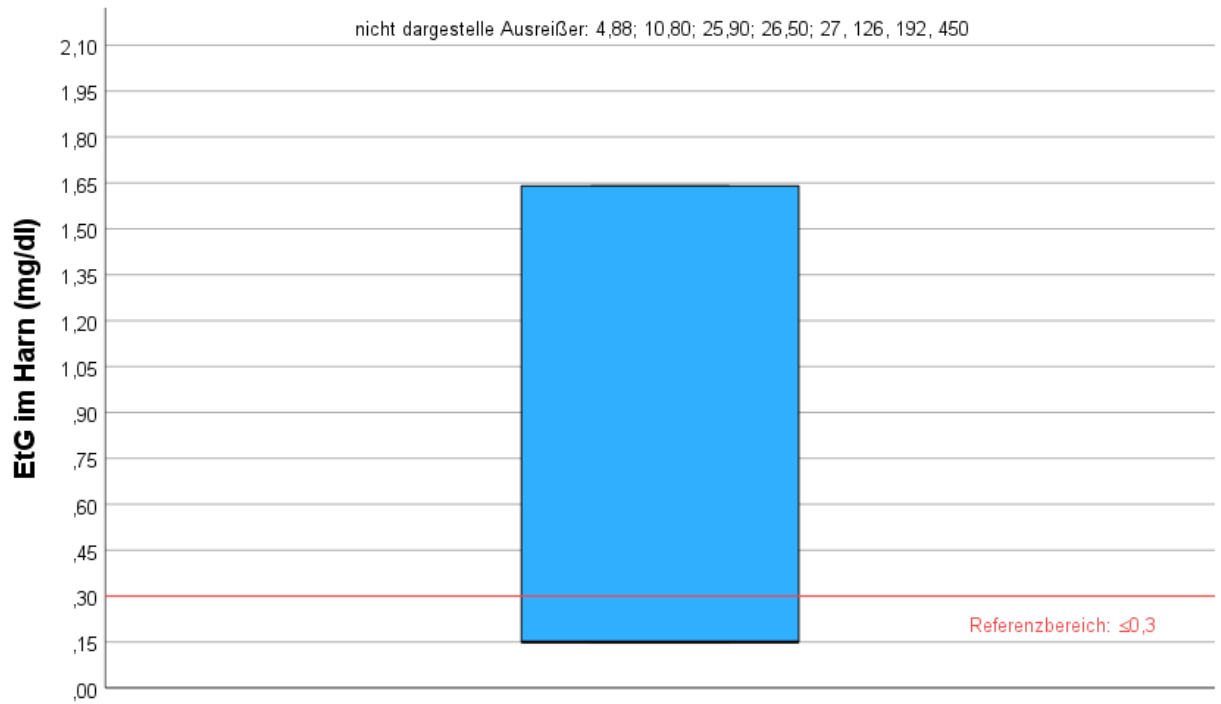


Abbildung 14: Boxplot EtG im Harn
Quelle: eigene Darstellung

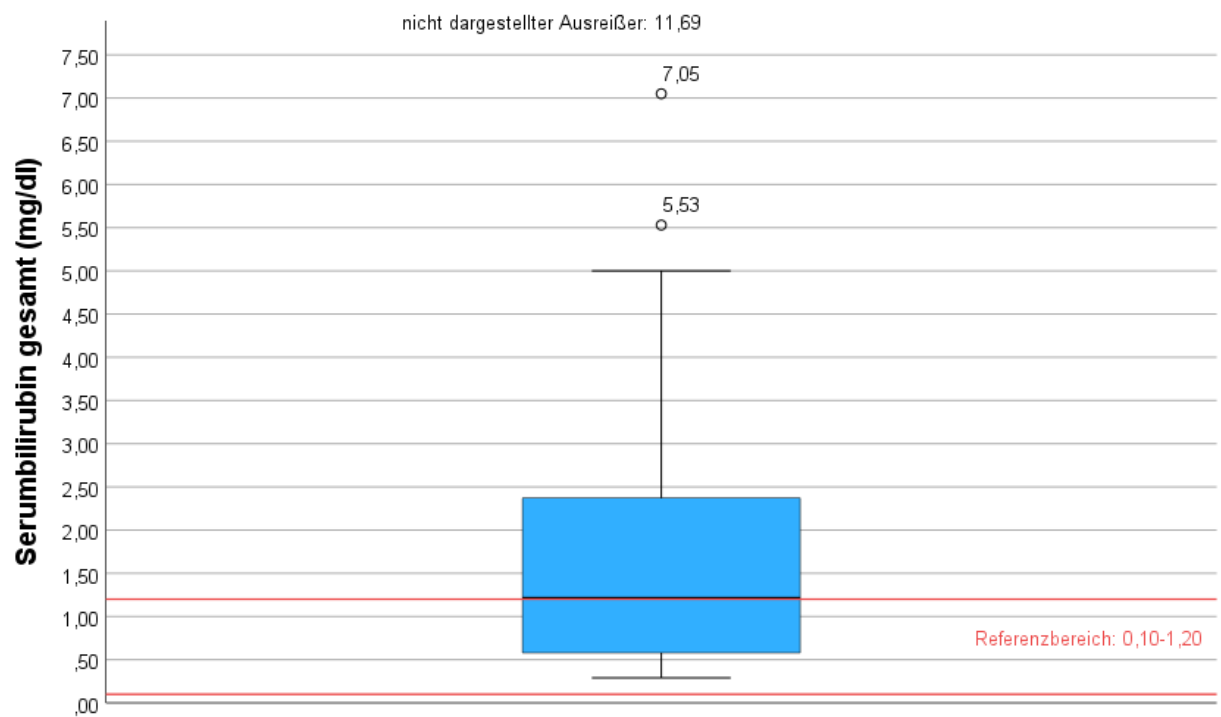


Abbildung 15: Boxplot Serumbilirubin gesamt
Quelle: eigene Darstellung

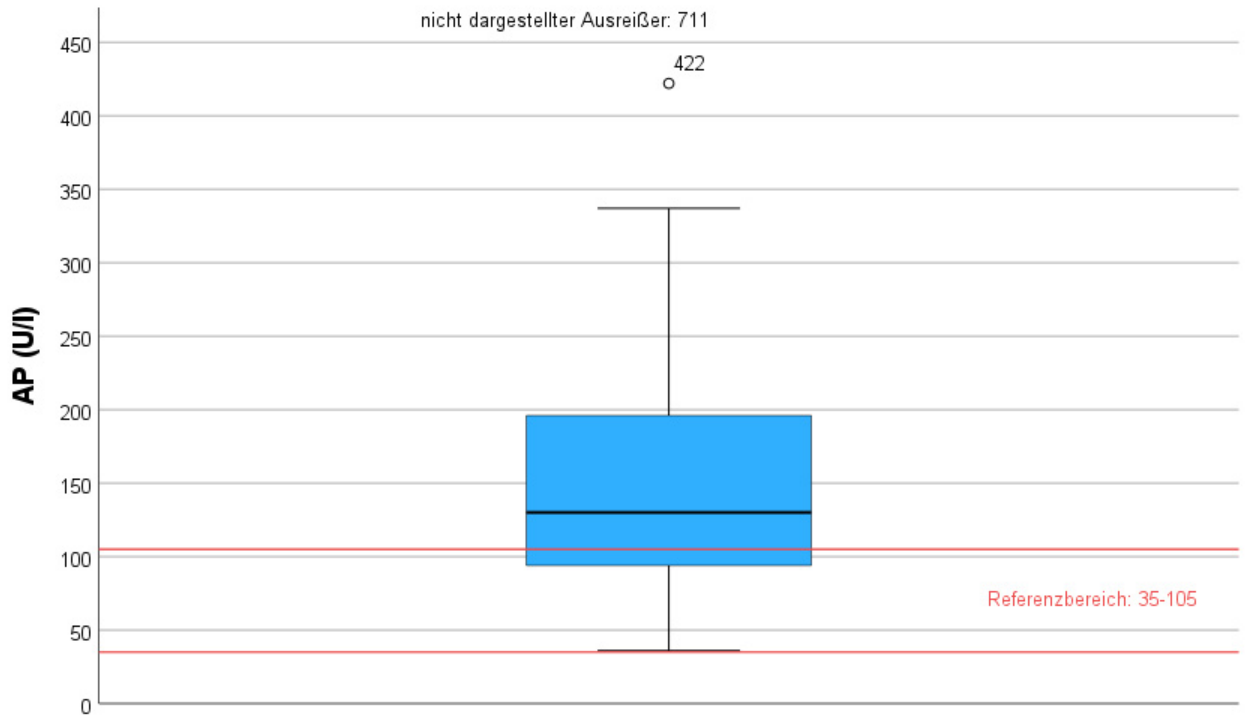


Abbildung 16: Boxplot AP
Quelle: eigene Darstellung

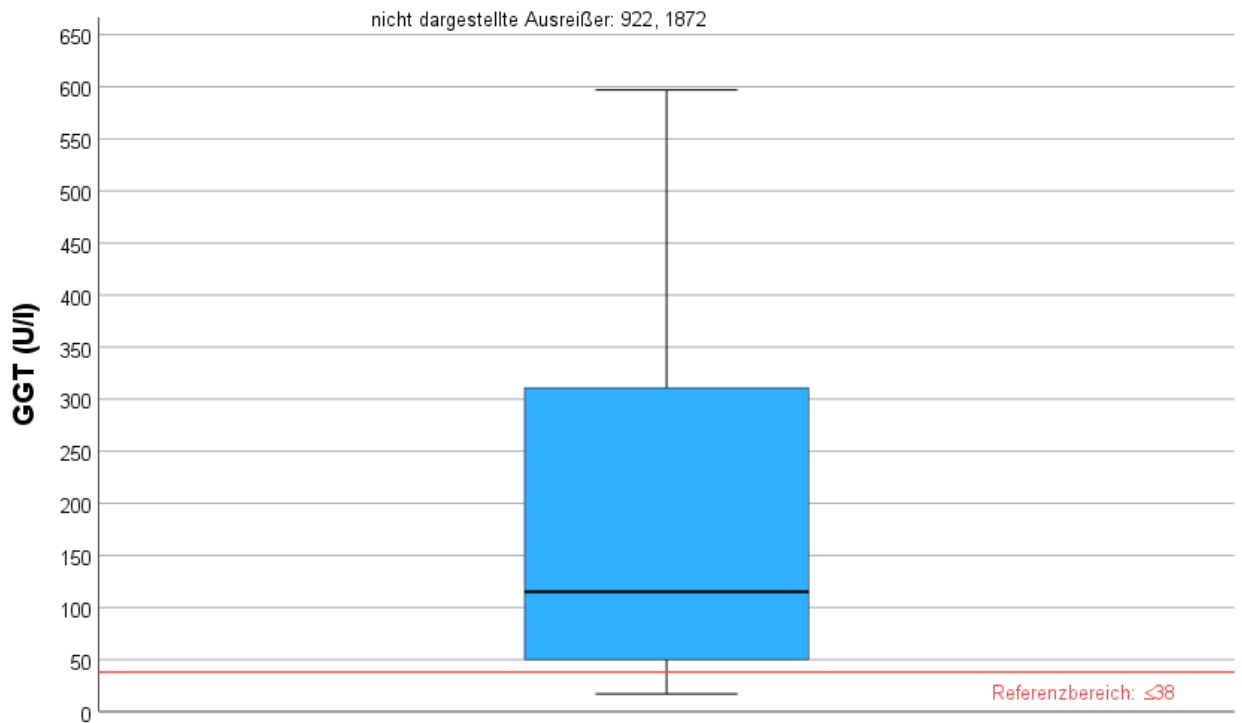


Abbildung 17: Boxplot GGT
Quelle: eigene Darstellung

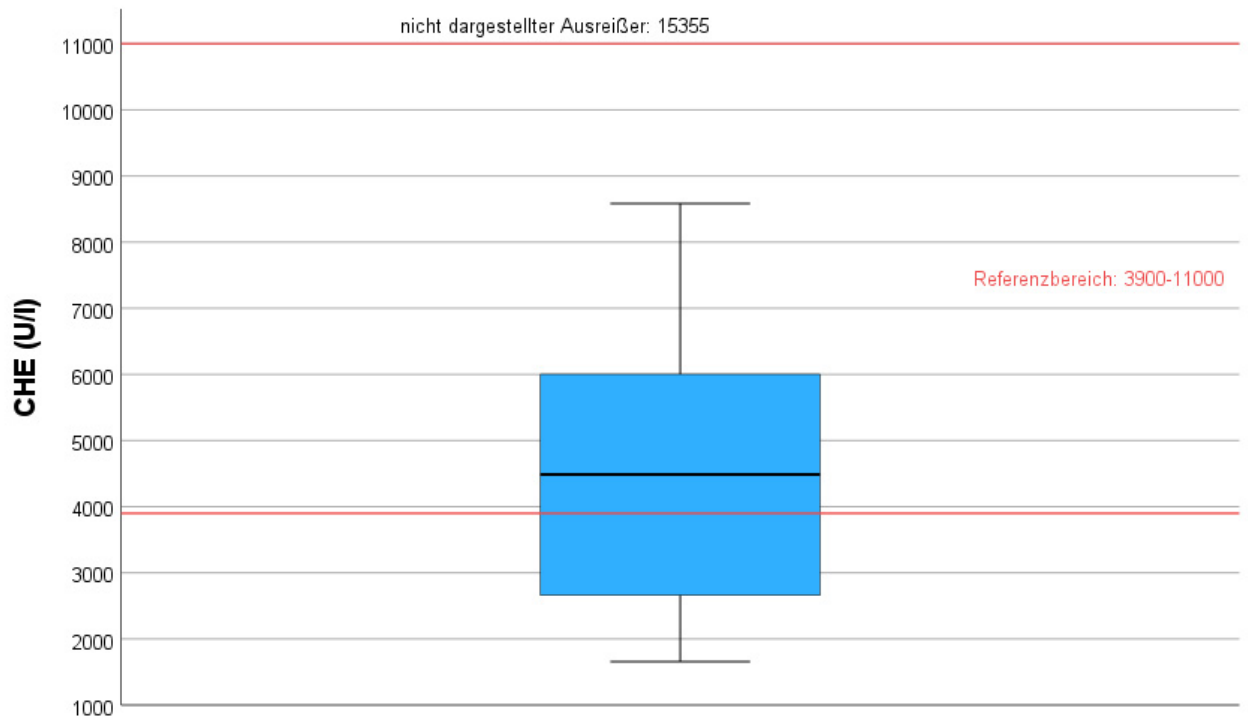


Abbildung 18: Boxplot CHE
Quelle: eigene Darstellung

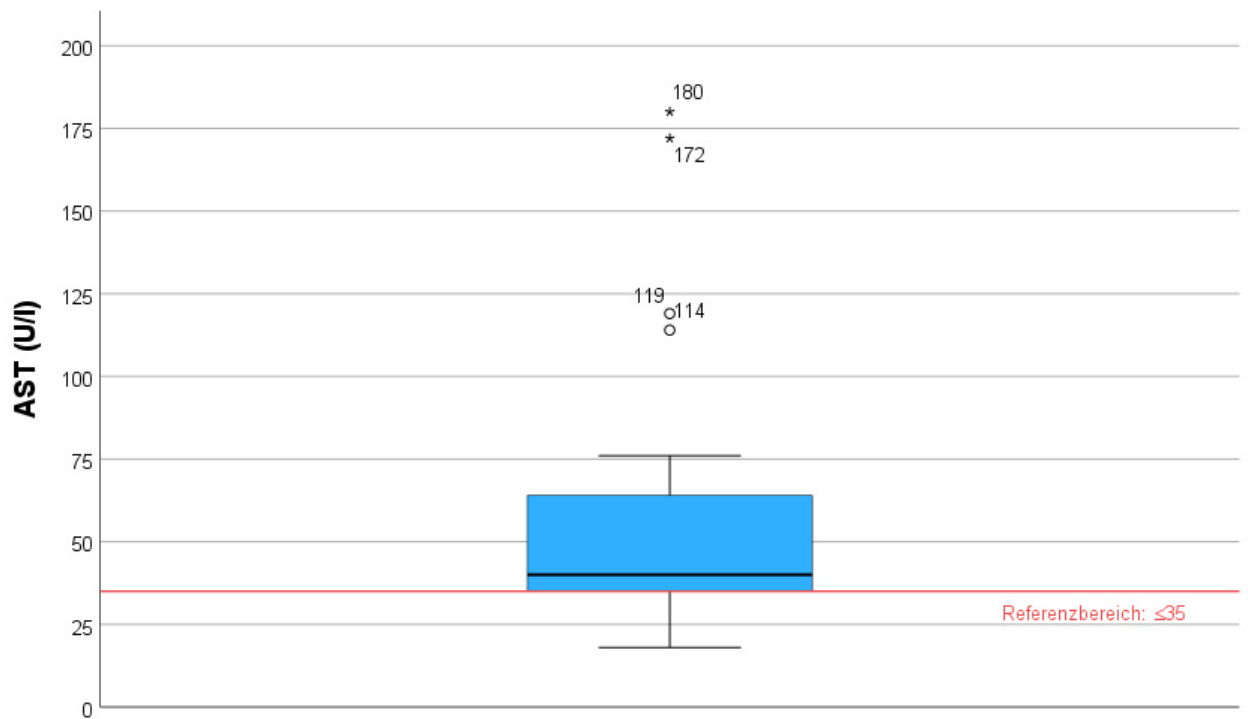


Abbildung 19: Boxplot AST
Quelle: eigene Darstellung

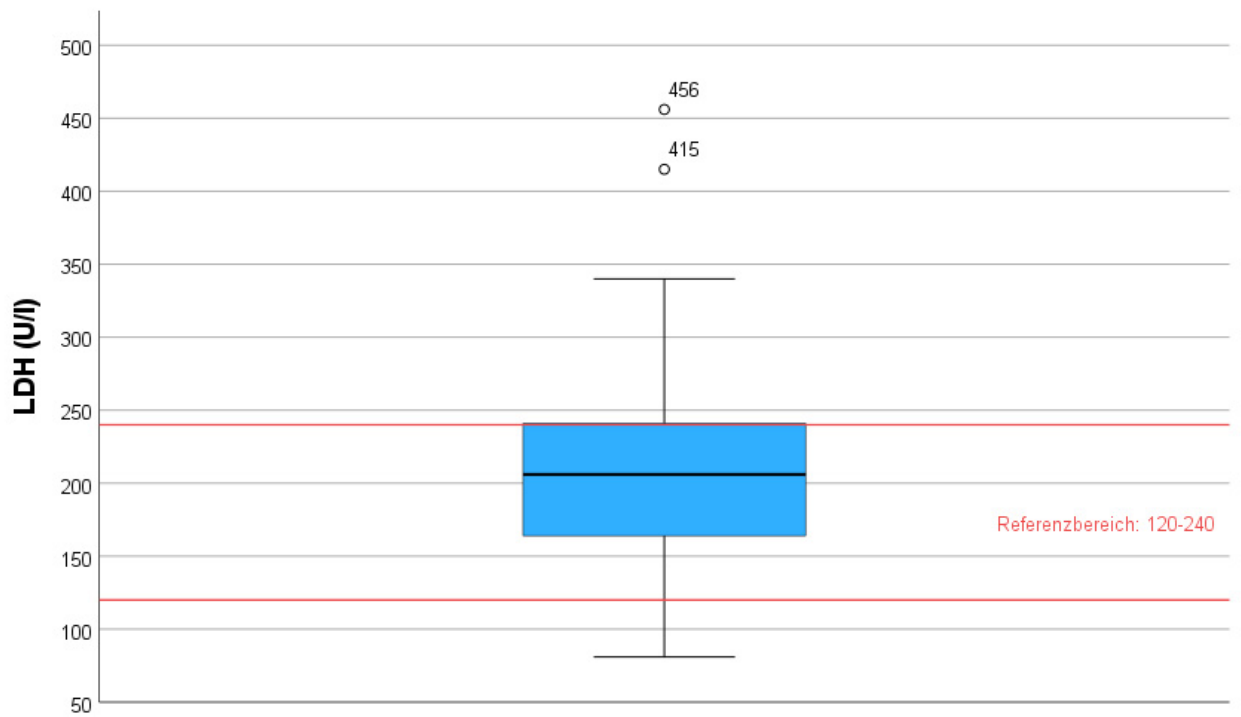


Abbildung 20: Boxplot LDH
Quelle: eigene Darstellung

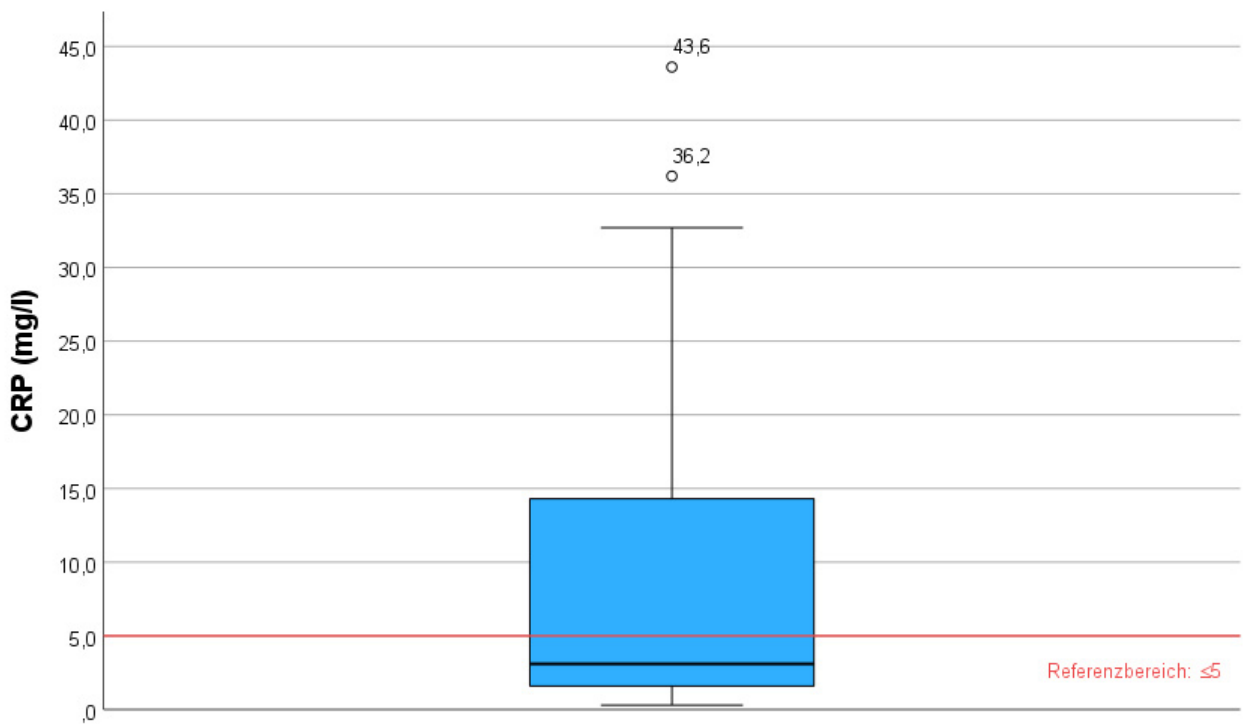


Abbildung 21: Boxplot CRP
Quelle: eigene Darstellung

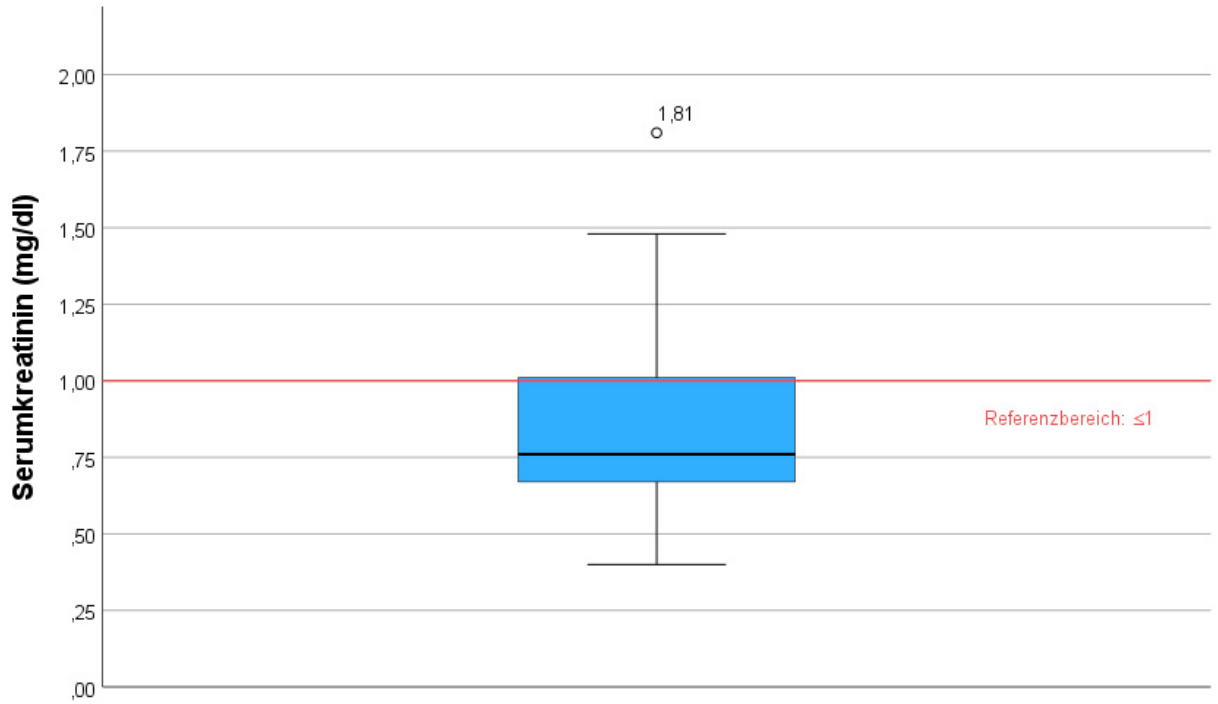


Abbildung 22: Boxplot Serumcreatinin
Quelle: eigene Darstellung

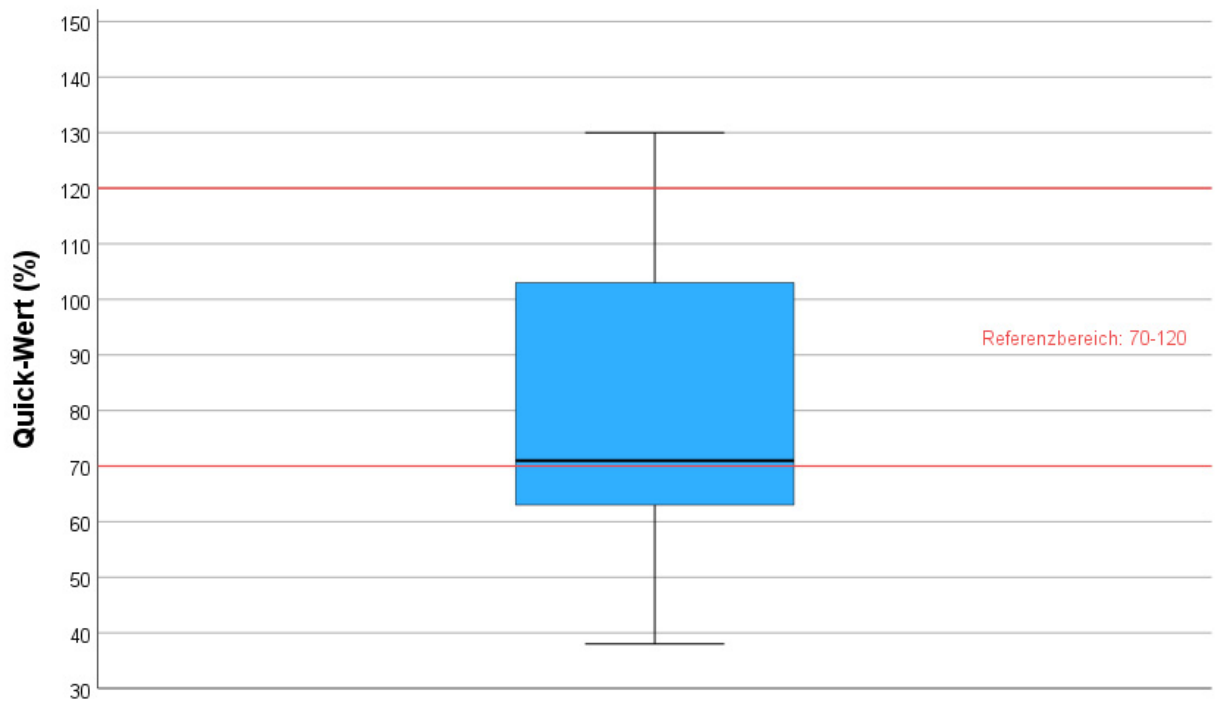


Abbildung 23: Boxplot Quick-Wert
Quelle: eigene Darstellung

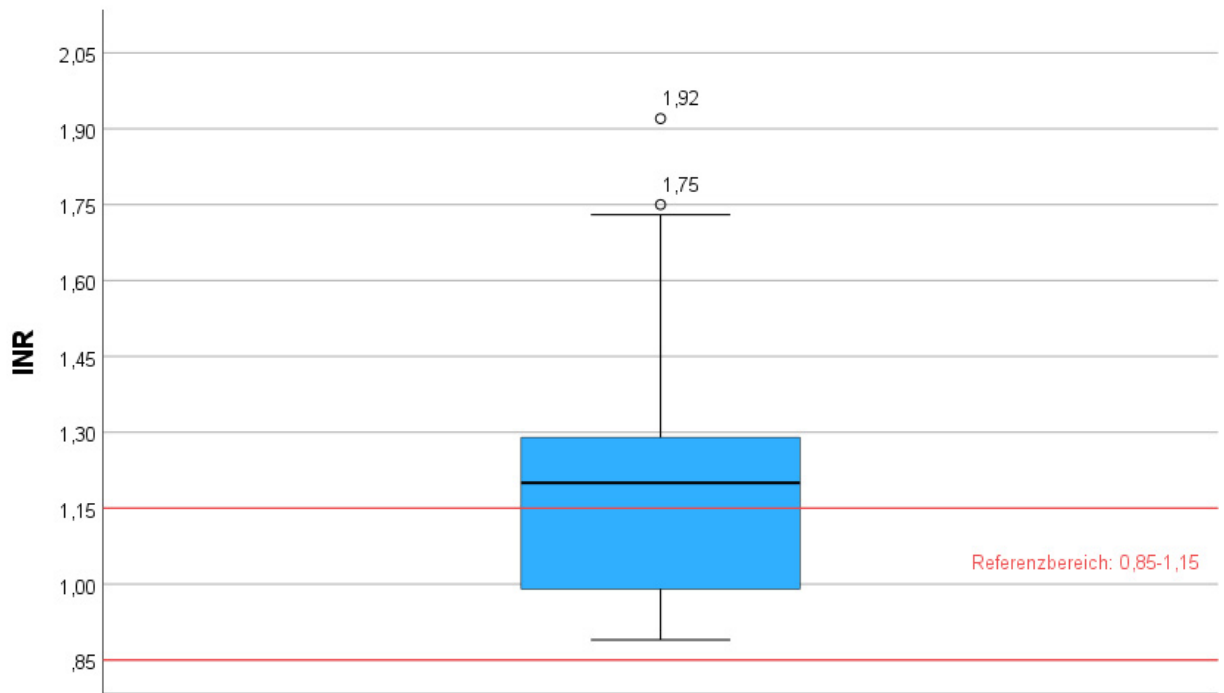


Abbildung 24: Boxplot INR
Quelle: eigene Darstellung

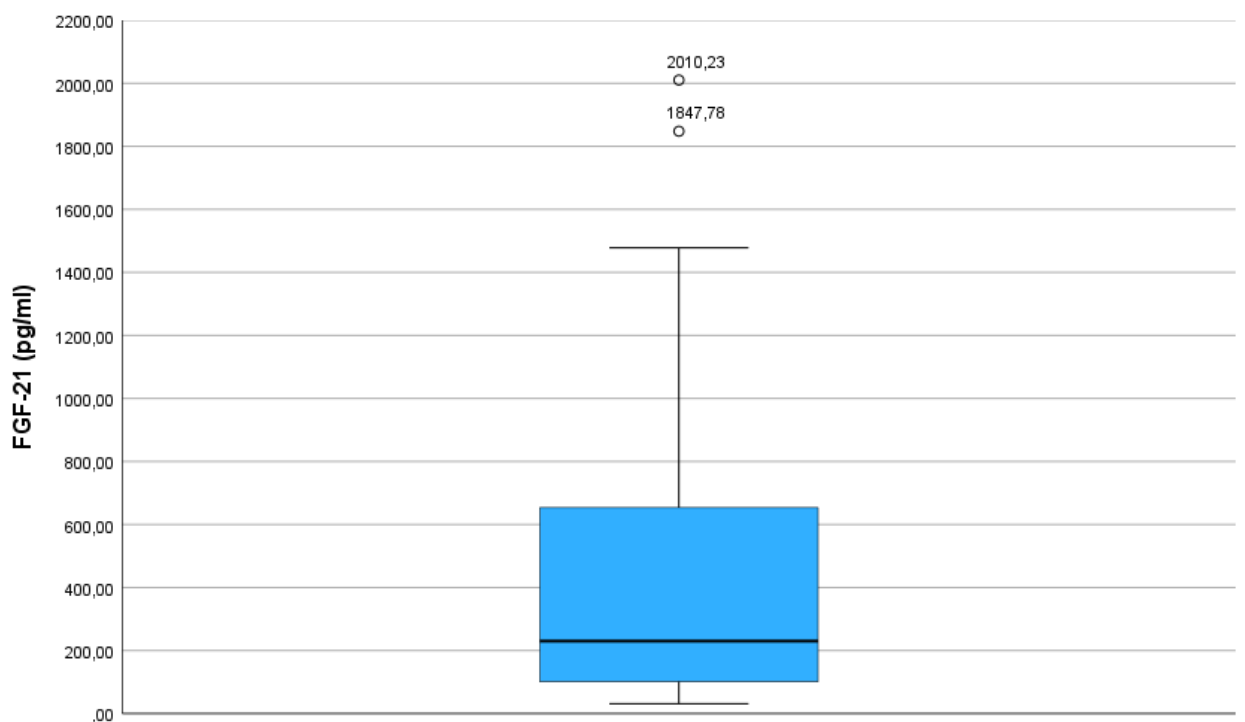


Abbildung 25: Boxplot FGF21
Quelle: eigene Darstellung

3.2. Korrelationsanalyse

3.2.1. Analyse der Gesamtpopulation

Als Erstes wurde der Zusammenhang von FGF21 mit der monatlichen Trinkmenge, Abstinenzdauer, EtG im Harn und dem AUDIT-Score in der gesamten Studienpopulation untersucht.

Hierzu wurden Streudiagramme für FGF21 und jede der genannten Variablen erstellt (siehe Abbildung 26-29). In diesen ist kein monotoner Zusammenhang erkennbar.

Danach erfolgte die Berechnung der Korrelation mittels des Spearman-Rho- und Kendall-Tau-b-Korrelationskoeffizienten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen FGF21 und der monatlichen Trinkmenge, der Abstinenzdauer oder dem AUDIT-Score. Zwischen FGF21 und EtG im Harn gibt es einen signifikanten, mittelstarken, positiven Zusammenhang, mit einem Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten von 0,405 und einem Kendall-Tau-b-Koeffizienten von 0,340.

3.2.2. Analyse in Gruppen

Danach wurde die Population in Gruppen nach Geschlecht, Alter, Stadium der Lebererkrankung, Genese der Lebererkrankung, AUDIT-Score und EtG-Konzentration unterteilt, und die Zusammenhänge wurden bezüglich der verschiedenen Gruppen untersucht.

Unterteilung nach Geschlecht

Bezüglich des Geschlechts wurden die Gruppen „männlich“ (25 Personen) und „weiblich“ (12 Personen) erstellt.

Bei den Frauen zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge, hierbei ist besonders die kleine Stichprobenmenge hervorzuheben.

Bei den Männern zeigt sich ein signifikanter, mittelstarker, positiver Zusammenhang zwischen FGF21 und der monatlichen Trinkmenge. Des Weiteren zeigt sich in dieser Gruppe ein signifikanter, starker, positiver Zusammenhang zwischen FGF21 und EtG im Harn.

Unterteilung nach Alter

Das Alter wurde in die Gruppen „jüngere Erwachsene (35-49 a)“, „mittleres Erwachsenenalter (50-64 a)“, und „ältere Erwachsene (≥ 65 a)“ unterteilt, bestehend aus 9, 21, und 7 Personen.

Innerhalb der Altersgruppen zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen FGF21 und EtG, der monatlichen Trinkmenge, oder dem AUDIT-Score.

Bezüglich der Abstinenzdauer und FGF21 zeigt sich nur in der Altersgruppe der jüngeren Erwachsenen ein signifikanter, starker, positiver Zusammenhang, sowohl in der Kendall-Tau-b-, als auch in der Spearman-Rho-Berechnung. Diese Analyse inkludierte jedoch nur 3 Personen.

Unterteilung nach Stadium der Lebererkrankung

Bezüglich der Erkrankungsform wurden die Proband*innen in die Gruppen „Steatose“ (5 Personen) und „Zirrhose“ (32 Personen) unterteilt.

In der Gruppe „Zirrhose“ zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge.

In der Gruppe „Steatose“ zeigt sich ein signifikanter, starker, positiver Zusammenhang zwischen den EtG- und FGF21-Werten. Auch hier ist die kleine Stichprobengröße von 5 Personen anzumerken.

Unterteilung nach Genese der Lebererkrankung

Die Proband*innen wurden nach der Genese ihrer Lebererkrankungen in die Gruppen „äthyltoxisch“ (29 Personen), „kombiniert (äthyltoxisch, metabolisch)“ (7 Personen), und „kombiniert (äthyltoxisch, metabolisch, primäre Cholangitis)“ (eine Person) eingeteilt.

Hier zeigt sich in der Gruppe „kombiniert (äthyltoxisch, metabolisch)“ eine deutlich signifikante, starke, positive Korrelation zwischen FGF21 und der Abstinenzdauer, sowie zwischen FGF21 und EtG. Anzumerken ist jedoch, dass nur 2 Personen aus dieser Gruppe abstinent waren. Der EtG-Wert von einer der 7 Personen fehlte, sodass diese Analyse nur 6 Personen umfasste.

In den anderen beiden Gruppen zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Unterteilung nach AUDIT-Score

Laut der Anwendungsleitlinie der World Health Organization ist ab einer Punkteanzahl von 16 oder höher von starken Alkoholproblemen auszugehen (15). Dementsprechend

wurden die Gruppen „ ≤ 15 Punkte“ (16 Personen), und „ ≥ 16 Punkte“ (13 Personen) erstellt, um die Korrelation zwischen FGF21 und der Stärke der Alkoholabhängigkeit zu prüfen. Es zeigen sich in beiden Gruppen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen FGF21 und der monatlichen Trinkmenge, Abstinenzdauer oder EtG-Konzentration im Harn.

Unterteilung nach EtG

Für die Analyse bezüglich der EtG-Werte wurden die Personen in Gruppen mit niedrigen und hohen Werten unterteilt. Als niedrige Werte wurden alle Werte bis inklusive 0,30 mg/dl definiert (Gruppe inkludierte 23 Personen). Hohe Werte waren alle darüber liegenden (Gruppe inkludierte 10 Personen).

In der Gruppe mit niedrigen EtG-Werten zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge. In der Gruppe mit hohen EtG-Werten zeigt sich ein signifikanter, starker, positiver Zusammenhang zwischen FGF21 und der Abstinenzdauer. Diese Analyse inkludierte jedoch nur 2 Personen.

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse in Gruppen sind in den Tabellen 13-18 dargestellt. Signifikante Werte mit $p < 0,05$ wurden mit * hervorgehoben, Werte mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ mit **.

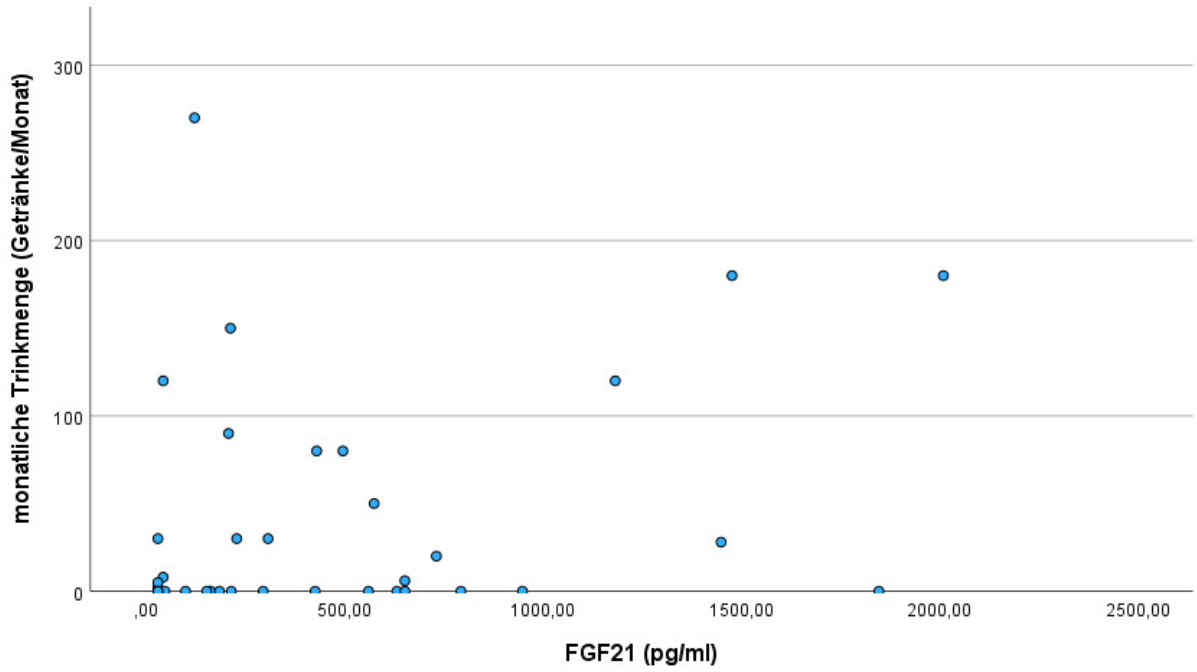


Abbildung 26: Streudiagramm FGF21 und monatliche Trinkmenge
 Quelle: eigene Darstellung

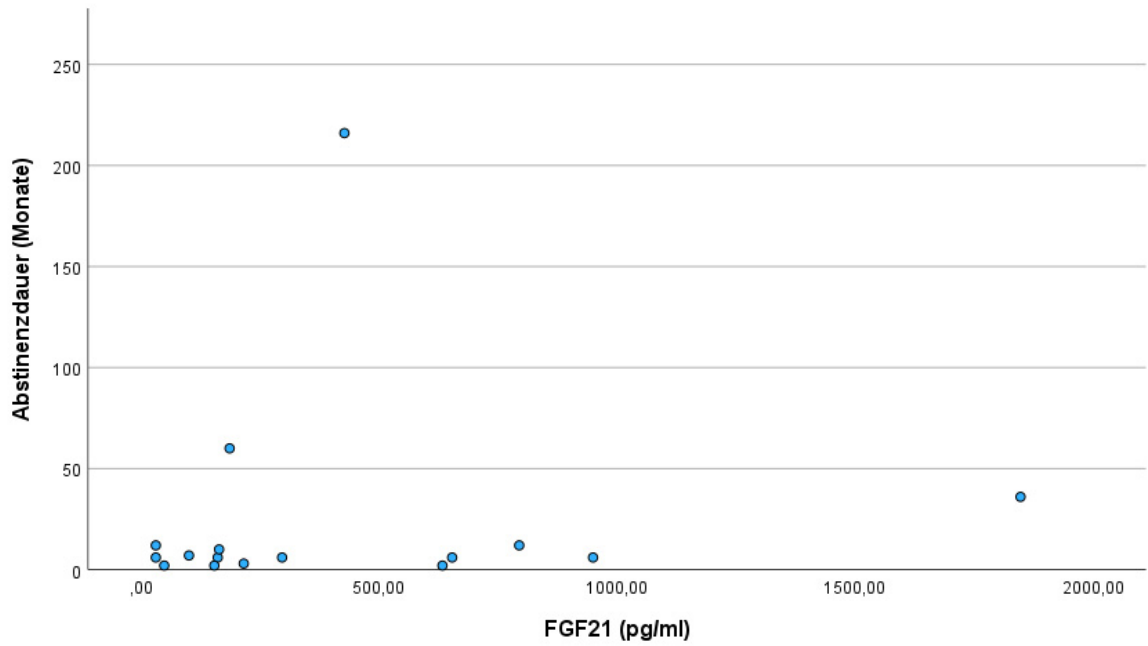


Abbildung 27: Streudiagramm FGF21 und Abstinenzdauer
 Quelle: eigene Darstellung

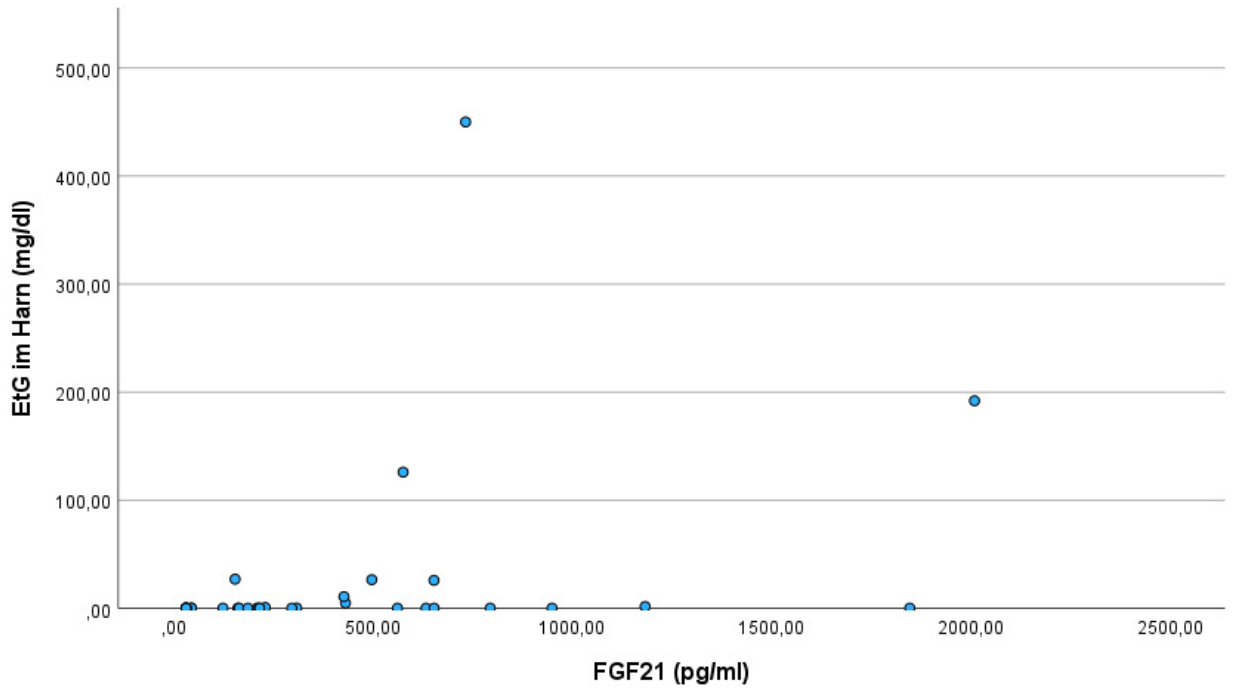


Abbildung 28: Streudiagramm FGF21 und EtG im Harn
 Quelle: eigene Darstellung

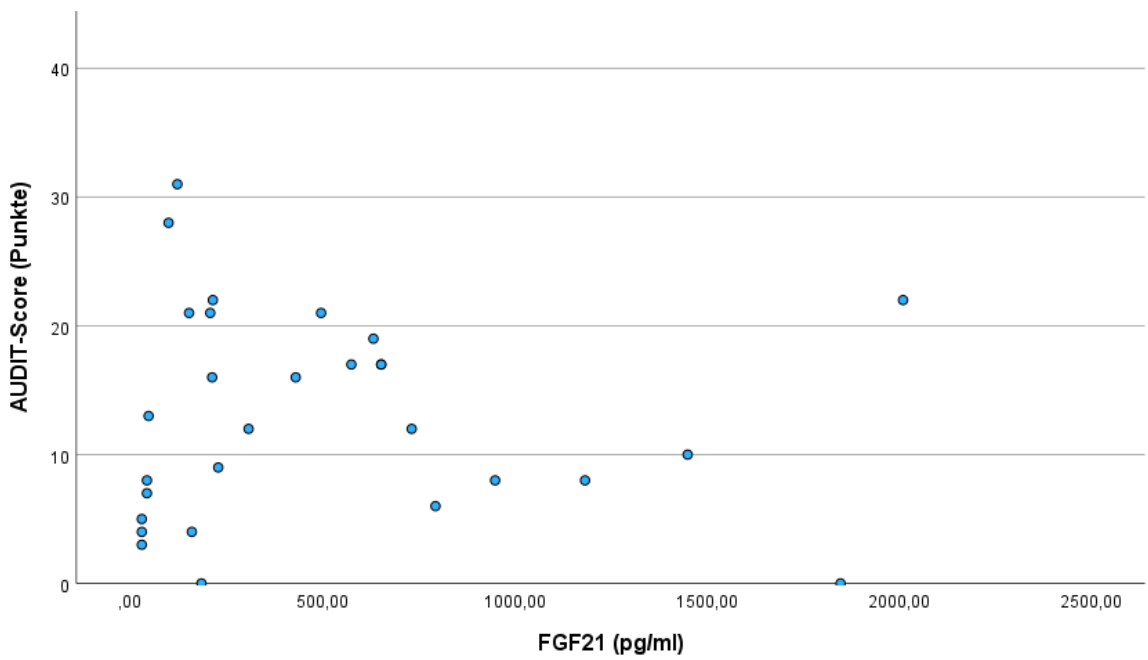


Abbildung 29: Streudiagramm FGF21 und AUDIT-Score
 Quelle: eigene Darstellung

Kendall-Tau-b	Monatliche Trinkmenge		Abstinenzdauer	EtG im Harn	AUDIT-Score
FGF21	Korrelationskoeffizient	0,131	0,169	0,340*	0,68
	Signifikanz (2-seitig)	0,295	0,381	0,013	0,611
	n	37	16	33	29
Spearman-Rho	Korrelationskoeffizient	0,181	0,208	0,405*	0,132
	Signifikanz (2-seitig)	0,284	0,3440	0,020	0,496
	n	37	16	33	29

Tabelle 12: Korrelationsanalyse Gesamtpopulation

Quelle: eigene Berechnungen

männlich	Kendall-Tau-b			Monatliche Trinkmenge	Abstinenzdauer	EtG im Harn	AUDIT-Score
		FGF21	Korrelationskoeffizient				
			Korrelationskoeffizient	0,309*	-0,73	0,556**	0,211
			Signifikanz (2-seitig)	0,045	0,779	0,001	0,203
		n		25	10	22	20
	Spearman-Rho	FGF21	Korrelationskoeffizient	0,426*	-0,135	0,672**	0,332
			Signifikanz (2-seitig)	0,034	0,709	<0,001	0,153
		n		25	10	22	20
weiblich	Kendall Tau-b	FGF21	Korrelationskoeffizient	-0,275	-0,067	-0,285	-0,310
			Signifikanz (2-seitig)	0,248	0,851	0,271	0,249
		n		12	6	11	9
	Spearman-Rho	FGF21	Korrelationskoeffizient	-0,343	-0,371	-0,335	-0,335
			Signifikanz (2-seitig)	0,275	0,468	0,313	0,379
		n		12	6	11	9

Tabelle 13: Korrelationsanalyse nach Geschlecht

Quelle: eigene Berechnungen

34-49 a	Kendall-Tau-b	FGF21	Korrelationskoeffizient		Monatliche Trinkmenge	Abstinenzdauer	EtG im Harn	AUDIT-Score
			Korrelationskoeffizient	Signifikanz (2-seitig)				
			0,279	1,000**		0,445	-0,148	
			0,321	0,0		0,152	0,615	
		n	9	3		8	8	
	Spearman-Rho	FGF21	0,289	1,000**		00,546	-0,024	
			0,451	0,0		0,162	0,955	
		n	9	3		8	8	
50-64 a	Kendall Tau-b	FGF21	0,178	0,029		0,331	0,000	
			0,294	0,916		0,77	1,000	
		n	21	9		19	16	
	Spearman-Rho	FGF21	0,281	0,072		0,384	0,043	
			0,217	0,854		0,104	0,875	
		n	21	9		19	16	
≥ 65 a	Kendall Tau-b	FGF21	-0,461	0,548		0,086	-0,105	
			0,183	0,279		0,822	0,801	
		n	7	4		6	5	
	Spearman-Rho	FGF21	-0,535	0,632		0,034	-0,103	
			0,216	0,368		0,949	0,870	
		n	7	4		6	5	

Tabelle 14: Korrelationsanalyse nach Alter
Quelle: eigene Berechnungen

Steatose	Kendall-Tau-b	Korrelationskoeffizient		Monatliche Trinkmenge	Abstinenzdauer	EtG im Harn	AUDIT-Score
		FGF21	Signifikanz (2-seitig)				
				-0,600	0,0	1,000**	-0,200
				0,142	0,0	0,0	0,624
		n		5	0	5	5
	Spearman-Rho	FGF21		-0,700	0,0	1,000**	-0,300
				0,188	0,0	0,0	0,624
		n		5	0	5	5
Zirrhose	Kendall Tau-b	FGF21		0,138	0,169	0,265	0,130
				0,313	0,381	0,084	0,383
		n		32	16	28	24
	Spearman-Rho	FGF21		0,183	0,208	0,317	0,216
				0,316	0,440	0,100	0,310
		n		32	16	28	24

Tabelle 15: Korrelationsanalyse nach Stadium der Lebererkrankung

Quelle: eigene Berechnungen

äthyltoxisch	Kendall-Tau-b	Korrelationskoeffizient		Monatliche Trinkmenge	Abstinenzdauer	EtG im Harn	AUDIT-Score
		FGF21	Signifikanz (2-seitig)				
			n	0,075	0,164	0,302	0,031
				0,604	0,433	0,059	0,843
			n	29	14	26	22
	Spearman-Rho	FGF21		0,102	0,197	0,367	0,098
				0,600	0,500	0,065	0,666
			n	29	14	26	22
kombiniert	Kendall Tau-b	FGF21		0,293	1,000**	0,966**	0,138
(äthyltoxisch,				0,362	0,0	0,007	0,702
metabolisch)			n	7	2	6	6
	Spearman-Rho	FGF21		0,414	1,000**	0,986**	0,174
				0,355	0,0	<0,001	0,742
			n	7	2	6	6
kombiniert	Kendall Tau-b	FGF21		0,0	0,0	0,0	0,0
(äthyltoxisch,				0,0	0,0	0,0	0,0
metabolisch,			n	1	1	1	1
primäre	Spearman-Rho	FGF21		0,0	0,0	0,0	0,0
Cholangitis)				0,0	0,0	0,0	0,0
			n	1	1	1	1

Tabelle 16: Korrelationsanalyse nach Genese der Lebererkrankung

Quelle: eigene Berechnungen

≤ 15 Punkte	Kendall-Tau-b	Monatliche Trinkmenge		Abstinenzdauer	EtG im Harn
		FGF21	Korrelationskoeffizient		
			-0,019	0,414	0,261
			0,924	0,251	0,244
		n	16	6	14
	Spearman-Rho	FGF21	-0,017	0,522	0,304
			0,950	0,288	0,291
		n	16	6	14
≥ 16 Punkte	Kendall Tau-b	FGF21	-0,97	-0,105	0,293
			0,659	0,801	0,211
		n	13	5	12
	Spearman-Rho	FGF21	-0,42	-0,205	0,340
			0,890	0,741	0,280
		n	13	5	12

Tabelle 17: Korrelationsanalyse nach AUDIT-Score
Quelle: eigene Berechnungen

≤ 0,3 mg/dl	Kendall-Tau-b	Monatliche Trinkmenge		Abstinenzdauer	AUDIT-Score
		Korrelationskoeffizient	n		
	FGF21	Korrelationskoeffizient	-0,220	0,033	0,120
		Signifikanz (2-seitig)	0,190	0,886	0,507
		n	23	12	17
	Spearman-Rho	Korrelationskoeffizient	-0,318	0,027	0,208
		Signifikanz (2-seitig)	0,139	0,933	0,423
		n	23	12	17
> 0,3 mg/dl	Kendall Tau-b	Korrelationskoeffizient	0,477	1,000**	-0,057
		Signifikanz (2-seitig)	0,058	0,0	0,833
		n	10	2	9
	Spearman-Rho	Korrelationskoeffizient	0,622	1,000**	-0,017
		Signifikanz (2-seitig)	0,055	0,0	0,966
		n	10	2	9

Tabelle 18: Korrelationsanalyse nach EtG
Quelle: eigene Berechnungen

4. Diskussion

4.1. Interpretation der Ergebnisse

4.1.1. Deskriptive Statistik

Anhand der deskriptiven Statistik lässt sich erkennen, dass die Arbeit eine bestimmte Subgruppe von Personen mit Alkoholabhängigkeit und alkohol-assoziiertes Lebererkrankung umfasst. Die Population umfasst überwiegend Männer, das durchschnittliche Alter liegt bei 56,6 Jahren. Der Großteil hat eine Leberzirrhose, in den allermeisten Fällen rein äthyltoxisch bedingt. Bezüglich der Schwere der Lebererkrankung liegen die meisten Patient*innen in einem niedrigen MELD-Score-Bereich, sowie im Stadium A oder B der Child-Pugh-Klassifikation.

Beinahe 50 % der Proband*innen gaben an, aktuell abstinent zu sein. Dadurch zeigt sich die Verteilung der monatlichen Trinkmenge stark linkssteil. Personen, die aktuell Alkohol konsumierten, gaben Trinkmengen von 20 bis maximal 270 Getränke/Monat an. Unter den abstinenten Proband*innen halten die meisten erst seit einem relativ kurzen Zeitraum, meist 6 Monate, die Abstinenz.

EtG-Werte unter der Nachweisgrenze konnten bei 21 Personen festgestellt werden. Darin inkludiert sind 14 der 18 nach eigenen Angaben abstinenten Personen. 2 Personen hatten trotz der angegebenen Abstinenz einen hohen EtG-Wert, bei 2 Personen fehlte die Harnprobe. Die restlichen 8 EtG-Werte unter der Nachweisgrenze stammen von den Gruppe der alkoholkonsumierten Personen. Die EtG-Messung im Harn liefert Aufschluss über den Konsum innerhalb der letzten 1-130 Stunden (16). Bei dem Wissen der Proband*innen über die bevorstehende Testung könnte bewusst eine mehrtägige Karenz gehalten worden sein.

Der AUDIT-Score zeigt sich normalverteilt mit einem Mittelwert von 13 Punkten, insgesamt wurden zwischen 0 bis 31 Punkte erreicht. Bei Betrachtung der Rohdaten fällt auf, dass auch einige abstinente Personen hohen AUDIT-Scores zwischen 16 und 28 erreichten. Hierbei ist wichtig zu erwähnen, dass der AUDIT viele Fragen in Bezug auf die letzten 12 Monate umfasst (siehe Tabelle 1). Da diese Personen erst seit weniger als 12 Monaten abstinent sind, sind diese Ergebnisse durchaus plausibel.

Etwa die Hälfte der Proband*innen liegt mit den Bilirubinwerten im Normbereich, die andere Hälfte darüber, mit einem Höchstwert von 11,69 mg/dl. Stark erhöhte Bilirubinwerte und Ikterus könnten bei alkohol-assoziierten Steatosen im Rahmen der alkoholischen Hepatitis (18), bei Leberzirrhosen bei einer Dekompensation auftreten. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer abnehmenden Synthesefähigkeit der Leber, was sich unter anderem in Form einer niedrigen Serumalbuminkonzentration äußern kann. Die Konzentration beträgt im Mittel 3,85 g/dl, ein Großteil der Werte liegt noch im Normbereich. Auch die Bildung von CHE ist typischerweise betroffen. Bei mehr als der Hälfte der Proband*innen liegen die Werte jedoch im Referenzbereich. Des Weiteren kommt es zu einer Abnahme der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, welche von der Leber gebildet werden. Bei fortgeschrittener Erkrankung äußert sich die erhöhte Blutungsneigung laborchemisch in niedrigen Quick- und hohen INR-Werten. Dies ist auch in dieser Population erkennbar, wobei etwa 50% Werte im Normbereich aufweisen. Insgesamt sind die Synthesemarker vereinbar mit den Schweregraden der Lebererkrankungen, da die meisten Patient*innen eine leicht- bis mittelgradige Zirrhose, oder Steatosen haben.

Bezüglich der Leberenzyme AP, GGT, AST, ALT, und LDH liegen die Werte tendenziell im oberen Normbereich und darüber, vereinbar mit den vorliegenden Lebererkrankungen. Besonders auffällig ist die Erhöhung von GGT, die sehr charakteristisch für alkoholbedingten Leberschäden ist. Normalerweise sollte sich die GGT-Erhöhung nach 2-6 Wochen Abstinenz wieder normalisieren (16). Hier erreichen jedoch nur 8 Personen Werte im Normbereich. Zu berücksichtigen ist, dass neben Alkoholkonsum auch zahlreiche andere Faktoren (beispielsweise Medikamenteneinnahme) eine GGT-Erhöhung bedingen können (16).

Die Werte der leber-assoziierten Entzündungs- und Stoffwechsellmarker entsprechen ebenfalls dem Stadium der Erkrankungen.

Bei CRP zeigt sich ein Median von 3,10 mg/dl, die höchsten Werte liegen im unteren Zehnerbereich. Dies könnte entzündliche Prozesse in der Leber repräsentiert. Andererseits besteht generelle eine erhöhte Infektanfälligkeit unter fortgeschrittenen Lebererkrankungen. Es wurden jedoch keine hohen Entzündungswerte im Hunderterbereich erreicht, was gegen schwere Infektionen in der Gruppe spricht.

Die Patient*innen erreichten Thrombozytenzahlen im unteren Normbereich und darunter, wie es durch alkoholtoxischen Knochenmarksstörungen zu erwarten ist.

Etwa 75 % der Kreatininwerte liegen in der Norm. Daraus ist zu schließen, dass bei den meisten Patient*innen noch keine signifikante Nierenschädigung im Rahmen eines hepatorenenalen Syndrom aufgetreten ist.

Bezüglich FGF21 wurden Werte unter der Nachweisgrenze bis maximal 2010,23 pg/ml erreicht. Der Median liegt bei 230,00 pg/ml. Wie erwähnt ist eine Einordnung dieser Werte schwierig, da es für FGF21 noch keinen klar definierten Referenzbereich für gesunde Personen gibt. Die Firma R&D Systems, deren FGF21 ELISA Kit verwendet wurde, hat in ihren Testungen bei gesunden Proband*innen Werte zwischen „nicht nachweisbar“ bis 914 pg/ml detektiert. Würde man diesen Bereich als Referenz nehmen, lägen nur 7 unserer Proband*innen über der Norm. Andere Untersuchungen beschreiben Werte bis zu 5000 pg/ml auch bei gesunden Proband*innen, wobei die Werte aufgrund zahlreicher Einflussfaktoren interindividuell stark schwanken. Fasten, Aufnahme von Zucker (insbesondere Fruktose), verminderter Proteinaufnahme, körperlicher Betätigung, oder auch bestimmten Erkrankungen wie Übergewicht werden mit erhöhten FGF21-Konzentrationen assoziiert (35). Während Gewicht und Körpergröße standardmäßig im Rahmen der Registerstudie miterfasst wurden, wurden keine Informationen über das Essverhalten der Proband*innen, speziell in dem Zeitraum um die Blutabnahme, aufgezeichnet.

4.1.2. Korrelationsanalyse

Bei der Untersuchung der Gesamtpopulation zeigt sich ein signifikanter, mittelstarker, positiver Zusammenhang zwischen FGF21 und EtG im Harn, mittels der Kendall-Tau-b- und Spearman-Rho-Berechnung. In beiden Fällen würde das für einen monotonen Zusammenhang der Variablen sprechen, bei dem eine höhere EtG-Konzentration im Harn mit einer höheren FGF21-Konzentration im Serum einhergeht. Dies würde die Annahme unterstützen, dass FGF21 den aktuellen Alkoholkonsum repräsentieren kann.

Auf der anderen Seite konnte kein Zusammenhang zwischen FGF21 und der monatlichen Trinkmenge, Abstinenzdauer, oder dem AUDIT-Score festgestellt werden.

Wichtig hierbei zu erwähnen ist, dass einige Patient*innen eine Diskrepanz zwischen der angegebenen Trinkmenge, den EtG-Werten und dem AUDIT-Score aufwiesen (siehe vorheriges Kapitel).

Womöglich hat die Umfassung verschiedener Zeiträume eine Auswirkung auf diese Ergebnisse. Die Patient*innen wurden nach ihrer Konsummenge innerhalb des letzten Monats befragt, mittels EtG wird der Konsum in den letzten 130 Stunden, mittels dem AUDIT die Beziehung zum Alkoholkonsum innerhalb der letzten 12 Monate erfasst. Möglicherweise reagiert FGF21, wie bereits in unterschiedlichen Studien nachgewiesen (43, 44, 47), nur auf akuten Alkoholkonsum, jedoch nicht auf chronisch-akkumulierten Konsum, welcher durch die monatliche Trinkmenge oder den AUDIT -Score erfasst wurde.

Weiters könnte daran gezweifelt werden, inwiefern die Fragebögen zum Trinkverhalten und der AUDIT wahrheitsgemäß ausgefüllt wurden. Eine verfälschte Wahrnehmung des eigenen Konsumverhaltens, oder absichtliches Angeben von falschen Werten (zum Beispiel aufgrund der Angst, von der Transplantatlistung zu fallen) könnten die Auswertung verzerrt haben.

Ebenfalls zu bedenken ist, dass nicht alle Faktoren, die FGF21 beeinflussen, in der Rekrutierung berücksichtigt wurden. Wie in Kapitel 1.3.1. erwähnt, ist FGF21 stark abhängig von der Ernährung und dem metabolischen Status (35). Durch das Nicht-miteinbeziehen dieser Faktoren könnte ein tatsächlicher Zusammenhang möglicherweise verschleiert sein.

Bei der Aufteilung nach dem Geschlecht gibt es interessanterweise signifikante, mittelstarke, positive Zusammenhänge zwischen FGF21 und EtG, sowie zwischen FGF21 und der monatlichen Trinkmenge in der Gruppe der Männer. Währenddessen zeigen sich bei den weiblichen Probandinnen keine signifikanten Zusammenhänge dieser Variablen. Dies könnte auf die kleine Stichprobengröße der Gruppe „weiblich“ zurückzuführen sein. Andererseits könnte dieses Ergebnis auf tatsächlichen, geschlechterspezifischen Unterschieden im FGF21-Stoffwechsel beruhen.

In der Analyse nach dem Alter zeigt sich in der Gruppe „jüngere Erwachsene (35-49 a)“ ein signifikanter, starker, positiver Zusammenhang zwischen FGF21 und der Abstinenzdauer. Das würde bedeuten, dass mit Zunahme der Abstinenzdauer FGF21

ansteigt. Da diese spezielle Gruppe jedoch nur 3 Personen inkludiert, ist das Ergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit zufällig entstanden und nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation.

Bei der Aufteilung nach dem Stadium der Lebererkrankung zeigt sich in der Gruppe „Steatose“ ein signifikanter, starker, positiver Zusammenhang zwischen den EtG- und FGF21-Werten. In der Gruppe der Patient*innen mit Leberzirrhose ist dieser Zusammenhang nicht nachweisbar. Auch hier könnte es sich bei der Steatosegruppe um ein zufälliges Ergebnis handeln, aufgrund der kleinen Gruppe von nur 5 Personen. Andererseits könnten pathophysiologische Prozesse die Ergebnisse erklären. FGF21 wird hauptsächlich in der Leber produziert. Bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen nimmt die Synthesefähigkeit der Hepatozyten jedoch ab. So könnte im Rahmen von Leberzirrhosen keine adäquate Produktion mehr von FGF21 unter akuten Alkoholkonsum stattfinden, und damit kein Zusammenhang zwischen EtG und FGF21 feststellbar sein.

In der Untersuchung nach der Genese der Lebererkrankung zeigt sich in der Gruppe „kombiniert (äthyltoxisch, metabolisch)“ eine signifikante, starke, positive Korrelation zwischen FGF21 und der Abstinenzdauer, sowie zwischen FGF21 und EtG im Harn. Die Analyse des Zusammenhangs zwischen FGF21 und der Abstinenzdauer umfasste in dieser Gruppe nur 2 Personen. Es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem zufälligen Ergebnis auszugehen. Bei der Analyse von FGF21 und EtG waren 6 Personen inkludiert. Auch hier kann an der Repräsentativität für die Gesamtpopulation gezweifelt werden. Andererseits könnte eine metabolisch geschädigte Leber tatsächlich sensibler auf Alkohol reagieren, und folglich auch mit einer stärkeren FGF21-Freisetzung. Möglicherweise kommt es durch die chronische Alkoholexposition zu einer verminderten Reagibilität des FGF21-Systems gegenüber Ethanol. Das wäre jedoch kontrovers gegenüber vorangegangenen Studien, welche bei Patient*innen mit Alkoholabhängigkeit und bei Patient*innen mit alkohol-assoziiertes Leberzirrhose bei akuten Alkoholkonsum weiterhin einen FGF21-Anstieg feststellten (43, 47). Ernährungsgewohnheiten wie hoher Zucker- und Fettkonsum verursachen nicht nur Leberschädigungen, sondern führen auch zu einem Anstieg von FGF21 (35). Möglicherweise haben Patient*innen mit metabolisch-bedingten Lebererkrankungen auch höhere FGF21-Basispiegel. Durch den Alkoholkonsum könnte

FGF21 noch weiter ansteigen, was den signifikanten Zusammenhang zu EtG in dieser Gruppe erklären könnte.

Sowohl in der Gruppe mit niedrigen als auch in der Gruppe mit hohen AUDIT-Scores zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen FGF21 und der Trinkmenge, Abstinenzdauer oder EtG-Konzentration. Wie bei der Interpretation der Ergebnisse der Gesamtpopulation beschrieben, könnten unterschiedliche Reaktionen von FGF21 auf akuten versus chronischen Alkoholkonsum, sowie der Selbstberichts bias, dazu führen, dass diese Analyse keine signifikanten Ergebnisse liefert. Möglicherweise beeinflusst auch die Aufteilung in kleinere Stichproben die statistische Power der Analyse.

Bei der Unterteilung der Population nach den EtG-Werten zeigt sich ein signifikanter, starker, positiver Zusammenhang zwischen FGF21 und der Abstinenzdauer in der Gruppe mit hohen Konzentrationen. Auch hierbei ist von einem zufälligen Ergebnis auszugehen, da die Analyse nur 2 Personen beinhaltete.

4.2. Limitationen der Arbeit

Primär hervorzuheben ist die geringe Stichprobengröße. Trotz einer Rekrutierungsphase von 2 Jahren konnten nur 37 Patient*innen eingeschlossen werden. Bei der Aufteilung in Gruppen verringerte sich die Patient*innenanzahl weiter, was die Aussagekraft mancher Ergebnisse wesentlich einschränkt. Da die Registerstudie am Universitätsklinikum Graz weiter fortgeführt wird, sollten die Untersuchungen in Zukunft mit einer größeren Population wiederholt werden.

FGF21 ist ein recht neu entdeckter Marker. Es gibt noch keinen klar definierten Normbereich, was die Einordnung und Interpretation unserer Werte erschwert. Des Weiteren schwanken FGF21-Serumspiegel auch interindividuell stark, und sind neben Alkoholkonsum von zahlreichen anderen Faktoren abhängig (35). Insbesondere metabolische Faktoren wie das Essverhalten und metabolische Komorbiditäten (Adipositas, Dyslipidämien und Glukosetoleranzstörungen) sollten bei den folgenden Analysen miteinbezogen werden, um die hier beschriebenen Zusammenhänge zu prüfen.

FGF21 wurde mit EtG im Harn, als Marker des akuten Alkoholkonsums, sowie der monatlichen Trinkmenge und den AUDIT-Scores, als Marker des chronisch-exzessiven Alkoholkonsums, verglichen. Unsere Untersuchungen weisen darauf hin, dass FGF21 primär auf akuten Alkoholkonsum reagiert. Die Marker für chronisch-exzessiven Konsum beruhen hierbei jedoch auf subjektiven Angaben der Patient*innen. Für zukünftige Untersuchungen könnte die Erfassung objektiver Alkoholbiomarker für chronischen Konsum und deren Korrelation mit FGF21 untersucht werden.

Die Arbeit umfasst eine detaillierte Beschreibung der Lebererkrankungen auf Basis anamnestischer und laborchemischer Daten. Es wurden jedoch vergleichsweise wenige psychiatrische Daten miteinbezogen, welche im Rahmen der Registerstudie ebenfalls erhoben wurden. Unter der Berücksichtigung, dass FGF21 auf das Gehirn und insbesondere das Belohnungszentrum wirkt (40), könnten in zukünftigen Analysen die Ergebnisse der Fragebögen zu psychiatrischen Komorbiditäten, Persönlichkeitsstruktur, psychischer Belastung, emotionalen Dispositionen, und Schlafqualität in Bezug auf ihren Zusammenhang mit FGF21 analysiert werden.

4.3. Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

FGF21 ist aufgrund seiner hepatoprotektiven Wirkung ein vielversprechender Parameter für weitere hepatologische Studien. Wie in Abschnitt 1.3.2. beschrieben, konnten FGF21 oder dessen Analoga im Mausmodell Leberverfettung, Inflammationen und Fibrosen reduzieren (36, 37).

Mittlerweile wurden FGF21-Analoga auch an Menschen angewandt. 2021 veröffentlichten Harrison et al. die Ergebnisse der klinischen Phase-2a-Studie „BALANCED“. Sie untersuchten die Wirkung des FGF21-Analogons Efruxifermin bei 80 Personen mit NASH und einem Fibrosegrad 1-3. Nach 16-wöchiger Anwendung konnten sie eine signifikante Verbesserung der Leberverfettung und Fibrosen auf histologischer Ebene, sowie mittels laborchemischer und bildgebender Parameter feststellen. Sie schätzten das Medikament als sicher und gut tolerierbar ein. Die häufigsten Nebenwirkungen waren vorübergehende Übelkeit und Durchfall (51). Später erweiterten sie die Untersuchungen auf Patient*innen mit einem Fibrosegrad 4 und erreichten ähnliche Ergebnisse (52). Im Juni 2024 gab die

Firma Akero Therapeutics bekannt, die Untersuchungen in einer Phase-3-Studie fortzusetzen (53).

2022 wurden die Ergebnisse weiterer Phase-2b-Studien namens „FALCON 1“ und „FALCON 2“ veröffentlicht, im Rahmen derer das FGF21-Analogon Pegozafermin bei Patient*innen mit NASH und Fibrosegrad 3 und 4 getestet wurde. Auch sie stellten laborchemische Verbesserungen sowie mittels bildgebenden Verfahren einen Rückgang der Leberverfettung und -steifigkeit fest (54, 55). Die Firma Bristol-Myers entschied sich jedoch gegen eine Fortsetzung der Untersuchungen im Rahmen einer Phase-3-Studie (56). Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse auf dem Gebiet der metabolischen Lebererkrankung gibt es derzeit keine klinischen Trials, welche FGF21 oder Analoga bei alkohol-assoziierten Lebererkrankungen anwenden.

Wie in dieser Arbeit mehrmals erwähnt, spielt FGF21 auch eine große Rolle in der Regulation des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels. In Tiermodellen konnte festgestellt werden, dass es den Blutzuckerspiegel senkt, die Insulinsensitivität steigert und neben Leberfett auch generell das Körpergewicht reduziert (33).

So ist FGF21 neben der NASH auch für Forschung an anderen metabolischen Erkrankungen, wie Adipositas, Dyslipidämien oder Glukosetoleranzstörungen von aufstrebender Bedeutung. Im Rahmen einer klinischen Phase-2-Studie erhielten 31 Proband*innen mit NASH und Diabetes mellitus Typ 2 12 Wochen lang einen Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten in Kombination mit Efurxifermin. Neben den hepatologischen Benefits kam es auch zu einer Verbesserung des Lipid- und Glukosestoffwechsels. Dieser Effekt war größer bei einer Kombination der beiden Medikamente als unter alleiniger Therapie mit dem GLP-1-Rezeptoragonisten (57). In vorklinischen Studien wurde ein duales GLP-1-FGF21-Agonistenmolekül getestet, das erste, vielversprechende Ergebnisse lieferte. Es bewirkte eine starke, anhaltende Reduktion der Blutzuckers bei diabetischen Mäusen, sowie einen stärkeren Effekt in der Gewichtsreduktion und Verbesserung der Leberfunktion als bei alleiniger Anwendung eines Medikamentes. Es könnte potenziell für NASH, Diabetes mellitus oder Adipositas zum Einsatz kommen (58).

Insgesamt ist FGF21 durch die Entdeckung seiner Leber-Hirn-Achse und der Auswirkung auf das zentrale Belohnungszentrum ein vielversprechendes Hormon für weitere Forschungen in den Fachgebieten Psychiatrie und Neurologie.

In neuesten Untersuchungen konnten niedrige FGF21-Spiegel im Liquor mit einer erhöhten Impulsivität assoziiert werden. Ein Zusammenhang wird über die positiv mit FGF21 korrelierten Serotonin- und Dopaminkonzentrationen im Liquor vermutet (59). Andere Studien deuten auf eine neuroprotektive Wirkung von FGF21 im Rahmen von Schlaganfällen und neurodegenerativen Erkrankungen hin (60, 61).

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass FGF21 bei Patient*innen mit Alkoholabhängigkeit und alkohol-assoziiertes Lebererkrankung einen signifikanten, positiven Zusammenhang zu EtG im Harn aufweist, und somit womöglich den aktuellen Alkoholkonsum gut repräsentieren kann. Und dies im Besonderen bei männlichen Patienten, sowie bei Patient*innen mit Lebererkrankungen, die zusätzlich auch auf einer metabolischen Komponente beruhen. Die Untersuchungen zu FGF21 bei Personen mit Alkoholabhängigkeit und alkohol-assoziiertes Lebererkrankung werden im Rahmen der Registerstudie an der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, sowie der Abteilung für Psychologie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Graz weitergeführt. Bei der Rekrutierung einer größeren Studienpopulation können die hier gefundenen Zusammenhänge auf ihre Repräsentativität überprüft werden. Wie im vorherigen Abschnitt erwähnt, kann erwogen werden, mehrere Faktoren in die Analysen miteinzubeziehen, um Störfaktoren zu minimieren und neue Zusammenhänge zu erforschen. Um Einflussfaktoren auf die FGF21-Werte miteinzubeziehen, könnten metabolische Komorbiditäten (Adipositas, Dyslipidämien und Diabetes mellitus Typ 2) und die Ernährungsweise erfasst und in den Analysen berücksichtigt werden. Zudem könnte der Zusammenhang von FGF21 mit den Ergebnissen der weiteren Fragebögen bezüglich psychiatrischen Komorbiditäten, Persönlichkeitsstruktur, psychischer Belastung, emotionalen Dispositionen, und Schlafqualität untersucht werden. Für die Analyse des Zusammenhangs zu chronisch-akkumulierten Alkoholkonsum könnten sich die Messung und der Vergleich mit objektiven Alkoholbiomarkern, wie in Tabelle 2 angeführt, anbieten. Um Aussagen über FGF21 als Biomarker zur Vorhersage schwerer Alkoholabhängigkeit sowie des Rückfallrisikos unter Abstinenz zu treffen, ist eine langfristige Beobachtung der

Patient*innen bezüglich der Entwicklungen ihrer Erkrankungen und FGF21-Werte notwendig.

Literaturverzeichnis

1. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-593.
2. Choi YJ, Myung SK, Lee JH. Light Alcohol Drinking and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Cancer Res Treat*. 2018;50(2):474-487.
3. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10152):1015-1035.
4. Connor J. Alcohol consumption as a cause of cancer. *Addiction*. 2017;112(2):222-228.
5. Rehm J, Roerecke M. Cardiovascular effects of alcohol consumption. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(8):534-538.
6. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391(10129):1513-1523.
7. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht). „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“. Dec 2020. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/076-001.html>. Accessed on: 2 April 2024.
8. U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th ed. Dec 2020. Available from: www.dietaryguidelines.gov. Accessed on: 11 Nov 2024.
9. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. Alkoholabhängigkeit, Suchtmedizinische Reihe, Band 1. 10th ed. Jun 2022. Available from: <https://www.dhs.de/infomaterial/band-1-alkoholabhaengigkeit>. Accessed on: 11 Nov 2024.

10. World Health Organization. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11), 6C40.2 Alcohol dependence. Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-ND 3.0 IGO. Available from: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1580466198>. Accessed on: 8 Jul 2024.
11. Batra A, Muller CA, Mann K, Heinz A. Alcohol Dependence and Harmful Use of Alcohol. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(17):301-310.
12. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>. Accessed on: 3 Apr 2023.
13. European Association for the Study of the Liver (EASL). HEPAHEALTH Project Report. Risk Factors and the Burden of Liver Disease in Europe and Selected Central Asian Countries. 2018. Available from: <https://easl.eu/publication/hepahealth-project-report/>. Accessed on: 21 May 2023.
14. Bachmayer S, Strizek J, Uhl A. Handbuch Alkohol - Österreich. Band 1: Statistiken und Berechnungsgrundlagen. Datenjahr 2022. Wien: Gesundheit Österreich; Dec 2023. Available from: <https://jasmin.goeg.at/id/eprint/3360/>. Accessed on: 15 Jun 2024.
15. Babor TF, Higgings-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Dependence; Nov 2001. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MSD-MSB-01.6a>. Accessed on: 4 Nov 2024.
16. Andresen-Streichert H, Muller A, Glahn A, Skopp G, Sterneck M. Alcohol Biomarkers in Clinical and Forensic Contexts. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(18):309-315.
17. Park SH, Lee YS, Sim J, Seo S, Seo W. Alcoholic liver disease: a new insight into the pathogenesis of liver disease. *Arch Pharm Res.* 2022;45(7):447-459.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154-181.

19. Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: liver and beyond. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14652-14659.
20. Ceni E, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17756-17772.
21. Wu X, Fan X, Miyata T, Kim A, Cajigas-Du Ross CK, Ray S, et al. Recent Advances in Understanding of Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:411-438.
22. Prince DS, Nash E, Liu K. Alcohol-Associated Liver Disease: Evolving Concepts and Treatments. *Drugs*. 2023;83(16):1459-1474.
23. Yip WW, Burt AD. Alcoholic liver disease. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(3-4):149-160.
24. Celli R, Zhang X. Pathology of Alcoholic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(2):103-109.
25. GastroZentrum Hirslanden Zürich. Leberzirrhose. [Internet]. 2024. Available from: <https://gastrozentrum.ch/patienten/erkrankungen/leber/leberzirrhose/>. Accessed on: 12 Sep 2024.
26. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2024.
27. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805.
28. MDCalc. Model for End-Stage Liver Disease (Combined MELD) [Internet]. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/10437/model-end-stage-liver-disease-meld#evidence>. Accessed on: 15 Nov 2024.
29. Coxeter-Smith C, Al-Adhami A, Alrubaiy L. The Usefulness of Mayo End-stage Liver Disease (MELD) and MELD-Sodium (MELD-Na) Scores for Predicting Mortality in Cirrhotic Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Cureus*. 2023;15(4):e38343.

30. Owen BM, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Tissue-specific actions of the metabolic hormones FGF15/19 and FGF21. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(1):22-29.
31. Tan BK, Hallschmid M, Adya R, Kern W, Lehnert H, Randeve HS. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) in human cerebrospinal fluid: relationship with plasma FGF21 and body adiposity. *Diabetes.* 2011;60(11):2758-2762.
32. Sun H, Sherrier M, Li H. Skeletal Muscle and Bone - Emerging Targets of Fibroblast Growth Factor-21. *Front Physiol.* 2021;12:625287.
33. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the Physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:223-241.
34. Luo Y, Ye S, Chen X, Gong F, Lu W, Li X. Rush to the fire: FGF21 extinguishes metabolic stress, metaflammation and tissue damage. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;38:59-65.
35. Staiger H, Keuper M, Berti L, Hrabe de Angelis M, Haring HU. Fibroblast Growth Factor 21-Metabolic Role in Mice and Men. *Endocr Rev.* 2017;38(5):468-488.
36. Fisher FM, Chui PC, Nasser IA, Popov Y, Cunniff JC, Lundasen T, et al. Fibroblast growth factor 21 limits lipotoxicity by promoting hepatic fatty acid activation in mice on methionine and choline-deficient diets. *Gastroenterology.* 2014;147(5):1073-1083.e6.
37. Jiang S, Yan C, Fang QC, Shao ML, Zhang YL, Liu Y, et al. Fibroblast growth factor 21 is regulated by the IRE1 α -XBP1 branch of the unfolded protein response and counteracts endoplasmic reticulum stress-induced hepatic steatosis. *J Biol Chem.* 2014;289(43):29751-29765.
38. Tanaka N, Takahashi S, Zhang Y, Krausz KW, Smith PB, Patterson AD, et al. Role of fibroblast growth factor 21 in the early stage of NASH induced by methionine- and choline-deficient diet. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(7):1242-1252.
39. Soberg S, Andersen ES, Dalsgaard NB, Jarlhelt I, Hansen NL, Hoffmann N, et al. FGF21, a liver hormone that inhibits alcohol intake in mice, increases in human circulation after acute alcohol ingestion and sustained binge drinking at Oktoberfest. *Mol Metab.* 2018;11:96-103.

40. Flippo KH, Trammell SAJ, Gillum MP, Aklan I, Perez MB, Yavuz Y, et al. FGF21 suppresses alcohol consumption through an amygdalo-striatal circuit. *Cell Metab.* 2022;34(2):317-328.e6.
41. Schumann G, Liu C, O'Reilly P, Gao H, Song P, Xu B, et al. KLB is associated with alcohol drinking, and its gene product beta-Klotho is necessary for FGF21 regulation of alcohol preference. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(50):14372-14377.
42. Talukdar S, Owen BM, Song P, Hernandez G, Zhang Y, Zhou Y, et al. FGF21 Regulates Sweet and Alcohol Preference. *Cell Metab.* 2016;23(2):344-349.
43. Wagner-Skacel J, Horvath A, Grande P, Wenninger J, Matzer F, Fazekas C, et al. Association of fibroblast growth factor 21 with alcohol consumption and alcohol liver cirrhosis. *Neuropsychiatr.* 2021;35(3):140-146.
44. Song P, Zechner C, Hernandez G, Canovas J, Xie Y, Sondhi V, et al. The Hormone FGF21 Stimulates Water Drinking in Response to Ketogenic Diet and Alcohol. *Cell Metab.* 2018;27(6):1338-1347.e4.
45. Bono BS, Koziel Ly NK, Miller PA, Williams-Ikhenoba J, Dumiaty Y, Chee MJ. Spatial distribution of beta-klotho mRNA in the mouse hypothalamus, hippocampal region, subiculum, and amygdala. *J Comp Neurol.* 2022;530(10):1634-1657.
46. Floresco SB. The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:25-52.
47. Farokhnia M, Wang T, Jourdan T, Godlewski G, Farinelli LA, Kunos G, et al. A human laboratory study on the link between alcohol administration and circulating fibroblast growth factor 21 (FGF21) in individuals with alcohol use disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2023;245:109809.
48. Frayling TM, Beaumont RN, Jones SE, Yaghootkar H, Tuke MA, Ruth KS, et al. A Common Allele in FGF21 Associated with Sugar Intake Is Associated with Body Shape, Lower Total Body-Fat Percentage, and Higher Blood Pressure. *Cell Rep.* 2018;23(2):327-336.

49. MDCalc. MELD Score (Original, Pre-2016, Model for End-Stage Liver Disease) [Internet]. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/2693/meld-score-original-pre-2016-model-end-stage-liver-disease>. Accessed on: 15 Nov 2024.
50. Universitätsklinikum Graz. Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik. Analysenverzeichnis. [Internet]. 2024. Available from: <https://www.uniklinikumgraz.at/labordiagnostik/analysenverzeichnis>. Accessed on: 12 Sep 2024.
51. Harrison SA, Ruane PJ, Freilich BL, Neff G, Patil R, Behling CA, et al. Efruxifermin in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Nat Med*. 2021;27(7):1262-1271.
52. Harrison SA, Ruane PJ, Freilich B, Neff G, Patil R, Behling C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of efruxifermin for patients with compensated NASH cirrhosis. *JHEP Rep*. 2023;5(1):100563.
53. Akero Therapeutics. Akero Therapeutics Announces Initiation of Phase 3 SYNCHRONY Outcomes Trial of Efruxifermin in Patients with Compensated Cirrhosis (F4) Due to MASH [Internet]. 2024. Available from: <https://akerotherapeutics.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/akero-therapeutics-announces-initiation-phase-3-synchrony>. Accessed on: 11 Nov 2024.
54. Abdelmalek MF, Sanyal AJ, Nakajima A, Neuschwander-Tetri BA, Goodman ZD, Lawitz EJ, et al. Pegbelfermin in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Compensated Cirrhosis (FALCON 2): A Randomized Phase 2b Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(1):113-123.e9.
55. Loomba R, Sanyal AJ, Nakajima A, Neuschwander-Tetri BA, Goodman ZD, Harrison SA, et al. Pegbelfermin in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Stage 3 Fibrosis (FALCON 1): A Randomized Phase 2b Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(1):102-112.e9.
56. Armstrong A. Bristol Myers becomes latest victim of unforgiving NASH as midstage asset shelved [Internet]. 2021. Available from:

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/bristol-myers-becomes-latest-victim-unforgiving-nash-as-mid-stage-asset-shelved>. Accessed on: 11. Nov 2024.

57. Harrison SA, Frias JP, Lucas KJ, Reiss G, Neff G, Bollepalli S, et al. Safety and Efficacy of Efruxifermin in Combination With a GLP-1 Receptor Agonist in Patients With NASH/MASH and Type 2 Diabetes in a Randomized Phase 2 Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024. Epub ahead of print.

58. Pan Q, Lin S, Li Y, Liu L, Li X, Gao X, et al. A novel GLP-1 and FGF21 dual agonist has therapeutic potential for diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. *EBioMedicine*. 2021;63:103202.

59. Xu J, Wu F, Li Y, Wang F, Lin W, Qian S, et al. Fibroblast growth factor 21 associating with serotonin and dopamine in the cerebrospinal fluid predicts impulsivity in healthy subjects. *BMC Neurosci*. 2021;22(1):68.

60. Chen Y, Shen J, Qi G, Zha Q, Zhang C, Yao W, et al. Potential therapeutic role of fibroblast growth factor 21 in neurodegeneration: Evidence for ameliorating parkinsonism via silent information regulator 2 homolog 1 and implication for gene therapy. *Neuropharmacology*. 2020;181:108335.

61. Dordoe C, Chen K, Huang W, Chen J, Hu J, Wang X, et al. Roles of Fibroblast Growth Factors and Their Therapeutic Potential in Treatment of Ischemic Stroke. *Front Pharmacol*. 2021;12:671131.