

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin

Abteilung molekulare und zelluläre Sportmedizin

der Deutschen Sporthochschule Köln

Leiter: Univ. Prof. Dr. Wilhelm Bloch

---

**Einfluss körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung unter besonderer Berücksichtigung des hepatzellulären Karzinoms**

von der Deutschen Sporthochschule Köln

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaft

(Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Johannes Weiß

aus Bad Kissingen

---

**Erster Gutachter:** Prof. Dr. Wilhelm Bloch

**Zweite Gutachterin:** Prof. Dr. Dr. Christine Graf

**Vorsitzender des Promotionsausschusses:** Prof. Dr. Wilhelm Bloch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 28. März 2017

Eidesstattliche Versicherungen gem. § 7 Abs. 2 Nr. 4 und 5:

Hierdurch versichere ich:

Ich habe diese Arbeit selbständig und nur unter Benutzung der angegebenen Quellen und technischen Hilfen angefertigt; sie hat noch keiner anderen Stelle zur Prüfung vorgelegen. Wörtlich übernommene Textstellen, auch Einzelsätze oder Teile davon, sind als Zitate kenntlich gemacht worden.

Hierdurch erkläre ich, dass ich die „Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis“ der Deutschen Sporthochschule Köln eingehalten habe.



28.03.2017      Johannes Weiß

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung	7
2. Hintergrund	9
2.1. Aufbau und Funktion der Leber	9
2.2. Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung – Definition	10
2.3. Theorien zur pathophysiologischen Entstehung der nicht-alkoholische Steatohepatitis	11
2.4. Epidemiologie der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung	13
2.5. Diagnostik der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung	15
2.6. Natürlicher Verlauf der Erkrankung und Therapiemöglichkeiten	17
2.7. Hepatozelluläres Karzinom	20
2.7.1. Ursachen des hepatozellulären Karzinoms und Epidemiologie	20
2.7.2. Überwachungsstrategien bei Risikopatienten	21
2.7.3 Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms	23
2.7.4. Stadieneinteilung des hepatozellulären Karzinoms	25
2.7.5. Therapiemöglichkeiten des hepatozellulären Karzinoms	26
2.7.6. Besonderheiten des hepatozellulären Karzinoms bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung	28

2.8. Wirkung von Sport- und Bewegungstherapie bei chronischen und metabolischen Erkrankungen	29
3. Methodik	30
4. Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und körperliche Aktivität	32
4.1 Prinzipielle Einflussmöglichkeiten von körperlicher Aktivität und deren Bedeutung im Hinblick auf die Erkrankung	33
4.2. Einfluss von körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung - Untersuchungen an Tieren	36
4.3 Zelluläre Mechanismen des Zusammenhangs von körperlicher Aktivität und Ausbildung einer NAFLD	41
4.4. Einfluss gesteigerter körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung – Studien an Menschen	46
4.4.1. Körperliche Aktivität unabhängig von einer Gewichtsreduktion	46
4.4.2. Körperliche Aktivität in Kombination mit diätetischer Gewichtsreduktion	55
4.4.3. Einfluss körperlicher Aktivität auf Lipid-Zusammensetzung und Leber-Fettgehalt	60
4.4.4. Auswirkung auf andere Parameter	62
4.4.5. Ausmaß des Trainings und Trainingsformen	68
4.5. Zusammenfassung der Studien zur nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung	78

5. Einfluss körperlicher Aktivität auf das hepatozelluläre Karzinom	84
5.1. Zusammenfassung der Studien zum hepatozellulären Karzinom	92
6. Zusammenfassung	93
7. Fazit	96
8. Literatur	97
9. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	118
Danksagung	120
Lebenslauf	121
Abstract Deutsch	122
Abstract English	124

## **1. Einleitung**

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (Englisch: Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) hat eine stark zunehmende Inzidenz und Prävalenz: In Europa liegt ihre Häufigkeit in der unselektierten Population bei schätzungsweise bei 20-30% (Blachier et al. 2013); bei bestimmten Risikokollektiven wie Patienten mit einer Adipositas oder einem Diabetes mellitus steigt die Prävalenz der Erkrankung noch einmal deutlich an (Angulo 2002). Sowohl in Europa als auch in den USA ist sie mittlerweile die am häufigsten diagnostizierte Ursache einer chronischen Lebererkrankung, nicht zuletzt wahrscheinlich auch aufgrund des inzwischen gestiegenen Problembewusstseins (Blachier et al. 2013, Younossi et al. 2011, Weiss et al. 2014).

Unter einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung versteht man eine Fetteinlagerung in der Leber mit einem Anteil von 5-10% des Lebergewichts, die nicht auf einen erhöhten Alkoholkonsum zurückzuführen ist, und bei der andere Ursachen für eine Leberverfettung wie beispielsweise Medikamente oder Stoffwechselstörungen ausgeschlossen sind (Chalasani et al. 2012). Problematisch an der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung ist die potenzielle Entwicklung einer nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) bei 5-20% der Patienten, die durch entzündliche Veränderungen charakterisiert ist und eine fortschreitende Schädigung zeigen kann, die der durch Alkohol ähnlich ist (Teli et al. 1995). Etwa 10-20% dieser Patienten entwickeln eine höhergradige Fibrose, die bei weniger als 5% schließlich in eine Leberzirrhose mündet (Bataller et al. 2011). Ferner besteht bei Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung ein erhöhtes Risiko für ein hepatzelluläres Karzinom (HCC), das bei manifester Leberzirrhose etwa 2% pro Jahr beträgt (Ascha et al. 2010).

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung ist prinzipiell vollständig rückbildungsfähig, wobei einer Lebensstilmodifizierung und Gewichtsreduktion mit einer Steigerung der körperlichen Aktivität die zentrale Rolle zukommt, da generell wirksame medikamentöse Therapien derzeit nicht existieren

(Weiss et al. 2014). Die vorliegende Arbeit will daher einen Überblick über die aktuell verfügbare Literatur zum Einfluss körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung geben, da diese in Verbindung mit einer Gewichtsreduktion die einzige derzeit etablierte Therapiemöglichkeit der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung darstellt. Außerdem wurde ein besonderer Schwerpunkt auf die Literatur zum Einfluss körperlicher Aktivität auf das hepatozelluläre Karzinom gelegt. Ziel dabei war es, die Frage zu beantworten, welchen Nutzen körperliche Aktivität hierbei hat, hieraus Schlussfolgerungen für die Praxis zu ziehen und Forschungsdefizite bzw. offene Fragen zu ermitteln.

## **2. Hintergrund**

### **2.1. Aufbau und Funktion der Leber**

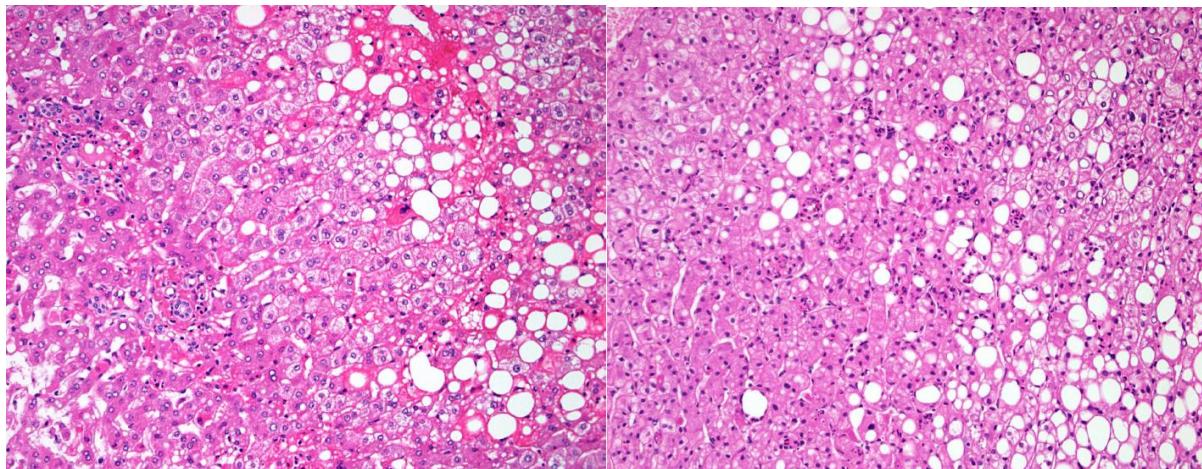
Die Leber liegt vorwiegend im rechten Oberbauch unterhalb des Zwerchfells und wird in einen kleineren linken und einen größeren rechten Leberlappen unterteilt. Diese beiden Lappen lassen sich wiederum anhand der Gefäßversorgung in jeweils vier Lebersegmente gliedern, so dass die Leber insgesamt aus acht Lebersegmenten besteht. An der Unterseite der Leber liegen die Gallenblase und die sogenannte Leberpforte, in die die leberversorgenden Gefäße ziehen, nämlich die Leberarterie, die drei Lebervenen, der Hauptgallengang und die Pfortader. Diese stellt eine Besonderheit in der Blutversorgung der Leber dar: sie führt weder das arterielle noch das venöse Blut der Leber sondern vielmehr das venöse aber nährstoffreiche Blut aus dem Magen-Darm-Trakt.

Die Leber stellt das zentrale Stoffwechsel-, Speicher- und Syntheseorgan des menschlichen Körpers dar und nimmt darüber hinaus auch noch Aufgaben in der Abwehr- und Entgiftungsfunktion des Körpers wahr. Somit ist sie die größte Körperdrüse. Die Leber ist in der Lage, aus Glucose deren Speicherform Glykogen aufzubauen und so kurzfristige Energiespeicher zur Verfügung zu stellen. Außerdem kann das Organ Triglyceride (Neutralfette) speichern, die ebenfalls der kurzfristigen Energieversorgung dienen können. Aus Laktat und Aminosäuren kann die Leber ferner selbst Glucose synthetisieren. Aus Fettsäuren kann sie unter anderem Ketonkörper bilden, die vor allem in Hungerzuständen eine wichtige Energiequelle für das Gehirn bilden. Darüber hinaus synthetisiert die Leber einen Großteil der Proteine des Blutplasmas, allen voran Albumin und Gerinnungsfaktoren. Im Rahmen der Biotransformation entgiftet sie unter anderem das beim Abbau von Aminosäuren entstehende (giftige) Ammoniak über die Harnstoffsynthese und kann auch andere für den Körper ungünstige Stoffe so umbauen, dass sie letztlich über Urin oder Gallenflüssigkeit ausgeschieden werden können. Weiterhin produziert die Leber Gallensäuren, die vor allem bei der Fettverdauung eine wichtige Rolle spielen. Mit dem Auf- und Umbau von Hormonen nimmt sie auch eine wichtige Rolle als endokrines Organ ein.

Darüber hinaus filtert die Leber über den Magen-Darm-Trakt aufgenommene Fremdstoffe und produziert Proteine für die Infektabwehr (Messmann H 2012; Schmidt RF 2010).

## **2.2. Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung – Definition**

Unter einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung, im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch auch als „non-alcoholic fatty liver disease“ (NAFLD) bezeichnet, versteht man eine Fetteinlagerung in der Leber mit einem Anteil von 5-10% des Lebergewichts, die nicht auf einen erhöhten Alkoholkonsum zurückzuführen ist. Als Grenze für einen erhöhten Alkoholkonsum werden allgemein für Männer eine Menge von maximal 30 Gramm reinem Alkohol pro Tag und für Frauen eine Menge von maximal 20 Gramm reinem Alkohol pro Tag angenommen (Chalasani et al. 2012). 20 Gramm reiner Alkohol entsprechen dabei in etwa einem halben Liter Bier oder einem Viertelliter Wein (Biesalski et al. 1999). Andere Ursachen für eine Leberverfettung wie beispielsweise Medikamente oder Stoffwechselstörungen müssen dabei ausgeschlossen sein (Chalasani et al. 2012). Anzumerken ist, dass es auch Mischformen aus NAFLD und einer Fettleber durch erhöhten Alkoholkonsum gibt (Weiss et al. 2014). Zu unterscheiden ist prinzipiell zwischen dem Oberbegriff der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), der die einfache nicht-alkoholische Fettleber (englisch: non-alcoholic fatty liver: NAFL) und die sogenannte nicht-alkoholische Steatohepatitis (englisch: non-alcoholic steatohepatitis: NASH) als Unterkategorien zusammenfasst. Die nicht alkoholische Steatohepatitis ist dabei durch Entzündungsprozesse im Lebergewebe in Form von Entzündungszellen, Hepatozytenballonierungen und Einzelzellnekrosen mit oder ohne Bindegewebsvermehrung charakterisiert, die bei der einfachen Fettleber fehlen. Eine Unterscheidung beider Formen ist nur histologisch unter dem Mikroskop möglich (Weiss et al. 2014) (Abbildung 1). Der Ausdruck „Nicht-alkoholische Steatohepatitis“ wurde erstmals 1980 durch Ludwig et al. geprägt (Ludwig et al. 1980).



**Abbildung 1: Histologische Schnitte einer nicht alkoholischen Steatohepatitis (links) sowie einer nicht-alkoholischen Fettleber (rechts)**

### **2.3. Theorien zur pathophysiologischen Entstehung der nicht-alkoholischen Steatohepatitis**

Zu den Entstehungsmechanismen der nicht nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) gibt es verschiedene Theorien, die Pathogenese ist jedoch letztlich bisher nicht komplett verstanden. Lange Zeit galt die „Two Hit“ Theorie, nach der es in einem ersten Schritt („Hit“) durch Insulinresistenz zu einer Akkumulation von Lipiden in der Leber kommt, der dann in einem zweiten Schritt („Hit“) eine Schädigung durch reaktive Sauerstoffspezies folgt (Day et al 1998). Heute weiß man, dass die Zusammenhänge wesentlich komplexer sind, was zur Entwicklung der „Multiple Hit“ Theorie geführt hat.

Eine wesentliche Rolle scheinen hierbei die Insulinresistenz, oxidativer Stress und die Entzündungskaskade zu spielen. Unter Insulinresistenz versteht man ein vermindertes Ansprechen von Körperzellen auf Insulin, was vor allem in der Muskulatur, dem Fettgewebe und eben der Leber eine große Rolle spielt. Durch die Insulinresistenz wird die insulinvermittelte Aufnahme von Glucose in die Zelle gestört, was sowohl zu hohen Insulin- als auch zu hohen Glucosespiegeln im peripheren Blut

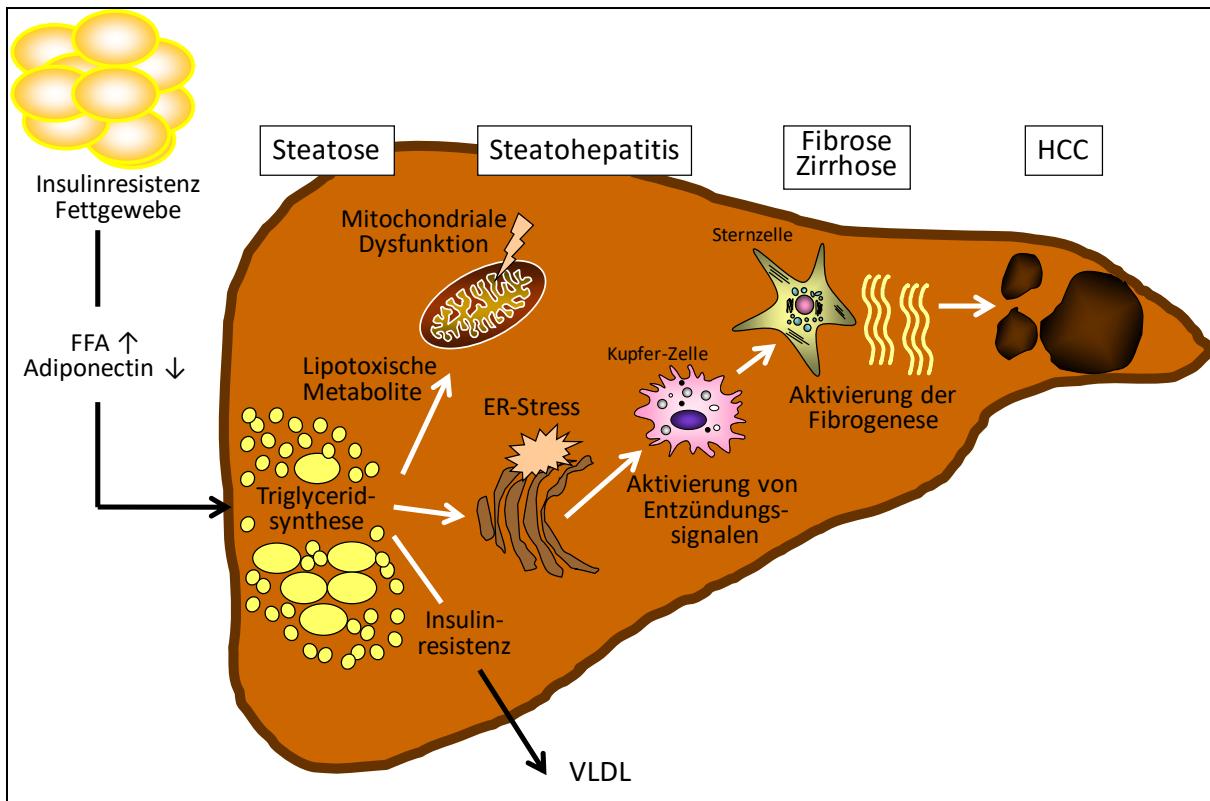
führt. Die Insulinresistenz und die hohen Insulinspiegel haben eine vermehrte Freisetzung von freien Fettsäuren aus Fettgewebs- und Muskelzellen zur Folge. Ein Grund dafür ist, dass sowohl im Fett- als auch im Muskelgewebe unter hohen Blutinsulinspiegeln vorwiegend Lipide oxidiert werden, was in der Folge zu einem vermehrten Anfall freier Fettsäuren führt. Diese freien Fettsäuren werden anschließend von der Leber aufgenommen, akkumulieren dort und führen schließlich zu einer Verfettung des Organs, was den ersten Schritt („hit“) in der Entstehung der NASH bildet. Warum der Weg letztlich bei einigen Patienten über Entzündungsprozesse weiter zu einer Bindegewebsvermehrung der Leber (Fibrose) oder gar einer Leberzirrhose führt, ist bis dato nicht vollständig geklärt (Cusi 2012, Day et al. 1998).

Tierversuche deuten jedoch darauf hin, dass die freien Fettsäuren in der Leber zu Triglyceriden umgebaut und dann in spezialisierten Zellorganellen, nämlich Mitochondrien, Peroxisomen und Mikrosomen, oxidiert werden. Bei dieser Oxidation entstehen schädliche Nebenprodukte, die über eine Leberschädigung letztlich zu einer Bindegewebsvermehrung, also einer Fibrose, führen können. Dies geschieht wahrscheinlich auf dem Boden einer Reihe komplexer Interaktionen von Hepatozyten, Fettgewebszellen, Kupfferzellen, Sternzellen, Entzündungsmediatoren und reaktiver Sauerstoffspezies. Das Fortschreiten der blauen nicht-alkoholischen Fettleber zu einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis geht unter anderem mit einer mitochondrialen Dysfunktion, der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und der Aktivierung von Entzündungskaskaden einher, wie beispielsweise des nukleären Faktor κB durch toxische Metabolite des Lipidstoffwechsels. Dabei scheinen die metabolischen und histologischen Anomalien stärker mit dem Sättigungsgrad der Fettsäuren assoziiert zu sein als mit der Gesamtkonzentration an Triglyceriden. Gesättigte Fettsäuren wie Palmitinsäure akkumulieren toxische Metabolite und induzieren eine mitochondriale Dysfunktion, eine Aktivierung der Caspase und eine Lipoapoptose, wohingegen Hepatozyten, die gegenüber ungesättigten Fettsäuren exponiert sind, Triglyceride ohne eine Schädigung akkumulieren. Lipidperoxidation und oxidativer Stress führen zur Bildung von Hydroxynonenal und Malondialdehyd, die über eine

Aktivierung von Sternzellen zu einer gesteigerten Fibrosierung der Leber führen können. Weiterhin scheinen an der Entstehung einer Steatohepatitis auch Entzündungsmediatoren wie nuklearer Faktor κB, Adiponectin oder Tumornekrose Faktor alpha beteiligt zu sein. Adiponectin ist ein Hormon, das von Fettgewebszellen freigesetzt wird und unter anderem die Fettsäureoxidation hemmt. Sowohl in Tierversuchen als auch am Menschen konnte gezeigt werden, dass erniedrigte Spiegel von Adiponectin mit einer vermehrten Entzündungsreaktion der Leber einhergehen und erhöhte Spiegel von Tumornekrose Faktor alpha bei einer NASH gefunden werden. Dabei liegt der durch Tumornekrose Faktor alpha vermittelten Leberschädigung eine Hemmung des mitochondrialen Elektronentransports und eine Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies zugrunde. Die Fibrose der Leber kann schließlich bis zu einer Zirrhose fortschreiten, die dann wiederum mit einem erhöhten Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom einhergeht (Cusi et al. 2012, Lewis et al 2010, Yamauchi et al. 2002) (Abbildung 2).

#### **2.4. Epidemiologie der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung**

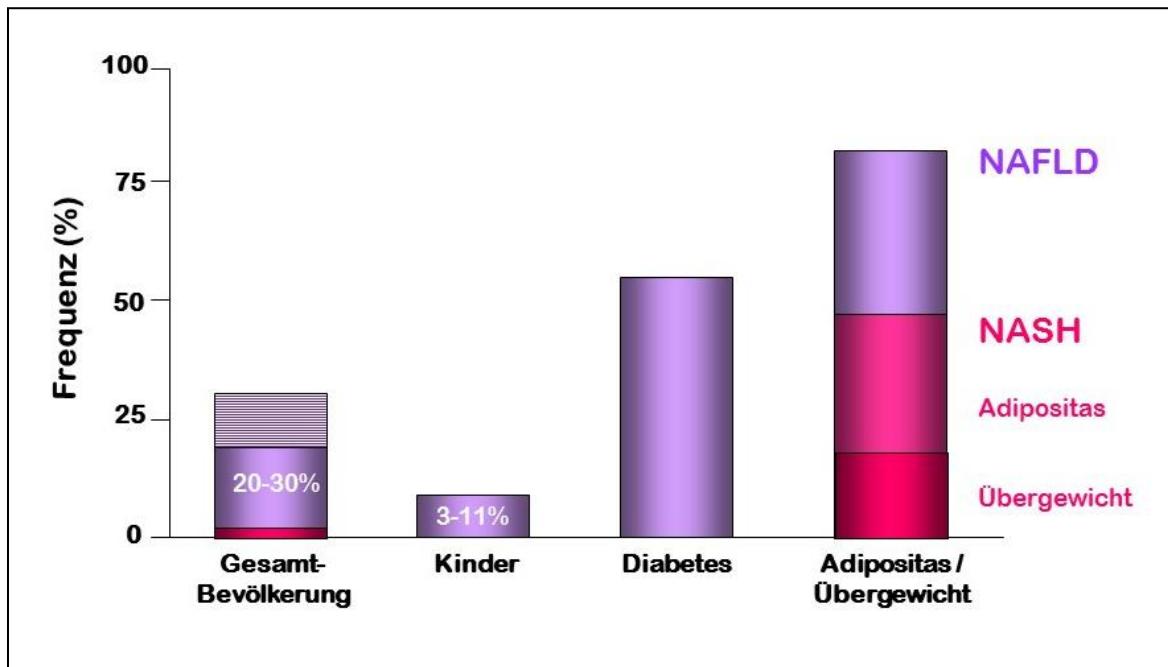
In Europa liegt die Häufigkeit der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung in der unselektierten Population schätzungsweise bei 20-30% (Blachier et al. 2013). Sowohl in Europa als auch in den USA ist sie mittlerweile die am häufigsten diagnostizierte Ursache einer chronischen Lebererkrankung, was nicht zuletzt auch am inzwischen gestiegenen Problembewusstsein liegen dürfte (Blachier et al. 2013, Younossi et al. 2011, Weiss et al. 2014). Nach den Daten der US-amerikanischen NHANES Studie (National Health and Nutrition Examination Survey) stieg der Anteil der NAFLD an den chronischen Lebererkrankungen zwischen 1988 und 2008 von 47% auf 75%, was ursächlich vor allem auf die



**Abbildung 2: Zelluläre Mechanismen bei der Entstehung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (nach Weiss et al. 2014). Erläuterungen siehe Text. FFA: freie Fettsäuren, VLDL: Very low density lipoprotein, HCC: Hepatozelluläres Karzinom.**

Zunahme der metabolischen Risikofaktoren in der Bevölkerung zurückzuführen sein dürfte, die im gleichen Zeitraum ebenfalls deutlich angestiegen sind (Younossi et al. 2011). Bei Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettleber liegt die Prävalenz einer Adipositas zwischen 30% und 100%, die eines Diabetes mellitus zwischen 10% und 75% (Angulo 2002). Andererseits ist die Adipositas wiederum ein Risikofaktor für die NAFLD, wobei sowohl ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) als auch vermehrtes viszerales Fett, also das Fettgewebe im Bauchraum, dieses Risiko steigern. Bei Patienten, die sich aufgrund einer hochgradigen Adipositas einem sogenannten bariatrisch-chirurgischen Eingriff unterziehen, um ihr extremes Körpergewicht zu reduzieren, kann der Anteil der NAFLD auf über 90% ansteigen (Chalasani et al. 2012). Das Ausmaß und die Entwicklung des Problems wird umso deutlicher, wenn man bedenkt, dass der Anteil der adipösen Erwachsenen (Body-Mass-Index  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) in

Deutschland von 11,5% im Jahr 2000 auf 14,7% im Jahr 2010 angestiegen ist, wie Daten der OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) zeigen (OECD Health Data 2012). Auch bei Jugendlichen ist die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung auf dem Vormarsch: Laut einer australischen Studie bestand in der untersuchten Population eine Prävalenz von 16,3% bei Mädchen und 10,1% bei Jungen (Ayonrinde et al. 2011). (Abbildung 3).



**Abbildung 3: Prävalenz von NAFLD und NASH in bestimmtem Bevölkerungs- bzw. Patientengruppen (nach Angulo 2002 und Roeb et al. 2015).**

## 2.5. Diagnostik der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung

Die meisten Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung haben zum Zeitpunkt der Diagnose keine oder aber nur unspezifische Symptome. Erhöhte Leberwerte bilden keinen richtungsweisenden Befund, da sie einerseits bei ausgeprägten Leberschäden normal, andererseits aber auch bei relativ geringer Schädigung deutlich erhöht sein können (Angulo 2002, Fracanzani et al.

2008). Von den nicht invasiven Verfahren kommt in der Diagnostik sicherlich dem Ultraschall die größte Bedeutung zu (Abbildung 4). Nach den verfügbaren Daten beträgt die Sensitivität der Sonographie für die Diagnose einer Leberverfettung zwischen 60% und 94%, die Spezifität zwischen 66% und 97%. Je ausgeprägter die Leberverfettung, desto stärker nimmt jedoch die Genauigkeit dieser Untersuchungsmethode ab (Machado et al. 2013). Für die Bestimmung des Fibrosegrades der Leber, also des Ausmaßes an bindegewebigem Umbau, dessen Extremform die Leberzirrhose darstellt, haben sich in den letzten Jahren die nicht invasiven Verfahren der transienten Elastographie etabliert, allen voran Fibroscan® und ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) (Bataller et al. 2011). Goldstandard in der Diagnostik der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung ist aber nach wie vor die Leberbiopsie, wenngleich die Methode invasiv und mit einem geringen aber potenziell lebensbedrohlichen Risiko wie beispielsweise Blutungen behaftet ist. Letztlich ist die nicht-alkoholische Steatohepatitis aber eine histologische Diagnose, die sich folglich formal auch nur histologisch stellen lässt. (Tannapfel et al. 2012). Gegenstand der Diskussion ist jedoch, welche Patienten man für eine Biopsie auswählen soll (Weiss et al. 2014). Hilfe bietet hier die aktuelle Leitlinie „nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“, die zu dieser Frage einen Algorithmus enthält. Dieser sieht zunächst die Berechnung eines nicht-invasiven Fibrose Scores vor (NAFLD Fibrosis Score, Berechnung im Internet unter [www.nafldscore.com](http://www.nafldscore.com) möglich), mit dem sich Patienten mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit für eine höhergradige Fibrose relativ zuverlässig erkennen lassen. Patienten mit intermediärem und hohem Risiko für eine fortgeschrittene Fibrose werden einer Messung der Lebersteifigkeit mittels ultraschallbasierter transienter Elastographie unterzogen. Auf diese Weise lassen sich bei einem gewissen Anteil von Patienten fortgeschrittene Fibrosen ausschließen oder nachweisen. Bei den übrigen Patienten mit nicht eindeutigem Ergebnis wird eine Leberbiopsie empfohlen (Roeb et al. 2015).

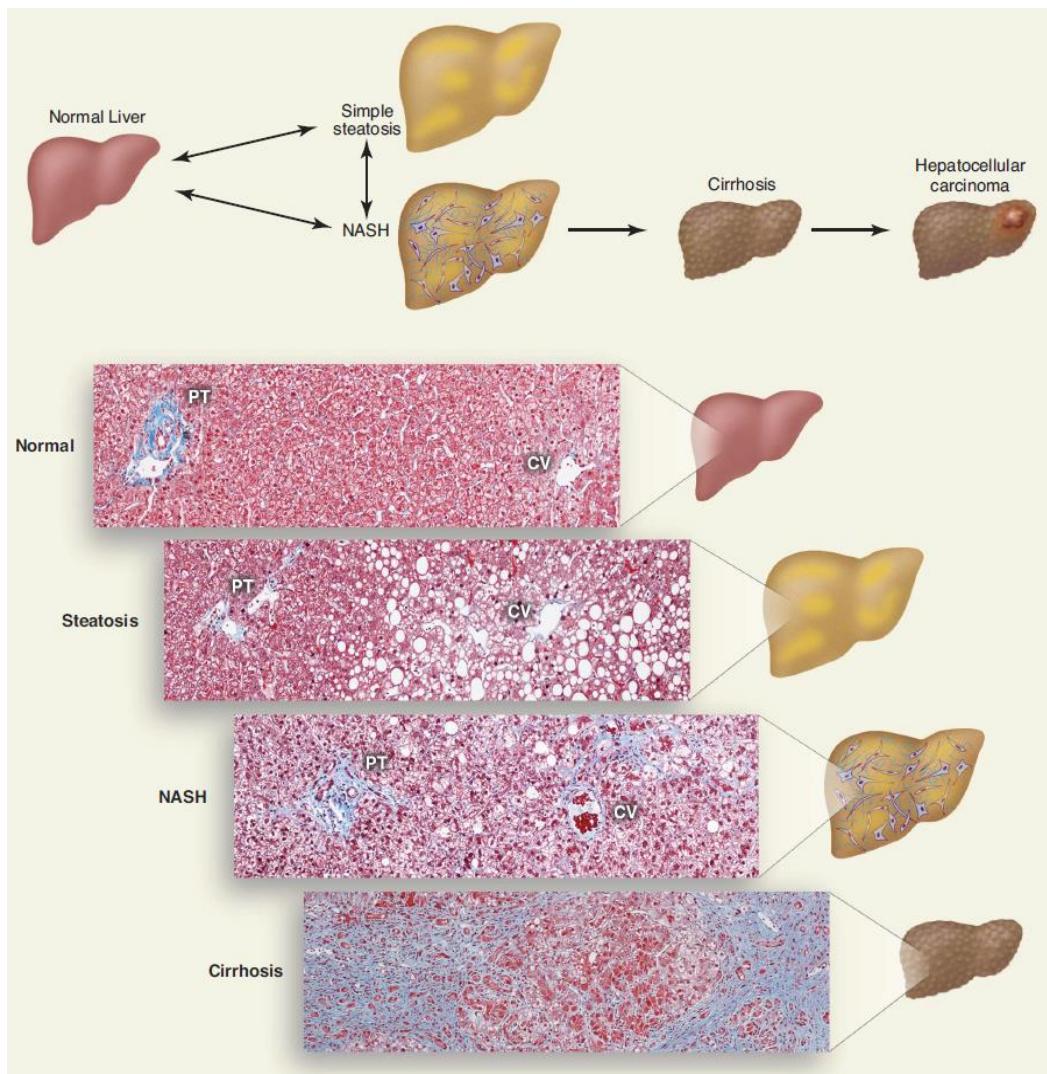


**Abbildung 4: Fettleber im Ultraschall: Deutlich helleres Echomuster im Vergleich zur Niere**

## **2.6. Natürlicher Verlauf der Erkrankung und Therapiemöglichkeiten**

Wie bereits unter 1.2. erläutert, lässt sich die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NFLD) in eine blonde und somit relativ gutartige nicht alkoholische Fettleber (NAFL) und eine nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) unterteilen. Diese Differenzierung spiegelt auch zwei prognostisch unterschiedliche Patientengruppen wider: bei der einfachen NAFL schreitet die Erkrankung kaum oder gar nicht voran, die NASH jedoch zeigt eine Progression, die der Schädigung durch Alkohol ähnlich ist (Teli et al. 1995). Bei 5% bis 20% der Patienten mit einer Fettlebererkrankung kommt es im Verlauf zu einer NASH, und etwa 10 bis 20% entwickeln eine höhergradige Fibrose, die bei weniger als 5% schließlich in eine Leberzirrhose mündet (Bataller et al. 2011). Auch die direkte Entwicklung einer Leberzirrhose aus einer einfachen NAFL ist möglich (Ascha et al. 2010). Ferner besteht bei Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung ein erhöhtes Risiko für ein hepatzelluläres Karzinom (HCC). Dieses Risiko ist in der Regel auf Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Leberzirrhose beschränkt, allerdings können auch Leberzellkarzinome bei Patienten mit NAFL vorkommen, die nicht an einer Zirrhose leiden. Liegt aber eine Zirrhose vor, so beträgt das Risiko für die Entwicklung von Leberkrebs etwa 2% pro Jahr (Caldwell et al. 2004, Ascha et al. 2010, Ertle et al.

2011, Piscaglia et al. 2016) (Abbildung 5). Durch die deutliche Zunahme der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung wird sich die Neuerkrankungsrate an Leberzellkarzinomen bis zum Jahr 2020 Schätzungen zufolge nahezu verdoppeln (El-Serag et al. 2003). Darüber hinaus ist die NAFLD auch ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Erkrankung hat aber noch andere weitreichende Folgen: Patienten mit einer NASH weisen im Gegensatz zur blanden NAFL eine höhere Gesamt mortalität auf und haben auch eine höhere leberspezifische Mortalität. Die häufigsten Todesursachen sind bösartige Tumoren, gefolgt von Herz-Kreislauf- und Lebererkrankungen (Chalasani et al. 2012, Ekstedt et al. 2006, Adams et al. 2005). Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung ist prinzipiell vollständig rückbildungsfähig, wobei einer Lebensstilmodifizierung und Gewichtsreduktion die zentrale Rolle zukommt. In einer Studie ließ sich der Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Auftreten einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung bzw. Gewichtsreduktion und deren Rückbildung prospektiv über einen Zeitraum von sieben Jahren belegen. Dabei scheinen schon relativ mäßige Gewichtsreduktionen um 5% des Ausgangsgewichts deutlich positive Effekte zu zeigen und zu einer Verminderung der Leberverfettung zu führen (Zelber-Sagi et al. 2012). Generell wirksame medikamentöse Therapien existieren bis dato nicht (Weiss et al. 2014).



**Abbildung 5: Natürlicher Verlauf der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung im Makroskopischen und mikroskopischen Bild von normalem Lebergewebe über Steatose und NASH bis zur kompletten Leberzirrhose (nach Cohen, Science 2011, mit freundlicher Genehmigung von Science Magazine).**

## **2.7. Hepatozelluläres Karzinom**

### **2.7.1. Ursachen des hepatozellulären Karzinoms und Epidemiologie**

Eine der potenziellen Komplikationen der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung ist das hepatozelluläre Karzinom, der häufigste bösartige lebereigene Tumor. Seine Entstehung ist multifaktoriell bedingt, wobei dem verschiedene genetische Veränderungen zugrunde liegen. Neuere Daten deuten darauf hin, dass eine gestörte Aktivierung unterschiedlicher Signalwege wie beispielsweise Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR) oder mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) an der Tumorentstehung beteiligt ist. Insgesamt ist die molekulare Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms (HCC) jedoch sehr komplex (Llovet 2008a, Farazi et al. 2006). Das HCC ist mit jährlich rund 750.000 neuen Fällen weltweit der sechsthäufigste maligne Tumor und mit knapp 700.000 Todesfällen die dritthäufigste Ursache krebsbezogener Mortalität (EASL-EORTC 2012). Die Erkrankungszahlen sind global in den letzten Jahrzehnten angestiegen und haben sich in der westlichen Welt vermutlich seit den 1970er Jahren verdoppelt (Geier et al. 2012).

Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines HCC ist eine Leberzirrhose, aber auch Patienten mit chronischer Hepatitis B oder Patienten mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis ohne Zirrhose haben ein erhöhtes Risiko, an diesem Tumor zu erkranken (Bruix et al 2011). Insbesondere bei der nicht alkoholischen Steatohepatitis sind nämlich auch direkte Übergänge in ein HCC ohne zugrunde liegende Zirrhose beschrieben (Weiss et al. 2014). Es hat sich zudem gezeigt, dass auch Übergewicht und Diabetes mellitus wichtige Risikofaktoren für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms sind (Calle et al. 2003, El-Serag et al. 2004). Schätzungsweise bis zu 80% der hepatozellulären Karzinome treten im südostasiatischen Raum und im südlich der Sahara gelegenen Afrika auf, was dort vor allem auf die hohe Inzidenz der chronischen Hepatitis B Infektion zurückzuführen ist (Forner et al. 2012). Die altersstandardisierte Inzidenz für das HCC in Deutschland ist deutlich niedriger als in diesen Gebieten

und dürfte aktuell bei 9,2-10,7/100.000 Einwohnern für Männer und bei 1,6-3,6/100.000 Einwohnern für Frauen liegen (Leitlinienprogramm).

### **2.7.2. Überwachungsstrategien bei Risikopatienten**

Aufgrund der klar definierten Risikofaktoren für das HCC wurden akzeptierte Überwachungsstrategien entwickelt. Die Europäische Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) definiert vier Kategorien von Patienten, die Screening-Untersuchungen unterzogen werden sollten (EASL-EORTC 2012). Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) rät darüber hinaus, auch bei Patienten mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis Screening-Untersuchungen durchzuführen (Leitlinienprogramm). Die US-amerikanische Leitlinie empfiehlt dagegen bisher noch keine regelmäßigen Screening-Untersuchungen für NASH Patienten (Bruix J et al. 2011).

Derzeitige Screening-Strategien beinhalten bildgebende Verfahren fakultativ kombiniert mit serologischen Markern. Dies hat dazu beigetragen, dass Leberzellkarzinome heute in einem früheren Stadium diagnostiziert werden (Geier et al. 2012). Bedeutsam ist dies insofern, als die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten, bei denen ein HCC im symptomatischen Stadium diagnostiziert wird, bei maximal 10% liegt. Nutzt man Früherkennungsuntersuchungen, lässt sich diese Rate bei niedrigerem Tumorstadium auf über 50% steigern (Bruix et al. 2011, Llovet et al 2003). Der Sinn des Screenings auf ein HCC in Risikopopulationen besteht daher in einer möglichst frühzeitigen Diagnose des Karzinoms, um so die therapeutischen Möglichkeiten zu erweitern und durch einen höheren Anteil kurativer Therapien die Heilungsraten zu erhöhen bzw. das Überleben zu verlängern.

Das am häufigsten verwendete Screening-Werkzeug ist die B-mode Ultraschalluntersuchung der Leber. Dies mag sicherlich auch damit zusammen hängen, dass die Methode nicht-invasiv, risikolos und vor allem auch relativ kostengünstig ist. Hinzu kommt eine akzeptable diagnostische Genauigkeit im Setting des Screenings mit einer Sensitivität zwischen 58% und 89% sowie einer Spezifität von mehr als 90% (Bolondi 2003, Kim et al. 2001). Allerdings ist die Methode gerade im Hinblick auf das Ergebnis untersucher- und geräteabhängig, und es kann mitunter recht schwierig sein, HCC-verdächtige Herdbefunde gerade bei kleinen Läsionen von zirrhotischen Regeneratknoten zu unterscheiden. Sowohl die Leitlinie der EASL als auch die Leitlinie der DGVS empfehlen daher ein spezielles Training für den Untersucher. Die Screening-Häufigkeit sollte bei einer Untersuchung im Halbjahr liegen, was unter anderem der Verdoppelungsgeschwindigkeit des Tumors, der diagnostischen Genauigkeit und der Kosten-Nutzen-Relation geschuldet ist (EASL-EORTC 2012; Leitlinienprogramm). Eine Verkürzung des Intervalls auf 3 Monate konnte gegenüber einem halbjährlichen Screening zumindest keinen signifikanten Vorteil demonstrieren (Trinchet et al. 2011). Bei unzureichenden Ultraschallbedingungen wie zum Beispiel einer ausgeprägten Adipositas können ausnahmsweise auch Computer Tomographie oder Magnetresonanz Tomographie zur Früherkennung des HCC zur Anwendung kommen, die allerdings im Routinescreening nicht eingesetzt werden sollten (Leitlinienprogramm).

Bezüglich des potenziellen Nutzens von Serummarkern als Screening-Instrument herrscht eine rege Diskussion. Von den internationalen Leitlinien wird die Bestimmung von Serummarkern zur Früherkennung des HCCs nicht routinemäßig empfohlen, weder von der Deutschen, noch von der Europäischen oder der US-amerikanischen (EASL-EORTC 2012, Bruix et al. 2011, Leitlinienprogramm). Der Grund hierfür ist, dass für die verschiedenen derzeit bekannten Serummarker bisher kein signifikanter Zusatznutzen belegt werden konnte, wenn man sie zusätzlich zur Sonographie in den Screening-Untersuchungen einsetzte. Alpha Fetoprotein (AFP) als meist untersuchter Serummarker hat zudem das Problem, dass ein Anstieg bei Patienten mit Zirrhose abgesehen von einem HCC auch auf einer Zunahme der entzündlichen Aktivität im Rahmen von Virushepatitiden oder einer

Exazerbation der zugrundeliegenden Lebererkrankung beruhen kann. Außerdem konnte die Kombination von Ultraschall und AFP die Detektionsrate von HCCs im Vergleich zur alleinigen Ultraschalluntersuchung nur um 6-8% erhöhen (Di Bisceglie et al. 2005, Yamashita et al. 2008, Villanueva et al. 2010, Hoshida et al. 2009). Hinzu kommt, dass nur etwa 10-20% dieser Tumoren im Frühstadium AFP mit erhöhtem Serumspiegel exprimieren. Auch zu neueren Serummarkern wie dem Des-Gamma-Carboxy Prothrombin (DCP), auch unter dem Namen „Prothrombin induced by Vitamin K Absence II (PIVKA II) bekannt, dem Verhältnis aus glykosyliertem AFP (L3 Fraktion) zu Gesamt AFP, der Alpha-Fucosidase oder Glycan 3, die vorwiegend in diagnostischen Studien untersucht wurden, gibt es keine Daten, die einen Nutzen in der Früherkennung belegen (Pateron et al. 1994, Koike et al. 2001, Marrero et al. 2003, Sterling et al. 2007, Wang et al. 2009).

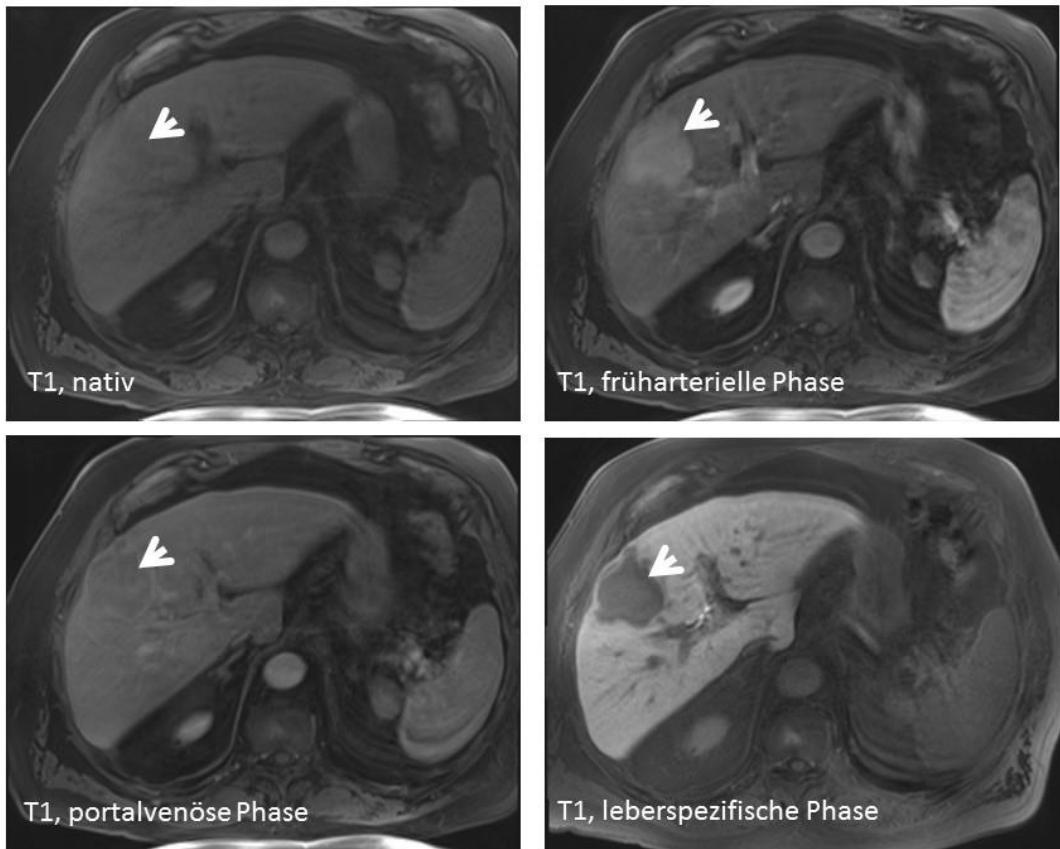
### **2.7.3 Diagnostik des hepatzellulären Karzinoms**

Obwohl die Diagnose eines malignen Tumors in der Regel mittels Biopsie und Histologie gestellt wird, ist die Bedeutung der Histologie beim hepatzellulären Karzinom aufgrund der immer aussagefähiger werdenden bildgebenden Verfahren in den Hintergrund getreten und wird für die Diagnosestellung nicht zwingend benötigt. Nicht zuletzt deshalb empfiehlt die Deutsche Leitlinie eine Biopsie zur Tumorabklärung nur dann, wenn die Diagnose aufgrund eines uncharakteristischen Kontrastverhaltens unklar verbleibt oder sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben (Leitlinienprogramm).

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden in den letzten Jahren nicht-invasive Kriterien etabliert, welche die Diagnose eines HCC alleine mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) ermöglichen. Im Rahmen einer Konsensus Konferenz, die 2001 in Barcelona stattfand, wurden erstmals Kriterien festgelegt, die eine nicht-invasive Diagnose des HCC erlauben (Bruix et al. 2001). Grundlage hierfür ist die besondere Situation der Gefäßversorgung

hepatozellärer Karzinome, die mit zunehmender Größe und Entdifferenzierung des Tumors zu einer gesteigerten Arterialisierung führt. Ab einer Größe von ca. 1 cm schlägt sich dies dann in einem charakteristischen Kontrastverhalten in der Bildgebung nieder. Zunächst kommt es zu einem verstärkten Anfluten von Kontrastmittel in der tumorösen Läsion in der Frühphase, das jedoch aufgrund arteriovenöser und arterioportalen Shunts in den folgenden Kontrastmittelphasen rasch wieder abflutet („wash-out“) und im Vergleich zum übrigen Lebergewebe zu einem Auswaschen von Kontrastmittel und ggf. sogar zu einer Kontrastumkehr führt (also einer Minderkontrastierung des Tumors im Vergleich zum umgebenden Gewebe) (Khalili et al. 2011, Kim et al. 2011).

Dies schlägt sich mittlerweile auch in den Diagnostik-Empfehlungen der Leitlinien nieder: die deutsche Leitlinie lässt die arterielle Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels und relativer Kontrastumkehr zum umgebenden Lebergewebe bei Hochrisikopatienten als ausreichend sicheren Nachweis eines HCC gelten. Eingesetzt werden sollen hierzu 3-phägige kontrastverstärkte Schnittbildverfahren (Leitlinienprogramm). Auch die Europäische Leitlinie der EASL trägt dem Rechnung und kommt zu einer ähnlichen Empfehlung, allerdings ausschließlich für Patienten mit einer Leberzirrhose. Die Diagnose sollte bei diesen Patienten auf den typischen Kernbefunden Hypervaskularisation und wash-out basieren und mittels 4-Phasen Multidetektor CT oder einer dynamischen kontrastverstärkten MRT erfolgen. Bei Läsionen von weniger als 1 cm Durchmesser sind nach der Europäischen Leitlinie zwei unterschiedliche Verfahren erforderlich (EASL-EORTC 2012). Sowohl die deutsche als auch die US-amerikanische Leitlinie empfehlen bei im Screening aufgefallenen Tumoren von weniger als 1 cm Größe Ultraschall-Verlaufskontrollen alle 3-6 Monate bis zur eindeutigen Diagnosestellung (Leitlinienprogramm, Bruix et al. 2011). Im Falle von Zweifeln an der Diagnose trotz zweier Bildgebender Verfahren sollte nach wie vor eine Biopsie der Läsion zur weiteren Klärung erfolgen (EASL-EORTC 2012, Bruix et al. 2011, Leitlinienprogramm) (siehe auch Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Darstellung eines hepatzellulären Karzinoms im MRT in den verschiedenen Kontrastmittelphasen

#### 2.7.4. Stadieneinteilung des hepatzellulären Karzinoms

Das klassische Staging (Stadieneinteilung) hat den Zweck, die Prognose eines Tumors abzuschätzen und eine Therapieempfehlung zu erleichtern. In den letzten 20 Jahren wurde weltweit eine Vielzahl von Staging-Klassifikationen entwickelt, doch keine ist bisher weltweit validiert und akzeptiert worden. Die bekannteste Klassifikation dürfte das TNM System sein, doch gerade im Hinblick auf das HCC fehlt dieser Stadieneinteilung die klinische Relevanz, denn es berücksichtigt nur isoliert die Tumorcharakteristika und enthält keine Parameter zur Leberfunktion (Edge 2010). Gerade beim HCC besteht aber die Besonderheit, dass es sich meist auf dem Boden einer Leberzirrhose entwickelt und somit bei dem Patienten gleichzeitig zwei (lebens)bedrohliche Erkrankungen bestehen. Nicht zuletzt

deshalb ist die gebräuchlichste Klassifikation in Europa und Nordamerika der BCLC-Score (Barcelona Clinic Liver Cancer), der von den Fachgesellschaften DGVS, EASL und AASLD in ihren Leitlinien als Standard unterstützt wird (EASL-EORTC 2012, Bruix et al. 2011, Leitlinienprogramm, Llovet et al. 1999). In dieser Klassifikation werden neben Tumorcharakteristika (Größe und Zahl der Tumorherde, Gefäßinvasion, extrahepatische Metastasen) auch die Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium) und der Allgemeinzustand (ECOG Klassifikation und Symptome) berücksichtigt. Hieraus resultiert eine Einteilung in die Stadien 0 bis D, wobei die beiden Eckpunkte 0 das sehr frühe Tumorstadium mit einem einzelnen Herd unter 2 cm Größe und D das dekompensierte Endstadium der Erkrankung mit palliativer Situation darstellen. Weitere Stadien sind das Frühstadium A, das Intermediärstadium B und das Spätstadium C. Die breite Akzeptanz des BCLC-Staging-Systems ist sicher auch gerade deshalb gegeben, weil jedes der fünf Tumorstadien direkt mit spezifischen therapeutischen Optionen verbunden wird. Zur Stadieneinteilung und den therapeutischen Optionen siehe Abbildung 7.

### **2.7.5. Therapiemöglichkeiten des hepatzellulären Karzinoms**

Die Therapie des hepatzellulären Karzinoms erfolgt wie bereits oben erwähnt stadienabhängig, wobei man sich aktuell in Europa an der BCLC Einteilung und deren Behandlungsalgorithmus orientiert (Llovet et al. 1999). Im Frühstadium (Tumorstadium 0 bzw. A, Einzelherd <2 cm bzw. Einzelherd < 5 cm oder maximal 3 Herde bis 3 cm) kommt bei ausreichender Leberfunktion eine chirurgische Resektion des Tumors in Frage, alternativ mit ebenfalls kurativer Intention eine Radiofrequenzablation. Bei dieser wird das Tumorgewebe mit einer Radiofrequenzsonde lokal zerstört. Bei kleinen Tumoren sind die Ergebnisse hierbei mit der chirurgischen Resektion vergleichbar (Wang et al. 2012). Besteht eine Leberzirrhose, kommt bei diesen Patienten auch eine Lebertransplantation in Frage, bei der neben dem Tumor gleichzeitig die zugrunde liegende Lebererkrankung beseitigt wird. Voraussetzung für eine Transplantation ist jedoch, dass der Patient die sogenannten Milan-Kriterien erfüllt. Diese verlangen

## Staging und Therapieimplikationen nach BCLC-Klassifikation

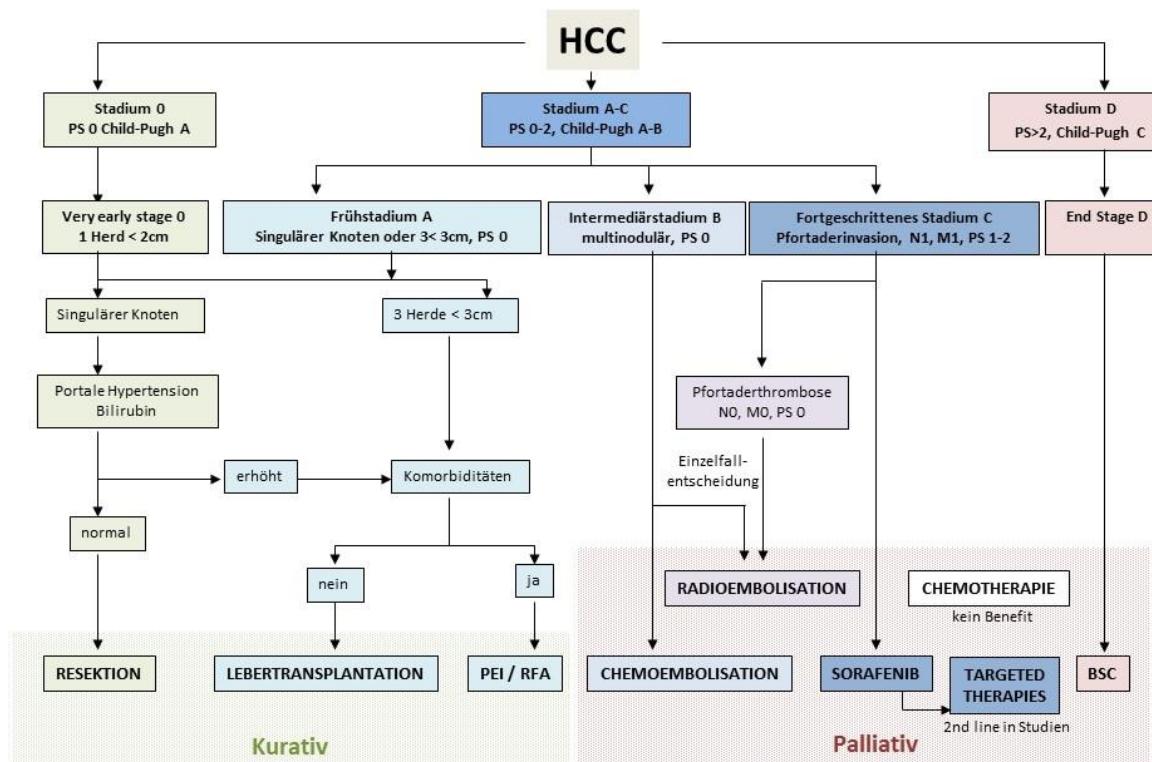


Abbildung 7: Stadien und Therapie des hepatzellulären Karzinoms (nach Weiss et al. 2016)

entweder einen solitären Tumor, der maximal 5 cm im Durchmesser ist, oder maximal 3 Tumoren, von denen wiederum jeder einen Durchmesser von höchstens 3 cm aufweist (Mazzaferro et al. 1996). Im Intermediärstadium (Stadium B, multiple Herde) stellen die Chemoembolisation oder die Radioembolisation die Therapie der Wahl dar. Bei der Chemoembolisation macht man sich die Gefäßversorgung der Tumore zunutze, die größtenteils arteriell versorgt sind. Über einen Katheter bringt man ein Chemotherapeutikum, in der Regel Doxorubicin, direkt an den Tumor und verschließt anschließend das arterielle Blutgefäß mit embolisierenden Partikeln, beispielsweise Gelfoam (Tsochatzis et al. 2010). Bei der Radioembolisation bringt man analog zur Chemoembolisation Mikrosphären ein, die mit radioaktivem Yttrium 90 beladen sind. Yttrium 90 ist ein Betastrahler, der im Gewebe eine Reichweite von etwa 2 cm hat (Lewandowski et al. 2011). Im Spätstadium (Stadium C,

Fernmetastasen oder Pfortadereinbruch), besteht die Therapie der Wahl derzeit in der systemischen Gabe des Multikinase-Inhibitors Sorafenib (Llovet et al. 2008b). Im Stadium D bleiben nur supportive Maßnahmen wie beispielsweise eine Schmerztherapie.

#### **2.7.6. Besonderheiten des hepatzellulären Karzinoms bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung**

Die Genese des hepatzellulären Karzinoms bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung beruht unter anderem auf molekularen Mechanismen, die auch bei Adipositas und Diabetes mellitus eine Rolle spielen. Solche Mechanismen sind beispielsweise eine chronische Inflammation, die vom Fettgewebe und der Sekretion proinflammatorischer Adipokine ausgeht, aber auch die Insulinresistenz mit nachfolgend erhöhten Spiegeln von Insulin und Insulin-like Growth Factor (Karagozian et al. 2014). Diese chronische Inflammation scheint eine wichtige Rolle in der Entstehung des hepatzellulären Karzinoms zu spielen, wobei hier unter anderem dem proinflammatorischen, proangiogenetischen und profibrogenetischen Zytokin Leptin Bedeutung zukommt, das bei Adipositas vermehrt sezerniert wird (Saxena et al. 2007). Auch Insulin-like Growth Factor ist möglicherweise an der Entstehung hepatzellulärer Karzinome durch die Aktivierung verschiedener Signalwege beteiligt (Chettouh et al. 2015). Die Akkumulation von Fett in der Leber wiederum, zu der es bei der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung kommt, führt zu einer Lipotoxizität, die unter anderem die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies sowie freien Fettsäuren zur Folge hat. Freie Fettsäuren besitzen unter anderem die Fähigkeit, in zelluläre Signalwege und die Regulation der Gentranskription einzugreifen (Vinciguerra et al. 2009). Letztlich ist es durchaus vorstellbar, dass die Mechanismen der Karzinomentstehung bei der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung anders verlaufen als diejenigen, die auf dem Boden einer Leberzirrhose zu einem hepatzellulären Karzinom führen. Dies könnte auch ein Grund dafür sein, dass ein gewisser Teil von hepatzellulären Karzinomen bei der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung eben nicht aus einer Leberzirrhose hervorgehen (Torres et al. 2012, Baffy et al. 2012).

## **2.8. Wirkung von Sport- und Bewegungstherapie bei chronischen und metabolischen Erkrankungen**

Eine Steigerung der körperlichen Aktivität bzw. strukturierte Trainings- und Bewegungsprogramme zeigen vielfältige positive Effekte bei verschiedenen chronischen Erkrankungen. Gerade bei Störungen des muskuloskeletalen Systems lassen sich durch gezielte Übungsbehandlungen gute Erfolge erzielen (Woo et al. 2016, Ginnerup-Nielsen et al. 2016, Ciolac et al. 2016), aber auch bei anderen chronischen Erkrankungen wie beispielsweise Multipler Sklerose, chronischen Atemwegserkrankungen oder Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems kann sich körperliche Aktivität äußerst positiv auswirken (Backus 2016, Pothirat et al. 2015, Lavie et al. 2015). Gerade bei metabolischen Erkrankungen, zu denen letztlich auch die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung zählt, besitzt die Steigerung der körperlichen Aktivität einen großen Stellenwert, da sie sowohl präventiv als auch therapeutisch wirksam ist und hier nicht nur eine Gewichtsreduktion sondern auch eine Verbesserung der Stoffwechselsituation und damit eine Verringerung des kardiovaskulären Risikos erzielen kann (Montesi et al. 2013, Matsuo et al. 2015). Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, einen Überblick über aktuell verfügbare Literatur zum Einfluss körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung zu geben unter besonderer Berücksichtigung des heptozellulären Karzinoms und bei humanen Studien eine Evidenzbewertung durchzuführen.

### **3. Methodik**

Für die vorliegende Arbeit wurde nach geeigneten Studien in der medizinischen Datenbank Pubmed gesucht, wobei sowohl humane Studien als auch tierexperimentelle Untersuchungen berücksichtigt wurden. Als geeignet wurden Studien angesehen, die den Einfluss verschiedener Arten von körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und das hepatzelluläre Karzinom untersuchten und als Outcome entweder klinische, laborchemische, apparativ-diagnostische oder aber auch mechanistische Parameter wie beispielsweise ultrastrukturelle Veränderungen an Mitochondrien aufführten. Eingeschlossen wurden im humanen Bereich sowohl randomisierte und kontrollierte als auch Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien sowie jegliche Untersuchungen an Tieren, die sich mit der geschilderten Thematik auseinander setzten. Die Suche wurde dabei auf Arbeiten in englischer und deutscher Sprache beschränkt. Die Recherche erfolgte mit den Termini „non-alcoholic fatty liver disease“, „non-alcoholic steatohepatitis“, „NAFLD“, „NASH“, „liver cancer“, „liver carcinoma“, „hepatocellular carcinoma“, „physical activity“ und „exercise“. Es erfolgte zunächst die Sichtung der Titel, um nicht in die Thematik passende Arbeiten und Doppel- bzw. Mehrfachnennungen auszusortieren. Bei den verbleibenden Arbeiten wurden die Abstracts ausgewertet, geeignete Studien wurden dann im Volltext analysiert. Bei Studien an Menschen erfolgte eine Evidenzbewertung gemäß dem Schema des „Oxford Centre of Evidence Based Medicine“ ([www.cebm.net](http://www.cebm.net) Tabelle 1).

<b>Evidenzgrad</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>Ia</b>	Evidenz durch systematischen Review randomisierter kontrollierter Studien
<b>Ib</b>	Evidenz durch eine geeignet geplante randomisierte kontrollierte Studie
<b>Ic</b>	Alles-oder-keiner-Prinzip
<b>IIa</b>	Evidenz durch systematischen Review gut geplanter Kohortenstudien
<b>IIb</b>	Evidenz durch eine gut geplante Kohortenstudie oder randomisierte kontrollierte Studie mäßiger Qualität (z.B. Follow-up < 80%)
<b>IIc</b>	Evidenz durch Outcome Research Studien
<b>IIIa</b>	Evidenz durch systematischen Review gut geplanter Fall-Kontroll-Studien
<b>IIIb</b>	Evidenz durch eine Fall-Kontroll-Studie
<b>IV</b>	Evidenz durch Fallserien / Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien mäßiger Qualität
<b>V</b>	Expertenmeinung

**Tabelle 1: Evidenzbewertung nach dem Schema des „Oxford Centre of Evidence Based Medicine“**

#### **4. Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und körperliche Aktivität**

Die Literatursuche mit den unter Punkt 3. aufgeführten Termini „non-alcoholic fatty liver disease“, „non-alcoholic steatohepatitis“, „NAFLD“, „NASH“, „liver cancer“, „liver carcinoma“, „hepatocellular carcinoma“, „physical activity“ und „exercise“ ergab insgesamt 3568 Treffer für den Bereich NAFLD und NASH sowie 1545 Treffer für den Bereich hepatzelluläres Karzinom. Nach Ausschluss von Doppelt- und Mehrfachnennungen sowie weiterer Arbeiten anhand der Titel erfolgte die Sichtung der Abstracts. Anschließend erwiesen sich insgesamt 58 Arbeiten als geeignet, da sie entweder im Tierversuch oder in humanen Studien den Einfluss von körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung bzw. Steatohepatitis (n=48) oder auf das hepatzelluläre Karzinom (n=10) untersuchten und wurden als Volltext (soweit vorhanden, drei Arbeiten lagen nur als Kongressabstract vor) analysiert. Die nicht analysierten Arbeiten erfüllten diese Voraussetzung nicht. Von den 48 Arbeiten, die sich mit dem Einfluss körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung beschäftigten, untersuchten 12 diese Fragestellung im Tiermodell und 36 in humanen Studien. Bezuglich des HCCs waren 7 Arbeiten im humanen Bereich und 3 im Tiermodell angesiedelt. Die Arbeiten sind in der Folge verschiedenen thematischen Unterpunkten zugeordnet, am Ende eines jeden Abschnitts erfolgt noch einmal eine kurze Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse einschließlich einer Evidenzbewertung. Limitiert wird die vorliegende Analyse durch eine nicht einheitliche Vorgehensweise in den verschiedenen Studien, bei denen sich das Design teilweise erheblich unterschied. Auch bezüglich der gewählten Interventionen unterscheiden sich die Trainingsprogramme gerade im Hinblick auf die körperliche Aktivität teils deutlich. Dies gilt auch für die gemessenen Parameter wie beispielsweise anthropometrische Messwerte, Marker der Inflammation, Stoffwechselparameter oder Serumwerte, wo es teils große Unterschiede gibt, was ebenso für die unterschiedlichen Methoden gilt, den Leberfettgehalt zu bestimmen. Auch werden die ermittelten Parameter teilweise nicht komplett bzw. als konkrete Werte wiedergegeben, sondern liegen vereinzelt nur als Box-plots vor. Einzelne Studien wurden zudem nur als Abstracts publiziert. All dies erschwert es, aus den unterschiedlichen Ergebnissen der analysierten Studien allgemeingültige

Aussagen abzuleiten. Dennoch lassen sich hieraus klare Tendenzen bezüglich körperlicher Aktivität und der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung bzw. Steatohepatitis erkennen. Als Limitation in der Vorgehensweise ist zu erwähnen, dass die Suche nach Literatur nur in der Datenbank „Pubmed“ erfolgte und nicht publizierte Studien (sogenannte graue Literatur) nicht berücksichtigt wurden, was zu einem gewissen Publikationsbias führen könnte.

#### **4.1 Prinzipielle Einflussmöglichkeiten von körperlicher Aktivität und deren Bedeutung im Hinblick auf die Erkrankung**

Da es bisher, wie bereits unter 1.6. erwähnt, für die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung keine generell etablierten medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten gibt, kommt der Gewichtsreduktion, der Lebensstilmodifikation und der Steigerung der körperlichen Aktivität die wesentliche Rolle in der Therapie der Erkrankung zu. Auch mehrere Leitlinien und Übersichtsarbeiten zur nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung ziehen diese Schlussfolgerung. Alle kommen letztlich zu der Erkenntnis, dass die Basis der Therapie in einer Gewichtsreduktion und einer Steigerung der körperlichen Aktivität besteht, wobei letztere ohnehin meist zu ersterer führt.

Die US-amerikanische Leitlinie der Fachgesellschaft AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) spricht als klare Empfehlung zur Therapie der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung an erster Stelle eine Gewichtsreduktion aus, die zu einer Verminderung der Leberverfettung (Steatose) führt und durch eine kalorienverminderte Diät alleine oder in Kombination mit einer Steigerung der körperlichen Aktivität erreicht werden soll. Laut Leitlinie ist hierzu eine Abnahme des Körpermengewichts von mindestens 3 bis 5% erforderlich, um den Fettgehalt der Leber zu verringern, bei einer entzündlichen Reaktion (NASH) könnte aber ein deutlich höherer Gewichtsverlust von bis zu 10% nötig sein. Auch der körperlichen Aktivität alleine wird hier die Fähigkeit zugesprochen, eine Steatose zu vermindern, wenngleich es nicht klar erwiesen sei, ob es hierdurch ebenso zu einer Verbesserung

anderer Aspekte der Leberhistologie kommt (Chalasani et al. 2012). Das Organ der US-amerikanischen Fachgesellschaft der Hausärzte AAFP (American Academy of Family Physicians) empfiehlt zur Behandlung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung als therapeutische Erstlinien-Maßnahmen ebenfalls eine ausgewogene und gesunde Ernährung, eine Gewichtsreduktion und eine Steigerung der körperlichen Aktivität, um den Kreislauf der Insulinresistenz zu durchbrechen. Erklärtes Therapieziel ist es dabei laut Autoren, einer Leberschädigung und Bindegewebsvermehrung (Fibrose) vorzubeugen oder diese – falls bereits vorhanden – zu reduzieren. Besondere Betonung findet hier über die reine Gewichtsreduktion hinaus die Steigerung der körperlichen Aktivität, da diese auch für sich alleine und unabhängig vom Verlust des Körpergewichts die Lebersituation verbessern kann (Wilkins et al. 2013).

Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kommt eine israelische Arbeitsgruppe um William Nseir, wobei die Autoren in ihrer Arbeit einen klaren Bezug zwischen Gewichtsreduktion und körperlicher Aktivität herstellen, die sie nicht zuletzt auch als Möglichkeit sehen, um eine Abnahme des Körpergewichts zu erreichen. Abgesehen davon reduziert eine gesteigerte körperliche Aktivität bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankungen die Rate von Fällen mit Diabetes mellitus um 35%, die von kardiovaskulären Erkrankungen als Haupttodesursache von Fettleberpatienten um 49% und kann zu einer Normalisierung pathologisch erhöhter Leberwerte führen. Auch in dieser Arbeit wird die Empfehlung ausgesprochen, die körperliche Aktivität in Form eines aeroben Trainings, eines Krafttrainings oder der Kombination aus beidem fest in das Behandlungskonzept zu integrieren (Nseir et al. 2014).

Jessica Dyson und Chris Day von der Universität Newcastle in Großbritannien bewerten die Lebensstilmodifikation mit Reduktion des Körpergewichts und Steigerung der körperlichen Aktivität als grundlegend für Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung und empfehlen einen Gewichtsverlust von mehr als 10% des Ausgangsgewichts, da sich hierdurch sowohl das

kardiovaskuläre Risikoprofil als auch Steatose und Entzündungsprozesse der Leber günstig beeinflussen lassen. Weil Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zu einem inaktiveren Lebensstil neigen und eine geringere Bereitschaft zeigen, ihren Lebensstil zu ändern, plädieren beide Autoren darüber hinaus für Verhaltenstherapeutische Ansätze bei diesen Patienten (Dyson et al. 2014).

Auch die italienische, die chinesische und die chilenische Leitlinie, die Leitlinie der Asien-pazifischen Arbeitsgruppe NAFLD sowie ein Positionspapier der Europäischen Fachgesellschaft EASL (European Association for the Study of the Liver) betonen den Wert der körperlichen Aktivität in der Behandlung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (Loria et al. 2010, Fan et al 2011; Arab et al. 2014, Farrell et al. 2007, Ratziu et al. 2010). Seit dem Jahr 2015 existiert auch eine eigene Deutsche Leitlinie zur nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung, die therapeutisch ebenfalls eine Gewichtsreduktion empfiehlt und den besonderen Stellenwert einer Steigerung der körperlichen Aktivität herausstellt (Roeb et al. 2015).

Somit sehen die Leitlinien der wichtigsten internationalen hepatologischen Fachgesellschaften zur Behandlung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung neben einer Reduktion des Körpergewichts einen ganz klaren Nutzen in einer Steigerung der körperlichen Aktivität und empfehlen dieses Vorgehen explizit, um die Erkrankung zu behandeln und Komplikationen vorzubeugen. Diese Empfehlungen haben eine wissenschaftliche Grundlage, die im Folgenden erörtert werden soll.

## **4.2. Einfluss von körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung –**

### **Untersuchungen an Tieren**

Einige Arbeitsgruppen haben den Einfluss von körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung im Tiermodell untersucht. Gut geeignet hierfür sind die sogenannten OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) Ratten, bei denen selektiv der Cholezystokinin-1 Rezeptor nicht exprimiert wird, und die deshalb eine ausgeprägte Hyperphagie aufweisen, die zu einer progressiven Adipositas, einer Insulinresistenz, einem Typ 2 Diabetes mellitus und einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung führt. Eine Arbeitsgruppe um R. S. Rector konnte bei diesen Tieren im Alter von 8 Wochen eine Lebersteatose beobachten, im Alter von 13 Wochen eine systemische Insulinresistenz, im Alter zwischen 30 und 40 Wochen einen manifesten Typ 2 Diabetes sowie die Progression einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung bis zum Alter von 40 Wochen. Alle diese negativen Stoffwechselfolgen der Hyperphagie ließen sich allerdings verhindern, wenn den Ratten die Möglichkeit gegeben wurde, durch Zugang zu Laufrädern körperlich aktiv zu sein, und zwar unabhängig von der weiter bestehenden Hyperphagie. Somit ließen sich bei diesen Tieren die Lebersteatose und die Progression zu einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung durch die körperliche Aktivität verhindern (positives Färbe-verhalten auf Neutralfette 0,3% vs. 8,3%, Größe der Fetttröpfchen 19,7 vs. 49,4 Pixel, Leber Glycogengehalt bei Aktivität 44,2 vs. 32,8 mg/g). In einem weiteren Versuch verwehrten die Wissenschaftler den Ratten nach einer Phase körperlicher Aktivität 7 Tage lang den Zugang zu den Laufrädern. Anschließend konnten sie deutliche negative Veränderungen im Fettstoffwechsel der Leber messen, wenngleich der Triglyzeridgehalt der Leber noch nicht signifikant angestiegen war. Allerdings zeigte sich nach einer 4-wöchigen inaktiven Phase, der eine 12-wöchige aktive Phase mit Zugang zu den Laufrädern vorausgegangen war, eine messbare Zunahme des Lipidgehalts der Leber, die mit einer Steigerung des Körpermengenwerts und des Körperfettgehalts einherging (Rector et al. 2011).

Eine ähnliche Beobachtung machten auch M. A. Linden und Kollegen. Sie verteilten männliche OLETF Ratten im Alter von 4 Wochen randomisiert auf drei Gruppen mit jeweils 8 Tieren. In der ersten Gruppe hatten die Tiere 16 Wochen lang Zugang zu Laufrädern, in der zweiten Gruppe hatten sie 12 Wochen Zugang gefolgt von einer 4-wöchigen Phase der Inaktivität, in Gruppe 3 schließlich blieben die Tiere 16 Wochen lang inaktiv. Die Gruppe mit 4-wöchiger Inaktivität entwickelte eine Lebersteatose, jedoch lag der Triglyzeridgehalt der Leber um 60% niedriger als in der komplett inaktiven Gruppe. Dies ging mit einem teilweisen Verlust der aktivitätsbedingten günstigen Effekte auf Körperzusammensetzung, Blutfette und Glucosestoffwechsel einher, jedoch wurden diese nicht vollständig aufgehoben. Wie auch in der Arbeit von R. S. Rector beobachteten die Wissenschaftler nach 4-wöchiger Inaktivität negative Veränderungen im Fettstoffwechsel der Leber. Letztlich zeigte sich somit, dass die 4-wöchige inaktive Phase zu einer Verschlechterung der Leber- und Stoffwechselsituation führte, wobei der durch die körperliche Aktivität erzielte Benefit jedoch nicht komplett verloren ging (Linden et al. 2013). In einer aktuellen Untersuchung verglich die gleiche Arbeitsgruppe vier unterschiedliche Gruppen von OLETF Ratten im Alter von 20 Wochen, die sowohl adipös waren als auch an einem Typ 2 Diabetes und einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung litten: Eine Gruppe lebte 12 Wochen inaktiv, die andere Gruppe absolvierte 12 Wochen lang ein Ausdauertraining mäßiger Intensität (Laufradaktivität 60 Minuten pro Tag an 5 Tagen in der Woche). Beide Gruppen wurden noch einmal unterteilt in jeweils eine Gruppe mit zusätzlicher Gabe von Metformin und eine Gruppe ohne Medikation. Alle drei Interventionsgruppen zeigten gegenüber der inaktiven Gruppe ohne Medikation Verbesserungen im Hinblick auf die Lebersteatose, den Diabetes und die Leberwerte. Allerdings waren diese Erfolge in den beiden aktiven Gruppen ausgeprägter als in der inaktiven Gruppe unter Metformin. Als nicht erwartetes Ergebnis zeigte sich in den beiden aktiven Gruppen, dass die Gabe von Metformin gegenüber dem alleinigen Training nur einen sehr geringen bis keinen zusätzlichen Nutzen erbrachte (40% geringerer Leberfettgehalt Training vs. Inaktivität mit oder ohne Metformin. Somit konnte also die körperliche Aktivität Diabetes und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung günstiger beeinflussen

als die Gabe von Metformin, wobei die Kombination beider Modalitäten keinen wesentlichen Zusatznutzen bot (Linden et al. 2014).

Eine niederländische Arbeitsgruppe um S. Alex untersuchte bei nicht-adipösen Mäusen, in denen mittels einer Sucrose-angereicherten und Cholin-defizienten Diät eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung induziert worden war, den Einfluss eines Trainings auf die Erkrankung. Mäuse der Interventionsgruppe bewegten sich täglich im Laufrad (60 Minuten pro Tag an 5 Tagen in der Woche), wogegen die Mäuse der Kontrollgruppe inaktiv blieben. Am Ende der dreiwöchigen Bewegungsperiode war bei einer vergleichbaren Masse an Fettgewebe in der Trainingsgruppe der Triglyceridgehalt der Leber ebenso wie die Größe der Fetttröpfchen gesunken (Senkung des Triglyzerisgehalts um ca. 30%). Bezuglich der Lipid- und Glucosespiegel im Plasma fand sich kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen, der Glykogengehalt der Leber war aber in der Trainingsgruppe signifikant höher. Die Analyse der Genomexpression zeigte einen geringen stimulatorischen Effekt des Trainings auf die Fettsäureoxidation (Alex et al. 2015).

Mit der Frage, welchen Einfluss die Intensität des Trainings auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung hat, setzten sich J. Cho und Kollegen auseinander. Für Ihre Untersuchung fütterten sie C57BL/6 Mäuse 16 Wochen lang mit einer Standarddiät (n=10) oder einer fettangereicherten Diät (n=30). Nach den ersten 8 Wochen wurden die Mäuse mit fettangereicherter Diät in eine Kontrollgruppe sowie jeweils eine Gruppe mit Intervalltraining hoher Intensität und eine Gruppe mit kontinuierlichem Training mäßiger Intensität aufgeteilt (Laufradtraining). Die fettangereicherte Diät führte bei den Mäusen zu Lebersteatose, Adipositas, gestörter Glucosetoleranz, erhöhten Blutfettspiegeln und Hyperinsulinämie. In beiden Trainingsgruppen zeigte sich ein positiver Effekt auf die Lebersteatose, der jedoch in der Gruppe mit Intervalltraining ausgeprägter war, was sich auch in einer Veränderung der Regulation bestimmter Signalwege äußerte (z.B. stärkere Aktivierung

der hepatischen AMP-vermittelten Protein Kinase, Down-Regulation von Adiponectin Rezeptor 2, Up-Regulation von NF-κB) (Cho et al. 2015).

Auch die aerobe Kapazität scheint eine wichtige Rolle in der Genese der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung zu spielen. In einer weiteren Studie wurden Ratten mit niedriger und mit hoher intrinsischer aerober Kapazität miteinander verglichen, nachdem sie 3 Tage lang mit einer Diät mit hohem Fettgehalt (HFD) gefüttert worden waren. Dabei zeigten die Ratten mit niedriger aerober Kapazität als Antwort auf die nutritive Fettbelastung im Vergleich zu den Tieren mit hoher aerober Kapazität unter anderem eine vermehrte Lipidakkumulation in der Leber (Triglyzeridgehalt 40% höher; keine Steigerung durch HFD bei hoher Kapazität, weitere Zunahme um 36% bei niedriger Kapazität), obwohl die Energieaufnahme in beiden Gruppen gestiegen war. Allerdings war die Energieaufnahme bei den Ratten mit niedriger aerober Kapazität höher und sie nahmen auch mehr an Gewicht zu. Der Gesamtenergieverbrauch lag dagegen in der Gruppe mit hoher aerober Kapazität höher, die Fettsäureoxidation in der Gruppe mit niedriger aerober Kapazität niedriger. Somit zeigte sich in dieser Untersuchung, dass eine niedrige intrinsische aerobe Kapazität mit einer höheren Anfälligkeit für eine ernährungsbedingte Lebersteatose und einem geringeren Energieverbrauch einhergeht (Morris et al. 2014) (siehe auch Tabelle 2).

Autor	Jahr	Tiermodell	Intervention	Ergebnis
Rector et al.	2011	OELTF Ratten	Laufradaktivität ad libitum vs. Inaktivität über 16 Wochen	Verhinderung Lebersteatose und Progress zu NAFLD bei Aktivität (positives Färbeverhalten auf Neutralfette 0,3% vs. 8,3%, Größe der Fetttröpfchen 19,7 vs. 49,4 Pixel), höherer Leber-Glycogengehalt bei Aktivität (44,2 vs. 32,8 mg/g)

Linden et al.	2013	OELTF Ratten	Laufradaktivität (16 Wochen ad libitum vs. 12 Wochen ad libitum und 4 Wochen Inaktivität vs. 16 Wochen Inaktivität)	Lebersteatose bei kompletter Inaktivität, teilweise Aufhebung günstiger durch Bewegung erzielter Effekte (Blutfette, Glucose) nach Inaktivität
Linden et al.	2014	OELTF Ratten	Laufradtraining +/- Metformin (12 Wochen Laufrad 60 Min./d an 5 d vs. 12 Wochen Inaktivität, beide Gruppen unterteilt +/- Metformin)	Verbesserung Lebersteatose, Lebewerte und Diabetes, kein wesentlicher Zusatznutzen durch Metformin (40% geringerer Leberfettgehalt Training vs. Inaktivität) mit oder ohne Metformin
Morris et al.	2014	Ratten mit niedriger und hoher intrinsischer aerober Kapazität	High-Fat Diät (HFD)	Höhere Anfälligkeit für Lebersteatose und niedrigerer Energieverbrauch bei niedriger intrinsischer aerober Kapazität (Leber Triglyzerid-gehalt 40% höher bei niedriger Kapazität. Keine Steigerung durch HFD bei hoher intrinsischer aerober Kapazität, weitere Zunahme um 36% bei niedriger Kapazität)
Alex et al.	2015	Mäuse mit NAFLD (induziert durch Sucrose-reiche, Cholin-defiziente Diät)	Laufradtraining (60 Min./d an 5d/Woche über 3 Wochen) vs. Inaktivität	Reduktion des Triglyzeridgehalts der Leber um ca. 30% sowie der Größe der Fetttröpfchen (qualitativ)
Cho et al.	2015	C57BL/6 Mäuse mit NAFLD (induziert durch fettangereicherte Diät)	Nach 8 Wochen Diät Laufrad-training über 8 Wochen: Intervalltraining hoher Intensität vs. kontinuierliches Training mäßiger Intensität vs. inaktive Kontrollen	Positiver Effekt in den Trainingsgruppen, ausgeprägter unter Intervall-training , Veränderung der Regulation bestimmter Signalwege (z.B. stärkere Aktivierung der hepatischen AMP-vermittelten Protein Kinase, Herunterregulierung des Adiponectin Rezeptor 2 Signalwegs, Hochregulierung von NFkB)

**Tabelle 2: Einfluss körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung im Tiermodell**

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Ergebnissen ableiten, dass im Tiermodell sowohl bei vermehrter Nahrungsaufnahme als auch bei energiedichten Diäten die daraus resultierende Entwicklung einer nicht-alkoholischen Fettleber durch eine Steigerung der körperlichen Aktivität günstig beeinflusst wird. Dabei scheint eine gewisse Dosisabhängigkeit zu bestehen: je länger die Bewegungsphase andauert, desto größer sind die positiven Auswirkungen. Gleichermaßen gilt für Inaktivität: je länger diese andauert, desto ausgeprägter sind die negativen Effekte. Allerdings scheinen die positiven Auswirkungen gesteigerter Bewegung auch nach einer Inaktivitätsphase noch in bestimmten Grenzen vorzuhalten und sich zumindest innerhalb eines gewissen Zeitfensters nicht vollständig zurückzubilden. Auch gibt es Hinweise, dass ein Intervaltraining mit entsprechenden Trainingspausen effektiver ist als ein kontinuierliches Training. Ließen sich diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen, könnte dies durchaus die Motivation von Fettleberpatienten zu gesteigerter körperlicher Aktivität erhöhen, da der durch Training erreichte Benefit nicht komplett durch Inaktivitätsphasen verloren gehen würde und außerdem kein kontinuierliches Training nötig wäre, sondern intensivere Intervalle effektiver zu sein scheinen.

#### **4.3 Zelluläre Mechanismen des Zusammenhangs von körperlicher Aktivität und Ausbildung einer NAFLD**

Im Hinblick auf die eben dargestellten Ergebnisse stellt sich die Frage nach den zellulären Mechanismen, die den Zusammenhängen zwischen körperlicher Aktivität und nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung zugrunde liegen. Auch hierzu gibt es zahlreiche Untersuchungen.

So ließen sich im Tierversuch Reaktionen verschiedener Zytokine aber auch die Stimulation regulatorischer Immunzellen nachweisen. In einer diesbezüglichen Arbeit erhielten männliche Mäuse entweder nur eine mit Fett und Fructose angereicherte Diät, die eine Lebersteatose und Steatohepatitis induziert, oder eine ebensolche Diät in Kombination mit gesteigerter körperlicher

Aktivität. Diese bestand aus einem Training in motorisierten Laufrädern, das an fünf Tagen pro Woche für jeweils 60 Minuten stattfand. Die Studie begann im Alter von 4 Wochen und dauerte bis zu einem Alter von 20 Wochen. Es fand sich dabei ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit Fett- und Fructose-angereicherter Diät: die Trainingsgruppe zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe einen geringeren Inflammationsgrad der Leber, ausgedrückt in niedrigeren hepatischen Spiegeln von Tumornekrosefaktor-alpha und einer geringeren Infiltration durch Makrophagen (Kawanishi et al. 2012). Als ein potenzieller Mechanismus könnte diesem Phänomen unter anderem eine erhöhte Ausschüttung von Makrophagen-Migrations-Inhibitions-Faktor (MIF) zugrunde liegen, was eine Koreanische Arbeitsgruppe zeigen konnte. Hier waren männliche Mäuse einem vierwöchigen Laufradtraining (50 Minuten pro Tag an 5 Tagen pro Woche) unterzogen worden und zeigten im Vergleich zu nicht trainierten Mäusen signifikant höhere Leberspiegel von MIF. In Zellkulturen von humanen Hepatozyten-Zelllinien konnten die Autoren nachweisen, dass nach der Zugabe von MIF die Phosphorylierung von AMP-aktivierter Proteinkinase (AMPK) und Acetyl-CoA Carboxylase zunahm, was von einer gesteigerten Lipidoxidation begleitet war. Eine Hemmung von AMPK wiederum führte zu einer Inhibition der MIF-induzierten Lipidoxidation. Bei einer mit Ethanol induzierten Steatohepatitis konnte eine US-amerikanische Arbeitsgruppe an Mäusen genau den gegenteiligen Effekt nachweisen: hier vermittelte MIF den durch die Noxe gesetzten Leberschaden, was unterschiedliche Mechanismen in der Genese von alkoholischer und nicht-alkoholischer Steatohepatitis nahe legt (Moon et al. 2013, Barnes et al. 2013).

Auch Matrix-Metall-Proteininasen scheinen bei der Entstehung der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) und hier vor allem bei deren Progression zu Fibrose, Zirrhose und letztlich auch der Entwicklung eines hepatzellulären Karzinoms eine wichtige Rolle zu spielen. Bisher konnten zumindest in mehreren Untersuchungen bei Patienten mit NASH erhöhte Spiegel verschiedener Matrix-Metall-Proteininasen nachgewiesen werden. Ebenso werden mTOR (mammalian target of rapamycin) als möglicher Vermittler in der Genese der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung und eine Inhibition

von mTOR durch eine gesteigerte körperliche Aktivität diskutiert, wenngleich hierzu bisher nur recht wenig bekannt ist (Okazaki et al. 2014, Watson et al. 2014). Ein weiterer Botenstoff, der im Komplex nicht-alkoholische Fettleber, Insulinresistenz und körperliche (In)Aktivität eine Vermittlerrolle einnehmen könnte, ist das Myokin Irisin, benannt nach der griechischen Göttin Iris, die in der griechischen Mythologie als Götterbotin fungiert. Myokine sind von der Muskulatur ausgeschüttete Botenstoffe. Es scheint, dass die Spiegel von Irisin während körperlicher Aktivität ansteigen und das Myokin möglicherweise einen positiven Effekt auf Stoffwechselstörungen hat. Zugrunde liegen könnte dem ein Mechanismus, der zur Umwandlung von subkutanem weißem Fettgewebe in eine Art braunes Fettgewebe führt und so den Energieverbrauch steigert. Bei körperlich aktiven Menschen ließen sich dementsprechend höhere Spiegel an Irisin nachweisen. Dies könnte unter anderem erklären, warum sich die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung durch körperliche Aktivität auch unabhängig von einer Gewichtsreduktion günstig beeinflussen lässt (Arias-Loste et al. 2014).

Auch Fetuin A, das in der Leber synthetisiert wird, ist ein solcher Kandidat, hat aber eine prinzipiell gegenteilige Wirkung: Lebensstilmodifikationen mit einer Gewichtsreduktion führen zu niedrigeren Spiegeln von Fetuin A. Eine US-amerikanische Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass auch kurzzeitige Interventionen hierauf einen Effekt haben. Hierzu wurden 13 adipöse Erwachsene mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index von 33,3 kg/m<sup>2</sup> und nachgewiesener nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung einem 7-tägigen Trainingsprogramm mit 60-minütiger täglicher Aktivität zugeführt, wobei die Probanden nichts an ihrer Energiezufuhr und der Nahrungszusammensetzung änderten. Dies führte einerseits zu einer Reduktion der Insulinresistenz um 29%, andererseits sanken die Fetuin-A-Spiegel um 11%, wobei beide Befunde miteinander korrelierten. Interessanterweise blieb das Körpergewicht durch das Trainingsprogramm unbeeinflusst. In vitro Experimente an Skelettmuskelzellen zeigten, dass Fetuin-A über verschiedene Vermittlungsprozesse die muskuläre Glucoseaufnahme senkte (Malin et al. 2013).

Weitere potenzielle Botenstoffe sind Activin A, ein Mitglied der Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) Superfamilie, der das Wachstum von Hepatozyten hemmt, und Follistatin, das die biologische Wirkung von Activin antagonisiert. Eine Studie ging dem im Tierversuch nach, wobei Ratten entweder eine Standard- oder eine fettangereicherte Ernährung bekamen und randomisiert entweder einer Gruppe mit Schwimmtraining oder einer inaktiven Gruppe zugeordnet wurden. Die Expression von Activin A war in der Trainingsgruppe signifikant höher als bei den Kontrollen, die Expression von Follistatin war im Gegenzug niedriger (keine konkreten Zahlenangaben in der Arbeit). Auch das Ausmaß des zellulären Parenchymsschadens der Leber war in der aktiven Gruppe geringer ausgeprägt (Silva et al. 2014).

Eine Schlüsselrolle in der Genese der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung bzw. Steatohepatitis scheint eine Funktionsstörung der Mitochondrien zu spielen und hier vor allem ein Defekt der Atmungskette, was teils wiederum durch unterschiedliche Zytokine, Entzündungsmediatoren und regulatorische Immunzellen beeinflusst wird. Die mitochondriale  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren ist dabei erhöht im Gegensatz zur medikamenteninduzierten Fettleber, wo sie erniedrigt ist. In beiden Fällen jedoch kommt es zur Anreicherung reaktiver Sauerstoffradikale, was durch die defekte Atmungskette noch weiter verstärkt wird. Aufgrund der Akkumulation von Lipiden führen die Sauerstoffradikale zu deren Peroxidation, was wiederum hoch reaktive Aldehydderivate freisetzt, wie beispielsweise Malondialdehyd, die dann Hepatozyten und andere Leberzellen auf verschiedene Weise schädigen. In den Hepatozyten führen Sauerstoffradikale, reaktive Stickstoffspezies und Produkte der Lipidperoxidation zu einer weiteren Schädigung der Atmungskette, was dann letztlich über die Generierung neuer Sauerstoffradikale in einen Circulus vitiosus mündet und so den Elektronenfluss der Atmungskette teilweise blockiert. Möglicherweise wirken altersabhängige Mutationen der mitochondrialen DNA (mtDNA) hier zusätzlich schädigend. In Abhängigkeit vom Energiegehalt der Zelle führt die mitochondriale Dysfunktion dann zu Apoptose und Nekrose der Zellen. Sauerstoffradikale und Produkte der Lipidperoxidation steigern aber auch die Produktion bestimmter Zytokine wie

Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ), die eine Schlüsselrolle bei Zelltod, Inflammation und Fibrose spielen. Untersuchungen haben gezeigt, dass einige genetische Polymorphismen das Risiko für eine NAFLD signifikant steigern können (Begriche et al. 2006, Serviddio et al. 2008, Serviddio et al. 2011). Die Mitochondrien der Leberzellen von Patienten mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) zeigen nach Belastung mit Fructose eine reduzierte Resyntheserate von ATP, was zu einer vorrübergehenden Verminderung von ATP in der Leber führt. Auch finden sich im Falle einer NASH ultrastrukturelle Veränderungen der Mitochondrien mit parakristallinen Einschlüssen und Megamitochondrien. Diese Mitochondrien zeigen eine deutlich verminderte Aktivität der Atmungskette und einen reduzierten Gehalt an mtDNA (Pessayre 2007).

Eine portugiesische Arbeitsgruppe ging der Frage nach, ob sich körperliche Aktivität auf NASH-induzierte Veränderungen der Mitochondrienmembran auswirkt. Hierzu wurden Ratten in vier Gruppen aufgeteilt und erhielten entweder eine Standard-Diät mit oder ohne freiwillige körperliche Aktivität mit Zugang zu Laufrädern oder eine fettangereicherte Diät mit oder ohne körperliche Aktivität. Nach 9 Wochen wurde jeweils die Hälfte der Tiere einem Ausdauer-Trainingsprogramm zugeführt, das sich über 8 Wochen erstreckte und an 5 Tagen pro Woche ein 60-minütiges Laufradtraining mit gesteigerter Belastung vorsah. Nach dieser Phase wurden die Lebermitochondrien untersucht. Hierbei zeigte sich, dass sowohl die freiwillige körperliche Aktivität als auch das Ausdauertraining die Phospholipid-Zusammensetzung der Mitochondrienmembran und die Veränderungen der Atmungskette günstig beeinflussten. In einer weiteren Studie mit vergleichbarem Ansatz ließen sich zudem nachweisen, dass ein Ausdauertraining auch durch die NASH bedingte histologische Veränderungen positiv beeinflussen konnte (Goncalves et al. 2014a, Goncalves et al. 2014b). Darüber hinaus scheint sich eine gesteigerte körperliche Aktivität generell günstig auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung auszuwirken, was sich unter anderem in einer Änderung des Profils von Immunzellen im Fettgewebe und antiinflammatorischen Effekten zeigt (Lancaster et al. 2014).

Als wahrscheinlich kann demnach gelten, dass verschiedene Zytokine und regulatorische Immunzellen an der Entwicklung einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung beteiligt sind und sich diese durch körperliche Aktivität günstig beeinflussen lassen. Auswirkungen einer gesteigerten körperlichen Aktivität sind beispielsweise eine Reduktion des Gehalts an Tumornekrosefaktor-alpha in der Leber oder ein Rückgang der Makrophageninfiltration. Ultrastrukturell liegt der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung vermutlich eine mitochondriale Schädigung mit einer Störung der Atmungskette zugrunde, die durch die Beta-Oxidation von Fettsäuren mit konsekutivem Anfall freier Sauerstoffradikale ausgelöst wird. Verschiedene Zytokine, regulatorische Immunzellen und Entzündungsmediatoren begünstigen diese Situation. Zusätzlich lassen sich aber auch Schädigungen durch altersabhängige Mutationen der mitochondrialen DNA beobachten. Körperliches Training führte im Tierversuch zu einem Rückgang der ultrastrukturellen mitochondrialen Veränderungen.

#### **4.4. Einfluss gesteigerter körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung – Studien an Menschen**

##### **4.4.1. Körperliche Aktivität unabhängig von einer Gewichtsreduktion**

Eine Vielzahl von Studien ist inzwischen der Frage nachgegangen, wie sich eine gesteigerte körperliche Aktivität bei Menschen konkret auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) auswirkt. Unbestritten ist, dass eine Ernährungsumstellung mit dem Ziel der Gewichtsreduktion und eine Steigerung der körperlichen Aktivität wesentliche Säulen in der Therapie der NAFLD sind. Es mehrten sich inzwischen aber auch die Hinweise, dass eine Steigerung körperlichen Aktivität bereits für sich genommen und unabhängig von einer diätetisch erzielten Gewichtsreduktion den Fettgehalt und die Lipid-Zusammensetzung der Leber günstig beeinflusst. Wichtig scheint es in diesem Zusammenhang zu sein, Trainingsprogramme in den Behandlungsalgorithmus fest zu integrieren, dabei aber auch die optimale Trainingsdosis, die Modalitäten und den Einfluss strukturierter Übungsprogramme zu untersuchen (Johnson et al. 2010). Eigene Untersuchungen an Brustkrebspatientinnen haben in

diesem Zusammenhang gezeigt, dass gerade gut strukturierte Trainingsprogramme dazu beitragen können, die Motivation der Patienten zu gesteigerter körperlicher Aktivität zu erhöhen und eine solche gesteigerte Aktivität auch über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten. Patientinnen, die im Rahmen einer onkologischen Rehabilitation unter physiotherapeutischer Anleitung selbst Einfluss auf ihr Trainingsprogramm nehmen und bevorzugte Sportarten dort einbauen konnten, steigerten gegenüber einer Kontrollgruppe mit Standardbehandlung ihre körperliche Aktivität von eingangs 1,3 Stunden pro Woche (Kontrollgruppe: 1,2 Stunden pro Woche) auf 4,4 Stunden pro Woche nach 4 Monaten (Kontrollgruppe: 1,9 Stunden pro Woche), wobei dieser Effekt auch noch nach 8 Monaten mit 4,5 Stunden pro Woche anhielt (Kontrollgruppe: 1,1 Stunden; Evidenzgrad IIb )(Weiss et al. 2012, Weiss et al. 2013).

Eine inverse Korrelation zwischen dem Ausmaß körperlicher Aktivität und der Prävalenz einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) konnte in einer koreanischen Kohorte gezeigt werden. Eingang in die Analyse fanden Patienten, die sich einer Ultraschalluntersuchung der Leber, einer Bestimmung des viszeralen Fettes mittels Computertomographie und verschiedenen Labortests einschließlich Leberwerten, Blutfetten, Nüchtern-Glucose und Nüchtern-Insulin unterzogen hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit präexistenten Lebererkrankungen. Die Diagnose NAFLD basierte auf dem Ergebnis der Ultraschalluntersuchung, die körperliche Aktivität wurde mit Hilfe eines validierten Fragebogens erfasst, der unter anderem Art, Häufigkeit und Dauer erfragte. Das viszerale Fett wurde computertomographisch auf Höhe des Nabels bestimmt. Von 3718 ausgewerteten Patienten (2108 Männer und 1610 Frauen) im Durchschnittsalter von 51,5 Jahren wiesen 1205 (32,4%) eine NAFLD auf. Nach Anpassung bezüglich potenzieller Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Diabetes oder Softdrink-Konsum zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Gesamtausmaß an körperlicher Aktivität und dem Vorhandensein einer NAFLD: Die Odds Ratio betrug beim Quartil mit der höchsten körperlichen Aktivität im Vergleich zum Quartil mit der niedrigsten Aktivität 0,68. Nach einer weiteren Anpassung bezüglich viszeralem Fett, Insulinresistenz oder beidem

wurde die Korrelation etwas schwächer, blieb aber nach wie vor signifikant. Auch eine Subanalyse bezüglich der körperlichen Aktivität in der Freizeit zeigte diesen Zusammenhang. Insgesamt fand sich somit in dieser Studie unabhängig von viszeralem Fett und Insulinresistenz eine inverse, dosisabhängige Korrelation von körperlicher Aktivität und dem Vorhandensein einer NAFLD (Evidenzgrad IIb) (Kwak et al. 2015).

Zu vergleichbaren Ergebnissen war auch bereits eine frühere Arbeit gekommen. Hier hatten die Autoren bei 191 gesunden Probanden (77 Frauen und 114 Männer, 31 mit NAFLD; Durchschnittsalter 36 Jahre (NAFLD) bzw. 34 Jahre (keine NAFLD), mittlerer BMI 27,4 bzw. 23,7 kg/m<sup>2</sup>) mittels Magnetresonanz Spektroskopie den Leberfettgehalt bestimmt und mittels Fragebögen das Bewegungsverhalten erfasst. Eine Fettleber war dabei als Lipidgehalt der Leber von mehr als 5% definiert. In der Analyse fand sich eine inverse Korrelation zwischen dem Ausmaß körperlicher Aktivität und dem Fettgehalt der Leber: bei Teilnehmern im höchsten Quartil körperlicher Aktivität war der Anteil nicht-alkoholischer Fettlebererkrankungen am niedrigsten (2%, 25%, 11% und 25% für die Quartile 4, 3, 2 und 1), außerdem zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Körperlchen Aktivitätsindex und dem Lipidgehalt der Leber (Evidenzgrad IIb) (Perseghin et al. 2007).

Die erste Studie, die diesem Zusammenhang experimentell nachgegangen war, kam von einer australischen Arbeitsgruppe um Nathan Johnson und Jacob George. Die Autoren hatten hierzu 19 adipöse Erwachsene (15 Männer und 8 Frauen) mit einem Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m<sup>2</sup> und einem inaktiven Lebensstil eingeschlossen. Die Teilnehmer wurden randomisiert auf zwei Gruppen aufgeteilt und erhielten entweder ein aerobes Trainingsprogramm (Interventionsgruppe, n=12) oder eine Schein-Intervention, die aus Dehnübungen bestand (dreimal pro Woche Ganzkörper-Dehnübungen, Kontrollgruppe, n=7). Die Intervention bestand aus einem 4-wöchigen supervidierten Sportprogramm, das dreimal pro Woche stattfand und Ergometertraining steigender Intensität

beinhaltete. Alle Teilnehmer wurden angehalten, ihre Ernährungsgewohnheiten beizubehalten. Mittels Magnet-Resonanz-Tomographie, Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie und Blutuntersuchungen wurde eingangs und am Ende der Studienphase der Lipidgehalt von Leber und Muskeln, das viszerale und Körperfett sowie die freien Fettsäuren im Blut bestimmt, außerdem die Insulinresistenz. Durch das Trainingsprogramm hatten sich das viszerale Fettgewebe um 12% und der Triglyzeridgehalt der Leber um 21% reduziert, auch der Gehalt freier Fettsäuren im Blutplasma war um 14% gesunken. Alle diese Ergebnisse erwiesen sich als statistisch signifikant. Keine Änderungen hatten sich ergeben für Körpergewicht, subkutanes abdominales Fett, Triglyzeridgehalt der Muskelzellen im M. vastus lateralis und die Insulinresistenz. Somit konnten die Autoren erstmals zeigen, dass sich bei Patienten mit NAFLD durch körperliches Training der Lipidgehalt der Leber unabhängig von einer Gewichtsreduktion senken lässt, was die zentrale Rolle sportlicher Aktivität in der Behandlung dieser Erkrankung unterstreicht (Evidenzgrad IIB) (Johnson et al.2009).

Auch eine japanische Arbeitsgruppe konnte positive Effekte eines körperlichen Trainingsprogramms auf die NAFLD unabhängig von einer Gewichtsreduktion aufzeigen. An der Studie konnten Männer mit einem BMI >25 kg/m<sup>2</sup> und einer körperlichen Aktivität von weniger als 30 Minuten pro Tag (über mindestens ein Jahr) teilnehmen. Sie durchliefen entweder ein Trainings- oder ein diätetisches Gewichtsreduktionsprogramm. Die Trainingsgruppe (n=108) absolvierte dabei über einen Zeitraum von 12 Wochen ein professionell geleitetes aerobes Bewegungsprogramm (Laufen/Joggen), das an drei Tagen in der Woche mit jeweils 90 minütiger Dauer stattfand. Die Intensität war dabei so gewählt, dass die Teilnehmer 60-85% der maximalen Herzfrequenz erreichten. Teilnehmer der Diätgruppe (n=104) hielten unter professioneller Betreuung ebenfalls über einen Zeitraum von 12 Wochen eine Restriktion der täglichen Energiezufuhr auf 1680 kcal aufrecht. 42 bzw. 29 Teilnehmer (Trainings- bzw. Diätgruppe) wiesen darüber hinaus einen erhöhten NAFLD-Fibrose Score auf, was den Verdacht auf eine Leberfibrose nahe legt. Am Ende der Studienperiode wurden bei den Teilnehmern neben den anthropometrischen Maßen unter anderem die Körperzusammensetzung (mittels DEXA = dual energy

x-ray absorptiometry), die Insulinresistenz und verschiedene Laborparameter bestimmt. In der Trainingsgruppe waren am Ende der Studienperiode Gewichtsreduktion (-3,1% vs. -8,5%), Verminderung des Hüftumfangs (-4,0% vs. -7,1%) und Verminderung der viszeralen Fetts (-12,2% vs. -22,5%) zwar geringer ausgeprägt als in der Diätgruppe. Allerdings waren die Veränderungen in der Insulinresistenz (-29,7% vs. -26,9%) sowie der Leberwerte GPT und GGT (-20,6% vs. -16,1% und -25,7% vs. 34,0%) vergleichbar. Auch stieg in der Trainingsgruppe der Serumspiegel von Adiponectin signifikant an (+33,4% vs. +15,1%). Bei Personen mit erhöhtem NALD-Fibrose Score senkte das Training zudem den Entzündungsmarker Ferritin (-25,0% vs. +1,1%; Evidenzgrad IIb) (Oh et al. 2013).

Eine weitere Studie untersuchte den Einfluss eines Krafttrainings auf die NAFLD. Hierzu wurden entsprechende Patienten randomisiert auf zwei Gruppen verteilt. In der Interventionsgruppe (n=33) absolvierten sie ein dreimonatiges Trainingsprogramm, das an drei Tagen in der Woche für jeweils 40 Minuten verschiedene Kraftübungen vorsah, die mit 8-12 Wiederholungen in drei Sets pro Übung (z.B. Beinpresse, Rudern im Sitzen, Latissimus dorsi Pulldown) geplant waren. Die Kontrollgruppe (n=31) führte zu Hause acht verschiedene Dehnübungen der großen Muskel-Sehnen-Gruppen durch, wobei jede Übung 20 Sekunden dauerte und viermal wiederholt wurde. Die Übungseinheiten sollten an drei nicht aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche durchgeführt werden. Während der Studie behielten die Patienten ihre Ernährungsgewohnheiten bei. Eingangs und am Ende der Studienperiode wurde der sonographische Grad der Lebersteatose gemessen, außerdem die Körperzusammensetzung mittels DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) und verschiedene Blutwerte. Eingangs betrugen der mittlere BMI 31,0 kg/m<sup>2</sup> und das Durchschnittsalter 46,5 Jahre, wobei sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden. Bei den Teilnehmern der Interventionsgruppe zeigte sich zu Studienende im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikante Abnahme des sonographischen Ausmaßes der Lebersteatose (hepatorenaler Ultraschallindex -0,25 vs. -0,05), die unabhängig von Veränderungen des Körpergewichts war, sowie eine deutlichere Reduktion von Gesamt-, Stamm- und viszeralem Fett in Kombination mit einer gesteigerten fettfreien Körpermasse. Begleitet war dies von signifikant

niedrigeren Ferritinspiegeln (-18,29 ng/ml vs. +8,25 ng/ml). Somit hatte auch hier das körperliche Training sowohl das Ausmaß der Lebersteatose als auch Körperzusammensetzung und Ferritinspiegel günstig beeinflusst (Evidenzgrad IIb) (Zelber-Sagi et al. 2014).

Auch eine britische Arbeitsgruppe konnte die positiven Auswirkungen von Krafttraining auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung nachweisen. Hierzu hatten die Autoren inaktive Erwachsene (weniger als 60 Minuten Aktivität pro Woche) mit sonographisch diagnostizierter NAFLD randomisiert in zwei Gruppen unterteilt. Die Teilnehmer erhielten entweder eine Standardtherapie (n=8) oder ein Trainingsprogramm (n=11). Dieses bestand aus 8 unterschiedlichen Kraftübungen, die die Teilnehmer in einer Dauer von jeweils 45 bis 60 Minuten an 3 Tagen in 8 aufeinanderfolgenden Wochen durchführten. Am Ende der Studienperiode zeigten die Teilnehmer der Interventionsgruppe eine relative Reduktion des Lipidgehalts der Leber um 13%, wobei dieser in der Kontrollgruppe im Wesentlichen unverändert blieb. Auch die Lipidoxidation, der Glucose-Stoffwechsel und die Insulinresistenz (5,9 auf 4,6 vs. 4,7 auf 5,1) hatten sich verbessert. Allerdings hatte das Krafttraining – wie auch bereits in anderen Studien gezeigt – keinen Einfluss auf das Körpermengewicht, das viszerale Fett oder die Gesamtfettmasse des Körpers. Somit konnte auch in dieser Studie Krafttraining die nicht-alkoholische Fettleber unabhängig von Veränderungen des Körpermengewichts verbessern (Evidenzgrad IIb) (Hallsworth et al. 2011).

Passend hierzu konnte eine US-amerikanische Studie den Einfluss körperlichen Trainings auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und den Lipidgehalt der Leber nachweisen. Untersucht wurden 18 adipöse Patienten (5 Männer und 13 Frauen) mit einem mittleren BMI von 38,1 kg/m<sup>2</sup>, die entweder in eine Gruppe mit gesteigerter körperlicher Aktivität (n=12) oder in eine Kontrollgruppe (n=6) randomisiert wurden. Patienten in der Trainingsgruppe begannen ihre Aktivität mit 15-20 Minuten Laufbandtraining und steigerten ihr Pensum während der ersten 4 Wochen auf 5-mal wöchentlich 30-

60 Minuten körperliche Aktivität über einen Zeitraum von insgesamt 16 Wochen, was in etwa der in Leitlinien empfohlenen wöchentlichen Aktivität für Patienten mit NAFLD entspricht. Die Kontrollgruppe erfuhr keine Intervention. Mittels Magnetresonanzspektroskopie und Gabe stabiler Isotopenmarker wurden der intrahepatische Triglyzeridgehalt sowie die hepatischen Sekretionsraten von VLDL und Apolipoprotein B-100 gemessen. In der Trainingsgruppe zeigte sich eine Reduktion des intrahepatischen Triglyzeridgehalts um 10,3%, obwohl sich keine wesentlichen Änderungen des Körpergewichts (103,1 kg vor der Intervention vs. 102,9 kg danach) oder des Körperfettanteils ergaben (38,9% vs. 39,2%). Auch bezüglich der Sekretionsraten von VLDL und Apolipoprotein B-100 zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Somit fanden sich in dieser Studie geringe positive Einflüsse einer gesteigerten körperlichen Aktivität auf den intrahepatischen Triglyzeridgehalt, obwohl sich keine Verbesserungen der hepatischen Lipoprotein-Kinetik zeigten (Evidenzgrad IIb) (Sullivan et al. 2012).

Eine britische Studie ging kürzlich der Frage nach, wie sich körperliches Training bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung auf den Leberfettgehalt und die Insulinresistenz auswirkt. Es beteiligten sich eingangs 69 Patienten, die randomisiert auf zwei Gruppen verteilt wurden. 38 von ihnen erhielten 16 Wochen lang ein supervidiertes Trainingsprogramm, 31 nur eine Beratung, das Ernährungsverhalten wurde in beiden Gruppen beibehalten. Alle Teilnehmer unterzogen sich eingangs und am Ende der Studienperiode einer Magnetresonanz Tomographie bzw. Spektroskopie zur Beurteilung von Veränderungen des Körperfetts bzw. des Triglyzeridgehalts von Leber und Muskulatur. Außerdem wurde die Insulinsensitivität mittel hyperinsulinämischen euglykämischen Clamps bestimmt. 50 Teilnehmer mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index von  $31 \text{ kg/m}^2$  (39 Männer und 11 Frauen; 30 in der Interventions- (23 Männer und 7 Frauen, Durchschnittsalter 50 Jahre) und 20 in der Kontrollgruppe (16 Männer und 4 Frauen, Durchschnittsalter 52 Jahre)) beendeten die Studie. Nach der Trainingsperiode zeigte sich in der Interventionsgruppe eine signifikant größere Reduktion des Fett/Wasser Anteils der Leber (durchschnittliche Veränderung 4,7%), was mit einer Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness Fitness (23,7 ml/kg/min vs. 32,3 ml/kg/min unter Training, 23,2

ml/kg/min vs. 23,1 ml/kg/min in der Kontrollgruppe) korrelierte. Auch besserte sich die periphere Insulinsensitivität signifikant, wogegen sich keine Veränderungen in der hepatischen Glucoseproduktion zeigte (Evidenzgrad IIb) (Cuthbertson et al. 2016, siehe auch Tabelle 3).

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Evidenz</b>	<b>Intervention</b>	<b>Ergebnis</b>
Kwak et al.	2015	IIb	Keine, Kohortenstudie (n=3718; 2108 Männer und 1610 Frauen, Durchschnittsalter 51,5 Jahre, 1205 mit NAFLD; BMI 22,7 kg/m <sup>2</sup> ohne bzw. 25,8 kg/m <sup>2</sup> mit NAFLD)	Inverse Korrelation zwischen Aktivitätsniveau und NAFLD unabhängig von viszeralem Fett und Insulinresistenz (Odds Ratio 0,68 Quartil höchste vs. Quartil niedrigste Aktivität)
Perseghin et al.	2007	IIb	Keine, Kohortenstudie (n=191; 114 Männer und 77 Frauen, 160 ohne und 31 mit NAFLD, Durchschnittsalter 34 bzw. 36 (NAFLD) Jahre; BMI 23,7 kg/m <sup>2</sup> bzw. 27,4 kg/m <sup>2</sup> )	Inverse Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und Fettgehalt der Leber (Anteil NAFLD 2%, 25%, 11% und 25% Quartile 4, 3, 2 und 1 der Aktivität)
Johnson et al.	2009	IIb	Ergometertraining (30-45 Min. 3x/Woche über 4 Wochen; n=12) vs. Scheinintervention (Dehnübungen; n=7), keine Änderung der Ernährung	Körperliche Aktivität senkt bei NAFLD Lipidgehalt der Leber (-21%), viszerales Fett (-12%) und Blutlipide (freie Fettsäuren -14%) unabhängig von einer Gewichtsreduktion
Oh et al.	2013	IIb	Aerobes Training (Laufen/Joggen 90 Min. an 3 d/ Woche über 12 Wochen; n=108) vs. Gewichtsreduktion (reduzierte Energieaufnahme 1680 kcal/d über 12 Wochen; n=104); nur Männer	Geringere Gewichtsreduktion in der Trainingsgruppe (-3,1% vs. -8,5%), Verbesserung von Insulinresistenz (-29,7% vs. -26,9%) und Leberwerten aber vergleichbar, Ferritinsenkung durch Training (-25,0% vs. +1,1%)
Zelber-Sagi et al.	2014	IIb	Krafttraining (40 Min. an 3 d/ Woche über 3 Monate; n=33; 16 Männer, 17 Frauen, Durchschnittsalter 46,3 Jahre, BMI 30,8 kg/m <sup>2</sup> ) vs. Dehnübungen (n=31; 18 Männer, 13 Frauen, Durchschnittsalter 46,6 Jahre, BMI 31,3 kg/m <sup>2</sup> ), keine Änderung der Ernährungsgewohnheiten; mittlerer BMI anfangs 31,0 kg/m <sup>2</sup> , Durchschnittsalter 46,5 Jahre in der Gesamtkohorte	Signifikante Abnahme der Leber steatose (sonographisch) unabhängig vom Körpergewicht, Steigerung der fettfreien Körpermasse, Reduktion des Ferritins (-18,29 ng/ml v. +8,25 ng/ml) in der Trainingsgruppe

Hallsworth et al.	2015	IIb	Krafttraining (45-60 Min. an 3 d/Woche über 8 Wochen; n=11) vs. Standardtherapie (n=8) bei körperlich inaktiven Individuen	In der Trainingsgruppe Reduktion des Lipidgehalts der Leber um 13%, Verbesserung von Lipidoxidation, Glucose-Stoffwechsel und Insulinresistenz (5,9 auf 4,6 vs. 4,7 auf 5,1) ohne Einfluss auf das Körpergewicht
Sullivan et al.	2012	IIb	Laufbandtraining (30-60 Min. 5x/Woche über 16 Wochen nach 4 Wochen Eingewöhnung mit Steigerung, n=12) vs. keine Intervention (n=6) bei Adiposen (mittlerer BMI 38,1 kg/m <sup>2</sup> )	Reduktion des hepatischen Triglycerid-Gehalts (10,3%) ohne wesentliche Änderung des Körpergewichts (103,1 kg vor vs. 102,9 kg nach Intervention), keine Verbesserung der hepatischen Lipoprotein-Kinetik
Cuthbertson et al.	2016	IIb	Supervidiertes Trainingsprogramm (Beginn mit 30 Min. 3x/Woche 30% Herzfrequenzreserve, Steigerung auf 45 Min. 5x/Woche 60%) über 16 Wochen (n=38) vs. Beratung (n=31) bei adipösen Patienten mit NAFLD	Reduktion des intrahepatischen Fettgehalts (-9,3%), Verbesserung von kardiorespiratorischer Fitness (23,7 ml/kg/min vs. 32,3 ml/kg/min unter Training, 23,2 ml/kg/min vs. 23,1 ml/kg/min in der Kontrollgruppe) und peripherer Insulinsensitivität in der Trainingsgruppe

**Tabelle 3: Einfluss körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung unabhängig**

**vom Körpergewicht**

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen der Studien ableiten, dass vermutlich eine inverse Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und der Inzidenz einer Fettlebererkrankung bzw. des Fettgehalts der Leber besteht (Evidenzgrad IIb). Eine bewusst gesteigerte körperliche Aktivität konnte in unterschiedlichen Trainingsprogrammen, die sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining einsetzen und sich über einen Zeitraum von 4 bis 16 Wochen mit jeweils 3 Trainingseinheiten pro Woche erstreckten, unabhängig vom Körpergewicht den Fettgehalt der Leber um bis zu 21% und das viszerale Fett um bis zu 12% reduzieren (Evidenzgrad IIb). Begleitend ließ sich auch eine Verbesserung der Insulinresistenz und eine Abnahme der Inflammation beobachten (Evidenzgrad IIb). Dabei stellt sich letztlich die Frage, ob das stabile Körpergewicht tatsächlich auf einem unveränderten Gewicht beruht, oder ob es nicht vielmehr zu einer veränderten Körperzusammensetzung mit geringerem Fett- und

höherem Muskelanteil im Vergleich zu den Ausgangswerten gekommen ist. Die Studienergebnisse sprechen teils für diese Annahme.

#### **4.4.2. Körperliche Aktivität in Kombination mit diätetischer Gewichtsreduktion**

Nachdem sich offensichtlich bereits durch eine alleinige Steigerung der körperlichen Aktivität aber auch durch eine alleinige diätetische Gewichtsreduktion deutliche positive Effekte im Hinblick auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung erzielen lassen, stellt sich die Frage, welchen zusätzlichen Benefit eine Kombination beider Maßnahmen mit sich bringt. Um dies zu beantworten, erhielten 72 adipöse Männer mit NAFLD ein dreimonatiges Programm mit alleiniger diätetischer Gewichtsreduktion (1680 kcal pro Tag; n=20) oder mit einer Kombination aus Diät und körperlichem Training (dreimal pro Woche jeweils 90 Minuten Ausdauertraining; n=52). Zum Studienende zeigten sich unter Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie deutlichere Auswirkungen auf den Grad der Lebersteatose (-82,6% vs. -60,0%) und das Körpermengewicht (-13,3% vs. -8,9%). Dies war begleitet von einer Verbesserung von Markern der Inflammation (Ferritin -16,1% vs. -2,1%), der Lipid-Peroxidation (-31,8% vs. +4,8%) sowie der Spiegel von Adiponectin (+27,4% vs. +2,6%) und Leptin (-74,4% vs. -30,2%). Auch die Insulinresistenz besserte sich unter dem Kombinationsregime deutlicher (-63,6% vs. -40,0%). Somit hatte sich die Kombination von gesteigerter körperlicher Aktivität und diätetischer Gewichtsreduktion nicht nur additiv auf die Parameter der NAFLD ausgewirkt sondern den Benefit potenziert (Evidenzgrad IIb) (Oh et al. 2014a).

Eine Australische Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Kombination von Kalorienrestriktion und gesteigerter körperlicher Aktivität sich bei Patienten mit Lebersteatose positiv auf die Leberwerte aber auch auf die Lebensqualität auswirken. Hierzu untersuchten die Autoren 35 Patienten, 21 davon mit einer zusätzlichen chronischen Hepatitis C, die sich einem 15-monatigen Lifestyleprogramm unterzogen. Die ersten 3 Monate dienten der Gewichtsreduktion, in den darauffolgenden 12 Monaten

galt es, das Gewicht zu halten. Neben einer kalorienreduzierten Ernährung sah der Plan eine körperliche Aktivität von 150 Minuten pro Woche in Form eines aeroben Trainings vor. Neben den üblichen Laborbestimmungen füllten die Patienten Fragebögen zur Lebensqualität aus und konnten sich einer Leberbiopsie unterziehen. Am Ende der Studienperiode hatten 21 Patienten (68%) ihren erzielten Gewichtsverlust halten können, der im Schnitt 9,4% des Körpergewichts betrug. Mit dem Ausmaß des Gewichtsverlusts korrelierten die Spiegel der ALT (GPT), die in der Gruppe mit erhaltenem Gewichtsverlust signifikant niedriger waren (Reduktion ALT um 17% bei Hepatitis C bzw. 26% ohne Hepatitis C). Eine ähnliche Korrelation fand sich auch bezüglich Nüchtern-Insulinspiegeln und der Lebensqualität. Die Analyse zeigte zudem, dass Patienten mit stabiler Gewichtsreduktion im Vergleich zu Patienten mit erneuter Gewichtszunahme das empfohlene Maß an körperlicher Aktivität einhielten und eingangs höhere Nüchtern-Insulinspiegel aufwiesen (Evidenzgrad IV) (Hickman et al. 2004).

Auch Diabetiker mit einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung profitieren von einer Kombination aus Kalorienrestriktion und gesteigerter körperlicher Aktivität, wie eine US-amerikanische Multicenterstudie zeigen konnte. Die Autoren randomisierten hierzu übergewichtige oder adipöse Patienten mit Typ 2 Diabetes auf zwei unterschiedliche Arme. Teilnehmer der Interventionsgruppe erhielten eine intensive Lebensstilintervention, die über einen Zeitraum von 12 Monaten einen Gewichtsverlust von mindestens 7% des Ausgangsgewichts zum Ziel hatte. Hierzu diente zum einen eine körpergewichtsabhängige Kalorienrestriktion auf zwischen 1200 bis 1800 kcal pro Tag, zum anderen eine Steigerung der körperlichen Aktivität auf mindestens 175 Minuten pro Woche mit mäßiger Intensität. Während der ersten 6 Monate trafen sich die Teilnehmer zu wöchentlichen Schulungen, in den zweiten 6 Monaten monatlich. Teilnehmer der Kontrollgruppe besuchten lediglich drei Gruppenschulungen innerhalb eines Jahres, in denen sie generelle Informationen über Ernährung und körperliche Aktivität erhielten. Mittels MRT wurde zu Beginn und am Ende der Studie der Leberfettgehalt der Teilnehmer gemessen. In die Analyse gingen 96 Teilnehmer ein, davon 46 in der Interventions- und 50 in der Kontrollgruppe. Das Durchschnittsalter lag bei 61,6 Jahren, der mittlere

BMI bei 34,9 kg/m<sup>2</sup>. Nach 12 Monaten zeigten sich bei den Teilnehmern der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe ein signifikant höherer Gewichtsverlust (-8,5% vs. -0,05%) sowie eine signifikant höhere prozentuale Reduktion des Leberfettgehalts (-50,8% vs. -20,8%; Evidenzgrad Ib) (Lazo et al. 2010).

Eine Arbeitsgruppe um Kittichai Promrat konnte zeigen, dass sich diese Ergebnisse auch histologisch fassen lassen. In einem randomisierten kontrollierten Ansatz untersuchten sie den Einfluss einer intensiven Lebensstilintervention auf Parameter der nicht-alkoholischen Steatohepatitis, wobei der primäre Studienendpunkt im Ausmaß der histologischen Veränderungen bestand. Teilnehmen konnten Patienten mit erhöhten Leberwerten, einem BMI zwischen 25 und 40 kg/m<sup>2</sup> und einer histologisch nachgewiesenen nicht-alkoholischen Steatohepatitis (n=31, Durchschnittsalter 48 Jahre, mittlerer BMI 34 kg/m<sup>2</sup>, 22 Männer und 9 Frauen). Sie wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 auf eine Interventions- und eine Kontrollgruppe verteilt. Die Intervention bestand dabei in wöchentlichen (in den ersten 6 Monaten) bzw. zweiwöchentlichen (in den zweiten 6 Monaten) Gruppensitzungen, außerdem erfolgte eine Kalorienrestriktion in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Bezuglich der körperlichen Aktivität erhielten die Teilnehmer Schrittmesser und wurden zu mindestens 10.000 Schritten pro Tag angehalten. Ferner sollten sie ihre körperliche Aktivität schrittweise auf 200 Minuten pro Woche mit mäßiger Intensität steigern. Ziel war eine Gewichtsreduktion von 7-10% des Ausgangsgewichts. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe erhielten eine Basisschulung alle 12 Wochen. Nach 48 Wochen erfolgte noch einmal eine Leberbiopsie. Am Ende der Studienperiode hatten die Teilnehmer der Interventionsgruppe (n=21) ihr Körpergewicht um durchschnittlich 9,3% reduziert (Kontrollgruppe: -0,2%). Auch die histologische Aktivität der Steatohepatitis war auf einer Skala von 0 bis 8 in der Interventionsgruppe signifikant stärker gesunken (von 4,4 auf 2,0 vs. von 4,9 auf 3,5). Dabei korrelierte die Gewichtsreduktion signifikant mit einer Senkung des Aktivitäts-Scores (Evidenzgrad Ib) (Promrat et al. 2010).

Auch wenn der Leberschaden bereits weit fortgeschritten ist, scheinen die Patienten dennoch von einer Lebensstilmodifikation mit dem Ziel von Gewichtsreduktion und Steigerung der körperlichen Aktivität zu profitieren, wie eine spanische Studie zeigen konnte. Teilnehmer waren 50 adipöse Patienten (31 Männer und 19 Frauen) im Durchschnittsalter von 56 Jahren, mit einem mittleren BMI von  $33,3 \text{ kg/m}^2$  die an einer Leberzirrhose mit portaler Hypertension litten, darunter 13 mit einer NASH Zirrhose. Diese unterzogen sich einer 16-wöchigen Intervention mit hypokalorischer Ernährung (normaler Eiweißgehalt) und mindestens 60 Minuten körperlicher Aktivität pro Woche unter Anleitung. Am Ende der Intervention hatte das Körpergewicht um durchschnittlich um 5,0 kg abgenommen, einer medianen Gewichtsreduktion von 5,2% des Ausgangsgewichts entsprechend. Dies war begleitet von einer signifikanten Abnahme des Hüftumfangs, des Körperfettgehaltes sowie des Pfortaderdrucks von durchschnittlich 13,9 mmHg auf 12,3 mmHg, was eine Senkung um durchschnittlich 10,7% bedeutete. Der Gewichtsverlust hielt auch nach 6 Monaten noch an (Evidenzgrad IIb) (Berzigotti et al. 2014; siehe auch Tabelle 4).

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Evidenz</b>	<b>Intervention</b>	<b>Ergebnis</b>
Oh et al.	2014	IIb	Alleinige diätetische Gewichtsreduktion (1680 kcal/d, n=20, Durchschnittsalter 53,2 Jahre, mittlerer BMI $28,5 \text{ kg/m}^2$ ) vs. Kombination aus Diät (1680 kcal/d) und Ausdauertraining (90 Min. 3x/Woche; n=52; Durchschnittsalter 49,1 Jahre, mittlerer BMI $29,2 \text{ kg/m}^2$ ) über 3 Monate bei adipösen Männern mit NAFLD	Deutlicher Effekt auf Körpergewicht (-13,3% vs. -8,9%), Lebersteatose (-82,6% vs. -60,0%), Verbesserung der Inflammation (Ferritin -16,1% vs. -2,1%) und Insulinresistenz (-63,6% vs. -40,0%) unter Diät und Aktivität

Hickman et al.	2004	IV	Diätetische Gewichtsreduktion und aerobes Training (n=35, davon 21 mit chronischer Hepatitis C) mit dem Ziel, in den ersten 3 Monaten Gewicht zu reduzieren (nur Kalorienrestriktion) und dies über ein Jahr zu halten (aerobes Training 150 Min./Woche)	Mittlerer Gewichtsverlust von 9,4% des Körpergewichts, deutlichere Verbesserung von Leberwerten (Reduktion ALT um 17% bei Hepatitis C bzw. 26% ohne Hepatitis C), Nüchtern-Insulin-Spiegeln und Lebensqualität bei stabilem Gewicht
Lazo et al.	2010	Ib	Kalorienrestriktion (1200-1800 kcal/d) und Steigerung der körperlichen Aktivität (175 Min./Woche mit mäßiger Intensität, n=46)) bei übergewichtigen bzw. adipösen Typ 2 Diabetiker mit NAFLD vs. Gruppenschulung (n=50)	Signifikant höherer Gewichtsverlust (-8,5% vs. -0,05%) und signifikant höhere prozentuale Reduktion des Leberfettgehalts im MRT (-50,8% vs. -20,8%) in der Interventionsgruppe
Promrat et al.	2010	Ib	31 Teilnehmer, Durchschnittsalter 48 Jahre, mittlerer BMI 34 kg/m <sup>2</sup> , 22 Männer und 9 Frauen. Kalorienrestriktion (1000-1500 kcal/d) und Steigerung der körperlichen Aktivität (200 Min./Woche mit mäßiger Intensität + 10.000 Schritte/d, n=21) vs. Basis-schulungen (n=10) bei Patienten mit histologisch gesicherter Steatohepatitis	Signifikante Gewichtsreduktion (-9,3% vs. -0,2%) und histologische Besserung der Steatohepatitis in der Interventionsgruppe (NASH Aktivitätsscore 4,4 auf 2,0 vs. 4,9 auf 3,5)
Berzigotti et al.	2014	IIb	Hypokalorische Ernährung (normaler Eiweißgehalt) und Steigerung der körperlichen Aktivität (60 Min./Woche) bei adipösen Patienten mit Leberzirrhose (n=50; 31 Männer und 19 Frauen, Durchschnittsalter 56 Jahre)	Mediane Gewichtsreduktion von 5,2% des Ausgangsgewichts, signifikante Abnahme von Hüftumfang, Körperfettgehalt und Pfortaderdruck (-10,7%)

**Tabelle 4: Einfluss gesteigerter körperlicher Aktivität in Kombination mit Gewichtsreduktion auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung**

Somit zeigt die Kombination aus Kalorienrestriktion und Steigerung der körperlichen Aktivität gegenüber einer alleinigen Kalorienrestriktion deutlichere Effekte im Hinblick auf Körpergewicht und Leberfettgehalt (Evidenzgrad IIb). Bei Patienten mit histologisch gesicherter nicht-alkoholischer Steatohepatitis ließ sich unter einer Kombination aus körperlichem Training, einer gesteigerten Bewegung im Alltag sowie einer kalorienreduzierten Diät auch eine deutliche Verbesserung in den histologischen Veränderungen beobachten (Evidenzgrad Ib). Auch Patienten, die bereits an einer Leberzirrhose leiden, scheinen von einer gesteigerten körperlichen Aktivität zu profitieren (Evidenzgrad IIb).

#### **4.4.3. Einfluss körperlicher Aktivität auf Lipid-Zusammensetzung und Leber-Fettgehalt**

Eine Arbeitsgruppe um Jacob Haus von der Cleveland Clinic in Cleveland, Ohio (USA), untersuchte bei einer Gruppe von 17 adipösen Probanden mit einem durchschnittlichen BMI von  $34,3 \text{ kg/m}^2$ , bei denen eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung mittels Magnetresonanz-Spektroskopie gesichert war (Triglycerid-Gehalt der Leber >5%), den Einfluss eines Kurzzeit-Trainingsprogramms auf verschiedene metabolische Faktoren. Die Teilnehmer waren eingangs körperlich inaktiv (weniger als 20 Minuten körperliche Aktivität zweimal pro Woche), behielten während der Studie ihre Ernährungsgewohnheiten bei und nahmen über 7 aufeinanderfolgende Tage hinweg an einem aeroben Trainingsprogramm teil, das aus einem 50- bis 60-minütigen Laufbandtraining mit einer Intensität von 80-85% der maximalen Herzfrequenz bestand; währenddessen wurde die maximale Sauerstoff-Aufnahme der Teilnehmer bestimmt. Vor und nach der Intervention wurde neben dem Lipidgehalt und der Lipid-Zusammensetzung der Leber die Insulinresistenz mit einem oralen Glucosetoleranztest gemessen, außerdem wurden mononukleäre Zellen isoliert und in diesen die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies bestimmt. Im Blutplasma wurden ferner Glucose, Insulin und Adiponectin gemessen. Das körperliche Training führte unter anderem zu einer Zunahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren in der Leber sowie zu einer Steigerung von Insulinsensitivität, Adiponectin-

Spiegel (+26%) und maximaler Sauerstoff-Aufnahme (24,3 vs. 25,8 ml/kg/min). Das Körpergewicht blieb dabei konstant. Somit konnte auch bereits ein kurzzeitiges Trainingsprogramm die Lipid-Zusammensetzung der Leber günstig beeinflussen, möglicherweise unter Vermittlung von Adiponectin (Evidenzgrad IV) (Haus et al. 2013).

Eine US-amerikanische Arbeitsgruppe ging der Frage nach, ob sich durch körperliches Training der Fettgehalt der Leber reduzieren lässt, und ob dies mit einer Veränderung in der Körperzusammensetzung einhergeht. Hierzu randomisierten sie nicht Insulin-abhängige Diabetiker, die nicht an einer koronaren Herzerkrankung leiden durften, auf zwei Gruppen, und zwar auf eine Gruppe mit einem 6-monatigen Trainingsprogramm und auf eine Kontrollgruppe. Das Training bestand dabei aus einem Ausdauertraining mäßiger Intensität, das an drei Tagen pro Woche für 45 Minuten stattfand, sowie Kraftübungen. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe wurden nur über den Nutzen körperlicher Aktivität informiert. Neben verschiedenen Laborparametern wurden unter anderem der Körperfettgehalt mittels DEXA, der Anteil viszeralen Fetts mittels MRT und der Leberfettgehalt mittels MR Spektroskopie gemessen. 45 Patienten (28 Männer und 17 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren und einem mittleren BMI von  $31,4 \text{ kg/m}^2$  gingen in die Analyse ein. Nach 6 Monaten hatten sich in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe Hüftumfang (-1,7 cm vs. +0,3 cm), Körperfett (-1,3% vs. +0,4%) und subkutanes abdominelles Fett (-12 cm $^2$  vs. +5 cm $^2$ ) signifikant verbessert. Keine signifikanten Unterschiede konnten die Autoren bezüglich BMI sowie viszeralem Fett, fettfreier Körpermasse und Blutfetten beobachten. Allerdings war die Intervention mit einer Reduktion des Leber-Fettgehalts um 2,5% assoziiert. Somit senkte das Trainingsprogramm den Leber-Fettgehalt signifikant und unabhängig von Veränderungen in der Körperzusammensetzung oder Blutfetten (Evidenzgrad IIb) (Bonekamp et al. 2008).

Eine kanadische Studie konnte dagegen keinen Einfluss eines Ausdauertrainingsprogramms auf den Lipidgehalt der Leber nachweisen. An dieser Studie nahmen 20 adipöse (9 Männer und 11 Frauen) und 21 schlanke Personen (9 Männer und 12 Frauen) im Alter um 40 Jahre teil, die sich einem 12-wöchigen Trainingsprogramm unterzogen. Dieses begann mit zwei Einheiten zu je 15 Minuten (Frauen) oder 30 Minuten Ergometertraining pro Woche und wurde im Verlauf auf 3 Trainingseinheiten pro Woche gesteigert. Die Ergebnisse waren recht inhomogen: das Training führte zu keinen Veränderungen bezüglich Leberfettgehalt, Körperfett, Körpergewicht sowie des Leberwertes ALT, jedoch zu einer Verringerung des Hüftumfangs (-4 cm) und des Leberwertes GGT (-2 U/l) bei Männern (Evidenzgrad IV) (Devries et al. 2008). Allerdings wurde im Gegensatz zur vorherigen Studie, die mit Magnetresonanz-Tomographie arbeitete, in dieser Arbeit der Leberfettgehalt mittels CT bestimmt und hierbei auch nur als generelle Abschwächung der Strahlung in Hounsfield-Einheiten gemessen. Generell gilt die MRT jedoch als die genauere Methode, und bei der Messung des Leberfettgehalts mittels CT sollte ein Dichteveergleich zwischen Leber und Milz erfolgen (Roeb et al. 2015). Dies könnte die unterschiedlichen Ergebnisse beider Arbeiten erklären (siehe auch Tabelle 5).

#### **4.4.4. Auswirkung auf andere Parameter**

Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, stellt die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Eine Arbeitsgruppe um Christopher Pugh von der Universität Liverpool untersuchte daher den Einfluss von körperlichem Training auf verschiedene Gefäßparameter bei Patienten mit NAFLD. Als Surrogatparameter für das kardiovaskuläre Risiko nahmen die Autoren die endotheliale Funktion und postulierten, dass die Stickstoffmonoxid (NO) vermittelte mikrovaskuläre Funktion der Haut bei adipösen Patienten mit NAFLD im Vergleich zu adipösen Kontrollpersonen ohne NAFLD gestört ist und sich durch körperliches Training verbessern lässt. Hierzu schlossen sie 13 NAFLD-Patienten (7 Männer und 6 Frauen, Durchschnittsalter 50 Jahre, mittlerer BMI 31 kg/m<sup>2</sup>) und 7 Kontrollen (3 Männer und 4 Frauen, Durchschnittsalter 48 Jahre,

mittlerer BMI 30 kg/m<sup>2</sup>) in ihre Studie ein. Die NAFLD-Patienten wurden randomisiert auf eine Trainingsgruppe und eine Gruppe mit konventionellem Ansatz verteilt. Die Trainingsphase erstreckte sich über 16 Wochen und beinhaltete dreimal pro Woche ein moderates aerobes Training von jeweils 30 Minuten Dauer, der konventionelle Ansatz bestand aus einer Beratung zur Lebensstilmodifikation. Die mikrovaskuläre Funktion der Hautgefäße wurde mittels Laser-Doppler-Flussmessung in Kombination mit intradermaler Mikrodialyse von N-Monomethyl-L-Arginin bestimmt. Der Beitrag von NO zum kutanen Blutfluss war bei Patienten mit NAFLD und Kontrollen vergleichbar. Unter Training nahm die kardiorespiratorische Fitness im Vergleich zum konventionellen Ansatz zu. Der Beitrag von NO zum kutanen Blutfluss als Antwort auf eine Erwärmung auf 42°C stieg jedoch in der Trainingsgruppe gegenüber dem konventionellen Ansatz an, was auf eine verbesserte mikrovaskuläre NO-vermittelte Funktion hindeutet und für eine wichtige Rolle körperlicher Aktivität in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit NAFLD spricht. In einem anderen Ansatz bestimmte die Arbeitsgruppe die endotheliale Funktion der Arteria brachialis, deren Störung als früher Marker einer Arteriosklerose gilt. Hier gingen ebenfalls Patienten mit NAFLD (n=21) und adipöse Kontrollen (n=20) in die Analyse ein, und auch hier unterzogen sich die NAFLD Patienten entweder einem 16-wöchigen Trainingsprogramm (n=13; 7 Männer und 6 Frauen, Durchschnittsalter 50 Jahre, mittlerer BMI 30 kg/m<sup>2</sup>) oder einem herkömmlichen Ansatz (n=8; 4 Männer und 4 Frauen, Durchschnittsalter 47 Jahre mittlerer BMI 30 kg/m<sup>2</sup>). Patienten mit NAFLD wiesen gegenüber den Kontrollen einen höheren Lipidgehalt der Leber (11,6%) und einen höheren Anteil von viszeralem Fett (1,6 L) auf und zeigten eine gestörte flussvermittelte Dilatation der A. brachialis. Dabei erwies sich die flussvermittelte Dilatation als invers korreliert mit dem Gehalt an viszeralem Fett. Im Gegensatz zum konventionellen Ansatz konnte das körperliche Training sowohl die maximale Sauerstoffaufnahme (9,1 ml/kg/min) als auch die flussvermittelte Gefäßdilatation (3,6%) signifikant verbessern. In beiden Arbeiten zeigt sich also, dass sich bei Patienten mit NAFLD die Gefäßfunktion durch körperliches Training günstig beeinflussen lässt, was für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei diesen Patienten von Bedeutung sein könnte (Evidenzgrad IIb für beide Studien) (Pugh et al. 2013, Pugh et al. 2014).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine britisch-polnischen Arbeitsgruppe, die bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung den Einfluss eines kurzeitigen Trainingsprogramms auf die autonome Dysfunktion, also eine Störung der Kreislaufregulation, untersuchte, die häufig bei Patienten mit NAFLD besteht und das Risiko für einen plötzlichen Herztod erhöht. An der Studie beteiligten sich 17 Patienten im Durchschnittsalter von 55 Jahren und einem mittleren Body-Mass-Index von  $33 \text{ kg/m}^2$ . Bei allen bestand eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung mit einem durchschnittlichen Leberfettgehalt von 17%. Die Teilnehmer wurden randomisiert auf zwei Gruppen verteilt und erhielten entweder ein 8-wöchiges Krafttrainingsprogramm ( $n=9$ ; 7 Männer und 2 Frauen) oder eine Standardbehandlung ( $n=8$ ; 5 Männer und 3 Frauen). Das Krafttraining fand an drei Tagen in der Woche statt und beinhaltete acht unterschiedliche Übungen. Jede Trainingseinheit dauerte zwischen 45 und 60 Minuten und bestand aus einer 10-minütigen Aufwärmphase auf dem Fahrradergometer, gefolgt von den Kraftübungen und anschließend einer nochmaligen Ergometerphase. Vor und nach den Übungen wurden verschiedene Herz-Kreislaufparameter wie die Herzfrequenz- und die Blutdruckvariabilität bestimmt. Das Krafttraining führte zu einer Reduktion der Herzfrequenz um 14% und des systolischen Blutdrucks um 7% während einer submaximalen Belastung. Die sympatho-vagale Balance der Herzfrequenz, ausgedrückt als Verhältnis aus niedrigster und höchster Herzfrequenz des mittleren Herzfrequenz-Intervalls, sank um 37%. Ähnlich verhielt es sich mit der sympatho-vagalen Balance von systolischem und diastolischem Blutdruck, die sich um 19% bzw. 29% reduzierten. In den kardiovaskulären Ruheparametern kam es zu keinem Unterschied zwischen beiden Gruppen. Somit konnte das Krafttraining die autonome Regulation von Patienten mit NFLD verbessern. Außerdem führte es zu einer Reduktion des Leberfettgehalts um 13% (Evidenzgrad IIb) (Jakovljevic et al. 2013).

Einen möglichen Mechanismus hinter dem Effekt gesteigerter körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung konnte eine Arbeitsgruppe um Steven K. Malin und John P. Kirwan zeigen. Hierzu untersuchten sie in einer bereits unter dem Punkt 3.3. zitierten Studie bei 13 Patienten

(6 Männer und 7 Frauen; Durchschnittsalter 50,5 Jahre, mittlerer BMI 33,3 kg/m<sup>2</sup>) mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung den Einfluss eines Kurzzeit-Trainingsprogramms auf die Plasmaspiegel von Fetuin A. Fetuin A wird in der Leber synthetisiert und durch eine Gewichtsreduktion gesenkt, es könnte mit der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung und dem Typ 2 Diabetes assoziiert sein. Die Autoren unterzogen die Studienteilnehmer einem 7-tägigen supervidierten Training zu 60 Minuten täglich (Laufband oder Fahrradergometer), wobei diese ihre bisherigen Ernährungsgewohnheiten beibehielten. Die Insulinresistenz wurde mittels eines oralen Glucose-Toleranztests bestimmt, der Leberfettgehalt mittels Magnetresonanz Tomographie. Parallel erfolgten Zellkulturstudien zum direkten Einfluss von Fetuin A auf Skelettmuskelzellen. Das 7-tägige Trainingsprogramm konnte die Insulinresistenz um 29% reduzieren, und die Plasmaspiegel von Fetuin A sanken um durchschnittlich 11% (4,2 vs. 3,6 nM), was wiederum mit der Insulinresistenz korrelierte. Auf das Körperfge wicht oder den Leberfettgehalt hatte das Kurzzeit-Training keinen Einfluss. In der Zellkultur konnten die Autoren zeigen, dass Fetuin A die zelluläre Glucoseaufnahme senkt, indem es die Phosphorylierung der Signalproteine Akt und AS160 und die folgende GLUT-4 (Glucosetransporter-4) Translokation herunter reguliert. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Fetuin A eine Rolle in der Insulinresistenz des Skelettmuskels spielt und zumindest ein Teil der durch Steigerung der körperlichen Aktivität verbesserten Glucosetoleranz bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung durch eine Senkung von Fetuin-A bedingt sein könnte (Evidenzgrad IV) (Malin et al. 2013; siehe auch Tabelle 5).

Autor	Jahr	Evidenz	Intervention	Ergebnis
Haus et al.	2013	IV	Aerobes Trainingsprogramm (50-60 Min. Laufband, 80-85% max. Herzfrequenz, 7 Tage) bei eingangs körperlich inaktiven adipösen Patienten (n=17) mit nicht-alkoholischer Fettleber-erkrankung	Zunahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren in der Leber, Steigerung von Insulinsensitivität, Adiponectin-Spiegel (+26%) und maximaler Sauerstoffaufnahme (24,3 vs. 25,8 ml/kg/min)

Bonekamp et al.	2008	IIb	Ausdauertraining (45 Min. 3x/Woche) und Kraftübungen vs. Informationsveranstaltung bei nicht insulinabhängigen Diabetikern (n=45, 28 Männer und 17 Frauen; Durchschnittsalter 58 Jahre, mittlerer BMI 31,4 kg/m <sup>2</sup> )	Signifikante Verbesserung von Hüftumfang (-1,7 cm vs. +0,3 cm), Körperfett (-1,3% vs. + 0,4%), subkutanem abdominallem Fett (-12 cm <sup>2</sup> vs. +5 cm <sup>2</sup> ) und Leberfettgehalt (-2,5%) unter Intervention, keine Änderung von viszeralem Fett, fettfreier Körpermasse und Blutfetten
Devries et al.	2008	IV	Ausdauertraining (12 Wochen, Beginn mit 2x 15 (w) bzw. 2x 30 Min. (m) pro Woche und Steigerung auf 3x 60 Min./Woche mit 65% (w) bzw. 70% (m) VO <sub>2</sub> max) bei adipösen (n=20; 9 Männer und 11 Frauen) und schlanken Personen (n=21; 9 Männer und 12 Frauen)	Kein Einfluss auf Leberfettgehalt, Körperfett und Körpergewicht aber Verringerung des Hüftumfangs (-4 cm) sowie der GGT bei Männern (-2 U/l)
Pugh et al.	2013	IIb	Aerobes Training mäßiger Intensität (30 Min. 3x/Woche über 16 Wochen) vs. Lebensstilberatung bei adipösen Patienten mit NAFLD (n=13; 7 Männer und 6 Frauen, Durchschnittsalter 50 Jahre, mittlerer BMI 31 kg/m <sup>2</sup> ), außerdem Kontrollgruppe mit adipösen Personen ohne NAFLD (n=7; 3 Männer und 4 Frauen, Durchschnittsalter 48 Jahre, mittlerer BMI 30 kg/m <sup>2</sup> )	Verbesserung von kardiovaskulärer Fitness (10,1 ml/kg/min vs. -0,9 ml/kg/min) und mikrovaskulärer Funktion in der Trainingsgruppe
Pugh et al.	2014	IIb	Trainingsprogramm (n=13; 7 Männer und 6 Frauen, Durchschnittsalter 50 Jahre, mittlerer BMI 30 kg/m <sup>2</sup> ) vs. herkömmlicher Ansatz (n=8; 4 Männer und 4 Frauen, Durchschnittsalter 47 Jahre mittlerer BMI 30 kg/m <sup>2</sup> ) bei NAFLD Patienten, adipöse Kontrollgruppe ohne NAFLD (n=20; 8 Männer und 12 Frauen, Durchschnittsalter 47 Jahre, mittlerer BMI 30 kg/m <sup>2</sup> ). Trainingsbeginn mit 30 Min. 3x/Woche bei 30% max. Herzfrequenz und Steigerung auf 45 Min. 5x/Woche mit 60% max. HF	Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme (+9,1 ml/kg/min) und der flussvermittelten Gefäßdilatation (3,6%) in der Trainingsgruppe

Jakovljevic et al.	2013	IIb	Krafttraining mit 8 Übungen (n=9; 7 Männer und 2 Frauen, Durchschnittsalter 49 Jahre, mittlerer BMI 33 kg/m <sup>2</sup> ) vs. Standardtherapie (n=8; 5 Männer und 3 Frauen, Durchschnittsalter 62 Jahre, mittlerer BMI 33 kg/m <sup>2</sup> ) bei adipösen Patienten mit NAFLD. Training: 45-60 Min. 3x/Woche über 8 Wochen, jeweils 10 Min. Ergometer Beginn und Ende	Reduktion von Herzfrequenz (-14%) und systolischem Blutdruck (-7%) sowie der autonomen Regulation, außerdem Reduktion des Leberfettgehalts (-13%)
Malin et al.	2013	IV	Aerobes Kurzzeit-Training (Laufband oder Ergometer 60 Min./d mit 85% maximale Herzfrequenz über 7 Tage) bei adipösen Patienten mit NAFLD (n=13; 6 Männer und 7 Frauen, Durchschnittsalter 50,5 Jahre, mittlerer BMI 33,3 kg/m <sup>2</sup> )	Besserung der Insulinresistenz (-29%), Reduktion der Fettspiegel (-11%)

**Tabelle 5: Einfluss körperlicher Aktivität auf Lipid-Zusammensetzung und Leber-Fettgehalt sowie Herz-Kreislauf-Parameter**

Zusammenfassend finden sich also als Antwort auf ein körperliches Training vielfältige Effekte auf zellulärer, subzellulärer und Zytokinebene, wobei auch bereits kurzzeitige Interventionen eine Wirkung zeigen. So vermindert sich bereits durch ein 7-tägiges Ausdauertraining nicht nur der Fettgehalt der Leber, sondern es verbessert sich auch die Lipidzusammensetzung hin zu einem günstigeren Leberlipidprofil mit einem höheren Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren (Evidenzgrad IV), wobei sich durch eine längere Trainingsphase der Leberfettgehalt auch unabhängig von der Körperfettzusammensetzung vermindern kann (Evidenzgrad IIb). Interessant ist hierbei, dass aerobes Training neben einer gesteigerten kardiorespiratorischen Fitness auch zu einer Verbesserung der NO-vermittelten Endothelfunktion und sowohl zu einer besseren mikro- als auch makrovaskulären Gefäßfunktion führen kann (Evidenzgrad IIb), was gerade bei Patienten mit nicht-alkoholischer

Fettlebererkrankung die Bedeutung körperlichen Trainings für die Senkung des kardiovaskulären Risikos unterstreicht, für das ja wiederum die NAFLD ein unabhängiger Risikofaktor ist. Auf Zytokinebene spielt hierbei möglicherweise Fettuin A eine bedeutende Rolle, das sich ebenfalls bereits durch eine Kurzzeitintervention signifikant senken ließ und mit einer verminderten Insulinresistenz einherging (Evidenzgrad IV). Dabei ließen sich auch gesteigerte Spiegel von Adiponectin beobachten (Evidenzgrad IV).

#### **4.4.5. Ausmaß des Trainings und Trainingsformen**

Angesichts der positiven Effekte, die eine gesteigerte körperliche Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung hat, stellt sich die Frage, mit welcher Intensität sich hierbei die günstigste Wirkung erzielen lässt.

Eine US-amerikanische Arbeitsgruppe kommt hierbei in einem retrospektiven Ansatz zu dem Schluss, dass die Intensität der körperlichen Aktivität per se eine wichtige Rolle bei der positiven Beeinflussung der NAFLD spielt. Die Autoren analysierten hierzu die Daten von 830 Patienten (302 Männer und 511 Frauen, Durchschnittsalter 48 Jahre) mit histologisch gesicherter nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung oder nicht-alkoholischer Steatohepatitis im Hinblick auf ihr Bewegungsverhalten, das die Teilnehmer in Fragebögen mitgeteilt hatten. Anhand der Intensität und Dauer der körperlichen Aktivität wurden sie in unterschiedliche Gruppen unterteilt. Dabei galten MET Werte (MET = metabolisches Äquivalent, engl. metabolic equivalent of task) zwischen 3 und 5,9 als moderat intensive, Werte von mindestens 6 als ausgeprägt intensive Aktivität. Die Patienten wurden entsprechend als inaktiv (weder moderat noch ausgeprägt intensive Aktivität), moderat aktiv (moderat aber nicht ausgeprägt intensive Aktivität) und ausgeprägt aktiv (ausgeprägt intensive Aktivität) kategorisiert. Es zeigte sich, dass weder moderate Aktivität noch die Gesamt-Aktivitätsdauer mit einer NASH oder dem Ausmaß einer Fibrose assoziiert waren. Allerdings ging eine körperliche Aktivität

ausgeprägter Intensität mit einem verringerten Risiko für eine NASH einher (Odds Ratio 0,65). Eine Verdoppelung der von der American Gastroenterological Association empfohlenen Zeit ausgeprägt intensiver Aktivität von 75 Minuten pro Woche auf 150 Minuten pro Woche reduzierte die Odds Ratio für eine fortgeschrittene Fibrose auf 0,53. Dies legt den Schluss nahe, dass die Intensität körperlicher Aktivität eine größere Bedeutung als deren Dauer haben könnte (Evidenzgrad IIb) (Kistler et al. 2011).

Eine Arbeitsgruppe um Sechang Oh von der Universität Tsukuba (Japan) verglich im Hinblick auf die gleiche Fragestellung unterschiedliche Trainingsdauern miteinander. Eingang in die retrospektive Analyse fanden 169 Männer im Alter von mindestens 35 Jahren mit NAFLD und einem BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, die über einen Zeitraum von 12 Wochen an einem Gewichtsreduktions-Programm mittels energieverminderter Diät (1680 kcal pro Tag) und gesteigerter körperlicher Aktivität von mäßiger bis starker Intensität teilnahmen. Gemäß der Trainingsdauer wurden sie in drei Kategorien eingeteilt: <150 Minuten pro Woche (n=40), 150-250 Minuten pro Woche (n=42) und >250 Minuten pro Woche (n=87). Teilnehmer mit dem höchsten Aktivitätsniveau zeigten gegenüber den beiden anderen Gruppen eine deutlichere Reduktion der Lebersteatose (-31,8% vs. -23,2%), die sich als unabhängig von der erzielten Gewichtsreduktion erwies. Ein Vergleich der beiden Gruppen mit der höchsten und niedrigsten Aktivität zeigte ferner eine signifikante Abnahme des abdominalen viszeralen Fetts (-40,6% vs. -12,9%; gemessen mittels Magnetresonanz-Tomographie), des Serumspiegels von Ferritin (-13,6% vs. +1,5%) und der Lipid-Peroxidation (-15,1% vs. -2,8%). Die Adiponectin-Spiegel stiegen im Gegenzug an (+17,1% vs. +5,6%). Somit zeigte sich ein dosisabhängiger positiver Effekt der gesteigerten körperlichen Aktivität auf die NAFLD, der unter anderem durch eine Reduktion der Inflammation und eine Veränderung des Fettsäure-Metabolismus vermittelt zu sein scheint (Evidenzgrad IIb) (Oh et al. 2014b).

Eine andere Studie ging der Frage nach, ob sich alleiniges Ausdauertraining oder eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining neben einer diätetischen Intervention günstiger auf die NAFLD auswirken.

Hierzu wurden 58 adipöse Jugendliche (27 Jungen und 31 Mädchen) im Durchschnittsalter von 16,5 Jahren und mit einem mittleren BMI von  $36,6 \text{ kg/m}^2$ , 28 davon mit NAFLD, randomisiert auf zwei Gruppen verteilt und erhielten über einen Zeitraum von einem Jahr entweder ein alleiniges Ausdauertraining (dreimal pro Woche 60 Minuten Fahrradergometer oder Laufband) oder eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining (dreimal pro Woche 30 Minuten Ausdauer- und 30 Minuten Krafttraining). Bestimmt wurden unter anderem der Gehalt an viszeralem Fett (mittels Ultraschall), die Körperzusammensetzung (mittels Plethysmographie) sowie verschiedene Laborparameter. Die Teilnehmer mit NAFLD in der kombinierten Trainingsgruppe zeigten nach einem Jahr gegenüber den Teilnehmern mit alleinigem Ausdauertraining eine geringere Insulinresistenz und niedrigere Spiegel des Leberwerts ALT (-5,8 U/l). Auch änderten sich die Menge an viszeralem Fett (-1,94 cm) sowie die Blutfett- und Adiponectin-Spiegel (2,69 µg/ml) in dieser Gruppe ausgeprägter. Somit erwies sich bei Jugendlichen mit NAFLD die Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining gegenüber einem alleinigen Ausdauertraining im Hinblick auf die Lebererkrankung als effektiver (Evidenzgrad Ib) (Piano et al. 2012).

Eine italienische Studie untersuchte bei Typ 2 Diabetikern mit NAFLD die Frage, ob es bezüglich der Auswirkung Unterschiede zwischen Ausdauer- und Krafttraining gibt. Hierzu unterzogen sich 31 Patienten einem viermonatigen Trainingsprogramm und wurden randomisiert entweder einer Gruppe mit aerobem ( $n=14$ ; 10 Männer und 4 Frauen, Durchschnittsalter 55,6 Jahre, mittlerer BMI  $30,5 \text{ kg/m}^2$ ) oder einer Gruppe mit Krafttraining ( $n=17$ ; 12 Männer und 5 Frauen, Durchschnittsalter 56,0 Jahre, mittlerer BMI  $28,8 \text{ kg/m}^2$ ) zugeordnet. In beiden Gruppen fand das Training dreimal pro Woche statt, wobei das Ausdauertraining aus jeweils 60 Minuten Bewegung auf dem Laufband, einem Fahrradergometer oder einem Cross-Trainer mit 60-65% der maximalen Herzfrequenz bestand, das Krafttraining aus 9 unterschiedlichen Übungen der großen Muskelgruppen mit jeweils 3 Serien zu 10 Wiederholungen. Eingangs und am Ende der Studie wurden Insulinsensitivität (mittels hyperinsulinämisch-euglycämischem Clamp), Körperzusammensetzung (mittels DEXA = dual energy

x-ray absorptiometry) sowie Leberfettgehalt und viszerales Fett (mittels Magnetresonanztomographie) bestimmt. Nach der Trainingsphase hatte sich der Lipidgehalt der Leber in beiden Gruppen signifikant und in vergleichbarem Ausmaß verringert (relative Reduktion unter Ausdauertraining -32,8% und unter Krafttraining -25,9%). Die Lebersteatose, definiert als Leberfettgehalt von mehr als 5,56%, hatte sich bei jeweils rund einem Viertel der Teilnehmer zurückgebildet (23,1% bzw. 23,5%). Außerdem hatten sich auch die Insulinsensitivität verbessert, Gesamtkörperfettmasse und viszerales Fett hatten abgenommen. Somit hatten sich in dieser Studie aerobes und Krafttraining im Hinblick auf die günstigen Effekte als gleichwertig erwiesen (Evidenzgrad IIb) (Bacchi et al. 2013).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch eine Amerikanisch-Kanadisch-Schweizerische Studie, die hierzu 45 adipöse männliche Jugendliche im Durchschnittsalter von knapp 15 Jahren untersuchte. Die Teilnehmer wurden randomisiert auf drei Gruppen verteilt und erhielten über einen Zeitraum von 3 Monaten entweder ein Ausdauer- ( $n=16$ ; Durchschnittsalter 15,2 Jahre, mittlerer BMI  $36,6 \text{ kg/m}^2$ ) oder ein Krafttraining ( $n=16$ ; Durchschnittsalter 14,6 Jahre, mittlerer BMI  $34,5 \text{ kg/m}^2$ ) oder sie gehörten einer Kontrollgruppe ( $n=13$ ; Durchschnittsalter 14,8 Jahre, mittlerer BMI  $33,9 \text{ kg/m}^2$ ) ohne Aktivität an. Eine Kalorienrestriktion war nicht vorgesehen. Erfasst wurde der Effekt des Trainings auf abdominelles Fett (gemessen mittels Magnetresonanz Tomographie), intrahepatisches und intramyozytares Fett (gemessen mittels Protonen Magnet Resonanz Spektroskopie) sowie die Insulinsensitivität. Das Ausdauertraining bestand dabei in dreimal wöchentlich stattfindenden Einheiten zu 60 Minuten mit Laufbändern, Cross-Trainern oder Ergometern in steigender Intensität. Das Krafttraining fand ebenfalls dreimal pro Woche für 60 Minuten statt und beinhaltete Übungen für die verschiedenen Muskelgruppen. Teilnehmer der Kontrollgruppe wurden dazu angehalten, ihre bisherigen Freizeitaktivitäten beizubehalten. Nach 3 Monaten zeigte sich in der Kontrollgruppe eine signifikante Zunahme des Körpergewichts (+2,6 kg), was in den beiden Interventionsgruppen nicht der Fall war (Ausdauertraining -0,04 kg, Krafttraining -0,6 kg). Außerdem fand sich in den Trainingsgruppen

eine signifikante Reduktion von abdominellem subkutanem und viszeralem Fett sowie eine signifikante Abnahme des Leberfettgehalts (-1,9% bzw. -2,0%). Darüber hinaus ließ sich in der Gruppe mit Krafttraining eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität beobachten. Alle Gruppen zusammen genommen, waren die Veränderungen des viszeralen Fetts mit Veränderungen des intrahepatischen Lipidgehalts und der Insulinsensitivität assoziiert. Somit konnten sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining bei adipösen Jugendlichen abdominelles und intrahepatisches Fett reduzieren, wobei nur das Krafttraining auch einen positiven Einfluss auf die Insulinsensitivität zeigte (Evidenzgrad Ib) (Lee et al. 2012).

Auch die körperliche Aktivität in der Freizeit unabhängig von speziellen Trainingsprogrammen scheint sich günstig auszuwirken und protektiv für eine NAFLD zu sein, wie eine Arbeitsgruppe von der Universität Tel-Aviv zeigen konnte. In einer Querschnittsstudie überprüften die Autoren an 349 Teilnehmern einer Gesundheitserhebung ohne vorbekannte Lebererkrankung (184 Männer und 165 Frauen, Durchschnittsalter 50,7 Jahre), wie sich die Freizeitaktivität auf eine NAFLD auswirkt. Alle Teilnehmer unterzogen sich neben anthropometrischen Messungen einer Ultraschalluntersuchung und verschiedenen Labortests, außerdem beantworteten sie einen Food-Frequency Fragebogen und einen detaillierten Fragebogen zur körperlichen Freizeitaktivität im vergangenen Jahr. Die Prävalenz einer NAFLD in der Kohorte lag bei 30,9%, 108 Teilnehmern entsprechend. Auffällig war hierbei, dass diese Patienten in ihrer Freizeit weniger aktiv waren als die anderen Teilnehmer. Körperliche Freizeitaktivität jeglicher Art an mindestens einem Tag pro Woche ging mit einem geringeren Risiko für eine abdominelle Adipositas einher, jegliche Art von Sport und Krafttraining korrelierten zudem invers mit dem Vorhandensein einer NAFLD. Nach Anpassung bezüglich des BMI blieb nur noch die Assoziation mit dem Krafttraining statistisch signifikant. Körperliche Freizeitaktivität und hier speziell ein anaerobes Training scheint also nach dieser Studie einen protektiven Effekt auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung zu haben (Evidenzgrad IIb) (Zelber-Sagi et al. 2008).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt auch eine koreanische Studie, in die 72.359 gesunde Personen (38.970 Männer und 33.389 Frauen, Durchschnittsalter 42 Jahre, mittlerer BMI 23,4 kg/m<sup>2</sup>) eingingen, die sich einem Gesundheits-Check-up unterzogen. 19.921 von ihnen wiesen eine NAFLD auf, diagnostiziert mittels einer Ultraschalluntersuchung. Teilnehmer, die regelmäßig körperlich aktiv waren (mehr als dreimal pro Woche für mindestens jeweils 30 Minuten in drei aufeinander folgenden Monaten), wurden in eine eigene Gruppe kategorisiert. In der Analyse zeigte sich, dass Teilnehmer in der aktiven Gruppe ein deutlich reduziertes Risiko für eine NAFLD hatten mit Odds Ratios zwischen 0,53 und 0,72 in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. In der Gruppe mit NAFLD hatten körperlich aktive Patienten im Vergleich zu inaktiven ein geringeres Risiko für erhöhte Leberwerte (Odds Ratios 0,85 für AST und 0,74 für ALT; Evidenzgrad IIIb) (Bae et al. 2012).

Eine ähnliche Fragestellung bearbeitete eine US-amerikanische Arbeitsgruppe, allerdings mit einem anderen Ansatz. Eingang in diese Studie fanden nur Patienten mit histologisch gesicherter nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung von unterschiedlichem Ausmaß. Die Teilnehmergruppe bestand aus 18 Frauen und 19 Männern im Durchschnittsalter von 45,9 Jahren und mit einem mittleren BMI von 31,7 kg/m<sup>2</sup>. 19 von ihnen litten an einem metabolischen Syndrom. In Fragebögen machten die Teilnehmer Angaben zu ihrer körperlichen Aktivität, außerdem wurde bei ihnen die kardiorespiratorische Fitness anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme, die Muskelstärke und die Körperzusammensetzung gemessen. In der Leberhistologie wurden der Fibrosegrad, das Ausmaß der Steatose und die entzündliche Aktivität ermittelt. Es zeigte sich, dass weniger als 20% der Teilnehmer das in Leitlinien empfohlene Ausmaß körperlicher Aktivität erreichten, nahezu alle (97,3%) wurden anhand des Körperfettanteils als Risikopatienten für eine erhöhte Morbidität und Mortalität eingestuft. Zwischen den Gruppen mit unterschiedlichen Fibrose- und Steatosegraden zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die maximale Sauerstoffaufnahme. Diese war allerdings bei niedrigerer entzündlicher Aktivität signifikant höher, was ebenfalls für den Vergleich NAFLD gegen NASH galt. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass Patienten mit NAFLD unterschiedlicher

histologischer Ausprägung eine suboptimale kardiorespiratorische Fitness besitzen und Lebensstilinterventionen, die auf eine Verbesserung von kardiorespiratorischer Fitness und körperlicher Aktivität zielen, die Risikofaktoren reduzieren sowie eine Progression der NAFLD verhindern können. (Evidenzgrad IIb) (Krasnoff et al. 2008).

Einen neuen Ansatz stellte eine Arbeitsgruppe um Sechang Oh von der Universität Tsukuba (Japan) mit dem Akzelerations-Training vor. Hierbei steht der Proband während des Trainings auf einer Plattform, die mit hoher Frequenz und niedriger Amplitude vibriert. An der Studie beteiligten sich 18 übergewichtige bzw. adipöse Personen (4 Männer und 14 Frauen, mittlerer BMI 28,2 kg/m<sup>2</sup>) mit sonographisch diagnostizierter NAFLD, die über einen Zeitraum von 12 Wochen zweimal wöchentlich jeweils 40 Minuten ein Akzelerations-Trainingsprogramm absolvierten. Auf die gewohnten Ernährungs- oder Bewegungsgewohnheiten wurde kein Einfluss genommen. Die Teilnehmer zeigten anschließend eine mäßige Zunahme von Kraft und Querschnittsfläche des M. quadriceps (+12,6% bzw. +3,1%), was begleitet war von einer Verringerung des Fettgehalts der Muskelzellen (-26,4%). Ebenso kam es zu einer mäßigen Reduktion von Körpergewicht (-1,9%), abdominellem viszeralem Fett (-3,4%) und Lipidgehalt der Leber (-8,7%). Laborchemisch sanken die Spiegel von ALT (-15,7%), GGT (-14,4%), Leptin (-9,7%), Interleukin 6 (-26,8%) und Tumornekrosefaktor α (TNF-α, -17,9%), der von Adiponektin stieg an (+8,7%). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich ebenfalls. Auch in dieser Studie zeigte sich somit, dass ein körperliches Trainingsprogramm verschiedene Faktoren der NAFLD günstig beeinflussen kann (Evidenzgrad IV) (Oh et al. 2014c).

K. Hallsworth und Kollegen von der Universität Newcastle upon Tyne in England untersuchten den Einfluss eines modifizierten Intervalltrainings hoher Intensität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung. 19 NAFLD-Patienten mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index von 32 kg/m<sup>2</sup> unterzogen sich randomisiert einem 12-wöchigen Trainingsprogramm, das aus drei

Fahrradergometrien pro Woche von 30 bis 40 Minuten Dauer bestand (n=11), oder erhielten eine Standardtherapie (n=8). Mittels Magnetresonanz-Tomographie und Spektroskopie wurden der Leberfettgehalt, das abdominelle Fett sowie die Herzfunktion bestimmt, außerdem erfolgte ein oraler Glucosetoleranztest. Am Ende der Trainingsperiode hatte sich in der Interventionsgruppe der Leberfettgehalt signifikant reduziert (von 11% auf 8%), wogegen er in der Kontrollgruppe unverändert blieb (10%). Auch die Körperfettmasse war gesunken (von 35 auf 33 kg vs. 31 und 32 kg), die Herzfunktion hatte sich verbessert. Bezuglich der Glucosekontrolle fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (Evidenzgrad IIb) (Hallsworth et al. 2015).

Den Einfluss von Krafttraining auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung untersuchte eine japanische Arbeitsgruppe. In dieser Studie wurden 53 Patienten randomisiert auf eine Trainingsgruppe (n=31) und eine Kontrollgruppe (n=22) verteilt. Das Training bestand dabei aus Kraftübungen, die dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von 12 Wochen durchgeführt wurden. Teilnehmer der Kontrollgruppe behielten ihre Bewegungsgewohnheiten bei. In der Interventionsgruppe hatten am Ende der Trainingsphase im Vergleich zu den Kontrollen fettfreie Körpermasse und Muskelmasse signifikant zugenommen, Leberfettgehalt, Insulin- und Ferritinspiegel sowie die Insulinresistenz hatten abgenommen. Somit konnte diese Arbeitsgruppe zeigen, dass sich auch Krafttraining positiv auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung auswirkt (Evidenzgrad Ib) (Takahashi et al. 2015; siehe auch Tabelle 6).

Autor	Jahr	Evidenz	Intervention	Ergebnis
Kistler et al.	2011	IIb	Keine, retrospektive Kohortenstudie bei 813 Patienten (302 Männer und 511 Frauen, mittleres Alter 48 Jahre) mit histologisch gesicherter NAFLD oder NASH	Verringertes Risiko für NASH (Odds Ratio 0,65) und Fibrose (Odds Ratio 0,53) bei ausgeprägt intensiver körperlicher Aktivität, kein Einfluss der Aktivitätsdauer

Oh et al.	2014b	IIb	Gewichtsreduktion (1680 kcal/d) und körperliches Training mäßiger bis starker Intensität unterschiedlicher Dauer (<150 Min./Woche, n=40, 150-250 Min./Woche, n=42, >250 Min./Woche, n=87) über 12 Wochen bei übergewichtigen und adipösen männlichen Patienten mit NAFLD (Alter ≥35 Jahre, BMI >25 kg/m <sup>2</sup> )	Deutlichere Reduktion der Lebersteatose (-31,8% vs. -23,2%) in der Gruppe mit höchster Aktivitätsdauer gegenüber der geringsten Dauer unabhängig von der erzielten Gewichtsreduktion, signifikante Abnahme von viszeralem Fett (-40,6% vs. -12,9%) und Ferritinspiegel (-13,6% vs. +1,5%)
Piano et al.	2012	Ib	58 Jugendliche (27 Jungen und 21 Mädchen, Durchschnittsalter 16,5 Jahre, mittlerer BMI 36,6 kg/m <sup>2</sup> ). Alleiniges Ausdauertraining (60 Min. 3x/Woche; n=29) vs. Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining (jeweils 30 Min. 3x/Woche; n=29) bei adipösen Jugendlichen mit und ohne NAFLD, Interventionsdauer 1 Jahr	Ausgeprägtere Effekte bei NAFLD (Insulinresistenz -2,07, ALT Spiegel -5,78 U/l, viszerales Fett -1,94 cm, Blutfett- und Adiponectin-Spiegel +2,69 µg/ml) unter kombiniertem Training
Bacchi et al.	2013	IIb	Ausdauer- (60 Min. 3x/Woche bei 60-65% max. HF; n=14; 10 Männer und 4 Frauen, Durchschnittsalter 55,6 Jahre, mittlerer BMI 30,5 kg/m <sup>2</sup> ) vs. Krafttraining (9 Übungen mit 3 Serien zu 10 Wiederholungen; n=17; 12 Männer und 5 Frauen, Durchschnittsalter 56,0 Jahre, mittlerer BMI 28,8 kg/m <sup>2</sup> ) bei Typ 2 Diabetiker mit NAFLD über 4 Monate	Signifikante Reduktion des Leberlipidgehalts (-32,8% AT, -25,6% KT) und der Lebersteatose (-23,1% AT, -23,5% KT) sowie Verbesserung der Insulinresistenz in beiden Gruppen ohne Unterschied
Lee et al.	2012	Ib	Ausdauer- (60 Min. 3x/Woche bei 60-75% VO <sub>2</sub> max; n=16; Durchschnittsalter 15,2 Jahre, mittlerer BMI 36,6 kg/m <sup>2</sup> ) vs. Krafttraining (60 Min. 3x/Woche; n=16; Durchschnittsalter 14,6 Jahre, mittlerer BMI 34,5 kg/m <sup>2</sup> ) über 3 Monate bei adipösen männlichen Jugendlichen, inaktive Kontrollgruppe (n=13; Durchschnittsalter 14,8 Jahre, mittlerer BMI 33,9 kg/m <sup>2</sup> )	Signifikante Zunahme des Körpergewichts in der Kontrollgruppe (+2,6 kg), Reduktion von abdominellem subkutanem (-0,5 kg AT, -0,4 kg KT) und viszeralem Fett (-0,1 kg AT, -0,2 kg KT) sowie Leberfettgehalt (-1,9% AT, -2,0% KT) in beiden Trainingsgruppen, positiver Einfluss auf die Insulinsensitivität nur bei Krafttraining

Zelber-Sagi et al.	2008	IIb	Keine, Querschnittsstudie an 349 Personen (184 Männer, 165 Frauen, Durchschnittsalter 50,7 Jahre, 108 mit NAFLD und 241 mit normaler Leber) ohne vorbekannte Lebererkrankung	Geringere Freizeitaktivität bei NAFLD Patienten; inverse Korrelation zwischen jeglicher Aktivität und NAFLD (Odds Ratio 0,66), signifikante Assoziation mit NAFLD Risiko nur bei Krafttraining (Odds Ratio 0,61)
Bae et al.	2012	IIIb	Keine, Kohortenstudie an 72.359 gesunden Personen (Durchschnittsalter 42 Jahre, mittlerer BMI 23,4 kg/m <sup>2</sup> , 38.970 Männer, 33.389 Frauen, 19.921 mit NAFLD (15.835 Männer, 4.086 Frauen))	Signifikant reduziertes Risiko für NAFLD bei körperlich aktiven Personen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (alters- und geschlechtsangepasste Odds Ratio 0,53 – 0,72), geringeres Risiko für erhöhte Leberwerte in der NAFLD Gruppe bei Aktivität (Odds Ratio 0,85 für AST und 0,74 für ALT)
Krasnoff et al.	2008	IIb	Keine, 37 Patienten (19 Männer, 18 Frauen, Durchschnittsalter 45,9 Jahre, 19 mit metabolischem Syndrom, mittlerer BMI 31,7 kg/m <sup>2</sup> ) mit histologisch gesicherter NAFLD und NASH	Empfohlene körperliche Aktivität von weniger als 20% erreicht, höhere maximale Sauerstoffaufnahme bei geringerer entzündlicher Aktivität in der Leber (34,0 ml/kg/min non-NASH vs. 25,1 ml/kg/min NASH)
Oh et al.	2014c	IV	Akzelerations-Training (Stehen auf vibrierender Plattform) bei übergewichtigen bzw. adipösen Personen mit NAFLD (40 Min. 2x/Woche über 12 Wochen; n=18, 4 Männer und 14 Frauen, mittlerer BMI 28,2 kg/m <sup>2</sup> )	Verringerung des Fettgehalts der Muskelzellen (-26,4%), mäßige Reduktion von Körpergewicht (-1,9%), abdominellem viszeralem Fett (-3,4%) und Lipidgehalt der Leber (-8,7%), Verbesserung verschiedener Laborparameter (ALT, Leptin, IL-6, TNF-α, Adiponectin) und Lebensqualität
Hallsworth et al.	2015	IIb	Modifiziertes Intervalltraining hoher Intensität (Fahrradergometrie 30-40 Min. 3x/Woche über 12 Wochen, Wechsel zwischen Intervallen niedriger von 3 Min. und sehr hoher Intensität von max. 3 Min. 50 Sek.) bei adipösen Patienten mit NAFLD (n=11) vs. Kontrollen (n=8). Mittlerer BMI 32,3 kg/m <sup>2</sup> in beiden Gruppen, Durchschnittsalter 52 Jahre (Intervention) vs. 62 Jahre (Kontrollen), keine Angaben zum Geschlecht	Abnahme von Leberfettgehalt (von 11% auf 8% vs. 10% unverändert) und Körperfett (-2 kg vs. +1 kg), Verbesserung der Herzfunktion (Zunahme der frühen diastolischen Füllung um 24% vs. keine Änderung)

Takahashi et al.	2015	Ib	Krafttraining (3x/Woche über 12 Wochen; n=31) vs. Beibehaltung der Bewegungsgewohnheiten (n=22) bei NAFLD Patienten	Anstieg fettfreie Masse und Muskelmasse, Abnahme von Leberfettgehalt, Insulin- und Ferritinspiegel sowie Insulinresistenz
------------------	------	----	---	---

**Tabelle 6: Einfluss von Ausmaß des Trainings und Trainingsformen auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung**

Somit lassen sich aus den Studienergebnissen verschiedene Schlussfolgerungen ziehen. Generell scheinen Trainingsprogramme, die eine Steigerung der körperlichen Aktivität zum Ziel haben, den Leberfettgehalt zu senken, die Insulinresistenz bzw. -sensitivität zu verbessern, die systemische Inflammation zu vermindern sowie die Spiegel von Adiponectin zu steigern und die von Fetuin A zu senken (Evidenzgrad Ib). Offensichtlich haben bereits schon ganz normale Freizeitaktivitäten positive Effekte auf die Erkrankung und wirken darüber hinaus antiinflammatorisch und antifibrotisch (Evidenzgrad IIb). Steigert man bei gezielten Trainingsprogrammen Intensität und Dauer, so führt dies zu potenziell besseren Ergebnissen. Möglicherweise kommt hierbei der Intensität der Aktivität eine noch größere Bedeutung zu als der Dauer. Zwischen Ausdauer-und Krafttraining scheint dabei kein wesentlicher Unterschied im Hinblick auf die positiven Effekte zu bestehen (Evidenzgrad IIb), wenngleich eine Kombination beider Trainingsarten sich möglicherweise noch günstiger auswirkt und die positiven Effekte auf die Insulinresistenz anscheinend vor allem durch Krafttraining erzielt werden (Evidenzgrad Ib).

#### **4.5. Zusammenfassung der Studien zur nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung**

Da etablierte medikamentöse Behandlungsformen der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung bisher nicht existieren, beschränken sich die Therapiemöglichkeiten aktuell auf eine Gewichtsreduktion und

eine Steigerung der körperlichen Aktivität, was auch in den derzeit vorliegenden Leitlinien empfohlen wird. Zahlreiche Studien und Arbeitsgruppen haben sich mit dem Einfluss von Trainingsprogrammen auf die Erkrankung beschäftigt.

Im Tiermodell ließ sich zeigen, dass sowohl bei vermehrter Nahrungsaufnahme als auch bei energiedichten Diäten durch gesteigerte Aktivität die Entwicklung einer nicht-alkoholischen Fettleber verhindert bzw. die Erkrankung günstig beeinflusst werden kann. So besserte sich nach Induktion der Erkrankung die Lebersteatose durch das körperliche Training, nachgewiesen in Form eines reduzierten Triglyzeridgehalts der Leber. Dies scheint in gewissem Maße dosisabhängig zu sein: je länger die Bewegungsphase war, desto größer waren die positiven Auswirkungen. Dies gilt aber auch für Inaktivität: je länger diese andauerte, desto ausgeprägter zeigten sich die negativen Effekte. Allerdings scheinen die positiven Auswirkungen gesteigerter körperlicher Aktivität auch nach einer inaktiven Phase weiterhin in bestimmten Grenzen fortzubestehen und sich zumindest innerhalb eines gewissen Zeitfensters nicht vollständig zurückzubilden. Sollten sich diese Ergebnisse auf den humanen Bereich übertragen lassen, könnte sich das positiv auf die Motivation von Fettleberpatienten auswirken, ihre körperliche Aktivität zu steigern, da der durch Training erreichte Benefit nicht komplett durch Inaktivitätsphasen verloren gehen würde. Passend hierzu konnte im Tierversuch auch gezeigt werden, dass ein Intervalltraining mit entsprechenden Trainingspausen effektiver zu sein scheint als ein kontinuierliches Training, so dass möglicherweise intensivere Intervalle erfolgversprechender wären als kontinuierliche Trainingsprogramme.

Auch auf subzellulärer Ebene lassen sich im Tierversuch Effekte durch körperliches Training nachweisen, wobei proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor-alpha oder Makrophagen-Migrations-Inhibitions-Faktor bzw. eine Reduktion dieser eine wichtige Rolle zu spielen scheinen. Regulatorische Immunzellen sind womöglich ebenfalls an der Entwicklung einer nicht-alkoholischen

Fettlebererkrankung beteiligt und lassen sich durch körperliche Aktivität günstig beeinflussen. Auf ultrastruktureller Ebene liegt der Genese einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung bzw. Steatohepatitis wahrscheinlich eine Funktionsstörung der Mitochondrien zugrunde, was in einem Defekt der Atmungskette resultiert, der durch die Beta-Oxidation von Fettsäuren mit konsekutivem Anfall freier Sauerstoffradikale ausgelöst wird. Auch in diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass sich die Schäden an den Mitochondrien durch eine Steigerung der körperlichen Aktivität günstig beeinflussen lassen.

Zum Teil ließen sich diese im Tierversuch gewonnenen Erkenntnisse in humanen Studien reproduzieren. Vermutlich besteht eine inverse Korrelation zwischen jeglicher körperlicher Aktivität, auch im Alltag, und der Inzidenz einer Fettlebererkrankung bzw. des Fettgehalts der Leber (Evidenzgrad IIb). Verschiedene interventionelle Studien konnten zudem bei guter Evidenzlage zeigen, dass eine gesteigerte körperliche Aktivität zu einer Reduktion des Leberfettgehalts führt und sowohl die Inflammation als auch die Insulinresistenz bessert, und das sogar unabhängig vom Körpergewicht, was die zentrale Bedeutung körperlicher Aktivität für die Behandlung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung unterstreicht. So konnten sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining über einen Zeitraum von 4 bis 16 Wochen mit jeweils 3 Trainingseinheiten pro Woche unabhängig vom Körpergewicht den Fettgehalt der Leber um bis zu 21% reduzieren (Evidenzgrad IIb). Es ist hierbei aber nicht letztendlich klar, ob das stabile Körpergewicht tatsächlich auf einem unveränderten Gewicht beruht, oder ob es nicht vielmehr zu einer veränderten Körperzusammensetzung mit geringerem Fett- und höherem Muskelanteil im Vergleich zu den Ausgangswerten gekommen ist. Die Studienergebnisse sprechen teils für diese Annahme. Neben einer Reduktion des Leberfettgehalts ließen sich durch gesteigerte körperliche Aktivität aber auch positive Effekte auf Blutfette und die kardiovaskuläre Fitness zeigen.

Kombiniert man nun eine gesteigerte körperliche Aktivität zusätzlich mit einer Kalorienrestriktion, scheinen die Effekte sowohl im Hinblick auf den Leberfettgehalt als auch auf das Körpergewicht ausgeprägter zu sein (Evidenzgrad IIb). Bei Patienten mit histologisch gesicherter nicht-alkoholischer Steatohepatitis ließ sich unter einer Kombination aus körperlichem Training, einer gesteigerten Bewegung im Alltag sowie einer kalorienreduzierten Diät zudem nach einer erneuten Biopsie eine deutliche Verbesserung in den histologischen Veränderungen beobachten (Evidenzgrad Ib). Darüber hinaus fanden sich in verschiedenen Studien auch eine Verbesserung der Insulinresistenz und eine Abnahme der Inflammation (Evidenzgrad IIb), beispielsweise eine Senkung des Ferritinspiegels zwischen 13,6% und 18,3% als Maß für die inflammatorische Reaktion.

Auch kurzzeitige Interventionen zeigen hierbei bereits eine Wirkung. So verbesserten sich durch ein nur 7-tägiges Ausdauertraining sowohl der Fettgehalt als auch die Lipidzusammensetzung der Leber hin zu einem günstigeren Profil mit einem höheren Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren (Evidenzgrad IV). Aerobes Training konnte darüber hinaus neben einer gesteigerten kardiorespiratorischen Fitness auch zu einer Verbesserung der NO-vermittelten Endothelfunktion und sowohl zu einer besseren mikro- als auch makrovaskulären Gefäßfunktion führen (Evidenzgrad IIb). Dies unterstreicht gerade bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung die Bedeutung körperlichen Trainings für die Senkung des kardiovaskulären Risikos, für das ja wiederum die NAFLD einen unabhängigen Risikofaktor darstellt. Auf Zytokinebene spielt hierbei möglicherweise Fetuin A eine wichtige Rolle, das sich ebenfalls bereits durch eine Kurzzeitintervention signifikant senken ließ und mit einer verminderten Insulinresistenz einherging, sowie Adiponectin, von dem gesteigerte Spiegel beobachtet wurden (Evidenzgrad IV). Dies könnte gerade im Hinblick auf die Endothelfunktion bedeutsam sein, da Adiponectin zahlreiche vasoprotektive Effekte aufweist, indem es unter anderem protektiv auf Endothelzellen wirkt und hier zu einer vermehrten Freisetzung von NO führt [Potenza 2017].

Generell scheinen somit Trainingsprogramme, die eine Steigerung der körperlichen Aktivität zum Ziel haben, mit guter Evidenz den Leberfettgehalt zu senken, die Insulinresistenz bzw. -sensitivität zu verbessern, die systemische Inflammation zu vermindern sowie die Spiegel von Adiponectin zu steigern und die von Fetuin A zu senken (Evidenzgrad Ib). Offensichtlich haben sogar schon ganz normale Freizeit- und Alltagsaktivitäten positive Effekte auf die Erkrankung und wirken darüber hinaus antiinflammatorisch und antifibrotisch (Evidenzgrad IIb). Steigert man bei gezielten Trainingsprogrammen Intensität und Dauer, so führt dies anscheinend zu besseren Ergebnissen als die Basisintensität sie erzielen kann. Möglicherweise kommt hierbei der Intensität der Aktivität eine noch größere Bedeutung zu als deren Dauer. Zwischen Ausdauer- und Krafttraining scheint dabei kein wesentlicher Unterschied im Hinblick auf die positiven Effekte zu bestehen (Evidenzgrad IIb), wenngleich eine Kombination beider Trainingsarten sich möglicherweise noch günstiger auswirkt und die positiven Effekte auf die Insulinresistenz anscheinend vor allem durch Krafttraining erzielt werden (Evidenzgrad Ib).

Nicht völlig klar ist dabei jedoch, welchen Einfluss unterschiedliche Trainingsarten sowie deren Dauer und Intensität genau haben. Hinzu kommt, dass sich die Messmethoden bezüglich des Leberfettgehalts in den verschiedenen Studien teils deutlich unterscheiden, so dass sich hier keine definitive Aussage treffen lässt. Hier wäre eine standardisierte und nachvollziehbare Methode wünschenswert. Letztlich scheint sich zwar herauszukristallisieren, dass sich sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining günstig auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung auswirken und wahrscheinlich von den Auswirkungen her vergleichbar sind. Interessant wäre es hierbei allerdings, den Beitrag der Einzelkomponenten sowie einer Kombination beider Trainingsarten und einer zusätzlichen Kalorienrestriktion zu untersuchen, und insbesondere auch den Einfluss von Trainingsintensität und Trainingsdauer, um so die optimale Kombination für die Therapie der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung zu ermitteln. Analog zum

Tierversuch wäre darüber hinaus – nicht zuletzt auch aus Motivations- und Compliancegründen für die Patienten – zu klären, ob möglicherweise kurzzeitige Interventionen hoher Intensität im Intervall vergleichbare Effekte zeigen wie ein kontinuierliches Training mit dauerhafter Umstellung des Lebensstils. Bedeutsam wäre es dabei ebenso, die Rolle von Inflammation und Zytokinen wie Fetuin A und Adiponectin sowie insbesondere der Endothelfunktion näher zu beleuchten, da auch diese in die Krankheitsgenese involviert zu sein scheint. Dies sollte Gegenstand zukünftiger randomisierter Studien sein.

## **5. Einfluss körperlicher Aktivität auf das hepatzelluläre Karzinom**

Der Einfluss körperlicher Aktivität auf das Krebsrisiko ist für einige Tumorarten gut untersucht, allen voran für das Mamma- und das kolorektale Karzinom. Hier konnten zahlreiche Studien einen positiven Effekt auf das Karzinomrisiko nachweisen. In einer Metaanalyse kamen Inger Thune und Anne-Sofie Furberg von der Universität Tromsö in Norwegen schon vor einigen Jahren zu dem Schluss, dass körperliche Aktivität sowohl in der Freizeit als auch bei der Arbeit das Gesamtkarzinomrisiko senken kann, und dass hier wahrscheinlich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht. Beim kolorektalen Karzinom konnten sie in 48 Studien mit insgesamt 40.674 Patienten sowohl für Männer als auch für Frauen eine inverse Dosis-Wirkungs-Beziehung aufzeigen, was sich auch für Brustkrebs in 41 Studien mit insgesamt 108.031 Patientinnen zeigte (Thune et al. 2001). Auch in aktuellen Untersuchungen bestätigen sich diese Ergebnisse (Nunez et al. 2017, Kyu et al. 2016). Bezüglich des Risikos für Magen- und Speiseröhrenkrebs konnten Yi Chen und Kollegen von der Universität Zhejiang (China) in einer Metaanalyse ebenfalls zeigen, dass sich körperliche Aktivität hier günstig auswirkt: in der Gesamtkohorte hatten Personen mit dem höchsten Aktivitätslevel gegenüber Personen mit dem niedrigsten Level ein um 13% reduziertes Risiko für Magenkarzinome und ein um 27% reduziertes Risiko für Karzinome der Speiseröhre (Chen et al. 2014).

In diesem Kontext wäre es also durchaus denkbar, dass sich das Risiko für ein hepatzelluläres Karzinom ebenfalls durch gesteigerte körperliche Aktivität senken ließe, zumal sich in einer großen prospektiven Studie ein Zusammenhang unter anderem zwischen metabolischen Biomarkern – und hier speziell Adiponectin – und dem Risiko für hepatzelluläre Karzinome nachweisen ließ (Evidenzgrad IIIb) (Aleksandrova et al. 2014). Daten der American Cancer Society legen nahe, dass Übergewicht und Adipositas unter anderem mit der Mortalität aufgrund hepatzellulärer Karzinome korrelieren. In einer Metaanalyse zeigte sich, dass eine Zunahme des BMI um 5 kg/m<sup>2</sup> bei Männern das relative Risiko für hepatzelluläre Karzinome um den Faktor 1,24 und bei Frauen um den Faktor 1,07 steigert, basierend

auf der Entwicklung einer nicht-alkoholischen Leberzirrhose. Andererseits zeigte sich aber auch eine Verminderung des Leberkrebsrisikos durch eine Gewichtsabnahme, speziell bei bariatrischen Patienten (Evidenzgrad IIb) (Wolin et al. 2010). Eine koreanische Untersuchung an 444.963 Männern im Durchschnittsalter von 49,0 Jahren erbrachte zudem Hinweise, dass eine gesteigerte körperliche Aktivität das Risiko für hepatozelluläre Karzinome senken kann. In der Gruppe mit der höchsten Aktivität fand sich in dieser Studie gegenüber der Gruppe mit der niedrigsten Aktivität für diesen Tumor ein relatives Risiko von 0,88 (Evidenzgrad IIb) (Yun et al. 2008). Unter Berücksichtigung der Ausführungen unter Punkt 3. wäre es also durchaus denkbar, dass sich durch körperliche Aktivität und/oder Gewichtsreduktion das Risiko für hepatozelluläre Karzinome bzw. das Risiko, an diesen Tumoren zu sterben, senken ließe. Allerdings gibt es bisher im Gegensatz zu Tumorentitäten wie Brustkrebs oder kolorektale Karzinome speziell zum hepatozellulären Karzinom nur recht wenig Literatur.

Hannah Arem und Kollegen vom National Cancer Institute in Bethesda, USA, konnten in einer prospektiven Beobachtungsstudie an 293.511 Männern und Frauen zeigen, dass das Ausmaß körperlicher Aktivität vor der Krebsdiagnose das Mortalitätsrisiko beeinflusst. Die Autoren erhoben mit Hilfe von Fragebögen bei den Teilnehmern, die eingangs nicht an Krebs erkrankt sein durften, unter anderem Daten zu deren körperlicher Aktivität. In einem medianen Beobachtungszeitraum von 12,1 Jahren starben 15.001 Teilnehmer an Krebs. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich nach Anpassung bezüglich relevanter Risikofaktoren, dass Teilnehmer mit einer wöchentlichen körperlichen Aktivität mäßiger bis starker Intensität von mehr als 7 Stunden Dauer gegenüber Teilnehmern, die niemals oder nur selten aktiv waren, ein niedrigeres Mortalitätsrisiko durch die Krebserkrankung hatten. Dieses war für verschiedene Tumorarten signifikant und wies für das hepatozelluläre Karzinom beispielsweise ein relatives Risiko von 0,71 auf. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass eine höhere körperliche Aktivität vor der Diagnose Krebs mit einem niedrigeren Sterberisiko durch den Tumor einhergeht (Evidenzgrad IIb) (Arem et al. 2014).

Aber auch das Risiko für die Genese hepatzellulärer Karzinome lässt sich möglicherweise durch gesteigerte körperliche Aktivität günstig beeinflussen im Sinne einer Primärprävention. Hier scheint es in Analogie zur nicht-alkoholischen Fettleber auch einen vom Körpergewicht unabhängigen Effekt zu geben. Dies zeigte sich in einer großen Auswertung in der gleichen Kohorte mit 507.897 Teilnehmern, die zu Beginn der Erhebung zwischen 50 und 71 Jahre alt waren (Durchschnittsalter 62,0 Jahre, Anteil der Männer je nach Aktivitätsgrad 51% (niedrigster) bis 67% (höchster)). In einem mittleren Beobachtungszeitraum von 10 Jahren erkrankten 628 von ihnen an einem hepatzellulären Karzinom. Die körperliche Aktivität wurde mittels eines Fragebogens erfasst, wobei die Teilnehmer angeben mussten, wie häufig pro Woche sie Einheiten von 20 Minuten Dauer absolvierten. Dabei sollte die Aktivität zumindest Herz- und Atemfrequenz steigern oder die Teilnehmer zum Schwitzen bringen. Kategorisiert wurden die Angeben in „niemals“, „selten“, „1-3 mal pro Monat“, „1-2 mal pro Woche“, „3-4 mal pro Woche“ oder „5 mal und häufiger pro Woche“. In der multivariaten Regressionsanalyse, die bezüglich potenzieller Störfaktoren angepasst war, fand sich beim Vergleich des höchsten mit dem niedrigsten Aktivitätsniveau ein hochsignifikantes ( $p<0,001$ ) relatives Risiko von 0,56 für hepatzelluläre Karzinome, das unabhängig vom Body-Mass-Index war. Interessanterweise galt dieser Effekt nicht für Gallengangskarzinome, was für den günstigen metabolischen Effekt und einen Mechanismus via reduzierte Lebersteatose spricht (Evidenzgrad IIb) (Behrens et al. 2013).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine weitere US-amerikanische Studie, wenngleich diese einen etwas anderen Schwerpunkt setzt. Die Autoren untersuchten in dieser Studie bei 38.801 Männern im Alter zwischen 20 und 88 Jahren (Durchschnittsalter 43,8 Jahre, mittlerer BMI 26,3 kg/m<sup>2</sup>, 5,4% Diabetiker) den Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischer Fitness und der Mortalität aufgrund von Karzinomen des Verdauungstrakts. Hierzu unterzogen sich die Teilnehmer eingangs (Zeitraum zwischen 1974 und 2003) einem Laufbandtest. Die Geschwindigkeit betrug während der ersten 25 Minuten 88 m/min. In der ersten Minute lag die Steigung bei 0%, in der zweiten Minute bei 2% und wurde dann im Verlauf während jeder Minute um 1% erhöht. Nach 25 Minuten blieb die Steigung

konstant, jedoch wurde die Geschwindigkeit pro Minute um 5,4 m/min gesteigert bis zum Testende. Anhand der letzten Geschwindigkeit und Steigung berechneten die Autoren die kardiorespiratorische Fitness der Teilnehmer. Anschließend wurden diese über einen mittleren Zeitraum von 17 Jahren beobachtet, und zwar entweder bis zu ihrem Tod oder bis zum Stichtag 31. Dezember 2003. In dieser Zeit starben 283 Teilnehmer aufgrund eines Karzinoms des Gastrointestinaltrakts. Es zeigte sich, dass Teilnehmer mit einer kardiorespiratorischen Fitness im oberen Bereich (obere 80% der kardiorespiratorischen Fitness) gegenüber Teilnehmern mit kardiorespiratorischer Fitness im unteren Bereich (unterste 20%) ein signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko aufgrund von Karzinomen des Verdauungstrakts hatten, das im Falle hepatozellulärer Karzinome bei 0,28 lag (Evidenzgrad IIb) (Peel et al. 2009).

Auch im Tierversuch lässt sich ein positiver Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Tumorentstehung beim hepatozellulären Karzinom nachweisen. So untersuchte eine Brasilianische Arbeitsgruppe bei Ratten den Einfluss eines Schwimmtrainings auf die Karzinogenese des HCC. Männliche Wistar Ratten erhielten eingangs Diethylnitrosamin, um die Karzinogenese in der Leber zu initiieren, anschließend erhielten sie 2-Acetylaminofluoren. Danach wurden die Tiere auf vier Gruppen verteilt und zunächst 8 Wochen lang entweder mit einer Niedrig-Fett Diät (6% Fett) oder mit einer Hoch-Fett Diät (21% Fett) ernährt. In der Folge erhielten sie bei gleich bleibender Ernährung für weitere 8 Wochen entweder ein Schwimmtraining an 5 Tagen pro Woche mit steigender Intensität oder blieben untrainiert. Nachdem die Tiere getötet worden waren, wurden verschiedene Gen- und Proteinmarker bestimmt und das Lebergewebe histologisch untersucht. Dabei zeigte sich zum einen, dass die trainierten Ratten unter beiden Ernährungsregimen ihr Körpergewicht und den Körperfettanteil reduzierten. Außerdem fanden sich in der Gruppe mit Niedrig-Fett Diät erniedrigte Spiegel von Malonaldehyd sowie gesteigerte Spiegel von reduziertem Glutathion als Marker des oxidativen Stresses und eine verminderte Zahl von Plazenta-Glutathion-Transferase-positiven präneoplastischen Läsionen und hepatozellulären Adenomen. Auch zeigten sich in dieser Gruppe im Vergleich zur untrainierten Gruppe mit gleicher

Ernährung eine günstigere Balance von Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA), Cleaved Caspase 3 und bcl-2 Protein. Die Autoren schließen aus dieser Konstellation, dass sich durch ein Schwimmtraining bei entsprechend günstiger Ernährung mit niedrigem Fettanteil die Karzinogenese in der Leber vermindern lässt (Silva et al. 2012).

Bereits 1992 hatte eine Japanische Arbeitsgruppe vergleichbare Ergebnisse publiziert. Verwendet wurden hier männliche F344 Ratten, die zur Karzinominduktion Azoxymethan subkutan verabreicht bekamen. Ein Teil der Ratten, bei denen keine Karzinogenese beabsichtig war, erhielten nur die Trägerlösung. Die Ernährung war bei allen Tieren gleich, jedoch wurden sie in eine Trainingsgruppe und eine inaktive Gruppe aufgeteilt. Dabei hatte die Trainingsgruppe die Möglichkeit, sich in Laufrädern zu bewegen, diese gab es in der anderen Gruppe nicht. 38 Wochen nach der Tumorinduktion wurden die Ratten getötet. Das Körpergewicht war in beiden Gruppen vergleichbar, jedoch zeigte sich auch hier eine geringere Dichte von Plazenta-Glutathion-Transferase positiven Herden als Marker für die Detektion initierter Zellen in der hepatzellulären Karzinogenese (Sugie et al. 1992).

Bei der Karzinomentstehung bzw. einer Verhinderung der Karzinogenese scheinen verschiedene Faktoren involviert zu sein. Eine gewisse Rolle können Matrix-Metalloproteininasen spielen, eine große Gruppe von Enzymen, die in unterschiedlichen Geweben eine wesentliche Bedeutung für Wachstum, Entwicklung und Alterung haben. Von den Matrix-Metalloproteininasen-9 (MMP-9) und MMP-2 ist bekannt, dass sie in die Tumorprogression, aber auch in Entzündungsprozesse involviert sind. Eine brasilianische und US-amerikanische Arbeitsgruppe ging in einer systematischen Übersichtsarbeit der Frage nach, welchen Einfluss körperliche Aktivität auf MMP-9 und MMP-2 hat. Die Autoren fanden 7 Studien mit insgesamt 203 Teilnehmern, die den Qualitätsanforderungen genügten. Es zeigte sich, dass Ausdauertraining die Spiegel von MMP-9 und MMP-2 tendenziell senkte, während sich für

Krafttraining widersprüchliche Ergebnisse fanden. Die Spiegel von MMP-9 und MMP-2 könnten nach Ansicht der Autoren nützliche Biomarker für den Einfluss von körperlicher Aktivität auf den inflammatorischen Status sein. Sie stellen dabei aber klar, dass für fundiertere Aussagen weitere Studien nötig seien (Evidenzgrad IIIa) (Nascimento et al. 2015).

Interessante Ergebnisse lieferte auch eine italienische Arbeitsgruppe um Marcellino Monda und Paolo Stiuso von der Universität Neapel. Ziel ihrer Arbeit war es, den Effekt von Lifestyle-Veränderungen auf das Leberkrebsrisiko nachzuweisen. An der Studie nahmen 20 übergewichtige junge Männer (mittlerer BMI 27 kg/m<sup>2</sup>) im Alter zwischen 18 und 30 Jahren teil (Durchschnittsalter 24 Jahre), die jedoch nicht an einem metabolischen Syndrom litten. Diese erhielten über einen Zeitraum von 3 Wochen eine fettreduzierte Diät sowie ein Ausdauertrainingsprogramm mäßiger Intensität. Vor und nach der Intervention wurden jedem Teilnehmer Blutproben entnommen, aus denen unter anderem Serumlipide und Marker des oxidativen Stresses bestimmt wurden. In einem Modell mit Herzmuskelzellen, denen die Autoren Serum der Teilnehmer zusetzen, bestimmten sie die Expression der Hitzeschockproteine 27 und 29, die Lipid-Akkumulation sowie Marker des oxidativen Stresses. Nach der 3-wöchigen Intervention fanden sich bei den Teilnehmern signifikante Reduktionen von BMI (25 kg/m<sup>2</sup>), Blutfettspiegeln einschließlich der Blutfettzusammensetzung und Markern des oxidativen Stresses. In den in vitro Versuchen zeigte sich zudem, dass sich durch die Zugabe von postinterventionellem Serum auf Herzmuskelzellen die Zellzahl erhöhte, die Expression von Hitzeschockprotein 27 und 29 sowie die Fettakkumulation in den Mitochondrien verminderte mit einer gleichzeitigen Steigerung der Produktion von NO. Auch konnte dieses Serum die Proliferation einer humanen Leberzellkarzinom-Linie (HepG-2) im Vergleich zu präinterventionellem Serum reduzieren sowie den oxidativen Stress und die Aktivität der Kinasen-Aktivität ERK1/2 senken. Somit konnten die Autoren zeigen, dass eine Lebensstilmodifikation bei jungen übergewichtigen Männern in der Lage ist, das Überleben von Herzmuskelzellen zu verbessern und die Proliferation von Leberzellkarzinomzellen zu vermindern (Evidenzgrad IIb) (Monda et al. 2014).

A. C. Piguet und Kollegen konnten mit einer englisch-schweizerischen Arbeitsgruppe den Einfluss von körperlichem Training auf das hepatzelluläre Karzinom im Mausmodell zeigen. Verwendet wurden Mäuse, die defizient für das Tumorsuppressoren PTEN in Hepatozyten waren. Diese erhielten eine Diät mit 10% Fettanteil und wurden in eine inaktive Gruppe sowie eine Gruppe mit Laufradtraining unterteilt. Das Training erfolgte in motorisierten Laufrädern, in denen die Tiere über einen Zeitraum von 32 Wochen an 5 Tagen pro Woche jeweils 60 Minuten pro Tag aktiv waren. Nach 32 Wochen hatten 71% der Mäuse in der Trainingsgruppe Lebertumoren von einer Größe über  $15 \text{ mm}^3$  entwickelt, in der inaktiven Gruppe war dies bei allen Tieren der Fall. Dabei waren sowohl die Anzahl an Tumoren als auch deren Gesamtvolumen pro Leber in der Trainingsgruppe niedriger als in der inaktiven Gruppe. Auf die Lebersteatose zeigte sich kein Effekt. Auf subzellulärer Ebene fand sich in der Trainingsgruppe eine Stimulation der Phosphorylierung von AMPK (AMP-aktivierte Proteinkinase) und deren Substrat Raptor, was die Aktivität der Kinase mTOR reduzierte. Somit zeigte sich in dieser Studie unter gesteigerter körperlicher Aktivität ein positiver Effekt auf die Entwicklung hepatzellulärer Karzinome, was eine potenzielle Rolle körperlicher Aktivität in der Prävention hepatzellulärer Karzinome in Risikogruppen nahelegt (Piguet et al. 2015) (siehe auch Tabelle 7).

Autor	Jahr	Evidenz	Intervention	Ergebnis
Yun et al.	2008	IIb	Keine, Kohortenstudie mit 444.963 männlichen Teilnehmern (Durchschnittsalter 49,0 Jahre)	Reduktion des Risikos für ein hepatozelluläres Karzinom durch gesteigerte körperliche Aktivität (relatives Risiko 0,88 bei höchster vs. niedrigster körperlicher Aktivität)
Behrens et al.	2013	IIb	Keine, Kohortenstudie mit 507.897 Teilnehmern, Durchschnittsalter Baseline 62,0 Jahre, End of Follow up 71,1 Jahre, 51% - 67% Männer (niedrigstes – höchstes Aktivitätsniveau)	Hochsignifikant niedrigeres relatives Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (0,56) bei höchstem vs. niedrigstem Aktivitätsniveau
Peel et al.	2009	IIb	Keine, Kohortenstudie mit 38.801 männlichen Teilnehmern, Durchschnittsalter 43,8 Jahre, mittlerer BMI 26,3 kg/m <sup>2</sup> , 5,4% Diabetiker	Signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko durch ein hepatozelluläres Karzinom (0,28) bei höchster vs. niedrigster kardiorespiratorischer Fitness in der Eingangsuntersuchung
Nascimento et al.	2015	IIIa	Übersichtsarbeit, 7 Studien mit insgesamt 203 Teilnehmern	Ausdauertraining senkt tendenziell die Spiegel von Matrix-Metalloproteinase 9 und 2 als Hinweis auf den inflammatorischen Status, widersprüchliche Ergebnisse bei Krafttraining
Monda et al.	2014	IIb	Fettreduzierte Diät (12-15% Fettanteil) und Ausdauertraining (45-60 Min./d mit der individuell ermittelten Trainings Herzfrequenz) über 3 Wochen bei übergewichtigen jungen Männern (n=20; Durchschnittsalter 24 Jahre, mittlerer BMI 27 kg/m <sup>2</sup> )	Postinterventionelles Serum der Probanden vermindert Proliferation einer humanen Leberzellkarzinom-Linie (HepG-2)
Piguet et al.	2015	–	PTEN-defiziente Mäuse, Laufradtraining (60 Min. 5x/Woche über 32 Wochen) vs. inaktive Kontrollen	Reduktion von Tumoranzahl und Tumorgesamtvolumen pro Leber in der Trainingsgruppe (100% inaktive Mäuse mit Tumoren > 15 mm <sup>3</sup> vs. 71% aktive Mäuse)

**Tabelle 7: Einfluss körperlicher Aktivität auf das hepatozelluläre Karzinom**

## **5.1. Zusammenfassung der Studien zum hepatzellulären Karzinom**

Anders als im Hinblick auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung sind die derzeit existierenden Daten zur Frage des Einflusses körperlicher Aktivität auf das Risiko für ein hepatzelluläres Karzinom recht knapp. Zu anderen Tumorarten wie Brust- oder Darmkrebs existieren zahlreiche Untersuchungen, was beim hepatzellulären Karzinom jedoch nicht der Fall ist. Generell scheint es aber auch hier so zu sein, dass sich durch körperliches Training das Krebsrisiko reduzieren lässt. So konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass sich bei Tieren, die defizient für das Tumorsuppressorgen PTEN waren, das Risiko für die Entstehung eines hepatzellulären Karzinoms durch Laufradtraining senken ließ. Auch im Rattenmodell konnte ein Schwimmtraining die Karzinogenese günstig beeinflussen. In humanen Studien fand sich sowohl eine negative Korrelation zwischen dem Körpergewicht als auch dem Aktivitätsniveau und dem Risiko für ein hepatzelluläres Karzinom. (Evidenzgrad IIb). Auch das Mortalitätsrisiko aufgrund eines hepatzellulären Karzinoms scheint sich durch gesteigerte körperliche Aktivität vor Diagnosestellung sowie eine bessere kardiorespiratorische Fitness senken zu lassen (Evidenzgrad IIb). Interessant ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass Serum von Teilnehmern eines Trainingsprogramms, das ihnen nach der Intervention entnommen wurde, in der Lage war, das Wachstum einer Leberzellkarzinom-Linie zu reduzieren (Evidenzgrad IIb). Auch zeigte sich, dass verschiedene metabolische Biomarker, allen voran Adiponectin, mit dem Risiko für ein hepatzelluläres Karzinom korrelieren (Evidenzgrad IIb). Zugrunde liegen könnte dem unter anderem eine Vermittlung durch MMP (Matrix Metallo Proteinase)-2 und MMP-9, deren Spiegel durch ein Ausdauertraining gesenkt werden können. Aufgrund der Datenlage zum Einfluss körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung bzw. Steatohepatitis und der Tatsache, dass diese bis zu einer Leberzirrhose und einem hepatzellulären Karzinom fortschreiten können, ist es durchaus wahrscheinlich, dass sich durch körperliches Training auch das Risiko für hepatzelluläre Karzinome senken lässt. Hier sind jedoch in der Zukunft weitere Untersuchungen nötig, um diesbezüglich eine breitere Datengrundlage zu schaffen.

## **6. Zusammenfassung**

Unter einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (englisch: non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) versteht man eine Fetteinlagerung in der Leber mit einem Anteil von 5-10% des Lebergewichts, die nicht auf einen erhöhten Alkoholkonsum zurückzuführen ist. Zu unterscheiden ist prinzipiell zwischen dem Oberbegriff der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), der die einfache nicht-alkoholische Fettleber (englisch: non-alcoholic fatty liver: NAFL) und die sogenannte nicht-alkoholische Steatohepatitis (englisch: non-alcoholic steatohepatitis: NASH) als Unterkategorien zusammenfasst. Die nicht alkoholische Steatohepatitis ist dabei durch Entzündungsprozesse im Lebergewebe in Form von Entzündungszellen, Hepatozytenballonierungen und Einzelzellnekrosen mit oder ohne Bindegewebsvermehrung charakterisiert, die bei der einfachen Fettleber fehlen. Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der NAFLD scheinen Insulinresistenz, oxidativer Stress und die Entzündungskaskade zu spielen. In Europa liegt die Häufigkeit der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung in der unselektierten Population schätzungsweise bei 20-30%. Nach den Daten der US-amerikanischen NHANES Studie (National Health and Nutrition Examination Survey) stieg der Anteil der NAFLD an den chronischen Lebererkrankungen zwischen 1988 und 2008 von 47% auf 75%, was ursächlich vor allem auf die Zunahme der metabolischen Risikofaktoren in der Bevölkerung zurückzuführen sein dürfte, die im gleichen Zeitraum ebenfalls deutlich angestiegen sind.

Bei 5% bis 20% der Patienten mit einer Fettlebererkrankung kommt es im Verlauf zu einer NASH, und etwa 10 bis 20% entwickeln eine höhergradige Fibrose, die bei weniger als 5% schließlich in eine Leberzirrhose mündet. Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung ist prinzipiell vollständig rückbildungsfähig, wobei Lebensstilmodifizierung und Gewichtsreduktion die zentrale Rolle spielen. Eine besondere Bedeutung scheint hierbei einer Steigerung der körperlichen Aktivität zuzukommen, die die Erkrankung wahrscheinlich auch unabhängig von einem Gewichtsverlust günstig beeinflussen kann. Etablierte medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten existieren bis dato nicht. Aktuelle

Leitlinien kommen daher einheitlich zu dem Schluss, dass einer Steigerung der körperlichen Aktivität maßgebliche Bedeutung bei der Therapie der NAFLD zukommt.

Dass dies tatsächlich so ist, konnten mehrere Arbeiten auch im Tierversuch zeigen, wo sich durch körperliche Aktivität die Situation seitens der Fettlebererkrankung verbessern ließ. Auch konnten hier ein geringerer Inflammationsgrad der Leber sowie günstigere Zytokinprofile nachgewiesen werden. Ultrastrukturell scheint einer Funktionsstörung der Mitochondrien eine Schlüsselrolle in der Genese der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung zuzukommen und hier wiederum speziell einer Störung der Atmungskette. Auch hier konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass sich körperliches Training positiv auf die Lebermitochondrien und die Atmungskette auswirkt.

Untersuchungen am Menschen demonstrieren, dass mit steigender körperlicher Aktivität das Risiko einer NAFLD sinkt. Außerdem konnten mehrere Studien zeigen, dass sich durch eine gesteigerte körperliche Aktivität der Fettgehalt der Leber senken und die Körperfettzusammensetzung günstig beeinflussen lassen, und zwar unabhängig von einer Gewichtsreduktion; zudem wird die Insulinresistenz vermindert. Dies unterstreicht die zentrale Bedeutung von Sport in der Therapie der NAFLD, wobei Kraft- und Ausdauertraining vergleichbare Effekte zu haben scheinen. Allerdings besteht hierbei wohl eine Art Dosis-Wirkungs-Beziehung, da sowohl eine höhere Intensität als auch eine längere Dauer der Aktivität zu besseren Ergebnissen führen. Gelingt es den Patienten, zusätzlich zur Steigerung der körperlichen Aktivität auch ihr Körpergewicht zu reduzieren, potenzieren sich die positiven Effekte. Auch histologisch konnte dies im Lebergewebe nachgewiesen werden.

Eine der potenziellen Komplikationen der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung ist das hepatzelluläre Karzinom, das entweder auf dem Boden einer Leberzirrhose oder aber direkt aus einer

nicht-alkoholischen Steatohepatitis entstehen kann. Seine molekulare Genese ist sehr komplex, doch scheinen dabei Signalwege involviert zu sein, die auch bei Adipositas und Typ 2 Diabetes eine Rolle spielen. Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass sich durch körperliche Aktivität das Krebsrisiko generell senken lässt. Auch wenn es zum hepatozellulären Karzinom diesbezüglich aktuell noch recht wenig Literatur gibt, kristallisiert sich jedoch heraus, dass sich dieser Tumor ebenfalls durch körperliche Aktivität günstig beeinflussen lässt. So hatten Personen, die körperlich aktiv waren, gegenüber körperlich inaktiven Personen ein geringeres Risiko, an einem hepatozellulären Karzinom zu versterben. Es zeigte sich aber auch ein geringeres Risiko, an diesem Tumor zu erkranken.

## **7. Fazit**

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und das hepatzelluläre Karzinom als potenzielle Komplikation stellen ein zunehmendes gesundheitliches Problem in der Bevölkerung der westlichen Welt dar. Da medikamentöse Therapien bisher nicht existieren, kommt einer Lebensstilmodifikation mit Gewichtsreduktion und Steigerung der körperlichen Aktivität in der Behandlung der Erkrankung eine zentrale Bedeutung zu. Eine wesentliche Rolle scheint hier die Steigerung der körperlichen Aktivität zu spielen, die die Erkrankung auch unabhängig von einer Gewichtsreduktion günstig beeinflussen und sowohl den Lipidgehalt der Leber als auch die Körperfettzusammensetzung verbessern kann. Dies konnte sowohl im Tierversuch als auch in Humanstudien mit guter Evidenzlage gezeigt werden. Auch das Risiko für ein hepatzelluläres Karzinom lässt sich möglicherweise durch gesteigerte körperliche Aktivität senken. Zukünftige Studien sollten sich vor allem mit der Frage befassen, welche Intensität, Dauer und Modalität der sportlichen Belastung hier den optimalen Nutzen bringen.

## **8. Literatur**

Adams LA et al. (2005): The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. In: *Gastroenterology* (129), S. 113–121.

Alex S et al. (2015): Exercise training improves liver steatosis in mice. In: *Nutr Metab (London)* (12), S. 29.

Angulo P: Non alcoholic fatty liver disease. In: *N Engl J Med* 2002 (346), S. 1221–1231.

Aleksandrova K et al. (2014): Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer. In: *Hepatology* (60), S. 858–871.

Arab JP et al. (2014): Management of nonalcoholic fatty liver disease: An evidence-based clinical practice review. In: *World J Gastroenterol* (20), S. 12182–12201.

Arem H et al. (2014): Physical activity and cancer-specific mortality in the NIH-AARP diet and health study cohort. In: *Int J Cancer* (135), S. 423–431.

Arias-Loste MT et al. (2014): Irisin, a link among fatty liver disease, physical inactivity and insulin resistance. In: *Int J Mol Sci* (15), S. 23163–23178.

Ascha MS et al. (2010): The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. In: *Hepatology* (51), S. 1972–1978.

Ayonrinde OT et al. (2011): Gender-specific differences in adipose distribution and adipocytokines influence adolescent nonalcoholic fatty liver disease. In: *Hepatology* (53), S. 800–809.

Bacchi E et al. (2013): Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 randomized trial). In: *Hepatology* (58), S. 1287–1295.

Backus D (2016): Increasing physical activity and participation in people with multiple sclerosis: a review. In: *Arch Phys Med Rehabil* (97), S. 210 – 7

Bae JC et al. (2012): Regular Exercise is associated with a reduction in the risk of NAFLD and decreased liver enzymes in individuals with NAFLD independent of obesity in Korean adults. In: *PLoS One* (7), S. e46819.

Baffy G et al. (2012): Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. In: *J Hepatol* (56), S. 1384–1391.

Barnes MA et al. (2013): Macrophage migration inhibitory factor contributes to ethanol-induced liver injury by mediating cell injury, steatohepatitis and steatosis. In: *Hepatology* (57), S. 1980–1991.

Bataller R et al. (2011): Fibrosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. In: *Best Pract Res Clin Gastroenterol* (25), S. 231–244.

Begriche K et al. (2006): Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. In: *Mitochondrion* (6), S. 1–28.

Behrens G et al. (2013): The association between frequency of vigorous physical activity and hepatobiliary cancers in the NIH-AARP diet and health study. In: *Eur J Epidemiol* (28), S. 55–66.

Berzigotti A et al. (2014): Lifestyle intervention by a 16-week programme of supervised diet and physical exercise ameliorates portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: the SportDiet study. In: *Hepatology* (60 (Suppl)), S. 253A.

Biesalski HK et al. (Hg.) (1999): Ernährungsmedizin. Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme.

Blachier M et al. (2013): The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. European Association for the Study of the Liver 2013. In: *J Hepatol* (58), S. 593–608.

Bolondi L (2003): Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. In: *J Hepatol* (39), S. 1076–1084.

Bonekamp S et al. (2008): The effect of an exercise training intervention on hepatic steatosis. In: *Hepatology* (48 (Suppl)), S. 806A.

Bruix J et al. (2001): EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. In: *J Hepatol* (35), S. 421–430.

Bruix J et al. (2011): Management of hepatocellular carcinoma. An update. In: *Hepatology* (53), S. 1020–1022.

Caldwell SH et al (2004): The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. In: *J Hepatol* (40), S. 578–584.

Calle EE et al. (2003): Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. In: *N Engl J Med* (348), S. 1625–1638.

Chalasani N et al. (2012): The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the study of liver diseases, American college of gastroenterology, and the American gastroenterological association. In: *Hepatology* (55), S. 2005–2023.

Chen Y et al. (2014): Physical activity and risks of esophageal and gastric cancers: a meta-analysis. In: *PLoS ONE* (9), S. e88082.

Chettouh H et al. (2015): Hyperinsulinemia and insulin signaling in the pathogenesis and the clinical course of hepatocellular carcinoma. In: *Liver Int* (35), S. 2203–2217.

Cho J et al. (2015): Effect of training intensity on nonalcoholic fatty liver disease. In: *Med Sci Sports Exerc* (47), S. 1624 – 34 .

Ciolac EG et al. (2016): Resistance training as a tool for preventing and treating musculoskeletal disorders. In: *Sports Med* (46), S. 1239 – 48.

Cohen JC et al. (2011): Human fatty liver disease: old questions and new insights. In: *Science* (332), S. 1519–23.

Cusi K (2012): Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: Pathophysiology and clinical implications. In: *Gastroenterology* (142), S. 711–725.

Cuthbertson DJ et al. (2016): Dissociation between exercise-induced reduction in liver fat and changes in hepatic and peripheral glucose homoeostasis in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. In: *Clin Sci (Lond)* (130), S. 93–104.

Day CP (1998): Steatohepatitis: A tale of two "hits"? In: *Gastroenterology* (114), S. 842–845.

Devries MC et al. (2008): Effect of endurance exercise on hepatic lipid content, enzymes, and adiposity in men and women. In: *Obesity* (16), S. 2281–2288.

Di Bisceglie AM et al. (2005): Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. In: *J Hepatol* (43), S. 434–441.

Dyson J et al. (2014): Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. In: *Dig Dis Sci* (32), S. 597–604.

EASL-EORTC (2012): Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. In: *J Hepatol* (56), S. 908–943.

Edge SB (2010): AJCC Cancer Staging Handbook. 7th ed. New York: *Springer*.

Ekstedt M et al. (2006): Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. In: *Hepatology* (44), S. 865–873.

El-Serag HB et al. (2003): The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. In: *Ann Intern Med* (139), S. 817–823.

El-Serag HB et al. (2004): Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. In: *Gastroenterology* (126), S. 460–468.

Ertle J et al. (2011): Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. In: *Int J Cancer* (128), S. 2436–2443.

Fan JG et al. (2011): Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010. (Published in Chinese on Chinese Journal of Hepatology 2010; 18: 163-166). In: *J Dig Dis* (12), S. 38–44.

Farazi PA et al. (2006): Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. In: *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 674 – 687 (6), S. 674–687.

Farell GC et al. (2007), Asia-Pacific Working Party on NAFLD: Guidelines for the assessment of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. In: *J Gastroenterol Hepatol* (22), S. 775–777.

Forner A et al. (2012): Hepatocellular Carcinoma. In: *Lancet* (379), S. 1245–1255.

Fracanzani AL et al. (2008): Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease in normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. In: *Hepatology* (48), S. 792–798.

Geier A et al. (2012): Hepatozelluläres Karzinom. Frühdiagnose, Staging und neue Therapieoptionen. In: *MMW Fortschr Med* (154), S. 63–67.

Ginnerup-Nielsen E et al. (2016): Physiotherapy for pain: a meta-epidemiological study of randomised trials. In: *Br J Sports Med* (50), S. 965 – 71.

Goncalves IO et al. (2014a): Exercise alters liver mitochondria phospholipidomic profile and mitochondrial activity in non-alcoholic steatohepatitis. In: *Int J Biochem Cell Biol* (54), S. 163–173.

Goncalves IO et al. (2014b): Physical exercise prevents and mitigates non-alcoholic steatohepatitis-induced liver mitochondrial structural and bioenergetics impairment. In: *Mitochondrion* (15), S. 40–51.

Hallsworth K et al. (2015): Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. In: *Clin Sci (Lond)* (129), S. 1097–1105.

Hallsworth K et al. (2011): Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. In: *Gut* (60), S. 1278–1283.

Haus JM et al. (2013): Improved hepatic lipid composition following short-term exercise in nonalcoholic fatty liver disease. In: *J Clin Endocrinol Metab* (98), S. E1181-8.

Hickman IJ et al. (2004): Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. In: *Gut* (53), S. 413–419.

Hoshida Y et al. (2009): Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. In: *Cancer Res* (69), S. 7385–7392.

Jakovljevic DG et al. (2013): Resistance exercise improves autonomic regulation at rest and hemodynamic response to exercise in non-alcoholic fatty liver disease. In: *Clin Sci* (125), S. 143–149.

Johnson NA et al. (2010): Fitness versus fatness: moving beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease. In: *Hepatology* (52), S. 370–381.

Johnson NA et al. (2009): Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. In: *Hepatology* (50), S. 1105–1112.

Karagozian R et al. (2014): Obesity-associated mechanisms of hepatocarcinogenesis. In: *Metabolism* (63), S. 607–617.

Kawanishi N et al. (2012): Exercise training attenuates hepatic inflammation, fibrosis and macrophage infiltration during diet-induced obesity in mice. In: *Brain Behav Immun* (26), S. 931–941.

Khalili K et al. (2011): Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. In: *J Hepatol* (54), S. 723–728.

Kim CK et al. (2001): Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. In: *J Ultrasound Med* (20), S. 99–104.

Kim JE et al. (2011): Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadoxetic acid-enhanced MRI that includes diffusion weighted imaging. In: *AJR Am J Roentgenol* (196), S. W758 – 65.

Kistler KD et al. and the NASH CRN Research Group (2011): Physical activity recommendations, exercise intensity and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. In: *Am J Gastroenterol* (106), S. 460–468.

Koike Y et al. (2001): Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (91), S. 561–569.

Krasnoff JB et al. (2008): Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic liver disease. In: *Hepatology* (47), S. 1158–1166.

Kwak MS et al. (2015): Role of physical activity in nonalcoholic fatty liver disease in terms of visceral obesity and insulin resistance. In: *Liver Int* (35), S. 944–952.

Kyu HH et al. (2016): Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. In: *BMJ* (354), S. i3857.

Lancaster GI et al. (2014): The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. In: *Trends Immunol* (35), S. 262–269.

Lavie CJ et al. (2015): Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. In: *Circ Res* (117), S. 207–219.

Lazo M et al. (2010): Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. In: *Diabetes Care* (33), S. 2156–2163.

Lee SJ et al. (2012): Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys. A randomized, controlled trial. In: *Diabetes* (61), S. 2787–2795.

Leitlinienprogramm: (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des heptozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF. Registrierungsnummer: 032-053OL, <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.

Lewandowski RJ et al. (2011): Transcatheter intraarterial therapies: rationale and overview. In: *Radiology* (259), S. 641–657.

Lewis JR et al. (2010): Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. In: *Dig Dis Sci* (55), S. 560–578.

Linden MA et al. (2014): Combining metformin and aerobic exercise training in the treatment of type 2 diabetes and NAFLD in OLETF rats. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab* (306), S. E300-10.

Linden MA et al. (2013): Hepatic steatosis development with four weeks of physical inactivity in previously active, hyperphagic OLETF rats. In: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (304), S. R763-771.

Llovet JM et al. (1999): Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCCL staging classification. In: *Semin Liver Dis* (19), S. 329–338.

Llovet JM et al. (2003): Hepatocellular Carcinoma. In: *Lancet* (362), S. 1907–1917.

Llovet JM et al. (2008a): Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. In: *Hepatology* (48), S. 1312–1327.

Llovet JM et al. (2008b): Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. In: *N Engl J Med* (359), S. 378–390.

Loria P et al. (2010): Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* (42), S. 272–282.

Ludwig J et al. (1980): Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. In: *Mayo Clin Proc* (55), S. 434–438.

Machado MV et al. (2013): Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. In: *J Hepatol* (58), S. 1007–1019.

Malin SK et al. (2013): Fetuin-A is linked to improved glucose tolerance after short-term exercise training in nonalcoholic fatty liver disease. In: *J Appl Physiol* (115), S. 988–994.

Marrero JA et al. (2003): Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. In: *Hepatology* (37), S. 1114–1121.

Matsuo T et al. (2015): Effect of aerobic exercise training followed by a low-calorie diet on metabolic syndrome risk factors in men. In: *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (25), S. 832–838.

Mazzaferro V et al. (1996): Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. In: *N Engl J Med* (334), S. 693–699.

Messmann H (Hg.) (2012): Klinische Gastroenterologie. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme.

Monda M et al. (2014): Short-term diet and moderate exercise in young overweight men modulate cardiocyte and hepatocarcinoma survival by oxidative stress. In: *Oxid Med Cell Longev* (2014), 131024. doi: 10.1155/2014/131024.

Montesi L et al. (2013): Physical activity for the prevention and treatment of metabolic disorders. In: *Intern Emerg Med* (8), S. 655–666.

Moon HY et al. (2013): Involvement of exercise-induced macrophagemigration inhibitory factor in the prevention of fatty liver disease. In: *J Endocrinol* (218), S. 339–348.

Morris EM et al. (2014): Intrinsic aerobic capacity impacts susceptibility to acute high-fat diet-induced hepatic steatosis. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab* (307), S. E355-364.

Nascimento DC et al. (2015): The response of matrix-metalloproteinase-9 and -2 to exercise. In: *Sports Med* (45), S. 269–278.

Nseir W et al. (2014): Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease. In: *World J Gastroenterol* (20), S. 9338–9344.

Nunez C et al. (2017): Obesity, physical activity and cancer risk: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). In: *Cancer Epidemiol* (47), S. 56–63.

OECD Health Data 2012: OECD Health Data 2012; Eurostat Statistics Database. WHO Global Infobase. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en>, zuletzt geprüft am 11.09.2016.

Oh S et al. (2014c): Acceleration training for managing nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. In: *Ther Clin Risk Manag* (10), S. 925–936.

Oh S et al. (2014b): Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective study. In: *Hepatology*, doi: 10.1002/hep.27544 [Epub ahead of print].

Oh S et al. (2014a): Regular exercise coupled to diet regimen accelerates reduction of hepatic steatosis and associated pathological conditions in nonalcoholic fatty liver disease. In: *Metab Syndr Relat Disord* (12), S. 290–298.

Oh S et al. (2013): Exercise reduces inflammation and oxidative stress in obesity related liver disease. In: *Med Sci Sports Exerc* 2013 (45), S. 2214–2222.

Okazaki I et al. (2014): Fibrogenesis and carcinogenesis in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMPs). In: *Cancers* (6), S. 1220–1255.

Pateron D et al. (1994): Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. In: *J Hepatol* (20), S. 65–71.

Peel JB et al. (2009): Cardiorespiratory fitness und digestive cancer mortality: findings from the aerobics center longitudinal study. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (18), S. 1111–1117.

Perseghin G et al. (2007): Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. In: *Diabetes Care* (30), S. 683–688.

Pessayre D (2007): Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. In: *J Gastroenterol Hepatol* (22; Suppl 1), S. S20-S27.

Piano A et al. (2012): Long-term effects of aerobic plus resistance training on the adipokines and neuropeptides in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol* (24), S. 1313–1324.

Piguet AC et al. (2015): Regular exercise decreases liver tumors development in hepatocyte-specific PTEN-deficient mice independently of steatosis. In: *J Hepatol* (62), S. 1296–1303.

Piscaglia F et al. (2016): Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. In: *Hepatology* (63), S. 827–838.

Potenza MA et al. (2017): Targeting endothelial metaflammation to counteract diabesity cardiovascular risk: Current and perspective therapeutic options. In: *Pharmacol Res* (120), S. 226–241.

Pothirat C et al. (2015): Efficacy of a simple and inexpensive exercise training program for advanced chronic obstructive pulmonary disease patients in community hospitals. In: *J Thorac Dis* (7), S. 637–643.

Promrat K et al. (2010): Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. In: *Hepatology* (51), S. 121–129.

Pugh CJA et al. (2013): Exercise training improves cutaneous microvascular function in nonalcoholic fatty liver disease. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab* (305), S. E50-E58.

Pugh CJA et al. (2014): Exercise training reverses endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (307), S. H1298-306.

Ratziu V et al. (2010): A position statement on NAFLD/NASH based on the EALS 2009 special conference. In: *J Hepatol* (53), S. 372–384.

Rector RS et al. (2011): Does physical inactivity cause nonalcoholic fatty liver disease? In: *J Appl Physiol* (111), S. 1828–1835.

Roeb E et al. (2015): S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankung. In: *Z Gastroenterol* (53), S. 668–723.

Saxena NK et al. (2007): Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. In: *Cancer Res* (67), S. 2497–2507.

Schmidt RF et al. (Hg.) (2010): Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Leber und Gallensekretion. 31. überarbeitete Auflage. Unter Mitarbeit von Vaupel P. 31. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Serviddio G et al. (2008): Mitochondrial involvement in non-alcoholic steatohepatitis. In: *Mol Aspects Med* (29), S. 22–35.

Serviddio G et al. (2011): Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. In: *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* (5), S. 233–244.

Silva MAA et al. (2012): Effects of swim training on liver carcinogenesis in male Wistar rats fed a low-fat or high-fat diet. In: *Appl Physiol Nutr Metab* (37), S. 1101–1109.

Silva RN et al. (2014): Effect of physical training on liver expression of activin A and follistatin in a nonalcoholic fatty liver disease model in rats. In: *Braz J Med Biol Res* (47), S. 746–752.

Sterling RK et al. (2007): Clinical utility of AFP-L3% in North American patients with HCV-related cirrhosis. In: *Am J Gastroenterol* (102), S. 2196–2205.

Sugie S et al. (1992): Effect of voluntary exercise on azoxymethane-induced hepatocarcinogenesis in male F344 rats. In: *Cancer Letters* (63), S. 67–72.

Sullivan S et al. (2012): Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. In: *Hepatology* (55), S. 1738–1745.

Takahashi A et al. (2015): Simple resistance exercise helps patients with non-alcoholic fatty liver disease. In: *Int J Sports Med* (36), S. 848–852.

Tannapfel H et al. (2012): The indications for liver biopsy. In: *Dtsch Arztebl Int* (109), S. 477–483.

Teli MR et al. (1995): The natural history of non alcoholic fatty liver: a follow up study. In: *Hepatology* (22), S. 1740–1749.

Thune I et al. (2001): Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. In: *Med Sci Sports Exerc* (33), S. 530–550.

Torres DM et al. (2012): Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma: fertile soil. In: *Semin Liver Dis* (32), S. 30–38.

Trinchet JC et al. (2011): Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. In: *Hepatology* (54), S. 1987–1997.

Tsochatzis EA et al. (2010): Transarterial chemoembolisation, transarterial chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for hepatocellular carcinoma treatment. In: *Semin Oncol* (37), S. 89–93.

Villanueva A et al. (2010): Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy. In: *Annu Rev Med* (61), S. 317–328.

Vinciguerra M et al. (2009): Unsaturated fatty acid promotes hepatoma proliferation and progression through downregulation of the tumor suppressor PTEN. In: *J Hepatol* (50), S. 1132–1141.

Wang JH et al. (2012): Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. In: *J Hepatol* (56), S. 412–418.

Wang M et al. (2009): Novel fucosylated biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (18), S. 1914–1921.

Watson K et al. (2014): mTOR and the health benefits of exercise. In: *Semin Cell Dev Biol* (36), S. 130 – 9.

Weiss J et al. (2012): An individualized training program increases physical activity in breast cancer patients. In: *Onkologie* (35 (suppl 6)), S. 227.

Weiss J et al. (2013): Impact of an individualized training program on physical activity in breast cancer patients. In: *Eur Rev Aging Phys Act* (10), S. 65–80.

Weiss J et al. (2014): Non-alcoholic fatty liver disease - epidemiology, clinical course, investigation and treatment. In: *Dtsch Arztebl Int* (111), S. 447–452.

Weiss J et al. (2016): Hepatozelluläres Karzinom: Screening und Diagnostik. In: *TumorDiagn u Ther* (37), S. 250 – 253.

Wilkins T et al. (2013): Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnosis and management. In: *Am Fam Physician* (88), S. 35–42.

Wolin KY et al. (2010): Obesity and Cancer. In: *The Oncologist* (15), S. 556–565.

Woo SD et al. (2016): The effects of lumbar stabilisation exercise with thoracic extension exercise on lumbosacral alignment and the low back pain disability index in patients with chronic low back pain. In: *J Phys Ther Sci* (28), S. 680–684.

Yamashita T et al. (2008): EpCam and alpha-fetoprotein expression defines novel diagnostic subtypes of hepatocellular carcinoma. In: *Cancer Res* (68), S. 1451–1461.

Yamauchi T et al. (2002): Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. In: *Dig Dis Sci* (8), S. 1288–1295.

Younossi ZM et al. (2011): Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. In: *Clin Gastroenterol Hepatol* (9), S. 524–530.

Yun YH et al. (2008): Dietary preference, physical activity, and cancer risk in men: national health insurance corporation study. In: *BMC Cancer* (8), S. 366.

Zelber-Sagi S et al. (2008): Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. In: *Hepatology* (48), S. 1791–1798.

Zelber-Sagi F et al. (2012): Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. In: *J Hepatol* (56), S. 1145–1151.

Zelber-Sagi S et al. (2014): Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. In: *World J Gastroenterol* 2014 (20), S. 4382–4392.

## **9. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen**

**Seite 11:** Abbildung 1: Histologische Schnitte einer nicht alkoholischen Steatohepatitis sowie einer nicht-alkoholischen Fettleber

**Seite 14:** Abbildung 2: Zelluläre Mechanismen bei der Entstehung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung

**Seite 15:** Abbildung 3: Prävalenz von NAFLD und NASH in bestimmtem Bevölkerungs- bzw. Patientengruppen

**Seite 17:** Abbildung 4: Fettleber im Ultraschall

**Seite 19:** Abbildung 5: Natürlicher Verlauf der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung im Makroskopischen und mikroskopischen Bild von normalem Lebergewebe über Steatose und NASH bis zur kompletten Leberzirrhose

**Seite 25:** Abbildung 6: Darstellung eines hepatzellulären Karzinoms im MRT in den verschiedenen Kontrastmittelphasen

**Seite 27:** Abbildung 7: Stadieneinteilung und Therapie des hepatzellulären Karzinoms

**Seite 31:** Tabelle 1: Evidenzbewertung nach dem Schema des „Oxford Centre of Evidence Based Medicine“

**Seite 39:** Tabelle 2: Einfluss körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung im Tiermodell

**Seite 53:** Tabelle 3: Einfluss körperlicher Aktivität auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung unabhängig vom Körbergewicht

**Seite 58:** Tabelle 4: Einfluss gesteigerter körperlicher Aktivität in Kombination mit Gewichtsreduktion auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

**Seite 65:** Tabelle 5: Einfluss körperlicher Aktivität auf Lipid-Zusammensetzung und Leber-Fettgehalt sowie Herz-Kreislauf-Parameter

**Seite 75:** Tabelle 6: Einfluss von Ausmaß des Trainings und Trainingsformen auf die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

**Seite 91:** Tabelle 7: Einfluss körperlicher Aktivität auf das hepatozelluläre Karzinom

## **Danksagung**

Diese Arbeit wäre nicht entstanden ohne die Unterstützung mehrerer Menschen, denen ich hierfür herzlich danken möchte.

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Wilhelm Bloch, der mit mir gemeinsam die Thematik entwickelte, basierend auf einem anderen Forschungsprojekt, das im Rahmen einer Kooperation an seinem Institut angesiedelt war. Hieraus entstand ein für mich faszinierendes Vorhaben, in dem ich meinen besonderen Interessen auf dem Gebiet von Innerer und Sportmedizin nachgehen und mich umfassend in diese Materie einarbeiten konnte. Weitere Projekte auf dem Boden dieser Thematik werden folgen. Herr Prof. Dr. Bloch war mir ein stets ansprechbarer Mentor, dem ich für seine Aufgeschlossenheit gegenüber meinen Ideen und seine Unterstützung herzlich danken möchte.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas Geier, der mich in meiner Arbeit stets freundschaftlich unterstützte und mich durch sein Interesse daran, seine hilfreichen Hinweise und fruchtbare Diskussionen immer wieder motivierte. Besonders danken möchte ich ihm für seine kritische Durchsicht des Manuskripts und die konstruktiven Kommentare, die für diese Arbeit sehr wertvoll waren.

Nicht zuletzt danken möchte ich auch meiner Familie, allen voran meiner Frau Barbara und meinen Kindern Julius und Luisa. Ihr musstet mich in der Zeit, in der diese Arbeit entstand, häufig zusätzlich zu der ohnehin nicht geringen beruflichen Belastung entbehren und habt mich stets geduldig in diesem Projekt gefördert. Dafür mein besonderer Dank. Ohne Eure Hilfe und Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen!

## Lebenslauf

<b>Name:</b>	Dr. Johannes Weiß	
<b>Geburtstag:</b>	28.01.1971	
<b>Geburtsort:</b>	Bad Kissingen	
<b>Staatsangehörigkeit:</b>	Deutsch	
<b>Familienstand:</b>	verheiratet, zwei Kinder	
<b>Schulbildung:</b>	1977 – 1990	Schulbesuch mit Erwerb der allgemeinen Hochschulreife am Gymnasium Bad Kissingen
<b>Berufsausbildung:</b>	1990 – 1997	Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
	10/1998:	Promotion zum Dr. med.
	01/1999:	Approbation als Arzt
	Seit 1997:	Klinische Tätigkeit in verschiedenen Krankenhäusern in der Inneren Medizin
	12/06:	Erwerb der Qualifikation „Ernährungsmediziner DAEM/DGEM“
	09/10 – 10/13:	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik Am Kurpark, Bad Kissingen parallel zur klinischen Tätigkeit, Arbeitsschwerpunkt Sport und Krebs in Kooperation mit der Deutschen Sporthochschule Köln
	10/13:	Facharztanerkennung Innere Medizin
	Seit 11/13:	Assistenzarzt im Schwerpunkt Hepatologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinik Würzburg.
	11/14 und 03/15:	Zertifikatskurs Hepatologie der DGVS
	Seit 04/15:	Funktionsoberarzt im Schwerpunkt Hepatologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinik Würzburg. Arbeitsschwerpunkt Virushepatitis, hepatzelluläres Karzinom, Transplantationsnachsorge und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Hepatozelluläres Karzinom, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

## **Abstract Deutsch**

**Hintergrund:** In Europa liegt die Häufigkeit der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) schätzungsweise bei 20-30% der Normalbevölkerung. Bei einem Teil kommt es im Verlauf zu einer Steatohepatitis (NASH) mit erhöhtem Risiko für eine Leberzirrhose, aus der sich wiederum ein hepatzelluläres Karzinom (HCC) entwickeln kann. Die NAFLD ist prinzipiell vollständig rückbildungsfähig, wobei eine Lebensstilmodifikation die zentrale Rolle spielt. Eine besondere Bedeutung scheint hierbei einer Steigerung der körperlichen Aktivität zuzukommen. Die vorliegende Arbeit will daher einen Überblick über die aktuell verfügbare Literatur zum Einfluss körperlicher Aktivität auf die NAFLD geben mit einem besonderen Schwerpunkt auf dem HCC.

**Methodik:** Systematische Literatursuche in der medizinischen Datenbank Pubmed, wobei sowohl humane als auch tierexperimentelle Studien berücksichtigt wurden. Als geeignet wurden Arbeiten angesehen, die den Einfluss verschiedener Arten von körperlicher Aktivität auf die NAFLD und das HCC untersuchten.

**Ergebnisse:** Im Tierversuch ließ sich durch körperliche Aktivität die NAFLD verbessern, auch konnten ein geringerer Inflammationsgrad der Leber sowie günstigere Zytokinprofile nachgewiesen werden. Ultrastrukturell konnte gezeigt werden, dass sich körperliches Training positiv auf die Lebermitochondrien und die Atmungskette auswirkt. Untersuchungen am Menschen demonstrieren, dass mit steigender körperlicher Aktivität das Risiko einer NAFLD sinkt. Außerdem ließen sich hierdurch der Fettgehalt der Leber reduzieren und die Körperfettzusammensetzung günstig beeinflussen, und zwar unabhängig von einer Gewichtsreduktion. Kraft- und Ausdauertraining scheinen hierbei vergleichbare Effekte zu haben. Vermutlich besteht eine Art Dosis-Wirkungs-Beziehung, da sowohl eine höhere Intensität als auch eine längere Dauer der Aktivität zu besseren Ergebnissen führen. Gelingt zusätzlich eine Gewichtsreduktion, potenzieren sich die positiven Effekte. Bezuglich des HCC gibt es aktuell nur wenig Literatur, dieser Tumor scheint sich aber ebenfalls durch körperliche Aktivität günstig beeinflussen lassen.

**Folgerungen:** Da medikamentöse Therapien bisher nicht existieren, haben Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität in der Behandlung der NAFLD eine zentrale Bedeutung. Wesentlich scheint hier die Steigerung der körperlichen Aktivität zu sein, die die Erkrankung auch unabhängig von einer Gewichtsreduktion günstig beeinflussen und sowohl den Lipidgehalt der Leber senken als auch die Körperfettzusammensetzung verbessern kann. Auch das Risiko für ein hepatzelluläres Karzinom lässt sich möglicherweise hierdurch reduzieren.

## **Abstract English**

**Background:** Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is between 20 and 30% in the unselected European population. A part of them will develop steatohepatitis (NASH) with increased risk for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). NAFLD is generally completely reversible with lifestyle modification playing a central role. An increase in physical activity seems to be of particular importance. Aim of the present work therefore is to give an overview of the currently available literature concerning the influence of physical activity on NAFLD with a special emphasis on HCC.

**Methods:** Systematic literature search in the medical database Pubmed. Human and animal studies reporting the influence of different kinds of physical activity on NAFLD and HCC were considered appropriate.

**Results:** In animal studies physical activity could improve NAFLD, reduce inflammation of the liver and positively influence cytokine profiles. Ultrastructural investigations could demonstrate a positive impact on liver mitochondria and respiratory chain. Human studies could show an inverse correlation between physical activity and risk of NAFLD. Besides that, content of liver fat was reduced and body composition improved, independent of weight loss. Aerobic and resistance training seem to have comparable impact within this context. Besides that, the effect of physical activity seems to be dose dependent, as higher intensity and longer duration, respectively, achieved better results. If an additional weight loss is realized, positive effects raise exponentially. Concerning HCC, there currently exists only few literature, but this tumor also seems to be influenced positively by physical activity.

**Conclusion:** As there are currently no drugs available, physical activity and weight loss play a central role in the treatment of NAFLD. In this context, physical activity seems to be of particular importance, as it can improve NAFLD independently of weight loss and improve content of liver fat and body fat, respectively. Also the risk of HCC possibly is reduced by physical activity.