

Aus dem
CharitéCentrum 8 für Chirurgische Medizin
Chirurgische Klinik
Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum
Direktor: Professor Dr. med. Johann Pratschke

Habilitationsschrift

Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der psychischen Gesundheit nach Lebertransplantation

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Chirurgie

von

Dr. med. Christian Benzing
geboren in Freiburg im Breisgau

Eingereicht: Juni 2018

Dekan: Prof. Dr. Axel Radlach Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Becker

2. Gutachterin: Prof. Dr. Christiane Bruns

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1. Lebertransplantation	5
1.1.1. Indikationen und Allokation	5
1.1.2. Klinische Resultate und Komplikationen	6
1.1.3. Leberresektion als Alternative zur Lebertransplantation beim hepatozellulären Karzinom.....	7
1.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ), psychische Gesundheit und Fatigue ..	8
1.3.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ) - Definitionen und Messinstrumente.....	8
1.3.2. Psychische Gesundheit - Definitionen und Messinstrumente	9
1.3.3. Fatigue - Definitionen und Messinstrumente	10
1.3. Lebensqualität nach Lebertransplantation und Leberresektion	10
1.3.1. Lebensqualität und psychische Gesundheit nach Lebertransplantation	10
1.3.2. Lebensqualität nach laparoskopischer Leberresektion	11
1.4. Zielsetzungen	12
2. Eigene Arbeiten	13
2.1. Lebensqualität und psychisches Wohlbefinden vor und nach Lebertransplantation	13
2.1.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Affektzustand bei Empfängern einer Lebertransplantation und Patienten auf der Warteliste mit niedrigem und hohem MELD-Score	13
2.1.2. Primäre Lebertransplantation und Leber-Retransplantation: Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der psychischen Gesundheit – eine Querschnittsstudie.....	22
2.1.3. Der ältere lebertransplantierte Patient: Angst, Depression, Fatigue und Lebenszufriedenheit.....	33
2.1.4. Psychische Gesundheit vor und nach Lebertransplantation	41
2.1.5. Einfluss verschiedener immunsuppressiver Therapieregime auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach orthotoper Lebertransplantation .	53
2.2. Alternativen zur Lebertransplantation: Lebensqualität nach Leberresektionen	64
2.2.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach laparoskopischer Leberresektion	64
3. Diskussion	71
4. Zusammenfassung	78
5. Liste der in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen	80
6. Literaturangaben	81
7. Danksagung	93
8. Erklärung	94

Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
CNI	Calcineurininhibitoren
ECD	expanded criteria donor
ESLD	end-stage liver disease
FLZ	Fragebogen zur Lebenszufriedenheit
ggf.	gegebenenfalls
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HU	high urgency
INR	international normalized ratio
LQ	Lebensqualität
LTX	Lebertransplantation
MELD	model of end-stage liver disease
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory 20
MMF	Mycophenolat Mofetil
mTOR	mammalian target of rapamycin
PHQ-4	Patient Health Questionnaire 4
PSC	primär-sklerosierende Cholangitis
Re-LTX	Leber-Retransplantation
SCD	standard criteria donor
SF36	Short Form 36
TIPSS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Die orthotope Lebertransplantation (LTX) stellt das einzige kurative Verfahren zur Behandlung terminaler Lebererkrankungen (englisch: end-stage liver disease, ESLD) dar. Die Überlebens- und Morbiditätsraten haben sich in den letzten Jahren stetig verbessert (1, 2). Aufgrund einer zunehmenden Organknappheit wurde jüngst zudem die Leberlebendspende als Alternative zur postmortalen Leberspende etabliert (3). Des Weiteren können bei ausgewählten Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) in kompensierter Leberzirrhose Leberresektionen – entweder offen chirurgisch oder laparoskopisch – als Alternative zur Lebertransplantation durchgeführt werden (4, 5).

Sowohl die LTX als auch die Leberresektion sind mittlerweile mit einem hohen Maß an Patientensicherheit durchführbar (6, 7). Allerdings sind diese Prozeduren, bedingt durch die Invasivität der Eingriffe, mit einer teilweise deutlich erhöhten Morbidität verbunden. Im Falle der LTX ist dies zusätzlich auf eine lebenslange Immunsuppression und deren Nebenwirkungen sowie transplantatspezifische Probleme wie chronische Abstoßungsreaktionen oder Gallengangsstenosen zurückzuführen (8).

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) sowie Einfluss nehmender Faktoren rückt in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der klinischen Forschung (9-11). Bei gleichzeitig steigender Lebenserwartung wird die gesundheitsbezogene LQ insbesondere durch Langzeitmorbidität negativ beeinflusst. Behandlungsfolgen wie Komplikationen oder Medikamentennebenwirkungen haben neben ihrer Auswirkung auf die LQ auch Folgen für das psychische Wohlbefinden (12, 13). Außerdem können chronische Erschöpfungszustände (sog. Fatigue) auftreten (14-16). Trotz des zuletzt steigenden Interesses an der LQ-Forschung offenbart die Literaturrecherche in der Datenbank „Pubmed“ zur LTX, dass selbst in den letzten 10 Jahren ca. 10-mal so viele Artikel zur Morbidität wie zur LQ veröffentlicht wurden. Daher stellt sich die Frage, ob das Bewusstsein des behandelnden medizinischen Personals für die LQ und das psychische Wohlbefinden ihrer Patienten ausreichend ist. Dies hat zudem zur Folge, dass kritisch beleuchtet werden muss, ob diesen Faktoren zum jetzigen Zeitpunkt im Rahmen einer LTX-Listung hinreichend Beachtung geschenkt wird.

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift hat das Ziel, die verschiedenen Aspekte der LQ inklusive des psychischen Wohlbefindens und chronischer Fatigue sowohl nach Leberresektion als auch nach Lebertransplantation im Vergleich zu Patienten auf der LTX-Warteliste bzw. der Allgemeinbevölkerung genauer zu evaluieren. Außerdem sollen Faktoren definiert werden, welche die LQ beeinflussen, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine schlechte LQ präoperativ zu identifizieren. Das Verständnis dieser Zusammenhänge ist

neben der Erfassung rein organischer Parameter als optimale Grundlage für eine LTX-Listung unabdingbar. Des Weiteren können diese Erkenntnisse helfen, die LQ und eventuelle psychische Beeinträchtigungen nach Leberresektionen und LTX zu verbessern.

1.1. Lebertransplantation

1.1.1. Indikationen und Allokation

Die erste orthotope Lebertransplantation (LTX) wurde im Jahre 1963 durch Starzl und Kollegen durchgeführt. Die Prozedur selbst, das perioperative Management und die Nachsorge haben sich seither stetig verbessert (2). Inzwischen ist die LTX ein seit vielen Jahren etabliertes Verfahren zur Behandlung terminaler Lebererkrankungen. Sie stellt für viele chronische Lebererkrankungen im Endstadium der Leberzirrhose die einzige kurative Therapieoption dar. Hinsichtlich der Indikationen hat die Leberzirrhose (insbesondere viral bzw. alkoholisch) mit über 50 % den größten Anteil an den Lebertransplantationen in Europa; mit einigem Abstand folgen primäre Lebertumoren, allen voran das hepatozelluläre Karzinom (HCC), dann cholestatische Gallenwegserkrankungen wie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) oder die primär biliäre Zirrhose (PBC) und das akute Leberversagen (17).

Um für eine LTX gelistet zu werden, müssen neben der grundsätzlichen Indikation zur LTX mehrere Kriterien erfüllt sein. Als absolute Kontraindikationen gelten ein aktiver Alkohol-/Substanzkonsum, schwere psychische Störungen, unkontrollierte systemische Infektionen, extrahepatische Malignome und nicht kontrollierte bzw. limitierende Grunderkrankungen wie z. B. eine schwere Herzinsuffizienz oder chronische Lungenerkrankungen. Relative Kontraindikationen sind ein fortgeschrittenes Lebensalter, erworbene Immundefizienz-Syndrome, cholangiozelluläre Karzinome und eine Pfortaderthrombose (18). Laut dem deutschen Transplantationsgesetz und der Bundesärztekammer müssen Patienten vor Aufnahme auf die LTX-Warteliste in Deutschland in einer interdisziplinären Transplantationskonferenz diskutiert werden (19).

Die Vergabe von Leichenlebertransplantaten an Patienten auf der LTX-Warteliste erfolgt anhand des sogenannten „model for end-stage liver disease (MELD)“-Scores. Der Wert soll, basierend auf einer mathematischen Formel mit Einbeziehung des Serumbilirubins, der international normalized ratio (INR) und des Serumkreatinins, eine Objektivierung der Dringlichkeit einer Transplantation gewährleisten (20). Der MELD-Score hat einen Bereich von 6 – 40 Punkten wobei 6 Punkte eine gute Leberfunktion verbunden mit einer niedrigen 3-Monatsmortalität und 40 Punkte eine schlechte Leberfunktion mit einer über 70 %-igen 3-Monatsmortalität anzeigen (21). Da es Ausnahmeregelungen für die Berechnung des MELD-Scores gibt, wird dieser auf Basis der Laborparameter berechnete Wert oft auch als „lab-

MELD“ (von englisch: laboratory) bezeichnet. Entwickelt und validiert wurde der MELD-Score ursprünglich zur Prädiktion der Mortalität von Patienten mit portaler Hypertension, welche einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt (TIPSS) erhalten sollen (22). Die Allokation der Lebertransplantate erfolgt in der EUROTRANSPLANT-Region (Deutschland, Niederlande, Luxemburg, Österreich, Belgien, Slowenien und Kroatien) seit 2006 anhand des MELD-Scores. Dies soll in Zeiten einer allgemeinen Organknappheit gewährleisten, dass die kränksten Patienten bevorzugt transplantiert werden (23).

Im Allgemeinen sollten Patienten mit einem MELD-Score von ≥ 15 für eine Aufnahme auf die LTX-Warteliste in Betracht gezogen werden, da diese Patientengruppe durch die LTX eine statistisch deutlich verbesserte Lebenserwartung hat (24-27).

Für bestimmte Indikationen, wie beispielsweise das HCC oder die PSC wurde ein sogenannter „standard exceptional MELD-Score“ entwickelt, welcher im Falle der PSC nicht anhand von Laborwerten, sondern anhand klinischer Kriterien berechnet wird. Diese schließen das Vorhandensein dominanter Gallengangsstenosen, eine BMI-Reduktion um mehr als 10 % innerhalb von 12 Monaten und/oder zwei Cholangitisepisoden mit Sepsis innerhalb von 6 Monaten ein. Beim HCC wurden die Kriterien mehrfach geändert (28). So wurde zu Beginn in Abhängigkeit des T-Stadiums ein feststehender Punktwert vergeben, welcher sich alle 3 Monate erhöhte. Nach mehreren Anpassungen besteht aktuell die Regelung, dass zunächst der labMELD-Score verwendet wird und nach 6 Monaten ein standard exception MELD-Score von 28 Punkten gilt, welcher im zeitlichen Verlauf auf maximal 34 Punkte ansteigen kann.

Hinsichtlich der Organvergabe werden Patienten priorisiert, welche für eine kombinierte Organtransplantation (z. B. Leber-Nierentransplantation) gelistet sind. Eine Sonderregelung gilt für das akute Leberversagen sowie für das akute Lebertransplantatversagen, also das akute Leberversagen innerhalb von 14 Tagen nach erfolgter LTX. Bei diesen Patienten kann bei Erfüllen bestimmter Kriterien eine sog. „high urgency“ (HU-) Listung erfolgen. HU-gelistete Patienten haben die höchste Priorität auf der Warteliste (29).

1.1.2. Klinische Resultate und Komplikationen

Das Langzeitüberleben nach LTX hat sich in den letzten Dekaden konstant erhöht. Momentan liegt das 10-Jahres-Überleben nach LTX bei circa 60 % (1). Diese Erfolge sind hauptsächlich auf Verbesserungen der chirurgischen Techniken (30), der perioperativen und intensivmedizinischen Maßnahmen (31), sowie der Organpräservierung (32) und immunsuppressiven Therapien (33) zurückzuführen.

Trotz all dieser Optimierungen ist die LTX mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Insbesondere der unmittelbar postoperative Verlauf ist problematisch; lediglich ca. 20 % der Patienten haben einen komplikationslosen Verlauf (34). Am häufigsten treten chirurgische

Komplikationen wie beispielsweise Gallelecks, Gallengangsstenosen oder Nachblutungen, infektiöse Komplikationen wie Pneumonien oder Cholangitiden sowie Pleuraergüsse auf (34). Die 3-Monatsmortalität liegt bei rund 10 % (35).

Doch auch im Langzeitverlauf besteht eine relevante Morbidität. So ist beispielsweise die lebenslange immunsuppressive Therapie gerade nach längerer Einnahme nebenwirkungsreich. Aktuelle immunsuppressive Regime umfassen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Cyclosporin A), mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) oder eine Kombination aus beiden. Weitere Medikamente wie Mycophenolat Mofetil (MMF) oder Corticosteroide werden häufig zusätzlich zur Basistherapie verschrieben (36). Die potenziellen Nebenwirkungen sind mannigfaltig. Neben einem erhöhten Malignom- und Infektionsrisiko besteht ebenfalls ein Risiko für verschiedene Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Dyslipidämien. Des Weiteren werden gehäuft arterielle Hypertonien, Nierenfunktionsstörungen, Osteoporose und neuropathische Nebenwirkungen wie Tremor oder Polyneuropathien beobachtet (37, 38). Trotz der Vielzahl verfügbarer Immunsuppressiva kann es zu Funktionsverschlechterungen des Lebertransplantats im Rahmen von akuten oder chronischen Abstoßungsreaktionen kommen. Akute Abstoßungen treten in bis zu 25 % der Fälle auf; chronische Abstoßungen betreffen 2 bis 9 % der lebertransplantierten Patienten (39).

Ein weiteres, häufig auftretendes Problem nach LTX sind benigne Gallengangsstenosen. Diese kommen in etwa 15 % der Fälle nach LTX vor und bedürfen in den meisten Fällen einer regelmäßigen endoskopischen Therapie mittels Ballondilatation und biliärem Stenting (40-43). Außerdem kann es im Langzeitverlauf zu einer Funktionseinschränkung des Transplantats auf dem Boden von Perfusionsstörungen oder Leberabszessen kommen (44). Viele der transplantatspezifischen Langzeitkomplikationen können im Verlauf zu einem irreversiblen Transplantatversagen und somit zur Notwendigkeit einer Retransplantation (Re-LTX) führen. Das 10-Jahres Transplantatüberleben beträgt zwischen 55 und 65 % (1, 41, 45). Die Re-LTX ist generell mit einer höheren Kurz- und Langzeitmorbidität (42, 46, 47) und einem geringeren Transplantatüberleben (1) verbunden.

1.1.3. Leberresektion als Alternative zur Lebertransplantation beim hepatozellulären Karzinom

Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC), welches die sog. Mailand-Kriterien erfüllt (eine Läsion \leq 5 cm / bis zu drei Läsionen, jede \leq 3 cm + keine extrahepatische Manifestation + keine vaskuläre Invasion), können für eine Lebertransplantation gelistet werden (48). Sind diese Kriterien nicht erfüllt, so kann im Rahmen eines kurativen

Therapieansatzes entweder eine Transplantation über die zentrumseigene LTX-Warteliste oder eine Leberresektion erfolgen (49). Zwar weist die Leberresektion im Vergleich zur LTX ein ca. 30 % höheres Rezidivrisiko auf (50); gerade bei Patienten mit einem HCC außerhalb der Mailand-Kriterien kann diese jedoch eine adäquate alternative Therapieoption mit kurativem Ansatz darstellen (51). Dies gilt umso mehr vor dem Hintergrund, dass diejenigen Patienten, bei denen ein HCC außerhalb der Mailand-Kriterien vorliegt und welche auf der Zentrumsliste gelistet sind, häufig Organangebote von Spendern mit erweiterten Kriterien (englisch: expanded criteria donor, ECD) erhalten. Diese Patienten haben ein wesentlich höheres Risiko für eine primäre Nichtfunktion des Lebertransplantats (52). Außerdem ist die postoperative Morbidität und Mortalität bei Empfängern von ECD-Transplantaten im Vergleich zu Patienten mit SCD- (standard criteria donor) Transplantaten deutlich erhöht (53).

Im Vergleich zu Leberresektionen bei ansonsten funktionell lebergesunden Patienten besteht bei Patienten mit einem HCC in einer (kompensierten) Leberzirrhose jedoch eine bis zu 50 % höhere Krankenhausmorbidity und -mortality (54, 55). Mit dem Ziel, das Operationstrauma zu reduzieren, die Erholungszeit zu verkürzen und die Morbidity bei diesem kritischen Patientenkollektiv zu reduzieren, wurde in den letzten Jahren daher vermehrt auf den Einsatz minimal-invasiver Techniken zur Leberresektion zurückgegriffen (56). Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine laparoskopische Leberresektion die Hospitalisierungsdauer verkürzt und die Morbidity bei Patienten mit Leberzirrhose und HCC reduziert. Aufgrund dieser Vorteile hat sich die laparoskopische Leberresektion in spezialisierten Zentren mittlerweile als Goldstandard etabliert (7, 57, 58).

Heutzutage werden sogenannte Minor-Leberresektionen wie z. B. atypische Leberresektionen, Segment- und Subsegmentresektionen sowie linkslaterale Resektionen (Segmente II und III) standardmäßig laparoskopisch operiert (59). In den letzten Jahren wurden darüber hinaus immer mehr Majorresektionen bis hin zu erweiterten Hemihepatektomien sowohl bei benignen als auch malignen Tumoren minimal-invasiv durchgeführt (60). Neben den gut untersuchten klinischen Ergebnissen zu Morbidity und Mortalität gibt es bisher allerdings nur wenig Evidenz zur Lebensqualität nach laparoskopischen Leberresektionen (61).

1.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ), psychische Gesundheit und Fatigue

1.3.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ) - Definitionen und Messinstrumente

Eine eindeutige Definition des Begriffs gesundheitsbezogene LQ existiert nicht. Am ehesten kann darunter jedoch das selbsterlebte Wohlbefinden eines Individuums bezogen auf Krankheit oder Therapie verstanden werden. Dieses Wohlbefinden bezieht sich auf die physischen, mentalen und sozialen Aspekte der Gesundheit (62). Die in den Studien zur Evaluation der LQ verwendeten Fragebögen sind der Short Form 36 (SF-36) und der Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ). Der SF-36 Fragebogen besteht aus 36 Aussagen, in denen insgesamt acht verschiedene Dimensionen erfasst werden, die sich in die körperliche und psychische Gesundheit unterteilen. Die körperliche Summenskala (Physical Component Summary, PCS) setzt sich aus den Einzeldimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung zusammen. Die psychische Summenskala bildet sich aus den Dimensionen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden (63). Der Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ) deckt 8 Aspekte des täglichen Lebens ab (64): 1. Freunde, Bekannte, Verwandte, 2. Freizeit, 3. Gesundheit, 4. Finanzielle Lage, 5. Arbeit und Beruf, 6. Wohnung, 7. Familie und Beziehung zu den eigenen Kindern, 8. Ehe, Partnerschaft und Sexualität (64).

1.3.2. Psychische Gesundheit - Definitionen und Messinstrumente

Die Begriffe psychische Gesundheit, affektiver Status und psychisches Wohlbefinden werden oft synonym verwendet und umfassen die Aspekte Angst und Depression. Diese haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität eines Individuums (65). Depression und Angst sind Emotionen, welche eng miteinander assoziiert sind und die neben einer physiologischen Reaktion auf schwerwiegende Lebensereignisse auch Krankheitswert haben können, wenn sie übermäßig schwer, andauernd oder allgegenwärtig sind (66). Die in den im Folgenden zitierten Studien verwendeten Fragebögen zur Erfassung des psychischen Wohlbefindens sind zum einen der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und zum anderen der Patient Health Questionnaire (PHQ-4). Der Fokus beider Fragebögen liegt auf Angst- und Depressionssymptomen geringerer Ausprägung, insbesondere generalisierte Angststörungen, Panikstörungen und Anhedonie. Der HADS, welcher aus 14 Fragen (je 7 zu Angst und Depression) besteht, eignet sich neben der Schweregradbestimmung auch für eine Verlaufsbeurteilung solcher Störungen. Die erreichbare Punktzahl auf der Angst- bzw. Depressionsskala liegt zwischen 0 und 21 Punkten, wobei bis 7 Punkte ein unauffälliges Testergebnis bedeuten, 8-10 Punkte einen suspekten und über 10 Punkte einen auffälligen Befund anzeigen (66). Der PHQ-4 (67) stellt eine Kurzversion des Patient Health Questionnaire (PHQ) dar (68). Der Vorteil des Fragebogens liegt in seiner Kürze und kann von Patienten deshalb schnell bearbeitet werden.

1.3.3. Fatigue - Definitionen und Messinstrumente

Der Begriff Fatigue – zu Deutsch Müdigkeit - drückt einen normalen Zustand nach körperlicher Aktivität oder unzureichendem Schlaf aus. Darüber hinaus versteht man unter Fatigue ein Erschöpfungssyndrom, welches im Rahmen von chronischen Erkrankungen auftritt (69). Es handelt sich um ein multidimensionales Phänomen, welches in eine generelle, psychische und eine physische Fatigue unterteilt werden kann. (70). Des Weiteren sind eine reduzierte Aktivität und eine reduzierte generelle Motivation Indikatoren für Fatigue (65). Zur Messung von Fatigue eignet sich der Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), welcher 5 Dimensionen von Fatigue abdeckt: generelle Fatigue, physische Fatigue, reduzierte Aktivität, reduzierte Motivation und mentale Fatigue (69). Der MFI-20 ist validiert und weist eine hohe Testgenauigkeit und interne Konsistenz auf (71).

1.3. Lebensqualität nach Lebertransplantation und Leberresektion

1.3.1. Lebensqualität und psychische Gesundheit nach Lebertransplantation

Aufgrund der deutlich verbesserten klinischen Ergebnisse und dem gestiegenen Langzeitüberleben sind in den letzten 15 Jahren vermehrt Untersuchungen zur LQ nach LTX in den Fokus gerückt (10, 11, 72-74). Patienten auf der LTX-Warteliste mit einer zirrhotischen Grunderkrankung leiden an zahlreichen körperlichen Einschränkungen und Komplikationen, wie beispielsweise einer reduzierten Nierenfunktion (75), Aszites (76), wiederholten gastrointestinalen Blutungen, (77), spontan-bakterieller Peritonitis (78) oder hepatischer Enzephalopathie (79). Diese physischen Probleme führen dazu, dass die Lebensqualität dieser Patienten stark herabgesetzt ist; außerdem sind depressive Symptome sowie Angststörungen häufig (80).

Grundsätzlich verbessert sich die LQ nach erfolgter LTX deutlich (10, 11); allerdings führen die in Abschnitt 1.1.2 erwähnten Komplikationen teilweise sowohl zu einer Einschränkung der physischen Leistungsfähigkeit (81) sowie der generellen LQ (72) als auch zur Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit (82). Hinsichtlich der Allokation von Lebertransplantaten werden aktuell fast ausschließlich klinische Parameter wie beispielsweise der zu erwartende Überlebensvorteil durch die LTX herangezogen. Dies wird - wie weiter oben beschrieben - durch den MELD-Score festgelegt. Ob der MELD-Score auch mit der LQ korreliert, konnte nicht zweifelsfrei geklärt werden (83, 84). Auch gibt es unterschiedliche Auffassungen darüber, ob Patienten mit hohen präoperativen MELD-Scores stärker von einer LTX profitieren als solche mit niedrigen Werten (11, 85).

Doch nicht nur die Komplikationen der Transplantation selbst können diese negativen Effekte hervorrufen, sondern auch die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva. So ist beispielsweise

das Auftreten von Psychosen oder depressiven Episoden ein bekanntes Phänomen im Zusammenhang mit einer immunsuppressiven Therapie (86). Über den Einfluss der Immunsuppressiva auf die LQ bei LTX-Empfängern ist hingegen vergleichsweise wenig bekannt (87, 88). Ein weiterer, bisher wenig erforschter, aber aufgrund der demografischen Entwicklung relevanter Faktor, der potenziell die LQ beeinflussen kann, ist das Patientenalter. Zwar sind die meisten Patienten auf der LTX-Warteliste jünger als 65 Jahre, trotzdem wurde die relative Kontraindikation „höheres Lebensalter“ in den letzten Jahren zunehmend aufgeweicht und mittlerweile werden mehr ältere Patienten transplantiert (89). Da sich das Langzeitüberleben nach LTX in den letzten Jahrzehnten verbessert hat, gibt es zusätzlich mehr ältere lebertransplantierte Patienten als früher (41). Dennoch ist diese Patientengruppe hinsichtlich der LQ, psychischer Gesundheit und Fatigue bisher nur wenig untersucht (90). Im Zuge des verbesserten Langzeitüberlebens steigt zudem das Risiko für ein chronisches Transplantatversagen und die Notwendigkeit einer Re-LTX (91). Die Sterblichkeit und Komplikationsraten bei Re-LTX-Empfängern sind im Vergleich zu Empfängern einer Ersttransplantation stark erhöht (47). Auch über Re-LTX-Empfänger gibt es hinsichtlich LQ und psychischer Gesundheit bisher nur unzureichende Daten (72, 92).

1.3.2. Lebensqualität nach laparoskopischer Leberresektion

Wie in Kapitel 1.1.3. beschrieben bietet die laparoskopische Leberresektion verglichen mit der offenen Leberresektion hinsichtlich des Operationstraumas Vorteile (93). Dies ist insbesondere bei Patienten mit einem HCC in einer Leberzirrhose wichtig, weil dadurch die Rate an Dekompensationen der Leberzirrhose und die Mortalität gesenkt werden können (94). Die meisten Studien nach Leberresektion zeigen akzeptable bis gute Werte hinsichtlich der LQ (95-97). Allerdings handelt es sich dabei fast ausschließlich um Erfassungen nach offener chirurgischer Resektion; in den letzten Jahren sind erste Untersuchungen zur LQ nach laparoskopischer Resektion durchgeführt worden (98-100). Darüber hinaus gibt es bisher keine Evidenz zur LQ bei Patienten mit Leberzirrhose nach laparoskopischer Leberresektion. Für andere abdominelle Eingriffe gibt es kontroverse Ansichten hinsichtlich eines Vorteils bezüglich der LQ nach laparoskopischer Operation im Vergleich zur offenen Chirurgie. In manchen Studien konnte ein Vorteil laparoskopischer Verfahren gezeigt werden (101, 102), in anderen nicht (103, 104).

1.4. Zielsetzungen

Hinsichtlich der oben beschriebenen Zusammenhänge ergeben sich die folgenden Zielsetzungen dieser Arbeit:

1. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der psychischen Gesundheit bei Patienten auf der LTX-Warteliste in Abhängigkeit des MELD-Scores und im Vergleich mit LTX-Empfängern
2. Untersuchung der Lebensqualität bei Re-LTX-Empfängern im Vergleich zu Empfängern einer primären LTX
3. Untersuchung der psychischen Gesundheit, Lebenszufriedenheit und Fatigue bei älteren lebertransplantierten Patienten:
4. Untersuchung von Angst und Depression vor und nach Lebertransplantation im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung
5. Die Evaluation des Einflusses der Immunsuppression auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach LTX
6. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach laparoskopischer Leberresektion

2. Eigene Arbeiten

2.1. Lebensqualität und psychisches Wohlbefinden vor und nach Lebertransplantation

2.1.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Affektzustand bei Empfängern einer Lebertransplantation und Patienten auf der Warteliste mit niedrigem und hohem MELD-Score

Benzing C, Krezdorn N, Förster J, Hinz A, Krenzien F, Atanasov G, Schmelzle M, Hau HM, Bartels M. Health-related quality of life and affective status in liver transplant recipients and patients on the waiting list with low MELD scores. *HPB (Oxford)*. 2016 May;18(5):449-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2016.01.546>. Epub 2016 Apr 20.

Seit dem Jahr 2002 erfolgt die Allokation von Leichen-Lebertransplantaten zu den jeweiligen Empfängern anhand des MELD-Scores. Vor diesem Hintergrund sollte in der vorliegenden Studie evaluiert werden, welchen Einfluss der MELD-Score auf die aktuelle Lebensqualität bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung auf der LTX-Warteliste im Vergleich zu bereits lebertransplantierten Patienten hat. Hierzu wurden die LQ und der affektive Status von allen Patienten auf der LTX-Warteliste sowie von allen LTX-Empfängern erfasst, welche zwischen 1993 und 2013 an der Universitätsklinik Leipzig lebertransplantiert worden waren. Für die Messung der LQ wurden der SF-36 und der FLZ verwendet, für die psychische Gesundheit (Angst und Depression) der PHQ-4. Für die Auswertung wurden drei Patientengruppen unterschieden: 1. Patienten auf der LTX-Warteliste mit einem MELD Score <10 Punkten, 2. Patienten auf der LTX-Warteliste mit einem MELD Score ≥10 Punkten und 3. LTX-Empfänger. Der Rücklauf auswertbarer Fragebögen betrug 291 (34 %). Von diesen Fragebögen stammten 235 (81%) von lebertransplantierten Patienten, 25 (9%) von Wartelistepatienten mit einem MELD Score <10 Punkten und 31 (11%) mit einem MELD Score ≥10 Punkten. Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und das psychische Wohlbefinden waren bei LTX-Empfängern signifikant besser als in beiden Warteliste-Gruppen. Auch das psychische Wohlbefinden war in der LTX-Gruppe signifikant größer: Sowohl Angststörungen als auch depressive Symptome waren in der MELD < 10 Gruppe signifikant häufiger als in der LTX-Gruppe. Dabei unterschieden sich bei den Wartelistepatienten weder die LQ noch die psychische Gesundheit signifikant in Abhängigkeit vom MELD-Score. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass der MELD Score kein guter Indikator für die Lebensqualität vor einer LTX zu sein scheint. Die Ergebnisse im

Vergleich zur LTX-Gruppe zeigen, dass Wartelistepatienten unabhängig von ihrem MELD Score hinsichtlich der LQ und der psychischen Gesundheit potenziell von einer LTX profitieren (105).

2.1.2. Primäre Lebertransplantation und Leber-Retransplantation: Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der psychischen Gesundheit – eine Querschnittsstudie

Broschewitz J, Wiltberger G, Krezdorn N, Krenzien F, Förster J, Atanasov G, Hau HM, Schmelzle M, Hinz A, Bartels M, **Benzing C**. Primary Liver Transplantation and Liver Retransplantation: comparison of health-related quality of life and mental status – A cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Jul 21;15(1):147. <http://doi.org/10.1186/s12955-017-0723-8>.

In der ersten Publikation wurde eine gute LQ nach LTX im Vergleich zu den prätransplant-Gruppen gefunden. Manche Patienten müssen sich im Lauf ihres Lebens einer erneuten Lebertransplantation (Re-LTX) unterziehen. Es gibt einige Untersuchungen zur Re-LTX, die zeigen, dass diese im Vergleich zur Ersttransplantation mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist und Faktoren wie postoperative Komplikationen, Langzeitmorbidity und Sterblichkeit erhöht sind. Dennoch gibt es bis heute fast keine Studien, welche sich genauer mit der LQ und der psychischen Gesundheit dieser Patienten befassen. Die vorliegende Studie hatte das Ziel, diese bisher wenig verstandenen Aspekte bei Patienten, welche im Lauf ihres Lebens mindestens zweimal lebertransplantiert worden waren, genauer zu untersuchen. Die verwendeten Fragebögen waren der SF-36 und der HADS, welche den Patienten entweder im Rahmen ihrer Nachsorgetermine in der Transplantationsambulanz vorgelegt wurden (Befragung 1) oder postalisch zugeschickt wurden (Befragung 2). Die Zahl der auswertbaren Fragebögen aus beiden Befragungen betrug 383 (56 %; davon 15 [4%] von Re-LTX-Empfängern). Die Re-LTX Patienten wurden im Anschluss mit einer nach Alter und Geschlecht im Verhältnis 4:1 gematchten LTX-Kontrollgruppe, welche lediglich einmal lebertransplantiert worden waren, verglichen. Retransplantierte Patienten gaben hierbei teilweise deutliche Einschränkungen im Alltag an. Es fielen im Vergleich zur primären LTX-Gruppe sowohl signifikant beeinträchtigte körperliche Aspekte der LQ (körperliche Funktionsfähigkeit und körperliche Rollenfunktion) als auch psychische (Vitalität und emotionale Rollenfunktion) auf. Hinsichtlich Angst und Depression ließen sich keine Unterschiede feststellen. Die weitere Datenanalyse (multiple Regression) ergab, dass Einschränkungen der Nierenfunktion einen unabhängigen Risikofaktor für eine reduzierte körperliche Funktionsfähigkeit darstellen. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass retransplantierte Patienten neben dem bereits aus der Literatur bekannten erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ebenfalls häufig hinsichtlich ihrer LQ beeinträchtigt sind. Fasst man all diese Aspekte zusammen, so lässt sich schlussfolgern, dass eine Re-LTX

kritisch abgewägt werden sollte. Die Patientenselektion sollte neben rein klinischen Aspekten ebenfalls psychosoziale Faktoren berücksichtigen, welche die LQ potenziell beeinflussen. Diese gegebenenfalls notwendige Anpassung der Auswahlkriterien für eine Re-LTX gewinnt vor dem Hintergrund des allgemeinen Mangels an Spenderorganen zunehmend an Bedeutung (106).

2.1.3. Der ältere lebertransplantierte Patient: Angst, Depression, Fatigue und Lebenszufriedenheit

Krenzien F, Krezdorn N, Morgül MH, Wiltberger G, Atanasov G, Hau HM, Hinz A, Schmelzle M, Bartels M, **Benzing C**. The elderly liver transplant recipients: anxiety, depression, fatigue and life satisfaction. *Z Gastroenterol.* 2017 Jun;55(6):557-563. <http://doi.org/10.1055/s-0043-102580>. Epub 2017 Mar 14.

Neben der kritischen Indikationsstellung zur Re-LTX muss auch die Indikation zur LTX bei älteren Patienten genau abgewogen werden. Ältere Patienten ab 65 – 70 Jahren werden im Rahmen der interdisziplinären Transplantationskonferenzen trotz grundsätzlich bestehender Indikation zur LTX in Anbetracht der Organknappheit und der generell eingeschränkten Lebenserwartung dieser Patienten häufig nicht auf die LTX-Warteliste aufgenommen. Aktuell werden die Faktoren Lebensqualität, Fatigue und psychisches Wohlbefinden nicht in diesen Entscheidungsprozess miteinbezogen, da darüber bisher bei älteren LTX-Empfängern nur wenig bekannt ist. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Aspekte daher anhand der Fragebögen FLZ, MFI-20 und HADS untersucht. Die Patienten wurden nach der Erhebung anhand ihres Alters in drei Gruppen eingeteilt: Ältere lebertransplantierte Patienten (> 70 Jahre), LTX-Patienten im mittleren Alter (60-69 Jahre) und jüngere LTX-Empfänger (< 60 Jahre). Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 40%, es lagen 276 für die weitere Analyse auswertbare Fragebögen vor. Die Auswertung zeigte, dass ältere lebertransplantierte Patienten signifikant zufriedener mit Ihrer Arbeits- und Einkommenssituation waren als jüngere Patienten. Verglichen mit Patienten aus der mittleren Altersgruppe hatten sowohl ältere als auch jüngere Patienten eine insgesamt signifikant stärker ausgeprägte chronische Fatigue-Symptomatik. Altersabhängige Unterschiede wurden in der untersuchten Kohorte dahingegen weder für Angststörungen noch für Depressionen gefunden. Aus den erhobenen Daten lässt sich schlussfolgern, dass ältere Patienten mit chronischen Lebererkrankungen von einer LTX profitieren und eine im Vergleich zu jüngeren Patienten ähnlich gute bzw. teilweise sogar bessere Lebensqualität haben können. Folglich sollten ältere Patienten bei einem sonst guten Allgemeinzustand nicht kategorisch für eine Lebertransplantation abgelehnt werden (107).

2.1.4. Psychische Gesundheit vor und nach Lebertransplantation

Benzing C, Krezdorn N, Hinz A, Glaesmer H, Brähler E, Förster J, Wiltberger G, Krenzien F, Schmelzle M, Bartels M. Mental Status in Patients Before and After Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2015 Nov 17;20:683-93. <http://doi.org/10.12659/AOT.894916>.

Die Vergleiche der psychischen Gesundheit zwischen den Subgruppen der LTX-Empfänger bzw. zwischen LTX-Empfängern und Patienten auf der LTX-Warteliste aus den ersten drei genannten Studien haben neue und für eine mögliche Optimierung der Organ-Allokation potenziell wertvolle Erkenntnisse geliefert. Für Patienten mit einer terminalen Lebererkrankung ist die LTX eine lebensrettende Therapiemaßnahme, die positiven organischen Effekte einer LTX sind hinlänglich bekannt. Die psychische Gesundheit von LTX-Empfängern im Vergleich zur psychischen Gesundheit von Patienten auf der LTX-Warteliste bzw. Individuen aus der Normalbevölkerung ist dagegen bisher nur unzulänglich untersucht. In der vorliegende Studie wurde die psychische Gesundheit von LTX-Empfängern mithilfe des HADS und des Life Orientation Tests (LOT) erfasst. Die erhobenen Ergebnisse wurden anschließend mit historischen Primärdaten aus der Allgemeinbevölkerung verglichen. Von 292 rückläufigen, auswertbaren Fragebögen (31% Rücklaufquote) stammten 235 (80%) von LTX-Empfängern und 57 (20%) von Wartelistepatienten. Es zeigte sich, dass Wartelistepatienten wesentlich häufiger an Angststörungen und Depressionen litten als LTX-Empfänger und Individuen aus der Normalbevölkerung. Lebertransplantierte Patienten waren zwar generell ängstlicher als die durchschnittliche Normalbevölkerung, allerdings zeigten sich keine Unterschiede bzgl. depressiver Symptome. Darüber hinaus hatten LTX-Empfänger eine deutlich optimistischere Lebenseinstellung als Individuen aus den beiden Vergleichsgruppen (Warteliste bzw. Allgemeinbevölkerung). Zusammenfassend sind psychische Störungen bei Wartelistepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung sehr häufig, diese stellen ein großes Problem für die Betroffenen dar. Sowohl die geringere Ausprägung depressiver und ängstlicher Symptome als auch die optimistischere Lebenseinstellung in der LTX-Gruppe lassen bei Patienten mit terminalen Lebererkrankung einen positiven kausalen Zusammenhang zwischen der LTX und der psychischen Gesundheit vermuten (108).

2.1.5. Einfluss verschiedener immunsuppressiver Therapieregime auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach orthotoper Lebertransplantation

Benzing C*, Krezdorn N*, Förster J, Hinz A, Atanasov G, Wiltberger G, Morgül MH, Lange UG, Schmelzle M, Hau HM, Bartels M. Impact of different immunosuppressive regimens on the health-related quality of life following orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2015 Dec;29(12):1081-9. <http://doi.org/10.1111/ctr.12631>. Epub 2015 Nov 4.

* geteilte Erstautorenschaft

Die weiter oben diskutierten Studien zeigen allesamt eine gute Lebensqualität bei lebertransplantierten Patienten, ein wichtiger Grund hierfür könnte die Reduktion der Morbidität durch die Transplantation sein. Allerdings ist nach der LTX eine lebenslange Immunsuppression notwendig, die Einnahme dieser Medikamente geht teils mit schweren Nebenwirkungen einher, welche die LQ negativ beeinflussen können. Neben Calcineurininhibitoren (CNI) und Corticosteroiden werden auch mTOR-Inhibitoren als Immunsuppressiva nach LTX eingesetzt. Der Einfluss der Immunsuppression auf die LQ von LTX-Empfängern wurde bisher noch nicht untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die LQ mithilfe des SF-36 Fragebogens in Abhängigkeit verschiedener immunsuppressiver Therapieregime nach LTX zu evaluieren. Die Auswertung der Daten erfolgte anhand der jeweiligen immunsuppressiven Medikation der Patienten. Es wurden hierbei CNI- oder mTOR-Inhibitor-basierte Therapieregime und Kombinationstherapien aus CNI und mTOR-Inhibitoren unterschieden. Eine weitere Differenzierung in Untergruppen erfolgte in Mono- (^{mono}) oder Kombinationstherapien (+), falls zusätzlich immunsuppressive Adjuvanzen wie Prednisolon und/oder Mycophenolat Mofetil (MMF) verabreicht wurden. Die generell beste LQ hatten Patienten aus der mTOR+ Gruppe, die allgemeine Gesundheitswahrnehmung und die Gesamtwerte der körperlichen Summenskala waren hierbei signifikant höher als in der CNI^{mono} Gruppe. Innerhalb der mTOR Gruppe wiesen Patienten, welche zusätzlich Prednisolon/MMF erhielten (mTOR+) höhere LQ-Werte, insbesondere eine bessere allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Vitalität, als Patienten aus der mTOR^{mono} Gruppe auf. Grundsätzlich wird direkt postoperativ ein CNI-basiertes Therapieregime gewählt, welches ggf. im Verlauf auf ein mTOR basiertes Regime umgestellt wird. Wenn diese Umstellung früh (< 2 Monate nach LTX) erfolgt, so hat dies einen positiven Effekt auf die körperliche Rollenfunktion der Patienten im Vergleich zu einer späten Umstellung (> 2 Monate nach LTX). Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich ableiten, dass die

Immunsuppression einen Einfluss auf die LQ nach LTX zu haben scheint. Eine mTOR-basierte Medikation bringt insbesondere dann Vorteile, wenn eine Umstellung von CNI auf mTOR-Inhibitoren im frühen postoperativen Verlauf (<2 Monate nach LTX) durchgeführt wird (109).

2.2. Alternativen zur Lebertransplantation: Lebensqualität nach Leberresektionen

2.2.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach laparoskopischer Leberresektion

Benzing C, Krenzien F, Gohlke D, Andreou A, Haber P, Wabitsch S, Biebl M, Zorron R, Atanasov G, Strücker B, Raschzok N, Bahra M, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M. Health-related Quality of Life after laparoscopic liver resection. *J Minim Access Surg.* 2017 Sep 20. http://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_137_17. [Epub ahead of print]

Im Zuge einer zunehmenden Organknappheit rücken Alternativen zur Lebertransplantation insbesondere bei HCC-Patienten immer mehr in den Fokus. Bisher ist über die möglichen Vorteile laparoskopischer Leberresektionen (LLR) gegenüber offenen Leberresektionen (OLR) hinsichtlich der LQ allerdings nur wenig bekannt. Die aktuelle Studie wurde daher konzipiert, um die Ergebnisse der LLR hinsichtlich der LQ und Morbidität mit denen der OLR zu vergleichen. Hierfür wurden zunächst alle Patienten identifiziert, welche zwischen 2014 und 2016 eine LLR oder OLR an unserer Einrichtung erhalten hatten. Die Erfassung der LQ erfolgte auf postalischem Wege mithilfe des SF-36 Fragebogens. Die Rücklaufquote vollständig ausgefüllter Fragebögen betrug 50% (66 Patienten, davon je 33 in der LLR und OLR-Gruppe). Von diesen Patienten wurden in einem zweiten Schritt die wichtigsten klinischen und perioperativen Parameter erhoben. Hinsichtlich der durchgeführten Prozeduren unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander, die Anzahl an ausgedehnten (Major-) Leberresektionen war vergleichbar. Die LLR-Gruppe wies allerdings einen höheren Anteil an Patienten mit Leberzirrhose auf. Des Weiteren waren in der LLR-Gruppe wesentlich mehr multimorbide Patienten als in der OLR-Gruppe. Trotz des höheren Anteils an schwer vorerkrankten Patienten, war die Rate an pulmonalen Komplikationen in der LLR-Gruppe im Vergleich zur OLR-Gruppe geringer und die Hospitalisierungsdauer kürzer. Die Ergebnisse der LQ-Auswertung zeigten in beiden Gruppen vergleichbar gute Werte. Eine genauere Analyse potenziell auf die LQ einflussnehmender Faktoren zeigte, dass ein höheres Patientenalter (>65 Jahre), mehr als eine Komorbidität, eine lange Dauer zwischen Operation und Zeitpunkt der LQ-Messung und männliches Geschlecht negative Auswirkungen auf die LQ-Werte hatten. Diese Arbeit konnte belegen, dass LLR selbst bei multimorbiden und älteren Patienten mit einem hohen Maß an Patientensicherheit durchgeführt werden können. Neben den guten klinischen Ergebnissen zeigt sich nach LLR auch eine gute Lebensqualität (110).

3. Diskussion

Die LTX ist für Patienten mit terminaler Lebererkrankung sowie für Patienten mit einem HCC oft eine lebensrettende Maßnahme (37), allerdings erfahren viele der Patienten postoperativ Einschränkungen im täglichen Leben, leiden an Depressionen und Angststörungen oder an chronischer Fatigue (10, 11, 72-74). Um diese begleitenden Erkrankungen zu mildern und potenzielle Empfänger für eine LTX individuell besser auswählen zu können, ist die Identifizierung von Faktoren, die die LQ und die psychische Gesundheit beeinflussen von großer Bedeutung. In Anbetracht der Knappheit von Spenderorganen ist dies auch hinsichtlich der Frage relevant, welche Patienten mit einem HCC hinsichtlich der LQ eventuell eher von einer Resektion als von einer Transplantation profitieren. Die in dieser Arbeit aufgeführten Publikationen basieren auf einem umfangreichen Datensatz zu einer großen Anzahl von LTX-Empfängern bzw. Patienten nach Leberresektion sowie Kontrollgruppen aus der LTX-Warteliste und der Allgemeinbevölkerung.

In Deutschland wurden im Jahr 2017 760 LTX durchgeführt, teilweise in Kombination mit der Transplantation eines weiteren Organs. Die Anzahl der LTX ist seit 2010 (1187 LTX) abnehmend, gleichzeitig waren Ende 2017 über 1000 Patienten auf der LTX-Warteliste (111). Der MELD-Score soll dabei helfen, diejenigen Patienten auf der Warteliste mit dem höchsten Mortalitätsrisiko zu identifizieren und hinsichtlich einer LTX zu bevorzugen (26). Die Frage, ob auch Patienten mit niedrigen MELD-Scores (<10 Punkten) von einer LTX hinsichtlich LQ, Lebenszufriedenheit und psychischer Gesundheit profitieren, lässt sich nicht ohne Weiteres beantworten. In Publikation 1 konnte gezeigt werden, dass es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich LQ, Lebenszufriedenheit, Angst oder Depression zwischen Patienten auf der LTX-Warteliste mit MELD-Scores <10 bzw. ≥ 10 Punkten gibt (105). Bestimmte Bereiche der LQ wie die allgemeine Gesundheitswahrnehmung und die Vitalität sind bei LTX-Empfängern besser als bei Patienten auf der Warteliste, unabhängig vom MELD-Score. Hinsichtlich Angst und Depression fanden sich bei der MELD < 10 - Gruppe im PHQ-4-Fragebogen keine Unterschiede zur MELD ≥ 10 - Gruppe, jedoch signifikant höhere Werte als in der posttransplant-Gruppe. Grundsätzlich scheint die Leberfunktion negativ mit der LQ zu korrelieren (112). Der MELD-Score eignet sich nicht als Prädiktor der Lebensqualität bei Patienten auf der LTX-Warteliste (83, 113); dies wird in der vorliegenden Studie bestätigt. Eine LTX führt bei Patienten mit einer schlechten Leberfunktion und hohem Child-Pugh-Score zu einer signifikanten Verbesserung der LQ, insbesondere der körperlichen Dimensionen, sowie zu einer signifikanten Linderung depressiver Symptome (74). Vergleichbare Studien zum Zusammenhang zwischen präoperativem MELD-Score und Entwicklung der LQ nach der Transplantation sind rar und zeigen teilweise kontroverse Ergebnisse. Zwar gibt es Hinweise

darauf, dass eine LTX bei hohem präoperativen MELD-Score zu einer größeren Verbesserung der LQ (insbesondere der körperlichen Dimensionen) führt als bei einem niedrigeren Wert (114). Hinsichtlich des Einflusses auf die absoluten LQ-Werte herrscht jedoch Uneinigkeit (11, 115). Ähnlich konträr sind die Ergebnisse bisheriger Studien bezüglich der psychischen Gesundheit (73, 116). Da diese Studien teilweise verschiedene Messinstrumente verwenden, außerdem ausschließlich LTX-Empfänger (73) bzw. Warteliste-Patienten (116) untersucht wurden und sich die Studiendesigns unterscheiden (Querschnitt vs. prospektiv), ist der Vergleich dieser Untersuchungen schwierig. Dennoch bestätigen die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit (Publikation 1) somit, dass der MELD-Score nicht geeignet ist, die Verbesserung der LQ nach LTX vorherzusagen. Das nicht-prospektive Studiendesign sowie die relativ kleinen prätransplant-Gruppen schränken die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Dennoch legen die Ergebnisse den Schluss nahe, dass auch Patienten mit niedrigem MELD-Score hinsichtlich psychischer Gesundheit und LQ von einer LTX profitieren können.

Etwa 10 % aller LTX sind Retransplantationen (117). Eine Re-LTX ist mit einer erhöhten Morbidität, einem reduzierten Transplantatüberleben und einer verkürzten Lebensdauer assoziiert (117, 118). Diese Faktoren führen potenziell zu einer Einschränkung der LQ und der psychischen Gesundheit. Zwar gibt es einige LQ-Studien, welche Re-LTX-Empfänger einschließen, allerdings wird diese Gruppe nicht (72, 81, 92) oder nur sehr ungenau (119) analysiert. In Publikation 2 der vorliegenden Arbeit fanden sich insbesondere in den körperlichen Dimensionen der LQ bei Re-LTX-Empfängern deutliche Einschränkungen im Vergleich zu Patienten mit primärer LTX. Hinsichtlich Angst und Depression waren statistisch nicht signifikante Trends zu höheren Werten in der Re-LTX-Gruppe zu beobachten (106). Neben einer allgemein höheren Morbidität bei Re-LTX-Empfängern könnte eine eingeschränkte Funktion des Retransplantats (117) eine mögliche Ursache für die niedrigeren LQ-Werte sein. Montonevo und Kollegen fanden, dass Re-LTX-Patienten im Vorfeld der Operation wesentlich häufiger hohe MELD-Scores hatten als Empfänger einer primären LTX. Zudem war die Anzahl intubierter und beatmeter Patienten und (passager) dialysepflichtiger Patienten höher bei gleichzeitig höherer Qualität der Spenderorgane (120). Daher sind mehrere Autoren der Ansicht, dass die Indikation zur Re-LTX sehr kritisch gestellt und das Für und Wider im Einzelfall genau abgewogen werden sollte (120, 121). Die Erkenntnisse aus Publikation 2 unterstützen diese Forderung deutlich, da, zumindest hinsichtlich der LQ, nicht alle Patienten von einer Re-LTX profitieren zu scheinen. Um dieses Hypothese jedoch abschließend beurteilen zu können bedarf es weiterer, vor allem prospektiver Studien vor und nach Re-LTX über einen längeren Zeitraum.

Ein weiterer wichtiger, bei LTX-Empfängern die LQ beeinflussender Faktor ist das Lebensalter. Dies ist hinsichtlich der LTX gleich aufgrund mehrerer Gründe von großer Bedeutung. Zum einen werden lebertransplantierte Patienten insgesamt immer älter und haben eine fast normale Lebenserwartung. Zum anderen werden mehr Patienten zwischen 65 und 70 Jahren transplantiert als früher (122, 123). Dennoch gilt ein erhöhtes Alter aufgrund einer erhöhten Morbidität als relative Kontraindikation für die LTX, auch wenn diesbezüglich keine klaren Richtlinien bestehen (18). In den meisten wissenschaftlichen Studien hinsichtlich LQ, Fatigue und psychischer Gesundheit beträgt das mediane Alter ca. 50 Jahre (124-126). In Publikation 3 konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Alter über 70 Jahre (Gruppe >70 J.) in den Bereichen Einkommen und Arbeit eine signifikant höhere Lebenszufriedenheit haben als LTX-Empfänger unter 60 Jahren (Gruppe <60 J.) (107). Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass viele LTX-Empfänger vor dem Rentenalter den Einstieg ins Berufsleben versuchen, jedoch letzten Endes oftmals ungewollt frühzeitig die Berufstätigkeit beenden müssen (127, 128). Chronische Fatigue war bei Patienten >70 und <60 Jahren höher als bei Patienten zwischen 60 und 70 Jahren. Fatigue nach LTX ist nach wie vor ein wissenschaftlich wenig untersuchtes Phänomen. Zwar konnten in anderen Studien ähnliche Fatigue-Werte wie in der vorliegenden Arbeit gefunden werden, die sich nach LTX verbesserten; allerdings wurden dort altersabhängige Effekte nicht untersucht (15, 16, 124). Die mangelnde Evidenz zu diesem Thema und somit die fehlende Möglichkeit eines Vergleichs mit anderen Studien erschwert die Interpretation der Ergebnisse. Dennoch sind diese neuen Erkenntnisse ein weiterer Hinweis darauf, dass ein höheres Lebensalter nicht grundsätzlich als Kontraindikation zur Lebertransplantation angesehen werden sollte. Ältere Patienten können eine vergleichbare bzw. teilweise sogar bessere LQ und psychische Gesundheit als jüngere Patienten nach LTX haben. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, welche die LQ von älteren Menschen im Allgemeinen untersucht haben (129). Dabei ist die LQ nicht per se reduziert, sondern wird maßgeblich von der Komorbidität und sozialen Situation beeinflusst (130). Die Werte für Angst und Depression waren in dieser Arbeit insgesamt niedriger als in anderen Studien (126, 131) und ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, was sich mit den Ergebnissen einer weiteren Untersuchung deckt (132). Insgesamt ist die Studienlänge und das Wissen zum Thema Lebertransplantation im Alter wenig umfassend. Zwar wird ein höheres Lebensalter nicht mehr grundsätzlich als Kontraindikation für die LTX angesehen, allerdings sollten ältere Patienten aufgrund des demografischen Wandels in Zukunft deutlich stärker in klinische Studien zur LTX einbezogen werden.

Angststörungen und Depressionen wurden in Publikation 4 genauer studiert, insbesondere im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung und zu Patienten auf der LTX-Warteliste

(108). Dabei waren die HADS-Fragebogenwerte für Angst und Depression in der Warteliste-Gruppe signifikant höher als in der LTX-Gruppe und der Allgemeinbevölkerung. In der LTX-Gruppe wurden zwar signifikant höhere Angst- nicht jedoch Depressionswerte als in der Normalbevölkerung gefunden. Außerdem hatten LTX-Empfänger eine signifikant optimistischere Lebensanschauung als Warteliste-Patienten oder Individuen der Allgemeinbevölkerung. Faktoren wie Zeit seit der Transplantation oder Komorbiditäten hatten hierbei keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Lediglich Patienten mit einer Autoimmunhepatitis scheinen vermehrt unter Angststörungen zu leiden. Generell gibt es nur wenige Studien, die eine Erhebung von Angst und Depression vergleichend zwischen LTX-Patienten und der Allgemeinbevölkerung durchführen. Hames et al. schätzen zwar, dass, basierend auf historischen Vergleichen, die psychische Gesundheit bei jungen LTX-Empfängern schlechter als bei der Normalbevölkerung ist (133), dies konnte in einer weiteren Studie jedoch nicht bestätigt werden (134). Eine Einschränkung der vorliegenden Studie (Publikation 4) besteht zum einen in der ungleichen Größe der LTX- und Warteliste-Gruppen. Zum anderen ist die Anzahl an klinischen Faktoren, welche die Ergebnisse des HADS-Fragebogen besser einordnen ließen (z. B. Komorbiditäten, Laborparameter als Hinweis auf die aktuelle Leberfunktion), limitiert. Allerdings ist - insbesondere im Vergleich mit anderen Studien - die Anzahl der eingeschlossenen Patienten groß, sodass eine repräsentative Stichprobe besteht. So bleibt festzuhalten, dass LTX-Empfänger zwar auch affektive Störungen aufweisen, diese sind im Vergleich zu Patienten auf der Warteliste jedoch signifikant weniger ausgeprägt. Auch der Vergleich mit der Referenzpopulation und die Ergebnisse des LOT deuten darauf hin, dass die LTX potenziell zu einer guten psychischen Gesundheit führt.

Während der klinische Fokus im unmittelbaren postoperativen Verlauf hauptsächlich auf der Kontrolle möglicher chirurgischer und infektiöser Komplikationen liegt (135), stehen im Langzeitverlauf vornehmlich immunologische Aspekte sowie Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente im Vordergrund (136). Die Wirkungen und Nebenwirkungen der verschiedenen immunsuppressiven Therapieregime sind mittlerweile gut untersucht; sowohl CNI als auch mTOR-Inhibitoren zeichnen sich durch ein gutes Sicherheitsprofil als auch eine gute immunsuppressive Potenz aus (137-140). Gerade mTOR-Inhibitoren sind zuletzt in den Fokus der Forschung gerückt. Zwar wurde bei einer Langzeittherapie mit mTOR-Inhibitoren ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu CNI-basierten Therapien gefunden (138), allerdings wird dieser Nachteil durch Vorteile wie eine verbesserte Nierenfunktion und ein verringertes Risiko für CMV-Infektion oder Malignome zumindest teilweise aufgewogen (36, 137). Dennoch gibt es bisher fast keine Evidenz zum Einfluss der Immunsuppressiva auf die LQ der Patienten (88). In Publikation 5 wurde die LQ bei LTX-Empfängern mit verschiedenen immunsuppressiven Therapieregimen

vergleichen; hierbei fanden sich bei Patienten mit einer Kombinationstherapie aus mTOR-Inhibitoren und Prednisolon und/oder MMF eine signifikant bessere allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Vitalität im Vergleich zu einer CNI-Monotherapie (109). Auch war eine frühe Umstellung von einer CNI basierten auf eine mTOR-Inhibitor basierte Medikation (<60 Tage nach LTX) mit einer verbesserten LQ assoziiert. Da es keine anderen Studien zu genau diesem Thema gibt, ist ein Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur schwierig. Ein Grund für die guten Ergebnisse in der mTOR-Gruppe könnte die bessere Nierenfunktion in dieser Gruppe sein (38), insbesondere im Falle einer frühen Konversion von CNI zu mTOR-Inhibitoren (141). Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus Publikation 2, wo eine Nierenfunktionsstörung mit einer signifikant schlechteren LQ verbunden war (106). Dieses Phänomen ist ebenfalls kongruent mit den Resultaten aus einer anderen Studie an Nierentransplantat-Empfängern (142). Insgesamt erscheint die LQ stark von den Nebeneffekten der Immunsuppressiva beeinflusst zu sein, dies wird indirekt auch durch zwei Studien an anderen Patientengruppen bestätigt (134, 143). Morales et al. fanden, im Gegensatz zu den Ergebnissen aus der vorliegenden Arbeit, eine niedrigere LQ bei hochintensiven Therapieregimen, also solchen mit mehreren Immunsuppressiva. Dies wird teilweise durch eine verbesserte Medikamentenadhärenz erklärt (88). Außerdem könnte ein breiteres Nebenwirkungsprofil bei Kombinationsschemata eine Rolle spielen (144). Allerdings wird in der Studie von Morales et al. nicht zwischen mTOR-Inhibitor basierten und CNI-basierten Therapiekonzepten unterschieden. Darüber hinaus wurden nicht nur LTX-Empfänger, sondern auch nierentransplantierte Patienten miteingeschlossen. Mögliche Gründe für die guten Ergebnisse in der mTOR-Kombinationstherapie-Gruppe der vorliegenden Arbeit könnte eine bessere immunsuppressive Kompetenz und somit bessere Transplantatfunktion sein (140); zudem kann bei einer Kombination aus mehreren Immunsuppressiva potenziell die Dosis der Einzelmedikamente und somit deren Toxizität reduziert werden (145). Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse aus Publikation 5 ist jedoch hauptsächlich durch das Studiendesign eingeschränkt. Die einmalige, nicht-prospektive Erfassung der LQ sowie die retrospektive Auswertung der Patientenmedikation lassen ein potenzielles Bias nicht ausschließen. Zudem spielt die Ko-Medikation ebenfalls eine wichtige Rolle, da auch andere Medikamente negative Auswirkungen auf die LQ haben können. Dennoch sind die Ergebnisse dieser Arbeit von großer Bedeutung, da eine vergleichbare Untersuchung zu diesem Thema bisher nicht durchgeführt wurde. Da nun Hinweise gefunden werden konnten, dass die Immunsuppression einen Einfluss auf die LQ hat, sollten zukünftige prospektive Studien insbesondere eine Kontrolle verschiedener Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, Komorbidität und Ko-Medikation anstreben.

Die Ergebnisse aus Publikation 1 (146) und 4 (147) und insbesondere der Vergleich von LTX-Empfängern und Patienten auf der LTX-Warteliste legen den Schluss nahe, dass die Verbesserung der Leberfunktion nach der LTX entscheidend zur Verbesserung von LQ und psychischer Gesundheit beitragen. Somit ließe sich schlussfolgern, dass etwa Patienten mit einem HCC in Child A-Leberzirrhose mit ausreichend guter Leberfunktion hinsichtlich ihrer LQ weniger von einer LTX als von einer Leberresektion profitieren würden. In Kapitel 1.1.3. wurde eingangs bereits erwähnt, dass grundsätzlich gerade bei Patienten mit einer (kompensierten) Leberzirrhose eine laparoskopische Resektion einer offenen vorzuziehen ist. In Publikation 6 wurde die LQ nach laparoskopischer sowie offener Leberresektion bei Patienten mit gut- und bösartigen Lebererkrankungen verglichen (110). Erwartungsgemäß war der Anteil an Patienten mit Zirrhose in der laparoskopischen Gruppe signifikant höher als in der Gruppe der offenen Resektion; zudem waren ca. doppelt so viele LLR wie OLR bei Patienten mit einem HCC durchgeführt worden. Trotz der erhöhten Rate von Leberzirrhose in der laparoskopischen Gruppe gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich postoperativer Morbidität oder LQ. Zwar wurde kein statistischer Vergleich mit der Kohorte der LTX-Patienten durchgeführt, insgesamt sind jedoch sowohl die Werte in den physischen als auch den psychischen Dimensionen des SF-36 Fragebogens vergleichbar mit den in den Publikationen 1-3 und Publikation 5 gefundenen Werten (105-107, 109). Zum Zeitpunkt des Erscheinens der Publikation 6 gab es lediglich eine weitere Studie, welche die LQ nach laparoskopischer vs. offener Leberresektion verglich (100). Die Autoren fanden ebenfalls eine niedrigere Morbidität, abgesehen davon war die LQ im ersten postoperativen Jahr besser als bei der offenen Resektion. In der Studie wurden allerdings lediglich Patienten mit benignen Tumoren eingeschlossen, des Weiteren waren hauptsächlich Minorresektionen vertreten, die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit unserer Studie ist deutlich daher eingeschränkt. Im Jahr 2018 gab es zwei weitere Studien, welche dieses Thema untersuchten. Bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen und einem Nachbeobachtungsintervall von 4 Monaten konnte eine signifikant verbesserte LQ und geringere Morbidität in der laparoskopischen Gruppe gefunden werden. Allerdings basieren diese Ergebnisse auf dem SF-6D-Fragebogen, einer wenig differenzierten Kurzversion des SF-36. Zudem fehlen Daten zu Patienten mit Leberzirrhose (98). In der zweiten Studie wurden zwar laparoskopische Leberresektionen eingeschlossen, allerdings war die Patientenzahl für eine statistische Analyse zu klein (99). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit gutartigen Lebertumoren eine bessere allgemeine und körperliche LQ hatten als Patienten mit malignen Tumoren, dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden. In Publikation 6 wurden zudem weitere Faktoren identifiziert, die die LQ potenziell beeinflussen können. Positiv auf die LQ wirkten sich eine kurze Zeit (<6 Monate) zwischen Beantwortung der Fragebögen und der Operation (emotionale Rollenfunktion), Alter >65 Jahre

(soziale Funktion) sowie weibliches Geschlecht (körperliche Funktion) aus (110). Allgemeine alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der LQ sind in der Literatur bereits beschrieben (148), hinsichtlich der Zeit zwischen LQ-Messung und Operation fanden Bruns et al. gegenteilige Ergebnisse für die offene Leberresektion (96). Ein Schwachpunkt der hier vorgestellten Studie ist die Inhomogenität des Patientenkollektivs hinsichtlich Tumorentität und Resektionsverfahren resultierend in relativ kleinen Subgruppen. Diese Tatsache erhöht die Beeinflussung der Ergebnisse durch etwaige Störgrößen. Aus den Daten lässt sich schlussfolgern, dass insbesondere bei Patienten mit einem HCC, welche aufgrund von Kontraindikationen (z. B. nicht erfüllten Mailand-Kriterien) nicht für eine LTX in Frage kommen, eine Leberresektion eine adäquate Therapiealternative ist, die mit einer guten Lebensqualität verbunden ist. Die nötige Expertise und generelle technische Machbarkeit vorausgesetzt, sollten diese Resektionen in laparoskopischer Technik durchgeführt werden.

4. Zusammenfassung

Obwohl die LTX für viele Patienten mit terminaler Lebererkrankung oder einem HCC eine lebensrettende Maßnahme darstellt, ist die Prozedur ein einschneidendes Ereignis und mit teilweise drastischen Veränderungen und Einschränkungen im Alltag verbunden. Viele Patienten sehen sich mit Depressionen und Angststörungen, chronischer Müdigkeit und einer reduzierten LQ konfrontiert. In Anbetracht der Knappheit von Spenderorganen ist es von größter Wichtigkeit, Faktoren zu identifizieren, welche die Aspekte LQ, psychische Gesundheit und Fatigue beeinflussen, um erstens Wege zu finden, die LQ positiv zu beeinflussen und zweitens, um die kritische Patientenauswahl vor einer LTX-Listung zu verbessern. Letzteres ist insbesondere relevant für die Frage, welche Patienten mit einem HCC hinsichtlich der LQ eher von einer Resektion als von einer Transplantation profitieren. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der MELD-Score, welcher als wichtiges Kriterium sowohl für die LTX-Listung als auch für die Dringlichkeit der Transplantation dient, kein geeignetes Instrument ist, um die LQ und psychische Gesundheit nach LTX vorherzusagen. Obwohl Patienten mit niedrigen MELD-Scores insgesamt nur in wenigen Fällen für eine LTX-Listung in Frage kommen, kann eine LTX auch in diesen Fällen zu einer Verbesserung von LQ und affektivem Status führen. Dies gilt es auch vor dem Hintergrund zu bedenken, dass Patienten mit einem Transplantatversagen für eine Re-LTX gelistet und hierbei aktuell priorisiert werden. Die hier präsentierten Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die LQ und die psychische Gesundheit nach Re-LTX deutlich reduziert sind. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit der genauen Evaluation der Kandidaten sowie der kritischen Indikationsstellung für eine Re-LTX. Ein höheres Lebensalter gilt nach wie vor als relative Kontraindikation zur LTX. In den letzten Jahren ist allerdings zu beobachten, dass hinsichtlich der LTX-Listung zunehmend zwischen einem tatsächlichen Alter und einem biologischen Alter unterschieden wird und mehr Patienten zwischen 65 und 70 Jahren gelistet werden. Gemäß den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist dies hinsichtlich der Lebenszufriedenheit, Fatigue und psychischer Gesundheit ein adäquates Vorgehen. Ältere Patienten weisen teilweise sogar bessere Werte auf als jüngere Patienten. Die psychische Gesundheit lebertransplantierten Patienten in Relation zur Normalbevölkerung und zu Patienten auf der Warteliste ist ein weiterer wichtiger Bestandteil dieser Arbeit. Dabei konnte gefunden werden, dass die LTX insgesamt zu einer deutlichen Reduktion von Angstzuständen und Depressionen und zu einer optimistischeren Lebenseinstellung führt. Die psychische Gesundheit von LTX-Empfängern ist hierbei vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung. Ein zentraler Bestandteil der LTX-Nachsorge ist die Immunsuppression. Ein mTOR-Inhibitor basiertes Kombinationsschema scheint mit einer verbesserten Lebensqualität assoziiert sein, was wahrscheinlich durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, insbesondere einer

verbesserten Nierenfunktion im Vergleich zur CNI-Therapie, begründet liegt. Die frühzeitige Umstellung von CNI-auf mTOR-basierte Schemata ist hierbei essenziell. Alternativ zur LTX können bei Patienten mit einem HCC im Falle von Kontraindikationen oder auf besonderen Wunsch des Patienten Leberresektionen durchgeführt werden. Diese sollten nach Möglichkeit laparoskopisch durchgeführt werden, da so bei bestehender Komorbidität eine gute postoperative Lebensqualität erreicht werden kann.

Die in den präsentierten Arbeiten gewonnenen Erkenntnisse können in Zukunft zum einen einen wichtigen Beitrag zu einer verbesserten Indikationsstellung zur LTX leisten. Zum anderen können sie helfen, alltägliche Probleme der LTX-Empfänger besser zu verstehen und zu bewältigen.

5. Liste der in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen

1. **Benzing C**, Krezdorn N, Förster J, Hinz A, Krenzien F, Atanasov G, Schmelzle M, Hau HM, Bartels M. Health-related quality of life and affective status in liver transplant recipients and patients on the waiting list with low MELD scores. *HPB (Oxford)*. 2016 May;18(5):449-55. doi: 10.1016/j.hpb.2016.01.546.
2. Broschewitz J, Wiltberger G, Krezdorn N, Krenzien F, Förster J, Atanasov G, Hau HM, Schmelzle M, Hinz A, Bartels M, **Benzing C**. Primary liver transplantation and liver retransplantation: comparison of health-related quality of life and mental status - a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Jul 21;15(1):147. doi: 10.1186/s12955-017-0723-8.
3. Krenzien F, Krezdorn N, Morgül MH, Wiltberger G, Atanasov G, Hau HM, Hinz A, Schmelzle M, Bartels M, **Benzing C**. The elderly liver transplant recipients: anxiety, depression, fatigue and life satisfaction. *Z Gastroenterol*. 2017 Jun;55(6):557-563. doi: 10.1055/s-0043-102580. Epub 2017 Mar 14.
4. **Benzing C***, Krezdorn N*, Förster J, Hinz A, Atanasov G, Wiltberger G, Morgül MH, Lange UG, Schmelzle M, Hau HM, Bartels M. Impact of different immunosuppressive regimens on the health-related quality of life following orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2015 Dec; 29(12):1081-9. doi: 10.1111/ctr.12631.
5. **Benzing C**, Krezdorn N, Hinz A, Glaesmer H, Brähler E, Förster J, Wiltberger G, Krenzien F, Schmelzle M, Bartels M. Mental Status in Patients Before and After Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 2015 Nov 17;20:683-93. doi: 10.12659/AOT.894916.
6. **Benzing C**, Krenzien F, Gohlke D, Andreou A, Haber P, Wabitsch S, Biebl M, Zorron R, Atanasov G, Strücker B, Raschzok N, Bahra M, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M. Health-related quality of life after laparoscopic liver resection. *J Minim Access Surg*. 2017 Sep 20. doi: 10.4103/jmas.JMAS_137_17. [Epub ahead of print]

*geteilte Erstautorenschaft

6. Literaturangaben

1. European Liver Transplant Registry - ELTR 2014 [[http://www.eltr.org/spip.php?article157.](http://www.eltr.org/spip.php?article157)] (Abgerufen am: 11.02.2018)
2. Meirelles Junior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matiolo CE, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein*. 2015;13(1):149-52.
3. Pascher A, Sauer IM, Walter M, Lopez-Haeninnen E, Theruvath T, Spinelli A, et al. Donor evaluation, donor risks, donor outcome, and donor quality of life in adult-to-adult living donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002;8(9):829-37.
4. Twaij A, Pucher PH, Sodergren MH, Gall T, Darzi A, Jiao LR. Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8274-81.
5. Cannon RM, Saggi B, Buell JF. Evaluation of a laparoscopic liver resection in the setting of cirrhosis. *HPB (Oxford)*. 2014;16(2):164-9.
6. Ryckman FC, Bucuvalas JC, Nathan J, Alonso M, Tiao G, Balistreri WF. Outcomes following liver transplantation. *Seminars in pediatric surgery*. 2008;17(2):123-30.
7. Zhang Y, Chen XM, Sun DL. Short-term Outcomes of Laparoscopic Versus Open Right Hemihepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2016;26(6):e157-e60.
8. Chen P, Wang W, Yan L. The morbidity and survival of 196 consecutive cases undergoing liver transplantation in a single center in Mainland China: ten-year experience. *Ann Transplant*. 2014;19:13-22.
9. Xu DW, Long XD, Xia Q. A review of life quality in living donors after liver transplantation. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(1):20-6.
10. Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver Int*. 2014;34(9):1298-313.
11. Mabrouk M, Esmat G, Yosry A, El-Serafy M, Doss W, Zayed N, et al. Health-related quality of life in Egyptian patients after liver transplantation. *Ann Hepatol*. 2012;11(6):882-90.
12. Corruble E, Barry C, Varescon I, Durrbach A, Samuel D, Lang P, et al. Report of depressive symptoms on waiting list and mortality after liver and kidney transplantation: a prospective cohort study. *BMC Psychiatry*. 2011;11:182.

13. DiMartini A, Dew MA, Chaiffetz D, Fitzgerald MG, Devera ME, Fontes P. Early trajectories of depressive symptoms after liver transplantation for alcoholic liver disease predicts long-term survival. *Am J Transplant*. 2011;11(6):1287-95.
14. Kalaitzakis E, Josefsson A, Castedal M, Henfridsson P, Bengtsson M, Hugosson I, et al. Factors related to fatigue in patients with cirrhosis before and after liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):174-81, 81.e1.
15. van den Berg-Emons R, van Ginneken B, Wijffels M, Tilanus H, Metselaar H, Stam H, et al. Fatigue is a major problem after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(6):928-33.
16. van Ginneken BT, van den Berg-Emons RJ, van der Windt A, Tilanus HW, Metselaar HJ, Stam HJ, et al. Persistent fatigue in liver transplant recipients: a two-year follow-up study. *Clin Transplant*. 2010;24(1):E10-6.
17. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klemphauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012;57(3):675-88.
18. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and contraindications for liver transplantation. *Int J Hepatol*. 2011;2011:121862.
19. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdfOrdner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx2015121011.pdf] (Abgerufen am: 21.03.2018)
20. Singal AK, Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):50-60.
21. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
22. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
23. Lauerer M, Kaiser K, Nagel E. Organ Transplantation in the Face of Donor Shortage - Ethical Implications with a Focus on Liver Allocation. *Visceral medicine*. 2016;32(4):278-85.
24. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(2):307-13.

25. Cuomo O, Perrella A, Arenga G. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score system to evaluate patients with viral hepatitis on the waiting list: better than the Child-Turcotte-Pugh (CTP) system? *Transplant Proc.* 2008;40(6):1906-9.
26. Freeman RB. Model for end-stage liver disease (MELD) for liver allocation: a 5-year score card. *Hepatology.* 2008;47(3):1052-7.
27. Huo TI, Wu JC, Lee SD. MELD in liver transplantation: the da Vinci code for the Holy Grail? *J Hepatol.* 2005;42(4):477-8; author reply 8-9.
28. Massie AB, Caffo B, Gentry SE, Hall EC, Axelrod DA, Lentine KL, et al. MELD Exceptions and Rates of Waiting List Outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2362-71.
29. Jochmans I, van Rosmalen M, Pirenne J, Samuel U. Adult Liver Allocation in Eurotransplant. *Transplantation.* 2017;101(7):1542-50.
30. Lladó L, Figueras J. Techniques of orthotopic liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2004;6(2):69-75.
31. Hall TH, Dhir A. Anesthesia for liver transplantation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;17(3):180-94.
32. Ben Ali R, Klouz A, Elkadri N, Kourda N, Gaies E, Ben Saïd D, et al. Effect of liver hypothermic preservation: exploration and protection. *Eur Surg Res.* 2009;43(4):348-53.
33. Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009;15(34):4225-33.
34. Freise CE, Gillespie BW, Koffron AJ, Lok AS, Pruett TL, Emond JC, et al. Recipient morbidity after living and deceased donor liver transplantation: findings from the A2ALL Retrospective Cohort Study. *Am J Transplant.* 2008;8(12):2569-79.
35. Ling Q, Dai H, Zhuang R, Shen T, Wang W, Xu X, et al. Predicting short-term survival after liver transplantation on eight score systems: a national report from China Liver Transplant Registry. *Sci Rep.* 2017;7:42253.
36. Gotthardt DN, Bruns H, Weiss KH, Schemmer P. Current strategies for immunosuppression following liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2014.
37. Åberg F, Isoniemi H, Höckerstedt K. Long-term results of liver transplantation. *Scand J Surg.* 2011;100(1):14-21.
38. Farkas SA, Schnitzbauer AA, Kirchner G, Obed A, Banas B, Schlitt HJ. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation. *Transpl Int.* 2009;22(1):49-60.
39. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7(4):358-66.

40. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, Kim-Schluger L, Altaca G, Guarrera JV, et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation*. 2000;69(5):781-9.
41. Schoening WN, Buescher N, Rademacher S, Andreou A, Kuehn S, Neuhaus R, et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant*. 2013;13(9):2384-94.
42. Kamei H, Al-Basheer M, Shum J, Bloch M, Wall W, Quan D. Comparison of short- and long-term outcomes after early versus late liver retransplantation: a single-center experience. *The Journal of surgical research*. 2013;185(2):877-82.
43. Ryu CH, Lee SK. Biliary strictures after liver transplantation. *Gut Liver*. 2011;5(2):133-42.
44. Czerwonko ME, Huespe P, Elizondo CM, Pekolj J, Gadano A, Barcán L, et al. Risk factors and outcomes of pyogenic liver abscess in adult liver recipients: a matched case-control study. *HPB (Oxford)*. 2018.
45. Eurotransplant. European Liver Transplant Registry – ELTR. 2015 [<http://www.eltr.org/Evolution-of-LTs-in-Europe.html>.] (Abgerufen am 18.03.2018)
46. Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, Morrissey M, Farmer DG, Farmer DA, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg*. 1997;226(4):408-18; discussion 18-20.
47. Enestvedt CK, Malik S, Reese PP, Maskin A, Yoo PS, Fayek SA, et al. Biliary complications adversely affect patient and graft survival after liver retransplantation. *Liver Transpl*. 2013;19(9):965-72.
48. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 1996;334(11):693-9.
49. Lee KK, Kim DG, Moon IS, Lee MD, Park JH. Liver transplantation versus liver resection for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2010;101(1):47-53.
50. Zheng Z, Liang W, Milgrom DP, Schroder PM, Kong NS, Yang C, et al. Liver transplantation versus liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Transplantation*. 2014;97(2):227-34.
51. Zaydfudim VM, Vachharajani N, Klintmalm GB, Jarnagin WR, Hemming AW, Majella Doyle MB, et al. Liver Resection and Transplantation for Patients with Hepatocellular Carcinoma Beyond Milan Criteria. *Annals of surgery*. 2016;264(4):650-8.
52. Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Freeman RB, Cheng SJ, Pratt DS, et al. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl*. 2004;10(12):1468-75.

53. Nemes B, Gámán G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, et al. Extended-criteria donors in liver transplantation Part II: reviewing the impact of extended-criteria donors on the complications and outcomes of liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(7):841-59.
54. Lei JW, Ji XY, Hong JF, Li WB, Chen Y, Pan Y, et al. Prediction of posthepatectomy liver failure using transient elastography in patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):171.
55. Hackl C, Schlitt HJ, Renner P, Lang SA. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(9):2725-35.
56. Benzing C, Krenzien F, Atanasov G, Seehofer D, Sucher R, Zorron R, et al. Single incision laparoscopic liver resection (SILL) - a systematic review. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*. 2015;4:Doc17.
57. Hu BS, Chen K, Tan HM, Ding XM, Tan JW. Comparison of laparoscopic vs open liver lobectomy (segmentectomy) for hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2011;17(42):4725-8.
58. Chen HY, Juan CC, Ker CG. Laparoscopic liver surgery for patients with hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(3):800-6.
59. Amato B, Aprea G, De Rosa D, Milone M, di Domenico L, Amato M, et al. Laparoscopic hepatectomy for HCC in elderly patients: risks and feasibility. *Aging Clin Exp Res*. 2016.
60. Guro H, Cho JY, Han HS, Yoon YS, Choi Y, Periyasamy M. Current status of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(2):212-8.
61. Takahara T, Wakabayashi G, Konno H, Gotoh M, Yamaue H, Yanaga K, et al. Comparison of laparoscopic major hepatectomy with propensity score matched open cases from the National Clinical Database in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016;23(11):721-34.
62. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016;34(7):645-9.
63. Ware JE. SF-36® Health Survey Update [<http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>] (Abgerufen am 13.01.2018)
64. Heinrich G, Herschbach P. Questions on Life Satisfaction (FLZ M) – A short questionnaire for assessing subjective quality of life. *Eur J Psychol Assess*. 2000;16:150 - 9.
65. Visser MR, Smets EM. Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Support Care Cancer*. 1998;6(2):101-8.
66. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.

67. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Löwe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics*. 2009;50(6):613-21.
68. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire*. *JAMA*. 1999;282(18):1737-44.
69. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315-25.
70. Friedman JH, Abrantes A, Sweet LH. Fatigue in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(13):1999-2007.
71. Lin JM, Brimmer DJ, Maloney EM, Nyarko E, Belue R, Reeves WC. Further validation of the Multidimensional Fatigue Inventory in a US adult population sample. *Popul Health Metr*. 2009;7:18.
72. Duffy JP, Kao K, Ko CY, Farmer DG, McDiarmid SV, Hong JC, et al. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors. *Annals of surgery*. 2010;252(4):652-61.
73. Zahn A, Seubert L, Jünger J, Schellberg D, Weiss KH, Schemmer P, et al. Factors influencing long-term quality of life and depression in German liver transplant recipients: a single-centre cross-sectional study. *Ann Transplant*. 2013;18:327-35.
74. Estraviz B, Quintana JM, Valdivieso A, Bilbao A, Padierna A, de Urbina JO, et al. Factors influencing change in health-related quality of life after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2007;21(4):481-99.
75. Sampaio MS, Martin P, Bunnapradist S. Renal dysfunction in end-stage liver disease and post-liver transplant. *Clin Liver Dis*. 2014;18(3):543-60.
76. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
77. Abraldes JG, Tandon P. Soft and hard endpoints in acute variceal bleeding. *Hepatology*. 2015;61(3):762-5.
78. Terg R, Casciato P, Garbe C, Cartier M, Stieben T, Mendizabal M, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A multicenter prospective study. *J Hepatol*. 2015;62(5):1056-60.
79. Saab S. Evaluation of the impact of rehospitalization in the management of hepatic encephalopathy. *Int J Gen Med*. 2015;8:165-73.
80. Stewart KE, Hart RP, Gibson DP, Fisher RA. Illness apprehension, depression, anxiety, and quality of life in liver transplant candidates: implications for psychosocial interventions. *Psychosomatics*. 2014;55(6):650-8.
81. Sullivan KM, Radosevich DM, Lake JR. Health-related quality of life: two decades after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20(6):649-54.

82. Annema C, Roodbol PF, Stewart RE, Porte RJ, Ranchor AV. Prevalence of psychological problems and associated transplant-related variables at different time periods after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2015;21(4):524-38.
83. Jara M, Bednarsch J, Malinowski M, Lüttgert K, Orr J, Puhl G, et al. Predictors of quality of life in patients evaluated for liver transplantation. *Clin Transplant*. 2014;28(12):1331-8.
84. Derck JE, Thelen AE, Cron DC, Friedman JF, Gerebics AD, Englesbe MJ, et al. Quality of life in liver transplant candidates: frailty is a better indicator than severity of liver disease. *Transplantation*. 2015;99(2):340-4.
85. Togashi J, Sugawara Y, Akamatsu N, Tamura S, Yamashiki N, Kaneko J, et al. Quality of life after adult living donor liver transplantation: A longitudinal prospective follow-up study. *Hepatol Res*. 2013;43(10):1052-63.
86. Corbett C, Armstrong MJ, Parker R, Webb K, Neuberger JM. Mental health disorders and solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96(7):593-600.
87. Perrakis A, Schwarz K, Yedibela S, Croner RS, Hohenberger W, Müller V. Impact of the conversion of the immunosuppressive regimen from prograf to advagraf or to sirolimus in long-term stable liver transplant recipients: indications, safety, and outcome. *Transplant Proc*. 2011;43(10):3702-7.
88. Morales JM, Varo E, Lázaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. *Clin Transplant*. 2012;26(2):369-76.
89. Slattery E, Hegarty JE, McCormick PA. It's a man's world: does orthotopic liver transplantation in the elderly male confer an additional risk on survival? *Can J Gastroenterol*. 2012;26(10):697-700.
90. Werkgartner G, Wagner D, Manhal S, Fahrleitner-Pammer A, Mischinger HJ, Wagner M, et al. Long-term quality of life of liver transplant recipients beyond 60 years of age. *Age (Dordr)*. 2013;35(6):2485-92.
91. Dopazo C, Bilbao I, Castells LL, Sapisochin G, Moreiras C, Campos-Varela I, et al. Analysis of adult 20-year survivors after liver transplantation. *Hepatology International*. 2015;9(3):461-70.
92. Desai R, Jamieson NV, Gimson AE, Watson CJ, Gibbs P, Bradley JA, et al. Quality of life up to 30 years following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14(10):1473-9.
93. Lee JJ, Conneely JB, Smoot RL, Gallinger S, Greig PD, Moulton CA, et al. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma at a North-American Centre: a 2-to-1 matched pair analysis. *HPB (Oxford)*. 2015;17(4):304-10.

94. Seehofer D, Sucher R, Schmelzle M, Ollinger R, Lederer A, Denecke T, et al. Evolution of laparoscopic liver surgery as standard procedure for HCC in cirrhosis? *Z Gastroenterol.* 2017;55(5):453-60.
95. Kamphues C, Engel S, Denecke T, Bova R, Hippler-Benscheidt M, Puhl G, et al. Safety of liver resection and effect on quality of life in patients with benign hepatic disease: Single center experience. *BMC Surgery.* 2011;11:16-.
96. Bruns H, Krätschmer K, Hinz U, Brechtel A, Keller M, Büchler MW, et al. Quality of life after curative liver resection: A single center analysis. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2010;16(19):2388-95.
97. Dasgupta D, Smith AB, Hamilton-Burke W, Prasad KR, Toogood GJ, Velikova G, et al. Quality of life after liver resection for hepatobiliary malignancies. *Br J Surg.* 2008;95(7):845-54.
98. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjornelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2018;267(2):199-207.
99. Studer P, Horn T, Haynes A, Candinas D, Banz VM. Quality of life after hepatic resection. *Br J Surg.* 2018;105(3):237-43.
100. Giuliani A, Migliaccio C, Ceriello A, Aragiusto G, La Manna G, Calise F. Laparoscopic vs. open surgery for treating benign liver lesions: assessing quality of life in the first year after surgery. *Updates in surgery.* 2014;66(2):127-33.
101. Harryman OA, Davenport K, Keoghane S, Keeley FX, Timoney AG. A comparative study of quality of life issues relating to open versus laparoscopic nephrectomy: a prospective pragmatic study. *J Urol.* 2009;181(3):998-1003; discussion
102. Myers E, Browne KM, Kavanagh DO, Hurley M. Laparoscopic (TEP) versus Lichtenstein inguinal hernia repair: a comparison of quality-of-life outcomes. *World J Surg.* 2010;34(12):3059-64.
103. Clarke T, Katkhouda N, Mason RJ, Cheng BC, Olasky J, Sohn HJ, et al. Laparoscopic versus open appendectomy for the obese patient: a subset analysis from a prospective, randomized, double-blind study. *Surg Endosc.* 2011;25(4):1276-80.
104. Srsen D, Druzijanić N, Pogorelić Z, Perko Z, Juricić J, Kraljević D, et al. Quality of life analysis after open and laparoscopic inguinal hernia repair--retrospective study. *Hepatogastroenterology.* 2008;55(88):2112-5.
105. Benzing C, Krezdorn N, Forster J, Hinz A, Krenzien F, Atanasov G, et al. Health-related quality of life and affective status in liver transplant recipients and patients on the waiting list with low MELD scores. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* 2016;18(5):449-55.

106. Broschewitz J, Wiltberger G, Krezdorn N, Krenzien F, Forster J, Atanasov G, et al. Primary liver transplantation and liver retransplantation: comparison of health-related quality of life and mental status - a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):147.
107. Krenzien F, Krezdorn N, Morgul MH, Wiltberger G, Atanasov G, Hau HM, et al. The elderly liver transplant recipients: anxiety, depression, fatigue and life satisfaction. *Z Gastroenterol*. 2017 Jun;55(6):557-563.
108. Benzing C, Krezdorn N, Hinz A, Glaesmer H, Braehler E, Forster J, et al. Mental Status in Patients Before and After Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 2015;20:683-93.
109. Benzing C, Krezdorn N, Forster J, Hinz A, Atanasov G, Wiltberger G, et al. Impact of different immunosuppressive regimens on the health-related quality of life following orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2015;29(12):1081-9.
110. Benzing C, Krenzien F, Gohlke D, Andreou A, Haber P, Wabitsch S, et al. Health-related quality of life after laparoscopic liver resection. *J Minim Access Surg*. 2017 Sep 20. [Epub ahead of print]
111. Eurotransplant. ET Yearly Statistics Overview - 2017 [<http://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=268803-6088&format=pdf&download=1>] (Abgerufen am 02.05.2018)
112. Thiele M, Askgaard G, Timm HB, Hamberg O, Gluud LL. Predictors of health-related quality of life in outpatients with cirrhosis: results from a prospective cohort. *Hepat Res Treat*. 2013;2013:479639.
113. Saab S, Ibrahim AB, Shpaner A, Younossi ZM, Lee C, Durazo F, et al. MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2005;11(2):218-23.
114. Castaldo ET, Feurer ID, Russell RT, Pinson CW. Correlation of health-related quality of life after liver transplant with the Model for End-Stage Liver Disease score. *Arch Surg*. 2009;144(2):167-72.
115. Rodrigue JR, Nelson DR, Reed AI, Hanto DW, Curry MP. Is Model for End-Stage Liver Disease score associated with quality of life after liver transplantation? *Prog Transplant*. 2011;21(3):207-14.
116. Santos GR, Boin IF, Pereira MI, Bonato TC, Silva RC, Stucchi RS, et al. Anxiety levels observed in candidates for liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(2):513-6.
117. Marudanayagam R, Shanmugam V, Sandhu B, Gunson BK, Mirza DF, Mayer D, et al. Liver retransplantation in adults: a single-centre, 25-year experience. *HPB (Oxford)*. 2010;12(3):217-24.
118. Maggi U, Andorno E, Rossi G, De Carlis L, Cillo U, Bresadola F, et al. Liver retransplantation in adults: the largest multicenter Italian study. *PLoS One*. 2012;7(10):e46643.

119. Braun F, Teren K, Wilms P, Günther R, Allmann J, Broering DC, et al. Quality of life after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2564-6.
120. Montenovo MI, Hansen RN, Dick AA. Outcomes of adult liver re-transplant patients in the model for end-stage liver disease era: is it time to reconsider its indications? *Clin Transplant.* 2014;28(10):1099-104.
121. Berumen J, Hemming A. Liver Retransplantation: How Much Is Too Much? *Clin Liver Dis.* 2017;21(2):435-47.
122. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg.* 2013;258(3):409-21.
123. Samuel U. Annual Report 2014 - Eurotransplant 2014 [<https://www.eurotransplant.org>] (Abgerufen am 14.03.2018)
124. Carbone M, Bufton S, Monaco A, Griffiths L, Jones DE, Neuberger JM. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol.* 2013;59(3):490-4.
125. Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Liver transplantation and health-related quality of life: scoring differences between men and women. *Liver Transpl.* 2004;10(1):88-96.
126. Pelgur H, Atak N, Kose K. Anxiety and depression levels of patients undergoing liver transplantation and their need for training. *Transplant Proc.* 2009;41(5):1743-8.
127. Aberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2009;15(1):64-72.
128. Rongey C, Bambha K, Vanness D, Pedersen RA, Malinchoc M, Therneau TM, et al. Employment and health insurance in long-term liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005;5(8):1901-8.
129. Walker A, Martimo K. Researching quality of life in old age. *Quality in Ageing and Older Adults.* 2000;1(1):8-14.
130. Netuveli G, Wiggins RD, Hildon Z, Montgomery SM, Blane D. Quality of life at older ages: evidence from the English longitudinal study of aging (wave 1). *Journal of Epidemiology and Community Health.* 2006;60(4):357-63.
131. Baranyi A, Krauseneck T, Rothenhäusler HB. Overall mental distress and health-related quality of life after solid-organ transplantation: results from a retrospective follow-up study. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:15.
132. Nickel R, Wunsch A, Egle UT, Lohse AW, Otto G. The relevance of anxiety, depression, and coping in patients after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002;8(1):63-71.

133. Hames A, Matcham F, Joshi D, Heneghan MA, Dhawan A, Heaton N, et al. Liver transplantation and adolescence: The role of mental health. *Liver Transpl.* 2016;22(11):1544-53.
134. Fernández-Jiménez E, Pérez-San-Gregorio MA, Martín-Rodríguez A, Domínguez-Cabello E, Navarro-Mascarell G, Bernardos-Rodríguez A. Comparison of quality of life between two clinical conditions with immunosuppressive therapy: liver transplantation and multiple sclerosis. *Transplant Proc.* 2012;44(9):2609-11.
135. Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M, De Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: A review. *World Journal of Gastroenterology.* 2016;22(26):5936-49.
136. Lim KB, Schiano TD. Long-term outcome after liver transplantation. *Mt Sinai J Med.* 2012;79(2):169-89.
137. Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, Linares L, Antón A, Ángeles Marcos M, et al. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(6):598-607.
138. Iadevaia M, Giusto M, Giannelli V, Lai Q, Rossi M, Berloco P, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk after liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2012;44(7):2005-6.
139. Meadows HB, Taber DJ, Pilch NA, Tischer SM, Baliga PK, Chavin KD. The impact of early corticosteroid withdrawal on graft survival in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2012;44(5):1323-8.
140. Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Lake JR. Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transpl.* 2005;11(7):750-9.
141. Schleicher C, Palmes D, Utech M, Bonrath E, Senninger N, Schmidt H, et al. Timing of conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors is crucial in liver transplant recipients with impaired renal function at transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(7):2572-5.
142. Cruz MC, Andrade C, Urrutia M, Draibe S, Nogueira-Martins LA, Sesso ReC. Quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(6):991-5.
143. Fernández-Jiménez E, Pérez-San-Gregorio MA, Martín-Rodríguez A, Pérez-Bernal J, Izquierdo G. Evolution of quality of life in renal transplant recipients and patients with multiple sclerosis: a follow-up study. *Transplant Proc.* 2013;45(10):3616-9.
144. Lan X, Liu MG, Chen HX, Liu HM, Zeng W, Wei D, et al. Efficacy of immunosuppression monotherapy after liver transplantation: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(34):12330-40.

145. Wang P, Que W, Li H, Yan L, Fu Z, Ye Q, et al. Efficacy and safety of a reduced calcineurin inhibitor dose combined with mycophenolate mofetil in liver transplant patients with chronic renal dysfunction. *Oncotarget*. 2017;8(34):57505-15.
146. Benzing C, Krezdorn N, Förster J, Hinz A, Krenzien F, Atanasov G, et al. Health-related quality of life and affective status in liver transplant recipients and patients on the waiting list with low MELD scores. *HPB (Oxford)*. 2016;18(5):449-55.
147. Benzing C, Krezdorn N, Hinz A, Glaesmer H, Brähler E, Förster J, et al. Mental Status in Patients Before and After Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 2015;20:683-93.
148. Michel G, Bisegger C, Fuhr DC, Abel T. Age and gender differences in health-related quality of life of children and adolescents in Europe: a multilevel analysis. *Qual Life Res*. 2009;18(9):1147-57.

7. Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Johann Pratschke, Direktor der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte und Campus Virchow-Klinikum für seine uneingeschränkte Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit sowie für meine klinische und wissenschaftliche Aus- und Weiterbildung.

Besonders möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Nicco Krezdorn für dessen Mithilfe und Vorarbeit bedanken, ohne den das Forschungsprojekt in dieser Form nicht zustande gekommen wäre.

Ein herzlicher Dank gilt ebenfalls den ehemaligen Klinikdirektoren der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Leipzig Prof. Dr. Sven Jonas, Prof. Dr. Uwe Eichfeld und Prof. Dr. Michael Bartels für den ersten Abschnitt meiner klinischen Ausbildung. Insbesondere Prof. Dr. Michael Bartels begleitete darüber hinaus einen Großteil der Lebensqualitäts-Forschungsprojekte in Leipzig aktiv mit, seine kritische und konstruktive Art trug maßgeblich zum wissenschaftlichen Erfolg der Arbeit bei.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei meinen Kollegen und Co-Autoren Priv.-Doz. Dr. Moritz Schmelzle, Dr. Georgi Atanasov, Dr. Georg Wiltberger, Dr. Hans-Michael Hau, Dr. Mehmet Haluk Morgül und Dr. Johannes Broschewitz für ihre Mithilfe und konstruktive Kritik beim Verfassen und der Revision der in dieser Arbeit zitierten Publikationen.

Herrn Prof. Dr. Andreas Hinz aus der Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie des Universitätsklinikums Leipzig danke ich zu tiefst für dessen unschätzbare Mithilfe bei der Konzeption und Revision des Forschungsvorhabens sowie für die zahlreichen konstruktiven Verbesserungsvorschläge und Revisionen.

Herrn Dr. Felix Krenzien danke ich dafür, dass er mir während der Fertigstellung dieser Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite stand und darüber hinaus an der Verfassung der in dieser Schrift zitierten Arbeiten beteiligt war. Frau Dr. Linda Feldbrügge und meiner Familie danke ich herzlich für das kritische Korrekturlesen dieser Arbeit.

8. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Dr. med. Christian Benzing