

Universitätsklinikum Tübingen  
Medizinische Klinik III - Kardiologie und Angiologie

Untersuchungen verschiedener proinflammatorischer  
Chemokine auf die Entwicklung einer „Metabolischen  
Dysfunktion assoziierten steatotischen Lebererkrankung“  
bei kardiovaskulären Risikopatienten

Inaugural Dissertation  
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der medizinischen Fakultät der  
Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Nicole Manzat

2025

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Bernd Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Mathias Heikenwälder

2. Berichterstatter: Prof. Dominik Rath

Tag der Disputation: 13.01.2026

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	5
Abbildungsverzeichnis .....	7
Tabellenverzeichnis .....	10
Einleitung .....	11
1.1    Allgemeines zu MASLD und MASH .....	11
1.2    Epidemiologie .....	11
1.3    Definition.....	12
1.4    Ätiologie und Risikofaktoren .....	13
1.5    Pathogenese .....	13
1.6    Diagnose .....	14
1.7    Therapie .....	15
1.8    Prognose .....	16
1.9    Biomarker .....	16
1.9.1    Chemokine als Biomarker.....	17
1.9.2    Interleukin 8 (IL-8).....	18
1.9.3    Interferon gamma-induced protein 10 (IP-10/CXCL10).....	19
1.9.4    Eotaxin .....	19
1.9.5    Thymus and activation-related chemokine (TARC/CCL 17).....	20
1.9.6    Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) .....	20
1.9.7    Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES/CCL5).....	21
1.9.8    Macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ (MIP 1 $\alpha$ /CCL3).....	22
1.9.9    Macrophage inflammatory protein 1 $\beta$ (MIP 1 $\beta$ /CCL4).....	23
1.9.10    Monokine induced by gamma interferon (MIG/CXCL9).....	23
1.9.11    Neutrophil activating peptid (ENA-78/CXCL5).....	24
1.9.12    Macrophage inflammatory protein-3 (MIP3A/CCL20).....	24

1.9.13	GRO $\alpha$ /CXCL1 .....	25
1.9.14	Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant (I-TAC/CXCL11) 25	
1.10	Ziel der Doktorarbeit .....	26
2	Material und Methoden .....	27
2.1	Patientenkollektiv, Studienaufbau und Studienprotokoll .....	27
2.2	Magnetresonanztomographie der Leber .....	29
2.3	Statistische Auswertung.....	29
3	Ergebnisse.....	30
3.1	Basischarakteristika des Patientenkollektivs .....	30
3.2	Biomarker Lebervolumen und Leberfettgehalt .....	35
4	Diskussion .....	62
5	Zusammenfassung .....	67
6	Literaturverzeichnis.....	70
7	Erklärung zum Eigenanteil .....	85

## Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AP	Alkalische Phosphatase
APP	Akute Phase Protein
ASH	Alkoholische Steatosis hepatis
CMV	Cytomegalie-Virus
EBV	Epstein-Barr-Virus
ENA-78/CXCL5	Neutrophil activating peptid
FIB-4	Fibrosis 4
FFS	Freie Fettsäuren (fatty acids)
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma)
I-TAC/CXCL11	Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
IQR	Interquartiler Abstand (interquartile range)
LVEF	links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
MASH	Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis
MASLD	Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
MCP-1/CCL2	Monocyte chemoattractant protein-1
MIP 1 alpha/CCL3	Macrophage inflammatory protein 1-alpha
MIP 1 beta/CCL4	Macrophage inflammatory protein 1-beta

MIG/CXCL9	Monokine induced by gamma interferon
MIP3A/CCL20	Macrophage inflammatory protein-3
MS	Multiple Sklerose
NAFLD	Leberverfettung (non-alcoholic fatty liver disease)
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis)
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder
RANTES/CCL5	Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
RA	Rheumatoide Arthritis
TAG	Triacylglycerol
TARC/CCL 17	Thymus and activation-related chemokine
TNF- $\alpha$	Tumornekrose-Faktor $\alpha$
Tsd	Tausend

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ungefähre Prävalenz von MASLD global, 2016.....	12
Abbildung 2: Die Entwicklungsstadien einer normalen Leber über die MASLD und MASH bis zum möglichen Endstadium mit einem hepatozellulären Karzinom..	13
Abbildung 3: Wirkungen von Chemokinen .....	18
Abbildung 4: Flussdiagramm des Studiendesigns mit Einschlusskriterien sowie diagnostischem Vorgehen.....	28
Abbildung 5: MRT-Bild mit Ergebnissen des Verlaufs von Lebervolumen und -fettgehalt eines Studienteilnehmers. Mit freundlicher Genehmigung der Radiologie Uni-Klinik Tübingen .....	32
Abbildung 6: Heat map Korrelation von Lebervolumen und Leberfettgehalt mit den Biomarkern (baseline Wert):.....	47
Abbildung 7: Heat map: Korrelation von Lebervolumen und Leberfettgehalt mit den Biomarkern (follow-up Wert):.....	47
Abbildung 8: Heat map: Korrelation von Lebervolumen und Leberfettgehalt mit den Biomarkern (absolute Differenzen):.....	48
Abbildung 9: Heat map: Korrelation von Lebervolumen und Leberfettgehalt mit den Biomarkern: .....	49
Abbildung 10: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (absolute Differenz) und Lebervolumen (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes .....	50
Abbildung 11: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (absolute Differenz) und Lebervolumen (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes .....	50
Abbildung 12: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (absolute Differenz) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes .....	51
Abbildung 13: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (Verhältnis) und Lebervolumen (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	51

Abbildung 14: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers TARC (follow-up) und Leberfettgehalt (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	52
Abbildung 15: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (Verhältnis) und Leberfettgehalt (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	52
Abbildung 16: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (Verhältnis) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	53
Abbildung 17: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (follow-up) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	53
Abbildung 18: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers TARC (follow-up) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Werte .....	54
Abbildung 19: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers RANTES (follow-up) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes .....	54
Abbildung 20: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (Verhältnis) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	55
Abbildung 21: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers TARC (baseline) und Lebervolumen (Verlauf) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	55
Abbildung 22: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MCP 1 (baseline) und Lebervolumen (Verlauf) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	56
Abbildung 23: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIP-1 $\alpha$ (follow-up) und Lebervolumen (Verlauf) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes .....	56
Abbildung 24: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIP-3 $\alpha$ (follow-up) und Lebervolumen (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes .....	57

Abbildung 25: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (Verhältnis) und Lebervolumen (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	57
Abbildung 26: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (absolute Differenz) und Lebervolumen (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes .....	58
Abbildung 27: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers Eotaxin (baseline) und Leberfettgehalt (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	58
Abbildung 28: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (follow-up) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	59
Abbildung 29: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (Verhältnis) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	59
Abbildung 30: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (follow-up) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	60
Abbildung 31: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (Verhältnis) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	60
Abbildung 32: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (absolute Differenz) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	61
Abbildung 33: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (absolute Differenz) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes.....	61

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Chemokine mit ihren Rezeptoren .....	26
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Studie .....	27
Tabelle 3: Darstellung der Basischarakteristika der Patienten mit Entwicklung des Lebervolumens im 6-monatigen Verlauf.....	30
Tabelle 4: Darstellung der Basischarakteristika der Patienten mit Entwicklung des Leberfettgehaltes im 6-monatigen Verlauf.....	32
Tabelle 5: Darstellung der Basiswerte der Biomarker bei Patienten mit Messung des Lebervolumens und Leberfettgehaltes bei Studieneinschluss .....	34
Tabelle 6: Darstellung der follow-up Werte der Biomarker bei Patienten mit Messung des Lebervolumens und Leberfettgehaltes nach 6 Monaten .....	35
Tabelle 7: Vergleich der baseline Werte der Biomarker, mit Entwicklung des Lebervolumens im 6-monatigen Verlauf.....	36
Tabelle 8: Vergleich der baseline Werte der Biomarker, mit Entwicklung des Leberfettgehalt im 6-monatigen Verlauf .....	37
Tabelle 9: Vergleich der follow-up Werte der Biomarker, mit Entwicklung des Lebervolumens im 6-monatigen Verlauf.....	38
Tabelle 10: Vergleich der follow-up Werte der Biomarker, mit Ab- und Zunahme des Leberfettgehaltes im 6-monatigen Verlauf.....	39
Tabelle 11: Absolute Differenzen der Biomarker mit Entwicklung des Lebervolumens im 6-monatigen Verlauf.....	40
Tabelle 12: Vergleich der absoluten Differenzen der Biomarker, mit Ab- und Zunahme des Leberfettgehaltes im 6-monatigen Verlauf .....	42
Tabelle 13: Verhältnisse der Biomarker mit Entwicklung des Lebervolumens im 6-monatigen Verlauf.....	43
Tabelle 14: Vergleich der Verhältnisse der Biomarker, mit Ab- und Zunahme des Leberfettgehaltes im 6-monatigen Verlauf.....	45

# Einleitung

## 1.1 Allgemeines zu MASLD und MASH

In Zeiten von Überfluss, was Essen und Trinken angeht und die Anzahl der Menschen die an Übergewicht leiden immer größer wird, nimmt auch die Zahl der Menschen die an MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) leiden, zu. Die MASLD kann nochmals unterschieden werden in eine Steatosis hepatis (Fettleber) und eine MASH (metabolic dysfunction-associated Steatohepatitis) (Ong and Younossi, 2007). Wie der Name schon sagt, handelt es sich bei der MASH um eine Leberverfettung mit Zeichen von Inflammation und auch Fibrose die jedoch nicht durch Alkoholabusus entstanden ist. Diese Fibrose kann bis zu einer Leberzirrhose führen, was schlussendlich eine Lebertransplantation nötig macht (Younossi et al., 1998). Eine Zirrhose kann jedoch auch in seltenen Fällen aus einer benignen Fettleber entstehen (Younossi et al., 1998).

## 1.2 Epidemiologie

Mit einer globalen Prävalenz von circa 25 % ist die MASLD heute die führende Ursache für chronische Lebererkrankungen weltweit und eine wachsende Herausforderung für die Gesellschaft (Authors and Collaborators, 2022, Diehl and Day, 2017). In mehreren Studien mit mehr als 8,5 Millionen Menschen mit MASH zeigten 80 % davon Adipositas, 72 % litten an Dyslipidämie und 44 % hatten einen Diabetes mellitus Typ 2 (Younossi et al., 2023a). Mit der Zunahme von übergewichtigen Kindern sowie einer Zunahme von Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht in der Bevölkerung wird diese Zahl in naher Zukunft noch weiter ansteigen (Younossi et al., 2023b).

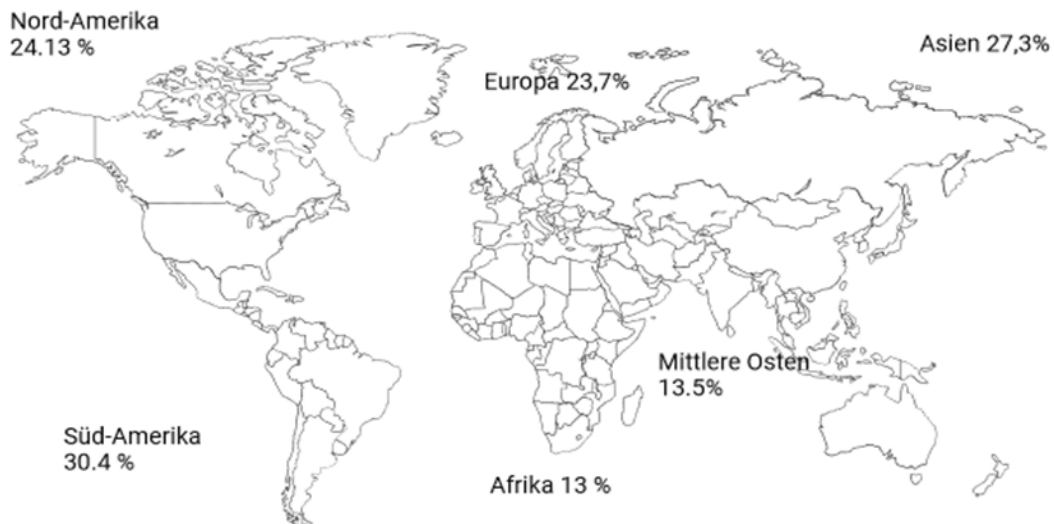


Abbildung 1: Ungefähre Prävalenz von MASLD global, 2016 (Younossi et al., 2018)

### 1.3 Definition

Die MASLD ist ein Überbegriff für die Steatosis hepatis, Fettleber, d.h. Einlagerung von Fett in Hepatozyten, die nicht-alkoholische Steatohepatitis (MASH) sowie deren Folgeerkrankungen: Leberfibrose, Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom (Authors and Collaborators, 2022). Die MASH wird definiert als Ansammlung von einem Anteil von mindestens 5 % intrahepatischen Fett in Relation zum Lebergewicht oder wenn mehr als 5 % der Hepatozyten Fettvakuolen enthalten. Wichtig ist hierbei, dass es z. B. neben dem genannten Alkoholgenuss (pro Tag mehr als 20 g Reinalkohol bei Frauen bzw. 30 g bei Männern) keine andere Ursache wie zum Beispiel sekundäre Ursachen (z. B. Autoimmunhepatitis, Primäre biliäre Cholangitis, etc), virale Infektionen, Lebererkrankungen (z. B. Morbus Wilson oder Hämochromatose) oder Medikamenteneinnahme gibt (Authors and Collaborators, 2022, Siddiqui et al., 2018). Bis 2024 kannte man diese Erkrankung unter der Bezeichnung „non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD“. Eine Expertenkommission aus 22 Ländern empfahl als Ersatz jedoch eine neue Diagnose, um die Ursache besser zu beschreiben. Diese Erkrankung besteht aus einer nachgewiesenen Hepatic steatosis mit zusätzlich noch einer der folgenden drei Kriterien: Übergewicht/Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 oder dem Nachweis einer metabolischen Störung (Eslam et al., 2020).



Abbildung 2: Die Entwicklungsstadien einer normalen Leber über die MASLD und MASH bis zum möglichen Endstadium mit einem hepatozellulären Karzinom (Authors and Collaborators, 2022).

#### 1.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Die häufigsten Ursachen, welche mit einer MASLD in Zusammenhang gebracht werden sind Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2 und Hyperlipidämie bzw. das metabolische Syndrom (Huh et al., 2022). Dabei ist die Prävalenz und Schwere der Leberverfettung proportional zum Grad der Adipositas (Wanless and Lentz, 1990). Eine große Rolle spielen auch genetische Varianten wie das patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA-3) und das sorting and assembly machinery component 50 (SAMM-50) (Huh et al., 2022, Yopp and Choti, 2015). Vor allem eine Variante im rs738409 Gen entscheidet über die Unterschiede der Fettansammlung in der Leber (Yopp and Choti, 2015). Das Risiko an einer MASLD und Fibrose zu erkranken erhöht sich auch mit ansteigendem Alter. Zusätzlich sind das Geschlecht und auch die ethnische Herkunft von Belang (Ong and Younossi, 2007). Außerdem sind sowohl eine ungesunde Ernährung, unzureichende körperliche Bewegung als auch Schlafmangel mit einem erhöhten Auftreten der Erkrankung vergesellschaftet (Huh et al., 2022).

#### 1.5 Pathogenese

Die Entstehung einer MASLD ist vielschichtig. Unter normalen Bedingungen speichert die Leber kein Triacylglycerol (TAG). Bei Patienten mit Übergewicht oder bei hoher Fett-/Kohlenhydrataufnahme kommt es zu einem abnormen Fettstoffwechsel welcher dann zur Fettspeicherung führt sowie zu einer höheren Rate von Fettneubildung mit daraus folgendem erhöhtem Metabolismus der

oxidativen Mitochondrien (Sunny et al., 2011). Außerdem besteht anscheinend ein enges Zusammenspiel zwischen erhöhter TNF-alpha-Ausschüttung, der Freisetzung von Fettsäuren und einer Insulinresistenz. All dies sorgt dafür, dass die freien Fettsäuren (FFA), TNF-a und Cortisol zur Leber transportiert werden, wo es dann zur Ansammlung von Fett in den Hepatozyten kommt (Day, 2002). Die freien Fettsäuren können aus der Nahrung, aus adipösem Gewebe nach Lipolyse oder durch neue Produktion gewonnen werden. Durch beta-Oxidation werden die FFA zu TAG umgewandelt, welche dann in Lipoproteine verpackt werden, so dass sie entweder ausgeschieden oder als Fetttropfchen gespeichert werden (Neuschwander-Tetri, 2010). Durch diese Fettansammlung kommt es einerseits zu einer Funktionsbeeinträchtigung der betroffenen Hepatozyten als auch zur hepatischen Insulinresistenz als Teil der Lipotoxizität. Die Insulinresistenz entsteht durch das zusätzliche intrahepatische Fett durch metabolische Dysfunktionen (Gastaldelli et al., 2007). Durch die Insulinresistenz kommt es zu einer erhöhten Fettoxidation, welche zu erhöhtem oxidativem Stress führt was wiederum zum Absterben von Hepatozyten führt sowie zu Entzündungen des Gewebes und schließlich zur Fibrose (Day, 2002).

## 1.6 Diagnose

Um eine MASLD zu diagnostizieren genügt heutzutage bereits eine Sonographie der Leber. Weitere oft verwendete Diagnostikmethoden sind die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Sonographie. Gerade weil die Sonographie ohne Nebenwirkung und sehr schnell verfügbar ist, sollte sie bei Verdacht auf eine Leberverfettung als Mittel der ersten Wahl bei der Bildgebung dienen. Man findet dabei als Hinweis für eine Fettleber eine erhöhte Echogenität des Lebergewebes, der Leberrand ist abgerundet und man findet bei höherer Verfettung auch eine dorsale Schallabschwächung (Authors and Collaborators, 2022). Der Patient muss dafür aber bereits eine Leberverfettung von mehr als 30 % aufweisen (Schwenzer et al., 2009). Bei der Sonographie kann man zusätzlich noch die Elastographie verwenden. Eine transiente Elastographie (TEM, Gerätenamen Fibroscan®) misst nicht-invasiv und ohne Strahlung, durch die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Ultraschallwellen in der Leber, den Grad der Fibrose. Für eine Diagnose muss jedoch schon ein gewisser Grad der

Fibrose vorhanden sein und der Patient sollte auch nicht zu adipös sein, da ansonsten die Fehlerquote zu hoch ist (Wong, 2013, Castera, 2007, Castera et al., 2006). Für die Erstdiagnose sollte daher zuerst der Nachweis für das Vorliegen einer Fibrose im Vordergrund stehen. Dafür können nichtinvasive Untersuchungsmethoden herangezogen werden, wie zum Beispiel die eben genannte Elastographie oder Scores wie der NFLD Fibrosis Score (NFS) und der Fibrosis 4 (FIB-4). Eine weitere Möglichkeit, die jedoch wegen der Strahlenbelastung eher nicht verwendet wird, wäre die Computertomographie. Hierbei besteht ebenfalls die Möglichkeit den Grad der Leberverfettung zu bestimmen (Pamilo et al., 1983). Als weitere Bildgebung steht noch die bereits genannte MRT-Untersuchung zur Verfügung um das Ausmaß der Leberverfettung nachzuweisen. Hierbei wird die unterschiedliche Anregung von Wasserstoffprotonen in einem Magnetfeld in den unterschiedlichen Gewebetypen wie Fett und Wasser unterschieden. Eine Weiterentwicklung ist das MRI-PDFF (proton density fat-fraction) bei dem in der Leber der Triglycerid-Gehalt präzise bestimmt werden kann, womit dann eine vorhandene hepatische Steatose über das gesamte Lebervolumen quantifiziert werden kann (Bannas et al., 2015). Um eine MASH zu diagnostizieren ist der heutige Goldstandard nach wie vor die Leberpunktion, wobei hier jedoch immer das Risiko besteht, eine Punktionsstelle zu treffen wo noch keine Leberveränderung vorhanden ist und es auch zu Komplikationen wie Blutungen und Schmerzen kommen kann. Es sollte also eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich einer Biopsie stattfinden (Authors and Collaborators, 2022). Weitere nicht invasive Untersuchungen sind oft nicht genau genug. Um eine MASH also sicher nachzuweisen, ist nach wie vor eine Leberbiopsie nötig (Authors and Collaborators, 2022, Lee and Park, 2014). Um hier falsch negative Ergebnisse zu erhalten, wird eine ausreichend große Biopsieprobe von mindestens 1 cm Länge empfohlen (Janiec et al., 2005).

## 1.7 Therapie

Bei Patienten mit MASLD konnte eine Gewichtsreduktion und vermehrte körperliche Aktivität eine deutliche Krankheitsverbesserung und eine Reduktion der Progression der Leberverfettung zeigen. Eine Ernährungsumstellung auf viel Obst, Nüsse, Vollkorn, Fisch, Hühnchen ist dabei sinnvoll. Außerdem sollten die

Patienten verarbeitete Nahrungsmittel, rotes Fleisch und gezuckerte Getränke vermeiden sowie das Rauchen und Trinken von Alkohol unterlassen. Alles in allem wird ein Lebensstil wie bei kardiovaskulär erkrankten Patienten empfohlen (Younossi et al., 2023c, Krasnoff et al., 2008, Asada et al., 2020, Kim et al., 2021). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass eine duale antithrombozytäre Therapie mit ASS und Clopidogrel bzw. Ticagrelor zur Verbesserung und Prävention einer MASLD sowie bei HCC, welches durch MASH verursacht wurde, in Zukunft ein Teil der Therapie sein könnte (Malehmir et al., 2019). Andere in Studien bereits erfolgreich durchgeführte Untersuchungen zeigten im Mausmodell eine Verbesserung bei MASLD und MASH durch intermittierendes Fasten(Asada et al., 2020).

## 1.8 Prognose

Für die Prognose ist es wichtig zwischen der MASLD und der MASH zu unterscheiden. Bei der MASH kann der weitere Krankheitsverlauf eine Fibrose und Zirrhose sein. Es wird angenommen, dass nahezu zwei Drittel der adipösen Patienten eine Form der Fettleber bzw. bereits eine MASH, welche in 3 – 15 % in eine Leberzirrhose übergeben kann (Ascha et al., 2010). Daher haben Patienten mit MASH-Zirrhose ein deutlich erhöhtes Risiko an hepatozellulärem Carcinom (HCC) zu erkranken. Es sollten deshalb regelmäßige Kontrollen bei Zirrhosepatienten auf HCC durchgeführt werden (Ong and Younossi, 2007). Das HCC als Folge der MASH ist heutzutage der häufigste Grund für eine Lebertransplantation in den Vereinigten Staaten (Sadler et al., 2018). Das HCC steht auf dem siebten Platz der neu diagnostizierten Krebsfälle und an dritter Stelle bei den Todesfällen weltweit (Sung et al., 2021).

## 1.9 Biomarker

Biomarker sind definiert als ein Merkmal, das objektiv gemessen und bewertet werden kann, als Zeichen für normale biologische oder pathologische Prozesse oder pharmakologische Reaktionen auf eine therapeutische Intervention. Sie sind vor allem gut einsetzbar als diagnostisches Mittel oder zum Staging einer

Krankheit, sowie als Indikation für die Krankheitsprognose und zum Monitoring klinischer Reaktion auf durchgeführte Behandlungen (Wittes et al., 1989, Group, 2001).

### 1.9.1 Chemokine als Biomarker

Chemotaktische Zytokine (Chemokine) sind kleine sekretierte Moleküle, die an die Sieben-Transmembran-Domäne von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren binden. Sie werden in vier Gruppen eingeteilt, je nachdem wo die ersten beiden Cysteinreste ihre Position haben: CC, CXC, CX3C und XC. Es wurden bisher mehr als 50 Liganden und 18 Rezeptoren beschrieben (Balkwill, 2004). Chemokine spielen eine wichtige Rolle bei der Immunantwort. Sie werden von Leukozyten, Fibroblasten, Endothelzellen und Epithelzellen produziert. Sie regulieren sowohl die angeborene (vermittelt durch Neutrophile, natürliche Killerzellen, dendritische Zellen und Monozyten) als auch die adaptive (hauptsächlich T-Zellen und B-Zellen) Immunantwort (Raman et al., 2011). Sie locken über einen Chemokin-Gradienten Immunzellen an den Ort der Entzündung, wo diese dann ihre Arbeit verrichten können. Während der Embryogenese sind sie für die Wanderung von Neuronen, Neuralleistenzellen, Keimzellen, Kardiomyozyten und hämatopoetischen Stammzellen verantwortlich. Im Erwachsenenalter spielen sie eine entscheidende Rolle im Prozess der Angiogenese. Durch Hypoxie kann ihre Expression reguliert werden (Wang and Knaut, 2014). Bindet ein Ligand an einen Rezeptor kommt es zur Phosphorylierung des Rezeptors und dadurch zur Aktivierung verschiedener intrazellulärer Signalwege. Im Zellkern endet dies mit der Transkription von Genen, die die Interaktion zwischen Zelle und extrazellulärer Matrix, die Zellmotilität, die Invasion, die Proliferation und das Überleben regulieren (Dorsam and Gutkind, 2007).

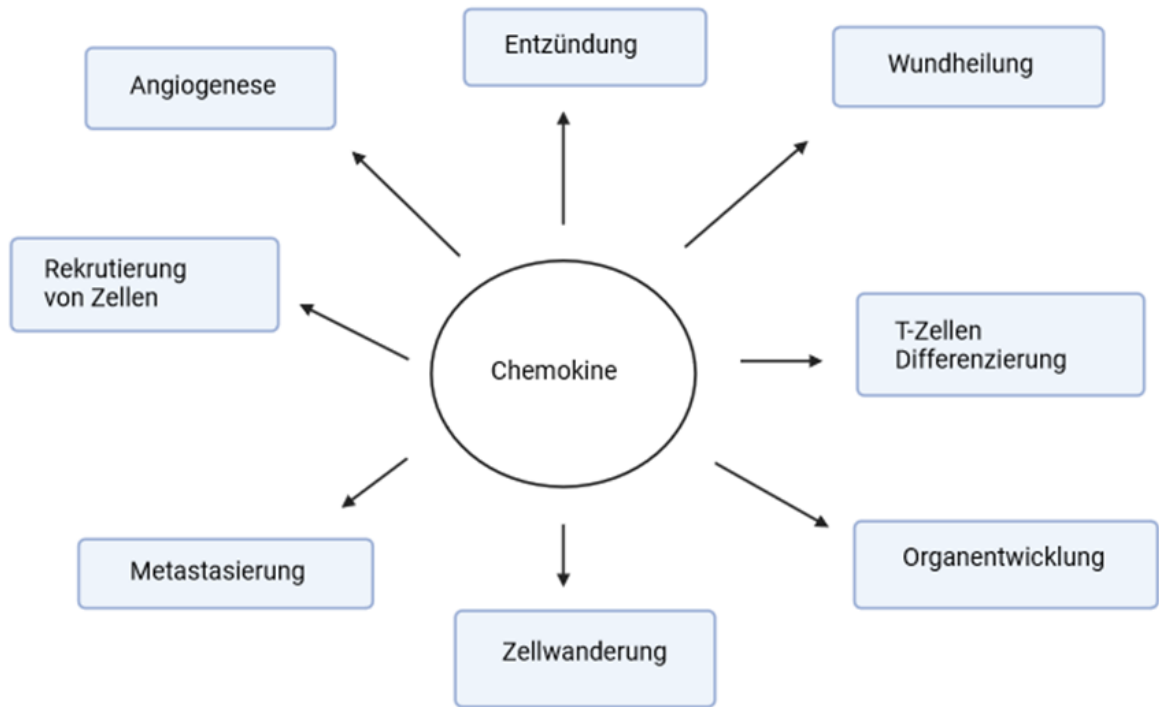


Abbildung 3: Wirkungen von Chemokinen (Rollins, 1997)

### 1.9.2 Interleukin 8 (IL-8)

Dieses Zytokin wird von aktivierten T-Lymphozyten, Makrophagen, Fibroblasten und Endothelzellen gebildet (Kaplanski et al., 1994, Bazzoni et al., 1991, Hebert et al., 1990, Strieter et al., 1990). Wenn es zu einer Entzündung kommt, werden dadurch Neutrophile und T-Zellen aktiviert, welche dann mittels Chemotaxis weitere Immunzellen anlocken (Huber et al., 1991, Remick, 2005). Interleukin 8 gehört zu den akute-Phase-Proteinen (APP). Es wird am Ort der Entzündung produziert und kann daher als früher Marker für eine Entzündung herangezogen werden (Pecqueux et al., 2023). Zielrezeptoren sind CXCR1 und CXCR2, welche sich auf Neutrophilen, Monozyten, Makrophagen und T-Zellen befinden (Murphy, 1997). Bei chronischen Lebererkrankungen ist IL-8 vermehrt nachweisbar, so dass davon ausgegangen werden muss, dass es deutlich zur hepatischen Entzündung beiträgt. In einer Studie wurde gezeigt, dass IL-8 für die Rekrutierung und Aktivierung von hepatischen Makrophagen bei Leberzirrhose verantwortlich ist (Zimmermann et al., 2011).

### 1.9.3 Interferon gamma-induced protein 10 (IP-10/CXCL10)

IP-10 wird von verschiedenen Zelltypen sezerniert, z. B. von T-Lymphozyten, Neutrophilen, Endothelzellen, Monozyten und Fibroblasten. Zusammen mit MIG/CXCL9 und I-TAC/CXCL11 kann es an einem gemeinsamen Chemokinrezeptor andocken und an den jeweiligen Zelltypen unterschiedliche Wirkungen hervorrufen wie zum Beispiel Chemotaxis, Angiogenese und die Differenzierung von naiven T-Zellen zu T-Helfer-Zellen (Dufour et al., 2002, van den Borne et al., 2014, Colvin et al., 2004). Es spielt eine Rolle bei Entzündungen sowie bei der Entstehung von Atherosklerose (Segers et al., 2011, Altara et al., 2016a), kardiovaskulären Erkrankungen (Herder et al., 2006), Herzinsuffizienz (Altara et al., 2016b), Bluthochdruck (Antonelli et al., 2012) und Multiple Sklerose (Balashov et al., 1999). Außerdem konnte man bei Patienten mit hepatischer Entzündung und Leberfibrose und anderen chronischen Lebererkrankungen erhöhte IP-10-Spiegel finden (Zeremski et al., 2009, Tacke et al., 2011)

### 1.9.4 Eotaxin

Eotaxin ist ein wichtiger und Eosinophilen-spezifischer Chemoattraktor (Fulkerson et al., 2006, Garcia-Zepeda et al., 1996, Jose et al., 1994). Es wird angenommen, dass Eotaxin-1 wichtiger als Eotaxin-2 für die Mobilisierung von Eosinophilen und ihren Vorläufern aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf ist (Mould et al., 1997, Palframan et al., 1998). Eotaxin-1 wird von Strukturzellen der Lunge freigesetzt, und wird nach einer Allergenexposition vermehrt exprimiert (Brown et al., 1998). Humane endotheliale Vorläuferzellen exprimieren ebenfalls Eotaxin-1. Bei Allergenexposition konnte man in Studien mit sensibilisierten Mäusen und bei atopischen Asthmatikern nachweisen, dass es schnell in die Lunge mobilisiert wird. Durch die vermehrte Expression und Sekretion von Eotaxin-1 könnte es daher zur Entwicklung einer Lungeneosinophilie beitragen (Asosingh et al., 2010, Gelfand, 2012).

Außerdem wurde gezeigt, dass sowohl Eotaxin-1 als auch Eotaxin-2 die Migration von CD34+ CCR3+ Zellen aus Knochenmark und Blut von Mäusen in einem *in vitro* Transmigrationsassay induzieren (Radinger et al., 2011). Dies könnte daraufhin hinweisen, dass Eotaxin an der Regulierung der Akkumulation und Mobilisation von eosinophilen Vorläuferzellen in der Lunge beteiligt ist,

nachdem man einem Allergen ausgesetzt war. Bei Exposition wird Eotaxin auf den CD34+-Zellen hochreguliert. Dadurch kommt es zu einer Mobilisierung von Progenitorzellen aus dem Knochenmark in das Blut (Dorman et al., 2005, Sehmi et al., 2003).

#### 1.9.5 Thymus and activation-related chemokine (TARC/CCL 17)

TARC wird ständig im Thymus von dendritischen Zellen und Endothelzellen produziert (Kimura et al., 2014, Sallusto et al., 1999). In einer Studie zeigte sich, dass TARC ein wichtiger Biomarker für die Atopische Dermatitis ist. Anhand der Serumspiegels konnte die Krankheitsaktivität bestimmt werden (Kimura et al., 2014). Es spielt auch eine Rolle in der selektiven Migration von Th2-Zellen (Shimada et al., 2004). Die Serum-TARC-Spiegel könnten eventuell als diagnostische Marker verwendet werden, um den klinischen und immunologischen Zustand von Patienten zu überprüfen (Nakamura-Nishimura et al., 2018).

#### 1.9.6 Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2)

MCP-1 ist ein Mitglied der Chemokin-Unterfamilie CC (Gu et al., 1999). Bei einer Entzündung kommt es zur Bindung an einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor auf der Oberfläche von Leukozyten. Dies führt zur Rekrutierung von Monozyten aus dem Knochenmark in die Blutbahn (Yadav et al., 2010). Es wird von einer Vielzahl von Zelltypen produziert wie z. B. Epithelzellen, Endothelzellen, Muskelzellen, Fibroblasten, Astrozyten, Monozyten und Mikroglia (Standiford et al., 1991, Barna et al., 1994, Cushing et al., 1990, Brown and Hural, 2017, Hillyer et al., 2003), entweder kontinuierlich oder nachdem die Zellen oxidativem Stress, Interleukin-1 und -4, Tumornekrose-Faktor- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$  oder Wachstumsfaktoren ausgesetzt waren (Yadav et al., 2010, Sheikine and Hansson, 2004). Die Hauptzielzellen sind Monozyten und Makrophagen. Sie sorgen für deren Migration und Infiltration an den Ort der Verletzung oder Entzündung bei unterschiedlichsten Erkrankungen (Singh et al., 2021). Es ist beispielsweise der wichtigste Entzündungsfaktor bei Nierensteinen (Li et al., 2020), spielt eine Rolle bei allergischen Erkrankungen wie Asthma (Yadav et al.,

2010), Lungenerkrankungen wie Tuberkulose (Sadek et al., 1998, Kurashima et al., 1997), rheumatoider Arthritis (Zhou et al., 2019), akuter Transplantatabstossung (Chakravorty et al., 2001, Grandaliano et al., 1997) und bei Arteriosklerose (Yla-Herttuala et al., 1991, Yu et al., 1992, Nelken et al., 1991). MCP-1 wird auch von Tumorzellen in Tumorstroma ausgeschüttet und verstärkt durch Angiogenese das Tumorwachstum (Fridlender et al., 2010), z. B. bei Mammakarzinom (Yoshimura et al., 2013, Ueno et al., 2000) sowie Prostatakarzinom (Lindholm et al., 2015, Loberg et al., 2006) und dessen Knochenmetastasen (Lu et al., 2009). Da MCP-1 vermehrt im Fettgewebe ausgeschüttet wird, spielt es außerdem eine große Rolle bei der Insulinresistenz sowie Diabetes und den daraus entstehenden Komplikationen wie Nephro- und Retinopathie (Singh et al., 2021, Kanda et al., 2006). In vielen neurodegenerativen Erkrankungen wie zum Beispiel Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und Multiple Sklerose spielt die chronische Entzündung eine wichtige Rolle und ist für das weitere Fortschreiten der Erkrankung von Bedeutung (Chen et al., 2016, Subileau et al., 2009). Auch bei verschiedenen Lebererkrankungen wie z.B. Leberfibrose, Leberzirrhose, Hepatitis, Fettleber und Leberkrebs hat der Biomarker eine Bedeutung. Durch die Rekrutierung von Entzündungszellen in der Leber kommt es zur Fibrose. Durch hochregulieren von MCP-1 und der Aktivierung von T-Zellen, T-Helferzellen und natürlichen Killerzellen kann es zu Leberzellnekrosen und dadurch zur Karzinombildung kommen (Fantuzzi et al., 2019). Bei übergewichtigen Menschen kann daher ein erhöhter MCP-1-Spiegel durch viel zusätzlich vorhandenes viszerales Fettgewebe, zu MASH sowie zu Leberzirrhose und HCC führen.

#### 1.9.7 Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES/CCL5)

Dieses Chemokin wurde zuerst in aktivierten T-Zellen gefunden (Schall et al., 2009). Es wird in vielen Zelltypen wie z. B. Makrophagen, Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Thrombozyten, hepatischen Sternzellen und Tumorzellen sezerniert (Appay and Rowland-Jones, 2001, Lv et al., 2013). Bei Ausschüttung bewirkt es eine Rekrutierung von T-Zellen (über CCR5), dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen (über CCR1), Mastozyten, basophilen und eosinophilen

Granulozyten. Durch die Aktivierung von T-Zellen und der Zytokin-Produktion kommt es zu einer inflammatorischen Antwort. Daher spielt es eine Rolle bei allergischen Erkrankungen wie z. B. Asthma (Yadav et al., 2010), akuter Abstoßung nach Transplantation (Chakravorty et al., 2001, Grandaliano et al., 1997), bei Angiogenese und Arteriosklerose (Suffee et al., 2011). Bei Patienten mit aktiver Tuberkulose konnte man erhöhte Spiegel feststellen (Kurashima et al., 1997, Sadek et al., 1998). Da auch dieses Chemokin im Fettgewebe ausgeschüttet wird, ist es vermehrt beim metabolischem Syndrom vor zu finden (Matter and Handschin, 2007). Zusätzlich hat RANTES/CCL5 auch erheblichen Einfluss auf verschiedene Lebererkrankungen wie z. B. akutes Leberversagen, MASLD, Leberfibrose und HCC (Mohs et al., 2017).

#### 1.9.8 Macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ (MIP 1 $\alpha$ /CCL3)

MIP 1 $\alpha$  aktiviert sowohl T-Zellen und Lymphozyten (Carr et al., 1994, Loetscher et al., 1994, Schall et al., 1993, Schall et al., 1990, Taub et al., 1993), basophile (Alam et al., 1994a, Alam et al., 1994b, Dahinden et al., 1994, Geiser et al., 1993, Leonard et al., 1990) und eosinophile (Dahinden et al., 1994, Noso et al., 1994, Rot et al., 1992, Schweizer et al., 1994) Granulozyten sowie natürliche Killerzellen (Larsen et al., 1989) was zu einer akuten oder chronischen Entzündung führen kann. In einer Studie wurde festgestellt, dass es sowohl bei Depressionen als auch bei PTSD eine Rolle spielt. Dabei kommt es zur Rekrutierung und Aktivierung von mononukleären Phagozyten im ZNS (Subileau et al., 2009). Anhand der unterschiedlichen Zytokin-Spiegel konnte gezeigt werden, dass bei Depression mit oder ohne PTSD die Schwere der Erkrankung mit Höhe des MIP 1 $\alpha$  -Spiegels zunahm (Oglodek, 2018). Bei Patienten, die an Multiple Sklerose erkrankt waren, zeigte sich ebenfalls eine erhöhte MIP 1 $\alpha$  -Expression in den Astrozyten und Mikroglia sowie eine erhöhte Infiltrationsrate von Lymphozyten und Makrophagen in die MS-Läsionen (Balashov et al., 1999). Erhöhte Spiegel im Liquor fanden sich bei Patienten die an Amyotropher Lateralsklerose litten. Es wurde bei diesen Patienten eine erhöhte Menge an Monozyten und Makrophagen im ZNS gefunden. Diese exprimierten eine hohe Menge an MIP 1 $\alpha$  und andere chemotaktische Zytokine (Martinez et al., 2020). Außerdem fand man bei Patienten mit Clostridium difficile Infektion einen

erhöhten Spiegel von MIP 1 $\alpha$  in der Darmmukosa (Wang et al., 2020). Zusätzlich wird es vermehrt in weißem Fettgewebe sezerniert, was zu Atherosklerose und Fettleber führen kann (Matter and Handschin, 2007).

#### 1.9.9 Macrophage inflammatory protein 1 $\beta$ (MIP 1 $\beta$ /CCL4)

Es aktiviert T-Zellen und Lymphozyten (Altara et al., 2016a, Carr et al., 1994, Loetscher et al., 1994, Schall et al., 1993, Schall et al., 1990, Taub et al., 1993) und ist ein proinflammatorisches Chemokin, ein Ligand von CCR5 und wird von Lymphozyten sezerniert (Guan et al., 2002). Bei Patienten mit ALS wurden erhöhte Spiegel von MIP 1 $\beta$  festgestellt, so dass davon auszugehen ist, dass es eine Rolle bei der Entstehung der Krankheit spielt. Patienten die schon länger an der Krankheit litten hatten etwas höhere MIP 1 $\beta$  Spiegel. Eine Korrelation zwischen Chemokin-Spiegel und Krankheitsausprägung fand sich jedoch nicht (Martinez et al., 2020).

#### 1.9.10 Monokine induced by gamma interferon (MIG/CXCL9)

MIG gehört zu den inflammatorischen Chemokinen und wird, wie der Name sagt von Interferon- $\gamma$  induziert. Sein Rezeptor CXCR3 befindet sich auf T-Zellen und NK-Zellen nach Aktivierung durch das Interferon (Rossi and Zlotnik, 2000). Seine Aufgabe ist die Chemotaxis für aktivierte T-Zellen (Loetscher et al., 1996), T-Helferzellen (Sallusto et al., 1998) und es spielt eine Rolle bei der Infiltration von Plasmazellen in entzündetes Gewebe (Hauser et al., 2002) sowie für Lymphozyten die in Tumore eindringen (Gasperini et al., 1999). Es aktiviert sowohl periphere Lymphozyten (Rollins, 1997) als auch NK-Zellen und TH1-Zellen (Liao et al., 1995, Egesten et al., 2007). In einer Studie konnten bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis synoviale Fibroblasten unter der Synovialoberfläche gefunden werden, die CXCL9 produzierten (Farber, 1997, Tsubaki et al., 2005). Außerdem könnte es möglicherweise in Zukunft als alternativer Marker für Immunogenität nach Impfungen oder Erkrankungen wie CMV und EBV verwendet werden (Berthoud et al., 2009).

#### 1.9.11 Neutrophil activating peptid (ENA-78/CXCL5)

ENA-78 wird gleichzeitig mit IL-8 und hauptsächlich von Epithelzellen und in geringem Maße von Pneumozyten Typ II, Monozyten und Makrophagen produziert (Corbett et al., 1994, Strieter et al., 1992). Es aktiviert Neutrophile durch Chemotaxis (Walz et al., 1991). Es induziert eine Angiogenese ohne vorherige Entzündung und Tumorwachstum (Arenberg et al., 1998, Arenberg et al., 1996). Es kann auch von Endothelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen produziert werden (Zineh et al., 2006). Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) war der ENA-78-Spiegel im Blut und in der Gelenksflüssigkeit erhöht und auch die Fibroblasten und Makrophagen im Synovialgewebe produzierten kontinuierlich das Chemokin (Koch et al., 1994). Es wird vermehrt in den Epithelzellen der Darmmukosa bei Patienten mit Pankreatitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa oder akuter Appendizitis produziert (Walz et al., 1997).

#### 1.9.12 Macrophage inflammatory protein-3 (MIP3A/CCL20)

Ursprünglich wurde angenommen, dass es nur in der Lunge und Leber von Lymphozyten produziert wird, daher wurde es ursprünglich Liver and activation-regulated chemokine (LARC) genannt (Hieshima et al., 1997). Heutzutage weiß man, dass es auch von mukosalen Epithelzellen, in Lymphknoten und epidermalen Keratinozyten gebildet wird (Baba et al., 1997, Hieshima et al., 1997, Ambrosini et al., 2003, Nakayama et al., 2001, Tanaka et al., 1999). Es bindet an den Rezeptor CCR6 (Baba et al., 1997, Power et al., 1997, Greaves et al., 1997). Diesen findet man auf der Zelloberfläche von unreifen dendritischen Zellen, den meisten B-Zellen und einigen T-Zellen und es spielt auch eine Rolle für deren Chemotaxis (Liao et al., 1999, Dieu et al., 1998). Man fand bei entzündlichen Hauterkrankungen wie z. B. bei Psoriasis und der atopischen Dermatitis eine vermehrte Produktion in epidermalen Keratinozyten (Homey et al., 2000, Nakayama et al., 2001) und dendritischen Zellen (Langerhans Zellen)(Charbonnier et al., 1999, Dieu-Nosjean et al., 2000). Im ZNS können auch Astrozyten als Hauptproduktionsort dafür induziert werden. Die Produktion wird durch proinflammatorische Zytokine wie IL-1 und TNF- $\alpha$ , vermittelt durch NF- $\kappa$ B, ausgelöst (Ambrosini et al., 2003).

### 1.9.13 GRO $\alpha$ /CXCL1

Dieses Chemokin bindet an den CXCR2-Rezeptor, den er sich mit IL-8 teilt. Es rekrutiert spezifisch nur Neutrophile und aktiviert diese (Egesten et al., 2007). Die proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  stimulieren dessen Expression in Epithelzellen und in den Zellen des Immunsystems (Wen et al., 1989, Sauty et al., 1999, Persson-Dajotoy et al., 2003). Es kann auch als Wachstumsfaktor und angiogenetisch wirken (Addison et al., 2000) sowie das Tumorstadium und die Bildung von Metastasen fördern (Keane et al., 2004, Loukinova et al., 2000). Es wird erforscht, ob man durch Hemmung von CXCL1 entzündliche Erkrankungen heilen kann (Podolin et al., 2002). Es konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Arenberg et al., 1998), Glioblastom (Zhou et al., 2005), Ovarialkarzinom (Yang et al., 2006), Harnblasenkarzinom (Kawanishi et al., 2008), malignem Melanom (Luan et al., 1997) und Magenkarzinom (Junnila et al., 2010) dieses Chemokin deutlich vermehrt exprimiert wurde. Im ZNS konnte nach Interaktion von CXCL1 mit CXCR2 eine Proliferation von Oligodendrozyten nachgewiesen werden (Omari et al., 2006). Auch bei Patienten mit akut einsetzendem oder langsam auftretendem Diabetes mellitus Typ 1 fanden sich deutlich erhöhte CXCL1-Spiegel (Takahashi et al., 2011).

### 1.9.14 Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant (I-TAC/CXCL11)

I-TAC ist ein Chemokin welches durch die Zytokine Interferon- $\gamma$  und Interferon- $\beta$  aktiviert wird (Groom and Luster, 2011). Es ist ein Ligand für die Rezeptoren CXCR3 und CXCR7. Wenn es mit CXCR3 eine Bindung eingeht, sorgt es für die Migration von Th1- Lymphozyten (Panzer et al., 2007, Miekus et al., 2010). Es werden bei Aktivierung verstärkt Zytokine produziert, diese aktivieren Makrophagen und natürliche Killerzellen, was wiederum eine antiinflammatorische Immunreaktion hervorruft (Hensbergen et al., 2005, Proost et al., 2007). Außerdem beeinflusst es die epidermale Entwicklung während der Wundheilung (Yates et al., 2008) sowie die Hämatopoese, Angiogenese und Tumorentwicklung sowie Metastasierung (Chung et al., 2015, Lo et al., 2010).

<b>Systemischer Name</b>	<b>Humaner Ligand</b>	<b>Chemokinrezeptor</b>
CXCL1	GRO $\alpha$ /MIP-2	CXCR2, CXCR1
CXCL5	ENA-78	CXCR2
CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2
CXCL9	MIG	CXCR3
CXCL10	IP-10	CXCR3
CXCL11	I-TAC	CXCR3
CXCL12	SDF-1	CXCR4
CCL2	MCP-1	CCR2
CCL3	MIP-1 $\alpha$	CCR1, CCR5
CCL4	MIP-1 $\beta$	CCR5
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5
CCL11	Eotaxin	CCR3
CCL17	TARC	CCR4

Tabelle 1: Chemokine mit ihren Rezeptoren (Rollins, 1997)

### 1.10 Ziel der Doktorarbeit

Es wurde überprüft, ob die untersuchten Biomarker mit dem Verlauf einer Fettlebererkrankung assoziiert sind und inwiefern sich die Biomarker bei Fettleberpatienten im 6-monatigen Verlauf verändern. Insbesondere wurde hier Wert auf Veränderungen im Lebervolumen sowie im Leberfettgehalt gelegt. Da Inflammation bei diesem Erkrankungsprozess eine große Rolle spielt, wurden hier inflammatorische Biomarker bei Patienten mit Steatosis hepatis untersucht. Hierfür wurden sowohl zu Studieneinschluss als auch im Verlauf nach 6 Monaten die Biomarker bestimmt, um zu erkennen ob die Ausprägung und der Verlauf der Fettlebererkrankung mit diesen Biomarkern assoziiert sind. Wie bereits in der Beschreibung der Biomarker zu sehen, konnten in vorherigen Studien verschiedene der untersuchten Biomarker mit unterschiedlichen Lebererkrankungen in Verbindung gebracht werden. So fand sich zum Beispiel bei chronischen Lebererkrankungen eine erhöhte Nachweisbarkeit von Interleukin-8, welches in diesem Fall für die Rekrutierung und Aktivierung von hepatischen Makrophagen bei einer Leberzirrhose verantwortlich war. Sowohl MCP, MIP-1 $\alpha$  als auch RANTES konnten vermehrt in weißem Fettgewebe nachgewiesen werden und spielen somit eine große Rolle bei Entzündungen im

ganzen Körper, einschließlich der hier untersuchten Fettlebererkrankung. Auch eine vermehrte Expression von IP-10 sorgt für eine hepatische Entzündung und kann als Folge dadurch die Entwicklung einer Leberfibrose fördern.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv, Studienaufbau und Studienprotokoll

Diese prospektive, monozentrische Studie wurde von Februar 2018 bis Januar 2020 in der Abteilung für Innere Medizin III (Station 75, 83 und CPU), im Zentrallabor sowie der Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Sie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt (Projektnummer 587/2016BO2). Sie folgte den Grundregeln der Deklaration von Helsinki und der guten wissenschaftlichen Praxis. Es wurden initial 57 Patienten nach ausführlicher Aufklärung und mit schriftlichem Einverständnis in die Studie aufgenommen. Es wurden vorhandene Risikofaktoren sowie eine kleine Anamnese erhoben.

Die Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 80 Jahren, ein BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> und/oder ein Diabetes mellitus Typ 2 sowie keine vorangegangene antithrombozytäre Therapie.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis (ASH), autoimmun oder viral bedingter Hepatitis (Hepatitis A, B, C, D, E, EBV, CMV), Morbus Wilson,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel oder Hämochromatose.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter: 18-80 Jahre BMI über 30 kg/m <sup>2</sup> und/oder Diabetes mellitus Typ 2 Bisher keine antithrombozytäre Therapie	Sonstige Lebererkrankungen oder ausgeprägter Alkoholabusus

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Studie

Nach dem Krankenhausaufenthalt wurden die Patienten innerhalb von maximal vier Wochen wieder einbestellt.

Es wurde am ersten Vorstellungstermin eine Basisuntersuchung mit Laborabnahme, einem Leber-MRT und einer Leberultraschalluntersuchung durchgeführt. Es wurde den Patienten peripher-venöses Blut abgenommen für ein kleines Blutbild, Leber-, Gerinnungs- und Blutfettwerte sowie ein multiplex Assay. Für zukünftige Untersuchungen wurden Serum- und Plasmaproben konserviert. Die Laborwerte wurden im Zentrallabor mit dem Gerät „Advia XPT Chemistry“ der Firma Siemens ausgewertet. Außerdem wurden eine MRT-Bildgebung sowie eine Leberultraschalluntersuchung durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden nach sechs Monaten als Folgeuntersuchung wiederholt.

Besonderes Augenmerk wurde auf die Untersuchung der Biomarker und die Ergebnisse des Leber-MRTs gelegt. Es wurden hierbei bei den Patienten das Lebervolumen und der Leberfettgehalt an beiden Untersuchungstagen gemessen. Daraufhin wurden dann jeweils die Biomarker miteinander verglichen.

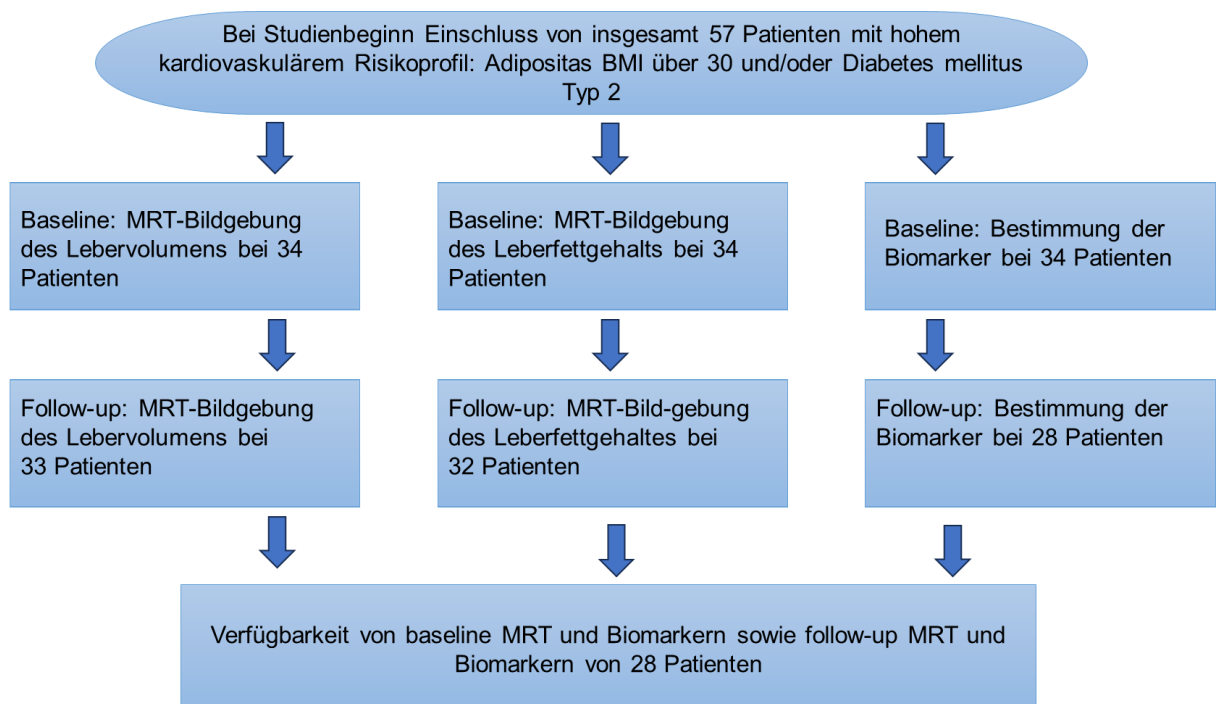


Abbildung 4: Flussdiagramm des Studiendesigns mit Einschlusskriterien sowie diagnostischem Vorgehen

## 2.2 Laboruntersuchung der Biomarker

Die Untersuchungen wurden mit Vollblut und dem LEGENDplex™ Human Inflammation Panel 1 (BioLegend, 740809) entsprechend den Anweisungen des Herstellers durchgeführt. Dieses wurde peripher-venös direkt in eine 8,5 ml CPDA- (Citrat-Phosphat-Dextrose-Adenin-) Monovette entnommen und dann für mindestens 30 Minuten ruhen gelassen, danach erfolgte für 20 Minuten eine Zentrifugation. Danach erfolgte die Verdünnung 1:1 mit der Assay-Pufferlösung und die Inkubation der Capture-Beads für zwei Stunden lang bei Raumtemperatur. Anschließend wurde der Detektionsantikörper dazu gegeben und die Beads erneut für 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Daraufhin erfolgte die Reinigung der Beads und die durchflusszytometrische FACS-Untersuchung auf die Biomarker. Die Konzentration der Biomarker wurde auf der Grundlage einer Standardkurve mit der LEGENDplex™ Analysesoftware von BioLegend bestimmt.

## 2.2 Magnetresonanztomographie der Leber

In der radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen wurde die MRT-Bildung mit einem 3 T MRI (Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen) Gerät und mithilfe der Multi-Echo Dixon Sequenz (LiverLab Siemens Healthcare, Erlangen) durchgeführt. Damit konnten die Leber volumina sowie der jeweilige Fettgehalt bestimmt werden

## 2.3 Statistische Auswertung

Die erhobenen Werte wurden mit Hilfe des Statistikprogramms „IBM SPSS Statistics 27“ verarbeitet. Als Signifikanzniveau wurde 5% also  $p=0,05$  angenommen. Für Werte  $p < 0,05$  wird davon ausgegangen, dass Wertunterschiede nicht zufällig entstanden sind.

### 3 Ergebnisse

Um die Basischarakteristika der untersuchten Patienten zu beschreiben wurden die untersuchten klinischen Charakteristika und die Laborwerte bei nominal skalierten Daten verglichen. Die metrischen Daten wurden als Tabelle mit Anzahl und Prozentanteil dargestellt, die nominalen Daten mit Mittelwert und Interquartilabstand. Bei geringen Fallzahlen der Studie wurde der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich unabhängiger Stichproben bei nicht normalverteilten Daten gewählt. Es wurden die jeweiligen Mediane sowie Interquartilabstand als Tabelle dargestellt. Dabei wurde der Vergleich der Zu- und Abnahme des Lebervolumens und -fettgehalts und die Biomarker untersucht und dargestellt. Die Heat-maps wurde mit Hilfe der Software Prism 10.2.2.397 der Firma GraphPad dargestellt.

#### 3.1 Basischarakteristika des Patientenkollektivs

Tabelle 3: Darstellung der Basischarakteristika der Patienten mit Entwicklung des Lebervolumens im 6-monatigen Verlauf: IQR= Interquartilabstand, n=Anzahl der Patienten, LVEF=links-ventrikuläre Ejektionsfraktion, p-Wert

Tabelle 3: Darstellung der Basischarakteristika der Patienten mit Entwicklung des Lebervolumens im 6-monatigen Verlauf: IQR= Interquartilabstand, n=Anzahl der Patienten, LVEF=links-ventrikuläre Ejektionsfraktion, p-Wert

Basiswerte	Alle Patienten n=34	Lebervolumen Abnahme n=15	Lebervolumen Zunahme n=13	p-Wert
Alter in Jahren	58,00 (IQR 16,25)	53,00 (IQR 11,00)	58,00 (IQR 17,00)	0,356
weiblich	n=11 (32,35%)	n=2 (13,33%)	n=6 (46,15%)	0,055
männlich	n=23 (67,65%)	n=13 (86,66%)	n=7 (53,85%)	0,055

Arterielle Hypertension	n=18 (52,94%)	n=10 (66,66%)	n=8 (61,54%)	0,778
Hyperlipidämie	n=16 (47,06%)	n=9 (60,00%)	n=7 (53,85%)	0,743
Diabetes mellitus Typ II	n=8 (23,53%)	n=3 (20,00%)	n=5 (38,46%)	0,281
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	n=14 (41,18%)	n=9 (60,00%)	n=5 (38,46%)	0,256
Raucher/-in	n=8 (23,53%)	n=5 (33,33%)	n=3 (23,08%)	0,549
Statine als Dauermedikation	n=18 (52,94%)	n=10 (66,67%)	n=8 (61,54%)	0,586
LVEF (in %)	60,00 (IQR 0,00)	60,00 (IQR 0,00)	60,00 (IQR 0,00)	0,512
γ-GT (U/l)	40,00 (IQR 16,25)	43,00 (IQR 57,00)	33,00 (IQR 24,50)	0,460
GOT (U/l)	23,00 (IQR 11,50)	24,00 (IQR 2,00)	22,00 (IQR 17,00)	0,544
GPT (U/l)	31,50 (IQR 17,50)	37,00 (IQR 12,00)	25,00 (IQR 15,50)	0,207
Gesamtcholesterin (mg/dl)	178,00 (IQR 81,00)	182,50 (IQR 82,50)	176,50 (IQR 49,50)	0,400
HDL-Cholesterin (mg/dl)	41,00 (IQR 20,75)	27,00 (IQR 22,00)	42,50 (IQR 24,25)	0,582
LDL-Cholesterin (mg/dl)	109,50 (IQR 60,25)	126,00 (IQR 80,00)	102,00 (IQR 45,75)	0,334
Triglyceride (mg/dl)	132,00 (IQR 43,00)	147,50 (IQR 64,00)	132,00 (IQR 26,00)	0,368
AP (U/l)	77,00 (IQR 28,50)	81,00 (IQR 36,25)	77,00 (IQR 16,50)	0,375
Thrombozyten (tsd/μl)	224,50 (IQR 77,25)	211,00 (IQR 89,00)	230,00 (IQR 50,00)	0,358

Die Bestimmung der Biomarker zu Studieneinschluss erfolgte bei 34 Patienten. Bei 6 Patienten fehlten die Verlaufswerte des Lebervolumens.

Hier als Beispiel die Ergebnisse eines Studienteilnehmers im MRT, gemessen wurde hier das Lebervolumen links in der Basisuntersuchung und rechts in der Folgeuntersuchung.

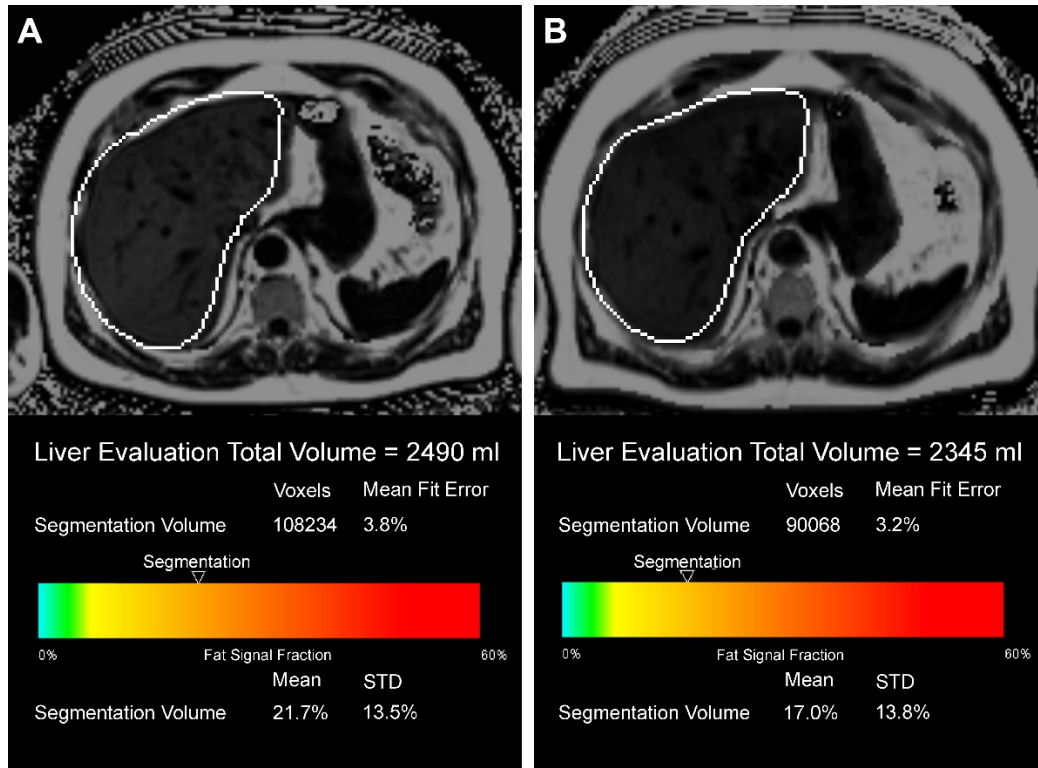


Abbildung 5: MRT-Bild mit Ergebnissen des Verlaufs von Lebervolumen und -fettgehalt eines Studienteilnehmers. Mit freundlicher Genehmigung der Radiologie Uni-Klinik Tübingen

Tabelle 4: Darstellung der Basischarakteristika der Patienten mit Entwicklung des Leberfettgehaltes im 6-monatigen Verlauf: IQR= Interquartilabstand, n=Anzahl der Patienten, LVEF=links-ventrikuläre Ejektionsfraktion, p-Wert

Basiswerte	Alle Patienten n=34	Abnahme Leberfettgehalt n=14	Zunahme Leberfettgehalt n=14	p-Wert
Alter in Jahren	58,00 (IQR=16,25)	54,50 (IQR 11,00)	55,50 (IQR 18,75)	0,269

weiblich	n=8 (28,57%)	n=4 (28,57%)	n=4 (28,57%)	1,000
männlich	n=20 (71,43%)	n=10 (71,43%)	n=10 (71,43%)	1,000
Arterielle Hypertension	n=18 (64,29%)	n=10 (71,43%)	n=8 (57,14%)	0,430
Hyperlipidämie	n=16 (57,14%)	n=6 (42,86%)	n=10 (71,43%)	0,127
Diabetes mellitus Typ II	n=9 (32,14%)	n=5 (35,71%)	n=4 (28,57%)	0,686
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	n=14 (50,00%)	n=7 (50,00%)	n=7 (50,00%)	1,000
Raucher/-in	n=9 (32,14%)	n=4 (28,47%)	n=5 (35,71%)	0,686
Statine als Dauermedikation	n=18 (64,29%)	n=10 (71,43%)	n=8 (57,14%)	0,586
LVEF (in %)	60,00 (IQR 0,00)	60,00 (IQR 5,00)	60,00 (IQR 0,00)	0,182
γ-GT (U/l)	40,00 (IQR 25,25)	42,50 (IQR 22,49)	36,00 (IQR 40,75)	0,458
GOT (U/l)	23,00 (IQR 11,50)	22,50 (IQR 13,75)	25,00 (IQR 11,25)	0,389
GPT (U/l)	31,50 (IQR 17,50)	31,50 (IQR 20,25)	32,00 (IQR 20,00)	0,460
Gesamtcholesterin (mg/dl)	178,00 (IQR 81,00)	179,00 (IQR 38,50)	177,00 (IQR 80,50)	0,400
HDL-Cholesterin (mg/dl)	41,00 (IQR 20,75)	34,00 (IQR 25,00)	45,00 (IQR 23,00)	0,270
LDL-Cholesterin (mg/dl)	109,50 (IQR 60,25)	136,00 (IQR 57,50)	100,00 (IQR 48,00)	0,337
Triglyceride (mg/dl)	132,00 (IQR 43,00)	131,00 (IQR 50,25)	132,00 (IQR 46,00)	0,335
AP (U/l)	77,00	73,00	79,50	0,161

	(IQR 28,50)	(IQR 20,50)	(IQR 55,50)	
Thrombozyten (tsd/ $\mu$ l)	224,50 (IQR 77,25)	229,00 (IQR 92,75)	218,00 (IQR 58,00)	0,463

Von den anfänglich 34 Patienten wurden bei 28 Patienten der Verlauf des Leberfettgehaltes gemessen.

Tabelle 5: Darstellung der Basiswerte der Biomarker bei Patienten mit Messung des Lebervolumens und Leberfettgehaltes bei Studieneinschluss: Median und Interquartilabstand der Basiswerte der untersuchten Biomarker, n=Anzahl der Patienten

Basiswerte Biomarker (baseline Wert)	Lebervolumen und Leberfettgehalt bei Studieneinschluss, Patienten n=34
IL-8 (Median, IQR)	2,25 (IQR 0,38)
IP-10 (Median, IQR)	103,18 (IQR 94,64)
Eotaxin (Median, IQR)	43,06 (IQR 18,38)
TARC (Median, IQR)	21,65 (IQR 15,10)
MCP-1 (Median, IQR)	94,98 (IQR 34,73)
RANTES (Median, IQR)	115,81 (IQR 115,24)
MIP-1 $\alpha$ (Median, IQR)	5,00 (IQR 8,75)
MIG (Median, IQR)	3,63 (IQR 0,20)
ENA-78 (Median, IQR)	18,38 (IQR 35,72)
MIP-3 $\alpha$ (Median, IQR)	2,93 (IQR 6,36)
MIP-1 $\beta$ (Median, IQR)	1,47 (IQR 0,08)
I-TAC (Median, IQR)	6,20 (IQR 7,98)
GRO- $\alpha$ (Median, IQR)	4,20 (IQR 0,95)

Tabelle 6: Darstellung der follow-up Werte der Biomarker bei Patienten mit Messung des Lebervolumens und Leberfettgehaltes nach 6 Monaten: Median und Interquartilabstand der Basiswerte der untersuchten Biomarker, n=Anzahl der Patienten

Biomarker (follow-up Wert)	Lebervolumen und Leberfettgehalt nach 6 Monaten, Patienten n=25
IL-8 (Median, IQR)	2,25 (IQR 0,97)
IP-10 (Median, IQR)	80,71 (IQR 64,20)
Eotaxin (Median, IQR)	41,93 (IQR 16,41)
TARC (Median, IQR)	16,35 (IQR 13,54)
MCP-1 (Median, IQR)	90,10 (IQR 34,60)
RANTES (Median, IQR)	123,92 (IQR 174,28)
MIP-1 $\alpha$ (Median, IQR)	5,70 (IQR 8,00)
MIG (Median, IQR)	3,63 (IQR 6,82)
ENA-78 (Median, IQR)	22,54 (IQR 30,86)
MIP-3 $\alpha$ (Median, IQR)	2,50 (IQR 8,45)
MIP-1 $\beta$ (Median, IQR)	1,47 (IQR 1,16)
I-TAC (Median, IQR)	4,74 (IQR 11,52)
GRO- $\alpha$ (Median, IQR)	3,25 (IQR 11,42)

### 3.2 Biomarker Lebervolumen und Leberfettgehalt

Zu Beginn wurden die Biomarker sowohl mit baseline als auch mit follow-up Werten mit Entwicklung des Lebervolumens sowie des Leberfettgehaltes im 6-monatigen Verlauf in einer Tabelle dargestellt:

Tabelle 7: Vergleich der baseline Werte der Biomarker, mit Entwicklung des Lebervolumens im 6-monatigen Verlauf: Median und Interquartilabstand der baseline Werte der untersuchten Biomarker, getrennt nach Abnahme und Zunahme des Lebervolumens; n=Anzahl der Patienten, mit Angabe der p-Werte

Biomarker (baseline Wert)	Abnahme des Lebervolumens n=15	Zunahme des Lebervolumens n=13	p-Wert
IL-8 (Median, IQR)	2,25 (IQR 0,60)	2,25 (IQR 0,97)	0,188
IP-10 (Median, IQR)	105,46 (IQR 110,13)	102,83 (IQR 33,42)	0,447
Eotaxin (Median, IQR)	44,56 (IQR 17,99)	21,66 (IQR 41,32)	0,765
TARC (Median, IQR)	23,89 (IQR 10,10)	22,72 (IQR 92,45)	0,279
MCP-1 (Median, IQR)	99,54 (IQR 40,08)	99,45 (IQR 22,72)	0,147
RANTES (Median, IQR)	126,05 (IQR 129,31)	113,17 (IQR 116,64)	0,534
MIP-1 $\alpha$ (Median, IQR)	1,91 (IQR 11,12)	5,00 (IQR 6,70)	0,187
MIG (Median, IQR)	3,63 (IQR 0,20)	3,63 (IQR 0,00)	0,155
ENA-78 (Median, IQR)	18,80 (IQR 50,29)	16,44 (IQR 44,72)	0,800
MIP-3 $\alpha$ (Median, IQR)	2,93 (IQR 0,63)	2,93 (IQR 3,28)	0,834
MIP-1 $\beta$ (Median, IQR)	1,47 (IQR 0,63)	1,47 (IQR 0,00)	0,458
I-TAC (Median, IQR)	8,15 (IQR 11,48)	5,94 (IQR 5,77)	0,695
GRO- $\alpha$ (Median, IQR)	4,20 (IQR 0,95)	3,25 (IQR 6,82)	0,751

Tabelle 8: Vergleich der baseline Werte der Biomarker, mit Entwicklung des Leberfettgehalt im 6-monatigen Verlauf: Median und Interquartilabstand der baseline Werte der untersuchten Biomarker, getrennt nach Abnahme und Zunahme des Leberfettgehaltes; n=Anzahl der Patienten, mit Angabe der p-Werte

Biomarker (baseline Wert)	Abnahme des Leberfettgehalt n=15	Zunahme des Leberfettgehaltes n=13	p-Wert
IL-8 (Median, IQR)	2,25 (IQR 6,40)	2,25 (IQR 0,09)	0,342
IP-10 (Median, IQR)	97,40 (IQR 67,15)	104,95 (IQR 53,82)	0,748
Eotaxin (Median, IQR)	46,53 (IQR 32,77)	43,06 (IQR 18,37)	0,890
TARC (Median, IQR)	20,40 (IQR 11,87)	23,40 (IQR 22,02)	0,927
MCP-1 (Median, IQR)	96,25 (IQR 33,63)	96,46 (IQR 29,66)	0,613
RANTES (Median, IQR)	115,81 (IQR 124,28)	138,30 (IQR 211,73)	0,435
MIP-1 $\alpha$ (Median, IQR)	5,00 (IQR 21,08)	5,00 (IQR 7,48)	0,924
MIG (Median, IQR)	3,63 (IQR 102,17)	3,63 (IQR 0,20)	0,389
ENA-78 (Median, IQR)	16,33 (IQR 28,58)	36,42 (IQR 53,82)	0,103
MIP-3 $\alpha$ (Median, IQR)	5,25 (IQR 11,14)	2,74 (IQR 2,02)	0,203
MIP-1 $\beta$ (Median, IQR)	1,47 (IQR 1,05)	1,47 (IQR 0,13)	0,557
I-TAC	8,40	4,30	0,197

(Median, IQR)	(IQR 11,85)	(IQR 5,76)	
GRO- $\alpha$	4,20	3,73	0,511
(Median, IQR)	(IQR 14,30)	(IQR 1,36)	

Tabelle 9: Vergleich der follow-up Werte der Biomarker, mit Entwicklung des Lebervolumens im 6-monatigen Verlauf: Median und Interquartilabstand der follow-up Werte der untersuchten Biomarker, getrennt nach Abnahme und Zunahme des Lebervolumens; n=Anzahl der Patienten, mit Angabe der p-Werte

Biomarker (follow-up Wert)	Abnahme des Lebervolumens n=15	Zunahme des Lebervolumens n=13	p-Wert
IL-8 (Median, IQR)	2,25 (IQR 0,60)	2,25 (IQR 0,97)	0,188
IP-10 (Median, IQR)	105,46 (IQR 110,13)	102,83 (IQR 37,46)	0,447
Eotaxin (Median, IQR)	44,56 (IQR 17,99)	41,32 (IQR 21,81)	0,786
TARC (Median, IQR)	23,89 (IQR 10,10)	17,71 (IQR 21,66)	0,279
MCP-1 (Median, IQR)	99,54 (IQR 40,08)	92,45 (IQR 22,72)	0,147
RANTES (Median, IQR)	126,05 (IQR 129,31)	113,17 (IQR 116,64)	0,534
MIP-1 $\alpha$ (Median, IQR)	1,91 (IQR 11,12)	5,00 (IQR 6,70)	0,187
MIG (Median, IQR)	3,63 (IQR 0,20)	3,63 (IQR 0,00)	0,155
ENA-78 (Median, IQR)	18,80 (IQR 50,29)	16,44 (IQR 44,72)	0,800
MIP-3 $\alpha$ (Median, IQR)	2,93 (IQR 7,31)	2,93 (IQR 3,28)	0,834
MIP-1 $\beta$ (Median, IQR)	1,47 (IQR 0,63)	1,47 (IQR 0,00)	0,458

I-TAC (Median, IQR)	8,15 (IQR 11,48)	5,94 (IQR 5,77)	0,695
GRO- $\alpha$ (Median, IQR)	4,20 (IQR 0,95)	3,25 (IQR 6,82)	0,731

Auffällig sind hier die niedrigeren Werte der Biomarker RANTES, TARC, MCP-1 und I-TAC im Median bei Patienten die an Lebervolumen abgenommen hatten. Einzig der Biomarker MIP-1 $\alpha$  war bei Patienten mit Zunahme an Lebervolumen höher. Bei Untersuchung der Werte durch den Mann-Whitney-U-Test konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Biomarkern festgestellt werden. Lediglich bei MCP-1 zeigt sich der niedrigste p-Wert mit 0,147.

Tabelle 10: Vergleich der follow-up Werte der Biomarker, mit Ab- und Zunahme des Leberfettgehaltes im 6-monatigen Verlauf: Median und Interquartilabstand der Basiswerte der Biomarker, n=Anzahl der Patienten, mit Angabe der p-Werte

Biomarker (follow-up Wert)	Leberfettgehalt Abnahme n=15	Leberfettgehalt Zunahme n=13	p-Wert
IL-8 (Median, IQR)	2,25 (IQR 6,40)	2,25 (IQR 0,09)	0,542
IP-10 (Median, IQR)	97,40 (IQR 67,15)	104,95 (IQR 53,82)	0,622
Eotaxin (Median, IQR)	46,53 (IQR 32,77)	43,06 (IQR 18,37)	0,450
TARC (Median, IQR)	20,40 (IQR 11,87)	23,40 (IQR 22,02)	0,158
MCP-1 (Median, IQR)	96,25 (IQR 33,62)	94,46 (IQR 29,66)	0,606
RANTES (Median, IQR)	115,81 (IQR 124,28)	138,30 (IQR 211,73)	0,870
MIP-1 $\alpha$	5,00	5,00	0,234

(Median, IQR)	(IQR 21,08)	(IQR 7,48)	
MIG (Median, IQR)	3,63 (IQR 102,17)	3,63 (IQR 0,20)	0,446
ENA-78 (Median, IQR)	16,33 (IQR 28,58)	36,42 (IQR 53,82)	0,974
MIP-3 $\alpha$ (Median, IQR)	5,25 (IQR 11,14)	2,74 (IQR 2,02)	0,178
MIP-1 $\beta$ (Median, IQR)	1,47 (IQR 1,05)	1,47 (IQR 0,13)	0,912
I-TAC (Median, IQR)	8,40 (IQR 11,85)	4,30 (IQR 5,76)	0,151
GRO- $\alpha$ (Median, IQR)	4,20 (IQR 14,30)	3,73 (IQR 1,36)	0,944

Beim Vergleich der Basiswerte zwischen den Gruppen mit Abnahme und Zunahme des Leberfettgehaltes zeigte sich, dass bei den Biomarkern IP-10, RANTES und ENA-78 in der später an Leberfett zunehmenden Gruppe bereits in der Basisuntersuchung bei Studienbeginn eine deutlich stärkere Expression vorlag. Bei den Biomarkern I-TAC und MIP-3 $\alpha$  wiederum war in der Gruppe der an Leberfett abnehmender Gruppe eine stärkere Expression zu messen. Für die restlichen Biomarker war der Unterschied nur geringfügig. Es ergaben sich jedoch für keinen Biomarker statistisch signifikante Werte.

Im nächsten Schritt erfolgte die Auswertung der Differenzen der Biomarker, durch Subtraktion der Basiswerte von den Werten der Folgeuntersuchung, im 6-monatigen Verlauf im Vergleich zur Entwicklung des Lebervolumens und Leberfettgehaltes.

Tabelle 11: Differenzen der Biomarker mit Entwicklung des Lebervolumens im 6-monatigen Verlauf. Median und Interquartilabstand (berechnet durch Subtraktion der Basiswerte von den Werten der Folgeuntersuchung) getrennt nach Ab- und Zunahme des Lebervolumens mit Angabe der p-Werte, n = Anzahl der Patienten

Biomarker (Absolute Differenz)	Alle Patienten n=28	Abnahme Lebervolumen n=15	Zunahme Lebervolumen n=13	p-Wert
IL-8 (Median, IQR)	0,00 (IQR 0,00)	0,00 (IQR 0,22)	0,00 (IQR 0,00)	0,216
IP-10 (Median, IQR)	-11,92 (IQR 37,96)	-13,32 (IQR 54,80)	-9,89 (IQR 34,42)	0,434
Eotaxin (Median, IQR)	2,12 (IQR 12,36)	-2,12 (IQR 20,54)	0,33 (IQR 10,36)	0,887
TARC (Median, IQR)	-1,09 (IQR 9,72)	-1,95 (IQR 11,74)	-0,24 (IQR 12,32)	0,394
MCP-1 (Median, IQR)	-2,35 (IQR 32,37)	-5,97 (IQR 42,57)	-3,39 (IQR 24,21)	0,570
RANTES (Median, IQR)	23,41 (IQR 102,29)	33,14 (IQR 129,38)	17,08 (IQR 81,32)	0,670
MIP-1 $\alpha$ (Median, IQR)	0,00 (IQR 6,90)	0,00 (IQR 7,85)	0,00 (IQR 6,11)	0,278
MIG (Median, IQR)	0,00 (IQR 0,00)	0,00 (IQR 26,50)	0,00 (IQR 0,00)	0,419
ENA-78 (Median, IQR)	4,15 (IQR 23,04)	3,38 (IQR 29,18)	8,88 (IQR 25,13)	0,256
MIP-3 $\alpha$ (Median, IQR)	0,00 (IQR 2,69)	0,00 (IQR 9,36)	-0,49 (IQR 2,88)	0,431
MIP-1 $\beta$ (Median, IQR)	0,00 (IQR 0,00)	0,00 (IQR 0,74)	0,00 (IQR 0,09)	0,807
I-TAC (Median, IQR)	0,00 (IQR 5,97)	0,00 (IQR 11,51)	-1,65 (IQR 5,20)	0,164
GRO- $\alpha$ (Median, IQR)	0,00 (IQR 0,00)	0,00 (IQR 0,00)	0,00 (IQR 4,67)	0,703

Zu sehen sind hier die bei einigen Biomarkern negative Vorzeichen im Median. In der Gruppe mit der Lebervolumenabnahme zeigte sich bei Eotaxin ein Anstieg

der Expression im Median. Sowohl bei RANTES als auch ENA-78 kam es zu einem Anstieg bei Lebervolumenab- und zunahme. In der Gruppe mit Lebervolumenabnahme zeigte sich eine verminderte Expression bei Eotaxin. Eine verminderte Expression der Biomarker zeigte sich auch bei MIP-3 $\alpha$  sowie I-TAC bei Lebervolumenzunahme. Eine Ausnahme machten wiederum IP-10 und MCP-1 die beide eine verminderte Expression bei Lebervolumenab- als auch zunahme verzeichneten. Die restlichen untersuchten Biomarken wiesen keine Differenz im 6-monatigen Verlauf aufwiesen. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich hier bei allen untersuchten Biomarkern keine.

Tabelle 12: Vergleich der Differenzen der Biomarker, mit Ab- und Zunahme des Leberfettgehaltes im 6-monatigen Verlauf: Median und Interquartilabstand der Basiswerte der Biomarker, n=Anzahl der Patienten, p-Wert

Biomarker (Absolute Differenz)	Alle Patienten n=28	Abnahme Leberfettgehalt n=15	Zunahme Leberfettgehalt n=13	p-Wert
IL-8 (Median, IQR)	0,00 (IQR 0,00)	0,00 (IQR 0,00)	0,00 (IQR 0,00)	0,503
IP-10 (Median, IQR)	-11,92 (IQR 37,92)	-17,97 (IQR 72,96)	-11,92 (IQR 29,51)	0,533
Eotaxin (Median, IQR)	2,12 (IQR 12,36)	5,61 (IQR 23,28)	-2,25 (IQR 14,80)	0,158
TARC (Median, IQR)	-1,09 (IQR 9,72)	0,97 (IQR 14,34)	-3,72 (IQR 7,02)	0,140
MCP-1 (Median, IQR)	-2,35 (IQR 32,37)	-4,42 (IQR 26,50)	-4,62 (IQR 37,54)	0,922
RANTES (Median, IQR)	23,41 (IQR 102,29)	33,14 (IQR 101,37)	10,75 (IQR 105,92)	0,491
MIP-1 $\alpha$ (Median, IQR)	0,00 (IQR 6,90)	2,08 (IQR 9,10)	0,00 (IQR 5,30)	0,217
MIG (Median, IQR)	0,00 (IQR 0,00)	0,00 (IQR 53,00)	0,00 (IQR 0,00)	0,079

ENA-78 (Median, IQR)	4,15 (IQR 24,04)	3,38 (IQR 30,48)	4,50 (IQR 12,57)	0,818
MIP-3 $\alpha$ (Median, IQR)	0,00 (IQR 2,69)	0,00 (IQR 10,51)	-0,63 (IQR 1,92)	0,869
MIP-1 $\beta$ (Median, IQR)	0,00 (IQR 0,00)	0,00 (IQR 0,14)	0,00 (IQR 0,12)	0,397
I-TAC (Median, IQR)	0,00 (IQR 5,97)	0,00 (IQR 8,33)	-0,88 (IQR 2,41)	0,947
GRO- $\alpha$ (Median, IQR)	0,00 (IQR 0,00)	0,00 (IQR 6,20)	0,00 (IQR 0,00)	0,542

Hier zeigten sich bei einigen Biomarkern erneut negative Vorzeichen bei den Ergebnissen im Median. In der Gruppe der Abnahme des Leberfettgehaltes zeigte sich bei Eotaxin, TARC, RANTES, MIP-3 $\alpha$  und ENA-78 ein deutlicher Anstieg der Expression im Median. Bei einigen Biomarkern zeigte sich überhaupt keine Veränderung. In der Gruppe mit der Zunahme des Leberfettgehaltes war wieder RANTES und ENA-78 vertreten. Einige Biomarker wie z. B. IP-10 und MCP-1 hatten in beiden Gruppen abgenommen. Lediglich Eotaxin und TARC hatten bei Leberfettgehaltabnahme zugenommen und bei Leberfettgehaltzunahme abgenommen. Statistisch signifikante Unterschiede waren auch hier wiederum nicht zu sehen wobei bei MIG der kleinste p-Wert mit 0,079 errechnet wurde.

Anschließend erfolgte der Vergleich der beiden Gruppen die Verhältnisse der Biomarker betreffend. Errechnet wurden diese aus dem Quotienten der Ergebnisse der Folgeuntersuchung und der Basisuntersuchungen.

Tabelle 13: Verhältnisse der Biomarker mit Entwicklung des Lebervolumens im 6-monatigen Verlauf. Median und Interquartilabstand der Verhältnisse (berechnet durch Division der Werte der Folgeuntersuchung durch die Basiswerte) getrennt nach Ab- und Zunahme des Lebervolumens mit Angabe der p-Werte, n = Anzahl der Patienten

Biomarker (Verhältnis)	Alle Patienten n=28	Abnahme Lebervolumen n=15	Zunahme Lebervolumen n=13	p-Wert
IL-8 (Median, IQR)	1,00 (IQR 0,00)	1,00 (IQR 0,17)	1,00 (IQR 0,00)	0,556
IP-10 (Median, IQR)	0,85 (IQR 0,38)	0,80 (IQR 0,39)	0,89 (IQR 0,35)	0,570
Eotaxin (Median, IQR)	1,06 (IQR 0,38)	0,85 (IQR 0,53)	1,01 (IQR 0,27)	0,943
TARC (Median, IQR)	0,92 (IQR 0,66)	0,92 (IQR 0,67)	0,99 (IQR 0,53)	0,570
MCP-1 (Median, IQR)	0,97 (IQR 0,35)	0,92 (IQR 0,43)	0,97 (IQR 0,29)	0,619
RANTES (Median, IQR)	1,28 (IQR 1,07)	1,28 (IQR 1,44)	1,21 (IQR 0,97)	0,522
MIP-1 $\alpha$ (Median, IQR)	1,00 (IQR 0,69)	1,00 (IQR 0,79)	1,00 (IQR 0,59)	0,385
MIG (Median, IQR)	1,00 (IQR 0,15)	1,00 (IQR 0,28)	1,00 (IQR 0,00)	0,419
ENA-78 (Median, IQR)	1,19 (IQR 1,33)	1,09 (IQR 1,59)	1,52 (IQR 2,51)	0,256
MIP-3 $\alpha$ (Median, IQR)	1,00 (IQR 0,54)	1,00 (IQR 1,25)	0,85 (IQR 0,83)	0,617
MIP-1 $\beta$ (Median, IQR)	1,00 (IQR 0,00)	1,00 (IQR 0,47)	1,00 (IQR 0,06)	0,807
I-TAC (Median, IQR)	1,00 (IQR 1,28)	1,00 (IQR 1,38)	0,72 (IQR 0,85)	0,125
GRO- $\alpha$ (Median, IQR)	1,00 (IQR 0,00)	1,00 (IQR 0,47)	1,00 (IQR 0,22)	0,582

Bei der Betrachtung der Verhältnisse ergibt sich folgendes Bild: Bei der Gruppe der Lebervolumenabnahme zeigten RANTES und ENA-78 eine Zunahme der absoluten Werte im zeitlichen Verlauf von 6 Monaten, bei der Gruppe der

Lebervolumenzunahme fand sich Eotaxin, und auch hier wieder RANTES und ENA-78, erkennbar durch das Verhältnis  $>1$ . Es fanden sich jedoch auch hier wieder keine signifikanten Unterschiede. Für I-TAC, MIP-3 $\alpha$ , MCP-1, TARC und IP-10 fanden sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Die restlichen Biomarker zeigten keine Unterschiede.

Tabelle 14: Vergleich der Verhältnisse der Biomarker, mit Ab- und Zunahme des Leberfettgehaltes im 6-monatigen Verlauf: Median und Interquartilabstand der Basiswerte der Biomarker, n=Anzahl der Patienten, p-Wert

Biomarker (Verhältnis)	Alle Patienten n=28	Abnahme Leberfettgehalt n=15	Zunahme Leberfettgehalt n=13	p-Wert
IL-8 (Median, IQR)	1,00 (IQR 0,00)	1,00 (IQR 0,00)	1,00 (IQR 0,09)	0,413
IP-10 (Median, IQR)	0,845 (IQR 0,38)	0,74 (IQR 0,47)	0,85 (IQR 0,31)	0,250
Eotaxin (Median, IQR)	1,06 (IQR 0,38)	1,14 (IQR 0,47)	0,94 (IQR 0,25)	0,200
TARC (Median, IQR)	0,92 (IQR 0,68)	1,08 (IQR 0,63)	0,88 (IQR 0,48)	0,123
MCP-1 (Median, IQR)	0,97 (IQR 0,58)	0,96 (IQR 0,29)	0,95 (IQR 0,39)	0,818
RANTES (Median, IQR)	1,28 (IQR 1,07)	1,28 (IQR 1,36)	1,09 (IQR 0,87)	0,341
MIP-1 $\alpha$ (Median, IQR)	1,00 (IQR 0,69)	1,31 (IQR 1,06)	1,00 (IQR 0,29)	0,171
MIG (Median, IQR)	1,00 (IQR 0,15)	1,00 (IQR 0,56)	1,00 (IQR 0,00)	0,079
ENA-78 (Median, IQR)	1,19 (IQR 1,33)	1,19 (IQR 2,82)	1,10 (IQR 1,12)	0,718
MIP-3 $\alpha$ (Median, IQR)	1,00 (IQR 0,54)	1,00 (IQR 1,27)	0,75 (IQR 0,42)	0,921

MIP-1 $\beta$ (Median, IQR)	1,00 (IQR 0,00)	1,00 (IQR 0,03)	1,00 (IQR 0,08)	0,397
I-TAC (Median, IQR)	1,00 (IQR 1,28)	1,00 (IQR 1,55)	0,73 (IQR 0,32)	0,645
GRO- $\alpha$ (Median, IQR)	1,00 (IQR 0,00)	1,00 (0,26)	1,00 (0,00)	0,493

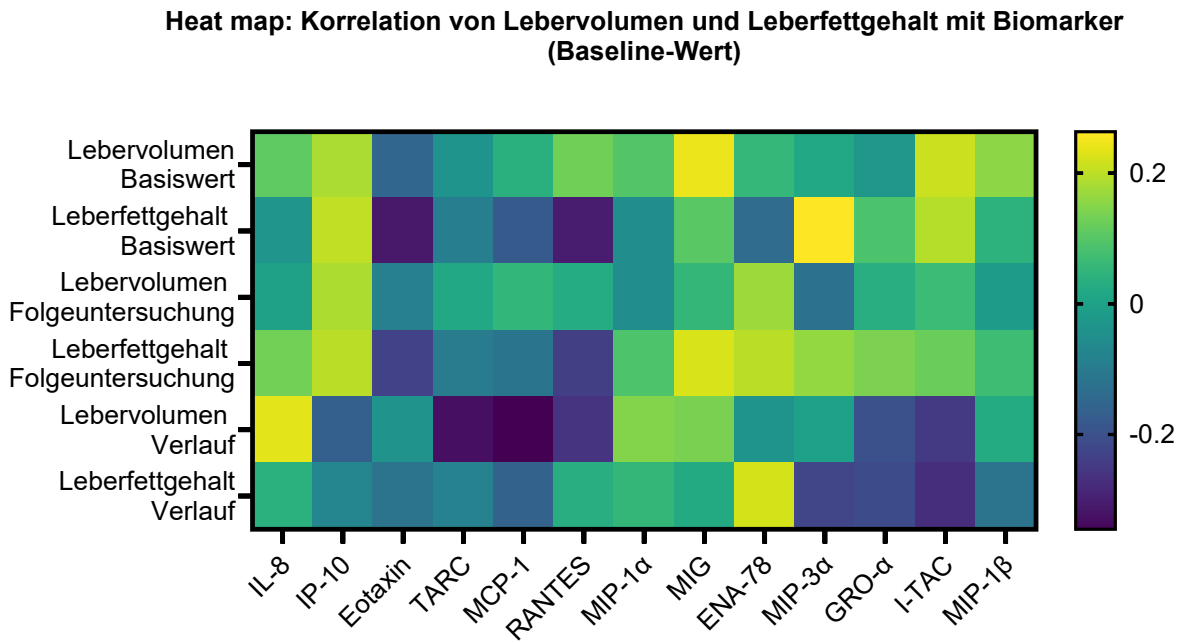
Betrachtet man hier die beiden Gruppen sieht man auch hier bei RANTES, ENA-78 und zusätzlich bei Eotaxin, TARC und MIP-1 $\alpha$  eine Zunahme der Werte im zeitlichen Verlauf von 6 Monaten (erkennbar durch das Verhältnis >1). In den beiden Gruppen zeigen sich im Vergleich bei MCP-1 nur ein geringer Unterschied währenddessen es bei IP-10, MIP-3 $\alpha$  und I-TAC schon deutlichere Unterschiede gibt. Auch hier findet sich erneut keine statistische Signifikanz sowie wieder MIG mit dem niedrigsten p-Wert von 0,079.

Zum Abschluss folgt die Darstellung der Spearman-Korrelationskoeffizienten der untersuchten Biomarker, der Basis- und Follow-Up-Werte des Lebervolumens- und fettgehaltes sowie dessen Verlauf als Heat map. Durchgeführt mit der Software Prism 10 von GraphPad Software. Dabei sind in der Heat map die signifikanten Werte folgendermaßen gekennzeichnet:

\* p-Wert von < 0,05

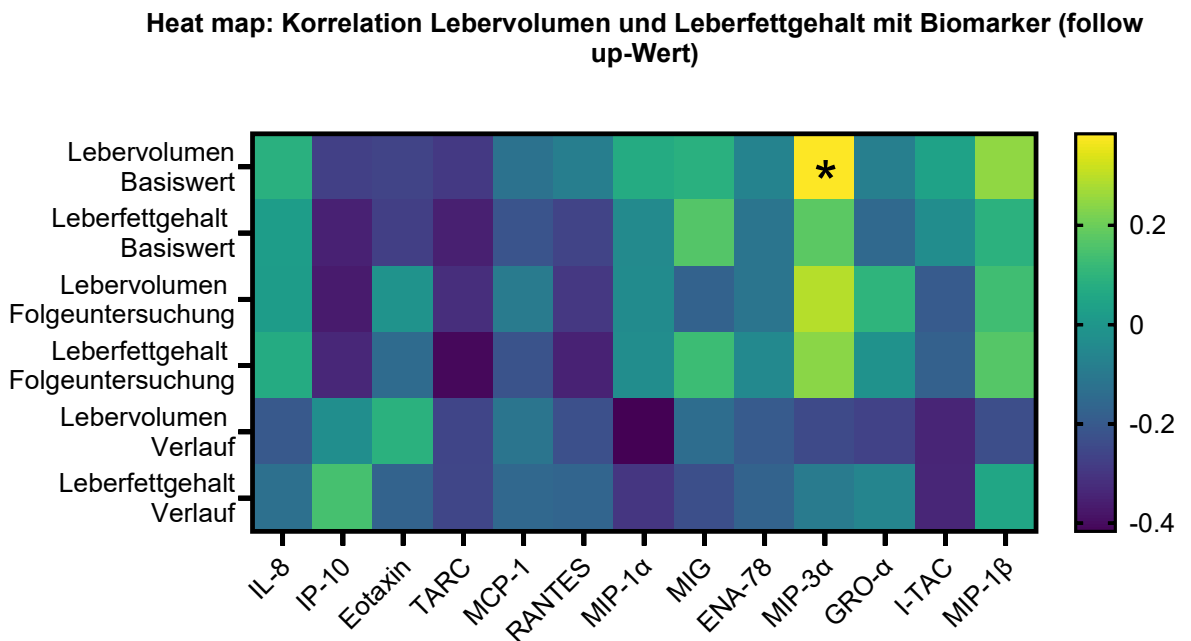
\*\* p-Wert von < 0,01

Abbildung 6: Heat map Korrelation von Lebervolumen und Leberfettgehalt mit den Biomarkern (baseline Wert):



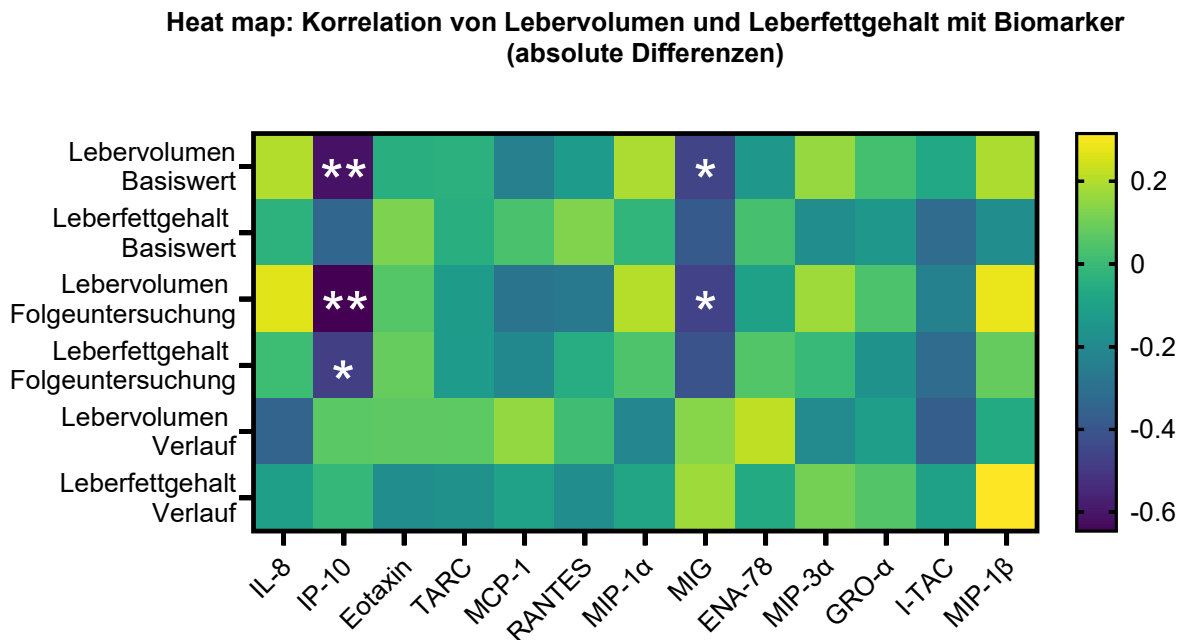
Bei den dargestellten Korrelationen von Lebervolumen und Leberfettgehalt mit Biomarker zum Studieneinschluss kam es zu keinen signifikanten Ergebnissen.

Abbildung 7: Heat map: Korrelation von Lebervolumen und Leberfettgehalt mit den Biomarkern (follow-up Wert):



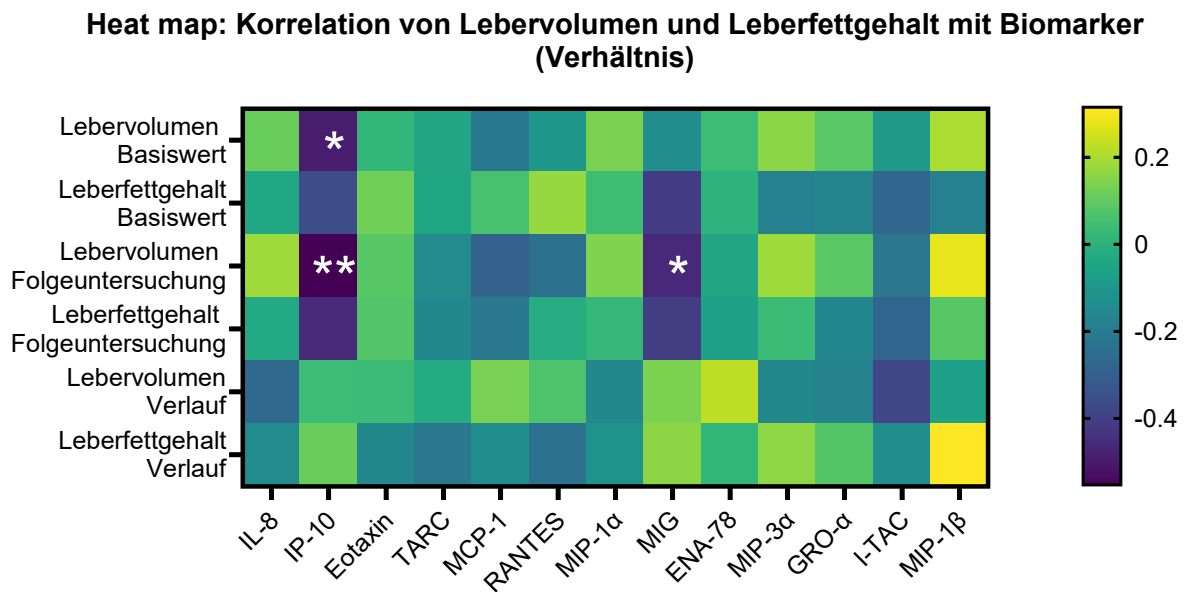
Hier kam es zu einem statistisch signifikanten Ergebnis bei Lebervolumen Basiswert und dem follow-up vom Biomarker MIP-3 $\alpha$ .

Abbildung 8: Heat map: Korrelation von Lebervolumen und Leberfettgehalt mit den Biomarkern (absolute Differenzen):



Hier kam ein signifikantes Ergebnis bei fünf Korrelationen zur Darstellung. Beim Biomarker IP-10 bei den absoluten Differenzen jeweils beim Lebervolumen Basis- und Folgeuntersuchung sowie beim Leberfettgehalt in der Folgeuntersuchung. Beim Lebervolumen ist hier sogar ein  $p < 0,01$ , erkennbar an den zwei Sternen, zu sehen. Beim Biomarker MIG fand sich eine Signifikanz bei der Korrelation mit der Lebervolumen Basis- und der Folgeuntersuchung.

Abbildung 9: Heat map: Korrelation von Lebervolumen und Leberfettgehalt mit den Biomarkern:



Erneut fand sich beim Biomarker IP-10 korreliert mit dem Lebervolumen Basis- und Folgeuntersuchung eine statistische Signifikanz sowie erneut beim Biomarker MIG mit der Lebervolumen Folgeuntersuchung.

Im Folgenden wurden ergänzend noch die Ergebnisse der Korrelation der Biomarker und Lebervolumen bzw. Leberfettgehalt bei einem  $p < 0,1$  mittels Streudiagramm dargestellt:

Abbildung 10: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (absolute Differenz) und Lebervolumen (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

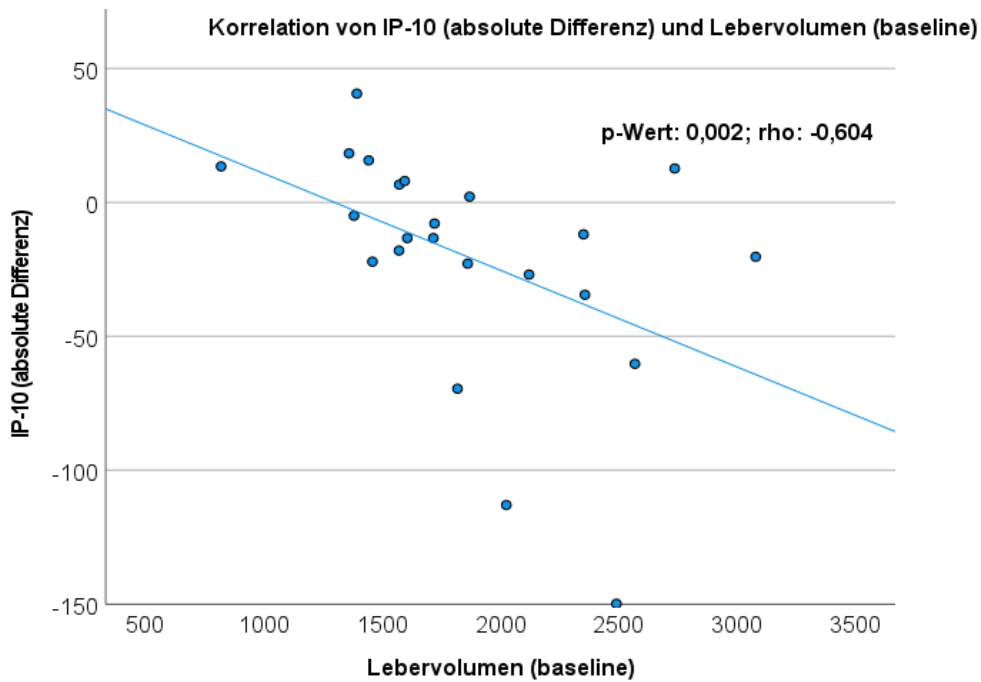


Abbildung 11: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (absolute Differenz) und Lebervolumen (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

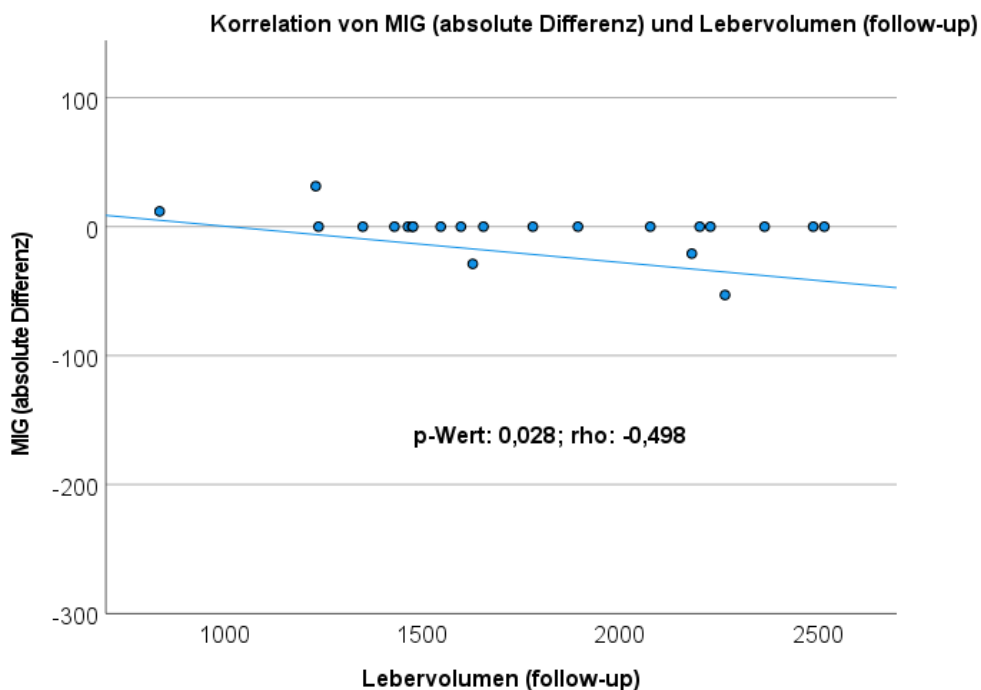


Abbildung 12: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (absolute Differenz) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

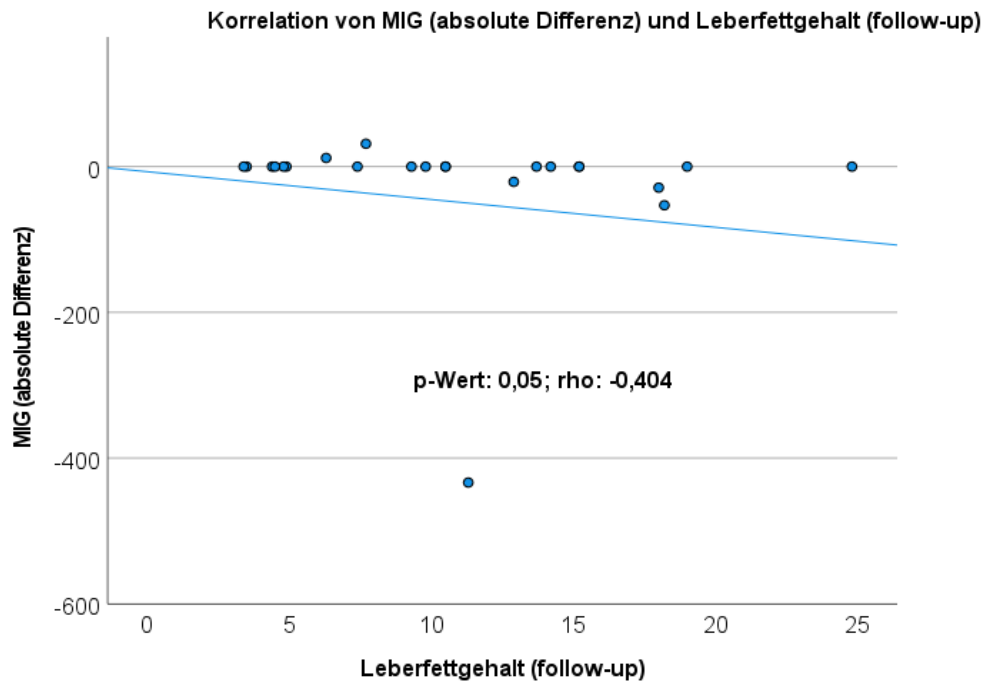


Abbildung 13: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (Verhältnis) und Lebervolumen (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

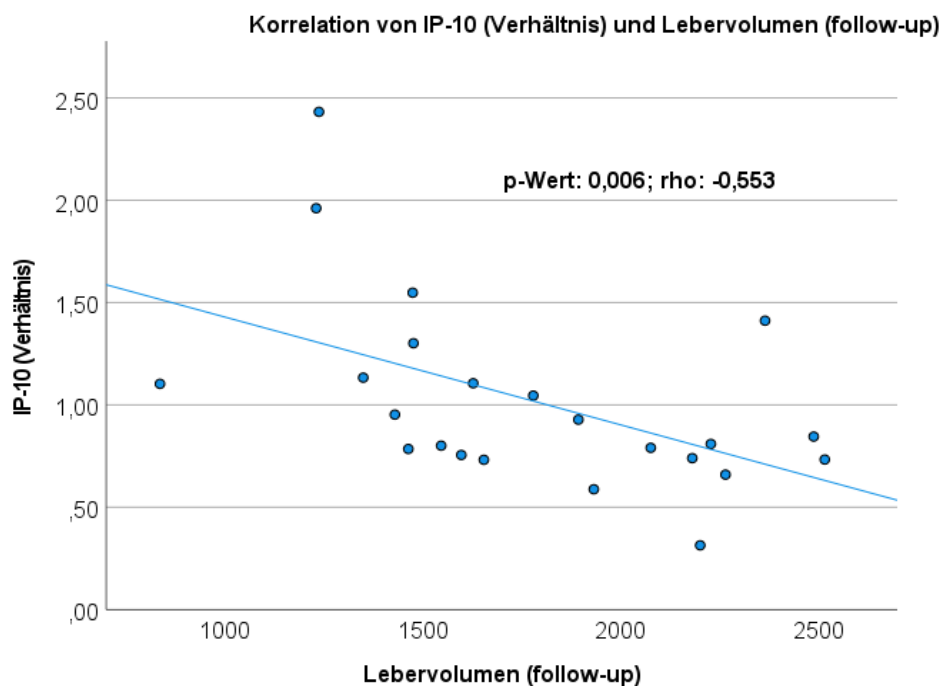


Abbildung 14: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers TARC (follow-up) und Leberfettgehalt (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

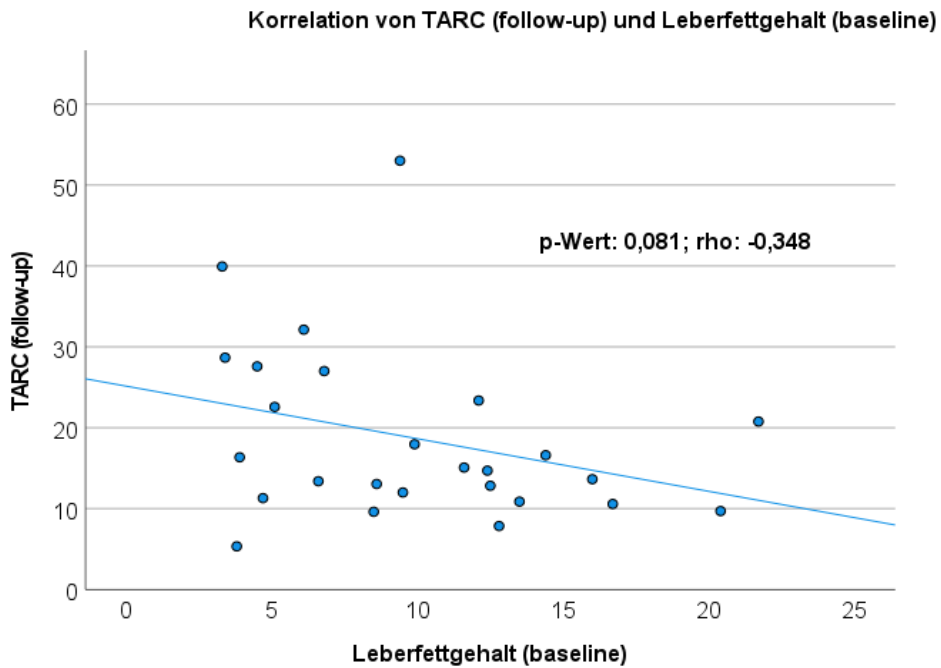


Abbildung 15: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (Verhältnis) und Leberfettgehalt (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

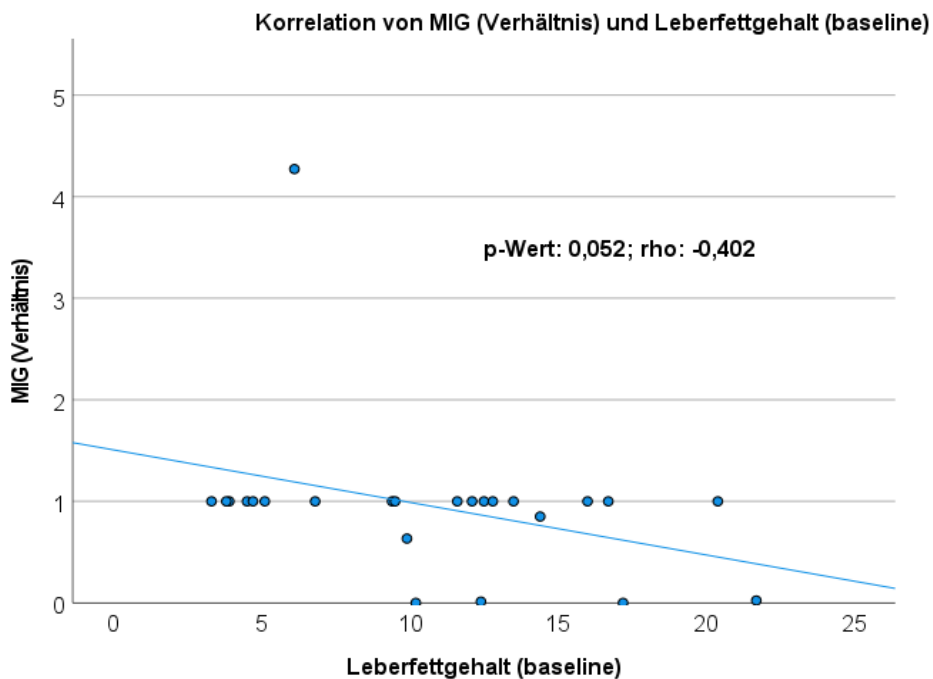


Abbildung 16: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (Verhältnis) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

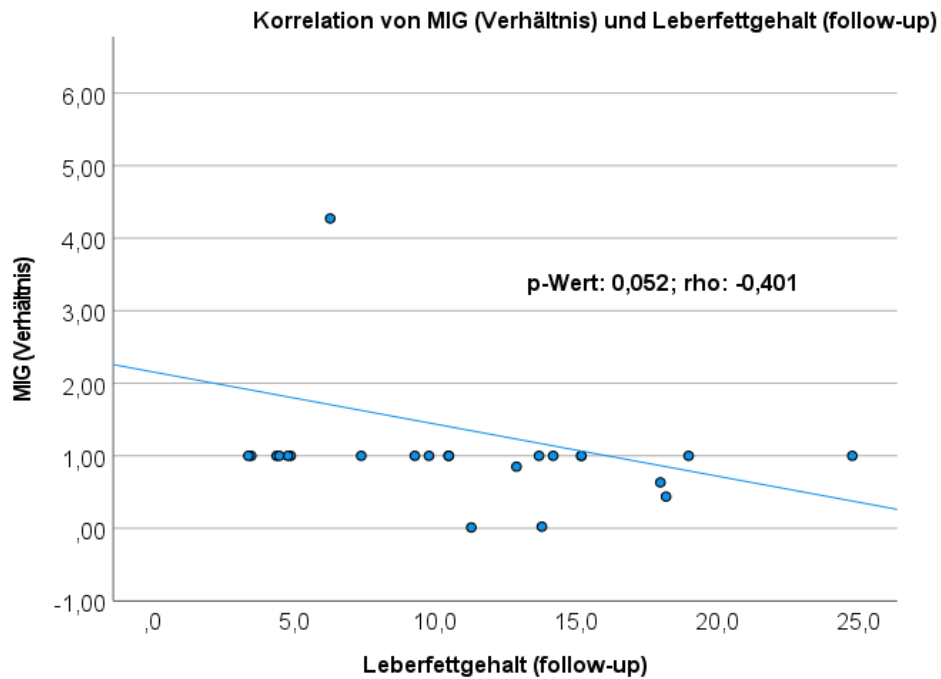


Abbildung 17: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (follow-up) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

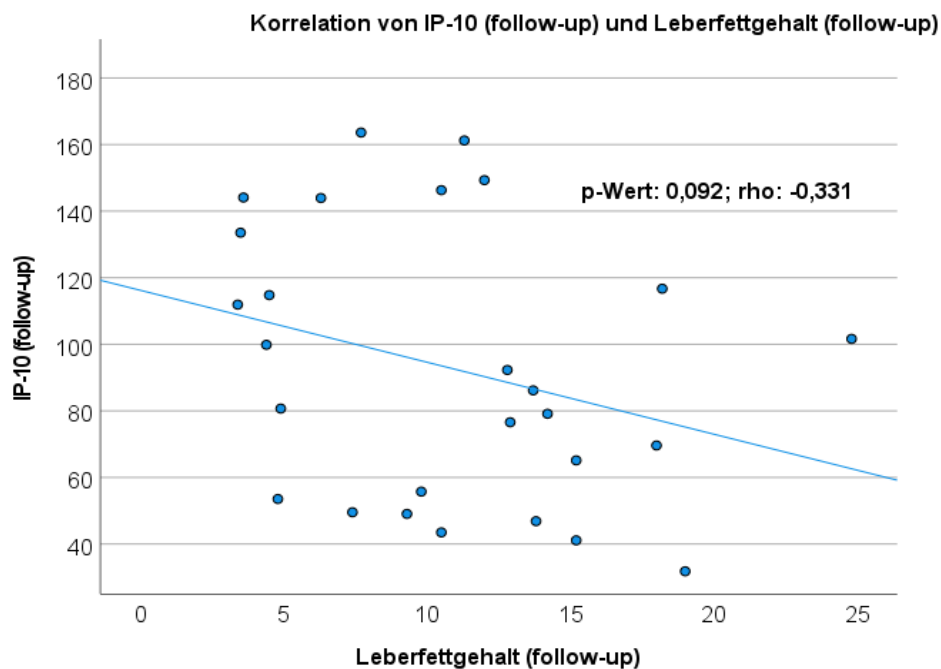


Abbildung 18: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers TARC (follow-up) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Werte

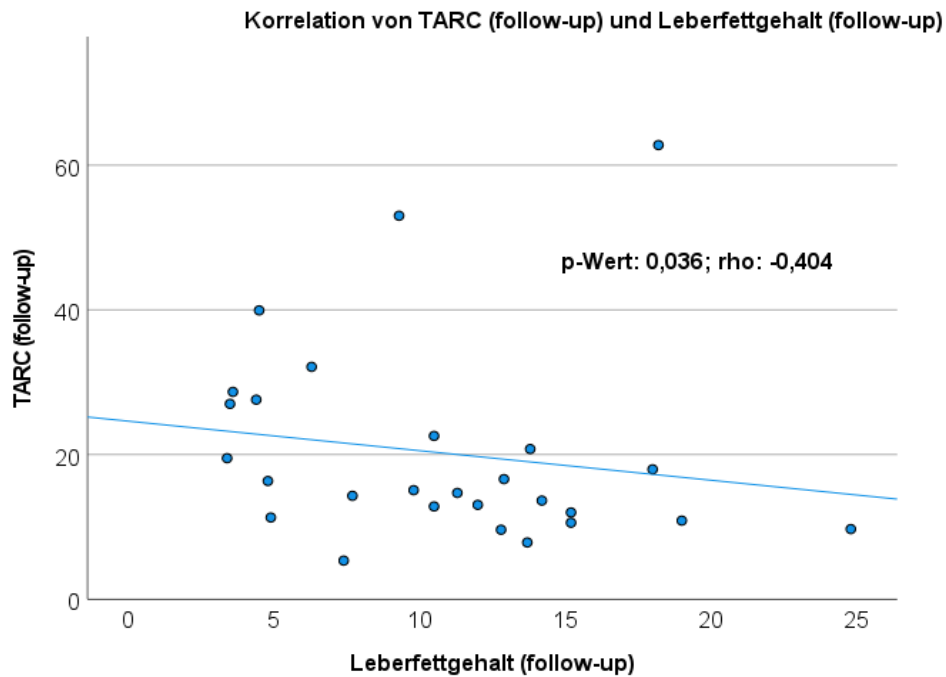


Abbildung 19: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers RANTES (follow-up) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

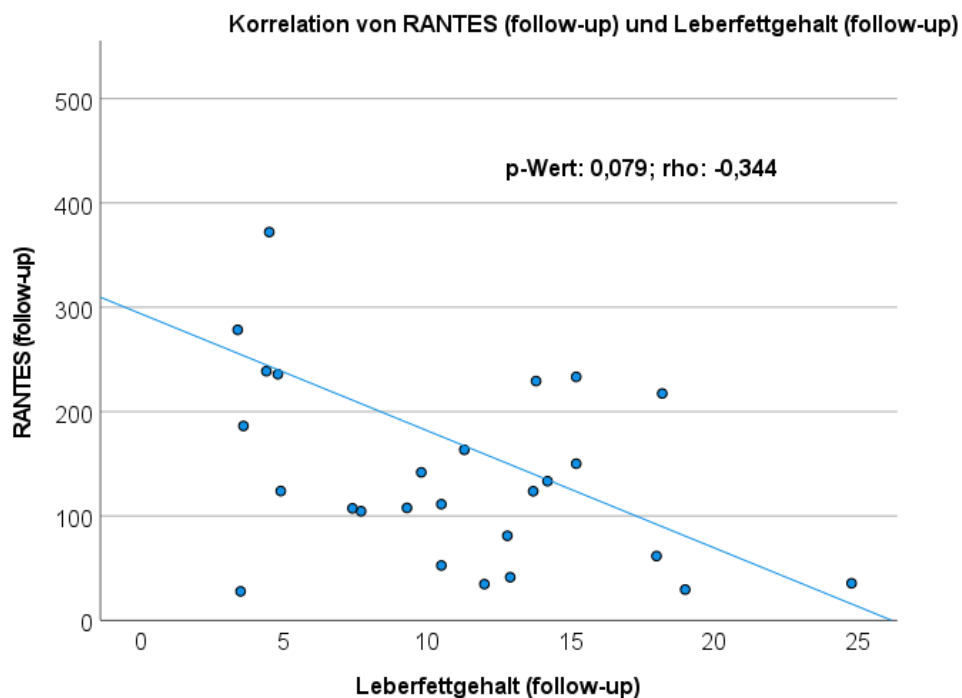


Abbildung 20: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (Verhältnis) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

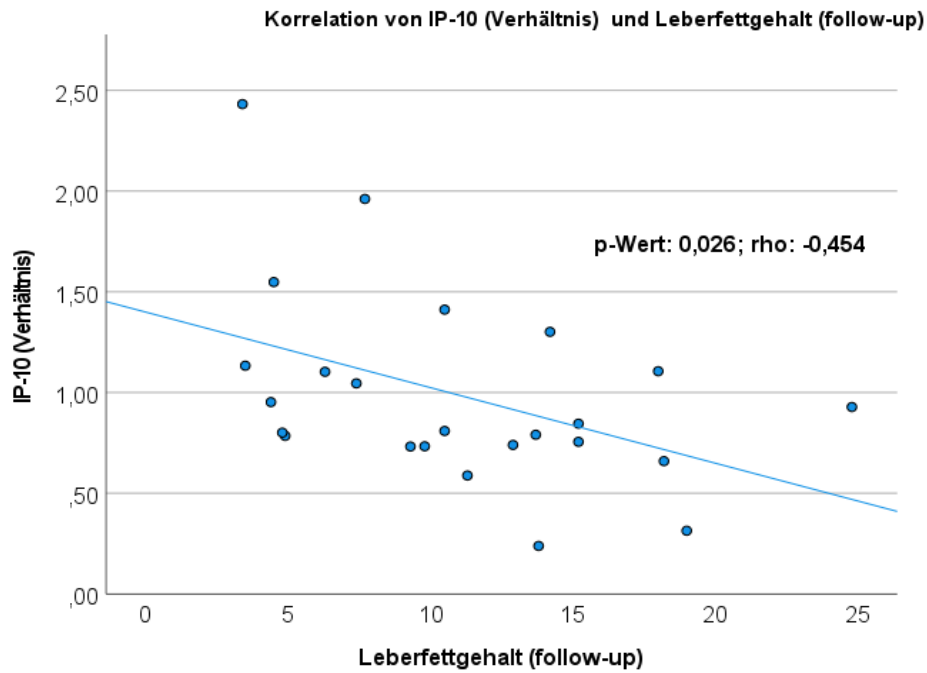


Abbildung 21: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers TARC (baseline) und Lebervolumen (Verlauf) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

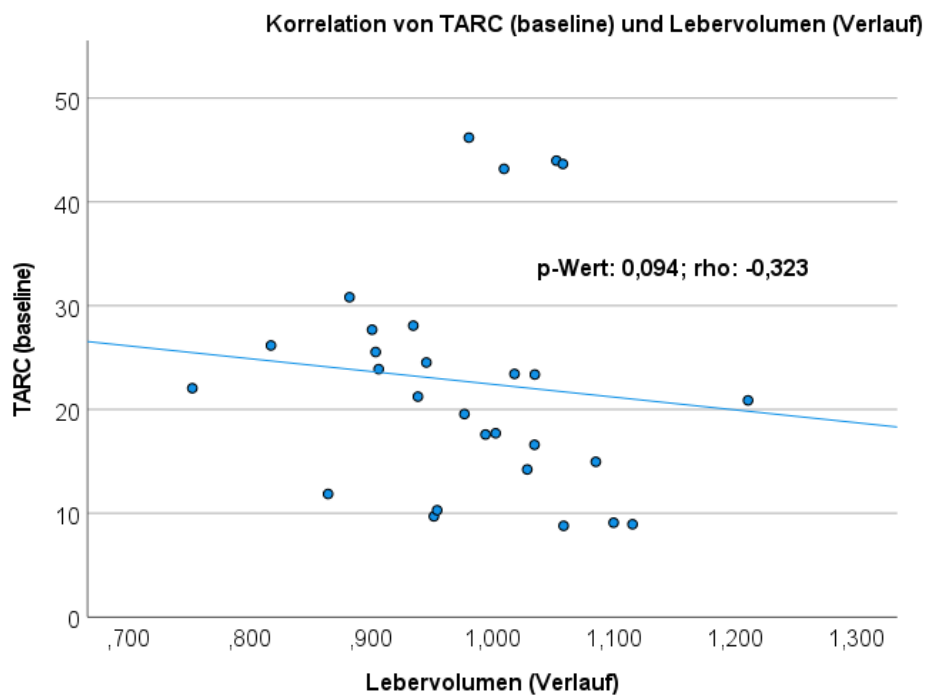


Abbildung 22: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MCP 1 (baseline) und Lebertvolumen (Verlauf) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

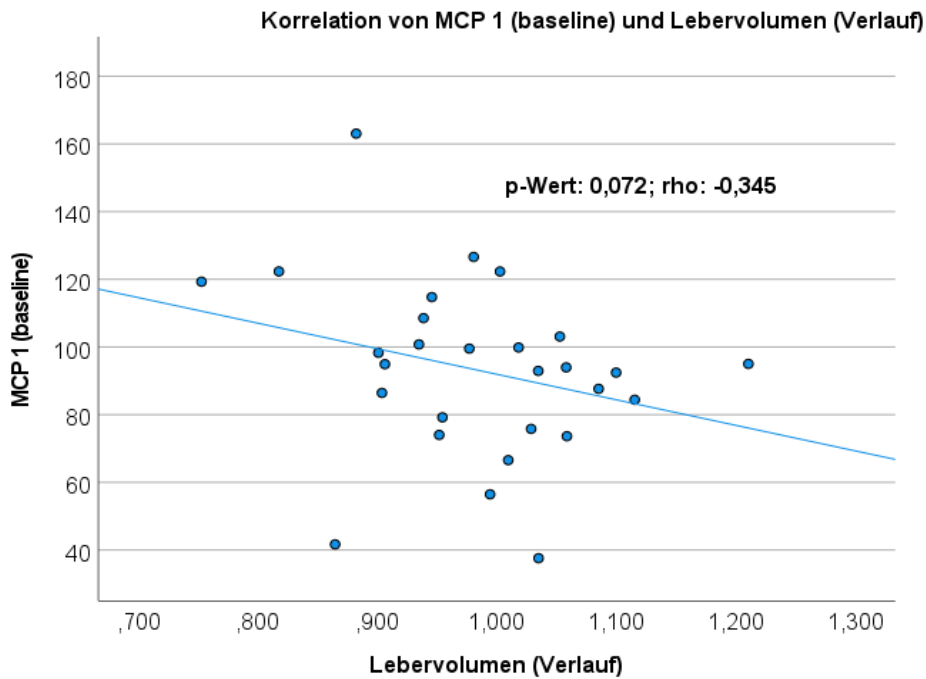


Abbildung 23: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIP-1 $\alpha$  (follow-up) und Lebertvolumen (Verlauf) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

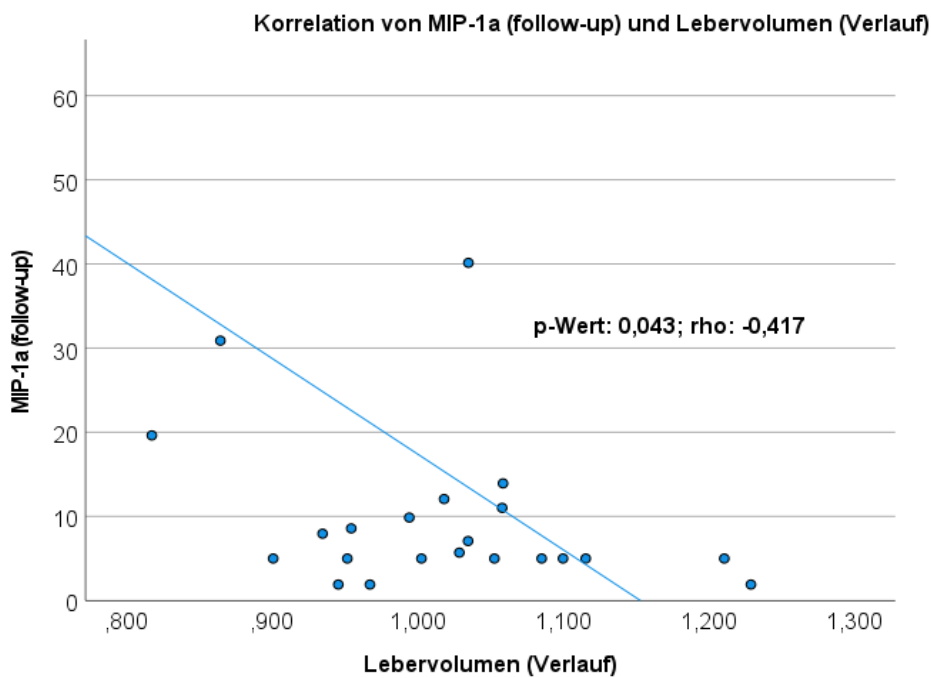


Abbildung 24: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIP-3 $\alpha$  (follow-up) und Lebertvolumen (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

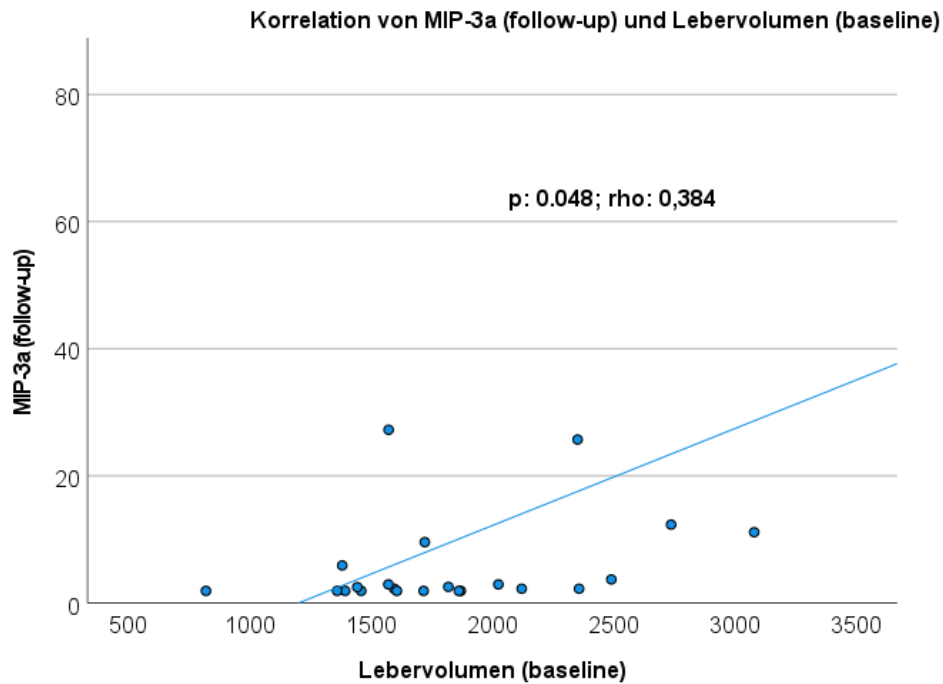


Abbildung 25: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (Verhältnis) und Lebertvolumen (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

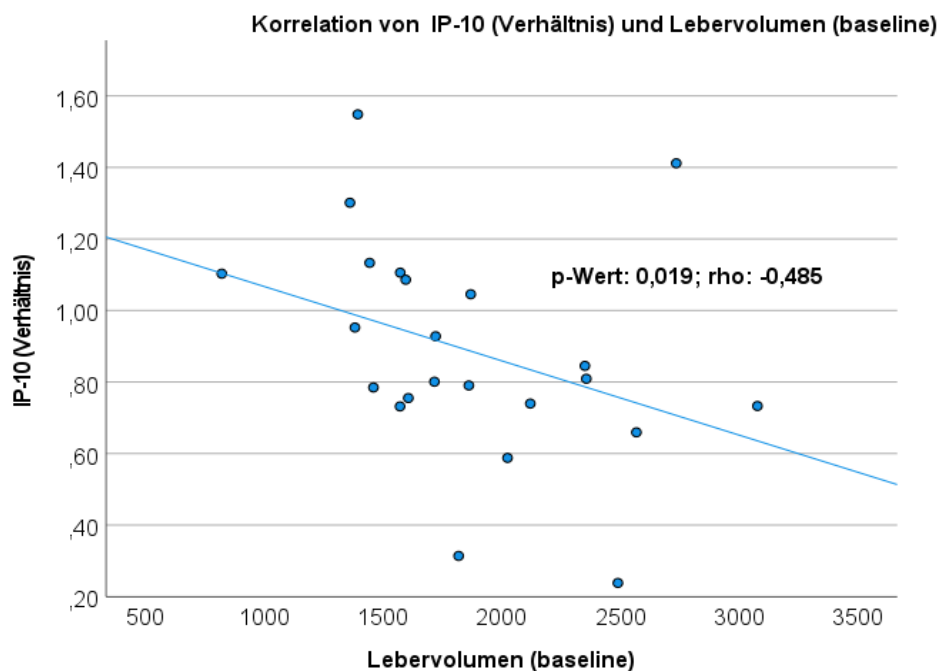


Abbildung 26: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (absolute Differenz) und Lebervolumen (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

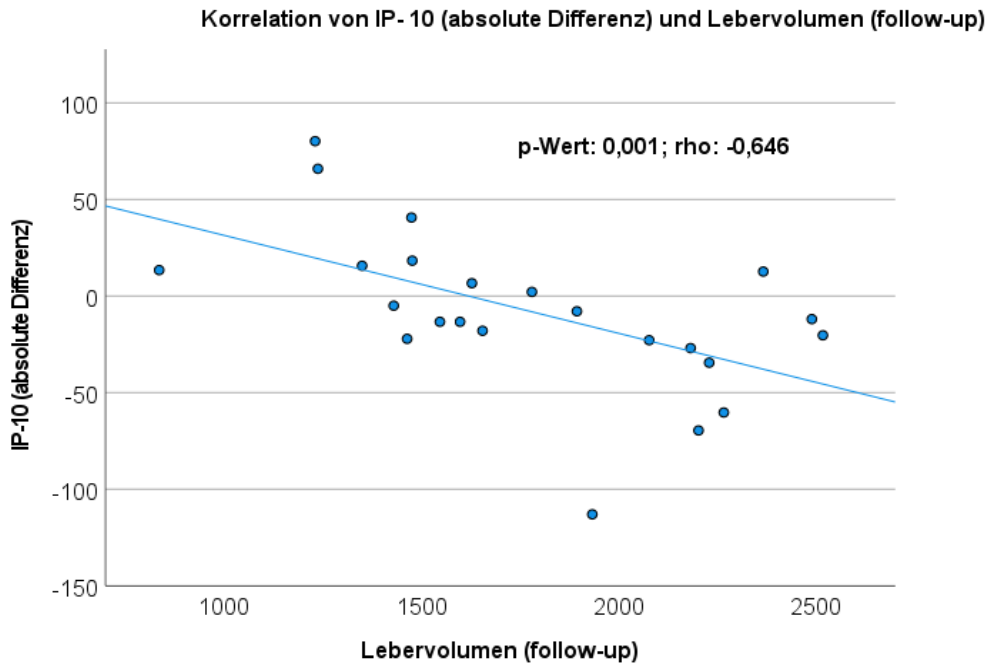


Abbildung 27: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers Eotaxin (baseline) und Leberfettgehalt (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

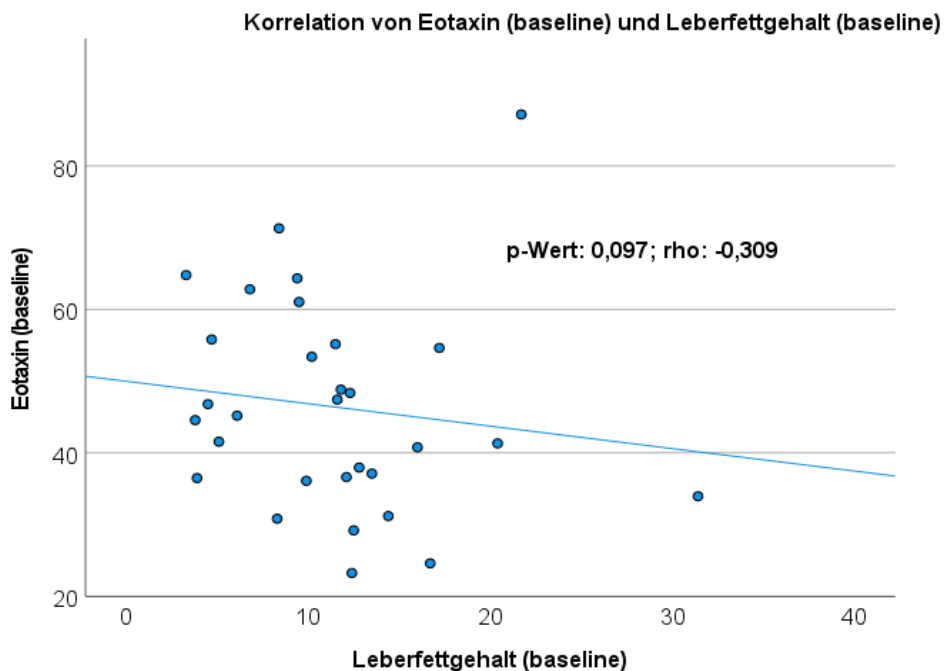


Abbildung 28: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (follow-up) und Leberfettgehalt (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

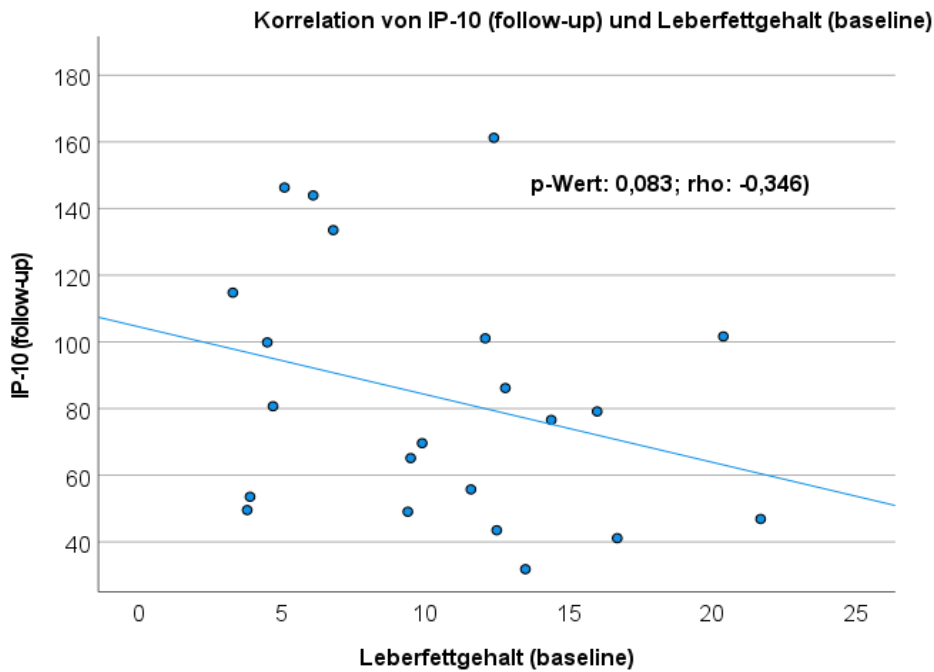


Abbildung 29: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (Verhältnis) und Leberfettgehalt (baseline) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

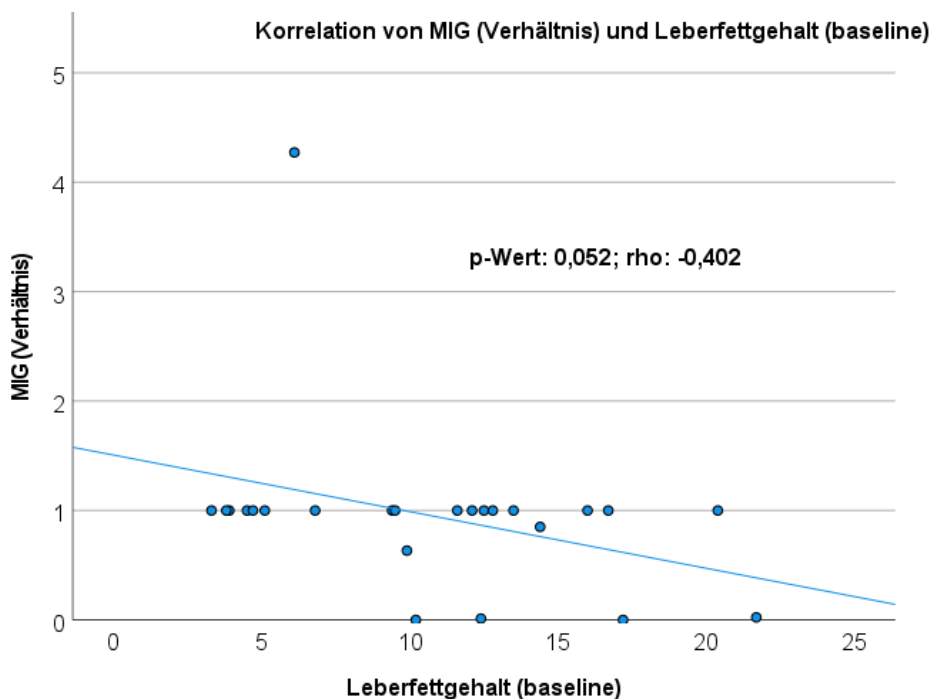


Abbildung 30: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (follow-up) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

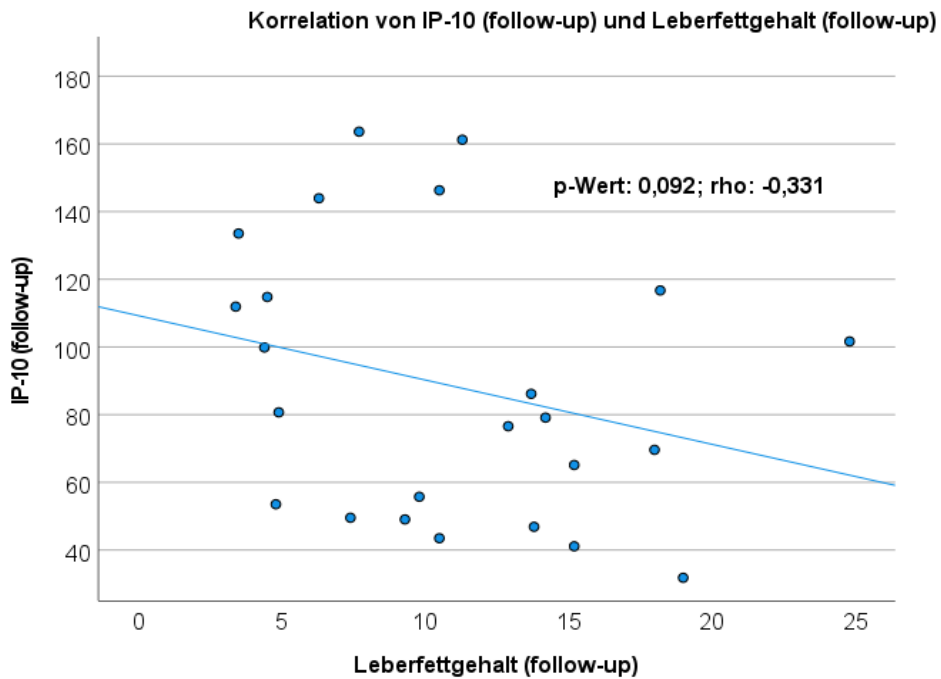


Abbildung 31: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (Verhältnis) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

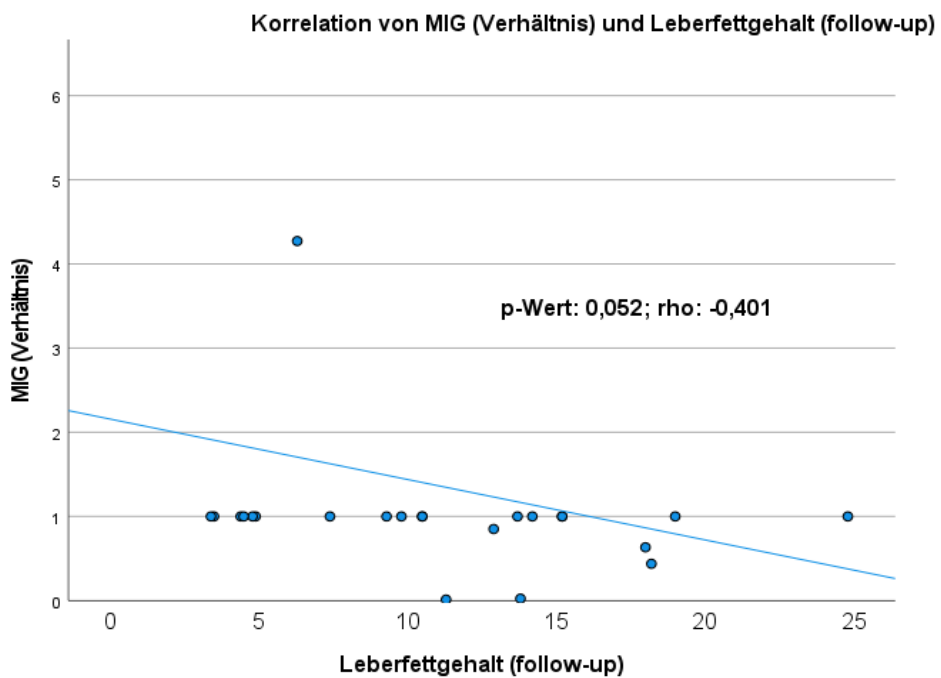


Abbildung 32: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers IP-10 (absolute Differenz) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes

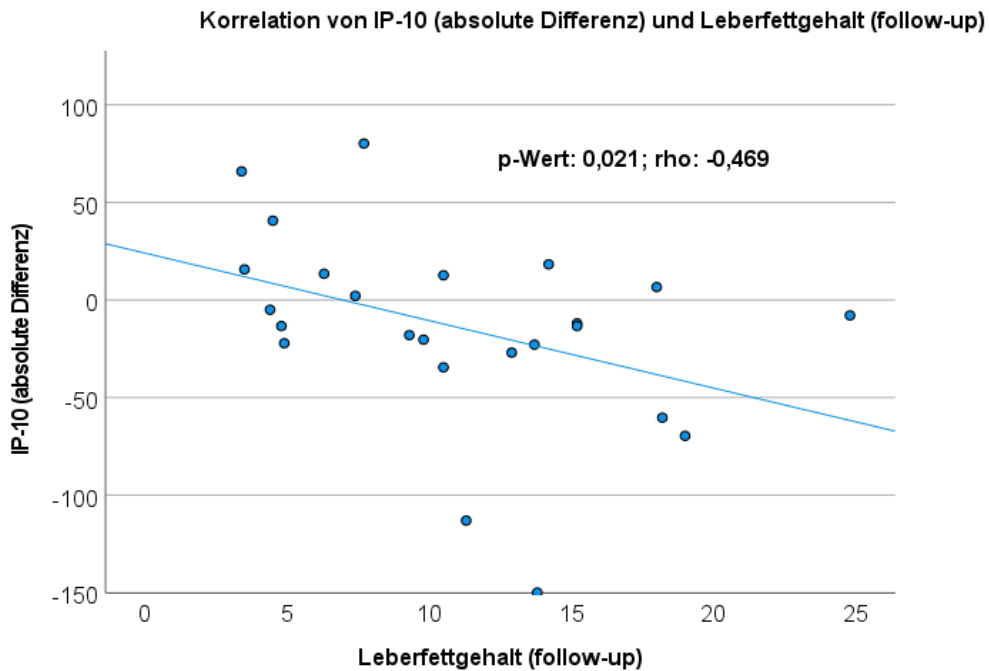
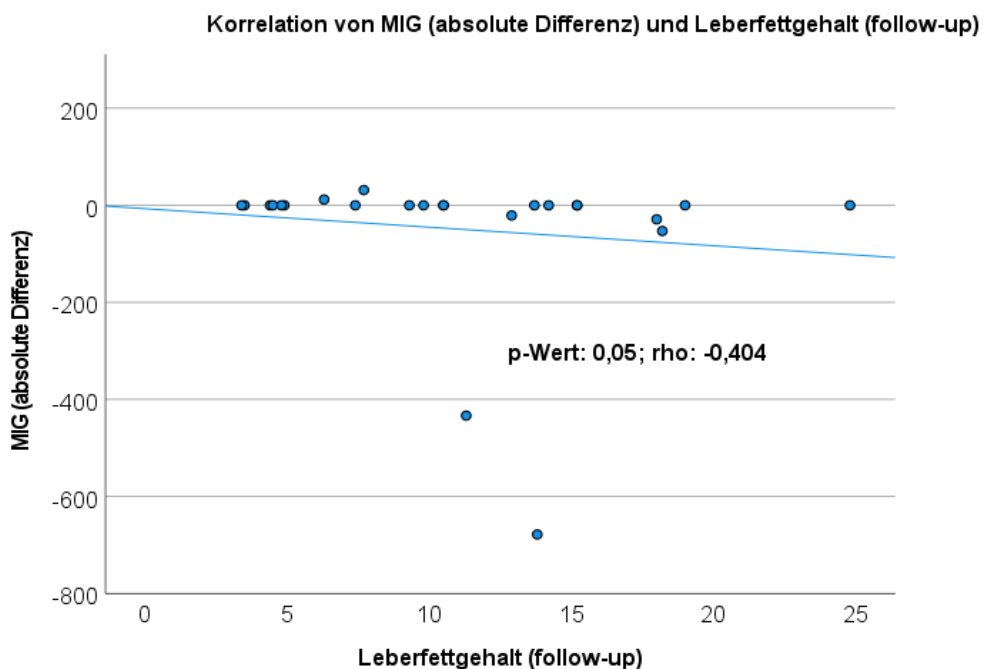


Abbildung 33: Streudiagramm und Korrelation des Biomarkers MIG (absolute Differenz) und Leberfettgehalt (follow-up) mit Anpassungslinie und Angabe des Spearman-Korrelationskoeffizienten sowie des p-Wertes



Anhand der Streudiagramme zeigte sich hier ein Trend zur negativen Korrelation mit in den folgenden Fällen sogar statistischer Signifikanz:

- IP-10 (absolute Differenzen) und Lebervolumen (baseline), p-Wert 0,002
- MIG (absolute Differenzen) und Lebervolumen (follow-up), p-Wert 0,028
- IP-10 (Verhältnisse) und Lebervolumen (follow-up), p-Wert 0,006
- TARC (follow-up) und Leberfettgehalt (follow-up), p-Wert 0,036
- IP-10 (Verhältnisse) und Leberfettgehalt (follow-up), p-Wert 0,026
- MIP-1 $\alpha$  (follow-up) und Lebervolumen (Verlauf), p-Wert 0,043
- MIP-3 $\alpha$  (follow-up) und Lebervolumen (baseline), p-Werte 0,048
- IP-10 (Verhältnisse) und Lebervolumen (baseline), p-Wert 0,019
- IP-10 (absolute Differenzen) und Lebervolumen (follow-up), p-Wert 0,001
- IP-10 (absolute Differenzen) und Leberfettgehalt (follow-up), p-Wert 0,021

Einzig bei der Korrelation von MIP-3 $\alpha$  (follow-up) und Lebervolumen (baseline) zeigte sich eine positive Korrelation mit einem p-Wert von 0,048.

Es zeigt sich hier also vor allem beim Biomarker IP-10 sowohl bei den absoluten Differenzen als auch bei den Verhältnissen jeweils bei Lebervolumen und Leberfettgehalt ein Zusammenhang.

## 4 Diskussion

Die Risikofaktoren für eine Fettleber sind ähnlich denen einer koronaren Herzerkrankung. Um den Verlauf und die Prognose einer KHK zu verfolgen gibt es bereits einige Biomarker.

In dieser Dissertation wurde zuerst der Frage nachgegangen, in welchem Umfang bei Patienten mit einem kardiovaskulären Risikoprofil die untersuchten Biomarker mit dem Ausprägungsgrad einer Fettleber assoziiert sind. Dazu wurde die Expression der Biomarker IL-8, IP-10, Eotaxin, TARC, MCP-1, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIG, ENA-78, MIP-3 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , I-TAC und GRO- $\alpha$  sowie das Lebervolumen und der Leberfettgehalt mittels MRT zum Basiszeitpunkt, also dem ersten Untersuchungszeitpunkt, betrachtet. Hierbei erfolgte zuerst die Korrelation der Biomarker mit sowohl dem Lebervolumen als auch dem

Leberfettgehaltes zum Studieneinschluss. Dabei zeigten sich keine ausgeprägten oder signifikanten Korrelationen, so dass bei keinem der untersuchten Biomarker eine signifikante Assoziation zur Ausprägung der Steatose bestand.

Bei den Patienten wurden nach ca. sechs Monaten erneut die Biomarker bestimmt und mittels MRT erneut das Lebervolumen und der Leberfettgehalt gemessen. Je nach Zu- oder Abnahme dieser Werte wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt (Lebervolumenab- oder zunahme, Leberfettab- oder zunahme). Diese zwei Gruppen wurden dann hinsichtlich der Biomarker untersucht und zwar ob eine vermehrte oder verminderte Expression, verglichen zum Basiszeitpunkt, zu messen war.

Daraufhin erfolgte die Korrelation der Biomarker mit sowohl dem Lebervolumen als auch dem Leberfettgehaltes bei dieser Folge-Untersuchung. Dabei zeigten sich ebenfalls keine ausgeprägten oder signifikanten Korrelationen, so dass auch hier bei keinem der untersuchten Biomarker ein unmittelbarer Zusammenhang bestand.

Die letzte Frage lautet, in wieweit der zeitliche Verlauf mit der Expression der untersuchten Biomarker mit dem Verlauf einer Fettleber assoziiert ist. Hierfür wurden die Biomarker wieder im 6-monatigen Verlauf untersucht und zwar hinsichtlich der Messergebnisse der Differenzen und Verhältnisse in der Patientengruppen je nach Ab- und Zunahme von Lebervolumen und Leberfettgehalt.

Bei der Korrelation dieser Untersuchungsergebnisse ergaben sich einige statistisch signifikante Werte, vor allem beim Biomarker IP-10 zeigte sich eine negative Korrelation sowohl bei den Differenzen als auch bei den Verhältnissen bei Entwicklung des Lebervolumens sowie des Leberfettgehaltes. Beim Biomarker MIG fand sich bei den Differenzen und dem Lebervolumen baseline Wert eine statistische Signifikanz. Beim Biomarker TARC fand sich diese bei der Korrelation von follow-up Werten und den follow-up Werten des Leberfettgehaltes. Bei MIP-3 $\alpha$  war dies bei den follow-up Werten und dem Lebervolumen Verlauf und bei MIP-1 $\beta$  bei der Korrelation von follow-up Werten und Lebervolumen baseline zu finden.

Die in dieser Dissertation untersuchten Biomarker sind proinflammatorische Chemokine. Es ist bereits bekannt, dass bei der Pathogenese der MASLD und auch MASH diese Chemokine eine wichtige Rolle spielen (Raman et al., 2011). IP-10 z. B. spielt eine wichtige Rolle sowohl bei Chemotaxis, Angiogenese und auch bei Differenzierung von naiven T-Zellen zu T-Helfer-Zellen (Dufour et al., 2002, van den Borne et al., 2014, Colvin et al., 2004). Außerdem ist es sehr bedeutend bei entzündlichen Prozessen wie Atherosklerose (Segers et al., 2011, Altara et al., 2016a) und kardiovaskulären Erkrankungen (Herder et al., 2006). Bei Patienten mit hepatischer Entzündung und Leberfibrose und anderen chronischen Lebererkrankungen hat man erhöhte IP-10-Spiegel gemessen. Frühere klinische Studien haben auch gezeigt, dass IP-10 eng verbunden ist mit der antiviralen Immunität und dem Fortschreiten der Hepatitis B. Die IP-10 Expressionswerte waren bei Patienten die an chronischer Hepatitis B leiden deutlich erhöht, insbesondere bei Patienten mit einem höheren Grad an Leberentzündung oder auch bei Patienten mit Leberfibrose (Zhao et al., 2017). IP-10 hat sich in Studien auch als ein überaus vielversprechender Marker für Leberfibrose gezeigt. Dabei zeigten sich die IP-10-Spiegel bei Patienten mit ausgeprägter Leberfibrose höher, verglichen mit Patienten die nur an einer leichten Fibrose litten (Sevgi et al., 2016). Eine weitere Studie hat ebenfalls den Einfluss von IP-10 auf die Leberfibrose näher beleuchtet und die Entwicklung von Reagenzien zur Manipulation des IP-10/CXCR3-Weges als Therapie zur Verringerung der Leberfibrose in den Raum gestellt (Hintermann et al., 2010). Auch der aktivierte Biomarker MIG führt zur Chemotaxis von aktivierten T-Zellen (Loetscher et al., 1996), T-Helferzellen (Sallusto et al., 1998) und spielt eine Rolle in der Infiltration von Plasmazellen in entzündetes Gewebe (Hauser et al., 2002). TARC wiederum aktiviert T-Zellen und Lymphozyten (Carr et al., 1994, Loetscher et al., 1994, Schall et al., 1993, Schall et al., 1990, Taub et al., 1993), basophile (Alam et al., 1994a, Alam et al., 1994b, Dahinden et al., 1994, Geiser et al., 1993, Leonard et al., 1990) und eosinophile (Dahinden et al., 1994, Noso et al., 1994, Rot et al., 1992, Schweizer et al., 1994) Granulozyten sowie natürliche Killerzellen (Larsen et al., 1989) was zu einer akuten oder chronischen Entzündung führen kann. All diese Aktionen werden bei Entzündungen wie z. B. bei Leberfibrosen in Gang gesetzt.

Die hier nun vorliegenden negativen Korrelationen könnten daraufhin deuten, dass IP-10 (CXCL10) und auch MIG im Kontext der MASLD nicht ausschließlich als proinflammatorischer Marker zu interpretieren sind, sondern möglicherweise eine regulatorische Rolle im Entzündungsgeschehen einnehmen. Insbesondere könnte IP-10 an Mechanismen beteiligt sein, die der Begrenzung einer überschießenden Immunantwort dienen und somit zur Aufrechterhaltung eines immunologischen Gleichgewichts beitragen. Eine solche Funktion wäre im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus zu verstehen, der eine weitere entzündungsbedingte Gewebeschädigung verhindern soll. Darüber hinaus lässt sich spekulieren, dass IP-10 einen protektiven Effekt gegenüber fortschreitender hepatischer Schädigung entfalten könnte, indem es die Rekrutierung und Aktivierung spezifischer Immunzellpopulationen fein reguliert. Vor diesem Hintergrund erscheint eine dynamische Regulation von IP-10 abhängig vom Krankheitsstadium plausibel. Unterschiede in der IP-10-Expression könnten somit erklären, warum in frühen Stadien der MASLD andere Assoziationen beobachtet werden als in fortgeschrittenen Krankheitsphasen oder bei bestehender Fibrose. Ebenso könnten Veränderungen der IP-10-Spiegel im Verlauf therapeutischer Interventionen (Medikamentengabe, Lebensstiländerung) als Ausdruck eines adaptiven Heilungs- oder Remodelling-Prozesses interpretiert werden. In diesem Zusammenhang ergibt sich die Möglichkeit, IP-10 nicht nur als Entzündungsmediator, sondern auch als potenziellen Biomarker für Krankheitsaktivität, Progression oder Regression bei MASLD und Leberfibrose zu betrachten. Insbesondere im longitudinalen Verlauf könnte IP-10 Hinweise auf immunologische Anpassungsprozesse liefern. Langfristig erscheint zudem denkbar, dass IP-10-assoziierte Signalwege therapeutisch nutzbar gemacht werden könnten. Dabei würde weniger eine vollständige Inhibition im Vordergrund stehen, sondern vielmehr eine gezielte Modulation, um regenerative und entzündungsbegrenzende Effekte zu unterstützen. Insgesamt unterstreichen diese Überlegungen den komplexen, kontextabhängigen Charakter von IP-10 im Rahmen metabolisch-entzündlicher Lebererkrankungen und liefern Ansatzpunkte für zukünftige experimentelle und klinische Studien. Da es sich bei den Biomarkern MIG und IP-10 um verwandte Chemokine der CXC-Unterfamilie handelt welche sich den gleichen Liganden (CXCR3) teilen, kann man sich das ähnlich erhaltene Ergebnis dadurch erklären.

Beide spielen ähnliche Rollen in der Chemotaxis von T-Zellen sowie bei entzündlichen Erkrankungen in der Leber (Farber, 1997).

Der Biomarker MIP-3 $\alpha$ , welcher durch IL-1 und TNF- $\alpha$  aktiviert wird und sich auf den meisten B-Zellen und einigen T-Zellen findet, betreibt auch Chemotaxis und wird vor allem bei entzündlichen Hauterkrankungen vermehrt ausgeschüttet (Liao et al., 1999, Dieu et al., 1998). Hier zeigte sich eine positive Korrelation was die Lebervolumen-Basiswerte und die follow-up-Werte nach 6 Monaten betrifft. Eventuell ist dieser Biomarker durch die allgemeine Zunahme von entzündlichen Hauterkrankungen in der Bevölkerung auch bei einzelnen der untersuchten Studienteilnehmern angestiegen (Inga Hansen, 2024). Eine andere mögliche Erklärung wäre die Zunahme von Darmerkrankungen in der Gesellschaft, da auch bei entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa MIP-3 $\alpha$  T-Lymphozyten und dendritische Zellen anlockt und deutlich vermehrt exprimiert wird (Kaser et al., 2004).

Der Biomarker TARC wird kontinuierlich produziert und ist ein wichtiger Biomarker für die Atopische Dermatitis (Kimura et al., 2014) kann aber auch als diagnostischer Marker für den klinischen und immunologischen Zustand herangezogen werden (Nakamura-Nishimura et al., 2018). Es konnte bei der follow-up Untersuchung des Biomarkers und beim Leberfettgehalt-follow-up ein signifikanter Wert festgestellt werden.

MIP-1 $\alpha$  aktiviert wie IP-10 und MIG ebenfalls T-Zellen sowie Lymphozyten und ist daher an akuten und chronischen Entzündungen beteiligt (Carr et al., 1994, Loetscher et al., 1994, Schall et al., 1993, Schall et al., 1990, Taub et al., 1993). Es wird vermehrt in weißem Fettgewebe sezerniert, was zu Atherosklerose und auch zu Fettleber sowie zu MASH führen kann (Matter and Handschin, 2007).

Über die Hälfte der in der Studie eingeschlossenen Patienten erhielt in Anschluss an den Krankenhausaufenthalt eine Antiaggregation (entweder ASS als Monotherapie oder als duale Thrombozytenaggregationshemmung). Daher muss bei der Interpretation der Ergebnisse diese Störvariable bei der Betrachtung der untersuchten Biomarker beachtet werden, da schon zuvor gezeigt wurde, dass eine duale antithrombozytäre Therapie mit ASS und Clopidogrel bzw. Ticagrelor zur Verbesserung und Prävention einer MASLD

sowie bei HCC welche durch MASH verursacht wurde, in Zukunft ein Teil der Therapie sein könnte (Malehmir et al., 2019).

Durch die geringe Fallzahl der eingeschlossenen Patienten bei strikten Einschlusskriterien wie z. B. keiner vorbestehender Thrombozytenaggregation bei kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas (BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>) und/oder Diabetes mellitus Typ 2 wären bei einem größeren Patientenkollektiv eventuell mehr statistisch signifikante Ergebnisse erzielt worden. Es konnte auch nicht ausgeschlossen werden, dass die Veränderung der Messergebnisse von Biomarkern, Lebervolumen und Leberfettgehalt im 6-monatigen Verlauf auf eine Änderung des Lebensstils zurückzuführen war.

Man könnte daher in einer Folgestudie zusätzlich eine genauere Erfragung der Lebensumstände, was Diät, körperliche Betätigung, Körpergewicht und Sport angeht an beiden Terminen mittels eines Fragebogens durchführen und dadurch die Auswirkung auf die MASLD oder MASH untersuchen.

## 5 Zusammenfassung

Die MASLD und die MASH spielt in der heutigen Zeit, welche von steigendem Nahrungsmittelüberfluss und einem zunehmendem Bevölkerungsanteil mit Adipositas geprägt ist, eine zunehmende Rolle. Diese Erkrankungen teilen sich die Risikofaktoren mit denen der koronaren Herzerkrankung und so kommen diese häufig bei Patienten mit metabolischem Syndrom vor. Eine wichtige Rolle für die Entstehung einer Inflammation die wiederum einen wichtigen Anteil an der Steatosis hepatis hat sind die Chemokine. Daher wurden in dieser Dissertation eine Reihe von Chemokinen mit proinflammatorischem Charakter untersucht, um herauszufinden ob ein Zusammenhang mit dem Ausprägungsgrad, dem Verlauf und der Prognose einer Steatosis hepatis besteht.

Wir führten daher eine prospektive Kohortenstudie an einem kleinen Patientenkollektiv in unserer Klinik durch. Infrage kamen dafür Patienten mit der Indikation zur Koronarangiographie und Risikofaktoren wie zum Beispiel einem vorbestehenden Diabetes mellitus Typ II und/oder einem BMI von über 30 kg/m<sup>2</sup>,

jedoch noch nicht vorbestehender Thrombozytenaggregationshemmung. Insgesamt beinhaltete die Studie zwei Termine mit jeweils einer Blutabnahme für die Biomarker, einer Magnetresonanztomographie der Leber und einer Sonographie der Leber. Diese Untersuchungen fanden im 6-monatigen Abstand statt.

Die Ergebnisse der Studie zeigten einen Zusammenhang zwischen einigen der untersuchten Biomarkern wie IP-10, TARC, MIG, MIP-1 $\alpha$ , MIP 3 $\alpha$  und der Entwicklung von Lebervolumen und Leberfettgehaltes nach 6 Monaten. Es zeigte sich, dass vor allem der Biomarker IP-10 im zeitlichen Verlauf bei Zunahme des Lebervolumens und Leberfettgehaltes an Expression abnahm.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass vor allem IP-10, aber auch die anderen Biomarker die statistisch signifikant waren, im Kontext der metabolisch assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD) nicht ausschließlich als proinflammatorischer Marker zu verstehen sind. Vielmehr sprechen die Befunde für eine mögliche regulatorische und Stadien abhängige Rolle von IP-10 im Entzündungsgeschehen der Leber. Die beobachteten Assoziationen deuten darauf hin, dass die Expression von IP-10 in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium variiert und somit mit unterschiedlichen pathophysiologischen Prozessen in frühen und fortgeschrittenen Stadien der MASLD sowie bei bestehender Leberfibrose in Zusammenhang stehen könnte. Veränderungen der IP-10-Spiegel im Verlauf therapeutischer Interventionen lassen sich zudem als Ausdruck dynamischer immunologischer Anpassungsprozesse interpretieren.

Zusammenfassend erscheint IP-10 als potenzieller Biomarker für Krankheitsaktivität und Krankheitsverlauf bei MASLD und Leberfibrose von Bedeutung. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen den komplexen, kontextabhängigen Charakter von IP-10 und liefern Ansatzpunkte für zukünftige Studien zur weiteren Evaluierung seiner diagnostischen und therapeutischen Relevanz.

Der Biomarker MIP-3 $\alpha$ , welcher bei Patienten mit entzündlichen Haut- und Darmerkrankungen erhöht ist, zeigte einen Zusammenhang zwischen Zunahme von Lebervolumen im 6-monatigen Verlauf und Anstieg des gemessenen Biomarkers.

Es wäre möglich, in der Zukunft diese Biomarker als prognostische Marker für die Verlaufskontrollen von Fettlebererkrankungen in Betracht zu ziehen. Man könnte anhand dieser Biomarker die Pro- oder Regredienz der Erkrankung überwachen und die Überwachung einer therapeutischen Behandlung wäre dadurch deutlich vereinfacht.

Aufgrund der geringen Fallzahl, es wurden nur Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> und/oder Diabetes mellitus Typ 2) jedoch ohne vorbestehende Thrombozytenaggregationshemmung eingeschlossen, konnten nur einige statistisch signifikante Ergebnisse erzielt werden. Es konnten nicht alle geplanten Untersuchungen durchgeführt werden bzw. sind einige Patienten nicht mehr zur Folgeuntersuchung erschienen. Es konnte auch nicht ausgeschlossen werden, dass die Veränderung der Messergebnisse von Biomarkern, Lebervolumen und Leberfettgehalt im 6-monatigen Verlauf auf eine Änderung des Lebensstils zurückzuführen war. Es sollte daher zur genaueren Untersuchung ein größeres Patientenkollektiv herangezogen werden, ohne Antiaggregationstherapie oder Statingabe als Störvariable. Zusätzlich könnte man eine genauere Erfragung der Lebensumstände, was Diät, körperliche Betätigung, Körpergewicht und Sport angeht an beiden Terminen mittels Fragebogen durchführen und dadurch die Auswirkung auf die MASLD oder MASH näher untersuchen.

## 6 Literaturverzeichnis

<Epidemiology of Coronary Artery Disease>.

- ADDISON, C. L., DANIEL, T. O., BURDICK, M. D., LIU, H., EHLERT, J. E., XUE, Y. Y., BUECHI, L., WALZ, A., RICHMOND, A. & STRIETER, R. M. 2000. The CXC chemokine receptor 2, CXCR2, is the putative receptor for ELR+ CXC chemokine-induced angiogenic activity. *J Immunol*, 165, 5269-77.
- ALAM, R., FORSYTHE, P., STAFFORD, S., HEINRICH, J., BRAVO, R., PROOST, P. & VAN DAMME, J. 1994a. Monocyte chemotactic protein-2, monocyte chemotactic protein-3, and fibroblast-induced cytokine. Three new chemokines induce chemotaxis and activation of basophils. *J Immunol*, 153, 3155-9.
- ALAM, R., KUMAR, D., ANDERSON-WALTERS, D. & FORSYTHE, P. A. 1994b. Macrophage inflammatory protein-1 alpha and monocyte chemoattractant peptide-1 elicit immediate and late cutaneous reactions and activate murine mast cells in vivo. *J Immunol*, 152, 1298-303.
- ALTARA, R., MANCA, M., BRANDAO, R. D., ZEIDAN, A., BOOZ, G. W. & ZOUEN, F. A. 2016a. Emerging importance of chemokine receptor CXCR3 and its ligands in cardiovascular diseases. *Clin Sci (Lond)*, 130, 463-78.
- ALTARA, R., MANCA, M., HESSEL, M. H., GU, Y., VAN VARK, L. C., AKKERHUIS, K. M., STAESSEN, J. A., STRUIJKER-BOUDIER, H. A., BOOZ, G. W. & BLANKESTEIJN, W. M. 2016b. CXCL10 Is a Circulating Inflammatory Marker in Patients with Advanced Heart Failure: a Pilot Study. *J Cardiovasc Transl Res*, 9, 302-14.
- AMBROSINI, E., COLUMBA-CABEZAS, S., SERAFINI, B., MUSCELLA, A. & ALOISI, F. 2003. Astrocytes are the major intracerebral source of macrophage inflammatory protein-3alpha/CCL20 in relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis and in vitro. *Glia*, 41, 290-300.
- ANTONELLI, A., FALLAHI, P., FERRARI, S. M., GHIADONI, L., VIRDIS, A., MANCUSI, C., CENTANNI, M., TADDEI, S. & FERRANNINI, E. 2012. High serum levels of CXC (CXCL10) and CC (CCL2) chemokines in untreated essential hypertension. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 25, 387-95.
- APPAY, V. & ROWLAND-JONES, S. L. 2001. RANTES: a versatile and controversial chemokine. *Trends Immunol*, 22, 83-7.
- ARENBERG, D. A., KEANE, M. P., DIGIOVINE, B., KUNKEL, S. L., MORRIS, S. B., XUE, Y. Y., BURDICK, M. D., GLASS, M. C., IANNETTONI, M. D. & STRIETER, R. M. 1998. Epithelial-neutrophil activating peptide (ENA-78) is an important angiogenic factor in non-small cell lung cancer. *J Clin Invest*, 102, 465-72.
- ARENBERG, D. A., KUNKEL, S. L., POLVERINI, P. J., GLASS, M., BURDICK, M. D. & STRIETER, R. M. 1996. Inhibition of interleukin-8 reduces tumorigenesis of human non-small cell lung cancer in SCID mice. *J Clin Invest*, 97, 2792-802.
- ASADA, F., NOMURA, T., HOSUI, A. & KUBOTA, M. 2020. Influence of increased physical activity without body weight loss on hepatic inflammation in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Environ Health Prev Med*, 25, 18.

- ASCHA, M. S., HANOUNEH, I. A., LOPEZ, R., TAMIMI, T. A., FELDSTEIN, A. F. & ZEIN, N. N. 2010. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 51, 1972-8.
- ASOSINGH, K., HANSON, J. D., CHENG, G., ARONICA, M. A. & ERZURUM, S. C. 2010. Allergen-induced, eotaxin-rich, proangiogenic bone marrow progenitors: a blood-borne cellular envoy for lung eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*, 125, 918-25.
- AUTHORS & COLLABORATORS 2022. Updated S2k Clinical Practice Guideline on Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) issued by the German Society of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) - April 2022 - AWMF Registration No.: 021-025. *Z Gastroenterol*, 60, e733-e801.
- BABA, M., IMAI, T., NISHIMURA, M., KAKIZAKI, M., TAKAGI, S., HIESHIMA, K., NOMIYAMA, H. & YOSHIE, O. 1997. Identification of CCR6, the specific receptor for a novel lymphocyte-directed CC chemokine LARC. *J Biol Chem*, 272, 14893-8.
- BALASHOV, K. E., ROTTMAN, J. B., WEINER, H. L. & HANCOCK, W. W. 1999. CCR5(+) and CXCR3(+) T cells are increased in multiple sclerosis and their ligands MIP-1alpha and IP-10 are expressed in demyelinating brain lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 6873-8.
- BALKWILL, F. 2004. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer*, 4, 540-50.
- BANNAS, P., KRAMER, H., HERNANDO, D., AGNI, R., CUNNINGHAM, A. M., MANDAL, R., MOTOSUGI, U., SHARMA, S. D., MUNOZ DEL RIO, A., FERNANDEZ, L. & REEDER, S. B. 2015. Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis: Validation in ex vivo human livers. *Hepatology*, 62, 1444-55.
- BARNA, B. P., PETTAY, J., BARNETT, G. H., ZHOU, P., IWASAKI, K. & ESTES, M. L. 1994. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression in adult human non-neoplastic astrocytes is sensitive to tumor necrosis factor (TNF) or antibody to the 55-kDa TNF receptor. *J Neuroimmunol*, 50, 101-7.
- BAZZONI, F., CASSATELLA, M. A., ROSSI, F., CESKA, M., DEWALD, B. & BAGGIOLINI, M. 1991. Phagocytosing neutrophils produce and release high amounts of the neutrophil-activating peptide 1/interleukin 8. *J Exp Med*, 173, 771-4.
- BERTHOUD, T. K., DUNACHIE, S. J., TODRYK, S., HILL, A. V. & FLETCHER, H. A. 2009. MIG (CXCL9) is a more sensitive measure than IFN-gamma of vaccine induced T-cell responses in volunteers receiving investigated malaria vaccines. *J Immunol Methods*, 340, 33-41.
- BROWN, J. R., KLEIMBERG, J., MARINI, M., SUN, G., BELLINI, A. & MATTOLI, S. 1998. Kinetics of eotaxin expression and its relationship to eosinophil accumulation and activation in bronchial biopsies and bronchoalveolar lavage (BAL) of asthmatic patients after allergen inhalation. *Clin Exp Immunol*, 114, 137-46.
- BROWN, M. A. & HURAL, J. 2017. Functions of IL-4 and Control of Its Expression. *Crit Rev Immunol*, 37, 181-212.
- CARR, M. W., ROTH, S. J., LUTHER, E., ROSE, S. S. & SPRINGER, T. A. 1994. Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 3652-6.

- CASTERA, L. 2007. [Use of elastometry (FibroScan) for the non-invasive staging of liver fibrosis]. *Gastroenterol Clin Biol*, 31, 524-30; quiz 500, 531-2.
- CASTERA, L., FOUCHER, J., BERTET, J., COUZIGOU, P. & DE LEDINGHEN, V. 2006. FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases. *Hepatology*, 43, 373-4; author reply 375-6.
- CHAKRAVORTY, S. J., HOWIE, A. J., GIRDLESTONE, J., GENTLE, D. & SAVAGE, C. O. 2001. Potential role for monocyte chemotactic protein-4 (MCP-4) in monocyte/macrophage recruitment in acute renal inflammation. *J Pathol*, 194, 239-46.
- CHARBONNIER, A. S., KOHRGRUBER, N., KRIEHLER, E., STINGL, G., ROT, A. & MAURER, D. 1999. Macrophage inflammatory protein 3alpha is involved in the constitutive trafficking of epidermal langerhans cells. *J Exp Med*, 190, 1755-68.
- CHEN, W. W., ZHANG, X. & HUANG, W. J. 2016. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). *Mol Med Rep*, 13, 3391-6.
- CHUNG, B. M., ARUTYUNOV, A., ILAGAN, E., YAO, N., WILLS-KARP, M. & COULOMBE, P. A. 2015. Regulation of C-X-C chemokine gene expression by keratin 17 and hnRNP K in skin tumor keratinocytes. *J Cell Biol*, 208, 613-27.
- COLVIN, R. A., CAMPANELLA, G. S., SUN, J. & LUSTER, A. D. 2004. Intracellular domains of CXCR3 that mediate CXCL9, CXCL10, and CXCL11 function. *J Biol Chem*, 279, 30219-27.
- CORBETT, M. S., SCHMITT, I., RIESS, O. & WALZ, A. 1994. Characterization of the gene for human neutrophil-activating peptide 78 (ENA-78). *Biochem Biophys Res Commun*, 205, 612-7.
- CUSHING, S. D., BERLINER, J. A., VALENTE, A. J., TERRITO, M. C., NAVAB, M., PARHAMI, F., GERRITY, R., SCHWARTZ, C. J. & FOGELMAN, A. M. 1990. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 5134-8.
- DAHINDEN, C. A., GEISER, T., BRUNNER, T., VON TSCHARNER, V., CAPUT, D., FERRARA, P., MINTY, A. & BAGGIOLINI, M. 1994. Monocyte chemotactic protein 3 is a most effective basophil- and eosinophil-activating chemokine. *J Exp Med*, 179, 751-6.
- DAY, C. P. 2002. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*.
- DIEHL, A. M. & DAY, C. 2017. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*, 377, 2063-2072.
- DIEU-NOSJEAN, M. C., MASSACRIER, C., HOMEY, B., VANBERVLIET, B., PIN, J. J., VICARI, A., LEBECQUE, S., DEZUTTER-DAMBUYANT, C., SCHMITT, D., ZLOTNIK, A. & CAUX, C. 2000. Macrophage inflammatory protein 3alpha is expressed at inflamed epithelial surfaces and is the most potent chemokine known in attracting Langerhans cell precursors. *J Exp Med*, 192, 705-18.
- DIEU, M. C., VANBERVLIET, B., VICARI, A., BRIDON, J. M., OLDHAM, E., AIT-YAHIA, S., BRIERE, F., ZLOTNIK, A., LEBECQUE, S. & CAUX, C. 1998. Selective recruitment of immature and mature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. *J Exp Med*, 188, 373-86.
- DORMAN, S. C., BABIRAD, I., POST, J., WATSON, R. M., FOLEY, R., JONES, G. L., O'BYRNE, P. M. & SEHMI, R. 2005. Progenitor egress from the

- bone marrow after allergen challenge: role of stromal cell-derived factor 1alpha and eotaxin. *J Allergy Clin Immunol*, 115, 501-7.
- DORSAM, R. T. & GUTKIND, J. S. 2007. G-protein-coupled receptors and cancer. *Nat Rev Cancer*, 7, 79-94.
- DUFOUR, J. H., DZIEJMAN, M., LIU, M. T., LEUNG, J. H., LANE, T. E. & LUSTER, A. D. 2002. IFN-gamma-inducible protein 10 (IP-10; CXCL10)-deficient mice reveal a role for IP-10 in effector T cell generation and trafficking. *J Immunol*, 168, 3195-204.
- EGESTEN, A., ELIASSON, M., OLIN, A. I., ERJEFALT, J. S., BJARTELL, A., SANGFELT, P. & CARLSON, M. 2007. The proinflammatory CXC-chemokines GRO-alpha/CXCL1 and MIG/CXCL9 are concomitantly expressed in ulcerative colitis and decrease during treatment with topical corticosteroids. *Int J Colorectal Dis*, 22, 1421-7.
- ESLAM, M., NEWSOME, P. N., SARIN, S. K., ANSTEE, Q. M., TARGHER, G., ROMERO-GOMEZ, M., ZELBER-SAGI, S., WAI-SUN WONG, V., DUFOUR, J. F., SCHATTEBERG, J. M., KAWAGUCHI, T., ARRESE, M., VALENTI, L., SHIHA, G., TIRIBELLI, C., YKI-JARVINEN, H., FAN, J. G., GRONBAEK, H., YILMAZ, Y., CORTEZ-PINTO, H., OLIVEIRA, C. P., BEDOSSA, P., ADAMS, L. A., ZHENG, M. H., FOUAD, Y., CHAN, W. K., MENDEZ-SANCHEZ, N., AHN, S. H., CASTERA, L., BUGIANESI, E., RATZIU, V. & GEORGE, J. 2020. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*, 73, 202-209.
- FANTUZZI, L., TAGLIAMONTE, M., GAUZZI, M. C. & LOPALCO, L. 2019. Dual CCR5/CCR2 targeting: opportunities for the cure of complex disorders. *Cell Mol Life Sci*, 76, 4869-4886.
- FARBER, J. M. 1997. Mig and IP-10: CXC chemokines that target lymphocytes. *J Leukoc Biol*, 61, 246-57.
- FRIDLENDER, Z. G., BUCHLIS, G., KAPOOR, V., CHENG, G., SUN, J., SINGHAL, S., CRISANTI, M. C., WANG, L. C., HEITJAN, D., SNYDER, L. A. & ALBELDA, S. M. 2010. CCL2 blockade augments cancer immunotherapy. *Cancer Res*, 70, 109-18.
- FULKERSON, P. C., FISCHETTI, C. A., MCBRIDE, M. L., HASSMAN, L. M., HOGAN, S. P. & ROTHENBERG, M. E. 2006. A central regulatory role for eosinophils and the eotaxin/CCR3 axis in chronic experimental allergic airway inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 16418-23.
- GARCIA-ZEPEDA, E. A., ROTHENBERG, M. E., OWNBEY, R. T., CELESTIN, J., LEDER, P. & LUSTER, A. D. 1996. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. *Nat Med*, 2, 449-56.
- GASPERINI, S., MARCHI, M., CALZETTI, F., LAUDANNA, C., VICENTINI, L., OLSEN, H., MURPHY, M., LIAO, F., FARBER, J. & CASSATELLA, M. A. 1999. Gene expression and production of the monokine induced by IFN-gamma (MIG), IFN-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC), and IFN-gamma-inducible protein-10 (IP-10) chemokines by human neutrophils. *J Immunol*, 162, 4928-37.
- GASTALDELLI, A., CUSI, K., PETTITI, M., HARDIES, J., MIYAZAKI, Y., BERRIA, R., BUZZIGOLI, E., SIRONI, A. M., CERSOSIMO, E., FERRANNINI, E. & DEFRONZO, R. A. 2007. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*, 133, 496-506.

- GEISER, T., DEWALD, B., EHRENGRUBER, M. U., CLARK-LEWIS, I. & BAGGIOLINI, M. 1993. The interleukin-8-related chemotactic cytokines GRO alpha, GRO beta, and GRO gamma activate human neutrophil and basophil leukocytes. *J Biol Chem*, 268, 15419-24.
- GELFAND, E. W. 2012. *Eosinophils in Health and Disease*, Elsevier.
- GRANDALIANO, G., GESUALDO, L., RANIERI, E., MONNO, R., STALLONE, G. & SCHENA, F. P. 1997. Monocyte chemotactic peptide-1 expression and monocyte infiltration in acute renal transplant rejection. *Transplantation*, 63, 414-20.
- GREAVES, D. R., WANG, W., DAIRAGHI, D. J., DIEU, M. C., SAINT-VIS, B., FRANZ-BACON, K., ROSSI, D., CAUX, C., MCCLANAHAN, T., GORDON, S., ZLOTNIK, A. & SCHALL, T. J. 1997. CCR6, a CC chemokine receptor that interacts with macrophage inflammatory protein 3alpha and is highly expressed in human dendritic cells. *J Exp Med*, 186, 837-44.
- GROOM, J. R. & LUSTER, A. D. 2011. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions. *Immunol Cell Biol*, 89, 207-15.
- GROUP, B. D. W. 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69, 1-7.
- GU, L., TSENG, S. C. & ROLLINS, B. J. 1999. Monocyte chemoattractant protein-1. *Chem Immunol*, 72, 7-29.
- GUAN, E., WANG, J., RODERIQUEZ, G. & NORCROSS, M. A. 2002. Natural truncation of the chemokine MIP-1 beta /CCL4 affects receptor specificity but not anti-HIV-1 activity. *J Biol Chem*, 277, 32348-52.
- HAUSER, A. E., DEBES, G. F., ARCE, S., CASSESE, G., HAMANN, A., RADBRUCH, A. & MANZ, R. A. 2002. Chemotactic responsiveness toward ligands for CXCR3 and CXCR4 is regulated on plasma blasts during the time course of a memory immune response. *J Immunol*, 169, 1277-82.
- HEBERT, C. A., LUSCINSKAS, F. W., KIELY, J. M., LUIS, E. A., DARBONNE, W. C., BENNETT, G. L., LIU, C. C., OBIN, M. S., GIMBRONE, M. A., JR. & BAKER, J. B. 1990. Endothelial and leukocyte forms of IL-8. Conversion by thrombin and interactions with neutrophils. *J Immunol*, 145, 3033-40.
- HENSBERGEN, P. J., WIJNANDS, P. G., SCHREURS, M. W., SCHEPER, R. J., WILLEMZE, R. & TENSEN, C. P. 2005. The CXCR3 targeting chemokine CXCL11 has potent antitumor activity in vivo involving attraction of CD8+ T lymphocytes but not inhibition of angiogenesis. *J Immunother*, 28, 343-51.
- HERDER, C., BAUMERT, J., THORAND, B., MARTIN, S., LOWEL, H., KOLB, H. & KOENIG, W. 2006. Chemokines and incident coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26, 2147-52.
- HIESHIMA, K., IMAI, T., OPDENAKKER, G., VAN DAMME, J., KUSUDA, J., TEI, H., SAKAKI, Y., TAKATSUKI, K., MIURA, R., YOSHIE, O. & NOMIYAMA, H. 1997. Molecular cloning of a novel human CC chemokine liver and activation-regulated chemokine (LARC) expressed in liver. Chemotactic activity for lymphocytes and gene localization on chromosome 2. *J Biol Chem*, 272, 5846-53.
- HILLYER, P., MORDELET, E., FLYNN, G. & MALE, D. 2003. Chemokines, chemokine receptors and adhesion molecules on different human

- endothelia: discriminating the tissue-specific functions that affect leucocyte migration. *Clin Exp Immunol*, 134, 431-41.
- HINTERMANN, E., BAYER, M., PFEILSCHIFTER, J. M., LUSTER, A. D. & CHRISTEN, U. 2010. CXCL10 promotes liver fibrosis by prevention of NK cell mediated hepatic stellate cell inactivation. *J Autoimmun*, 35, 424-35.
- HOMEY, B., DIEU-NOSJEAN, M. C., WIESENBERG, A., MASSACRIER, C., PIN, J. J., OLDFHAM, E., CATRON, D., BUCHANAN, M. E., MULLER, A., DEWAAL MALEFYT, R., DENG, G., OROZCO, R., RUZICKA, T., LEHMANN, P., LEBECQUE, S., CAUX, C. & ZLOTNIK, A. 2000. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 alpha/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis. *J Immunol*, 164, 6621-32.
- HUBER, A. R., KUNKEL, S. L., TODD, R. F., 3RD & WEISS, S. J. 1991. Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8. *Science*, 254, 99-102.
- HUH, Y., CHO, Y. J. & NAM, G. E. 2022. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr*, 31, 17-27.
- INGA HANSEN, M. A., INES SCHÄFER, NICOLE MOHR. 2024. *Epidemiologie von Hautkrankheiten in Deutschland: systematische Literaturanalyse des aktuellen Forschungsstands – Teil 2: nichtinfektiöse Hauterkrankungen* [Online]. Wiley Online Library: Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Available: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.14727\\_g](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.14727_g) [Accessed 27.07.24 2024].
- JANIEC, D. J., JACOBSON, E. R., FREETH, A., SPAULDING, L. & BLASZYK, H. 2005. Histologic variation of grade and stage of non-alcoholic fatty liver disease in liver biopsies. *Obes Surg*, 15, 497-501.
- JOSE, P. J., GRIFFITHS-JOHNSON, D. A., COLLINS, P. D., WALSH, D. T., MOQBEL, R., TOTTY, N. F., TRUONG, O., HSUAN, J. J. & WILLIAMS, T. J. 1994. Eotaxin: a potent eosinophil chemoattractant cytokine detected in a guinea pig model of allergic airways inflammation. *J Exp Med*, 179, 881-7.
- JUNNILA, S., KOKKOLA, A., MIZUGUCHI, T., HIRATA, K., KARJALAINEN-LINDSBERG, M. L., PUOLAKKAINEN, P. & MONNI, O. 2010. Gene expression analysis identifies over-expression of CXCL1, SPARC, SPP1, and SULF1 in gastric cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 49, 28-39.
- KANDA, H., TATEYA, S., TAMORI, Y., KOTANI, K., HIASA, K., KITAZAWA, R., KITAZAWA, S., MIYACHI, H., MAEDA, S., EGASHIRA, K. & KASUGA, M. 2006. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*, 116, 1494-505.
- KAPLANSKI, G., FARNARIER, C., KAPLANSKI, S., PORAT, R., SHAPIRO, L., BONGRAND, P. & DINARELLO, C. A. 1994. Interleukin-1 induces interleukin-8 secretion from endothelial cells by a juxtacrine mechanism. *Blood*, 84, 4242-8.
- KASER, A., LUDWICZEK, O., HOLZMANN, S., MOSCHEN, A. R., WEISS, G., ENRICH, B., GRAZIADEI, I., DUNZENDORFER, S., WIEDERMANN, C. J., MURZL, E., GRASL, E., JASAREVIC, Z., ROMANI, N., OFFNER, F. A. & TILG, H. 2004. Increased expression of CCL20 in human inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol*, 24, 74-85.
- KAWANISHI, H., MATSUI, Y., ITO, M., WATANABE, J., TAKAHASHI, T., NISHIZAWA, K., NISHIYAMA, H., KAMOTO, T., MIKAMI, Y., TANAKA, Y., JUNG, G., AKIYAMA, H., NOBUMASA, H., GUILFORD, P., REEVE, A.,

- OKUNO, Y., TSUJIMOTO, G., NAKAMURA, E. & OGAWA, O. 2008. Secreted CXCL1 is a potential mediator and marker of the tumor invasion of bladder cancer. *Clin Cancer Res*, 14, 2579-87.
- KEANE, M. P., BELPERIO, J. A., XUE, Y. Y., BURDICK, M. D. & STRIETER, R. M. 2004. Depletion of CXCR2 inhibits tumor growth and angiogenesis in a murine model of lung cancer. *J Immunol*, 172, 2853-60.
- KIM, D., MURAG, S., CHOLANKERIL, G., CHEUNG, A., HARRISON, S. A., YOUNOSSI, Z. M. & AHMED, A. 2021. Physical Activity, Measured Objectively, Is Associated With Lower Mortality in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 19, 1240-1247 e5.
- KIMURA, T., SUGAYA, M., SUGA, H., MORIMURA, S., MIYAMOTO, A., KAI, H., KAGAMI, S., YANABA, K., FUJITA, H., ASANO, Y., TADA, Y., KADONO, T. & SATO, S. 2014. Variations in serum TARC and I-TAC levels reflect minor changes in disease activity and pruritus in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 94, 331-2.
- KOCH, A. E., KUNKEL, S. L., HARLOW, L. A., MAZARAKIS, D. D., HAINES, G. K., BURDICK, M. D., POPE, R. M., WALZ, A. & STRIETER, R. M. 1994. Epithelial neutrophil activating peptide-78: a novel chemotactic cytokine for neutrophils in arthritis. *J Clin Invest*, 94, 1012-8.
- KRASNOFF, J. B., PAINTER, P. L., WALLACE, J. P., BASS, N. M. & MERRIMAN, R. B. 2008. Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 47, 1158-66.
- KURASHIMA, K., MUKAIDA, N., FUJIMURA, M., YASUI, M., NAKAZUMI, Y., MATSUDA, T. & MATSUSHIMA, K. 1997. Elevated chemokine levels in bronchoalveolar lavage fluid of tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 155, 1474-7.
- LARSEN, C. G., ANDERSON, A. O., APPELLA, E., OPPENHEIM, J. J. & MATSUSHIMA, K. 1989. The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science*, 243, 1464-6.
- LEE, S. S. & PARK, S. H. 2014. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 20, 7392-402.
- LEONARD, E. J., SKEEL, A., YOSHIMURA, T., NOER, K., KUTVIRT, S. & VAN EPPS, D. 1990. Leukocyte specificity and binding of human neutrophil attractant/activation protein-1. *J Immunol*, 144, 1323-30.
- LI, Y., YAN, G., ZHANG, J., CHEN, W., DING, T., YIN, Y., LI, M., ZHU, Y., SUN, S., YUAN, J. H. & GUO, Z. 2020. LncRNA HOXA11-AS regulates calcium oxalate crystal-induced renal inflammation via miR-124-3p/MCP-1. *J Cell Mol Med*, 24, 238-249.
- LIAO, F., RABIN, R. L., SMITH, C. S., SHARMA, G., NUTMAN, T. B. & FARBER, J. M. 1999. CC-chemokine receptor 6 is expressed on diverse memory subsets of T cells and determines responsiveness to macrophage inflammatory protein 3 alpha. *J Immunol*, 162, 186-94.
- LIAO, F., RABIN, R. L., YANNELLI, J. R., KONIARIS, L. G., VANGURI, P. & FARBER, J. M. 1995. Human Mig chemokine: biochemical and functional characterization. *J Exp Med*, 182, 1301-14.
- LINDHOLM, P. F., SIVAPURAPU, N., JOVANOVIC, B. & KAJDACSZY-BALLA, A. 2015. Monocyte-Induced Prostate Cancer Cell Invasion is Mediated by Chemokine ligand 2 and Nuclear Factor-kappaB Activity. *J Clin Cell Immunol*, 6.

- LO, B. K., YU, M., ZLOTY, D., COWAN, B., SHAPIRO, J. & MCELWEE, K. J. 2010. CXCR3/ligands are significantly involved in the tumorigenesis of basal cell carcinomas. *Am J Pathol*, 176, 2435-46.
- LOBERG, R. D., DAY, L. L., HARWOOD, J., YING, C., ST JOHN, L. N., GILES, R., NEELEY, C. K. & PIANTA, K. J. 2006. CCL2 is a potent regulator of prostate cancer cell migration and proliferation. *Neoplasia*, 8, 578-86.
- LOETSCHER, M., GERBER, B., LOETSCHER, P., JONES, S. A., PIALI, L., CLARK-LEWIS, I., BAGGIOLINI, M. & MOSER, B. 1996. Chemokine receptor specific for IP10 and mig: structure, function, and expression in activated T-lymphocytes. *J Exp Med*, 184, 963-9.
- LOETSCHER, P., SEITZ, M., CLARK-LEWIS, I., BAGGIOLINI, M. & MOSER, B. 1994. Monocyte chemotactic proteins MCP-1, MCP-2, and MCP-3 are major attractants for human CD4+ and CD8+ T lymphocytes. *FASEB J*, 8, 1055-60.
- LOUKINOVA, E., DONG, G., ENAMORADO-AYALYA, I., THOMAS, G. R., CHEN, Z., SCHREIBER, H. & VAN WAES, C. 2000. Growth regulated oncogene-alpha expression by murine squamous cell carcinoma promotes tumor growth, metastasis, leukocyte infiltration and angiogenesis by a host CXC receptor-2 dependent mechanism. *Oncogene*, 19, 3477-86.
- LU, Y., CHEN, Q., COREY, E., XIE, W., FAN, J., MIZOKAMI, A. & ZHANG, J. 2009. Activation of MCP-1/CCR2 axis promotes prostate cancer growth in bone. *Clin Exp Metastasis*, 26, 161-9.
- LUAN, J., SHATTUCK-BRANDT, R., HAGHNEGAHDAR, H., OWEN, J. D., STRIETER, R., BURDICK, M., NIRODI, C., BEAUCHAMP, D., JOHNSON, K. N. & RICHMOND, A. 1997. Mechanism and biological significance of constitutive expression of MGSA/GRO chemokines in malignant melanoma tumor progression. *J Leukoc Biol*, 62, 588-97.
- LV, D., ZHANG, Y., KIM, H. J., ZHANG, L. & MA, X. 2013. CCL5 as a potential immunotherapeutic target in triple-negative breast cancer. *Cell Mol Immunol*, 10, 303-10.
- MALEHMIR, M., PFISTER, D., GALLAGE, S., SZYDLOWSKA, M., INVERSO, D., KOTSILITI, E., LEONE, V., PEISELER, M., SUREWAARD, B. G. J., RATH, D., ALI, A., WOLF, M. J., DRESCHER, H., HEALY, M. E., DAUCH, D., KROY, D., KRENKEL, O., KOHLHEPP, M., ENGLEITNER, T., OLKUS, A., SIJMONSMA, T., VOLZ, J., DEPPERMAN, C., STEGNER, D., HELBLING, P., NOMBELA-ARRIETA, C., RAFIEI, A., HINTERLEITNER, M., RALL, M., BAKU, F., BORST, O., WILSON, C. L., LESLIE, J., O'CONNOR, T., WESTON, C. J., CHAUHAN, A., ADAMS, D. H., SHERIFF, L., TEIJEIRO, A., PRINZ, M., BOGESKA, R., ANSTEE, N., BONGERS, M. N., NOTOHAMIPRODJO, M., GEISLER, T., WITHERS, D. J., WARE, J., MANN, D. A., AUGUSTIN, H. G., VEGIOPOULOS, A., MILSOM, M. D., ROSE, A. J., LALOR, P. F., LLOVET, J. M., PINYOL, R., TACKE, F., RAD, R., MATTER, M., DJOUDER, N., KUBES, P., KNOLLE, P. A., UNGER, K., ZENDER, L., NIESWANDT, B., GAWAZ, M., WEBER, A. & HEIKENWALDER, M. 2019. Platelet GPIIb/IIIa is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer. *Nat Med*, 25, 641-655.
- MARTINEZ, H. R., ESCAMILLA-OCANAS, C. E., CAMARA-LEMARROY, C. R., GONZALEZ-GARZA, M. T., MORENO-CUEVAS, J. & GARCIA SARREON, M. A. 2020. Increased cerebrospinal fluid levels of cytokines

- monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein-1beta (MIP-1beta) in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia (Engl Ed)*, 35, 165-169.
- MATTER, C. M. & HANDSCHIN, C. 2007. RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Circulation*, 115, 946-8.
- MIEKUS, K., JAROCHA, D., TRZYNA, E. & MAJKA, M. 2010. Role of I-TAC-binding receptors CXCR3 and CXCR7 in proliferation, activation of intracellular signaling pathways and migration of various tumor cell lines. *Folia Histochem Cytobiol*, 48, 104-11.
- MOHS, A., KUTTKAT, N., REISSING, J., ZIMMERMANN, H. W., SONNTAG, R., PROUDFOOT, A., YOUSSEF, S. A., DE BRUIN, A., CUBERO, F. J. & TRAUTWEIN, C. 2017. Functional role of CCL5/RANTES for HCC progression during chronic liver disease. *J Hepatol*, 66, 743-753.
- MOULD, A. W., MATTHAEI, K. I., YOUNG, I. G. & FOSTER, P. S. 1997. Relationship between interleukin-5 and eotaxin in regulating blood and tissue eosinophilia in mice. *J Clin Invest*, 99, 1064-71.
- MURPHY, P. M. 1997. Neutrophil receptors for interleukin-8 and related CXC chemokines. *Semin Hematol*, 34, 311-8.
- NAKAMURA-NISHIMURA, Y., MIYAGAWA, F., MIYASHITA, K., OMMORI, R., AZUKIZAWA, H. & ASADA, H. 2018. Serum thymus and activation-regulated chemokine is associated with the severity of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*, 178, 1430-1432.
- NAKAYAMA, T., FUJISAWA, R., YAMADA, H., HORIKAWA, T., KAWASAKI, H., HIESHIMA, K., IZAWA, D., FUJIE, S., TEZUKA, T. & YOSHIE, O. 2001. Inducible expression of a CC chemokine liver- and activation-regulated chemokine (LARC)/macrophage inflammatory protein (MIP)-3 alpha/CCL20 by epidermal keratinocytes and its role in atopic dermatitis. *Int Immunol*, 13, 95-103.
- NELKEN, N. A., COUGHLIN, S. R., GORDON, D. & WILCOX, J. N. 1991. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest*, 88, 1121-7.
- NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. 2010. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*, 52, 774-88.
- NOSO, N., PROOST, P., VAN DAMME, J. & SCHRODER, J. M. 1994. Human monocyte chemotactic proteins-2 and 3 (MCP-2 and MCP-3) attract human eosinophils and desensitize the chemotactic responses towards RANTES. *Biochem Biophys Res Commun*, 200, 1470-6.
- OGLODEK, E. A. 2018. Changes in the concentrations of inflammatory and oxidative status biomediators (MIP-1 alpha, PMN elastase, MDA, and IL-12) in depressed patients with and without posttraumatic stress disorder. *Pharmacol Rep*, 70, 110-118.
- OMARI, K. M., JOHN, G., LANGO, R. & RAINE, C. S. 2006. Role for CXCR2 and CXCL1 on glia in multiple sclerosis. *Glia*, 53, 24-31.
- ONG, J. P. & YOUNOSSI, Z. M. 2007. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis*, 11, 1-16, vii.
- PALFRAMAN, R. T., COLLINS, P. D., WILLIAMS, T. J. & RANKIN, S. M. 1998. Eotaxin induces a rapid release of eosinophils and their progenitors from the bone marrow. *Blood*, 91, 2240-8.

- PAMILO, M., SOTANIEMI, E. A., SURAMO, I., LAHDE, S. & ARRANTO, A. J. 1983. Evaluation of liver steatotic and fibrous content by computerized tomography and ultrasound. *Scand J Gastroenterol*, 18, 743-7.
- PANZER, U., STEINMETZ, O. M., PAUST, H. J., MEYER-SCHWESINGER, C., PETERS, A., TURNER, J. E., ZAHNER, G., HEYMANN, F., KURTS, C., HOPFER, H., HELMCHEN, U., HAAG, F., SCHNEIDER, A. & STAHL, R. A. 2007. Chemokine receptor CXCR3 mediates T cell recruitment and tissue injury in nephrotoxic nephritis in mice. *J Am Soc Nephrol*, 18, 2071-84.
- PECQUEUX, M., BRUCKNER, F., BOGNER, A., OEHME, F., HAU, H. M., VON BECHTOLSHEIM, F., HELD, H. C., BAENKE, F., DISTLER, M., RIEDIGER, C., WEITZ, J. & KAHLERT, C. 2023. Interleukin-8 is superior to CRP for the prediction of severe complications in a prospective cohort of patients undergoing major liver resection. *Langenbecks Arch Surg*, 408, 377.
- PERSSON-DAJOTOY, T., ANDERSSON, P., BJARTELL, A., CALAFAT, J. & EGESTEN, A. 2003. Expression and production of the CXC chemokine growth-related oncogene-alpha by human eosinophils. *J Immunol*, 170, 5309-16.
- PODOLIN, P. L., BOLOGNESE, B. J., FOLEY, J. J., SCHMIDT, D. B., BUCKLEY, P. T., WIDDOWSON, K. L., JIN, Q., WHITE, J. R., LEE, J. M., GOODMAN, R. B., HAGEN, T. R., KAJIKAWA, O., MARSHALL, L. A., HAY, D. W. & SARAU, H. M. 2002. A potent and selective nonpeptide antagonist of CXCR2 inhibits acute and chronic models of arthritis in the rabbit. *J Immunol*, 169, 6435-44.
- POWER, C. A., CHURCH, D. J., MEYER, A., ALOUANI, S., PROUDFOOT, A. E., CLARK-LEWIS, I., SOZZANI, S., MANTOVANI, A. & WELLS, T. N. 1997. Cloning and characterization of a specific receptor for the novel CC chemokine MIP-3alpha from lung dendritic cells. *J Exp Med*, 186, 825-35.
- PROOST, P., MORTIER, A., LOOS, T., VANDERCAPPELLEN, J., GOUWY, M., RONSSE, I., SCHUTYSER, E., PUT, W., PARMENTIER, M., STRUYF, S. & VAN DAMME, J. 2007. Proteolytic processing of CXCL11 by CD13/aminopeptidase N impairs CXCR3 and CXCR7 binding and signaling and reduces lymphocyte and endothelial cell migration. *Blood*, 110, 37-44.
- RADINGER, M., BOSSIOS, A., SJOSTRAND, M., LU, Y., MALMHALL, C., DAHLBORN, A. K., LEE, J. J. & LOTVALL, J. 2011. Local proliferation and mobilization of CCR3(+) CD34(+) eosinophil-lineage-committed cells in the lung. *Immunology*, 132, 144-54.
- RAMAN, D., SOBOLIK-DELMARE, T. & RICHMOND, A. 2011. Chemokines in health and disease. *Exp Cell Res*, 317, 575-89.
- REMICK, D. G. 2005. Interleukin-8. *Crit Care Med*, 33, S466-7.
- ROLLINS, B. J. 1997. Chemokines. *Blood*, 90, 909-28.
- ROSSI, D. & ZLOTNIK, A. 2000. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol*, 18, 217-42.
- ROT, A., KRIEGER, M., BRUNNER, T., BISCHOFF, S. C., SCHALL, T. J. & DAHINDEN, C. A. 1992. RANTES and macrophage inflammatory protein 1 alpha induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes. *J Exp Med*, 176, 1489-95.
- SADEK, M. I., SADA, E., TOOSI, Z., SCHWANDER, S. K. & RICH, E. A. 1998. Chemokines induced by infection of mononuclear phagocytes with

- mycobacteria and present in lung alveoli during active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 19, 513-21.
- SADLER, E. M., MEHTA, N., BHAT, M., GHANEKAR, A., GREIG, P. D., GRANT, D. R., YAO, F. & SAPISOCHIN, G. 2018. Liver Transplantation for NASH-Related Hepatocellular Carcinoma Versus Non-NASH Etiologies of Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation*, 102, 640-647.
- SALLUSTO, F., LENIG, D., MACKAY, C. R. & LANZAVECCHIA, A. 1998. Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes. *J Exp Med*, 187, 875-83.
- SALLUSTO, F., PALERMO, B., LENIG, D., MIETTINEN, M., MATIKAINEN, S., JULKUNEN, I., FORSTER, R., BURGSTAHLER, R., LIPP, M. & LANZAVECCHIA, A. 1999. Distinct patterns and kinetics of chemokine production regulate dendritic cell function. *Eur J Immunol*, 29, 1617-25.
- SAUTY, A., DZIEJMAN, M., TAHA, R. A., IAROSI, A. S., NEOTE, K., GARCIA-ZEPEDA, E. A., HAMID, Q. & LUSTER, A. D. 1999. The T cell-specific CXC chemokines IP-10, Mig, and I-TAC are expressed by activated human bronchial epithelial cells. *J Immunol*, 162, 3549-58.
- SCHALL, T. J., BACON, K., CAMP, R. D., KASPARI, J. W. & GOEDDEL, D. V. 1993. Human macrophage inflammatory protein alpha (MIP-1 alpha) and MIP-1 beta chemokines attract distinct populations of lymphocytes. *J Exp Med*, 177, 1821-6.
- SCHALL, T. J., BACON, K., TOY, K. J. & GOEDDEL, D. V. 1990. Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature*, 347, 669-71.
- SCHALL, T. J., JONGSTRA, J., DYER, B. J., JORGENSEN, J., CLAYBERGER, C., DAVIS, M. M. & KRENSKY, A. M. 2009. A human T cell-specific molecule is a member of a new gene family. 1988. *J Immunol*, 182, 3947-54.
- SCHWEIZER, R. C., WELMERS, B. A., RAAIJMAKERS, J. A., ZANEN, P., LAMMERS, J. W. & KOENDERMAN, L. 1994. RANTES- and interleukin-8-induced responses in normal human eosinophils: effects of priming with interleukin-5. *Blood*, 83, 3697-704.
- SCHWENZER, N. F., SPRINGER, F., SCHRAML, C., STEFAN, N., MACHANN, J. & SCHICK, F. 2009. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*, 51, 433-45.
- SEGERS, D., LIPTON, J. A., LEENEN, P. J., CHENG, C., TEMPEL, D., PASTERKAMP, G., MOLL, F. L., DE CROM, R. & KRAMS, R. 2011. Atherosclerotic Plaque Stability Is Affected by the Chemokine CXCL10 in Both Mice and Humans. *Int J Inflam*, 2011, 936109.
- SEHMI, R., DORMAN, S., BAATJES, A., WATSON, R., FOLEY, R., YING, S., ROBINSON, D. S., KAY, A. B., O'BYRNE, P. M. & DENBURG, J. A. 2003. Allergen-induced fluctuation in CC chemokine receptor 3 expression on bone marrow CD34+ cells from asthmatic subjects: significance for mobilization of haemopoietic progenitor cells in allergic inflammation. *Immunology*, 109, 536-46.
- SEVGI, D. Y., BAYRAKTAR, B., GUNDUZ, A., OZGUVEN, B. Y., TOGAY, A., BULUT, E., UZUN, N. & DOKMETAS, I. 2016. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and interferon-gamma-induced protein 10 levels correlate with significant fibrosis in chronic hepatitis B. *Wien Klin Wochenschr*, 128, 28-33.

- SHEIKINE, Y. & HANSSON, G. K. 2004. Chemokines and atherosclerosis. *Ann Med*, 36, 98-118.
- SHIMADA, Y., TAKEHARA, K. & SATO, S. 2004. Both Th2 and Th1 chemokines (TARC/CCL17, MDC/CCL22, and Mig/CXCL9) are elevated in sera from patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, 34, 201-8.
- SIDDIQUI, M. S., HARRISON, S. A., ABDELMALEK, M. F., ANSTEE, Q. M., BEDOSSA, P., CASTERA, L., DIMICK-SANTOS, L., FRIEDMAN, S. L., GREENE, K., KLEINER, D. E., MEGNIEN, S., NEUSCHWANDER-TETRI, B. A., RATZIU, V., SCHABEL, E., MILLER, V., SANYAL, A. J. & LIVER FORUM CASE DEFINITIONS WORKING, G. 2018. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science. *Hepatology*, 67, 2001-2012.
- SINGH, S., ANSHITA, D. & RAVICHANDIRAN, V. 2021. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*, 101, 107598.
- STANDIFORD, T. J., KUNKEL, S. L., PHAN, S. H., ROLLINS, B. J. & STRIETER, R. M. 1991. Alveolar macrophage-derived cytokines induce monocyte chemoattractant protein-1 expression from human pulmonary type II-like epithelial cells. *J Biol Chem*, 266, 9912-8.
- STRIETER, R. M., CHENSUE, S. W., BASHA, M. A., STANDIFORD, T. J., LYNCH, J. P., BAGGIOLINI, M. & KUNKEL, S. L. 1990. Human alveolar macrophage gene expression of interleukin-8 by tumor necrosis factor-alpha, lipopolysaccharide, and interleukin-1 beta. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2, 321-6.
- STRIETER, R. M., KUNKEL, S. L., BURDICK, M. D., LINCOLN, P. M. & WALZ, A. 1992. The detection of a novel neutrophil-activating peptide (ENA-78) using a sensitive ELISA. *Immunol Invest*, 21, 589-96.
- SUBILEAU, E. A., REZAIE, P., DAVIES, H. A., COLYER, F. M., GREENWOOD, J., MALE, D. K. & ROMERO, I. A. 2009. Expression of chemokines and their receptors by human brain endothelium: implications for multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68, 227-40.
- SUFFEE, N., RICHARD, B., HLAWATY, H., OUDAR, O., CHARNAUX, N. & SUTTON, A. 2011. Angiogenic properties of the chemokine RANTES/CCL5. *Biochem Soc Trans*, 39, 1649-53.
- SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A. & BRAY, F. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71, 209-249.
- SUNNY, N. E., PARKS, E. J., BROWNING, J. D. & BURGESS, S. C. 2011. Excessive hepatic mitochondrial TCA cycle and gluconeogenesis in humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab*, 14, 804-10.
- TACKE, F., ZIMMERMANN, H. W., BERRES, M. L., TRAUTWEIN, C. & WASMUTH, H. E. 2011. Serum chemokine receptor CXCR3 ligands are associated with progression, organ dysfunction and complications of chronic liver diseases. *Liver Int*, 31, 840-9.
- TAKAHASHI, K., OHARA, M., SASAI, T., HOMMA, H., NAGASAWA, K., TAKAHASHI, T., YAMASHINA, M., ISHII, M., FUJIWARA, F., KAJIWARA, T., TANEICHI, H., TAKEBE, N. & SATOH, J. 2011. Serum CXCL1 concentrations are elevated in type 1 diabetes mellitus, possibly reflecting

- activity of anti-islet autoimmune activity. *Diabetes Metab Res Rev*, 27, 830-3.
- TANAKA, Y., IMAI, T., BABA, M., ISHIKAWA, I., UEHIRA, M., NOMIYAMA, H. & YOSHIE, O. 1999. Selective expression of liver and activation-regulated chemokine (LARC) in intestinal epithelium in mice and humans. *Eur J Immunol*, 29, 633-42.
- TAUB, D. D., CONLON, K., LLOYD, A. R., OPPENHEIM, J. J. & KELVIN, D. J. 1993. Preferential migration of activated CD4+ and CD8+ T cells in response to MIP-1 alpha and MIP-1 beta. *Science*, 260, 355-8.
- TSUBAKI, T., TAKEGAWA, S., HANAMOTO, H., ARITA, N., KAMOGAWA, J., YAMAMOTO, H., TAKUBO, N., NAKATA, S., YAMADA, K., YAMAMOTO, S., YOSHIE, O. & NOSE, M. 2005. Accumulation of plasma cells expressing CXCR3 in the synovial sublining regions of early rheumatoid arthritis in association with production of Mig/CXCL9 by synovial fibroblasts. *Clin Exp Immunol*, 141, 363-71.
- UENO, T., TOI, M., SAJI, H., MUTA, M., BANDO, H., KUROI, K., KOIKE, M., INADERA, H. & MATSUSHIMA, K. 2000. Significance of macrophage chemoattractant protein-1 in macrophage recruitment, angiogenesis, and survival in human breast cancer. *Clin Cancer Res*, 6, 3282-9.
- VAN DEN BORNE, P., QUAX, P. H., HOEFER, I. E. & PASTERKAMP, G. 2014. The multifaceted functions of CXCL10 in cardiovascular disease. *Biomed Res Int*, 2014, 893106.
- WALZ, A., BURGNER, R., CAR, B., BAGGIOLINI, M., KUNKEL, S. L. & STRIETER, R. M. 1991. Structure and neutrophil-activating properties of a novel inflammatory peptide (ENA-78) with homology to interleukin 8. *J Exp Med*, 174, 1355-62.
- WALZ, A., SCHMUTZ, P., MUELLER, C. & SCHNYDER-CANDRIAN, S. 1997. Regulation and function of the CXC chemokine ENA-78 in monocytes and its role in disease. *J Leukoc Biol*, 62, 604-11.
- WANG, J. & KNAUT, H. 2014. Chemokine signaling in development and disease. *Development*, 141, 4199-205.
- WANG, J., ORTIZ, C., FONTENOT, L., MUKHOPADHYAY, R., XIE, Y., CHEN, X., FENG, H., POTHOUKAKIS, C. & KOON, H. W. 2020. Therapeutic Mechanism of Macrophage Inflammatory Protein 1 alpha Neutralizing Antibody (CCL3) in Clostridium difficile Infection in Mice. *J Infect Dis*, 221, 1623-1635.
- WANLESS, I. R. & LENTZ, J. S. 1990. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*, 12, 1106-10.
- WEN, D. Z., ROWLAND, A. & DERYNCK, R. 1989. Expression and secretion of gro/MGSA by stimulated human endothelial cells. *EMBO J*, 8, 1761-6.
- WITTES, J., LAKATOS, E. & PROBSTFIELD, J. 1989. Surrogate endpoints in clinical trials: cardiovascular diseases. *Stat Med*, 8, 415-25.
- WONG, G. L. 2013. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 1, 19-26.
- YADAV, A., SAINI, V. & ARORA, S. 2010. MCP-1: chemoattractant with a role beyond immunity: a review. *Clin Chim Acta*, 411, 1570-9.
- YANG, G., ROSEN, D. G., ZHANG, Z., BAST, R. C., JR., MILLS, G. B., COLACINO, J. A., MERCADO-URIBE, I. & LIU, J. 2006. The chemokine growth-regulated oncogene 1 (Gro-1) links RAS signaling to the

- senescence of stromal fibroblasts and ovarian tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 16472-7.
- YATES, C. C., WHALEY, D., A, Y. C., KULESEKARAN, P., HEBDA, P. A. & WELLS, A. 2008. ELR-negative CXC chemokine CXCL11 (IP-9/I-TAC) facilitates dermal and epidermal maturation during wound repair. *Am J Pathol*, 173, 643-52.
- YLA-HERTTUALA, S., LIPTON, B. A., ROSENFELD, M. E., SARKIOJA, T., YOSHIMURA, T., LEONARD, E. J., WITZTUM, J. L. & STEINBERG, D. 1991. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88, 5252-6.
- YOPP, A. C. & CHOTI, M. A. 2015. Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Hepatocellular Carcinoma: A Growing Epidemic? *Dig Dis*, 33, 642-7.
- YOSHIMURA, T., HOWARD, O. M., ITO, T., KUWABARA, M., MATSUKAWA, A., CHEN, K., LIU, Y., LIU, M., OPPENHEIM, J. J. & WANG, J. M. 2013. Monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 produced by stromal cells promotes lung metastasis of 4T1 murine breast cancer cells. *PLoS One*, 8, e58791.
- YOUNOSSI, Z. M., GOLABI, P., PAIK, J. M., HENRY, A., VAN DONGEN, C. & HENRY, L. 2023a. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*, 77, 1335-1347.
- YOUNOSSI, Z. M., GRAMLICH, T., LIU, Y. C., MATTEONI, C., PETRELLI, M., GOLDBLUM, J., RYBICKI, L. & MCCULLOUGH, A. J. 1998. Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol*, 11, 560-5.
- YOUNOSSI, Z. M., PAIK, J. M., HENRY, L., YANG, J., FERNANDES, G., STEPANOVA, M. & NADER, F. 2023b. The Growing Economic and Clinical Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in the United States. *J Clin Exp Hepatol*, 13, 454-467.
- YOUNOSSI, Z. M., ZELBER-SAGI, S., HENRY, L. & GERBER, L. H. 2023c. Lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 20, 708-722.
- YU, X., DLUZ, S., GRAVES, D. T., ZHANG, L., ANTONIADES, H. N., HOLLANDER, W., PRUSTY, S., VALENTE, A. J., SCHWARTZ, C. J. & SONENSHEIN, G. E. 1992. Elevated expression of monocyte chemoattractant protein 1 by vascular smooth muscle cells in hypercholesterolemic primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 6953-7.
- ZEREMSKI, M., DIMOVA, R., BROWN, Q., JACOBSON, I. M., MARKATOU, M. & TALAL, A. H. 2009. Peripheral CXCR3-associated chemokines as biomarkers of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*, 200, 1774-80.
- ZHAO, K., YANG, T., SUN, M., ZHANG, W., AN, Y., CHEN, G., JIN, L., SHANG, Q. & SONG, W. 2017. IP-10 Expression in Patients with Chronic HBV Infection and Its Ability to Predict the Decrease in HBsAg Levels after Treatment with Entecavir. *Mol Cells*, 40, 418-425.
- ZHOU, H., HU, B., ZHAOPENG, Z., LIU, J., ZHONG, Q., FAN, Y. & LI, L. 2019. Elevated circulating T cell subsets and cytokines expression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 38, 1831-1839.
- ZHOU, Y., ZHANG, J., LIU, Q., BELL, R., MURUVE, D. A., FORSYTH, P., ARCELLANA-PANLILIO, M., ROBBINS, S. & YONG, V. W. 2005. The

- chemokine GRO-alpha (CXCL1) confers increased tumorigenicity to glioma cells. *Carcinogenesis*, 26, 2058-68.
- ZIMMERMANN, H. W., SEIDLER, S., GASSLER, N., NATTERMANN, J., LUEDDE, T., TRAUTWEIN, C. & TACKE, F. 2011. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. *PLoS One*, 6, e21381.
- ZINEH, I., AQUILANTE, C. L., LANGAEE, T. Y., BEITELSHEES, A. L., ARANT, C. B., WESSEL, T. R. & SCHOFIELD, R. S. 2006. CXCL5 gene polymorphisms are related to systemic concentrations and leukocyte production of epithelial neutrophil-activating peptide (ENA-78). *Cytokine*, 33, 258-63.

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Kardiologie unter Betreuung von Prof. Dr. med. Dominik Rath durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Dominik Rath.

Die Akquirierung der Patienten in der Medizinischen Klinik Tübingen erfolgte durch mich. Die Blutentnahme sowie die Verarbeitung und Konservierung der Plasma- und Serumproben erfolgte durch Levan Buzhghulashvili. Die Ergebnisse der bildgebenden Untersuchungen wurden mir von der Abteilung für Radiologie des Universitätsklinikum Tübingen zur Verfügung gestellt. Weitere klinische Daten wurden von mir erhoben und von Prof. Dr. med. Dominik Rath zur Verfügung gestellt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Rath durch mich.

Ich versichere, die Dissertation selbstständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Dominik Rath verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 23.01.2026

Nicole Manzat

## **Danksagung**

Ich möchte an dieser Stelle meinen besonderen Dank den nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Hilfe die Anfertigung der Dissertationsschrift nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dominik Rath für die unkomplizierte, freundliche, hilfsbereite und hervorragende Betreuung während meiner Arbeit.

Außerdem möchte ich mich beim gesamten Laborteam sowie Dr. rer. nat. Madhumita Chatterjee sowie dem Team der MRT-Abteilung der Radiologie besonders Herrn Lingg für die freundliche Zusammenarbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Familie und besonders meiner Mutter, die mir überhaupt erst das Studium ermöglichte und mich stets unterstützte und auf meinem Weg ermutigte. Ohne ihre Hilfe wäre all dies nicht möglich gewesen. Ihr widme ich diese Arbeit.

**Veröffentlichung:**

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Reduced Platelet Aggregation and Plasma Cytokine Levels Mitigate Progressive Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) T. Harm, A. K. Rohlfing, J. K. Henes, N. Manzat, M. Droppa, M. N. Bongers, et al. J Inflamm Res 2025 Vol. 18 Pages 11385-11400