

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Katharina Faust

Psychoonkologische Belastung, Risikofaktoren und
Betreuungsbedarf von Patienten mit niedriggradigen
Hirntumoren

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Alessandra Pfab geb. Ley

Mai 2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Marion Rapp

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Valentina Niccolai

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Psychooncological distress in low-grade glioma patients-a monocentric study. Ley A, Kamp M, von Sass C, Hänggi D, Sabel M, Rapp M. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022 Mar;164(3):713-722. doi: 10.1007/s00701-021-04863-7. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34159449; PMCID: PMC8913453.

Zusammenfassung

Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren (LGG) leben mit dem ständigen Wissen der Unheilbarkeit ihrer Erkrankung und der Gewissheit einer Malignisierung im Verlauf. Da LGG vor allem junge Patienten betrifft, welche mitten im Berufs- und Familienleben stehen, stellt die Diagnose durch plötzliche Einschränkungen im Alltag ein einschneidendes Ereignis dar. Es ist bekannt, dass dies zu Distress und Depression führen kann und damit mit einer verminderten Lebensqualität (HRQoL) und einer kürzeren Überlebenszeit einhergeht. Nichtsdestotrotz fehlen standardisierte Screeningverfahren zur Erfassung von Distress und krankheitsspezifische Risikofaktoren für psychische Belastung sind weitestgehend unerforscht.

Diese Studie wurde durchgeführt, um Auftreten und Risikofaktoren für Distress bei LGG zu analysieren sowie vorhandene Screeningverfahren miteinander zu vergleichen mit dem Ziel, ein geeignetes Verfahren zur Detektion von Belastung und psychoonkologischem Betreuungsbedarf in dieser Patientengruppe zu finden. Hierzu wurden Patienten mit gesichertem LGG sowie dem bildmorphologischen Verdacht auf ein LGG mittels drei Selbsteinschätzungsfragebögen (Hospital Anxiety and Depression Scale, Distress Thermometer, EORTC -QLQ-C30/BN20) sowie einem Fremdeinschätzungsbogen (Psychoonkologische Basisdokumentation) untersucht und die Ergebnisse mit soziodemografischen Faktoren korreliert. 149 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und in unterschiedliche Subgruppen bezüglich des Screeningzeitpunktes und der Diagnose eingeteilt. Erhöhte Belastung konnte bei 22.1% der Patienten nachgewiesen werden. Signifikant mit Belastung assoziierte Faktoren waren präexistente psychiatrische Vorerkrankungen und Vorbehandlungen. Bei Patienten ohne gesicherte histopathologische Diagnose konnte eine höhere Lebensqualität sowie globaler Gesundheitsstand und eine höhere Zukunftsunsicherheit beobachtet werden. Die Subgruppenanalyse des EORTC-QLQ-C30/BN20 zeigen eine signifikante Korrelation mit erhöhten Distress und scheinen damit zur Abbildung und Screening dessen geeignet. Weitere, hier nicht einbezogene Elemente sollten jedoch im Verlauf weiter auf ihre Eignung untersucht werden.

Die Studienergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit eines regelmäßigen Screenings auf Distress und die Unverzichtbarkeit des Angebots einer psychoonkologischen Unterstützung für Patienten mit LGG unter besonderer Beachtung der Patienten mit vorhandenen Risikofaktoren.

Summary

Patients diagnosed with a low- grade glioma (LGG) must live with the constant knowledge of the incurability of their disease and upcoming malignant tumor transformation. As LGG appear mostly in younger patients who are in the middle of their family and working life, the diagnosis represents a sudden restriction which may lead to increased anxiety and reduced health related quality of life (HRQoL). It is known that this can lead to a decreased quality of life and survival time. However, standardized screening methods to portray and detect distress are missing and disease-specific risk factors for mental distress are yet uninvestigated.

This study aims to analyse the occurrence and risk factors for distress in patients with LGG using different screening tools to subsequently evaluate their need for psychological support and prevalence of distress. Patients with LGG-suspicious findings in MRI studies as well as patients with histopathological confirmed LGG were screened using three established self-assessment instruments (Hospital Anxiety and Depression Scale, Distress Thermometer, EORTC-QLQ-C30/BN20) as well as one external assessment (Basic documentation for Psycho-Oncology). Screening results were correlated with sociodemographic factors.

149 patients were prospectively included. Patients were further divided into different subgroups regarding the time of screening and diagnosis. An increased level of distress was observed in 22.1 % of all screened patients. Significant associated factors were pre-existing psychiatric disorders and psychotropic premedication. HRQoL and global health as well as future uncertainty assessed by the EORTC-QLQ-C30/BN20 were significantly higher in those patients without histopathological diagnosis. Increased distress was significantly correlated with results in chosen subitems of the HRQoL questionnaire. These items seem to be suited to detect distress, further elements that were excluded in this study should nevertheless be further evaluated concerning their suitability for screening.

These screening results highlight the necessity for a suitable screening method and frequent screening for distress and furthermore the indispensability to offer psychooncological support to LGG patients. Patients with known risk factors should be paid special attention to.

Abkürzungsverzeichnis

1p/19q-	kurzer Arm von Chromosom 1 (1p)/ langer Arm von Chromosom 19 (19q)
ATRX-	α -Thalassemia mental Retardation X-
AUC	<i>Area under the curve</i>
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CDKN2A/2B	Cyclin-abhängiger Kinase Inhibitor 2A/2B
CF	<i>Cognitive function</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DT	Distress Thermometer
EF	<i>Emotional function</i>
EGFR-	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
EORTC-QLQ-C30/BN2	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer brain tumour module</i>
FET	F-18-Fluorethyltyrosin
FU	<i>Future uncertainty</i>
GH	<i>Global health status</i>
H/o	<i>History of</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HADS-A	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Scala Ängstlichkeit</i>
HADS-D	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Scala Depressivität</i>
HADS-T	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale – Insgesamt</i>
HEAT-	<i>Holistic needs assessment in brain tumour patients</i>
HGG	<i>High-grade Gliom</i>
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life – gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>

IDH-	Isocitratdehydrogenase
KPS	<i>Karnofsky-Performance-Score</i>
LGG	<i>Low-grade</i> Gliom
MGMT-	Methyl-Guanin-Methyl-Transferase
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NR	<i>Not reported</i>
PCV	Procarbazin, CCNU und Vincristin
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PO-Bado	Psychoonkologische Basisdokumentation
ROC	<i>Receiver operating characteristics</i>
SEN	Sensitivität
SPE	Spezifizität
TERT-	Telomerase Reverse Transkriptase
WHO	<i>World-Health-Organisation</i>

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Niedriggradige hirneigene Tumore	1
1.1.1 Definition, WHO-Einteilung und Charakteristika von niedriggradigen Hirntumoren	1
1.1.2 Diagnostik und Behandlung niedriggradiger Hirntumore	3
1.2 Psychische Belastung und Depressivität	8
1.2.1 Definition und Inzidenz	8
1.2.2 Auswirkungen	9
1.2.3 Psychoonkologische Betreuung und Betreuungsbedarf	11
1.2.4 Screeningverfahren	12
1.3 Studie	15
1.3.1 Bisherige Forschungsprojekte der Arbeitsgruppe	15
1.3.2 Ethikvotum	15
1.3.3 Studiendesign und Hypothesen	16
1.4 Ziele der Arbeit	17
2 Psychooncological distress in low-grade glioma patients-a monocentric study. Ley A, Kamp M, von Sass C, Hänggi D, Sabel M, Rapp M. <i>Acta Neurochir</i> (Wien). 2022 Mar;164(3):713-722. doi: 10.1007/s00701-021-04863-7. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34159449; PMCID: PMC8913453. <i>und</i> Ley, A., Kamp, M., von Sass, C. <i>et al.</i> Correction to: Psychooncological distress in low-grade glioma patients-a monocentric study. <i>Acta Neurochir</i> 166, 426 (2024). https://doi.org/10.1007/s00701-024-06316-3	18

3 Diskussion

3.1 Screeningergebnisse	19
3.1.1 Einfluss der Diagnose auf die psychosoziale Belastung	20
3.1.2 Einfluss der Therapie auf Depressivität und Ängstlichkeit	22
3.1.3 Lebensqualität	24
3.1.4 Risikofaktoren	25
3.1.5 Betreuungsbedarf	28

3.2 Screeningverfahren	30
3.2.1 Vergleich der verschiedenen Screeningverfahren	30
3.2.2 Distress Thermometer	33
3.2.3 Psychoonkologische Basisdokumentation	34
3.2.4 EORTC -QLQ-C30/BN20	34
3.3 Limitationen der Studie	37
3.3.1 Allgemeine Limitationen	37
3.3.2 Aktuelle Leitlinie und WHO Klassifikation	38
3.4 Schlussfolgerungen	38
4 Literatur- und Quellenverzeichnis	40
5 Tabellen- und Grafikenverzeichnis	47
6 Anhang	48
6.1 DT	48
6.2 HADS	49
6.3 PoBado	50
6.4 EORTC-QLQ-C30/BN20	51
7 Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Niedriggradige hirneigene Tumore

1.1.1. Definition, WHO-Einteilung und Charakteristika von niedriggradigen Hirntumoren

Mit einer Inzidenz von ca.1/100.000 gehören niedriggradige Hirntumore zu einer seltenen Erkrankung. Epileptische Anfälle treten hierbei in den meisten Fällen (60-80%) als Erstsymptom auf [1-3], jedoch sind auch seltenere Präsentationen in Form von Kopfschmerzen, Lethargie oder Persönlichkeitsveränderungen möglich [4]. Die Art der Erstpräsentation hängt hierbei maßgeblich von der Lokalisation der cerebralen Neubildung ab. Die entsprechenden Symptome entstehen hierbei durch direkte Infiltration und lokale Zerstörung des infiltrierten Gewebes, Verdrängung des gesunden Gewebes durch Raumforderung oder Erhöhung des Hirndruckes durch ventrikulären Verschluss durch die Tumormasse [4]. Die Diagnose wird mittels Kontrastmittel-MR-Tomografie gestellt. Die endgültige Einteilung der Tumorentität erfolgt dann nach Biopsie oder operativer Entfernung mittels neuropathologischer Untersuchung. Diese Erkrankung betrifft zumeist jüngere Patienten (medianes Alter 39 Jahre [5]), welche aktiv an Arbeits- und Familienleben teilnehmen [6]. Obwohl die Symptome dieser Patienten im Vergleich zu höhergradigen Hirntumoren meist geringer ausgeprägt sind, fühlen sich Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren in ihrem Alltag durch ihre Erkrankung eingeschränkt. Sie berichten von Abgeschlagenheit, kognitiven Einschränkungen, Schlaf- und Stimmungsstörungen [7].

Die Prognose ist abhängig von der jeweiligen Tumorart und verschlechtert sich mit höherem Tumorgrad. Beim primären diffusen Astrozytom liegt die 5-Jahres Überlebensrate bei 51,6% und beim primären Oligodendrogliom bei 82,7% [8, 9].

Die Einteilung von Tumoren des zentralen Nervensystems erfolgt anhand von histologischen und molekularen Eigenschaften [1, 10, 11]. Gliome zählen zu den neuroepithelialen Tumoren, welche ihren Ursprung in glialen Zellen haben. Die World Health Organisation (WHO) klassifiziert gliale Tumore anhand molekularer Marker und zellulären Eigenschaften. Deren weitere Aufteilung in die verschiedenen Subtypen erfolgt anhand der Zellart der entarteten Zellen [11].

Die Bezeichnung "niedriggradige Hirntumore" beinhaltet hierbei eine Vielzahl verschiedener Subtypen. Unter niedriggradigen Hirntumoren (low-grade glioma, LGG) versteht man die Grade 1-2. Diese machen 15-20% der Gliome aus [7, 12].

WHO Grad 2 Gliome charakterisiert die Anwesenheit von Zellatypien [10]. Sie zeichnen sich durch „*ein hohes Maß an zellulärer Differenzierung, langsames Wachstum und diffuse Infiltration der angrenzende Hirnstrukturen und genetisch durch eine Mutation im IDH1- oder IDH2-Gens*“ [3] aus. So ergeben sich die verschiedenen Tumorarten: Astrozytome, Oligodendrogliome sowie die sich in der WHO Einteilung von 2007 noch befindlichen, inzwischen exkludierten, Mischtypen [1, 10]. Die aktuelle WHO Klassifikation von 2021, welche die molekularen Eigenschaften der IDH-Mutation mit einbezieht, fasst diffuse Astrozytome und Oligodendrogliome in einer Gruppe zusammen [1]. Während 2016 astrozytäre Tumore in drei Subtypen unterteilt wurden (diffuse Astrozytome, anaplastische Astrozytome und Glioblastome), so fasst die aktuelle WHO Einteilung von 2021 diese unter IDH-mutierte Astrozytome zusammen und unterteilt sie in die WHO Grade 2,3 oder 4 [11]. Die Einteilung in die verschiedenen Tumorgade erfolgt anhand von Zell- und genetischen Veränderungen wie einer ATRX-Expression oder einer homozygoten Deletion im Cyclin-abhängige Kinase Inhibitor 2A/2B-Gen (CDKN2A/2B) [11].

Bei Vorliegen der IDH-Wildtyp-Variante (nicht-mutiert) sowie Vorhandensein von TERT-Promotor Mutationen, EGFR-Gen- Amplifikationen, das Vorliegen eines zusätzlichen Chromosom 7 unter Deletion des Chromosom 10, Vorliegen von mikrovaskulärer Proliferation oder Vorhandensein von Nekrosen liegt ein IDH-Wildtyp Glioblastom vor [11].

Oligodendrogliome charakterisiert das Vorliegen einer kombinierten Deletion des kurzen Arms von Chromosom 1 und des langen Arms von Chromosom 19 (1p/19q) [11, 13], während der Nachweis des Verlustes der ATRX-Expression charakteristisch für Astrozytome ist [6, 11, 14]. Nach dieser aktualisierten Einteilung fällt die Differentialdiagnose der Oligoastrozytome weg [6]. Da jedoch in dieser Arbeit Daten vor der Aktualisierung der WHO Einteilung im Jahr 2016 mit einbezogen werden, werden diese Mischtypen hier weiterhin erwähnt.

Ein weiterer, in der Behandlung von Gliomen relevanter molekularer Marker, ist das Vorliegen einer MGMT-Promotor-Methylierung. Diese ist aufgrund der

Therapieoptionen relevant, da der Großteil der Gliome im Falle einer Indikation zur Chemotherapie mit alkylierenden Chemotherapeutika therapiert wird [15]. Die MGMT-Promotor-Methylierung hat hierbei nur eingeschränkten diagnostischen Wert, kann jedoch Auskunft über den Therapieerfolg alkylierender Chemotherapeutika bei Glioblastomen und IDH-Wildtyp-Gliomen geben [16]. Patienten mit einer hohen MGMT-Expression im Tumor zeigen ein schlechteres Ansprechen auf alkylierende Chemotherapeutika. Eine positive MGMT-Methylierung ist aufgrund des besseren Ansprechens eine Indikation für eine Chemotherapie mit Temozolomid [15].

1.1.2 Diagnostik und Behandlung niedriggradiger Hirntumore

Diagnostik

Gold-Standard der Diagnostik eines LGG ist die Kontrastmittel-MR-Tomografie [17]. Sowohl Oligodendrogliome als auch Astrozytome stellen sich in der MR-Tomografie T2-gewichtet homogen hyperintens, meist ohne Perifokalödem und ohne Kontrastmittelanreicherung dar. Oligodendrogliome charakterisieren sich vorwiegend durch eine kortikale-subkortikale Lokalisation, Verkalkungen, heterogene Signalintensität im MRT (T2 gewichtet) und unscharfe Begrenzungen. Astrozytome zeichnen sich im Gegensatz dazu durch fehlende Kalzifikationen, homogene Signalintensität im T2-gewichteten MRT und klare Begrenzungen aus [18, 19]. Nach Applikation von Kontrastmittel zeigen diffuse Astrozytome typischerweise keine Kontrastmittelanreicherung während 50% der Oligodendrogliome punktförmige oder girlandenförmige Anreicherung aufweisen [18, 19]. Die alleinige bildgebende Differenzierung der Tumorarten wird dadurch erschwert, dass eine Kontrastmittelanreicherung typischerweise bei höhergradigen Gliomen vorkommt, jedoch auch maligne Gliome eine fehlende Anreicherung vorweisen können [20]. Anaplastische Astrozytome können gleichermaßen eine punktförmige, fokale oder knotige Kontrastmittelanreicherung vorweisen, im Gegensatz zu Glioblastomen, welche sich durch kräftige, ausgedehnte und ringförmige Anreicherung kennzeichnen [19, 21].

Zur Verbesserung der bildgebenden Diskriminierung von HGG und LGG kommt die F-18-Fluorethyltyrosin - Positronen-Emissions-Tomografie -Untersuchung mittels

Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit radioaktiv markierten Aminosäuren wie F-18-Fluorethyltyrosin (FET) ergänzend zum Einsatz. Patienten mit einem HGG weisen im FET-PET eine höhere F-18-FET Aufnahme auf als Patienten mit LGG [22]. Eine niedrige Aufnahme von F-18-FET in der Bildgebung mittels PET kann ein höhergradiges Gliom mit hoher Sicherheit ausschließen [22, 23].

Zur Differenzierung zwischen HGG und LGG kann auch die Magnetresonanzperfusionsbildgebung (bildgebendes Verfahren zur diagnostischen Darstellung und Quantifizierung von Perfusion im MRT) weitere Informationen bieten [19, 21]. Die Perfusions-MRT kann mit hoher Genauigkeit zwischen HGG und LGG unterscheiden, da die Perfusion in höhergradigen Astrozytomen verstärkt ist. Jedoch auch Oligodendrogliome können eine moderate Erhöhung der Perfusion aufweisen [19]. Neu aufgetretene Kontrastmittelanreicherung bei vormals nicht anreichernden Raumforderungen sowie schnelles Tumorwachstum sind ein Indiz für die maligne Transformation eines Glioms [19] [24].

Therapie

Die Therapie eines LGG richtet sich nach aktuellen Leitlinien nach der feingeweblichen Untersuchung und den molekularen Markern. Eine primär operative Therapie hat hiermit die Zielsetzung von Diagnostik und zeitgleicher Therapie [9] [15].

Operative Therapie

Eine operative Resektion wird grundsätzlich favorisiert, sodass eine Betreuung ohne Gewinnung einer histologischen Diagnose mittels Biopsie oder Resektion nur bei einschränkenden Komorbiditäten und bildmorphologisch klarer Diagnose eines Glioblastoms mit rascher neurologischer Verschlechterung erfolgen sollte [15]. Dies trifft vor allem auf die Patienten zu, bei denen der Benefit der Operation den Risiken des operativen Eingriffes unterliegt [4] sowie auf solche, die aufgrund von Komorbiditäten ein aggressives invasives Vorgehen nicht tolerieren würden [25].

Ist eine mikrochirurgische Resektion mit zu hohem Risiko einhergehend, beispielsweise durch eine ungünstige Lokalisation des Tumors oder eingeschränkter klinischer Operabilität, sollte eine stereotaktische Biopsie erfolgen [15]. Stereotaktische Biopsien gehen mit einem niedrigen Mortalitätsrisiko bei hoher diagnostischer Aussagekraft einher [15, 26]. Molekulare Eigenschaften wie IDH-

Mutationen, 1p/19q-Deletionen und MGMT-Promotor-Methylierungen können auch bei stereotaktisch-gewonnenem Probenmaterial bestimmt werden [15].

Bei gegebener Operabilität ist die therapeutische Zielsetzung eine unter Erhalt der neurologischen Funktionalität maximal mögliche Resektion des Tumorgewebes unter Zuhilfenahme von mikrochirurgischer Technik [15]. Um das postoperative Residualtumervolumen zu reduzieren und dabei das Risiko für neu auftretende neurologische Defizite so gering wie möglich zu halten, kommen intraoperative Navigationssysteme, intraoperative Magnetresonanztomographie, Sonografie, funktionelles Neuromonitoring sowie bei HGG eine fluoreszenzbasierte Visualisierung des Tumorgewebes mittels 5-Aminolävulinsäure zu tragen [15] [27].

Diese Methoden werden insbesondere bei eloquenter Lokalisation des Tumors mittels intraoperativer Elektromyographie sowie Testungen von Sprache und Motorik auch in sogenannten Wachoperationen unterstützt [28, 29]. Primäres Ziel ist hierbei der Erhalt einer guten Lebensqualität und maximal mögliche Reduktion des Tumorumfanges [15].

Da ein kuratives chirurgisches Vorgehen bei glialen Tumoren nicht möglich ist, werden chirurgische Eingriffe zur Verlängerung der Überlebenszeit und Vermeidung neurologischer Defizite durchgeführt [9] [30].

In der Literatur wurden jedoch auch Einflüsse des Ausmaßes der Resektion auf das Gesamt- und progressionsfreies Überleben sowie das Fortschreiten der Malignisierung beschrieben [3, 25].

Supramarginale Resektion

Aufgrund der besseren Überlebensraten und längeren progressionsfreien Intervallen, welche man bei Patienten, welche eine extensive Resektion des Tumoreals erhielten, basiert das Prinzip einer supratotalen oder supramarginalen Resektion. Diese bezeichnet das operative Vorgehen, bei dem die Resektionsgrenzen nicht durch anatomische Grenzen oder bildmorphologische Tumorgrenzen definiert werden, sondern bei dem stattdessen eine Resektion des Gewebes bis zum Erreichen der neurofunktionellen Grenzen erfolgt. Dies bedeutet eine Resektion bis Erreichen eines funktionellen Hirnareals, deren Ermittlung mittels Neuromonitoring und funktionellen Testungen bei Wachoperationen erfolgt [31] [32] [33].

Watchful-waiting-Strategie

Bei symptomlosen Patienten oder solchen mit wenig ausgeprägten Symptomen, welche medikamentös kontrollierbar sind, kann ein abwartendes Verhalten ohne primäre chirurgische Intervention in Betracht gezogen werden [4, 34]. Die *watchful-waiting* Strategie beinhaltet regelmäßige Kontrollen mittels MRT-Diagnostik zur Überwachung mit oder ohne vorangegangene stereotaktische Biopsie [31].

Die Strategie des *watchful-waiting* hat mit Hinzunahme der molekularen Markern und Erkenntnissen über die prognostischen Vorteile einer maximalen Resektion in der Behandlung von LGG weitestgehend an Bedeutung verloren [35, 36]. Eine frühe Resektion führte in Studien zu besseren Überlebensraten im Vergleich zur singulären Biopsie oder *watchful-waiting*-Strategie [30, 37, 38]. Diese Strategie kommt daher nur noch zu Trage, wenn eine operative Resektion aufgrund der Lokalisation des Tumors oder den Komorbiditäten der Patienten nicht möglich ist [37, 39].

Postoperative Behandlung

Die weitere Therapie nach Abschluss der operativen Behandlung richtet sich nach dem neuropathologischen Ergebnis. Der Benefit einer frühen adjuvanten Therapie ist weiterhin kontrovers diskutiert [38]. Die Indikation zur adjuvanten Therapie erfolgt daher anhand von Risikofaktoren.

Nach operativer Tumorresektion besteht die Nachbetreuung bei jungen Patienten (<40 Jahren) nach bildmorphologischer Komplettresektion aus regelmäßigen MRT-Kontrollen in einem Abstand von 4-6 Monaten. Die gleiche Betreuung erfolgt bei asymptomatischen Patienten nach inkompletter Resektion, sofern der Tumor bisher keine neurologischen Defizite abgesehen von epileptischen Anfällen ausgelöst hat [15].

Bei älteren Patienten (>40 Jahren), teilreseziertem Tumor und ungünstiger Tumorgenetik besteht die Indikation zur adjuvanten Folgetherapie. Diese besteht zunächst aus einer Radiotherapie mit nachfolgender Behandlung mit Procarbazin, Lomustin (Synonyme: Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, CCNU) und Vincristin

(PCV-Schema) [40]. Diese adjuvante Therapie konnte bei Patienten mit IDH-mutierten Astrozytomen oder Oligodendrogliomen das Gesamtüberleben signifikant verlängern. Dieser Benefit konnte bisher bei IDH-Wildtyp-Tumoren jedoch nicht nachgewiesen werden [15, 41].

Im Falle eines Progresses oder eines Rezidives richtet sich das weitere Vorgehen nach der Vortherapie und besteht zumeist aus einer Chemotherapie mit Temozolomid aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils [15].

Strahlentherapie

Die *Involved-field* Radiotherapie (50 Grey in 1,8 Grey-Fractionen) ist bei Patienten mit LGG über 40 Jahren sowie bei inkompletter Resektion und im Falle eines Rezidives indiziert [19]. Hypofraktionierte Radiotherapie mit niedrigerer Gesamtdosis und höherer Dosis pro Sitzung kommt bei Patienten mit >65-70 Jahren oder niedrigen Karnofsky-Performance-Score (<70) zum Einsatz [16, 41].

Dauer, Dosis und Behandlungsintervalle sind vom jeweiligen Subtyp sowie Alter, Allgemeinzustand und residuellem Tumorbild abhängig. Der Beginn der Radiotherapie sollte in einem Intervall von 3-5 Wochen nach operativer Therapie erfolgen [42].

Das zu bestrahlende Areal, bestehend aus dem Tumorbett sowie dem Areal des Residualtumorbilds, wird mittels MRT definiert und gilt als Gesamttumorbild. Damit die mikroskopische Invasion ebenfalls abgedeckt wird, wird zusätzlich ein Bereich von 1-2cm des umgebenden Gewebes unter möglichst großer Aussparung von funktionellem Hirngewebe mit bestrahlt [43].

3-4 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie erfolgt dann eine erneute Bildgebung mittels MRT zur Beurteilung des Therapieerfolges und Monitoring des weiteren Verlaufes [15].

Frühe Radiotherapie nachfolgend einer chirurgischen Therapie konnte zwar die progressionsfreie Zeit verlängern, jedoch nicht das Gesamtüberleben [44]. Ein Einfluss der adjuvanten Therapie auf die Lebensqualität ist denkbar, wurde bisher jedoch noch nicht untersucht. Da die Patienten im Falle eines Rezidives durch fokale Defizite oder kognitive Einschränkungen auffallen, ist eine Verbesserung der

Lebensqualität durch Verzögerung der Progression der Erkrankungen zu vermuten. [44].

Patienten, welche eine adjuvante Therapie bestehend aus einer kombinierten Radiochemotherapie erhielten, zeigten ein längeres progressionsfreies Überleben als solche, welche eine singuläre Radiatio erhielten [40] [45]. Buckner et al berichten zudem von einem verlängerten Gesamtüberleben bei kombinierter Radiatio und adjuvanter Chemotherapie mit Procarbazin, Lomustin und Vincristin [40].

Chemotherapie

Temozolomid, ein orales DNA-Alkylans, ist die häufigste Form der Chemotherapie bei der Behandlung von Gliomen. Die Hauptdosierung wird durch die Myelosuppression, vor allem die Thrombozytopenie, limitiert. Des Weiteren sollte die hepatische Funktion regelmäßig während der Behandlung überwacht werden. Insgesamt ist Temozolomid jedoch gut verträglich mit einem übersichtlichen Nebenwirkungsprofil [15, 46].

Bei Temozolomid treten die Nebenwirkungen früh nach Therapiebeginn und im Therapieverlauf nach 2-3 Wochen auf. Im Gegensatz dazu zeigen alkylierende Substanzen der Klasse der Nitrosoharnstoffe wie Lomustin, Carmustin, Nimustin und Fotemustin späte Nebenwirkungen nach 4-6 Wochen und führen häufiger zu kumulierter Leukopenie und Thrombozytopenie. Diese Nebenwirkungen führen dann häufig zu Therapiepausen, Dosisreduktion oder Therapieabbruch. [15] Bei Therapie mit Carmustin wurden pulmonale Fibrosen beobachtet [47]. Eine Behandlung mit Lomustin wird häufig mit Procarbazin und Vincristin im Rahmen des PCV-Schemas kombiniert [15] [40].

1.2 Psychische Belastung und Depressivität

1.2.1 Definition und Inzidenz

Belastung oder Distress wird durch die *NCCN Guidelines for Distress Management* definiert als „*multifaktorielle, unangenehme Erfahrung von psychologischer (...), sozialer, spiritueller und/oder physischer Natur, welche einen Einfluss auf die Bewältigungsfähigkeit hat, mit Krebs, dessen physische Symptome und dessen Behandlung, umzugehen*“ [48].

Die Inzidenz von Distress bei Krebspatienten wird zwischen 35 und 45 % beschrieben [49, 50]. Dies kann physiologische sowie psychische Ursachen haben. Bei Hirntumormpatienten treten weitreichende körperliche Symptome wie Krampfanfälle, kognitive und persönliche Einschränkungen, Kopfschmerzen oder Müdigkeit auf, die eine Belastung für die Patienten darstellen können [51] [50]. Psychische Belastung äußert sich unter anderem in Ängstlichkeit und Depression [52, 53]. Patienten mit LGG können in besonderem Maße durch diese Erkrankung und deren psychische Auswirkungen betroffen sein, da LGG vor allem junge Patienten betrifft, welche mitten im Berufsleben und Familienleben stehen und die durch die Erkrankung häufig plötzliche Einschränkungen im Alltag ein einschneidendes und durch die Prognose zukunftsveränderndes Ereignis darstellen [5, 6].

Depression ist eine häufige Koerkrankung einer Hirntumorerkrankung und kann den Krankheitsverlauf komplizierend beeinflussen [54]. Die beschriebene Inzidenz von durch eine Hirntumorerkrankung ausgelöster Depression variiert in der Literatur im Mittel zwischen 15% [55] und 38%[52] [56]. Das häufige Auftreten von depressiven Symptomen bei Hirntumormpatienten kann komplexe Ursachen haben, die ihren Ursprung in den Krankheitsverläufen haben. Diese sind beispielsweise Gefühle der Hoffnungslosigkeit aufgrund der schlechten Prognose und Unheilbarkeit oder die sinkende Fähigkeit, sozialen Aufgaben aufgrund der Krankheitssymptomatik nachzukommen, einhergehend mit existentiellen Ängsten aufgrund der Einschränkungen des Arbeitslebens, welche die Erkrankung mit sich bringen kann [52].

1.2.2 Auswirkungen

Depression und Distress

Inzwischen ist weitreichend bekannt, dass Distress und Depression mit einer verminderten Lebensqualität [52, 57] [58, 59] einhergeht [60-62]. Dies hat wiederum Auswirkungen auf die Compliance der Patienten und damit direkten Einfluss auf das Therapieansprechen, da bei verminderter Compliance weniger Therapie in Anspruch genommen wird, welche wiederum einen negativen Einfluss auf die Überlebenszeit haben kann [58, 63, 64].

Die Symptome einer Depression können vielseitig sein. Charakteristisch für diese Erkrankung sind, den Diagnosekriterien des DSM-IV für Depressionen folgend, dysphorische Stimmungszustände, Gefühle der Wertlosigkeit, Hilflosigkeit, Schuld, Verlust des Selbstbewusstseins, Konzentrationsschwierigkeiten sowie suizidale Gedanken oder Intentionen. Diese Symptome sind so stark oder anhaltend, dass sie die normale Funktionsfähigkeit der erkrankten Person beeinflussen [54].

Der Karnofsky-Performance-Status (KPS) ist ein in der Onkologie häufig gebrauchtes Mittel zur Beschreibung des Grades der Einschränkung der Aktivität von Patienten. Die lineare Skala von 0 (Tod) bis 100 (normale Aktivität) fasst die Fähigkeiten des Patienten zusammen, alltägliche Aktivitäten auszuführen und beinhaltet den Grad der hierfür notwendigen Unterstützung [65].

In einer Studie durch Mainio et al wurde der KPS von Hirntumorpatienten mit gemischten Tumorentitäten (20,8% WHO Grad 1 und 2 Gliome, 15% WHO Grad 3 und 4 Gliome sowie Meningeome und weitere benigne Tumore des zentralen Nervensystems) vor Tumoroperation, 3 Monate sowie ein Jahr nach operativer Therapie erfasst und im Zusammenhang zur Depressivität gestellt. Hierbei zeigte sich ein niedriger KPS signifikant mit erhöhter Inzidenz von Depression assoziiert [66]. Dies lässt einen negativen Einfluss von Depressivität auf die Funktionalität und Selbstversorgung von Hirntumorpatienten vermuten [54, 60, 66].

Ein besseres Verständnis und die frühzeitige Erkennung von psychosozialer und emotionaler Belastung kann zu effektiveren Behandlungsmöglichkeiten führen, welche wiederum eine bessere Lebensqualität und damit verbunden eine mögliche verlängerte Überlebenszeit als Ausgang haben [58].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und Lebensqualität wurde im Voraus bereits weitgreifend untersucht. Die Lebensqualität scheint hierbei besonders mit emotionalem und sozialen Wohlbefinden zusammen zu hängen [67]. Es ist bekannt, dass auch Depression einen reduzierenden Einfluss auf die Lebensqualität haben kann [68]. Depressive Symptome werden hierbei als signifikanter Faktor genannt, welche mit abnehmender Lebensqualität vergesellschaftet sind [52]. Sowohl depressive Stimmung als auch verminderte

Lebensqualität sind mit einer verminderten Überlebenszeit von Hirntumorpatienten assoziiert [35] [44].

Somit sollte es ein Ziel sein, mit gezielten Interventionen die psychische Belastung zu reduzieren, um eine angemessene Lebensqualität zu gewährleisten [41].

1.2.3 Psychoonkologische Betreuung und Betreuungsbedarf

Die Psychoonkologie beschäftigt sich mit dem *„Erleben und Verhalten sowie den sozialen Ressourcen von Krebspatienten im Zusammenhang mit ihrer Krebserkrankung“* mit dem Ziel, Unterstützung und Betreuung von krebserkrankten Patienten zu gewährleisten und zu verbessern [69].

Die stationäre psychoonkologische Versorgung in der neurochirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf wird in Kooperation mit dem Institut für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie durchgeführt.

Die Leitlinie für Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten (Version von 2014 [69]) empfiehlt eine individuell an den Betreuungsbedarf angepasste Behandlung, welche mittels standardisiertem Screening erfasst werden sollte. Dieses Screening sollte so früh wie möglich begonnen und in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Hierbei kann die Durchführung des Screenings, an die gegebene Personalsituation angepasst, nach entsprechender Einarbeitung von allen Mitgliedern des Behandlungsteams durchgeführt werden und erfordert laut S3 Leitlinie nicht zwangsläufig einen ausgebildeten Psychoonkologen. Stattdessen sollte dann bei auffälligen Screening oder eigenem Wunsch des Patienten ein *„diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen und psychischer Komorbidität erfolgen“* [69].

Eine Problematik stellt hierbei die Tatsache dar, dass Patienten sich häufig der Möglichkeit einer psychoonkologischen Unterstützung nicht bewusst sind und diese daher nicht explizit erfragen [49] und dass standardisierte Screeningverfahren an den meisten Kliniken nicht etabliert sind [70].

Ein weiteres Problem stellt Personalmangel dar. Es fehlen in der Klinik Psychologen und Psychoonkologen, welche die Belastung der Patienten regelmäßig erfassen und bei auffälligem Screening die Patienten nachbetreuen.

Belastung von Patienten bleibt daher im klinischen Alltag oft unerkannt und unbehandelt [49].

Aufgrund Charakteristik einer Erkrankung an einem LGG ist jedoch eine kontinuierliche psychoonkologische Anbindung in besonderem Maße wichtig: Patienten mit einem LGG haben keine Aussicht auf Heilung und auch nach erfolgter Therapie werden immer weitere Verlaufskontrollen notwendig sein. Jeder Kontrolltermin stellt hierbei eine erneute Belastung dar, da die Patienten bei jedem Termin mit einem Rezidiv rechnen müssen. Dieses Warten auf ein Rezidiv kann zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung zu Belastung und psychoonkologischem Betreuungsbedarf führen [71, 72].

1.2.4 Screeningverfahren

Zur Analyse der psychischen Belastung von Patienten mit niedriggradigen Gliomen haben wir drei verschiedene Screeningverfahren gewählt und deren Ergebnisse mit dem Hospital-Anxiety-and-Depression-Scale (HADS) verglichen.

Hospital-Anxiety-and-Depression-Scale (HADS)

Die aktuell beste Evidenz zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten liegt für den HADS vor. Daher wird er von der S3 Leitlinie für Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten empfohlen [69] und wurde in dieser Studie als Goldstandard zur Erfassung von Belastung ausgewählt. Dieses Screeninginstrument wird für alle Tumorentitäten empfohlen [69] und wurde bezüglich seiner Eignung zum Screening neuroonkologischer Patienten bereits in vielen Studien untersucht [73, 74] [75, 76].

Der HADS ist als Screeningverfahren für die Erfassung von Ängstlichkeit und Depressivität bereits etabliert, wurde jedoch ursprünglich für die Erfassung von psychischer Belastung bei psychologisch erkrankten, nicht-onkologischen Patienten erstellt und validiert [74, 77, 78]. Der Fragebogen besteht aus 14-Fragen, von denen jeweils 7 Fragen der Erfassung von Ängstlichkeit und 7 Fragen der Erfassung von Depression dienen (siehe Anhang). Die Auswertung erfolgt mittels einer Skala von 0-4, die Auswertung erfolgt getrennt für die Unterpunkte Depression und Ängstlichkeit. Empfohlen sind hierbei zwei Grenzwerte, ≥ 8 mit dem Ergebnis

höherer Sensitivität und ≥ 11 mit höherer Spezifität in jeweils einer der beiden Unterkategorien Ängstlichkeit oder Depression [67]. In der hier vorliegenden Studie wurde der *Cutoff*-Wert von ≥ 11 gewählt, um ein pathologisches Ergebnis und damit psychische Belastung wider zu spiegeln.

Distress Thermometer (DT)

Die S3-Leitlinie für Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten empfiehlt als alternatives Screeninginstrument zum HADS das Distress Thermometer (DT). Es wurde in mehreren Studien zur Analyse von emotionaler Belastung untersucht und bei verschiedenen Tumorarten für geeignet erklärt [73, 74, 77]. Der am besten geeignete *Cut-off Score* für Patienten mit Hirntumoren wird jedoch aktuell diskutiert. Wir möchten hierzu auf ein weiteres Forschungsprojekt unserer Arbeitsgruppe verweisen, welches in einem Folgekapitel erörtert wird und sich mit dem optimalen *Cut-off Score* für diesen Screeningbogen beschäftigt hat [79]. Für die vorliegende Studie wurde der von den *NCCN guidelines* empfohlene *Cut-off Score* von ≥ 5 gewählt [78]. Die aktuelle „HEAT-Studie“ (Bedarfserfassung optimieren – die Adaptation des Belastungsthermometers für Hirntumorpatienten in Deutschland) unter Renovanz et al beschäftigt sich zudem mit der Adaptation des Distress Thermometers an Hirntumorpatienten [80].

Der DT bildet eine visuelle analoge Skala in Form eines Thermometers in den Ausprägungen 0 (nicht belastet) bis 10 (sehr stark belastet), ab [81]. Er dient hierbei als schnelles Screeningsinstrument und wird von einer Symptomliste von 40 *Items* begleitet, welche praktische, familiäre, emotionale, spirituell-religiöse und physische Symptome abfragen (siehe Anhang). Die Symptomliste wurde in dieser Studie jedoch für die Analysen exkludiert.

Psychoonkologische Basisdokumentation (PoBado)

Die Psychoonkologische Basisdokumentation (in dieser Studie erfolgte die Verwendung der Kurzform, siehe Anhang) besteht aus zwei Unterkategorien. Die erste bildet soziodemografische und medizinische Angaben ab. Die zweite Unterkategorie besteht aus der Abfrage psychosozialer Belastungsfaktoren wie Erschöpfung/Mattigkeit, Stimmung, Ängste, Trauer/Depressivität und Einschränkungen des täglichen Lebens. Die sechs Fragen zur psychosozialen

Belastung werden durch eine Skala von 0 (nicht) bis 4 (sehr) abgebildet (siehe Anhang) [54, 58, 72].

Hinsichtlich der psychometrischen Gütekriterien verfügt die PoBado laut S3-Leitlinie ebenfalls über eine gute Evidenz bei Krebspatienten zur Erfassung von Belastung [69]. Im Gegensatz zu den vorherig vorgestellten Fragebögen handelt es sich hierbei um einen Fremdeinschätzungsbogen. Die letzte Frage der PoBado lautet „Bei dem Patienten besteht aktuell eine Indikation für professionelle psychosoziale Unterstützung“ (siehe Anhang). Den Empfehlungen der S3-Linie folgend, welche aussagt, dass zusätzlich zu einem Screening der emotionalen Belastung der psychosoziale Unterstützungsbedarf erfragt werden sollte [69], haben wir in dieser Studie die letzte Frage der PoBado zur Erfassung des subjektiv empfundenen Unterstützungsbedarfes des untersuchten Patientenguts benutzt. Es erfolgte das Angebot und bei Wunsch der Patienten der Anschluss an das hiesige psychoonkologische Institut zur weiteren Betreuung. Bei jeder erneuten Evaluation im Rahmen dieser Studie erfolgte erneut die Befragung nach dem aktuellen subjektiven Unterstützungsbedarf.

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20

Der EORTC QLQ-C30 ist ein von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* entwickelter Screeningbogen zur Erfassung von gesundheitsbedingter Lebensqualität bei Krebspatienten. Ergänzend gibt es an die verschiedenen Tumorarten angepasste Zusatzvariationen. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer 4-Punkt-Skala (1 - überhaupt nicht bis 4 - sehr), welche Fragen zur Funktionalität und Symptomen beinhaltet sowie zwei 7-Punkt-Skalen (von 1 - sehr schlecht bis 7 - ausgezeichnet), welche die Lebensqualität und den Gesundheitszustand abfragen (siehe Anhang). Das Modul EORTC QLQ-BN20 bildet hierbei die Hirntumoren ab und beinhaltet tumorspezifische Symptomabfragen wie beispielsweise Zukunftsunsicherheit, visuelle, kommunikative und motorische Dysfunktionen [82, 83] [84]. In dieser Studie galt ein Wert von ≤ 4 in den Skalen „Lebensqualität“ und „Gesundheitszustand“ sowie ein Wert von $\geq 2,75$ in den hier verwendeten Items für emotionale und kognitive Funktion sowie Zukunftsunsicherheit als auffällig [74, 75]. Der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BN20 wird in der neurochirurgischen Abteilung der

Universitätsklinik Düsseldorf bereits standardmäßig bei ambulanten Nachkontrollen und bei Patienten, die sich aktuell unter Chemotherapie befinden, angewendet.

1.3 Studie

1.3.1 Bisherige Forschungsarbeiten der Arbeitsgruppe

Seit Oktober 2013 werden alle einwilligenden Patienten, welche an der Universitätsklinik Düsseldorf in der neurochirurgisch-neuroonkologischen Abteilung behandelt werden, hinsichtlich ihrer psychoonkologischen Belastung gescreent. Das Screening erfolgt standardmäßig im perioperativen stationären sowie ambulanten Aufenthalt bei Patienten mit cerebralen Tumoren. Des Weiteren erfolgte das Screening bei regelmäßigen ambulanten Nachkontrollen.

Die Forschungsgruppe unter Leitung von Prof M. Rapp beschäftigt sich in mehreren Forschungsarbeiten mit der psychosozialen Belastung und deren Auswirkungen der oben genannten Patienten mit dem Ziel, ein Routineverfahren zu etablieren, welches belastete Patienten frühzeitig erkennt und diese an das psychoonkologische Institut anbindet. Eine bereits publizierte Forschungsarbeit beschäftigte sich in Kooperation mit der neurochirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Münster mit der Identifizierung eines geeigneten Screeningalgorithmus für neurochirurgische Patienten, der Definierung von Risikofaktoren von Belastung bei ebendiesen Patienten sowie der Evaluation des optimalen Screeningzeitpunktes [79].

Eine weitere bereits publizierte Forschungsarbeit analysierte die Eignung des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BN20 zur Abbildung von psychosozialer Belastung und verglich diesen mit HADS, PoBado und DT bei selbigem Patientengut bei postoperativem Screening [85].

Aufgrund der weiteren offenen Fragen vor allem bezüglich der Patienten mit LGG erfolgte diese Studie mit den unten genannten Hypothesen.

1.3.2 Ethikvotum

Für die Arbeiten der Forschungsgruppe unter Leitung von Prof M. Rapp, die hier vorgestellte Studie mit einbezogen, liegt ein Ethikvotum vom 18.04.2013 mit der Referenznummer 4087 vor.

1.3.3 Studiendesign und Hypothesen

Es ist bekannt, dass psychische Belastung bei Patienten mit Hirntumoren im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger auftritt. Ein bekannter Stressor hierbei stellt die erste Diagnose des Tumors dar [86]. Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren stellen ein besonderes Patientengut da, da die Erkrankung plötzlich und in jungem Alter auftritt und im Vergleich zu höhergradigen Hirntumoren einen längeren Krankheitsverlauf hat. Aufgrund der Inkurabilität und des unabdingbaren Fortschreitens der Erkrankung liegt die Vermutung nah, dass auch bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren die Belastung bei Erstdiagnose und nach operativer Therapie im Vergleich zu späteren Zeitpunkten, ähnlich deren bei hochgradigen Hirntumorpatienten, erhöht ist [87]. Es ist zudem anzunehmen, dass Patienten mit gesicherter histologischer Diagnose stärker belastet sind, da in diesem Falle die Malignisierung im Verlauf der Erkrankung sicher ist.

Die operative Therapie an sich wurde bereits im Vorhinein bei neuroonkologischen Operationen als stressauslösender Faktor beschrieben [88]. Bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren ist anzunehmen, dass diese zudem direkt postoperativ verstärkt belastet sind, da zusätzlich Unsicherheit bezüglich des Tumorgades und der Prognose besteht [89].

Aufgrund der anhaltenden Unsicherheit bezüglich des Krankheitsverlaufes und der drohenden Malignisierung ist auch ein Bestehen der Belastung im weiteren Verlauf anzunehmen. Dies trifft vor allem für solche Patienten zu, welche Teil einer „*watchful-waiting*“ Therapiestrategie sind. Hierbei ist anzunehmen, dass jede erneute Kontrolluntersuchung einen erneuten Stressor darstellt.

Die Fragestellungen dieser epidemiologischen prospektiven, nicht randomisierten, monozentrischen Studie sind daher: Zu welchen Zeitpunkten sind Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren besonders belastet? Sind sie gleichermaßen belastet wie Patienten mit höhergradigen Hirntumoren? Wie verhält sich diese Belastung im Langzeitverlauf, gibt es besonders auffällige Zeitpunkte oder Einflussfaktoren und gibt es einen Einfluss der gewählten Therapie?

1.4 Ziele der Arbeit

Das Forschungsteam der neuroonkologischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf beschäftigt sich mit der psychosozialen Belastung und deren Auswirkungen bei Patienten mit Gliomen. Hierbei werden verschiedene Screeningverfahren mit dem Ziel, ein Routineverfahren zu etablieren, auf ihre Eignung für Patienten mit Gliomen untersucht. Aktuell besteht kein standardmäßig gebrauchtes psychoonkologisches Screeningverfahren für Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren, weshalb eine gesteigerte Belastung dieser Patienten häufig unentdeckt bleibt. Eine psychoonkologische Unterstützung erfolgt daher häufig nur auf explizite Nachfrage der Patienten.

Aufgrund der besonderen Charakteristik der Erkrankung an einem niedriggradigen Hirntumor mit anhaltender drohender Malignisierung liegt die Vermutung nahe, dass betroffene Patienten vermehrt unter psychischer Belastung und Depressivität leiden und diese Belastung während des gesamten Betreuungszeitraum besteht. Die Häufigkeit von psychischer Belastung sowie der psychoonkologische Betreuungsbedarf dieses Patientengutes und damit verbundene Risikofaktoren ist jedoch weitestgehend unbekannt.

Zielsetzung dieser Studie war daher die Untersuchung des Auftretens von psychosozialer Belastung bei Patienten mit LGG und die Analyse der stressauslösenden Zeitpunkte sowie stressassoziierten Risikofaktoren. Hierbei war es ein Bestreben, existierende Screeningverfahren zu evaluieren, klinische Indikation für psychoonkologische Betreuung zu erfassen und mit dem subjektiv empfundenen Bedarf der Patienten nach ebendieser Betreuung zu korrelieren.

Das untersuchte Patientengut umfasst einen im Vergleich zur Vergleichsliteratur großen Patientenumfang, sodass zudem eine Analyse von Untergruppen angestrebt wurde. Das Ziel war hierbei, mögliche bestehende Unterschiede zwischen operierten und nicht operierten Patienten zu analysieren sowie Rückschlüsse auf den klinischen Verlauf von Belastung zu ziehen.

Langfristig verfolgt diese Studie die Zielsetzung, Risikofaktoren und Zeitpunkte von vermehrter Belastung zu identifizieren und die psychoonkologische Betreuung von Patienten mit LGG zu mittels geeigneter Screeningverfahren zu optimieren.

- 2 Psychooncological distress in low-grade glioma patients-a monocentric study. Ley A, Kamp M, von Sass C, Hänggi D, Sabel M, Rapp M. Acta Neurochir (Wien). 2022 Mar;164(3):713-722. doi: 10.1007/s00701-021-04863-7. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34159449; PMCID: PMC8913453.**

**Psychooncological distress in low-grade glioma patients –
a monocentric study**

Short title: Distress in low-grade glioma patients

Alessandra Ley, Marcel Kamp, Christiane von Sass, Daniel Hänggi, Michael Sabel,
Marion Rapp

Department of Neurosurgery, Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany

Corresponding author: PD Dr. Marion Rapp

Department of Neurosurgery, Heinrich-Heine-University
of Duesseldorf

Moorenstr. 5, 40225 Duesseldorf, Germany

E-mail: marion.rapp@med.uni-duesseldorf.de

Fax: +49-211-8117674/ Phone: +49-211-8107458

Presentation at conferences:

2015: German association of neurosurgery's 66. annual conference (DGNC)

2015: German association of neurosurgery's (DGNC) neurooncology section
meeting

Clinical Trial Registration number: 4087

Summary

Background: Patients diagnosed with a low- grade glioma (LGG) must live with a constant knowledge of an upcoming malignant tumor transformation which may lead to increased anxiety and reduced quality of life. Here, we (1) analysed the prevalence and risk factors for distress in LGG patients using (2) different screening tools to subsequently (3) evaluate their need for psychological support.

Method: Patients with LGG-suspicious findings in MRI studies as well as patients with histopathological confirmed LGG were screened using three established self-assessment instruments (Hospital Anxiety and Depression Scale, Distress Thermometer, EORTC-QLQ-C30-BN20). Screening results were correlated with sociodemographic factors.

Results: 149 patients (74 men and 75 women) were prospectively included. Patients were further divided into different subgroups regarding the time of screening and diagnosis. An increased level of distress was observed in 20.8 % (mean score 1.21, 95% CI 1.15-1.28) of all patients screened by HADS. Significant associated factors were pre-existing psychiatric disorders and psychotropic premedication. HRQoL ($p = 0.022$) and Global health item ($p=0.015$) as well as Future uncertainty ($p=0.047$) assessed by the EORTC-QLQ-C30-BN20 were significantly higher in those patients without histopathological diagnosis. Increased distress was significantly correlated with results in chosen subitems of the HRQoL questionnaire ($p < 0.001$).

Conclusions: Our results demonstrate the need of frequent distress screening. If specific tools are not available, HRQoL questionnaires can also be used. Patients with pre-existing psychological stress should be offered additional psychooncological support, irrespectively of the time of screening or tumor diagnosis.

Key words: low-grade glioma, distress, HADS, Po-Bado, DT

Abbreviation List:

DT-	distress thermometer
EORTC-	European Organization for Research and Treatment of Cancer
HADS-	Hospital Anxiety and Depression Scale
HGG-	high-grade glioma
HRQoL-	health-related quality of life
LGG-	low- grade glioma
MRI-	magnetic resonance imaging
PO-Bado-	Psychooncological base documentation
SEN-	sensitivity
SPE-	specificity

Introduction

Brain tumor patients are at high risk of suffering from psychooncological distress [1], which may cause deterioration of health-related quality of life (HRQoL) [2] and even lead to decreased overall survival [3]. Although one third of all cancer patients experience high levels of distress with the need of special support [4] [5], most are unaware that additional psychooncological treatment is available and accessible [4]. Therefore, elevated distress often remains undetected and untreated [4] . However, early psychooncological intervention can enhance the patient's HRQoL and medical outcome before distress and depression have a negative impact on functional status and quality of life [6]. Therefore, consistent screening is indispensable. However, existing screening instruments are rarely used in clinical daily routine [7] especially in a neurosurgical environment.

Among brain tumor patients, those with low-grade gliomas (LGG) represent a unique subset. Patients leading a normal life are faced with a tumor which will inevitably migrate along the white matter and progress to a high-grade glioma (HGG) [8]. Clinical symptoms (i.e. epileptic seizures) can lead to dramatic obligatory changes in lifestyle and daily routines. Patients and their families are confronted

with increasing cognitive and neurological deficits. However, the diagnosis of LGG is generally associated with favorable survival-time [9]. This means that the knowledge of a certain malignant tumor transformation [9] and the incurability of this disease with only contemporary medical treatment options [8] are a constant companion.

This disease specific burden is poorly represented in existing studies since literature regarding supportive needs of brain tumor patients mostly concern patients with HGG. If considered, LGG patients are included in small numbers or analysed together with different benign tumor entities [10-16]. Therefore, little is known about the disease specific burdens as well as prevalence and clinical significance of depressive and anxiety symptoms in LGG patients. Due to these specific characteristics, a separate evaluation of LGG patients concerning their distress and HRQoL is essential [8] in order to understand and address their disease specific needs and to identify important impact factors for increased distress.

Here, we investigated the psychooncological distress of LGG patients during the course of therapy. Due to individual treatment decisions, some LGG are only diagnosed via MRI without a histopathological confirmation. Do these patients need special support because of this “unknown threat” or - in contrast - do these patients maybe cope better with this situation-with respect to other LGG patients with a confirmed histopathology?

Concluding, the purpose of this study was (1) to analyse the prevalence and clinical risk factors of distress and depression in LGG patients at different time-points of their disease, (2) to compare different screening methods regarding their clinical use and to finally (3) evaluate the need for psychological support.

Patients and Methods

Ethical statement

The study was approved by the local ethic committee (study number 4087). All patients obtained informed consent. Withdrawal was possible at any time on patient's request.

Study design and patients

Between October 2013 and January 2016 LGG patients, who were treated at the department of neurosurgery of the University Hospital Duesseldorf, were prospectively included. Patients were screened for their psychological distress using two self-assessment instruments [Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Distress Thermometer (DT)]. Sociodemographic factors were screened by the external assessment questionnaire [Psychooncological base documentation (PO-Bado)]. Additionally, HRQoL was assessed using the EORTC-QLQ-C30-BN20 questionnaire.

Inclusion criteria for this study were patients (1) with the neuropathological diagnosis of a WHO grade II LGG or (2) with an untreated cerebral lesion suspicious for WHO grade II LGG on MRI who were (3) treated at the neurosurgical- neurooncological center of the university hospital of Duesseldorf and (4) were screened for their psychooncological distress as described below in the course of their illness. All patients did not receive any other therapy (chemotherapy or radiation) other than an operation. In our clinical practice, a watchful waiting strategy is used in patients with suspected grade II lesion with eloquent localisation of the tumour and negative FET-PET-MRI or in those patients who refuse surgical approach.

Patients (1) under the age of 18, (2) with severe aphasic disorder, (3) lacking the ability to give consent, (4) under palliative care, (5) with physical or cognitive inability to complete the screening instruments and (6) patients who underwent tumour-malignisation or progress were excluded from this study.

Inpatient screening was performed after surgery, outpatient screening during scheduled consultations for routine MRI scans. Further patient characteristics are summarized in table 1.

We analysed the impact of time and the influence of the histopathological confirmation at different time-points during the course of therapy. Therefore, patients were further divided into different subgroups:

Group A: screening up to 6 months after initial diagnosis;

Group B: screening between 6 months and 3 years after diagnosis and

Group C: screening from 3 years after diagnosis.

Group 1: patients with the histopathological confirmation of a LGG,

Group 2: patients with LGG-suspicious findings in MRI in a watchful-waiting strategy without histopathological confirmation.

The following medical information were further analysed: age, gender, status of disease, neurosurgical diagnosis, social factors like relationship status, children and occupation. In addition, data regarding pre-existing psychiatric disorders and medication with ataractics were collected.

Distress Screening instruments

In 2014 the German Cancer Society published the S3-guideline, concluding that the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) carried the best evidence even though it was not developed specifically for cancer patients. As an alternative the Distress thermometer (DT) was recommended [17].

Based on these recommendations, we selected the HADS and the DT as two self-assessment tools to test for increased distress. In addition, we chose the Basic documentation for Psycho-Oncology (Po-Bado), as an objective assessment of the patient's subjective psychosocial condition. Subsequently, we analysed the screening results and correlated them with clinical and demographic data. Likewise, we correlated the results concerning increased neuropsychological distress with the HRQoL questionnaire (EORTC-QLQ-C30 -B20).

HADS was originally designed to assess the psychological state of physically ill patients. Meanwhile it has been established as an effective screening tool for assessment of anxiety and depression [18-20]. The 14-item self-report questionnaire consists of 7 items used to identify anxiety (HADS-A) and 7 items for depression (HADS-D), with each item having a 4 - point (0 - 3) Likert-type scale. Two thresholds are recommended: ≥ 8 for greater sensitivity and ≥ 11 for greater specificity [21]. We used a cut-off at ≥ 11 to define a pathological HADS-A or HADS-D screening result.

PO-Bado is a semi-directive instrument for assessing psychosocial difficulties which has been designed and validated in Germany [22-24], in this study, we used the PoBado gather information about the patients' demographics and psychosocial background and to detect patients with the need for psychooncological support, previously described stratification criteria are applied [23].

The DT is a single-item visual analogue scale [ranging from 0 (no distress) to 10 (maximum distress)], developed to rapidly screen patients for psychological distress, initially designed by Roth et al. [18, 19, 25, 26] According to the NCCN guidelines, we defined a DT score of 5 or above as indicating distress [20]. The DT also contains a list of 40 symptoms representing practical, family, emotional, spiritual-religious and physical concerns. In our setting, we only used the visual scale, the symptom list was excluded.

According to Goebel et al. the HADS was used as a gold standard against which the other tests were compared [24]. Independently from their screening results patients were asked if they wanted a psycho-oncological consultation.

Health related quality of life assessment

The EORTC QLQ-C30-BN20 is a disease-specific questionnaire developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) to assess the quality of life of cancer patients. The EORTC QLQ-C30 consists of a four-point scale containing five function scales, three symptom scales and six single item scales as well as two seven-point scales: the global health status and the quality of life. The QLQ-BN20 is an additional module for brain tumor patients, consisting of 20 questions specifically assessing brain tumor related symptoms [21, 27]. Distress screening results were correlated with the following items: global health status, quality of life, emotional and cognitive function and future uncertainty [9, 28]. Threshold for the global health and quality of life score was ≤ 4 and for emotional function, cognitive function and future uncertainty ≥ 2.75 scored according to the recommended scoring manual of the EORTC.

Statistical analysis

Despite the prospective design of the study, all analyses were descriptive, therefore results were regarded as hypothesis generating only. Statistical analyses were performed using the software IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM, Armonk, New York, US). Data was described by standard descriptive statistics, using absolute and relative frequencies for categorical variables and median for continuous variables. T-test and univariate logistic regression modelling were used for categorical and continuous variables when normal distribution was given. Frequency of distribution was further analysed with Chi-square test. Before using non-parametric tests

(Mann-Whitney-U, Kruskal-Wallis), we considered data for normal distribution (Kolmogorov-Smirnov- test). Sensitivity and specificity were determined using cross-tables. Receiver operator characteristic (ROC) curve analyses were conducted using HADS as the gold-standard. The area under the ROC curve (AUC) represents the overall performance of the different screening instruments in their ability to discriminate between patients with and without conspicuous HADS-results. An AUC of 0.7-0.8 reflects fair, of 0.8-0.9 good discrimination. An AUC above 0.9 would reflect excellent discrimination.

In addition, all relations between HADS-A and HADS-D and EORTC items were assessed by multiple linear regression, HADS-A and HADS-D were used as continuous variables. In the regression analyses HADS was used as dependent variable. Furthermore, binary logistic regression analyses were performed using EORTC-dimensions (conspicuous vs non-conspicuous) using HADS (conspicuous in HADS-A or HADS-D) as dependent variable.

Binary logistic regression was used to predict the odds of independent variables working as a predictor on the values. Coefficient of regression (R) is only described if significant.

Patients with missing data were excluded from the corresponding statistical analyses but not from the entire study.

A significance was considered clinically relevant when $p = 0.05$. All reported p-values are two-sided. A confidence interval of 95% was used. All p-values are corrected p-values, post-hoc tests were included in every calculation.

Results

Patients

From 2013 until 2016 149 patients [74 males (49.7 %), 75 females (50.3%), mean age 46 years (range 19 - 84 years)] took part in this study. In 53 patients (35.6 %) the diagnosis of LGG was provided solely via MR imaging (Group 2). In 96 patients (64.4 %, Group 1) the diagnosis was histologically confirmed to be diffuse astrocytoma (58 patients, 38.9 %), diffuse oligodendroglioma (22 patients, 14.8 %) and diffuse oligoastrocytoma (16 patients, 10.7 %). During this study period, around

172 patients with LGG were treated, we were able to include 149 (86.6%) patients, 57 patients were operated on a LGG during that time, we were able to screen 80.7 % (46 patients) of these.

Depending on their initial time of screening, patients were further divided into three groups. Group A (52 patients) were screened until 6 months after the initial diagnosis (histologically or suspected in imaging). Group B (38 patients) were screened 6 months to 3 years after initial diagnosis. Group C (59 patients) were screened 3 years after receiving their initial diagnosis. Clinical and sociodemographic data as well as statistical results are presented in table 1.

Regarding the different questionnaires 145 (97.3 %) patients completed the HADS, 138 (92.6 %) patients the DT and 149 (100%) patients the PoBado. The EORTC questionnaire was completed by 124 (83.2%) patients. Complete screening results are illustrated in table 2.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

In 24 (16.1 %, mean score 4.67, 95% CI=3.85-7.4) patients the HADS depression score (HADS-D) was increased. Having children ($p = 0.023$), pre-existing psychiatric disorders ($p \leq 0.001$) and a history of antidepressant drugs ($p \leq 0.001$) were associated with higher HADS-D screening results (table 2). Regarding the HADS anxiety score (HADS-A), increased scores were observed in 24 patients (16.1 %, mean score 5.73, 95% CI=4.98-6.48). Notably, female patients ($n = 16$, 20.3 %, $p \leq 0.001$), patients with children ($p=0.044$) patients with preexisting psychiatric disorders ($p \leq 0.001$) and patients with a history of antidepressant drugs ($p = 0.002$) demonstrated increased scores at significant levels (table 2). In addition, we assessed the HADS-T (combined scores of HADS-D and HADS-A), i.e. scores of ≥ 11 for HADS-D and/or HADS-A (table 2). Similar to the single score evaluation, patients with pre-existing psychiatric disorders ($p = 0.003$) and a history of antidepressant drugs ($p = 0.029$) were significantly more likely to experience increased distress (table 2). 19 patients (34.5%) with a history of mental disorders presented with conspicuous HADS results whereas 12 (13.6%) patients without prior history showed higher depressive and anxiety scores ($p=0.003$).

Distress Thermometer (DT)

More than half of patients (n=84, 56.4 %, mean score 5,12, 95% CI=4.66-5.58) marked a DT score above the threshold of 5. There were no factors which correlated significantly with increased scores. There was no significant difference between the patient groups.

Psychooncological base documentation (PoBado)

Screening with PoBado revealed that 36 (24.2 %, mean score 1,24, 95% CI=1.17-1.31) patients described the subjective need for further psychooncological support. There was no significant difference between the patient groups (Group A, B, C: p = 0.77; Group 1, 2: p = 0.26).

EORTC-QLQ-C30 - BN20

Considering Groups A, B and C there were no significant differences regarding the EORTC-QLQ-C30–BN20 items (global health status p = 0.74, quality of life p = 0.72, emotional function p = 0.77, cognitive function p = 0.08, future uncertainty p = 0.96). All EORTC-items mean scores had a significant correlation to higher HADS-scores (p=<0.001 for every item, statistical test used: Mann-Whitney-U, results are presented in Figure 1).

Regression analyses emphasize these connection, multiple linear regression results can be found in Table 3. Linear regression analyses show that especially high future uncertainty (p=0.003) and higher emotional function deficits (p=0.001) can explain high scores in HADS-A with a security of 53.6% (table 3). As well as low global health (p=0.014), high future uncertainty (p=0.013) and decreased cognitive function (p=0.001) can predict higher scores in HADS-D with a security of 59,9% (table 3). Binary logistic regression analyses indicate that higher emotional function deficits (p=0.012, Regressions coefficient (R)=1.54) and higher future uncertainty (p=0.004, R=1.59) can be used as predictors for elevated distress.

Considering separation into Groups 1 and 2, the QoL item (p = 0.022) and global health item (p=0.015) as well as Future uncertainty (p=0.047) were significantly higher in those patients without histopathological diagnosis. There were no other significant differences between the groups concerning the other items (emotional function p = 0.61, cognitive function p = 0.43).

Sensitivity and specificity

Screening results of the different assessment tools differed widely. While the HADST indicated increased distress in 31 patients (20.8 %), the DT showed scores ≥ 5 in 84 patients (56.4 %) revealing a sensitivity of 84.6 % and a specificity of 45.0 %. ROC-curves can be found in Figure 2. Increased HADS screening results were furthermore correlated to specific items of the HRQoL assessment regarding sensitivity and specificity. The quality of life item hereby demonstrated a sensitivity of 75.0 % and a specificity of 79.4 %, the global health item a sensitivity of 82.8 % and a specificity of 77.1 %, the future uncertainty item a sensitivity of 69.0 % and a specificity of 91.4 %, the emotional function item a sensitivity of 75.9 % and a specificity of 88.7 % and the cognitive function item a sensitivity of 69 % and a specificity of 91.7 %.

Need for psychooncological support

Independently from the distress screening results, 33 patients (22.8 %, Group A: n = 13, Group B: n = 8; Group C: n = 13) asked for further psychooncological support, however, 23 of these patients (69.7 %, screened by HADS) presented with a negative screening result. Results assessed by the HRQoL questionnaire demonstrated a significant correlation with the demand for psychosocial support with decreased cognitive function ($p = 0.038$).

Discussion

LGG patients represent a specific patient cohort due to the unique problems they are facing in their daily life caused by the diagnosis itself, tumor progression and/or therapy (side) effects. However, these disease specific impacts on distress, depression and HRQoL are not routinely assessed. The purpose of this study was to evaluate LGG patients' distress to identify disease-associated risk factors in order to address supportive care needs as well as finding a suitable screening mechanism. Secondly, we analysed if there are any differences in the level of distress in patients who have a histopathological confirmed diagnosis as opposed to those under watchful-waiting. Further on, we investigated if psychooncological distress levels differed at different times in the course of the disease – from

postoperatively to years after diagnosis. To our knowledge, this is the largest series of LGG patients analysed with respect to their psychooncological distress.

The impact of brain tumor diagnosis with respect to its entity on psychooncological distress still remains controversial. Armstrong hypothesized, that the diagnosis of a brain tumor itself is responsible for the patients' depressive symptoms – regardless of the histological diagnosis [29]. Keir pointed out that LGG patients reported higher levels of stress compared to HGG patients [30] in contrast to Bunevicius observed higher scores on depression scales in HGG patients [22]. Mainio however found that depression had a long-term effect on survival in LGG patients [11], which might be explained by the differing survival probability. However, all the above-mentioned studies included only small patient numbers, which might be an explanation for the contradicting findings. In this study we analysed a much larger patient number. Here, no significant differences concerning distress in patients with a histologically confirmed diagnosis of LGG and those without a definite diagnosis were observed.

Depression and anxiety assessment in LGG patients

When assessed using the HADS, depression in brain tumor patients reaches a prevalence between 15% and 38%. Some authors hypothesized a fluctuation during the course of therapy with an increasing depression rate throughout the course of the disease [3, 12, 23]. Goebel and Mehdorn could not find a correlation between depression and time of screening, but increased anxiety rates in inpatient screening [24]. In this study, we observed increased depression and anxiety in 16.1 % of patients independently from time of screening and setting (inpatient or outpatient, table 2). This finding might indicate that LGG patients suffer from depression right after receiving the initial diagnosis and that anxiety remains a constant companion.

Distress assessment of LGG patients

Bunevicius estimates that 18 - 22% [1] of brain tumor patients suffer from moderate to severe distress. Our study found a similar incidence of distress (20.8% of patients, table 2). Goebel described higher levels of distress after surgical interventions when compared to follow-up visits [24], while our findings suggest that distress rates are independent from the time of screening. Trad describes higher distress levels in 18 HGG patients compared to other tumours, but only 8.3% of his patients suffered from LGG [31]. Referring to our results including preliminary studies of our group

[32] however, it is likely that distress is as present in LGG patients as it is in HGG patients. Even so, what still needs to be clarified is how distress develops over the course of time in LGG and how it differs from other tumor entities.

Disease specific risk factors in LGG patients

In this study, the leading risk factors for developing increased distress were a history of (or current) psychiatric disorders and psychotropic medication. Similar factors have been described by Mainio, who found that 74% of patients with depression also had a history of depressive episodes [13]. Further on, D'Angelo observed an increased level of in patients with current depression [12]. Concerning anxiety, in this study, women tended to report higher rates of anxiety when compared to men. Existing studies report varying results on gender-related differences [12, 24]. Having children represents an additional independent risk factor for increased depression concordant with Randazzo, who described increased stress in female patients, patients having children and patients with a history of psychiatric disorders [33].

All in all, this indicates that especially LGG are at risk to experience distress because of their active and ongoing participation in work- and family-life. Special attention should be paid to patients with psychiatric comorbidities.

Correlation of distress and HRQoL

In the framework of clinical studies, the evaluation of HRQoL is getting more and more important as an objective criteria to estimate the effect of different therapeutic approaches. It is known, that increased distress influences HRQoL negatively [28] [33, 34]. Therefore, it is essential to know if this impact is also reflected vice versa. Different studies describe a correlation between specific HRQoL items and distress assessment [28, 34]. Based on this preliminary work, we could clearly demonstrate a significant correlation (Figure 1). These results are in accordance with Hickmann's, who demonstrated emotional and cognitive function to distinguish most accurately between increased and normal distress [9]. Depression was further on reported to be associated with poorer HRQoL [35]. Our results go in line with Aaronson as well, who presented the largest study on long term HRQoL in LGG patients and noted that patients with LGG reported consistently poorer generic HRQL [36]. Aaronson described factors that could be related to decreased HRQoL were female sex, epilepsy burden and neurocognitive deficits [36], those are

comparable to the factors associated to distress in this study (Table 2, Figure 1). This indicates that maintaining a good HRQoL might positively influence distress and its consequences in LGG patients and should therefore be addressed in psychosocial support.

In addition to that, vulnerability to decreased HRQoL can be associated with personality related factors. Bunevicius included personality traits in one of his studies concerning health related quality of life [37]. Of the analysed factors (extraversion, agreeableness, consciousness, emotional stability and openness) the factors that could significantly be correlated with higher QoL were emotional stability and consciousness [37]. The screening methods we used do not cover personality traits, so that consciousness is not represented within this study. Nonetheless, emotional stability is reflected by the EORTC item emotional function which is analysed in this study as well. Still, further studies to reflect the influence of personality traits on distress in LGG patients should be thought of.

Screening tools assessment

When comparing the conspicuous screening results the different tools used in this analysis reflect a high variability. Using the HADS as gold standard we attempted to sort out which one of these screening instruments can be used as an alternative for HADS. Regarding sensitivity (SEN) and specificity (SPE), the selected EORTC items showed higher results than DT (SEN 84.6 %, SPE 45.0 %). The EORTC-QLQ-C30-BN20 represented the highest SEN and SPE were demonstrated by the emotional function item (SEN 75.9 %, SPE 88.7 %). ROC-analyses (Figure 2) reflect the best discrimination between distressed and non-distressed patients in emotional function (AUC=0.9) and future uncertainty (AUC=0.898).

Regarding these results, we could clearly demonstrate a correlation between increased distress and conspicuous results as assessed by the EORTC QLQ-30-BN20 questionnaire [28] (Figure 1) and denote the EORTC to be a reliable screening tool to reflect psychooncological distress in patients with LGG.

The DT is a quick, less time-consuming assessment tool with high sensitivity for distress [38]. However, its specificity results rank lower compared to all EORTC-items but with higher AUC-results (Figure 2). These results are comparable to previous studies, in which the DT has been described as inferior to HADS [39]. In

another study, our workgroup developed a screening algorithm that increases the DT's sensitivity and specificity but only when including the symptom list [32], which in turn reduces the simplicity of this tool.

Demand for further psychooncological support in LGG patients

In this study, 22.8 % of patients expressed their subjective need for further psychological support. Fischbeck described three-quarters of patients suffering from glioblastoma have a psychosocial treatment demand [40]. Renonvanz reported distress to be the most consistent factor associated with the need for further support in brain tumor patients [41]. In her study, the most abundant unmet needs belonged to the psychological domain. Future uncertainty stood out to be the most frequently reported unmet need in high-grade glioma [41]. Other studies reported higher distress to be associated with higher need for support [34]. Here, two significant factors, cognitive and emotional function, could be correlated to higher distress (Figure 1) and to a demand for psychosocial support. Cognitive and emotional function deficits are not frequently reported in LGG but can be burdensome and have been shown to be the most striking factor to compromise quality of life [14].

Limitations

Even though this is a prospective study, our patient cohort is quite heterogeneous regarding age, screening time point and further neurooncological therapy schemes. Patients were screened at different times in the course of their disease independently from their therapy. The impact of radio- or chemotherapy could not be considered because of the patient numbers. In our opinion, this heterogeneity is the most striking limitation but also marks a decisive strength of this data which in the end represents a realistic LGG patient cohort, treated by a neurooncological center.

Another limitation is the WHO classification used in this study. Molecular biomarkers were not available in our patient sample and study, as the data was collected before the WHO classification 2016 was published, we used the WHO classification from 2007. However, we intended to represent all grade II glioma patients regardless of their individual histopathological diagnosis (and molecular markers) to call general attention to the psychosocial distress of all these patients, which, regarding the results of our study, seems to affect not only those with histopathologically known

diagnosis but also those without. This leads to the assumption that biological markers might play a secondary role when it comes to psychosocial distress.

Clinical implications

Our data underline that a multimodal therapy concept that includes psychosocial supportive care is necessary for all glioma patients including LGG patients and regular psychological assessment is indispensable. The presence of psychosocial distress as well as the demand for psychooncological treatment is present throughout the whole course of the disease and does not seem to decrease during time.

Conclusion

In conclusion our data emphasize the importance of psychosocial assessment in clinical daily routine to offer these patients psychooncological support, address anxiety and depression and improve HRQoL. However, it does not seem to make a difference if the patient is treated surgically or with a watchful-waiting policy. Hereby, special attention should be directed to those with a history of psychological diseases and psychotropic medication. Chosen EORTC-QLQ-C30-BN20 items are suitable to reflect increased distress if specific assessment tools are missing. They can therefore be used to specifically address those patients with conspicuous screening results to detect the need for further psychosocial support.

Conflicts of interest: All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Funding: No funding was received for this research.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national

research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Acknowledgements: To our patients, who helped us collecting the data and patiently completed all assessment tools.

Author contributions

A. Ley: Conceptualization, Methodology, Writing; C. von Sass: Writing- Original draft preparation; M. Kamp: Reviewing; D. Hänggi: Supervision; M. Sabel: Conceptualization, Validation; M. Rapp: Conceptualization, Writing- Reviewing and Editing

Figures and Tables

Table 1: Patients' characteristics and demographic data; p-value of group differences (Group A-C) analysed by Chi-square-test.-NR=not reported, † percent of missing values, - patient number too small for analyses.

Group A: screening up to 6 months after diagnosis;

Group B: screening between 6 months and 3 years after diagnosis and Group C: screening from 3 years after initial diagnosis

	All patients (n = 149) n (%)	Group A (n = 52) n (%)†	Group B (n = 38) n (%)†	Group C (n = 59) n (%)†	group differences p=
Gender					
Male	74 (49.7)	24 (46.2)	23 (60.5)	27 (45.8)	0.3
Female	75 (50.3)	28 (53.8)	15 (39.5)	32 (54.2)	
Mean age (years)	46	44	50	47	0.66
Range	19-84	19-84	20-78	22-75	
Diagnosis					-
Suspected LGG	53 (35.6)	19 (36.5)	25 (65.8)	9 (15.3)	
Diffuse astrocytoma	58 (38.9)	21 (40.4)	6 (15.8)	13 (22.0)	
Oligodendroglioma	22 (14.8)	5 (9.6)	4 (10.5)	6 (10.2)	
Oligoastrocytoma	16 (10.7)	7 (13.5)	3 (7.9)	31 (52.5)	
Relationship status					0.5
Partnership	117 (78.5)	38 (73.1)	32 (84.2)	47 (79.7)	
Single	30 (20.1)	13 (25.0)	6 (15.8)	11 (18.6)	
NR	2 (1.3†)	2 (3.5†)	0	1 (1.7†)	
Children					0.28
Yes	95 (63.8)	30 (57.7)	23 (60.5)	42 (71.2)	
No	52 (34.9)	21 (40.4)	15 (39.5)	16 (27.1)	
NR	2 (1.3†)	1 (1.9†)	0	1 (1.7†)	
H/o psychiatric disorders					0.47
Yes	40 (26.8)	17 (32.7)	15 (39.5)	26 (44.1)	
No	107 (71.8)	34 (4.4)	23 (60.1)	32 (54.2)	
NR	2 (1.3†)	1 (1.9†)	0	1 (1.7†)	
H/o psychotropic meds					0.294
Yes	58 (38.9)	10 (19.2)	11 (28.9)	19 (32.2)	
No	89 (59.7)	41 (78.8)	27 (71.1)	39 (66.1)	
NR	2 (1.3†)	1 (1.9†)	0	1 (1.7†)	

	HADS-D ^a		HADS-A ^a		HADS-D ^a or HADS-A ^a	
	≥11 n=143 n (%)	p ^b	≥11 n=143 n (%)	p ^b	≥11 n=145 n (%)	p ^b
All patients	24 (16.1)		24 (16.1)		31 (20.8)	
Male	11 (12.8)	0.64	9 (10.5)	<0.001	13 (15.1)	0.12
Female	14 (17.7)		16 (20.3)		19 (24.1)	
Age < 65	24 (16.1)	0.85	23 (15.4)	0.18	30 (20.1)	0.58
Age > 65	1 (6.7)		2 (13.3)		2 (13.3)	
Partnership	18 (14.4)	0.23	19 (15.2)	0.26	24 (19.2)	0.63
No partnership	7 (18.9)		6 (16.2)		8 (21.6)	
Children	18 (17.8)	0.023	18 (17.8)	0.044	24 (23.8)	0.1
No children	7 (11.5)		7 (11.5)		8 (13.1)	
<i>Pre-existing psychiatric disorders</i>						
Yes	14 (23.3)	<0.001	14 (23.3)	<0.001	19 (31.7)	0.003
No	11 (10.9)		11 (10.9)		13 (12.9)	
<i>Ataractics</i>						
Yes	10 (23.3)	<0.001	9 (20.9)	0.002	13 (30.2)	0.029
No	15 (12.7)		16 (13.6)		19 (16.1)	

Table 2: Conspicuous screening results assessed by HADS. Univariate analysis (normal distribution), Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis (normal distribution not given) and Cramer's V were performed in order to compare different subgroups regarding their presence of psychooncological distress.

n= number of patients analysed

^a Hospital Anxiety and Depression Score (D= Depression, A= Anxiety)

^b p-value for comparison of screening results of the different assessment tools and different subgroups of patients. Bold printed values indicate significant results (p < 0.05).

Table 3: Multiple linear regression analyses of HADS-A and HADS-D and EORTC items

Dependent variable: HADS-A				
EORTC-item	Unstandardized	Standardized	Standard Error	p=
Constant	0.71		2.184	
Quality of life	-0.112	-0.038	0.405	0.782
Global health	-0.321	-0.115	0.383	0.4
Future uncertainty	1.432	0.281	0.478	0.003
Emotional function	1.7323	0.353	0.527	0.001
Cognitive function	0.297	0.65	0.427	0.488
R ²	0.556			
Adjusted R ²	0.536			
F	27.78			
Dependent variable: HADS-D				
EORTC-item	Unstandardized	Standardized	Standard Error	p=
Constant	3.718		2.348	
Quality of life	-0.064	-0.019	0.42	0.879
Global health	-1.003	-0.31	0.403	0.014
Future uncertainty	1.278	0.219	0.507	0.013
Emotional function	0.335	0.059	0.561	0.551
Cognitive function	1.642	0.312	0.459	0.001
R ²	0.616			
Adjusted R ²	0.599			
F (df=5; 128)	36.01			

Figure 1: Block-diagram presenting EORTC-QLQ-C30-BN20 subscales results (presented as mean scores) and their correlation to the Hospital-Anxiety-And-Depression-Scale (HADS-T) results, statistical test used: Mann-Whitney-U. Threshold for conspicuous screening concerning the global health and quality of life score was ≤ 4 and for emotional function, cognitive function and future uncertainty ≥ 2.75 scored according to the recommended scoring manual of the EORTC.

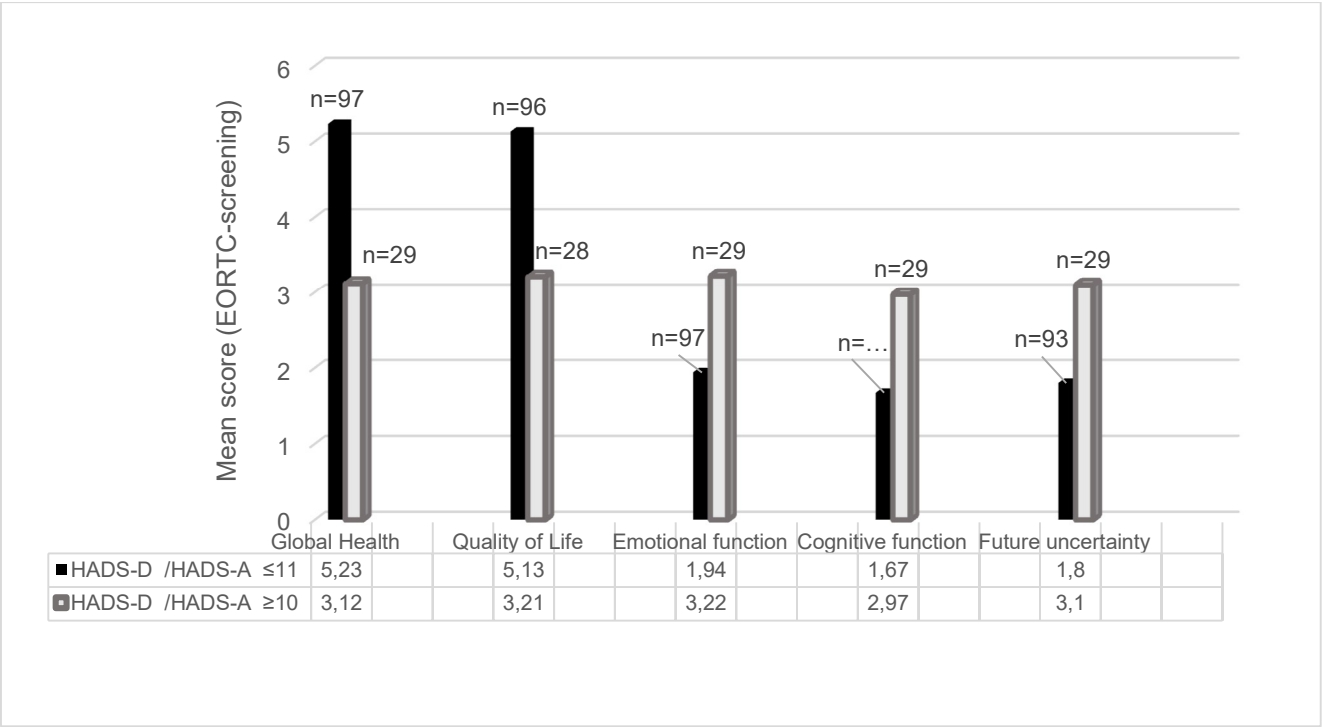
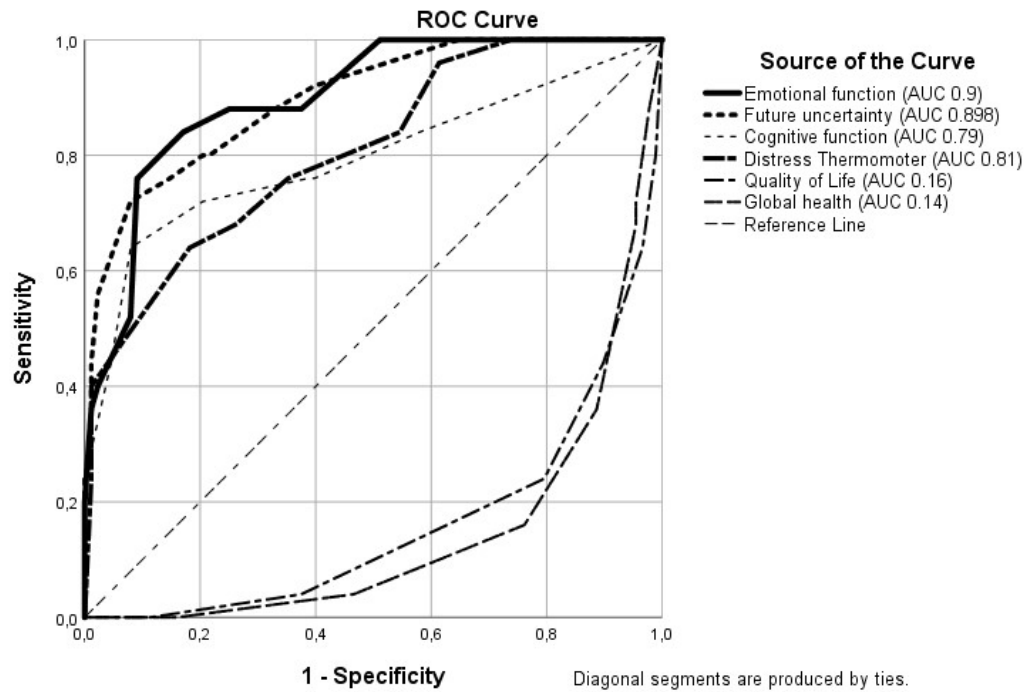


Figure 2: ROC analyses were performed using the HADS as gold-standard against the other screening instruments. The area under the curve reflects the conspicuous screening results using the other tests compared to conspicuous and non- conspicuous results in the HADS. An AUC between 0.7 and 0.8 reflects fair discrimination results, between 0.8 and 0.9 a good discrimination.



References

1. Bunevicius, A., et al., *Screening for psychological distress in neurosurgical brain tumor patients using the Patient Health Questionnaire-2*. Psychooncology, 2013. **22**(8): p. 1895-900.
2. Litofsky, N.S. and A.G. Resnick, *The relationships between depression and brain tumors*. J Neurooncol, 2009. **94**(2): p. 153-61.
3. Mainio, A., et al., *Depression in relation to survival among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 5-year follow-up study*. Neurosurgery, 2005. **56**(6): p. 1234-41; discussion 1241-2.
4. Carlson, L.E., et al., *High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients*. Br J Cancer, 2004. **90**(12): p. 2297-304.
5. Buchhold, B., et al., *Psychosocial burden and desire for support in outpatients with skin cancer*. J Dtsch Dermatol Ges, 2016. **14**(4): p. 405-15.

6. Schwenk, T.L., *Cancer and depression*. Prim Care, 1998. **25**(2): p. 505-13.
7. Mitchell, A.J., et al., *Acceptability of common screening methods used to detect distress and related mood disorders-preferences of cancer specialists and non-specialists*. Psychooncology, 2008. **17**(3): p. 226-36.
8. Duffau, H., *Diffuse low-grade glioma, oncological outcome and quality of life: a surgical perspective*. Curr Opin Oncol, 2018. **30**(6): p. 383-389.
9. Hickmann, A.K., et al., *Evaluating patients for psychosocial distress and supportive care needs based on health-related quality of life in primary brain tumors: a prospective multicenter analysis of patients with gliomas in an outpatient setting*. J Neurooncol, 2017. **131**(1): p. 135-151.
10. Duffau, H., *Cognitive assessment in glioma patients*. J Neurosurg, 2013. **119**(5): p. 1348-9.
11. Mainio, A., et al., *Decreased quality of life and depression as predictors for shorter survival among patients with low-grade gliomas: a follow-up from 1990 to 2003*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2006. **256**(8): p. 516-21.
12. D'Angelo, C., et al., *State and trait anxiety and depression in patients with primary brain tumors before and after surgery: 1-year longitudinal study*. J Neurosurg, 2008. **108**(2): p. 281-6.
13. Mainio, A., et al., *Depression and functional outcome in patients with brain tumors: a population-based 1-year follow-up study*. J Neurosurg, 2005. **103**(5): p. 841-7.
14. Taphoorn, M.J., E.M. Sizoo, and A. Bottomley, *Review on quality of life issues in patients with primary brain tumors*. Oncologist, 2010. **15**(6): p. 618-26.
15. Mackworth, N., P. Fobair, and M.D. Prados, *Quality of life self-reports from 200 brain tumor patients: comparisons with Karnofsky performance scores*. J Neurooncol, 1992. **14**(3): p. 243-53.
16. Sachsenheimer, W., W. Piotrowski, and T. Bimmler, *Quality of life in patients with intracranial tumors on the basis of Karnofsky's performance status*. J Neurooncol, 1992. **13**(2): p. 177-81.
17. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): *Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1*. AWMF-Registernummer: 032/051OL

2014.

18. Graves, K.D., et al., *Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress*. Lung Cancer, 2007. **55**(2): p. 215-24.
19. Ransom, S., P.B. Jacobsen, and M. Booth-Jones, *Validation of the Distress Thermometer with bone marrow transplant patients*. Psychooncology, 2006. **15**(7): p. 604-12.
20. Netw., J.N.C.C., *National Comprehensive Cancer N. Distress management. Clinical practice guidelines*. . 2003;: p. 1(3):344-374.
21. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
22. Bunevicius, A., et al., *Psychological distress symptoms' clusters in brain tumor patients: factor analysis of depression and anxiety scales*. Psychooncology, 2013. **22**(12): p. 2860-3.
23. Litofsky, N.S., et al., *Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project*. Neurosurgery, 2004. **54**(2): p. 358-66; discussion 366-7.
24. Goebel, S. and H.M. Mehdorn, *Measurement of psychological distress in patients with intracranial tumours: the NCCN distress thermometer*. J Neurooncol, 2011. **104**(1): p. 357-64.
25. Roth, A.J., et al., *Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study*. Cancer, 1998. **82**(10): p. 1904-8.
26. Wang, G.L., et al., *The HADS and the DT for screening psychosocial distress of cancer patients in Taiwan*. Psychooncology, 2011. **20**(6): p. 639-46.
27. Sprangers, M.A., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules*. EORTC Study Group on Quality of Life. Qual Life Res, 1993. **2**(4): p. 287-95.
28. Hoffmann, K., et al., *Correlation of psychooncological distress- screening and quality of life assessment in neurosurgical patients*. Oncotarget, 2017. **8**(67): p. 111396-111404.

29. Armstrong, C.W., et al., *Clinical predictors of infection of central venous catheters used for total parenteral nutrition*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1990. **11**(2): p. 71-8.
30. Keir, S.T., et al., *Stress and intervention preferences of patients with brain tumors*. Support Care Cancer, 2006. **14**(12): p. 1213-9.
31. Trad, W., et al., *Screening for Psychological Distress in Adult Primary Brain Tumor Patients and Caregivers: Considerations for Cancer Care Coordination*. Front Oncol, 2015. **5**: p. 203.
32. Rapp, M., et al., *Impact of distress screening algorithm for psycho-oncological needs in neurosurgical patients*. Oncotarget, 2018. **9**(60): p. 31650-31663.
33. Randazzo, D. and K.B. Peters, *Psychosocial distress and its effects on the health-related quality of life of primary brain tumor patients*. CNS Oncol, 2016. **5**(4): p. 241-9.
34. Halkett, G.K., et al., *Predictors of distress and poorer quality of life in High Grade Glioma patients*. Patient Educ Couns, 2015. **98**(4): p. 525-32.
35. Pelletier, G., et al., *Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues*. J Neurooncol, 2002. **57**(1): p. 41-9.
36. Aaronson, N.K., et al., *Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma*. J Clin Oncol, 2011. **29**(33): p. 4430-5.
37. Bunevicius, A., et al., *Predictors of health-related quality of life in neurosurgical brain tumor patients: focus on patient-centered perspective*. Acta Neurochir (Wien), 2014. **156**(2): p. 367-74.
38. Renovanz, M., et al., *Screening for distress in patients with intracranial tumors during the first 6 months after diagnosis using self-reporting instruments and an expert rating scale (the basic documentation for psycho-oncology short form - PO-Bado SF)*. Oncotarget, 2018. **9**(57): p. 31133-31145.
39. Rooney, A.G., et al., *Screening for major depressive disorder in adults with glioma using the PHQ-9: a comparison of patient versus proxy reports*. J Neurooncol, 2013. **113**(1): p. 49-55.

40. Fischbeck, S., et al., *[Burden and need for psychosocial intervention of glioblastoma patients]*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2011. **61**(12): p. 518-24.
41. Renovanz, M., et al., *Factors associated with supportive care needs in glioma patients in the neuro-oncological outpatient setting*. J Neurooncol, 2017. **133**(3): p. 653-662.

Ley, A., Kamp, M., von Sass, C. et al. Correction to: Psychooncological distress in low-grade glioma patients-a monocentric study. *Acta Neurochir* 166, 426 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00701-024-06316-3>

Corrigendum

Corrigendum to “*Psychooncological distress in low-grade glioma patients-a monocentric study*” - Ley A, Kamp M, von Sass C, Hänggi D, Sabel M, Rapp M.

Acta Neurochir (Wien). 2022 Mar;164(3):713-722. doi: 10.1007/s00701-021-04863-7. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34159449; PMCID: PMC8913453.

Abstract

This corrigendum corrects article “*Psychooncological distress in low-grade glioma patients-a monocentric study*” as the original version contains non-significant calculation errors concerning percentages.

Minor changes concerning the percentage distribution have been made. These errors do not affect the results and do not alter any statements or conclusions. The discussion and conclusion remain valid.

Following statement has as well been reworded for clarification: In the Abstract, Results section, the line should read: Significant associated factors were pre-existing psychiatric disorders (p 0.003) and a lack of intake of psychotropic medication (p 0.029).

The authors would like to apologise for any inconvenience caused.

Key words: corrigendum, low-grade glioma, distress, HADS, Po-Bado, DT

Corrigendum:

The authors regret that we have noted in our recently published report entitled “*Psychooncological distress in low-grade glioma patients-a monocentric study*” that we inadvertently published tables with calculation errors in table 1 and 2 and concerning the HADS results as well as an indeterminate statement that needs to be clarified. Minor changes concerning the percentage distribution have been made. These errors do not affect the results and do not alter any statements or conclusions. The discussion and conclusion remain valid.

However, this led to a few clarifying corrections in the body of the manuscript as follows:

In the Abstract, *Results* section, line 3 and 4 should read: An increased level of distress was observed in 22.1% (mean score 1.21, 95% CI 1.15–1.28) of all patients screened by HADS. Significant associated factors were pre-existing psychiatric disorders ($p = 0.003$) and a lack of intake of psychotropic medication ($p = 0.029$).

In the Results section, the *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* part should read: In 25 (17.4 %, mean score 4.67, 95% CI=3.85-7.4) patients the HADS depression score (HADS-D) was increased. Having children ($p = 0.023$), pre-existing psychiatric disorders ($p \leq 0.001$) and a lacking history of antidepressant drugs ($p \leq 0.001$) were associated with higher HADS-D screening results (table 2).

Regarding the HADS anxiety score (HADS-A), increased scores were observed in 25 patients (17.4 %, mean score 5.73, 95% CI=4.98-6.48). Notably, female patients ($n = 16$, 20.3 %, $p \leq 0.001$), patients with children ($p=0.044$) patients with pre-existing psychiatric disorders ($p \leq 0.001$) and patients with a lacking history of antidepressant drugs ($p = 0.002$) demonstrated increased scores at significant levels (table 2).

In addition, we assessed the HADS-T (combined scores of HADS-D and HADS-A), i.e. scores of ≥ 11 for HADS-D and/or HADS-A (table 2). Similar to the single score evaluation, patients with pre-existing psychiatric disorders ($p = 0.003$) and lacking history of antidepressant drugs ($p = 0.029$) were significantly more likely to experience increased distress (table 2). 19 patients (13.1%) with a history of mental

disorders presented with conspicuous HADS results whereas 12 (8.3%) patients without prior history showed higher depressive and anxiety scores ($p=0.003$).

In the Results section, *Sensitivity and specificity* part, line 2 should read: While the HADST indicated increased distress in 32 patients (22.1 %), the DT showed scores ≥ 5 in 84 patients (56.4 %) revealing a sensitivity of 84.6 % and a specificity of 45.0 %.

In the Discussion section, *Depression and anxiety assessment in LGG patients* part, line 7 should read: In this study, we observed increased depression and anxiety in 17.4 % of patients independently from time of screening and setting (inpatient or outpatient, table 2).

In the Discussion section, *Distress assessment of LGG patients* part, line 2 should read: Our study found a similar incidence of distress (22.1% of patients, table 2).

In the Discussion section, *Disease-specific risk factors in LGG patients* part, the first line should read: In this study, the leading risk factors for developing increased distress were a history of (or current) psychiatric disorders and a lack of intake of psychotropic medication.

Table 1

In table 1, the last two lines have unintentionally been swapped. As this table contains only descriptive data and the changed results are non-significant, this does not change any declarations made in the article. Table 1 hence needs to read:

Table 1: Patients' characteristics and demographic data; p-value of group differences (Group A-C) analysed by Chi-square-test. -NR=not reported, † percent of missing values, - patient number too small for analyses.

Group A: screening up to 6 months after diagnosis;

Group B: screening between 6 months and 3 years after diagnosis and Group C: screening from 3 years after initial diagnosis

	All patients (n = 149) n (%)	Group A (n = 52) n (%)†	Group B (n = 38) n (%)†	Group C (n = 59) n (%)†	group differences p=
Gender					
Male	74 (49.7)	24 (46.2)	23 (60.5)	27 (45.8)	0.3
Female	75 (50.3)	28 (53.8)	15 (39.5)	32 (54.2)	
Mean age (years)	46	44	50	47	0.66
Range	19-84	19-84	20-78	22-75	
Diagnosis					-
Suspected LGG	53 (35.6)	19 (36.5)	25 (65.8)	9 (15.3)	
Diffuse astrocytoma	58 (38.9)	21 (40.4)	6 (15.8)	13 (22.0)	
Oligodendroglioma	22 (14.8)	5 (9.6)	4 (10.5)	6 (10.2)	
Oligoastrocytoma	16 (10.7)	7 (13.5)	3 (7.9)	31 (52.5)	
Relationship status					0.5
Partnership	117 (78.5)	38 (73.1)	32 (84.2)	47 (79.7)	
Single	30 (20.1)	13 (25.0)	6 (15.8)	11 (18.6)	
NR	2 (1.3†)	2 (3.5†)	0	1 (1.7†)	
Children					0.28
Yes	95 (63.8)	30 (57.7)	23 (60.5)	42 (71.2)	
No	52 (34.9)	21 (40.4)	15 (39.5)	16 (27.1)	
NR	2 (1.3†)	1 (1.9†)	0	1 (1.7†)	
H/o psychotropic meds					0.29
Yes	58 (38.9)	10 (19.2)	11 (28.9)	19 (32.2)	
No	89 (59.7)	41 (78.8)	27 (71.1)	39 (66.1)	
NR	2 (1.3†)	1 (1.9†)	0	1 (1.7†)	
H/o psychiatric disorders					0.47
Yes	40 (26.8)	17 (32.7)	15 (39.5)	26 (44.1)	
No	107 (71.8)	34 (65.4)	23 (60.5)	32 (54.2)	
NR	2 (1.3†)	1 (1.9†)	0	1 (1.7†)	

Table 2

In table 2 calculation errors concerning the percentages have been made. The results and significances are hereof unconcerned, as all statistical calculations have been calculated with the integral patient numbers. Table 2 should read:

Table 2: Conspicuous screening results assessed by HADS. Univariate analysis (normal distribution), Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis (normal distribution not given) and Cramer's V were performed in order to compare different subgroups regarding their presence of psychooncological distress.

n= number of patients analysed

^a Hospital Anxiety and Depression Score (D= Depression, A= Anxiety)

^b p-value for comparison of screening results of the different assessment tools and different subgroups of patients. Bold printed values indicate significant results (p < 0.05).

	HADS-D ^a ≥11 n=143 n (%)	p ^b	HADS-A ^a ≥11 n=143 n (%)	p ^b	HADS-D ^a or HADS-A ^a ≥11 n=145 n (%)	p ^b
All patients	25 (17.4)		25 (17.4)		32 (22.1)	
Male	11 (7.6)	0.64	9 (6.3)	<0.001	13 (9.0)	0.12
Female	14 (9.7)		16 (11.2)		19 (13.1)	
Age < 65	24 (16.8)	0.85	23 (16.1)	0.18	30 (20.6)	0.58
Age > 65	1 (0.7)		2 (1.3)		2 (1.3)	
Partnership	18 (12.5)	0.23	19 (13.2)	0.26	24 (16.5)	0.63
No partnership	7 (4.8)		6 (4.1)		8 (5.5)	
Children	18 (12.5)	0.023	18 (12.5)	0.044	24 (16.5)	0.1
No children	7 (4.8)		7 (4.8)		8 (5.5)	
Pre-existing psychiatric disorders						
Yes	14 (9.7)	<0.001	14 (9.7)	<0.001	19 (13.1)	0.003
No	11 (7.6)		11 (7.6)		13 (8.9)	
Ataractics						
Yes	10 (6.9)	<0.001	9 (6.3)	0.002	13 (8.9)	0.029
No	15 (10.4)		16 (11.2)		19 (13.1)	

References

1. Ley, A., et al., *Psychooncological distress in low-grade glioma patients-a monocentric study*. Acta Neurochir (Wien), 2021.

The authors would like to apologise for any inconvenience caused.

3 Diskussion

Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren repräsentieren eine besondere Patientenpopulation aufgrund des zumeist jungen Alters und aktivem Familien- und Berufsleben bei anhaltendem Bewusstsein um die Inkurabilität der Erkrankung. Die Auswirkungen der Diagnose und deren Behandlung auf die psychische Belastung, Depressivität und Lebensqualität werden jedoch nicht routinemäßig erfasst.

Ziel dieser Studie war demnach die Identifizierung von Belastung und damit verbundenen Risikofaktoren unter Suche eines geeigneten Screeningmechanismus, um den Bedarf nach psychoonkologischer Betreuung zu erkennen.

Die in dieser Studie erfassten Daten zeigen die Wichtigkeit eines psychosozialen Screenings im Rahmen einer klinischen Routine:

Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren scheinen mit ähnlicher Inzidenz von erhöhter psychischer Belastung betroffen zu sein wie Patienten mit höhergradigen Hirntumoren. Nach Auswertung der Risikofaktoren zeigte sich die psychische Belastung unabhängig von erfolgter Therapie und des Zeitpunktes des Screenings. Patienten, die eine chirurgische Behandlung erhielten, waren hierbei gleichermaßen belastet wie Patienten die mittels des Therapieschemas Watchful-waiting behandelt wurden. Die erhöhte Belastung scheint hierbei im gesamten Verlauf der Erkrankung vor zu liegen [90].

Mittels der hier verwendeten Screeningverfahren konnten eine vorangegangene psychische Erkrankung, die fehlende Einnahme von Psychopharmaka in der Vorgeschichte sowie das Vorhandensein von Kindern als Risikofaktoren für erhöhte Belastung identifiziert werden [90].

22,8% der hier untersuchten Patienten gaben einen subjektiven Bedarf nach psychoonkologischer Betreuung an. Hierbei zeigten sich vor allem ausgewählte Elemente des EORTC-QLQ-C30-BN20 als geeignete Alternative zur Abbildung des Betreuungsbedarfes [90].

3.1 Screeningergebnisse

3.1.1 Einfluss der Diagnose auf die psychosoziale Belastung

Der Einfluss der Tumorentität auf die psychosoziale Belastung wurde in mehreren Studien untersucht, die Ergebnisse bleiben jedoch kontrovers diskutiert. Die These wurde geäußert, dass das Auftreten von depressiven Symptomen nicht abhängig von der histologischen Erkrankung und damit einhergehenden tumorspezifischen Prognose, sondern die Erkrankung an einem zerebralen Tumor an sich ursächlich für psychische Belastung und Depressivität ist [61, 88, 91] [92]. Die stressauslösenden Faktoren stellen hierbei die Angst vor chirurgischen Interventionen oder nachfolgenden Therapien, Angst vor Rezidiven oder Malignisierung sowie Sorgen um Einschränkungen des normalen Lebens dar [88].

In mehreren Studien wurde bisher eine erhöhte Belastung bei Hirntumorpatienten beschrieben [50, 67, 100]. Die Inzidenz wird hierbei sehr heterogen beschrieben und variiert zwischen 20 und 70% [50, 67]. Bunevicius et al beobachteten eine Inzidenz von 18-22% bei Nutzung der Hospital-Anxiety-and-Depression-Scale, welche der in unserer Studie auftretenden Inzidenz von 22,1% am nächsten liegt [95] [90].

Mögliche Ursachen für die sehr unterschiedlich beschriebenen Inzidenzen von Belastung könnten die unterschiedlichen Screeningmethoden sein. Goebel et al analysierten bei einer heterogenen Gruppe bezüglich der Tumorentität den Belastungsgrad mit dem Distress Thermometer und beschrieben eine Inzidenz von 39-70% abhängig vom angewendeten *Cut-Off-Score* [101]. Weitere mögliche Ursachen für die auseinandergehenden Ergebnisse könnten Unterschiede zwischen den verschiedenen Tumorentitäten sein, unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte sowie ein verschiedene verwendete *Cut-Off-Werte*.

Aufgrund der großen Zahl der hier untersuchten Patienten, ist eine Repräsentation der normalen Population von Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren anzunehmen, sodass eine Inzidenz von 22,1% als repräsentativ angenommen werden kann [90].

Da die Inzidenz von Distress in der Normalpopulation bei 2-4% liegt [102], ist von einer erhöhten Belastung von Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren im Vergleich zur Normalpopulation auszugehen.

Vorstellbar ist, dass eine ungünstigere Prognose sich negativ auf die Belastung auswirken kann. Somit wären Patienten mit höhergradigen Hirntumoren, für die keine kurativen Therapieoptionen bestehen, stärker belastet sind als solche mit heilbaren Tumoren. Bunevicius et al beschrieb eine signifikant höhere Depressivität bei Patienten mit hochgradigen Hirntumoren im Vergleich zu anderen Tumorarten [89]. Unsere Arbeitsgruppe konnte ebenfalls bei großem Patientenkollektiv eine höhere Depressivität bei Patienten mit malignen Befunden im Vergleich zu benignen Befunden finden [79]. Kontrovers hierzu werden in der Literatur Patienten mit Meningeomen beschrieben, bei denen ebenfalls eine erhöhte psychische Belastung nachgewiesen wurde [93]. Die Diagnose dieses benignen Tumors geht vermehrt mit Depressivität einher [85] [94] [93]. Mainio et al beschrieben eine Inzidenz von Depressivität bei 29,8% der Patienten mit Meningeomen [2]. Möglich ist, dass diese Tumorart eine Sonderform darstellt und daher auch gesondert zu anderen benignen Tumoren untersucht werden sollte.

Bei den hier untersuchten Patienten wurde aufgrund der nicht-kurativ behandelbaren Erkrankung von LGG eine vermehrte Belastung erwartet. Die Belastung bei den hier untersuchten LGG Patienten lag mit einer Inzidenz von 22,1% [90] auf dem gleichen Level wie bei hochgradigen Hirntumoren beschrieben [95]. Dies stützt unsere Vermutung, dass Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren trotz zunächst besserer Prognose gleichermaßen belastet sind wie Patienten mit höhergradigen Tumoren. Die Hypothese, dass Patienten, deren Diagnose histologisch gesichert wurde, stärker belastet waren als solche mit nicht gesicherter Diagnose ließ sich jedoch nicht bestätigen [90]. Dies würde wiederum die These unterstützen, dass nicht die Diagnose, sondern das Vorliegen einer zerebralen Neoplasie der Auslöser von Belastung ist.

Vergleicht man die vorliegende Literatur bezüglich der Unterschiede zwischen höher- und niedriggradigen Hirntumoren, so sind auch diese Ergebnisse divergent. Keir et al beobachteten höheren Stress bei niedriggradigen Hirntumoren [50] und Mainio et al beschreiben einen verstärkten Effekt von

Depressivität auf die Gesamtüberlebenszeit von niedriggradigen Hirntumoren. Dieser Zusammenhang sei bei andern Tumorentitäten nicht gesehen worden [62]. Dies lässt vermuten, dass Depressivität einen verstärkten Einfluss auf Patienten mit LGG hat.

Aufgrund der insgesamt kleinen Patientenzahl müssen diese Studien bezüglich ihrer Ergebnisse jedoch kritisch bewertet werden. Mit unserem vergleichbar großen Patientenkollektiv (n=149 versus n=4-39 in anderen Studien [72] [57, 62, 87, 91, 96-98]), hoffen wir daher, die Population der niedriggradigen Hirntumorpatienten widerzuspiegeln [90]. Nichtsdestotrotz fehlt der direkte Vergleich mit anderen Tumorentitäten. Angesichts der uneinheitlichen Studienlage sollte der Einfluss der Diagnose in Zukunft weiter untersucht werden.

3.1.2 Einfluss der Therapie auf Depressivität und Ängstlichkeit

Die Inzidenz von Depression wird bei Hirntumorpatienten zwischen 15 und 38% beschrieben [88] [66]. Die Inzidenz bei den verschiedenen Tumorarten variiert nach Literatur. Mainio et al beschrieben eine Inzidenz von 20,8% [2] bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren. In einer Studie von Arnold et al wurde die Depressivitätsrate bei Patienten mit WHO Grad 1 Hirntumoren mit 17% und bei solchen mit WHO Grad 2 Hirntumoren mit 29% beschrieben. Hierbei hatten diese Patienten im Vergleich zu Patienten mit Tumoren der WHO Grade 3 bis 4 signifikant höhere Depressivitätswerte [103]. Dies lässt ein höheres Risiko für Depressivität bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren vermuten. In unserer Studie lag die Inzidenz mit 17,4% niedriger als von Mainio et al beobachtet [90]. Ein möglicher Erklärungsansatz dieser Unterschiede ist wiederum die Patientenanzahl, die in den vorherig genannten Studien aufgrund der kleineren Stichprobe andere Inzidenzen liefert. Nichtsdestotrotz scheinen Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren gefährdet zu sein, Depressivität, welche im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung steht, zu entwickeln.

Im Langzeitverlauf nehmen Ängstlichkeit und Depression nach einem operativen Eingriff ab. Direkt postoperativ wird das Vorliegen von Distress bei 15-40% der Patienten beschrieben. Präoperativ liegt die Inzidenz sogar bei bis zu 60% [99]. Insbesondere die operative Tumoresektion scheint demnach einen

stressauslösenden Faktor darzustellen. Hierbei unterscheidet sich das postoperative Vorliegen von Depression und Ängstlichkeit bei Hirntumorkranken von Patienten nach Resektion einer benignen intrazerebralen Läsion. Patienten mit malignen Tumoren wiesen hierbei signifikant höhere Raten an Depressivität auf [79].

Der zeitliche Verlauf der Depressivität bei Hirntumorkranken wurde ebenfalls von Arnold et al untersucht. Diese fanden keine zeitliche Veränderung der Depressivität bei Hirntumorkranken bis zu zwei Jahre nach der Erstdiagnose [103], während andere Autoren eine Zunahme der Depressivität im Verlauf, vor allem in den ersten Monaten nach operativer Therapie, beobachteten [88] [91] [60, 88]. Unsere Ergebnisse zeigen ebenfalls keine Veränderung der Depressivität im Verlauf der Erkrankung [90]. Jedoch fehlen in unserer Studie Verlaufsdaten der einzelnen Patienten, da jeder Patient zu unterschiedlichem Zeitpunkt in die Studie einbezogen wurde und die Patientendaten jeweils nur zu einem einzigen Zeitpunkt und nicht mehrfach im Verlauf ausgewertet wurden.

Depressive Symptome sind häufig mit Ängstlichkeit vergesellschaftet und Ängstlichkeit wiederum kann aus Angst vor der Diagnose oder Prognose resultieren [19]. D'Angelo beschrieb das Vorhandensein von Ängstlichkeit bei Hirntumorkranken um ein Vielfaches häufiger als Depressivität [88]. Mehdorn und Goebel beschrieben das Vorhandensein von Ängstlichkeit mit 22,7% und das Vorhandensein von Depression mit 8,7% [64]. Während sie keine Korrelation zwischen Depression und dem zeitlichen Verlauf finden konnten, so konnten sie steigende Ängstlichkeitswerte im zeitlichen Verlauf der Erkrankung beobachten [64].

In der hier vorliegenden Studie lag das Vorhandensein von Ängstlichkeit und Depression gleichermaßen bei 17,4% und es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Screeningzeitpunktes beobachtet werden [90]. Dies lässt vermuten, dass Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren, verglichen mit anderen Tumorentitäten, im gesamten Krankheitsverlauf gefährdet sind, an Depression und Ängstlichkeit zu leiden. Mainio et al's Ergebnisse unterstützen diese These. In einer von Mainios Studien zeigte sich die Ängstlichkeit vor allem bei depressiven Patienten im gesamten Krankheitsverlauf persistierend [57],

sodass anzunehmen ist, dass ein Zusammenspiel aus Depression und Ängstlichkeit bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren vorherrschend ist.

Einfluss der Therapie

Wir haben daher in dieser Studie untersucht, inwieweit eine operative Therapie Einfluss auf die Belastung der Patienten hat. Unsere Vermutung, dass operierte Patienten aufgrund der zusätzlichen Belastung durch den operativen Eingriff und die Bestätigung der Diagnose eines Hirntumors stärker belastet sind, konnte jedoch nicht bestätigt werden. Stattdessen scheinen Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren unabhängig von ihrer Behandlungsart belastet zu sein [90]. Der einzige Parameter, der sich bei operierten und nicht-operierten Patienten unterschied, war die Lebensqualität. Diese zeigte sich bei nicht-operierten Patienten signifikant höher [90]. Vorstellbare Gründe hierfür könnten die fehlende Belastung durch den operativen Eingriff, wie beispielsweise die ausbleibende Krankschreibung und damit verminderte finanzielle Probleme oder fehlende neurologische Defizite und damit geringere Einschränkungen im Alltag sein. Aufgrund der von uns untersuchten kleineren Population in den Subgruppen, ist eine weitere Untersuchung dieses Effektes mit größeren Fallzahlen erstrebenswert.

Zusätzlich zum operativen Eingriff müssen bei neuroonkologischen Patienten demnach andere Faktoren im Vordergrund stehen. Vorstellbare belastungsauslösende Faktoren könnten die Angst vor neurologischen Defiziten, Sorgen bezüglich ihrer Zukunft, finanzielle oder familiäre Probleme darstellen [99].

3.1.3 Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsassoziierten Lebensqualität (*Health-related quality of life, HRQoL*) gewinnt im Rahmen der Bewertung von Therapieerfolgen und Gesundheitsstatus der Patienten zunehmend an Bedeutung.

Es ist bekannt, dass Belastung einen reduzierenden Einfluss auf die Lebensqualität haben kann [104] [85, 105]. Unsere Studie zeigt gleichermaßen eine signifikante Korrelation von erhöhtem Distress und verringerter

Lebensqualität. Dieser Zusammenhang wurde bereits in einer anderen Arbeit derselben Arbeitsgruppe von Hoffmann et al beschrieben und bei Patienten mit höhergradigen Hirntumoren beobachtet [85].

Bei Patienten mit höhergradigen Hirntumoren wurden beschrieben, durch ihre multiplen Einschränkungen im Alltag im Vergleich zu niedriggradigen Hirntumoren eine schlechtere Lebensqualität zu erleben [23]. Nichtsdestotrotz zeigen auch unsere Ergebnisse einen Einfluss der Diagnose eines niedriggradigen Hirntumors auf die Lebensqualität. In der hier untersuchten Stichprobe wiesen 34% der Patienten eine verringerte gesundheitsassoziierte Lebensqualität auf [90]. Besonderen Einfluss scheint hierbei die Diagnose zu haben. So wiesen Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eine signifikant geringere Lebensqualität auf [90]. Des Weiteren wurde beschrieben, dass eine schlechte Lebensqualität mit Depressivität vergesellschaftet ist [52]. So beschrieben Mainio et al Depression als einen signifikanten Prädiktor für eine schlechtere Lebensqualität [91].

Alles in allem zeigt sich entsprechend ein deutlicher Einfluss verstärkter Belastung bei Hirntumorkranken auf die Lebensqualität. Ein gezieltes Ansprechen und Angehen dieser Symptome im Rahmen einer angepassten psychologischen Unterstützung sollte zum Ziel gesetzt werden, um eine adäquate Lebensqualität zu gewährleisten und damit den Therapieerfolg und die Überlebenszeit zu erhöhen [23] [104].

3.1.4 Risikofaktoren

Ziel dieser Studie war es, Risikofaktoren zu identifizieren, die mit einer erhöhten Belastung und vermehrten Bedarf an psychoonkologischer Unterstützung einhergehen.

Psychiatrische Vorerkrankungen

Ein bereits bekannter Risikofaktor für erhöhte Belastung bei Hirntumorkranken stellt das Vorliegen von psychologischen Vorerkrankungen dar. Arnold und Randazzo et al fanden eine signifikant höhere Depressivität und Ängstlichkeit bei Patienten mit einer Vorgeschichte von psychiatrischen Problemen [103] [104].

Ergebnisse dieser Studie unterstützten diese These. Eine bestehende oder vergangene psychologische Behandlung sowie gleichermaßen eine nicht erfolgte vorangegangene oder bestehende psychiatrische Medikation stellt den am stärksten hervorstechenden Risikofaktor dar, der signifikant mit gesteigerter Belastung, Depressivität und Ängstlichkeit vergesellschaftet ist [90].

Geschlecht

In der hier vorliegenden Studie wiesen Frauen im Vergleich zu Männern signifikant höhere Ängstlichkeitswerte auf [90]. Arnold et al beobachteten den vergleichbaren Effekt, dass Frauen in der beschriebenen Studie stärker als Männer zu Ängstlichkeit und Depression neigen [19]. Im Gegensatz zu Arnolds Studie ließ sich in dieser Studie bezüglich der Depressivitätswerte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern darstellen [90]. Ein ähnlicher geschlechterbezogener Unterschied wurde von D'Angelo et al beobachtet, welcher höhere Ängstlichkeit und Depressivität bei Frauen sowohl vor als auch nach operativer Therapie beschrieb [88].

Die Lebensqualität betreffend konnten Mainio et al eine niedrigere Lebensqualität bei Frauen beobachten [91]. Weitzner et al beschrieben eine ebenfalls geringere Lebensqualität und zudem eine höhere psychologische Belastung bei weiblichen Patientinnen verglichen mit den männlichen Studienteilnehmern [106].

Insgesamt lässt sich somit vermuten, dass Frauen stärker gefährdet sind, Ängstlichkeit und Depression zu entwickeln und entsprechend beim Screening von weiblichen Patientinnen besonderer Fokus auf die Entdeckung einer möglichen bestehenden Belastung zu setzen ist.

Familienstatus und Zukunftsängste

Da das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren geringer als bei den meisten anderen Hirntumorerkrankungen ist, ist ein Einfluss des Familienstatus auf die Höhe der Belastung denkbar. Bei Patienten mit aktivem Familienleben und Kindern wird die Erkrankung an einem niedriggradigen Hirntumor das Familienleben beeinträchtigen. So kann die Versorgung der Kinder durch die Erkrankung, beispielsweise durch berufliche Einschränkungen mit einhergehenden finanziellen Problemen oder Mobilitätseinschränkungen im Rahmen der Symptome der Erkrankung wie

epileptische Anfälle, beeinträchtigt sein und einen zusätzlichen Stressor bieten. Unsere Daten zeigten eindrücklich, dass Patienten mit Kindern signifikant höhere Depressivitätswerte im Vergleich zu Patienten ohne Kinder aufweisen [90]. Randazzo et al bestätigt dies [104] und unterstützt die These, dass Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren besonders durch ihr junges Erkrankungsalter und trotz der häufig gering ausgeprägten Symptomatik belastet sind. Naheliegender ist, dass diese Patienten auch im vermehrten Maße von Unsicherheit bezüglich ihrer Zukunft und Zukunftsängsten betroffen sind.

Kognitive und emotionale Einschränkungen

In unseren Daten zeigt sich die stärkste Korrelation zu psychoonkologischem Betreuungsbedarf bei den Patienten, die Einschränkungen in ihrer kognitiven und emotionalen Funktion im Screening mittels EORTC-QLQ-C30/BN20 angaben [90]. Obwohl Patientin mit niedriggradigen Hirntumoren weniger in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind als solche mit höhergradigen Hirntumoren, können auch kleine Einschränkungen in gleicher Weise belastend sein und die Lebensqualität beeinträchtigen [107]. Hickmann et al beschrieben ebenfalls die emotionale und kognitive Funktionsfähigkeit als stärksten Belastung determinierenden Faktor [72]. Weiterhin wurden kognitive Einschränkungen beschrieben, den größten negativen Effekt auf die Lebensqualität bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren zu haben [108]. Unsere Studie spiegelt vergleichbare Ergebnisse wider [90].

Persönlichkeitsmerkmale

Bunevicius et al beschreiben zusätzlich den Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Persönlichkeitsmerkmalen. Die hierbei untersuchten Merkmale waren Extra- und Intraversion, Verträglichkeit, Bewusstsein, emotionale Stabilität und Offenheit. Eine höhere Lebensqualität konnte mit emotionaler Stabilität und Bewusstsein in Zusammenhang gebracht werden [108]. Die in der vorliegenden Studie verwendeten Screeningverfahren decken Persönlichkeitsmerkmale jedoch nicht ab, weshalb ein derartiger Zusammenhang für Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren in dem untersuchten Patientengut nicht analysierbar ist. Nichtsdestoweniger wird die emotionale Funktionalität durch den EORTC-QLQ-C30-BN20 mitbehandelt. Dieses *Item* könnte auf die emotionale Stabilität rückschließen lassen. In dem

vorliegenden Patientenkollektiv kann ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen emotionaler Funktionalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität beobachtet werden. Weitergehende Studien, die den Einfluss von Persönlichkeitsmerkmalen auf Distress spezifisch bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren untersuchen, sind empfehlenswert.

Weitere soziodemografische Faktoren

Des Weiteren wurden physische Beschwerden, ein geringer Bildungsstatus, der Verlust der Arbeitsstelle sowie finanzielle Schwierigkeiten bei Patienten mit Gliomerkrankungen in Zusammenhang mit Belastung und reduzierter Lebensqualität gebracht [105]. Die Psychoonkologische Basisdokumentation beinhaltet zwar den aktuellen Arbeitsstatus, aufgrund der jedoch sehr niedrigen Patientenzahlen in den jeweiligen Untergruppen kann bei dem hier vorliegenden Patientenkollektiv keine statistisch aussagekräftige Aussage bezüglich der Belastung und der Lebensqualität bei Verlust der Arbeitsstelle getroffen werden. Zudem wird der Bildungsstatus nicht von den hier verwendeten Screeninginstrumenten erfasst [90]. Da niedriggradige Gliome jedoch vor allem jüngere Patienten betreffen, ist ein Einfluss der Diagnose auf den Arbeitsalltag und damit verbundene finanzielle Probleme nachvollziehbar. Dieser Aspekt wird im EORTC-QLQ-C30-BN20 durch die Frage *„Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht“* (siehe Anhang) aufgegriffen, wurde in dieser Analyse jedoch nicht untersucht.

3.1.5 Betreuungsbedarf

Während in der Literatur der Benefit der Stressreduktion bei Tumorpatienten diskutiert wird [52], ist der Effekt der Intervention und psychoonkologischen Betreuung von Hirntumorpatienten schwierig mess- und evaluierbar [50].

Fischbeck et al beschrieben einen Bedarf an psychologischer Unterstützung bei bis zu 70% der untersuchten Glioblastompatienten [5]. Bei dem durch Fischbeck et al untersuchtem Patientengut handelte es sich jedoch um Patienten im Zustand nach operativer Tumorresektion, Radiochemotherapie und adjuvanter Chemotherapie mit Temozolomid [109]. Nachvollziehbar ist hierbei aufgrund der

nebenwirkungsreichen Folgetherapien ein Anstieg des psychologischen Betreuungsbedarfes bei diesem Patientengut [109].

Die hier untersuchten Patienten unterscheiden sich jedoch wesentlich, zum einen aufgrund der günstigeren Prognose als auch wegen der weniger aggressiven Tumorthherapie. Nichtsdestotrotz konnten wir bei 22,8% der Patienten den subjektiven Bedarf nach psychoonkologischer Unterstützung verzeichnen [90]. Signifikant mit dem Betreuungsbedarf assoziierbare Faktoren waren hierbei eine verminderte kognitive und emotionale Leistungsfähigkeit [90]. Obwohl kognitive und emotionale Einschränkungen bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumor seltener beschrieben werden als bei Patienten mit höhergradigen Hirntumoren können diese belastend sein und stellen hiermit die wichtigsten Faktoren dar, die zu einer reduzierten Lebensqualität führen können [107]. Renovanz et al beschreiben bei 24% der Patienten einen Bedarf nach zusätzlicher psychologischer Unterstützung [110].

Goebel et al beschreiben ebenfalls emotionale Probleme und *Distress* als mit Ängstlichkeit, Depressivität und steigendem Bedarf an sozialer Unterstützung zusammenhängenden Faktoren [101].

Zusammenfassend wird erhöhte psychische Belastung und *Distress* als der häufigste Grund für erhöhten Betreuungsbedarf angegeben [96] [105].

Patienten, welche Unterstützung erhalten haben, wiesen in den Untersuchungen von Keir et al reduzierte Ängstlichkeits- und Depressivitätswerte sowie eine verbesserte Lebensqualität auf [50]. Pelletier et al konnten ebenfalls eine Verbesserung der Lebensqualität von Hirntumorkranken durch therapeutische Interventionen verzeichnen [52].

Diese Ergebnisse zeigen, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen mit Hirntumoren, die niedriggradigen Hirntumore eingeschlossen, an erhöhter Belastung leidet. Daher ist ein gezieltes Ansprechen von subjektivem Betreuungsbedarf sowie eine engmaschige psychoonkologische Anbindung von Beginn der Therapie an unabdingbar [87]. Ergänzende Studien, die den Effekt von psychoonkologischer Betreuung betreffen, halten wir daher für gewinnbringend.

3.2 Screeningverfahren

3.2.1 Vergleich der verschiedenen Screeningverfahren

Patienten, welche an Hirntumoren erkrankt sind und klinisch den Verdacht auf eine depressive Erkrankung im Zusammenhang mit der Diagnose bieten, sollten frühzeitig einem Psychiater/Psychoonkologen vorgestellt werden, damit dieser nach DSM-Kriterien die korrekte Diagnose stellen kann [54]. Im klinischem Alltag kann dies jedoch dadurch erschwert werden, dass viele Patienten vor einer direkten psychiatrischen Vorstellung abschrecken, depressive Symptome abstreiten und eine Erfassung der Belastung der Patienten mit Screeningverfahren nicht regelhaft im klinischen Alltag etabliert ist [54]. Um dem behandelnden Klinikpersonal ohne psychiatrische Ausbildung zu ermöglichen, Depressivität zu erkennen, werden akkurate Screeningverfahren benötigt, welche die erforderlichen Symptome und Risikokonstellationen erfassen.

Diese Schwierigkeiten in der Diagnostik von Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren, welche an Distress oder Depression leiden als Anlass nehmend, nahmen wir den S3-Leitlinien folgend den HADS als Goldstandard und verglichen diesen mit weiteren Screeningverfahren.

Betrachtet man die Ergebnisse der verschiedenen Screeningverfahren in dieser Studie, so fällt an erster Stelle das starke Auseinanderweichen der Ergebnisse auf. Während der HADS 22,1% der Screeningergebnisse als auffällig testet, so weicht vor allem das DT mit 56,4% sehr deutlich von diesem Ergebnis ab [90]. PoBado und EORTC-QLQ-C30-BN20 liefern einen mit dem HADS vergleichbaren Prozentsatz auffälliger Ergebnisse (PoBado 24,2%, EORTC-QLQ-C30-BN20 18-24%) [90] .

Obwohl empfohlen, bildet der HADS keine somatischen Symptome von Depression und Ängstlichkeit ab und bezieht keine somatischen oder physischen Symptome ein, die vor allem bei Patienten mit Hirntumoren durch tumorbedingte Symptome auftreten können. Da jedoch auch somatische Symptome Depression und psychische Belastung auslösen können, sollten zur Erfassung von Belastung auch diese Elemente durch verwendete Screeningverfahren abgefragt werden [89].

Auch in der Sensitivität und Spezifität der untersuchten Screeninginstrumente zeigen sich Unterschiede. Während alle untersuchten *Items* des EORTC-QLQ-C30-BN20 eine hohe Sensitivität und Spezifität zeigten, so zeigte der PoBado die schlechtesten Ergebnisse (SEN 51.6 %, SPE 83.3 %) (Tabelle 1) [90].

Tabelle 1:

Sensitivität (SEN) und Spezifität (SPE) der einzelnen EORTCQLQ-C30-B20 Elemente, des PoBado und des DT. Der HADS galt als Goldstandard zur Definierung von Distress.

^a Hospital Anxiety and Depression Score (HADS)

^b Distress Thermometer (DT)

^c Basic Documentation for Psycho-Oncology (PoBado)

^e EORTCQLQ-C30-B20 Elemente: *Quality of Life status (QoL)*, *Global Health status (GH)*, *Future uncertainty (FU)*, *Emotional function (EF)*, *Cognitive function (CF)*

	HADS^a negativ	HADS^a positiv
DT^b negativ (≥ 5)	49 SPE 45,0 %	4 falsch negativ 15,4 %
DT^b positiv (≤ 5)	60 falsch positiv 55,0 %	22 SEN 84,6 %
PoBado^c negativ	95 SPE 83,3 %	15 falsch negativ 48,4 %
PoBado^c positiv	19 falsch positiv 16,7 %	16 SEN 51,6 %
QoL^e negativ (≥ 4)	77 SPE 79,4 %	7 falsch negativ 25,0 %
QoL^e positiv (≤ 4)	20 falsch positiv 20,6 %	21 SEN 75,0 %
GH^e negativ (≥ 4)	74 SPE 77,1 %	5 falsch negativ 17,2 %
GH^e positiv (≤ 4)	22 falsch positiv 22,9 %	24 SEN 82,8 %
FU^e negativ ($\leq 2,75$)	85 SPE 91,4 %	9 falsch negativ 31 %
FU^e positiv ($\geq 2,75$)	8 falsch positiv 8,6 %	20 SEN 69,0 %
EF^e negativ ($\leq 2,75$)	86 SPE 88,7 %	7 falsch negativ 24,1 %
EF^e positiv ($\geq 2,75$)	11 falsch positiv 11,3 %	22 SEN 75,9 %
CF^e negativ ($\leq 2,75$)	88 SPE 91,7 %	9 falsch negativ 31 %
CF^e positiv ($\geq 2,75$)	8 falsch positiv 8,3 %	20 SEN 69 %

Unter Hinzunahme der ROC-Analysen (Tabelle 2) zeigt sich eine gute Diskriminierung zwischen auffälligen und unauffälligen Ergebnissen des HADS durch das Distress Thermometer sowie die Elemente des EORTCQLQ-C30-B20 *emotional function*, *future uncertainty* und *cognitive function*. Der *PoBado* hingegen sowie die Elemente *Global Health* und *Quality of Life* weisen eine schlechtere Diskriminierung auf (Tabelle 2) und scheinen hiermit weniger gut geeignet, Distress abzubilden [90].

Tabelle 2:

Receiver-Operating-Characteristics-Analysen (ROC) mittels HADS als Goldstandard zur Ermittlung der diagnostischen Qualität der anderen Screeninginstrumente

Receiver-Operating-Characteristics-Analysen (ROC) wurden mittels HADS als Goldstandard zur Ermittlung der diagnostischen Qualität der anderen Screeninginstrumente durchgeführt. Die Area under the curve (AUC) bezeichnet auffällige Screeningergebnisse der anderen Screeninginstrumente im Vergleich zu auffälligen und nicht auffälligen Ergebnissen des HADS. Eine AUC zwischen 0,7 und 0,8 bezeichnet eine annehmbare, zwischen 0,8 und 0,9 eine gute Diskriminierung zwischen auffälligen und unauffälligen Ergebnissen des HADS.

^a *Hospital Anxiety and Depression Score (HADS)*

^b *Distress Thermometer (DT)*

^c *Basic Documentation for Psycho-Oncology (PoBado)*

Items des EORTCQLQ-C30-B20:

^d *Quality of life status (QoL)*

^e *Global Health status (GH)*

^f *Future uncertainty (FU)*

^g *Emotional function (EF)*

^h *Cognitive function (CF)*

	HADS ^a			
	<i>Area under the curve</i>	Standardfehler (nicht-parametrische Annahme)	p (asymptotische Signifikanz Nullhypothese: wahrer Wert 0,5)	95% Konfidenzintervall
PoBado ^b	0,675	0,066	0,008	0,55-0,8
DT ^c	0,808	0,05	<0,001	0,71-0,9
QoL ^d	0,162	0,045	<0,001	0,74-0,25
GH ^e	0,143	0,04	<0,001	0,065-0,22
EF ^f	0,9	0,033	<0,001	0,83-0,97
CF ^g	0,794	0,061	<0,001	0,68-0,91
FU ^h	0,898	0,035	<0,001	0,83-0,97

3.2.2 Distress Thermometer

Das Distress Thermometer stellt ein wenig zeitintensives Bewertungsinstrument für Belastung dar [111]. In dieser Studie zeigt sich das Distress Thermometer jedoch bezüglich seiner Sensitivität und Spezifität dem HADS sowie den EORTC-QLQ-C30-BN20-Symptomabfragen unterlegen (Tabelle 1, Tabelle 2) [90]. Ähnliche Ergebnisse, in denen der HADS dem DT favorisiert wird, wurden auch von Rooney et al beschrieben [97].

In einer anderen Studie derselben Arbeitsgruppe unter Prof Rapp konnte unter Einbezug der dem Distress Thermometer angefügten Symptomliste ein Screeningalgorithmus entwickelt werden, welcher die Sensitivität und Spezifität des DT verbessern kann [79]. Diese Symptomliste erhöht jedoch den Zeitaufwand und reduziert die Simplität des Distress Thermometers. Wang et al berichtet, dass durch die Länge und Komplexität der Symptomabfragen im Verlauf der Behandlung die Vollständigkeit der Screeningbögen abnahm und die Patienten den erweiterten DT-Fragebogen als belastend empfanden [73].

Eine weitere Herausforderung im klinischen Gebrauch des Distress Thermometers sind die uneinheitlich empfohlenen Grenzwerte. Während die NCCN Leitlinien einen *Cut-off*-Wert von 5 empfehlen, beschreiben variable Studien andere Empfehlungen, welche sich in Abhängigkeit von der Tumorentität und der geografisch untersuchten Region unterscheiden [73, 112] [113]. Einige europäische Studien empfehlen einen Grenzwert von 7, darauf hinweisend, dass erst ab diesem Wert eine Bestimmung von psychologischer Belastung möglich ist. Ein Grenzwert von <7 erhöhe hingegen die Rate an falsch-positiven Ergebnissen. Als mögliche Erklärung wurde ein in der europäischen Kultur gesellschaftlich geprägter, offenerer Umgang mit Gefühlsexpressionen genannt [113, 114].

In Zusammenschau bietet das DT oben genannte Schwierigkeiten wie uneinheitliche Grenzwerte und eine hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen, welche sich auch in dem hier untersuchten Patientengut widerspiegeln [90] [114, 115]. Obwohl das Distress Thermometer als ein schnelles Instrument benutzt werden kann, halten wir es daher für das psychoonkologische Screening von

Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren im Vergleich zum EORTC-QLQ-C30-BN20 weniger gut geeignet.

3.2.3 Psychoonkologische Basisdokumentation

Als der einzige in dieser Studie verwendete Fremdeinschätzungsbogen beinhaltet die Psychoonkologische Basisdokumentation den Vorteil des persönlichen Kontaktes zwischen Patienten und Befrager während der Erfassung der Screeningergebnisse. Gleichzeitig stellt dies im neurochirurgischen klinischen Alltag die größte Herausforderung dar, da dieses Screeningverfahren hierdurch sowohl arbeits- als auch zeitintensiver ist und mehr personelle Ressourcen erforderlich macht. In unserer Analyse zeigte der PoBado im Vergleich zu den anderen Screeningverfahren eine geringere Sensitivität (Tabelle 1) [90], weshalb wir dieses Verfahren für den klinischen Alltag und auf die in den Fokus gesetzte Fragestellung als ungeeignet betrachten. Diese Schlussfolgerung deckt sich mit den Ergebnissen von Renovanz et al, welche beschrieben, dass der PoBado die Patientenwünsche nicht vollständig abbildet [111]. Zur besseren Übersicht wurde aus diesem Grund die Sensitivität und Spezifität in der Publikation nicht näher behandelt und der PoBado in der Publikation lediglich als Mittel zur Erfassung des subjektiven Bedarfes der Patienten nach psychosozialer Unterstützung verwendet. Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen in der Publikation nicht behandelte Daten, hier zeigt sich der PoBado sowohl bezüglich der Sensitivität und Spezifität als auch in der Analyse der AUC den anderen Instrumenten unterlegen.

3.2.4 EORTC -QLQ-C30/BN20

Die Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität hat an Wichtigkeit gewonnen und ist Teil der klinischen Routine [107]. So wird der EORTC-QLQ-C30-BN20 in der neurochirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf standardmäßig bei allen ambulanten Vorstellungsterminen eingesetzt.

Betrachtet man die Eignung des EORTC-QLQ-C30-BN20 zur Erfassung von psychischer Belastung, so konnten wir einen klaren Zusammenhang zwischen

auffälligen Ergebnissen des EORTC-QLQ-C30-BN20 und dem mittels HADS erfassten Distress darstellen [90].

So zeigten die einzelnen *Items* des EORTC-QLQ-C30-BN20 bezüglich der Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu DT und PoBado die besten Ergebnisse (Tabelle 1).

Der EORTC-QLQ-C30-BN20 scheint hiernach ein valides Instrument zu sein, um psychoonkologische Belastung bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren zu erkennen. Mit einer Sensitivität von 75,9% und einer Spezifität von 88,7% zeigte das *Item* der *emotional function* die stärkste Aussagekraft (Tabelle 1) [90]. Auch die ROC-Analyse zeigte die beste Diskriminierung zwischen belasteten und unbelasteten Patienten durch die *Items emotional function* und *future uncertainty* (Tabelle 2).

Im Vergleich zur Literatur beschreiben Hickmann et al jedoch, dass nur 29,2% der erhöhten Belastung durch das *Item future uncertainty* erklärt werden konnten. Zudem habe die Zukunftsunsicherheit nicht ausreichend zwischen hoher und niedriger Belastung unterscheiden können [72]. Während Hickmann et al eine Diskriminierung zwischen niedriggradig belastet und höhergradig belasteten Patienten untersuchten [72], ist diese Unterscheidung durch den HADS in der hier verwendeten Auswertung nicht möglich. In dem hier vorliegenden Datensatz wurde alleinig zwischen belasteten und nicht belasteten Patienten unterschieden [90]. Eine Auswertung von Belastungsgraden könnte zu einer besseren Diskriminierung führen und sollte daher in folgenden Studien mit einbezogen werden.

Die *emotional function* betreffend beschrieben Skarstein et al vor allem eine starke Assoziation zwischen der emotionalen Funktionalität und Ängstlichkeit (HADS-A), jedoch mit dem Risiko, bei alleinigem Gebrauch des *Items emotional function*, Patienten mit depressiven Beschwerden zu übersehen, da diese weniger gut von der emotionalen Funktionalität abgebildet werden [53]. Skarstein et al empfehlen daher die zusätzliche Nutzung eines weiteren Fragebogens, welcher die Depressivität abbildet. Die emotionale Funktionalität, in dieser Studie mittels EORTC-QLQ-C30-BN20-Fragebogen erfasst, scheint in der hier vorliegenden Studie mit hoher Sensitivität und Spezifität (SEN 75,9%, SPE 88,7%, Tabelle 1) und guter Diskrimination zwischen belasteten und nicht

belasteten Patientin (AUC= 0,9, Tabelle 2) zur Diagnostik von *Distress* bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren geeignet [90]. Wir konnten sowohl für die Depression (HADS-D) als auch für die Ängstlichkeit (HADS-A) einen statistisch signifikanten Zusammenhang zur emotionalen Funktionalität finden ($p < 0.001$, [90]). Regressionsanalysen zeigen, dass die emotionale Funktionalität erhöhte Ängstlichkeit in 53,6% und erhöhte Depressivität in 59,9% erklären kann [90]. Dies führt zu der Annahme, dass *emotional function* sowohl Ängstlichkeits- als auch Depressivitätssymptome bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren widerspiegeln kann.

Hickmann et al berichten weiterführend für das *Item* der *cognitive function* die stärkste Korrelation zu erhöhter Belastung [72]. Unsere Untersuchungen zeigen ähnliche Ergebnisse, die kognitive Funktionalität zeigen eine hohe Spezifität (SPE 91,7%, Tabelle 1), jedoch im Vergleich zu den anderen Items des EORTC-Fragebogens eine geringere Sensitivität (SEN 69%, Tabelle 1) bei zufriedenstellenden Ergebnissen der AUC-Analyse (AUC der *cognitive function* 0,794, Tabelle 1) [90].

Des Weiteren zeigt sich in dem hier untersuchten Patientengut ein Zusammenhang zwischen der *cognitive function* und dem Bedarf nach psychoonkologischer Betreuung. Die kognitive Funktionalität stellt hierbei den einzigen Faktor dar, der in dieser Studie mit dem Betreuungsbedarf signifikant korreliert ($p = 0.038$) [90].

Kognitive Einschränkungen können auch bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren beispielsweise durch Tumorinvasion, als Nachwirkung der operativen Entfernung oder im Zusammenhang mit psychischen Komorbiditäten wie Depression, psychische Belastung oder Ängstlichkeit vorkommen [72, 116]. Daher sollten diese Beschwerden konsequent detektiert werden, damit den Patienten frühzeitig adäquate psychoonkologische oder psychosoziale Unterstützung angeboten werden kann.

Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die *Items future uncertainty*, *cognitive function* und *emotional function* geeignet sind, belastete Patienten und solche mit weiterführendem psychoonkologischen Betreuungsbedarf zu erkennen und können demnach zur Identifikation genutzt werden, um diesen Patienten spezifische Unterstützung anzubieten [90].

Durch seine hohe Anzahl an Fragen stellt sowohl die Beantwortung des Fragebogens durch die Patienten als auch die spätere Auswertung durch den Untersucher jedoch einen hohen Aufwand dar.

3.3 Limitationen der Studie

3.3.1 Allgemeine Limitationen

Allgemeine Limitationen der Studie stellen die retrospektive, monozentrische Analyse dar sowie der Einbezug von unvollständig ausgefüllten Fragebögen. Unvollständige Daten wurden in die Studie mit einbezogen und nur die einzelnen, nicht vorhandenen Daten von der Analyse exkludiert.

Eine weitere Limitation stellt die Heterogenität des Patientenkollektives hinsichtlich des Alters, des Screeningzeitpunktes und der weiterfolgenden Therapieschemata dar. Letztendlich besteht allerdings eben durch jene Heterogenität die Stärke dieser Studie, da hierdurch eine realistische Population von Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren abgebildet wird.

Diese Studie beinhaltet keine Erfassung und Auswertung von somatischen Symptomen. Da der HADS für nichtonkologische Patienten verfasst wurde, bildet er keine somatischen Symptome von Depression und Ängstlichkeit ab. Vor allem bei Patienten mit Hirntumoren können jedoch tumorbedingte Symptome auftreten. Da diese somatischen Symptome Depression und psychische Belastung auslösen können, sollten zur Erfassung von Belastung auch diese Elemente durch verwendete Screeningverfahren abgefragt werden [5].

Der EORTC-QLQ-C30/BN20 bildet somatische Symptome durch einzelne Elemente ab [90]. Da jedoch bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren körperliche Einschränkungen seltener auftreten als bei höhergradigen Hirntumoren wurde in dieser Arbeit auf die Analyse der somatischen Symptome verzichtet. Die Analyse derer im Zusammenhang zu Distress könnte ebenfalls wichtige Rückschlüsse in der Auswahl von geeigneten Screeningverfahren liefern. Somit reflektiert diese Studie nur einzelne Elemente des EORTC-Fragebogens.

3.3.2 Aktuelle Leitlinie und WHO Klassifikation

Die Daten in dieser Studie wurden in einem Zeitraum von 2013-2016 erfasst. Da 2016 die neue WHO Klassifikation erschien, wurde ein Großteil der Daten nach der zu diesem Zeitpunkt aktueller WHO Klassifikation von 2007 erfasst. Die neue Leitlinie bezieht molekulare Marker in die Diagnose mit ein, welche bei dem hier erfassten Patientengut zu einem Großteil nicht verfügbar sind. Dies stellt eine Einschränkung des Datenmaterials dar. Nichtsdestotrotz reflektieren die erfassten Daten einen repräsentativen Ausschnitt des Patientenkollektiv der niedriggradigen Hirntumoren. Unser Ziel war die Repräsentation dieses Patientengutes unabhängig von der individuellen histologischen Diagnose und histopathologischen oder molekularen Markern, um die allgemeine psychische Belastung dieser Patienten darzustellen. Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studie, so scheint die Diagnose bezüglich des Distress keinen Einfluss zu haben [90], weshalb man den Rückschluss ziehen könnte, dass auch molekulare Marker eine untergeordnete Rolle betreffend der psychischen Belastung spielen.

3.4 Schlussfolgerungen

Patientin mit niedriggradigen Hirntumoren sind, trotz des meist günstigeren und weniger aggressiven Krankheitsverlaufs, gleichermaßen von psychischer Belastung betroffen. Therapieansätze oder genaue histologische Diagnosen scheinen hierbei eine untergeordnete Rolle zu spielen. Vielmehr scheint die Erkrankung selbst der stressauslösende Faktor zu sein.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf Patienten mit vorbekannten Risikofaktoren liegen. Vorbelastete Patienten mit einer Anamnese von psychologischen Erkrankungen, psychiatrischer Vorbehandlung oder eine fehlende Einnahme von Psychopharmaka in der Anamnese scheinen ein deutlich höheres Risiko zu haben, behandlungsbedürftigen Distress zu entwickeln. Des Weiteren spielen soziodemografische Faktoren wie Kinder und emotionale und kognitive Einschränkungen eine relevante Rolle bei der Entwicklung von psychischer Belastung.

Zur optimalen Erfassung dieser Belastung und damit verbundener Risikofaktoren sollten standardmäßig eingesetzte Screeningverfahren im klinischen Alltag zum Einsatz kommen.

Ausgewählte Elemente des EORTC-QLQ-C30-BN20 sind geeignet, um Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren zu identifizieren. Das Distress Thermometer scheint ebenfalls geeignet, präsentiert jedoch ohne Nutzung der Symptomabfragen eine geringere Teststärke. Der PoBado ist geeignet, um soziodemografische Risikofaktoren zu ermitteln. Aufgrund der Fremdauswertung ist er jedoch zeitaufwendig und weist eine zu geringe Sensitivität und Spezifität auf, um sinnvoll in den klinischen Alltag integriert zu werden.

Psychische Belastung, Ängstlichkeit und Depressivität können schwerwiegende Folgen auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität haben und sollte daher bei Patientenkontakt miterfasst werden.

Zur Erfassung des Betreuungsbedarf sollten jedoch nicht ausschließlich Ergebnisse von Screeningverfahren zu Grunde genommen werden. Der subjektive Bedarf nach Betreuung sollte immer zusätzlich abgefragt und bei jedem Patientenkontakt die Möglichkeit der zusätzlichen Unterstützung erneut angeboten werden.

4 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathol, 2016. **131**(6): p. 803-20.
2. Kahlenberg, C.A., et al., *Seizure prognosis of patients with low-grade tumors*. Seizure, 2012. **21**(7): p. 540-5.
3. Sanai, N., S. Chang, and M.S. Berger, *Low-grade gliomas in adults*. J Neurosurg, 2011. **115**(5): p. 948-65.
4. Pouratian, N., et al., *Surgery Insight: the role of surgery in the management of low-grade gliomas*. Nat Clin Pract Neurol, 2007. **3**(11): p. 628-39.
5. Claus, E.B. and P.M. Black, *Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas: data from the SEER program, 1973-2001*. Cancer, 2006. **106**(6): p. 1358-63.
6. Schlegel, U., *Neue WHO-Klassifikation der Hirntumore*. Im Focus Onkologie, (2017).
7. Affronti, M.L., et al., *Pilot Study to Describe the Trajectory of Symptoms and Adaptive Strategies of Adults Living with Low-grade Glioma*. Semin Oncol Nurs, 2018. **34**(5): p. 472-485.
8. Dolecek, T.A., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009*. Neuro Oncol, 2012. **14 Suppl 5**: p. v1-49.
9. W., W.W.e.a.W. *Gliome, S2k-Leitlinie, 2021*, in: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.)*, . 2021 [cited 2022 06.01.2022].
10. Forst, D.A., et al., *Low-grade gliomas*. Oncologist, 2014. **19**(4): p. 403-13.
11. Louis, D.N., et al., *The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Neuro Oncol, 2021. **23**(8): p. 1231-1251.
12. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012*. Neuro Oncol, 2015. **17 Suppl 4**: p. iv1-iv62.
13. Hartmann, C., et al., *Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas*. Acta Neuropathol, 2010. **120**(6): p. 707-18.
14. Leeper, H.E., et al., *IDH mutation, 1p19q codeletion and ATRX loss in WHO grade II gliomas*. Oncotarget, 2015. **6**(30): p. 30295-305.
15. Weller, M., et al., *EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood*. Nat Rev Clin Oncol, 2021. **18**(3): p. 170-186.
16. Bady, P., M. Delorenzi, and M.E. Hegi, *Sensitivity Analysis of the MGMT-STP27 Model and Impact of Genetic and Epigenetic Context to Predict the MGMT Methylation Status in Gliomas and Other Tumors*. J Mol Diagn, 2016. **18**(3): p. 350-361.
17. Pamir, M.N., et al., *First intraoperative, shared-resource, ultrahigh-field 3-Tesla magnetic resonance imaging system and its application in low-grade glioma resection*. J Neurosurg, 2010. **112**(1): p. 57-69.
18. Smits, M., *Imaging of oligodendroglioma*. Br J Radiol, 2016. **89**(1060): p. 20150857.

19. van den Bent, M.J., et al., *Diffuse Infiltrating Oligodendroglioma and Astrocytoma*. J Clin Oncol, 2017. **35**(21): p. 2394-2401.
20. Ginsberg, L.E., et al., *The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series*. Surg Neurol, 1998. **49**(4): p. 436-40.
21. Morita, N., et al., *Dynamic susceptibility contrast perfusion weighted imaging in grading of nonenhancing astrocytomas*. J Magn Reson Imaging, 2010. **32**(4): p. 803-8.
22. Rapp, M., et al., *Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma*. J Nucl Med, 2013. **54**(2): p. 229-35.
23. Jansen, N.L., et al., *MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(6): p. 1021-9.
24. Rees, J., et al., *Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation*. Eur J Radiol, 2009. **72**(1): p. 54-64.
25. Wilden, J.A., et al., *Strategies to maximize resection of complex, or high surgical risk, low-grade gliomas*. Neurosurg Focus, 2013. **34**(2): p. E5.
26. Eigenbrod, S., et al., *Molecular stereotactic biopsy technique improves diagnostic accuracy and enables personalized treatment strategies in glioma patients*. Acta Neurochir (Wien), 2014. **156**(8): p. 1427-40.
27. Stummer, W., et al., *Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial*. Lancet Oncol, 2006. **7**(5): p. 392-401.
28. De Witt Hamer, P.C., et al., *Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2012. **30**(20): p. 2559-65.
29. Mandonnet, E., et al., *Initial experience using awake surgery for glioma: oncological, functional, and employment outcomes in a consecutive series of 25 cases*. Neurosurgery, 2015. **76**(4): p. 382-9; discussion 389.
30. Jakola, A.S., et al., *Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas*. JAMA, 2012. **308**(18): p. 1881-8.
31. Kamp, M.A., et al., *Is it all a matter of size? Impact of maximization of surgical resection in cerebral tumors*. Neurosurg Rev, 2019. **42**(4): p. 835-842.
32. Capelle, L., et al., *Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article*. J Neurosurg, 2013. **118**(6): p. 1157-68.
33. Duffau, H., *Resecting diffuse low-grade gliomas to the boundaries of brain functions: a new concept in surgical neuro-oncology*. Journal of Neurosurgical Sciences, 2015. **59**(4): p. 361-371.
34. Cairncross, J.G. and N.J. Laperriere, *Low-grade glioma. To treat or not to treat?* Arch Neurol, 1989. **46**(11): p. 1238-9.
35. Duffau, H. and L. Taillandier, *New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach*. Neuro Oncol, 2015. **17**(3): p. 332-42.
36. Brar, K., et al., *Management of Diffuse Low-Grade Glioma: The Renaissance of Robust Evidence*. Front Oncol, 2020. **10**: p. 575658.

37. Jakola, A.S., et al., *Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas*. Ann Oncol, 2017. **28**(8): p. 1942-1948.
38. Duffau, H., *Paradoxes of evidence-based medicine in lower-grade glioma: To treat the tumor or the patient?* Neurology, 2018. **91**(14): p. 657-662.
39. Jakola, A.S., et al., *Surgical strategy in grade II astrocytoma: a population-based analysis of survival and morbidity with a strategy of early resection as compared to watchful waiting*. Acta Neurochir (Wien), 2013. **155**(12): p. 2227-35.
40. Buckner, J.C., et al., *Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma*. N Engl J Med, 2016. **374**(14): p. 1344-55.
41. Bell, E.H., et al., *Comprehensive Genomic Analysis in NRG Oncology/RTOG 9802: A Phase III Trial of Radiation Versus Radiation Plus Procarbazine, Lomustine (CCNU), and Vincristine in High-Risk Low-Grade Glioma*. J Clin Oncol, 2020. **38**(29): p. 3407-3417.
42. Kaloshi, G., et al., *Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome*. Neurology, 2007. **68**(21): p. 1831-6.
43. Niyazi, M., et al., *ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas"*. Radiother Oncol, 2016. **118**(1): p. 35-42.
44. van den Bent, M.J., et al., *Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial*. Lancet, 2005. **366**(9490): p. 985-90.
45. Shaw, E.G., et al., *Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802*. J Clin Oncol, 2012. **30**(25): p. 3065-70.
46. Stupp, R., et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 987-96.
47. Weller, M. and E. Le Rhun, *How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma?* Cancer Treat Rev, 2020. **87**: p. 102029.
48. Riba, M.B., et al., *Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2019. **17**(10): p. 1229-1249.
49. Carlson, L.E., et al., *High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients*. Br J Cancer, 2004. **90**(12): p. 2297-304.
50. Keir, S.T., et al., *Stress and intervention preferences of patients with brain tumors*. Support Care Cancer, 2006. **14**(12): p. 1213-9.
51. Giovagnoli, A.R., et al., *Facets and determinants of quality of life in patients with recurrent high grade glioma*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(4): p. 562-8.
52. Pelletier, G., et al., *Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues*. J Neurooncol, 2002. **57**(1): p. 41-9.
53. Skarstein, J., et al., *Anxiety and depression in cancer patients: relation between the Hospital Anxiety and Depression Scale and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*. J Psychosom Res, 2000. **49**(1): p. 27-34.
54. Litofsky, N.S. and A.G. Resnick, *The relationships between depression and brain tumors*. J Neurooncol, 2009. **94**(2): p. 153-61.

55. Pringle, A.M., R. Taylor, and I.R. Whittle, *Anxiety and depression in patients with an intracranial neoplasm before and after tumour surgery*. Br J Neurosurg, 1999. **13**(1): p. 46-51.
56. Wellisch, D.K., et al., *Predicting major depression in brain tumor patients*. Psychooncology, 2002. **11**(3): p. 230-8.
57. Mainio, A., et al., *Depression in relation to anxiety, obsessionality and phobia among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 1-year follow-up study*. Clin Neurol Neurosurg, 2011. **113**(8): p. 649-53.
58. Schwenk, T.L., *Cancer and depression*. Prim Care, 1998. **25**(2): p. 505-13.
59. Kost, C., et al., *[Change in psychological distress of cancer in-patients attending a structured psychooncological care program]*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2009. **59**(12): p. 432-9.
60. Litofsky, N.S., et al., *Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project*. Neurosurgery, 2004. **54**(2): p. 358-66; discussion 366-7.
61. Mainio, A., et al., *Depression in relation to survival among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 5-year follow-up study*. Neurosurgery, 2005. **56**(6): p. 1234-41; discussion 1241-2.
62. Mainio, A., et al., *Decreased quality of life and depression as predictors for shorter survival among patients with low-grade gliomas: a follow-up from 1990 to 2003*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2006. **256**(8): p. 516-21.
63. Parker, P.A., et al., *Psychosocial and demographic predictors of quality of life in a large sample of cancer patients*. Psychooncology, 2003. **12**(2): p. 183-93.
64. Goebel, S. and H.M. Mehdorn, *Measurement of psychological distress in patients with intracranial tumours: the NCCN distress thermometer*. J Neurooncol, 2011. **104**(1): p. 357-64.
65. Blagden, S.P., et al., *Performance status score: do patients and their oncologists agree?* Br J Cancer, 2003. **89**(6): p. 1022-7.
66. Mainio, A., et al., *Depression and functional outcome in patients with brain tumors: a population-based 1-year follow-up study*. J Neurosurg, 2005. **103**(5): p. 841-7.
67. Kvale, E.A., et al., *Distress and quality of life in primary high-grade brain tumor patients*. Support Care Cancer, 2009. **17**(7): p. 793-9.
68. Rooney, A.G., A. Carson, and R. Grant, *Depression in cerebral glioma patients: a systematic review of observational studies*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(1): p. 61-76.
69. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): *Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1*. AWMF-Registernummer: 032/051OL 2014.
70. Mitchell, A.J., et al., *Acceptability of common screening methods used to detect distress and related mood disorders-preferences of cancer specialists and non-specialists*. Psychooncology, 2008. **17**(3): p. 226-36.
71. Duffau, H., *Diffuse low-grade glioma, oncological outcome and quality of life: a surgical perspective*. Curr Opin Oncol, 2018. **30**(6): p. 383-389.
72. Hickmann, A.K., et al., *Evaluating patients for psychosocial distress and supportive care needs based on health-related quality of life in primary*

- brain tumors: a prospective multicenter analysis of patients with gliomas in an outpatient setting.* J Neurooncol, 2017. **131**(1): p. 135-151.
73. Wang, G.L., et al., *The HADS and the DT for screening psychosocial distress of cancer patients in Taiwan.* Psychooncology, 2011. **20**(6): p. 639-46.
 74. Graves, K.D., et al., *Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress.* Lung Cancer, 2007. **55**(2): p. 215-24.
 75. Carroll, B.T., et al., *Screening for depression and anxiety in cancer patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale.* Gen Hosp Psychiatry, 1993. **15**(2): p. 69-74.
 76. Osborne, R.H., et al., *The value of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) for comparing women with early onset breast cancer with population-based reference women.* Qual Life Res, 2004. **13**(1): p. 191-206.
 77. Ransom, S., P.B. Jacobsen, and M. Booth-Jones, *Validation of the Distress Thermometer with bone marrow transplant patients.* Psychooncology, 2006. **15**(7): p. 604-12.
 78. Netw., J.N.C.C., *National Comprehensive Cancer N. Distress management. Clinical practice guidelines.* . 2003;; p. 1(3):344-374.
 79. Rapp, M., et al., *Impact of distress screening algorithm for psycho-oncological needs in neurosurgical patients.* Oncotarget, 2018. **9**(60): p. 31650-31663.
 80. Mirjam Renovanz - Universitätsklinikum Tübingen, T., Deutschland, et al., *Holistic needs assessment in brain tumour patients – optimisation of the Distress Thermometer in Germany (HEAT-study) Bedarfserfassung optimieren – die Adaptation des Belastungsthermometers für Hirntumormpatienten in Deutschland (HEAT-Studie).* 2020. p. doi: 10.3205/20dgnc128, urn:nbn:de:0183-20dgnc1280, Veröffentlicht: 26. Juni 2020.
 81. Roth, A.J., et al., *Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study.* Cancer, 1998. **82**(10): p. 1904-8.
 82. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
 83. Sprangers, M.A., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules.* EORTC Study Group on Quality of Life. Qual Life Res, 1993. **2**(4): p. 287-95.
 84. Fayers, P., et al., *Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer.* Eur J Cancer, 2002. **38 Suppl 4**: p. S125-33.
 85. Hoffmann, K., et al., *Correlation of psychooncological distress- screening and quality of life assessment in neurosurgical patients.* Oncotarget, 2017. **8**(67): p. 111396-111404.
 86. Goebel, S., M. von Harscher, and H.M. Mehdorn, *Comorbid mental disorders and psychosocial distress in patients with brain tumours and their spouses in the early treatment phase.* Support Care Cancer, 2011. **19**(11): p. 1797-805.

87. Singer, S., et al., *Psychiatric co-morbidity, distress, and use of psycho-social services in adult glioma patients-a prospective study*. Acta Neurochir (Wien), 2018. **160**(6): p. 1187-1194.
88. D'Angelo, C., et al., *State and trait anxiety and depression in patients with primary brain tumors before and after surgery: 1-year longitudinal study*. J Neurosurg, 2008. **108**(2): p. 281-6.
89. Bunevicius, A., et al., *Psychological distress symptoms' clusters in brain tumor patients: factor analysis of depression and anxiety scales*. Psychooncology, 2013. **22**(12): p. 2860-3.
90. Ley, A., et al., *Psychooncological distress in low-grade glioma patients-a monocentric study*. Acta Neurochir (Wien), 2021.
91. Mainio, A., et al., *Gender difference in relation to depression and quality of life among patients with a primary brain tumor*. Eur Psychiatry, 2006. **21**(3): p. 194-9.
92. Armstrong, C.W., et al., *Clinical predictors of infection of central venous catheters used for total parenteral nutrition*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1990. **11**(2): p. 71-8.
93. Kessler, R.A., et al., *Is Psychiatric Depression a Presenting Neurologic Sign of Meningioma? A Critical Review of the Literature with Causative Etiology*. World Neurosurg, 2018. **112**: p. 64-72.
94. Wagner, A., et al., *The relevant psychological burden of having a benign brain tumor: a prospective study of patients undergoing surgical treatment of cranial meningiomas*. J Neurosurg, 2019. **131**(6): p. 1840-1847.
95. Bunevicius, A., et al., *Screening for psychological distress in neurosurgical brain tumor patients using the Patient Health Questionnaire-2*. Psychooncology, 2013. **22**(8): p. 1895-900.
96. Renovanz, M., et al., *Factors associated with supportive care needs in glioma patients in the neuro-oncological outpatient setting*. J Neurooncol, 2017. **133**(3): p. 653-662.
97. Rooney, A.G., et al., *Screening for major depressive disorder in adults with glioma using the PHQ-9: a comparison of patient versus proxy reports*. J Neurooncol, 2013. **113**(1): p. 49-55.
98. Bunevicius, A., et al., *Predictors of health-related quality of life in neurosurgical brain tumor patients: focus on patient-centered perspective*. Acta Neurochir (Wien), 2014. **156**(2): p. 367-74.
99. Renovanz, M., et al., *Postsurgical screening for psychosocial disorders in neurooncological patients*. Acta Neurochir (Wien), 2013. **155**(12): p. 2255-61.
100. Keir, S.T., et al., *Distress persists in long-term brain tumor survivors with glioblastoma multiforme*. J Cancer Surviv, 2008. **2**(4): p. 269-74.
101. Goebel, S., et al., *Distress in patients with newly diagnosed brain tumours*. Psychooncology, 2011. **20**(6): p. 623-30.
102. Tomitaka, S., et al., *Distribution of psychological distress is stable in recent decades and follows an exponential pattern in the US population*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 11982.
103. Arnold, S.D., et al., *Evaluation and characterization of generalized anxiety and depression in patients with primary brain tumors*. Neuro Oncol, 2008. **10**(2): p. 171-81.

104. Randazzo, D. and K.B. Peters, *Psychosocial distress and its effects on the health-related quality of life of primary brain tumor patients*. CNS Oncol, 2016. **5**(4): p. 241-9.
105. Halkett, G.K., et al., *Predictors of distress and poorer quality of life in High Grade Glioma patients*. Patient Educ Couns, 2015. **98**(4): p. 525-32.
106. Weitzner, M.A., C.A. Meyers, and K. Byrne, *Psychosocial functioning and quality of life in patients with primary brain tumors*. J Neurosurg, 1996. **84**(1): p. 29-34.
107. Taphoorn, M.J., E.M. Sizoo, and A. Bottomley, *Review on quality of life issues in patients with primary brain tumors*. Oncologist, 2010. **15**(6): p. 618-26.
108. Taphoorn, M.J., et al., *Assessment of quality of life in patients treated for low-grade glioma: a preliminary report*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(5): p. 372-6.
109. Fischbeck, S., et al., *[Burden and need for psychosocial intervention of glioblastoma patients]*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2011. **61**(12): p. 518-24.
110. Renovanz, M., et al., *Evaluation of the psychological burden during the early disease trajectory in patients with intracranial tumors by the ultra-brief Patient Health Questionnaire for Depression and Anxiety (PHQ-4)*. Support Care Cancer, 2019. **27**(12): p. 4469-4477.
111. Renovanz, M., et al., *Screening for distress in patients with intracranial tumors during the first 6 months after diagnosis using self-reporting instruments and an expert rating scale (the basic documentation for psycho-oncology short form - PO-Bado SF)*. Oncotarget, 2018. **9**(57): p. 31133-31145.
112. Dolbeault, S., et al., *Screening for psychological distress in two French cancer centers: feasibility and performance of the adapted distress thermometer*. Palliat Support Care, 2008. **6**(2): p. 107-17.
113. Sun, H., et al., *A Systematic Review and Meta-analysis of the Distress Thermometer for Screening Distress in Asian Patients with Cancer*. J Clin Psychol Med Settings, 2020.
114. Bidstrup, P.E., et al., *Accuracy of the Danish version of the 'distress thermometer'*. Psychooncology, 2012. **21**(4): p. 436-43.
115. Mitchell, A.J., *Pooled results from 38 analyses of the accuracy of distress thermometer and other ultra-short methods of detecting cancer-related mood disorders*. J Clin Oncol, 2007. **25**(29): p. 4670-81.
116. Taphoorn, M.J. and M. Klein, *Cognitive deficits in adult patients with brain tumours*. Lancet Neurol, 2004. **3**(3): p. 159-68.

5 Tabellen- und Grafikenverzeichnis

Tabelle 1: Sensitivität (SEN) und Spezifität (SPE) der einzelnen EORTCQLQ-C30-B20 Elemente, des PoBado und des DT.

Tabelle 2: Receiver-Operating-Characteristics-Analysen (ROC) mittels HADS als Goldstandard zur Ermittlung der diagnostischen Qualität der anderen Screeninginstrumente.

6 Anhang

6.1 Distressthermometer (DT)

Anleitung:

ERSTENS: Bitte kreisen Sie am Thermometer rechts die Zahl ein (0-10) die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich in der letzten Woche einschließlich heute gefühlt haben.



ZWEITENS: Bitte geben Sie an, ob Sie in einem der nachfolgenden Bereiche in der letzten Woche einschließlich heute Probleme hatten. Kreuzen Sie für jeden Bereich JA oder NEIN an.

JA NEIN

Praktische Probleme

- ☐ ☐ Wohnsituation
- ☐ ☐ Versicherung
- ☐ ☐ Arbeit/Schule
- ☐ ☐ Beförderung (Transport)
- ☐ ☐ Kinderbetreuung

Familiäre Probleme

- ☐ ☐ Im Umgang mit dem Partner
- ☐ ☐ Im Umgang mit den Kindern

Emotionale Probleme

- ☐ ☐ Sorgen
- ☐ ☐ Ängste
- ☐ ☐ Traurigkeit
- ☐ ☐ Depression
- ☐ ☐ Nervosität
- ☐ ☐ Verlust des Interesses an alltäglichen Aktivitäten

Spirituelle/religiöse Belange

- ☐ ☐ In Bezug auf Gott
- ☐ ☐ Verlust des Glaubens

JA NEIN

Körperliche Probleme

- ☐ ☐ Schmerzen
- ☐ ☐ Übelkeit
- ☐ ☐ Erschöpfung
- ☐ ☐ Schlaf
- ☐ ☐ Bewegung/Mobilität
- ☐ ☐ Waschen, Ankleiden
- ☐ ☐ Äußeres Erscheinungsbild
- ☐ ☐ Atmung
- ☐ ☐ Entzündungen im Mundbereich
- ☐ ☐ Essen/Ernährung
- ☐ ☐ Verdauungsstörungen
- ☐ ☐ Verstopfung
- ☐ ☐ Durchfall
- ☐ ☐ Veränderungen beim Wasser lassen
- ☐ ☐ Fieber
- ☐ ☐ Trockene/juckende Haut
- ☐ ☐ Trockene/verstopfte Nase
- ☐ ☐ Kribbeln in Händen/Füßen
- ☐ ☐ Angeschwollen/aufgedunsen fühlen
- ☐ ☐ Gedächtnis/Konzentration
- ☐ ☐ Sexuelle Probleme

Sonstige Probleme: _____

NCCN 1.2005 Distress Management Guideline. © National Comprehensive Cancer Network. Alle Rechte vorbehalten. Deutsche Version: Mehner, A., Müller, D., Lehmann, C., Koch, U. (2006) Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers - Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie, 54 (3), 213-223.

6.2 Hospital Anxiety and Depression-Scale (HADS)

Universitätsklinikum
Düsseldorf



HADS-D Fragebogen

Name:
Geb. Datum:
Untersuchungsdatum:

**Ich fühle mich angespannt
oder überreizt**

- ☐ meistens
- ☐ oft
- ☐ von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- ☐ überhaupt nicht

**Ich kann mich heute noch so
freuen wie früher**

- ☐ ganz genau so
- ☐ nicht ganz so sehr
- ☐ nur noch ein wenig
- ☐ kaum oder gar nicht

**Mich überkommt eine ängstliche
Vorahnung, daß etwas Schreckliches
passieren könnte**

- ☐ ja, sehr stark
- ☐ ja, aber nicht allzu stark
- ☐ etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- ☐ überhaupt nicht

**Ich kann Lachen und die lustige
Seite des Lebens sehen**

- ☐ ja, so viel wie immer
- ☐ nicht mehr ganz so viel
- ☐ inzwischen viel weniger
- ☐ überhaupt nicht

**Mir gehen beunruhigende
Gedanken durch den Kopf**

- ☐ einen Großteil der Zeit
- ☐ verhältnismäßig oft
- ☐ von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- ☐ nur gelegentlich/nie

Ich fühle mich glücklich

- ☐ überhaupt nicht
- ☐ selten
- ☐ manchmal
- ☐ meistens

**Ich kann behaglich dasitzen
und mich entspannen**

- ☐ ja, natürlich
- ☐ gewöhnlich schon
- ☐ nicht oft
- ☐ überhaupt nicht

**Ich fühle mich in meinen
Aktivitäten gebremst**

- ☐ fast immer
- ☐ sehr oft
- ☐ manchmal
- ☐ überhaupt nicht

**Ich habe manchmal ein ängstliches
Gefühl in der Magengegend**

- ☐ überhaupt nicht
- ☐ gelegentlich
- ☐ ziemlich oft
- ☐ sehr oft

**Ich habe das Interesse an meiner
äußeren Erscheinung verloren**

- ☐ ja, stimmt genau
- ☐ ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
- ☐ möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ☐ ich kümmere mich so viel darum wie immer

**Ich fühle mich rastlos, muß
immer in Bewegung sein**

- ☐ ja, tatsächlich sehr
- ☐ ziemlich
- ☐ nicht sehr
- ☐ überhaupt nicht

Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- ☐ ja, sehr
- ☐ eher weniger als früher
- ☐ viel weniger als früher
- ☐ kaum bis gar nicht

**Mich überkommt ein plötzlich ein
panikartiger Zustand**

- ☐ ja, tatsächlich sehr oft
- ☐ ziemlich oft
- ☐ nicht sehr oft
- ☐ überhaupt nicht

**Ich kann mich an einem guten Buch,
einer Radio- oder Fernsehsendung freuen**

- ☐ oft
- ☐ manchmal
- ☐ eher selten
- ☐ sehr selten

6.3 Psychoonkologische Basisdokumentation Kurzform (PoBado)

Universitätsklinikum Düsseldorf

Neurochirurgische Klinik
Direktor: Universitätsprofessor Dr. H.-J. Steiger

Bitte hier
Patientenetikett
mit Barcode
aufkleben!

Psychoonkologische Basisdokumentation Kurzform (PO-Bado-KF)

das seelische Befinden von Krebspatienten

PsychoOnkologische Basisdokumentation

Untersucher:

Untersuchungs-Datum:

Sozialdemographische und medizinische Angaben						
Alter:						
Geschlecht:	☐ m	☐ w				
Feste Partnerschaft:	☐ ja	☐ nein	☐ nicht bekannt			
Kinder:	☐ ja	☐ nein	☐ nicht bekannt			
Arbeitssituation:	☐ Berufstätig	☐ Krank geschrieben	☐ Rente			
	☐ Hausarbeit	☐ Arbeitslos	☐ Sonstiges:			
Tumor-Diagnose / Lokalisation	☐ Mamma	☐ Hämatologische Erkrankungen (Leukämie, etc.)				
	☐ Gyn. Tumore	☐ Haut (Melanome, Basaliome, etc.)				
	☐ Lunge/Bronchien	☐ Weichteiltumore (Sarkome)				
	☐ Prostata/Hoden	☐ Urologische Tumore (Harnwege, Nieren, Blase, etc.)				
	☐ Colon/Rektum	☐ Magen, Ösophagus, Pankreas				
	☐ HNO	☐ Sonstiges:				
Metastasen:	☐ ja	☐ nein	☐ nicht bekannt			
Datum der Erstdiagnose:	(Monat/Jahr) ____/____/____		☐ nicht bekannt			
Aktueller Krankheitsstatus:	☐ Ersterkrankung	☐ Zweitumor	☐ Derzeit nicht zu beurteilen			
	☐ Rezidiv	☐ Remission				
Behandlung in den letzten 2 Monaten:	☐ OP	☐ Bestrahlung	☐ Sonstiges: _____			
	☐ Rezidiv	☐ Remission	☐ Keine			
Weitere relevante somatische Erkrankungen:	☐ ja (bitte benennen): _____					
	☐ nein ☐ nicht bekannt					
Psychopharmaka/Opiate: (z.B. Transquilizer, Morphin)	☐ ja (bitte benennen): _____					
	☐ keine ☐ nicht bekannt					
Psychologische/psychiatrische Behandlung in der Vergangenheit:	☐ ja ☐ nein ☐ nicht bekannt					
Aktueller Funktionsstatus: (WHO-ECOG-Skala 0-4)	☐ 0 Normale Aktivität					
	☐ 1 Symptome vorhanden, Patient ist aber fast uneingeschränkt gehfähig					
	☐ 2 Zeitweise Bettruhe, aber weniger als 50% der normalen Tageszeit					
	☐ 3 Patient muss mehr als 50% der normalen Tageszeit im Bett verbringen					
	☐ 4 Patient ist ständig bettlägerig					
Gesprächsinitiative/Zugangsweg:	☐ Routinedokumentation (Aufnahme-/Routinegespräch)					
	☐ Vorausgewählter Patient (Zuweisung durch Behandler, Angehörige oder Patient selbst)					
	☐ Wissenschaftliche Zwecke (Studie, etc.)					
Ihre Angaben sollen sich auf das subjektive Erleben des Patienten in den letzten drei Tagen beziehen!						
Psychosoziale Belastungen						
Die Patientin / der Patient leidet unter ...	nicht	wenig	mittel-mäßig	ziemlich	sehr	
... Erschöpfung / Mattigkeit	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	
... Stimmungsschwankungen / Verunsicherung / Hilflosigkeit	☐	☐	☐	☐	☐	
... Angst / Sorgen / Anspannung	☐	☐	☐	☐	☐	
... Trauer / Niedergeschlagenheit / Depressivität	☐	☐	☐	☐	☐	
... Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens.....	☐	☐	☐	☐	☐	
... weiteren Problemen, z.B. im sozialen / familiären Bereich.....	☐	☐	☐	☐	☐	
Indikation						
					ja	nein
Bei dem Patienten besteht aktuell eine Indikation für professionelle psychosoziale Unterstützung					☐	☐

6.4 EORTC-QLQ-C30-BN20

Universitätsklinikum Düsseldorf

Neurochirurgische Klinik
Direktor: Universitätsprofessor Dr. H.-J. Steiger

Bitte hier
Patientenetikett
mit Barcode
aufkleben!

Datum

Fragebogen zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 -Version 3.0- und EORTC QLQ-BN20)

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten.
Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
01. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
02. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
03. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
04. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
05. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
06. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
07. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
08. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
09. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlen Sie sich schwach?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Zusammenleben</u> oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

52

Während der letzten Woche:	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
31. Fühlten Sie sich unsicher in Bezug auf die Zukunft?	1	2	3	4
32. Hatten Sie das Gefühl, gesundheitliche Rückschläge erlitten zu haben?	1	2	3	4
33. Waren Sie besorgt, dass Ihr Familienleben gestört werden könnte?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Kopfschmerzen?	1	2	3	4
35. Hat sich Ihre Einstellung zur Zukunft verschlechtert?	1	2	3	4
36. Haben Sie doppelt gesehen?	1	2	3	4
37. Haben Sie verschwommen gesehen?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Lesen?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Anfälle?	1	2	3	4
40. Hatten Sie ein Schwächegefühl auf einer Körperseite?	1	2	3	4
41. Bereitete es Ihnen Mühe, die richtigen Worte zu finden, um sich auszudrücken?	1	2	3	4
42. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Sprechen?	1	2	3	4
43. Bereitete es Ihnen Mühe, anderen Ihre Gedanken mitzuteilen?	1	2	3	4
44. Fühlen Sie sich tagsüber schläfrig?	1	2	3	4
45. Hatten Sie Koordinationsprobleme?	1	2	3	4
46. Machte Ihnen Haarverlust zu schaffen?	1	2	3	4
47. Machte Ihnen Hautjucken zu schaffen?	1	2	3	4
48. Hatten Sie ein Schwächegefühl in beiden Beinen?	1	2	3	4
49. Fühlten Sie sich unsicher auf den Beinen?	1	2	3	4
50. Hatten Sie Mühe, Ihre Blase zu kontrollieren?	1	2	3	4

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt hierbei Prof. Marion Rapp und Prof. Michael Sabel für die herausragende Betreuung und enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit sowie der durch sie gesammelten Erfahrungen, auf die ich noch mein gesamtes Berufsleben zurückgreifen werden kann.

Meinen Eltern danke ich für alle Ermutigungen und Zusprüche und die unermüdliche, immerwährende Unterstützung und Liebe während meines Studiums und der Bearbeitung dieser Arbeit. Danke auch für alle Stunden des Babysittings, damit diese Arbeit fertiggestellt werden konnte.

Bei meinem Mann möchte ich mich für jeden Schubser bedanken, doch endlich meine Dissertation zu beenden, damit er mich endlich Frau Doktor nennen darf. Danke für deine Unterstützung und Liebe.