

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Evaluation der Lebensqualität von Meningeompatient\*innen unter der Behandlungsstrategie  
"Beobachten und Abwarten" gemessen mittels HADS und Distress Thermometer

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von  
Leoni von Cube

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. F. Ringel

Tag der Promotion: 16.07.2024

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	II
Tabellenverzeichnis .....	III
1 Einleitung .....	1
2 Literaturdiskussion .....	4
2.1 Epidemiologie.....	4
2.2 Klassifikation .....	4
2.3 Prognose.....	4
2.4 Risikofaktoren.....	4
2.5 Kosten für die Gesellschaft.....	5
2.6 Klinische Präsentation .....	6
2.7 Diagnostik .....	7
2.8 Therapie .....	9
2.9 Prävention .....	10
2.10 Lebensqualität .....	11
2.11 Forschungsfrage und Studienziel im Kontext der aktuellen Studienlage .....	12
3 Material und Methoden .....	16
3.1 Studiendesign, -kontext und Abgrenzung .....	16
3.2 Kollektiv .....	16
3.3 Datenerhebung.....	17
3.4 Fragebögen und Untersuchungen .....	18
3.5 Statistische Auswertung .....	21
4 Ergebnisse .....	23
4.1 Patient*innen-assoziierte Merkmale .....	23
4.2 HADS .....	28
4.3 Distress Thermometer .....	30
4.4 Faktorenanalyse.....	33
5 Diskussion.....	36
5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse .....	36
5.2 Demographische und tumorspezifische Daten.....	36
5.3 HADS zum Zeitpunkt T1 .....	38
5.4 DT .....	40
5.5 Zeitlicher Verlauf .....	41
5.6 Psychische Krankheit als direkte Manifestation eines Meningeoms.....	44
5.7 Aktueller Umgang.....	45
5.8 Relevanz für die persönliche Gesundheit und das Gesundheitswesen.....	47
5.9 Ausblick.....	47
5.10 Stärken und Limitationen.....	49

6	Zusammenfassung.....	51
7	Literaturverzeichnis.....	53
8	Anhang.....	

## Abkürzungsverzeichnis

ZNS	Zentrales Nervensystem
WHO	World Health Organization
MRT	Magnetresonanztomographie
CSF	Cerebrospinal Fluid
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
CT	Computertomographie
PET	Positronenemissionstomographie
SSTR2	Somatostatin-Rezeptoren Subtyp 2
EANO	European Association of Neuro-Oncology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
NANO	Neurologic Assessment in Neuro-Oncology Scale
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A	Anxiety Scale
HADS-D	Depression Scale
DT	NCCN Distress Thermometer
SF-36	36-Item Short Form Survey
BFI	Brief Fatigue Inventory
SD	Standard Deviation
CI	Confidence Interval
OR	Odds Ratio

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Tumorlokalisation - konservative Gruppe zum Zeitpunkt T1 .....	25
<b>Abbildung 2:</b> Tumorlokalisation - operative Gruppe zum Zeitpunkt T1 .....	25
<b>Abbildung 3:</b> Tumorlokalisation konservative vs. operative Gruppe zum Zeitpunkt T1 .....	26
<b>Abbildung 4:</b> Tumorlokalisation Studienkollektiv zu den Zeitpunkten T1 vs. T2.....	26
<b>Abbildung 5:</b> Ergebnisse HADS-A zum Zeitpunkt T1 .....	28
<b>Abbildung 6:</b> Ergebnisse HADS-D zum Zeitpunkt T1 .....	29
<b>Abbildung 7:</b> Ergebnisse HADS-A zu den Zeitpunkten T1 vs. T2.....	29
<b>Abbildung 8:</b> Ergebnisse HADS-D zu den Zeitpunkten T1 vs. T2.....	29
<b>Abbildung 9:</b> Durchschnittliche Belastung DT zum Zeitpunkt T1 .....	30
<b>Abbildung 10:</b> Patient*innenanteil mit signifikantem Distress zum Zeitpunkt T1 .....	30
<b>Abbildung 11:</b> Praktische Probleme zum Zeitpunkt T1.....	31
<b>Abbildung 12:</b> Familiäre Probleme zum Zeitpunkt T1.....	31
<b>Abbildung 13:</b> Spirituelle / religiöse Probleme zum Zeitpunkt T1.....	31
<b>Abbildung 14:</b> Emotionale Probleme zum Zeitpunkt T1 .....	32
<b>Abbildung 15:</b> Körperliche Probleme zum Zeitpunkt T1 .....	32
<b>Abbildung 16:</b> Durchschnittliche Belastung zu den Zeitpunkten T1 vs. T2 .....	33
<b>Abbildung 17:</b> Patient*innenanteil mit signifikanter Belastung zu den Zeitpunkten T1 vs. T2 .....	33

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Patient*innenmerkmale zum Zeitpunkt T1 .....	24
<b>Tabelle 2:</b> Tumorassoziierte Merkmale zum Zeitpunkt T1 .....	25
<b>Tabelle 3:</b> Patient*innenmerkmale zu den Zeitpunkten T1/T2 .....	27
<b>Tabelle 4:</b> Tumorassoziierte Merkmale zu den Zeitpunkten T1/T2 .....	27

## 1 Einleitung

Meningeome stellen überwiegend gutartige, langsam wachsende Hirntumoren dar (1). Mit über einem Drittel repräsentieren sie die häufigste Form primärer ZNS-Tumoren (2). Gemäß der WHO-Einteilung von Hirntumoren werden sie in Grad I, II und III eingeteilt (3). In über 80% der Fälle liegt der WHO Grad I vor, welcher mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von über 80% einhergeht (2, 4). Meningeome zeigen in der Regel kein infiltratives Wachstum und metastasieren selten. Multiple Meningeome bestehen in weniger als 10% der Fälle (1).

Die klinischen Manifestationen des Tumors sind sehr variabel. Neben Symptomen wie Kopfschmerzen, epileptischen Anfällen und Wesensveränderungen kann es abhängig von der Lokalisation zu einer Vielzahl von fokale-neurologischen Defiziten kommen. In vielen Fällen bleibt der Tumor jedoch asymptomatisch (5). Die primäre Diagnostik bei vorliegendem Verdacht auf ein Meningeom besteht in der MRT-Bildgebung des Schädels (5, 6). Durch die flächendeckende Anwendung und verbesserte Qualität der MRT-Bildgebung ist die Zahl der zufällig festgestellten, asymptomatischen Meningeome gestiegen (7). Laut einer Studie von Nakasu et al. beläuft sich die Prävalenz der zufällig diagnostizierten Meningeome auf 0,52% (8). Während bei symptomatisch gewordenen Meningeomen zumeist eine Therapie in Form einer operativen Resektion oder einer Bestrahlung eingeleitet wird, so kann bei asymptomatischen Zufallsbefunden in der Mehrheit der Fälle eine „Abwarten und Beobachten“-Strategie mit bildgebenden Verlaufskontrollen verfolgt werden (6, 9).

Die Diagnose eines Hirntumors kann jedoch unabhängig von der Tumorentität mit einer schwerwiegenden physischen und psychischen Belastung für die Patient\*innen einhergehen (10). In einer Studie von Najafabadi et al. (11) wurde bei operativ behandelten Meningeompatient\*innen eine verminderte Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung ermittelt. Während diese weniger eingeschränkt war als bei den mit einer deutlich schlechteren Prognose konfrontierten Gliompatient\*innen, so war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Während einige Studien bezüglich der physischen und psychosozialen Belastung operativ behandelter Meningeompatient\*innen vorliegen, so existieren unserer Kenntnis nach wenige solcher Daten über Patient\*innen mit unbehandelten Meningeomen unter einer „Abwarten und Beobachten“-Strategie mit bildgebenden Verlaufskontrollen.

Aufgrund der Gutartigkeit und des langsamen Wachstums von Meningeomen kann die Krankheitslast, unter der Meningeompatient\*innen leiden, leicht übersehen werden. Zudem existiert weder ein Meningeom-spezifischer Fragebogen noch ein flächendeckendes Screening für die psychosoziale Belastung. In vielen Fällen werden die Betroffenen mit der Diagnose eines Hirntumors konfrontiert, um anschließend erst nach Monaten erneut im

Rahmen eines Kontrolltermins ärztlich beraten zu werden. Insbesondere Patient\*innen mit zufällig entdeckten, asymptomatischen Meningeomen werden weniger häufig von medizinischem Personal gesehen. Die Kontrollintervalle finden in der Regel jährlich oder alle zwei Jahre statt (6).

Aufgrund der hohen Anzahl an asymptomatischen Zufallsbefunden und den potenziell langfristigen Folgen würde eine erhöhte physische und psychische Belastung dieser Patient\*innengruppe auf eine hohe Krankheitslast für die Gesellschaft hindeuten. Zum einen könnte diese negative ökonomische Auswirkungen nach sich ziehen. Eine Studie bezüglich operativ behandelter Meningeompatient\*innen stellten ein erhöhtes Risiko für einen langfristigen Krankenstand fest (13). Zum anderen wurde festgestellt, dass schwere depressive Symptome bei Meningeompatient\*innen mit einer verkürzten 5-Jahres-Überlebensrate assoziiert sind (14). Dies macht deutlich, wie wichtig es ist, ein potenziell erhöhtes Risiko für psychische Symptome zu erkennen sowie die zeitliche Entwicklung zu beobachten. In diesem Zusammenhang stellten wir zum Zwecke dieser Studie die Hypothese auf, dass die Belastung nicht behandelter Meningeompatient\*innen unterschätzt bzw. nicht ausreichend untersucht wird.

Das Feststellen einer möglicherweise erhöhten psychosozialen Belastung dieser Patient\*innengruppe und die Beobachtung des zeitlichen Verlaufs könnten helfen, um bessere Strategien zur Erkennung, Behandlung und Begleitung belasteter Patient\*innen zu entwickeln. Zur Identifikation belasteter Patient\*innen könnte die Einführung eines flächendeckenden Screenings für psychische Belastung von Nutzen sein. Hierdurch wäre es beispielsweise möglich, relevant belastete Patient\*innen zeitnah nach Diagnosestellung noch einmal zur Besprechung einzubestellen und die Kontrollintervalle bedarfsgerecht anzupassen. Die Entwicklung eines spezifischen Fragebogens für Meningeompatient\*innen könnte darüber hinaus dazu beitragen, die besonderen Problembereiche dieser Patient\*innengruppe in den Fokus zu rücken. Hierdurch würden insbesondere solche Probleme mehr Beachtung finden, welche den Patient\*innen relevant erscheinen, jedoch vom medizinischen Personal bisher kaum berücksichtigt werden. Insgesamt könnte so eine medizinische Begleitung relevant empfundener Problembereiche zielgerichteter stattfinden. Mit einem standardisierten Vorgehen ließe sich potenziell die Wahrnehmung des medizinischen Personals bezüglich der erhöhten Belastung dieser Patient\*innengruppe schärfen. So könnte den Betroffenen frühzeitig und flächendeckend Zugang zu psychoonkologischer Unterstützung ermöglicht werden.

Im Rahmen meiner Dissertation wurden entsprechend der Hypothese folgende Ziele verfolgt:

1. Ermittlung der physischen und psychischen Belastung von Patient\*innen mit unbehandelten Meningeomen im Vergleich zu Patient\*innen nach erfolgreicher operativer Resektion mittels NANO, ECOG, HADS, DT Fragebogen.
2. Ermittlung der zeitlichen Entwicklung der physischen und psychischen Krankheitsfolgen durch eine Kontrollbefragung nach mindestens drei Monaten.
3. Gewährleistung des Zugangs zu psychoonkologischer Unterstützung beim Vorliegen einer hohen psychischen Belastung.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Epidemiologie

Meningeome stellen langsam wachsende, vorwiegend gutartige ZNS-Tumoren dar, welche aus einer der drei Hirnhautschichten entstammen. Diese umfassen die Dura mater, Arachnoidea mater und Pia mater. Sie umgeben sowohl das Gehirn als auch das Rückenmark. Laut derzeitigem Wissensstand gehen Meningeome aus den meningeothelialen Deckzellen der Arachnoidea mater hervor (1). Sie stellen die häufigste Form primärer Tumoren des zentralen Nervensystems dar. Ihr Anteil an allen primären ZNS-Tumoren beläuft sich auf ca. ein Drittel, während ihr Anteil an benignen ZNS-Tumoren sogar mehr als die Hälfte darstellt (2). Die Prävalenz in der Bevölkerung belief sich in älteren Autopsiestudien auf 1,4 – 2,3% (15, 16). In aktuelleren Studien wurde die Rate an zufällig entdeckten Meningeomen in der bildgebenden Diagnostik untersucht. In einer Metaanalyse von 2009, welche alle Altersgruppen einschloss, wurde eine Prävalenz von 0,29% in der Bevölkerung festgestellt (17). Eine aktuelle Metaanalyse von 2021 analysierte die Häufigkeit von Meningeomen ausschließlich bei Erwachsenen. Hierbei wurde eine Prävalenz von 0,52% ermittelt, sowie eine alters-adjustierte Inzidenz von 4,5-5,6/ 100.000 Personenjahre (8). Im Zeitraum von 2013-2017 belief sich die Inzidenz in den USA auf 8,81/ 100.000 Einwohner (18), während sie sich in einer deutschen Studie im Zeitraum von 2000 bis 2015 auf durchschnittlich 2,5 Männer bzw. 5,8 Frauen pro 100.000 pro Jahr belief (19).

### 2.2 Klassifikation

Meningeome lassen sich in die WHO-Grade I, II und III einteilen (3). Diese ergeben sich aus der Mitoserate, der Histologie sowie einer möglichen Hirninvansion (5). Hierbei ist der benigne WHO-Grad I mit 80,3% am häufigsten vertreten, gefolgt von WHO-Grad II mit 17,9% und WHO-Grad III mit 1,6%. (18) Über 80% der Meningeome sind zerebral lokalisiert, während nur eine Minderheit spinal lokalisiert ist (18).

### 2.3 Risikofaktoren

Das Auftreten von Meningeomen steigt mit voranschreitendem Alter, eine erhöhte Inzidenz zeigte sich insbesondere in der sechsten und siebten Lebensdekade (2). In der Altersgruppe der >90-Jährigen wurde sogar eine Prävalenz von 3% erfasst, während sie im Kindesalter deutlich niedriger ist (8). Bei Kindern <16 Jahren beläuft sich ihr Anteil an primären ZNS-Tumoren auf 0,4 – 4,6% (20). Frauen sind mehr als doppelt so häufig von Meningeomen

betroffen als Männer (2, 21). Zudem liegen Daten vor, welche auf ein erhöhtes Auftreten bei nicht-hispanischen Afroamerikaner\*innen hindeuten (2, 8).

Den primären bekannten Risikofaktor aus der Umwelt stellt ionisierende Strahlung dar (22). Es wurde ein deutlich erhöhtes Auftreten von Meningeomen bei Überlebenden der Atombombe festgestellt, welche einer hohen Strahlendosis ausgesetzt waren. Eine durchschnittliche Latenz von über 40 Jahren wurde beobachtet (23). Zudem wurde eine Korrelation zwischen der Exposition zu Röntgenstrahlung beim Zahnarzt und dem Vorkommen von Meningeomen entdeckt (24, 25). Weiterhin bestehen Hinweise auf eine erbliche Prädisposition für das Auftreten von Meningeomen sowie auf eine Korrelation zwischen dem Bestehen von Adipositas und Meningeomen (26, 27). Über weitere Faktoren wie Kopftrauma, Handybenutzung und hormonelle Einflüsse besteht in der Literatur Uneinigkeit (22). Ein multiples Auftreten (Meningeomatosis) ist selten, jedoch auch möglich, zum Beispiel im Rahmen der Neurofibromatose Typ II. Ungefähr die Hälfte der Patient\*innen mit Neurofibromatose II entwickeln intrakranielle Meningeome, welche im Vergleich zu sporadisch auftretenden Meningeomen meist schon in jüngeren Jahren diagnostiziert werden (28).

## 2.4 Prognose

Vor allem WHO-Grad, Tumorlokalisierung und Alter zeigen Auswirkungen auf die Überlebensrate der Meningeompatient\*innen. Mit fortschreitendem Tumorgrad weisen diese laut Glenn et al. (4) durchschnittlich eine niedrigere 10-Jahresüberlebensrate sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Tumorprogression auf. Patient\*innen mit Meningeomen des WHO-Grad I haben eine 10-Jahres-Überlebensrate von 80-90% und verbleiben in 75-90% der Fälle ohne Tumorprogression; Patient\*innen mit Meningeomen des WHO-Grad II haben mit ca. 53-79% eine deutlich niedrigere 10-Jahresüberlebensrate und verbleiben in 23-78% ohne Tumorprogression, während Patient\*innen mit WHO-Grad III Meningeomen eine 10-Jahresüberlebensrate von nur 14-34% haben und in 0% ohne Tumorprogression verbleiben (4). Unterteilt nach Altersgruppe wurde bei Patient\*innen <65 Jahren im Zeitraum von 2009 bis 2015 eine 5-Jahresüberlebensrate von  $\geq 94\%$  beobachtet, während sie bei Patient\*innen  $\geq 65$  Jahren nur 82% betrug. (2) Unterteilt nach Tumorlokalisierung wurde bei zerebraler Lokalisation eine 5-Jahresüberlebensrate von 88% festgestellt und bei spinaler Lokalisation eine 5-Jahresüberlebensrate von 97% (2).

## 2.5 Kosten für die Gesellschaft

Durch die hohe Prävalenz von Meningeomen in der Bevölkerung ist die ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem von großem Interesse. In einer national durchgeführten

schwedischen Studie von Thurin et al. (13) wurden die Krankheitstage von Meningeompatient\*innen vor und nach der Operation untersucht. Es wurde ein signifikantes Risiko für einen langfristigen Krankenstand zwei Jahre nach der Operation festgestellt. Während vor der Operation 79% der Patient\*innen in Vollzeit arbeiteten, waren es nach einem Jahr noch 49,3% und nach zwei Jahren 57,3%. Es wurden folgende Faktoren festgestellt, welche negativ mit einem Rückeinstieg in den Beruf nach der Operation assoziiert waren: Depression in der Vorgeschichte, hoher Tumorgrad, Abwesenheitstage im Jahr vor der Operation und postoperative neurologische Defizite (13). In einer Studie von Wirsching et al. (29) wurde ebenfalls festgestellt, dass ein signifikanter Anteil an Patient\*innen postoperativ ihren Beruf nicht mehr in gleichem Maße ausführen konnten. Ein Jahr postoperativ arbeiteten 20% weniger Patient\*innen in Vollzeit, wovon die Hälfte altersbedingt in die Rente eingetreten war. 7% der Patient\*innen wechselten postoperativ in die niedrigste Einkommensgruppe und bedurften der sozialen Grundsicherung und 10% mehr Patient\*innen bedurften professioneller Betreuung. Zudem wurde eine Assoziation zwischen Arbeitslosigkeit und niedrigerer Lebensqualität festgestellt (29). In einer weiteren Studie berichteten betroffene Patient\*innen häufiger über Hindernisse bei der Arbeit. Die häufigsten Berichte betrafen eine verminderte Konzentrationsfähigkeit, eine langsamere Arbeitsgeschwindigkeit, Isolationsgefühle, ein Aufhalten des Arbeitsprozesses, Probleme bei der Entscheidungsfindung und die Notwendigkeit, dass andere Mitarbeitende die eigene Arbeit übernehmen (30). Diese Studien lassen auf die hohen gesellschaftlichen Kosten schließen, welche durch die steigende Prävalenz von Patient\*innen mit diagnostizierten Meningeomen entstehen.

## 2.6 Klinische Präsentation

Die klinische Präsentation von Meningeomen ist sehr variabel. Ein großer Anteil der Betroffenen ist zunächst jahrelang frei von Symptomen (21). Zu den häufigsten Symptomen gehören Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus, fokale-neurologische Defizite und epileptische Anfälle; nicht selten treten zudem Persönlichkeitsveränderungen, Bewusstseinsveränderungen und Verwirrtheit auf (5, 9). Die klinische Präsentation hängt zudem stark von der Lokalisation des Meningeoms ab. So neigen Patient\*innen mit parasagittalen Meningeomen zu epileptischen Anfällen, während es bei frontaler Lokalisation zu psychischen Veränderungen und im peri-rolandischen Bereich zu uni- oder bilateralen Paresen der unteren Extremitäten kommen kann (31). Bei Meningeomen im Bereich der Falx treten ebenfalls häufig epileptische Anfälle auf. Es wird zwischen Meningeomen im anterioren Drittel der Falx unterschieden, welche zu psychischen Symptomen wie emotionaler Instabilität und Apathie neigen, solchen im mittleren Drittel, welche zu sensorischen und motorischen Ausfällen neigen, und solchen im posterioren Drittel, welche eher zu visuellen Defiziten und

Kopfschmerzen neigen (32). Patient\*innen mit Meningeomen im Bereich des Tuberculum sellae neigen ebenfalls zu visuellen Defiziten, meist in Form eines asymptomatischen bitemporalen Gesichtsfeldverlusts (33). Im Bereich des Keilbeinflügels wird in erster Linie zwischen medialer und lateraler Lage unterschieden. Mediale Keilbeinflügelmeningeome fallen vor allem durch Visusstörungen bis hin zur Optikusatrophie auf, während laterale je nach Seite und Ausprägung durch expressive Aphasie, Hemiparese und neuropsychologische Symptome auffällig werden können (33). Ist die Olfaktoriusrinne betroffen, kann dies zu Hyposmie bzw. Anosmie führen. Im Kleinhirnbrückenwinkel kann es zu Ausfällen von kranialen Nerven mit Hörverlust, Schwindel und zerebellärer Symptomatik kommen, während Meningeome im Bereich des Foramen magnum zu okzipitalen Kopfschmerzen, motorischen und sensiblen Ausfällen bis hin zur Tetraparese führen können (4).

## 2.7 Diagnostik

### 2.7.1 MRT

Zur Primärdiagnostik bei bestehendem Verdacht auf ein Meningeom wird in erster Linie die MRT-Bildgebung in Kombination mit einer Kontrastmittelgabe genutzt. Hierbei stellen sich Meningeome meist als einzelne, scharf begrenzte Raumforderungen nahe der Dura mater dar. Meningeome gehören zu den extraaxialen Tumoren, sodass in manchen Fällen eine CSF-Lücke neben dem Meningeom zu sehen ist (5, 6). Es werden verschiedene Sequenzen gefahren, um eine radiologische Diagnosestellung möglich zu machen. In der T1-gewichteten Sequenz erscheinen Meningeome typischerweise isointens zur grauen Materie, in der T2-gewichteten Sequenz und in der „fluid-attenuated inversion recovery“ (FLAIR)-Sequenz meist hyperintens. Nach Gabe von Gadolinium ist eine starke, homogene Kontrastmittelanreicherung zu beobachten (6). Ein hierbei typisches radiologisches Zeichen stellt das „dural tail Zeichen“ dar, welches auf eine Verdickung der Dura in Kontinuität mit dem Meningeom hindeutet (34).

### 2.7.2 CT

Ist die Durchführung einer MRT nicht möglich, kann eine CT angefertigt werden. Die CT ist auch geeignet, um psammomatöse Kalzifikationen innerhalb des Meningeoms, ossäre Destruktionen sowie eine Hyperostosis des benachbarten Knochens zu entdecken, sodass es auch für eine diagnostische Ergänzung in bestimmten Fällen notwendig sein kann (35). In der CT erscheinen Meningeome meist isodens zur grauen Materie, seltener hyperdens oder leicht hypodens.

### 2.7.3 PET, SPECT

Die PET gehört nicht zur Routine-Diagnostik bei der Diagnosestellung eines Meningeoms, kann jedoch in bestimmten Fällen wichtige Zusatzinformationen liefern (36). Meningeomzellen weisen eine hohe Expression von Somatostatin-Rezeptoren Subtyp 2 (SSTR2) auf, was sich die PET-Bildgebung mithilfe von SSTR-Liganden zu Nutze macht (37). Insbesondere zum Ausschluss von Differentialdiagnosen, bei reaktiven Veränderungen nach der Therapie und zur Tumorabgrenzung kann die PET als hilfreiche diagnostische Ergänzung dienen. Vor allem Tumoren in der Nähe der Falx, Tumoren in der Schädelbasis, Artefakte sowie Knocheninfiltrationen und Kalzifizierungen sind in der MRT oftmals schwieriger zu entdecken (36). Eine diagnostische Alternative zur PET stellt die SPECT dar, welche sich ebenfalls zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen und zur Tumorabgrenzung eignet, sowie auch für die Erkennung früher metabolischer Veränderungen, wodurch metabolisch aktive und aggressive Tumoren ggf. frühzeitig identifiziert werden können. (38)

### 2.7.4 Histologie

Während die MRT-Untersuchung gut zur Diagnosestellung geeignet ist, reicht sie nicht aus, um den pathologischen Grad und das Wachstumspotenzial des Meningeoms zu ermitteln (5). Bei erfolgter radiologischer Diagnose ist eine histologische Untersuchung bei einem Meningeom-typischen Befund zu erwägen. Die histologische Untersuchung kann grundsätzlich erfolgen, wenn eine operative Resektion oder eine Biopsie stattfindet (39). Ist eine Operation nicht vorgesehen, da der Tumor asymptomatisch ist oder eine Radiotherapie vorgezogen wird, muss die Notwendigkeit der histologischen Untersuchung vor allem in nicht typischen Fällen kritisch abgewogen werden (40).

### 2.7.5 Molekulare Analyse

Neben Kriterien wie einer potenziellen Hirninvasion, der Mitoserate und histologischen Merkmalen werden in der neuen WHO-Klassifikation von Meningeomen auch molekulare Marker zur Einstufung bestimmter Subtypen von Meningeomen verwendet (41). Die häufigsten molekularen Veränderungen stellen Chromosom 22q-Deletionen und Mutationen des anderen NF2-Allels dar; je höher die Anzahl an NF2-Mutationen, desto höher der WHO-Grad (6, 42, 43). Die aktuelle Studienlage deutet daraufhin, dass TERT-Promotormutationen signifikant mit einer negativen Prognose in Bezug auf das Rezidivrisiko und die Zeit bis zur Tumorprogression assoziiert sind (44, 45). Auch homozygote CDKN2A/B-Deletionen stellen einen unabhängigen prognostischen Faktor für ein erhöhtes Rezidivrisiko dar. (46) Sie werden vor allem bei WHO-Grad II und III Meningeomen vorgefunden und stellen auch innerhalb

dieser negative prognostische Faktoren dar (46). Laut Gauchotte et al. besteht zudem eine Assoziation zwischen einem H3K27me3-Verlust bei anaplastischen Meningeomen und einer kürzeren Überlebensrate (47).

Bei den NF2-Wildtyp Meningeomen wurden einige Mutationen in unterschiedlicher Häufigkeit bei WHO-Grad I Meningeomen ermittelt: AKT1 (bis zu 20%), SMO (bis zu 11%), KLF4 (bis zu 28%), PIK3CA (bis zu 7%), TRAF7 (bis zu 40%) (6, 43, 48). Einige Mutationen lassen auf einen bestimmten Subtyp schließen. So sind beispielsweise AKT1- und SMO-Mutationen vor allem typisch für den meningotheelialen Subtyp und werden daher als Marker für ein niedriges Rezidivrisiko diskutiert (6, 49, 50). Innerhalb der WHO-Grad II Meningeome besteht hingegen beispielsweise bei der großen Mehrheit der klarzelligen Meningeome eine SMARCE1-Mutation. (51) Weiterhin liegen Daten vor, in welchen eine DNA Methylierungs-basierte Klassifikation die Prognose von Meningeomen akkurater vorhersagen konnte als die bisherigen WHO-Grade (52, 53). Mithilfe dieser neuen Erkenntnisse können durch die Entwicklung molekularer Profile auf der Basis von Mutationsanalysen und DNA Methylierungsprofilen in Zukunft potenziell nicht nur genauere Aussagen bezüglich der individuellen Prognose gemacht werden, sondern auch gezieltere, individualisierte Therapieansätze entstehen.

## 2.8 Therapie

### 2.8.1 „Beobachten und Abwarten“-Strategie

Die Therapie richtet sich nach verschiedenen Ausgangsbedingungen und sollte individuell auf den einzelnen Patienten/ die einzelne Patientin abgestimmt sein. Hierbei sollten verschiedene Faktoren wie Alter, Komorbidität, Lebenserwartung, Patient\*innenpräferenz, histologischer Grad, molekulare Faktoren, Tumorlokalisierung und Resektionsausmaß beachtet werden (54). Für eine „Beobachten und Abwarten“-Strategie sprechen eine kleine Tumorgroße, eine niedrige Wachstumsrate, Abwesenheit von neurologischen Dysfunktionen, Kalzifikationen im Schädel-CT und eine hypodense Intensität im MRT (55). Zudem sollte eine Hormontherapie und das Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden. In beiden Fällen konnte in Fallstudien eine Verkleinerung des Meningeoms bei Aussetzen der Therapie bzw. nach der Schwangerschaft beobachtet werden, sodass auch hier die „Beobachten und Abwarten“-Strategie nach Aussetzen der Hormontherapie erwogen werden sollte (56-58).

### 2.8.2 Therapeutisches Vorgehen

Die Standardtherapie bei behandlungsbedürftigen Meningeomen besteht in der operativen Resektion. In manchen Fällen kann alternativ oder in Kombination mit der Operation eine

Radiotherapie oder eine Strahlenchirurgie vorgenommen werden. In den EANO-Guidelines von 2021 wird folgendes Vorgehen empfohlen: Wird die Diagnose radiologisch gestellt, kommt es darauf an, ob ein Masseneffekt, Symptome oder der Wunsch zur Operation vorliegen. Ist dies nicht der Fall, sollte nach sechs Monaten eine erneute Bildgebung und klinische Verlaufskontrolle erfolgen, anschließend jährlich. Ist dies der Fall, sollte der klinische Allgemeinzustand der Patient\*innen evaluiert werden.

1. Ist der Allgemeinzustand reduziert, und wird das Operationsrisiko als hoch eingestuft, könnte eine stereotaktische Radiochirurgie oder fraktionierte Radiotherapie empfohlen werden. Danach sollten die Patient\*innen unter Beobachtung stehen.
2. Ist der Allgemeinzustand gut, wird eine Operation empfohlen. Danach wird je nach Resektionsausmaß und histologischem Befund ggf. noch eine stereotaktische Radiochirurgie oder eine fraktionierte Radiotherapie durchgeführt. Bei Vorliegen eines Meningeoms des WHO-Grad III kann zusätzlich eine Pharmakotherapie erwogen werden (6).

Insbesondere bei Patient\*innen mit aggressiven Meningeomen, welche zu schnellen und multiplen Rezidiven neigen, ist ein multimodaler Therapieansatz notwendig (54). Zusätzlich kann eine symptomatische Therapie angebracht sein, wie beispielsweise eine Steroidgabe zur Ödemreduktion oder eine antiepileptische Therapie (59).

## 2.9 Prävention

Als Primärprävention sollte die Vermeidung von Risikofaktoren erfolgen, beispielsweise durch die Minimierung der Strahlenbelastung. Als Sekundärprävention sollten bei Individuen mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung von Meningeomen, wie beispielsweise bei dem Vorliegen einer Neurofibromatose Typ II, regelmäßige MRT-Verlaufskontrollen erfolgen. (60) Im Rahmen der Tertiärprävention sind regelmäßige MRT-Kontrollen des bestehenden Meningeoms bzw. bei Zustand nach Operation empfohlen.

Im folgenden Absatz werden die Empfehlungen der European Association of Neuro-Oncology bezüglich Diagnostik und Management von Meningeomen (6) zusammengefasst. Bei unbehandelten Meningeomen bzw. operativ resezierten Meningeomen des WHO-Grad I wird eine jährliche MRT-Untersuchung über einen Zeitraum von fünf Jahren empfohlen. Nach fünf Jahren kann die MRT-Kontrolle alle zwei Jahre erfolgen. Für WHO-Grad II Meningeome ist ein Überwachungsintervall von sechs Monaten über fünf Jahre hinweg empfohlen, gefolgt von jährlichen Kontrollen nach fünf Jahren. Bei WHO-Grad III Meningeomen sollte in Abhängigkeit

vom klinischen Verlauf mindestens alle drei bis sechs Monate eine MRT-Kontrolle durchgeführt werden.

## 2.10 Lebensqualität

Neben klinischen Aspekten bildet Lebensqualität insbesondere bei Tumorerkrankungen ein wichtiges Konzept medizinischer Forschung und praktischer klinischer Anwendung (61). Über das Therapieziel der Lebensverlängerung hinaus ist die Verbesserung bzw. Bewahrung einer guten Lebensqualität in den Fokus der Medizin gerückt (62). Lebensqualität stellt ein komplexes Konzept dar, welches auf verschiedene Arten und Weisen definiert wird (63). Die WHO definiert Lebensqualität folgendermaßen: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf Ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen.“ (64) Diese Definition verdeutlicht die Entwicklung weg von einem rein körperlichen Verständnis von Gesundheit hin zu einer Patient\*innen-orientierten Sichtweise von Lebensqualität. Interessanterweise deckt die Erfassung der Lebensqualität eine Diskrepanz zwischen objektiver und subjektiver Einschätzung der eigenen Gesundheit und Lebensumstände auf. So ist die Lebensqualität von Menschen in objektiv betrachteten schwierigen Lebensumständen nur begrenzt mit der subjektiv empfundenen Lebensqualität assoziiert (65).

Verschiedene Aspekte von Lebensqualität umfassen unter anderem körperliche, emotionale, mentale, soziale und alltagsfunktionale Komponenten (62). Die körperliche Domäne wird oftmals separat als „Gesundheits-bezogene Lebensqualität“ erhoben und schließt die biologische Funktion, somatische Symptome, den funktionalen Status, die generelle Wahrnehmung der eigenen Gesundheit und die allgemeine Lebensqualität ein (66, 67). Durch die Untersuchung der Lebensqualität kann eine ganzheitlichere Erfassung und Behandlung der Patient\*innen ermöglicht werden. Dies kann dazu beitragen, dass eine Bandbreite an Problemen, welche sich auf das Patient\*innenwohl auswirken, berücksichtigt und in klinische Entscheidungen miteinbezogen werden können. Infolgedessen soll es zu einer Verbesserung der Krankheitsbewältigung, Betreuung und Rehabilitation der Patient\*innen kommen. Die Ergebnisse diesbezüglicher Forschung können zudem dazu verhelfen, Betroffene umfassend auf die Konsequenzen ihrer Diagnose vorzubereiten.

Da Patient\*innen mit Tumoren mittlerweile je nach individuellem Fall noch lange Zeit mit ihrer Diagnose leben können, und die Behandlungen teilweise schwere Nebenwirkungen nach sich ziehen, ist eine gute Lebensqualität als Therapieziel in diesem Bereich von großer Relevanz. Einer Studie von Firkins et al. zufolge kann die Lebensqualität von Patient\*innen mit malignen

Tumoren noch Jahrzehnte nach der Krebsdiagnose eingeschränkt sein (68). Die Datenlage deutet darauf hin, dass die Lebensqualität auch bei Patient\*innen mit benignen Tumoren wie Meningeomen eingeschränkt sein könnte (siehe Kapitel 2.11). In unserer Studie wurden sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch emotionale, soziale, funktionale und praktische Aspekte untersucht. Während die gesundheitsbezogene Lebensqualität in einer separaten Dissertation behandelt wird, geht es in der vorliegenden Arbeit vor allem um die mentale Gesundheit inklusive sozialer, funktionaler und praktischer Aspekte.

## 2.11 Forschungsfrage und Studienziel im Kontext der aktuellen Studienlage

### 2.11.1 Problemeinführung

Durch die häufigere Anwendung und verbesserte Qualität der MRT-Bildgebung stieg die Rate an zufällig diagnostizierten, asymptomatischen Zufallsbefunden (7). Da die Mehrheit dieser zufällig festgestellten Meningeome benigne sind und nur langsam wachsen, können diese in vielen Fällen beobachtet werden, solange sie asymptomatisch bleiben und keine vermehrte Größenprogredienz aufweisen (9). In diesem Sinne werden betroffene Patient\*innen zunächst nicht behandelt, und nach Diagnosestellung bis zum nächsten Kontrolltermin nach Hause entlassen. Dies führt dazu, dass die Patient\*innen mit der Diagnose eines Hirntumors konfrontiert werden und anschließend monatelang nicht unter ärztlicher Betreuung stehen. Es liegen jedoch Studienergebnisse vor, welche auf eine erhöhte Rate an psychosozialer Belastung und depressiven Symptomen unabhängig von der Tumorentität hinweisen (10, 69). Zur Eingrenzung des Forschungsthemas dieser Dissertation (vgl. auch Kapitel 3) wird im Folgenden die Datenlage bezüglich der psychischen Belastung von unbehandelten und operativ behandelten Meningeompatient\*innen vorgestellt sowie auch auf die damit in Zusammenhang stehenden neurokognitiven Funktionen im postoperativen Verlauf eingegangen.

### 2.11.2 Neurokognitive Funktionen postoperativ

Neurokognitive Beeinträchtigungen stellen einen potenziellen Einflussfaktor auf die Lebensqualität dar. Die Datenlage bezüglich der neurokognitiven Funktionen im postoperativen Verlauf ist nicht eindeutig. In einigen Studien wurde postoperativ keinerlei Verschlechterung der neurokognitiven Fähigkeiten beobachtet, sondern vielmehr sogar eine Verbesserung in bestimmten Bereichen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Konzeptbildung (70, 71). Auch in einer Studie von Patient\*innen mit Schädelbasismeningeomen wurden bei der deutlichen Mehrheit der Proband\*innen postoperativ stabile oder sogar verbesserte neurokognitive Funktionen festgestellt. Lediglich 12% litten unter einer permanenten

Einschränkung ihrer neurokognitiven Fähigkeiten (72). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Studie von Liouta et al., bei welcher ebenfalls keine postoperativen Verschlechterungen entdeckt wurden. Diese empfiehlt daher, langfristige postoperative neurokognitive Defizite nicht als Effekte der Operation, sondern vielmehr als tumorbedingt zu interpretieren (73).

Einige andere Studien stellten hingegen deutliche Einschränkungen sowohl prä- als auch postoperativ in unterschiedlichen Bereichen der Neurokognition fest. Während Hendrix et al. beim Kontrolltermin nach zwei Monaten eine teilweise Verbesserung der exekutiven Funktionen und des Kurzzeitgedächtnisses feststellten, beobachteten Dijkstra et al. und Waagemanns et al. signifikante Einschränkungen noch über ein Jahr nach der Operation. Diese lagen insbesondere im Bereich der exekutiven Funktionen, aber auch in den Bereichen Informationsverarbeitung, psychomotorische Geschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis und verbales Gedächtnis (74, 75). In einer Studie von Krupp et al. wurde eine deutliche altersabhängige Verschlechterung der neurokognitiven Funktionen nach Meningeomresektion ermittelt, welche insbesondere ab einem Alter von 55 Jahren deutlich zunahm (76). Einige aktuelle Studien belegen langfristige neurokognitive Einschränkungen bei einem hohen Patient\*innenanteil, welcher sich je nach Studie auf bis zu 68% beläuft (30, 77-79). Dies ist insbesondere hervorzuheben, da sowohl ein hohes Maß an subjektiver Problemwahrnehmung bezüglich kognitiver Einschränkungen festgestellt wurde als auch eine Assoziation von subjektiv empfundenen kognitiven Einschränkungen und depressiven Symptomen (80).

### *2.11.3 Psychische Belastung postoperativ*

Die Literatur bezüglich der psychosozialen Belastung von operativ behandelten Meningeompatient\*innen weist auf das Bestehen einer psychischen Belastung hin. So wurde in einer Review bezüglich der Assoziation zwischen Meningeomen und Depression als neurologischer Manifestation ein Patient\*innenanteil von 3,7 – 26% mit depressiver Symptomatik erfasst. In über 90% wurde eine Verbesserung der depressiven Symptomatik nach Meningeomresektion beobachtet (81). Auch in einer Studie von Williams et al. konnte eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik gemessen werden (82). Zudem existieren einige Fallberichte, in denen psychische Symptome zunächst die einzige Manifestation eines Meningeoms waren (83-85). In einer Review sämtlicher diesbezüglicher Fallberichte wurden insbesondere die Symptome von Angst und Depression sehr häufig in Verbindung mit einem Meningeom beobachtet. Die Beschwerden verbesserten sich typischerweise nach Tumorresektion (86). Die Datenlage, inwiefern die psychosoziale Belastung wieder auf ein mit der Normalbevölkerung vergleichbares Niveau kommt, ist jedoch widersprüchlich. Während einzelne Studienergebnisse auf eine mit der Normalbevölkerung vergleichbare Rate an psychiatrischer Morbidität nach erfolgreicher Operation hindeuten,

zeigten andere Studien divergierende Ergebnisse (87). So wurde in einer Studie zu psychiatrischen Symptomen bei Patient\*innen mit supratentoriellen Meningeomen in 15% keinerlei Verbesserung der Symptomatik, in 40% eine teilweise Verbesserung und in 45% eine vollständige Remission drei Monate nach Operation beobachtet (88). Eine andere Studie stellte eine erhebliche psychische Belastung noch sechs bis neun Monate nach Operation fest (10).

#### *2.11.4 Langfristige psychische Belastung*

Aktuelle Studienergebnisse weisen darüber hinaus daraufhin, dass potenzielle Folgen des Meningeoms bzw. der Resektion noch sehr langfristig bestehen können. Zamanipoor et al. untersuchten die Krankheitsfolgen von Meningeompatient\*innen neun Jahre nach Erstdiagnose bzw. Meningeomresektion. Im Vergleich zur Normalbevölkerung stellten sie sowohl ein erhöhtes Maß an neurokognitiven Einschränkungen als auch ein erhöhtes Risiko für Angststörungen und Depressionen noch neun Jahre postoperativ fest (79). Auch Sekely et al. beobachteten eine langfristige Einschränkung neurokognitiver Funktionen bei mehr als der Hälfte der Meningeompatient\*innen sowie moderate bis schwere Symptome einer Depression und Angststörung (77).

#### *2.11.5 Psychische Belastung der konservativen Gruppe*

Die Studienlage bezüglich der physischen und psychosozialen Belastung von Meningeompatient\*innen bezieht sich unserer Kenntnis nach überwiegend auf operierte Patient\*innen. Im Gegensatz dazu gibt es wenige Daten über die psychosoziale Belastungssituation von Meningeompatient\*innen unter einer „Abwarten und Beobachten“-Strategie. Lediglich in der Studie von Goebel et al. über Patient\*innen mit unbehandelten Meningeomen und Schwannomen im Kleinhirnbrückenwinkel wurde neben starken neurokognitiven Defiziten eine hohe Prävalenz von ca. einem Drittel mit relevanten neuropsychiatrischen Symptomen festgestellt (89). In einer aktuellen, retrospektiven Studie lag bei einem Drittel der Patient\*innen bei Meningeomdiagnose bereits eine psychische Erkrankung vor, und 16% der restlichen Patient\*innen wurde innerhalb eines Jahres nach Meningeomdiagnose mit einer psychischen Krankheit diagnostiziert (90).

#### *2.11.6 Forschungsfrage und Studienziel*

In Anbetracht dieser Daten ergibt sich die Frage, ob bei Patient\*innen mit unbehandelten Meningeomen ebenfalls eine Einschränkung der Lebensqualität vorliegt, und inwiefern diese

sich im zeitlichen Verlauf nach Diagnosestellung entwickelt. Dementsprechend war das Ziel unserer Studie, die psychische Belastung von Patient\*innen mit unbehandelten Meningeomen im Vergleich zu Patient\*innen nach erfolgreicher operativer Resektion zu ermitteln sowie den zeitlichen Verlauf der Krankheitsbewältigung beider Gruppen zu untersuchen. Zudem sollte den Patient\*innen bei Bedarf der Zugang zu psychoonkologischer Unterstützung ermöglicht werden.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign, -kontext und Abgrenzung

Wir führten eine prospektive, longitudinale, unizentrische Querschnittsstudie an der Universitätsmedizin Mainz im Fachgebiet Neurochirurgie durch. Diese Dissertation wurde im Rahmen des Forschungsprojekts „Psychologische Belastung und Lebensqualität bei Patient\*innen mit unbehandelten Meningeomen“ an der Universitätsmedizin Mainz erstellt. Die Erhebung der Daten fand im Zeitraum von 2018 bis 2020 statt. Die Kosten wurden von den neurochirurgischen Kliniken getragen. Aufbauend auf einer Einschätzung des Gesundheitszustands sowie des Neurostatus wurden in diesem Projekt sowohl Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch die mentale Gesundheit der Proband\*innen untersucht. Diese Dissertation vertieft dabei in erster Linie das Teilgebiet der mentalen Gesundheit. Die Ergebnisse unserer Studie wurden im Rahmen dieses Forschungsprojekts in zwei Publikationen veröffentlicht, deren Co-Autorin ich bin (91, 92). Diese werden im Anhang aufgeführt. Die Ethikkommission hat diese Studie geprüft und genehmigt. Alle durchgeführten Verfahren entsprachen den ethischen Standards des institutionellen und nationalen Forschungsausschusses und der Helsinki-Erklärung von 1964 bzw. ihren späteren Veränderungen oder vergleichbaren ethischen Standards.

### 3.2 Kollektiv

#### 3.2.1 *Untersuchungspopulation*

Das Kollektiv umfasste 62 Proband\*innen. Die Rekrutierung der Patient\*innen erfolgte im Rahmen eines ambulanten Termins in der Schädelbasissprechstunde und Allgemein-Neurochirurgie-Sprechstunde an der Universitätsklinik Mainz. In die Studie aufgenommen wurden ausschließlich Patient\*innen mit bereits diagnostizierten Meningeomen. Die Untersuchungspopulation wurde je nach Therapieschema in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe bestand aus Proband\*innen mit histologisch diagnostizierten Meningeomen nach erfolgter operativer Resektion. Die andere Gruppe bestand aus Proband\*innen mit radiologisch diagnostizierten Meningeomen, welche gemäß der Strategie „Beobachten und Abwarten“ unbehandelt blieben. Darüber hinaus wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien angewendet (siehe Kapitel 3.2.2).

#### 3.2.2 *Ein- und Ausschlusskriterien*

Zur Aufnahme in die Studie wurden die uneingeschränkte Einwilligung- und Geschäftsfähigkeit sowie die Volljährigkeit vorausgesetzt. Es wurden ausschließlich

Patient\*innen in die Studie eingeschlossen, welche an eine der neurochirurgischen Sprechstunden angebunden waren und der Studienteilnahme nach einer ausführlichen Aufklärung zustimmten. Um eine möglichst weitgehende Vergleichbarkeit im Sinne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Gruppen zu gewährleisten, wurden nur Patient\*innen mit ausgezeichnetem postoperativem Ergebnis in die Studie eingeschlossen. Patient\*innen mit Meningeom-assoziierten organischen Symptomen, einer ausgeprägten Raumforderung oder Mittellinienverlagerung sowie mit hydrocephalem Aufstau, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Zu den weiteren Exklusionskriterien gehörten sowohl ein zusätzlich bestehender Tumor als auch jegliche Meningeom-assoziierte fokale-neurologische Defizite. Von Letzteren ausgenommen waren leichtgradige Kopfschmerzen (1-2 von 10 Punkten nach numerischer Analogskala), postoperative Skalphympästhesie und eine Stirnastparese des Nervus facialis.

### 3.3 Datenerhebung

#### 3.3.1 *Patient\*inneninformation*

Nachdem die Patient\*innen ihren ambulanten Kontrolltermin in der neurochirurgischen Sprechstunde wahrgenommen hatten, wiesen wir auf die Möglichkeit der Teilnahme an unserer Studie hin. Zu Beginn informierten wir die Patient\*innen und begleitende Angehörige über die Ziele und Rahmenbedingungen der Studie. Wir wiesen auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hin sowie auf die Pseudonymisierung der personenbezogenen Daten. Zudem stellten wir klar, dass die Teilnahme an der Studie, bzw. deren Ablehnung, keinen Einfluss auf ihre neurochirurgische Behandlung haben würde. Eine Aufklärung wurde ausgehändigt und die Teilnehmer\*innen willigten schriftlich ein.

#### 3.3.2 *Ablauf der Untersuchung*

Nach Überprüfung der Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden von uns personenbezogene und tumorspezifische Daten erhoben. Zu den personenbezogenen Merkmalen zählten Geschlecht, Alter, Familienstand (Partnerschaft/ ledig), Ausbildung (ja/ nein), Erwerbstätigkeit (Vollzeit/ Teilzeit/ arbeitslos/ in Rente) und Begleiterkrankungen. Zu den tumorspezifischen Daten gehörten Tumorgröße, Tumorwachstum, histologische Klassifikation nach der WHO (Grad I/ Grad II), die vergangene Zeitspanne seit Diagnosestellung bzw. seit der Operation, sowie die Tumorlokalisation. Diese wurde eingeteilt in Meningeome der vorderen, mittleren und hinteren Schädelgrube, des Sinus cavernosus, der Konvexität und der Falx. Zusätzlich machten die Proband\*innen Angaben über ihre Adresse und Telefonnummer, um erneut kontaktiert werden zu können.

Im Folgenden schätzten wir den körperlichen Leistungsgrad mittels des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-Status) ein. Danach untersuchten wir die Patient\*innen auf neurologische Defizite mittels der Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) Scale. Weiterhin füllten die Patient\*innen Fragebögen bezüglich ihrer psychischen und körperlichen Gesundheit und Lebensqualität aus. Die in dieser Dissertation evaluierten Fragebögen bezüglich der psychischen Gesundheit der Patient\*innen stellten die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und das NCCN Distress Thermometer (DT) dar. Auf diese wird im Folgenden (siehe Kapitel 3.4.3, 3.4.4) näher eingegangen. Im Rahmen der Studie erhoben wir außerdem Daten über die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe der 36-Item Short Form Survey (SF-36) sowie über Müdigkeit und Erschöpfung mithilfe des Brief-Fatigue-Inventory (BFI). Letztere sind nicht Gegenstand dieser Doktorarbeit. Das Ausfüllen der Fragebögen nahm durchschnittlich zwischen 30-60 Minuten in Anspruch.

### 3.3.3 *Verlaufsbeobachtung*

Nach drei bis sechs Monaten erfolgte eine postalische Kontaktaufnahme zur Verlaufsbeobachtung, welche die erneute Beantwortung der Fragebögen zur Selbsteinschätzung der psychischen und körperlichen Verfassung beinhaltete. Mithilfe eines frankierten Rückumschlags konnten die Proband\*innen die Fragebögen kostenfrei an uns zurückschicken. Bei Anzeichen für eine stark erhöhte psychische Belastung wurde der Zugang zu einer psychoonkologischen Betreuung angeboten.

## 3.4 Fragebögen und Untersuchungen

### 3.4.1 *ECOG Performance Status*

Der von der Eastern Cooperative Oncology Group 1982 veröffentlichte ECOG Performance Status dient der Erfassung der Alltagsfähigkeiten und Aktivität mittels eines standardisierten Scores über den Allgemeinzustand (93). Er umfasst Kriterien zur Beurteilung der Einschränkung des Patienten bzw. der Patientin im Alltag. Diese umfassen physische Möglichkeiten, tägliche Aktivitäten sowie die Fähigkeit zur Selbstversorgung. Der mögliche Wertebereich reicht von Grad 0 bis Grad 5. Hierbei steht der Grad 0 für keinerlei Einschränkungen im Alltag, während Grad 5 für den Todesfall steht. Der ECOG-Status stellt einen unabhängigen prognostischen Faktor für die Überlebensrate von Tumorpatient\*innen dar (94-96).

### 3.4.2 *Neurologic Assessment in Neuro-Oncology Scale (NANO)*

Die Neurologic Assessment in Neuro-Oncology Scale (NANO-Skala) wird zur möglichst objektiven, klinischen Einschätzung der neurologischen Funktionen eingesetzt. Hierbei werden neun verschiedene Kategorien untersucht. Diese umfassen Gang, Muskelkraft, Ataxie, Sensibilität, Gesichtsfeld, Gesichtsmuskulatur, Sprache, Vigilanz und Verhalten. In Abhängigkeit von der vorliegenden funktionellen Einschränkung kann je Domäne ein Wert zwischen 0-2 oder 0-3 erreicht werden. Ein höherer Wert steht hierbei für eine stärkere Beeinträchtigung. Die Domänen wurden aufgrund der bei Hirntumorpatient\*innen am häufigsten auftretenden Symptome ausgewählt. Im Falle von supra- und infratentoriellen bzw. Hirnstammläsionen wären die untersuchten Funktionen mit hoher Wahrscheinlichkeit eingeschränkt. Durch eine zügige Bearbeitungszeit kann die NANO-Skala innerhalb des Zeitintervalls eines Routinetermins sowohl von Neurolog\*innen als auch von Nicht-Neurolog\*innen angewandt werden. Es konnte eine hohe Übereinstimmung zwischen Ergebnissen verschiedener Beobachter\*innen festgestellt werden (97). Zudem konnte in einigen Studien ermittelt werden, dass die NANO-Skala gut als prognostischer Faktor bei Hirntumorpatient\*innen geeignet ist (98-100).

### 3.4.3 *Hospital anxiety and Depression Scale (HADS)*

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) wurde 1983 von Zigmond und Snaith entwickelt und stellt einen häufig benutzten Fragebogen zur Selbsteinschätzung von psychischen Symptomen in Form von Angst und Depression dar (101). In unserer Studie verwendeten wir die 1995 von Herrmann-Lingen und Buss entwickelte deutsche Version (102). Der Fragebogen besteht aus 14 Fragen, von denen sich alternierend angeordnet jeweils sieben auf Angstsymptome und sieben auf depressive Symptome beziehen. Die Antwortskala pro Frage umfasst vier Stufen. Hierbei reicht der Wertebereich pro Frage in aufsteigender Reihenfolge von 0 bis 3 zur Berechnung des HADS-D, bzw. in absteigender Reihenfolge von 3 bis 0 zur Berechnung des HADS-A. Diese Punkte werden addiert, sodass separate Subskalas für Angst (HADS-A) und Depression (HADS-D) entstehen, mit einem Wertebereich von jeweils 0-21. Höhere Werte beschreiben stärkere Ausprägungsgrade in Bezug auf Frequenz und Schweregrad der Symptome. Die von Zigmond et al. empfohlenen Schritzwerte ordnen die Befragten je nach erreichtem Punktestand in die Kategorien ‚gesund‘ bei  $\leq 7$  Punkten, ‚grenzwertig‘ bei 8-10 Punkten und ‚pathologisch‘ bei  $\geq 11$  Punkten ein (101). Unsere Zielgröße war der Anteil an signifikant belasteten Patient\*innen in beiden Gruppen, definiert als ein HADS-A bzw. HADS-D Wert von  $\geq 11$  Punkten.

Die Eignung des HADS als Screening-Instrument für Angst- und Depressionssymptome von Tumorpatient\*innen konnte in vielen Studien bestätigt werden (103-106). Da keine

körperlichen Symptome psychischer Belastung abgefragt werden, ist der Einfluss somatischer Erkrankungen auf das Testergebnis minimal (101). In einer systematischen Review von Vodermaier et al. wurden dem HADS adäquate psychometrische Eigenschaften zugesprochen (107). Sowohl der Gesamtwert als auch die Werte der Subskalas sind als diagnostisch sinnvoll zu erachten (108). Eine separate Identifikation und Bewertung der Symptomschwere wird durch die zweigeteilte Dimensionsstruktur ermöglicht (105). Diese wurde sowohl innerhalb verschiedener Altersgruppen als auch in verschiedenen medizinischen Zusammenhängen als stabil befunden (107, 109). Neben der Identifikation von Patient\*innen mit psychischer Belastung kann der HADS auch zur Verlaufsbeurteilung benutzt werden (101). In einer Review bezüglich der deutschen Version des HADS wurde die Reliabilität und Validität des HADS als adäquat eingestuft. Aufgrund der kurzen Bearbeitungszeit wurde darüber hinaus eine gute Akzeptanz ermittelt. Zusätzlich konnte eine gute Diskriminierung zwischen hoher, mittlerer und niedriger Prävalenz von Angst oder Depressionssymptomen festgestellt werden (110).

#### 3.4.4 *Distress Thermometer (DT)*

Das NCCN Distress Thermometer wurde 1998 von Roth et al. zur Erfassung von Ursache und Ausmaß psychosozialer Belastung onkologischer Patient\*innen entwickelt (111). Das Distress Thermometer stellt ein Instrument zur Selbstbeurteilung der eigenen Belastung dar, dessen Bearbeitung innerhalb eines sehr kurzen Zeitraums möglich ist. Es besteht aus einer visuellen Analogskala in Form eines abgebildeten Fieberthermometers von 0 bis 10, bei der ein Punktwert von 10 für die größte Belastung steht. Beigefügt ist eine Problemliste mit 34 Fragen, welche mit Ja oder Nein zu beantworten sind. Die Fragen sind in fünf verschiedene Kategorien eingeteilt. Diese bestehen aus Fragen bezüglich körperlicher Probleme (23 Fragen), familiären Problemen (2 Fragen), emotionalen Problemen (5 Fragen), spirituellen bzw. religiösen Problemen (2 Fragen) und praktischen Problemen (5 Fragen).

Wie in einer Metaanalyse von Ma et al. befunden, stellt das DT ein valides Instrument zur Erkennung einer vorliegenden psychischen Belastung bei Tumorpatient\*innen dar (112). In einer weltweiten Review des DT wurden dem DT land- und kulturübergreifend gute psychometrische Eigenschaften beigemessen. Die weit verbreitete Akzeptanz des DT trägt zu seiner guten klinischen Praktikabilität bei. Es wurde festgestellt, dass abhängig von der Landesangehörigkeit ein unterschiedlicher Schnittwert zur Einschätzung der Patient\*innen als „stark belastet“ als sinnvoll zu erachten ist (113). In einer deutschen Studie von Goebel et al. wurde dem DT auch für die Anwendung bei Patient\*innen mit intrakraniellen Tumoren validiert. In dieser wurde ein Schnittwert von  $\geq 6$  für diese Gruppe empfohlen. Unter Benutzung des Schnittwerts von  $\geq 6$  konnten stark belastete neurochirurgische Patient\*innen zuverlässig identifiziert werden. So wurden zufriedenstellende Ergebnisse in Bezug auf den positiven und

negativen prädiktiven Wert als auch eine hohe Spezifität erzielt (114). Auf dieser Grundlage benutzten wir den Schrittwert von  $\geq 6$ , um bei unserem Kollektiv das Vorliegen einer signifikanten Belastung zu beurteilen. Laut einer aktuellen Studie von Al-Shaabi et al. ist das DT gut geeignet, um den Unterstützungsbedarf von Tumorpatient\*innen zuverlässig zu erkennen (115).

### 3.5 Statistische Auswertung

#### 3.5.1 Untersuchungsrahmen

Primäres Ziel der Studie war der Vergleich der psychischen Belastung der beiden Gruppen. Zur Untersuchung diente in erster Linie der HADS. Die Nullhypothese besagt, dass kein Unterschied in den HADS-Werten zwischen beiden Gruppen besteht. Ein klinisch relevanter Unterschied wird bei  $\pm 3$  Punkte erreicht. Die Patient\*innenzahl wurde auf 31 pro Gruppe geschätzt, um die Nullhypothese zuverlässig überprüfen zu können. Hierbei besteht eine Standardabweichung von bis zu  $\pm 4$ , mit einer maximalen Wahrscheinlichkeit des Auftretens von  $\alpha$ -Fehlern von 5% und  $\beta$ -Fehlern von 20%. Als statistisches Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

Ergänzend zu den Ergebnissen des HADS wurden in der Studie auch noch folgende sekundäre Ziele verfolgt: Messung der subjektiv empfundenen Belastung mithilfe des Distress Thermometers, Vergleich des Anteils an Patient\*innen mit signifikanter Belastung im zeitlichen Verlauf von drei bis sechs Monaten sowie Ermittlung möglicher Zusammenhänge zwischen den unterschiedlichen Einflussfaktoren und der psychischen Belastung. Zu den erfassten potenziellen Einflussfaktoren gehörten die von uns erhobenen demographischen und tumorspezifischen Patient\*innendaten. Zusätzlich wurden eine mögliche Korrelation zwischen Neurostatus (untersucht anhand der NANO Scale) bzw. klinischem Allgemeinzustand (untersucht anhand des ECOG Performance Status) und der empfundenen psychischen Belastung analysiert.

#### 3.5.2 Statistische Verfahren

Zunächst wurden die Patient\*innendaten pseudonymisiert und in eine Tabelle in das Programm Microsoft Excel eingetragen. Im weiteren Verlauf erfolgte die Auswertung der Ergebnisse der deskriptiven und explorativen Statistik mithilfe des Statistikprogramms „SPSS“. Kategoriale Daten wurden durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Kontinuierliche Daten wurden durch Standardabweichung und Mittelwert beschrieben. Um Unterschiede in der Verteilung von Variablen zwischen den Gruppen zu prüfen, wurde der T-Test bei Normalverteilung bzw. der Mann-Whitney-Test bei Nicht-Normalverteilung

angewandt. Im Folgenden wurden die absoluten Werte der Scores zwischen beiden Gruppen bewertet. Zur Untersuchung der Korrelation bzw. Austauschbarkeit der verschiedenen Fragebögen wurde der Spearmans Rho angewandt. Zum Ausschluss von statistisch signifikanten Unterschieden in der Verteilung der getesteten kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test und ein exakter Fisher-Test für 2x2-Tabellen durchgeführt.

Um Prädiktoren für psychische Belastung zu identifizieren, wurde eine Faktorenanalyse mittels univariaten bzw. multivariaten Regressionen durchgeführt. Untersucht wurde eine mögliche Korrelation von verschiedenen klinischen und tumorspezifischen Merkmalen mit dem Bestehen einer signifikanten Belastung. Zu diesem Zweck wurden die folgenden Merkmale analysiert: Alter, Geschlecht, Familienstatus, Erwerbsstatus, Tumorgröße, Tumorlokalisierung, Tumorfortschritt, WHO-Grad und Zeit seit dem letzten signifikanten Ereignis. Letzteres bezog sich, je nach Gruppenzugehörigkeit, entweder auf die vergangene Zeitspanne seit der Tumordiagnose oder seit der Operation. Das Patient\*innenalter wurde als  $\geq 65$  Jahre vs.  $< 65$  Jahre klassifiziert. Die Tumorlokalisierung wurde als Falx/ Konvexität vs. Schädelbasis klassifiziert. Ebenfalls eingeschlossen wurden die Ergebnisse des ECOG-Performance Status und der NANO Scale. Es wurde keine Korrektur für Mehrfachtests durchgeführt. Zur Auswertung des HADS und des DT war nach Ersterhebung der Daten keine Vervollständigung fehlender Werte mittels Missing-Data-Technik nötig, da nur  $n=6$  Werte (0,2%) der DT-Problemliste fehlten. Von den erhobenen Daten der nach drei bis sechs Monaten erneut beantworteten und an uns zurückversandten HADS und DT Fragebögen fehlten  $n=61$  (2,2%). Zur Vermeidung einer Schweigeverzerrung wurden fehlende Werte durch das Verfahren der multiplen Imputation ersetzt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patient\*innen-assoziierte Merkmale

#### 4.1.1 *Demographische Daten*

Zu Beginn der Datenauswertung verglichen wir die Verteilung verschiedener Merkmale auf die beiden Gruppen. Hierbei stellte sich ein Altersunterschied von durchschnittlich neun Jahren heraus. Das durchschnittliche Alter in unserer Kohorte betrug 61 Jahre (SD 13) mit einer Altersspanne von 37 bis 87 Jahren. Die Gruppe unter der „Beobachten-und-Abwarten“-Strategie war mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren (SD 12) etwas älter als die operativ behandelte Gruppe mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren. Die Geschlechterverteilung war ähnlich, in beiden Gruppen gab es einen deutlich höheren Anteil an Frauen, durchschnittlich 82%. In beiden Gruppen lebte ein Anteil von ungefähr zwei Dritteln in einer Partnerschaft. In der konservativ behandelten Gruppe lebten 18 Personen (62%) in einer Partnerschaft und 11 Personen (38%) allein. Im Vergleich dazu lebten in der operativ behandelten Gruppe 22 Personen (71%) in einer Partnerschaft, während 9 Personen (29%) allein lebten. Passend zur Altersverteilung befanden sich nahezu doppelt so viele Patient\*innen der konservativen Gruppe im Ruhestand (69%) als in der operativ behandelten Gruppe (35%). In dieser gab es dementsprechend etwas mehr Patient\*innen, welche in Vollzeit oder Teilzeit arbeiteten bzw. arbeitslos waren.

Im ECOG Performance Status und der NANO Scale schnitten beide Gruppen sehr ähnlich ab. Die konservative Gruppe hatte im Durchschnitt einen NANO Scale Wert von 0,4 (SD 0,8) im Vergleich zur operativ behandelten Gruppe mit einem Durchschnittswert von 0,5 (SD 1,0). Insgesamt lässt dies auf gute neurologische Funktionen in beiden Gruppen schließen. Im ECOG Performance Status hatte die überwiegende Mehrheit von durchschnittlich 81% der Proband\*innen in beiden Gruppen keinerlei Einschränkungen im Alltag mit einem ECOG-Wert von 0. Nur drei Personen (10%) hatten einen ECOG-Wert von 2, ein Wert von 3 oder mehr wurde nicht erreicht. Psychische Komorbiditäten waren kaum vertreten und liegen bei zwei Personen (6%) in der konservativen Gruppe und einer Person (3%) in der operativ behandelten Gruppe. Insgesamt waren die meisten Patient\*innenmerkmale somit recht gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt.

**Tabelle 1:** Patient\*innenmerkmale zum Zeitpunkt T1

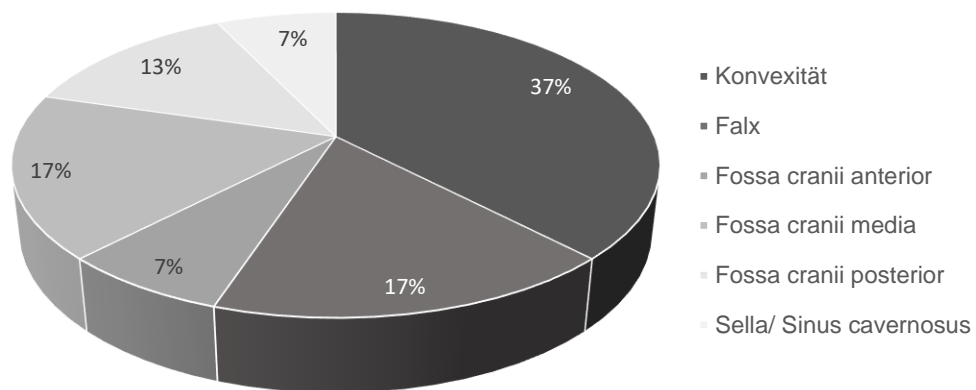
	<b>konservativ</b>	<b>operativ</b>	<b>Gesamt</b>
<b>N</b>	31	31	62
<b>Alter (SD)</b>	66 (12)	57 (13)	61 (13)
<b>Geschlecht: weiblich</b>	26 (84%)	25 (81%)	51 (82%)
<b>Familiensituation</b>			
Partnerschaft	18 (62%)	22 (71%)	40 (67%)
Alleinlebend	11 (38%)	9 (29%)	20 (33%)
<b>Erwerbsstatus</b>			
Vollzeit	9 (31%)	12 (39%)	21 (35%)
Teilzeit	0 (0%)	2 (6%)	2 (3%)
Erwerbslos	0 (0%)	6 (19%)	6 (10%)
Pensioniert	20 (69%)	11 (35%)	31 (52%)
<b>ECOG</b>			
0	26 (84%)	24 (77%)	50 (81%)
1	2 (6%)	7 (23%)	9 (15%)
2	3 (10%)	0 (0%)	3 (5%)
<b>NANO</b>	0,4 (0,8)	0,5 (1,0)	0,4 (0,9)
<b>Psychische Komorbidität</b>	2 (6%)	1 (3%)	3 (5%)

#### 4.1.2 Tumorassoziierte Daten

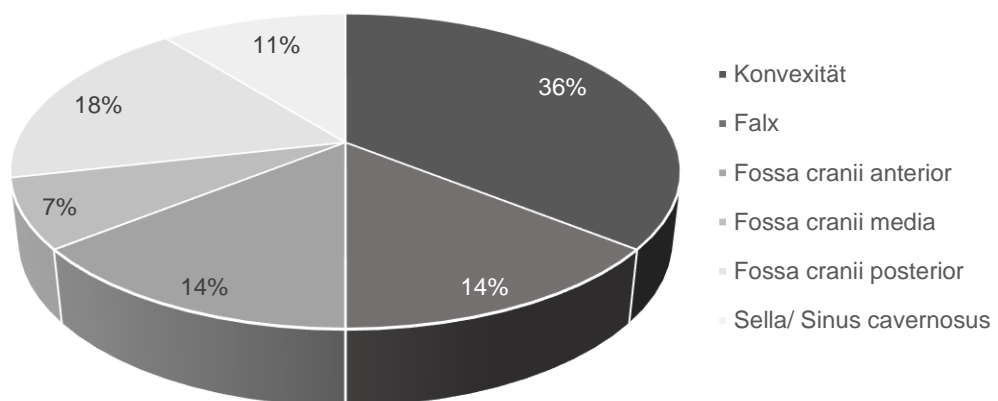
Die Tumorlokalisierung zeigte eine ähnliche Häufigkeitsverteilung in beiden Gruppen. Über ein Drittel der Meningeome beider Gruppen befanden sich in der Konvexität. Die Falx und die hintere Schädelgrube stellten mit durchschnittlich jeweils 15% der Untersuchungspopulation die zweithäufigste Tumorlokalisierung dar. Der WHO-Grad konnte aufgrund der Art der Behandlung nur in der operativ behandelten Gruppe histologisch festgestellt werden. Dieser stellte in der großen Mehrheit von 87% der Fälle den WHO Grad I dar, während sich bei einer Minderheit von 13% ein Meningeom des WHO-Grad II feststellen ließ. Die vergangene Zeitspanne war mit durchschnittlich 32 Monaten (SD 44) nach der Operation in der operativ behandelten Gruppe kürzer als in der konservativen Gruppe mit 39 Monaten (SD 47). Die Tumorgöße war signifikant unterschiedlich ( $p=0,004$ ), mit durchschnittlich 30mm Größe (SD 18) in der operativ behandelten Gruppe und durchschnittlich 18mm Größe in der konservativen Gruppe (SD 10). Das Tumorwachstum war in beiden Gruppen sehr gering. Es gab sechs Personen (19%) in der konservativen Gruppe und nur zwei Personen (6%) in der operativ behandelten Gruppe, welche eine Tumorprogression bzw. ein Rezidiv verzeichneten.

**Tabelle 2:** Tumorassoziierte Merkmale zum Zeitpunkt T1

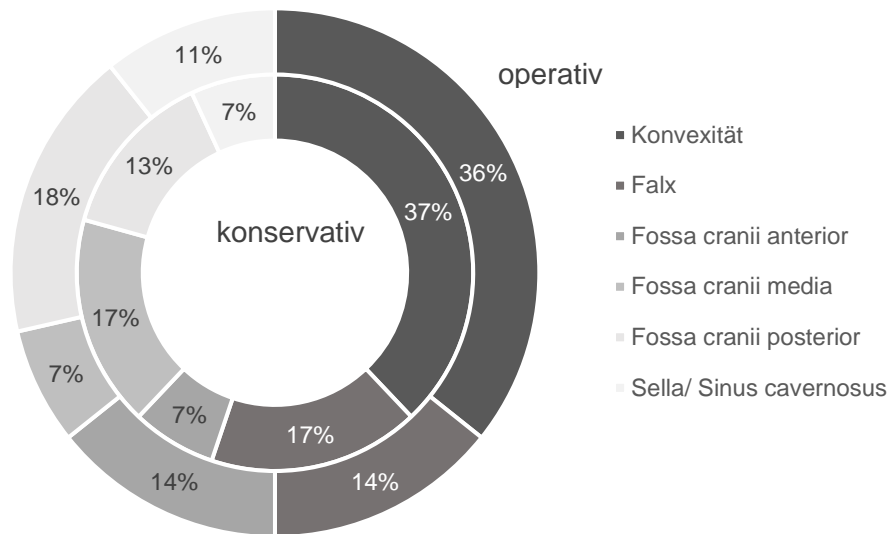
	konservativ	operativ
<b>WHO-Grad</b>		
	Grad I	27 (87%)
	Grad II	4 (13%)
<b>Zeit nach Diagnose/ Operation in Monaten (SD)</b>	39 (47)	32 (44)
<b>Tumorgröße in mm</b>	18 (10)	30 (18)
<b>Tumorprogress</b>	6 (19%)	2 (6%)



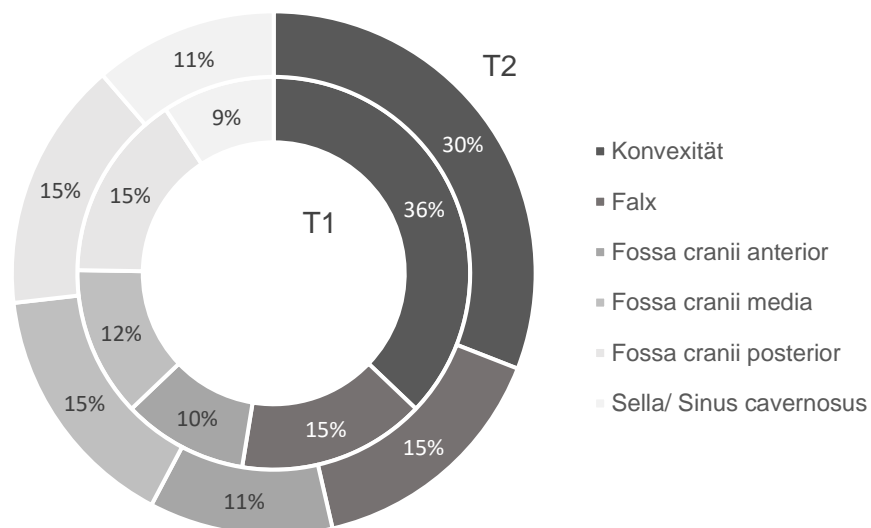
**Abbildung 1:** Tumorlokalisation - konservative Gruppe zum Zeitpunkt T1



**Abbildung 2:** Tumorlokalisation - operative Gruppe zum Zeitpunkt T1



**Abbildung 3:** Tumorlokalisation konservative vs. operative Gruppe zum Zeitpunkt T1



**Abbildung 4:** Tumorlokalisation Studienkollektiv zu den Zeitpunkten T1 vs. T2

#### 4.1.3 Demographische und tumorassoziierte Daten im zeitlichen Verlauf

Nach drei bis sechs Monaten nahmen 47 der 62 Patient\*innen an der erneuten Datenerhebung teil. Die Antwortrate lag somit bei 76%. Von den 47 Patient\*innen gehörten 24 Patient\*innen zur konservativen Gruppe, und 23 zur operativ behandelten Gruppe. Sämtliche

Patient\*innenmerkmale waren ähnlich verteilt wie zum Zeitpunkt des ersten Interviews. Es waren lediglich leichte Veränderungen in Bezug auf Familienstatus, Tumorwachstum und Erwerbsstatus zu beobachten. 5% mehr Patient\*innen lebten nach drei bis sechs Monaten allein, während 7% weniger Patient\*innen in einer Partnerschaft lebten. Das Tumorwachstum bzw. die Rezidivrate nahm im zeitlichen Vergleich um 5% zu. Außerdem befanden sich 7% weniger Patient\*innen im Ruhestand.

**Tabelle 3:** Patient\*innenmerkmale zu den Zeitpunkten T1/T2

	Gesamt T1	Gesamt T2	
N	62 (100%)	47 (76%)	
Alter (SD)	61 (13)	61 (13)	
Geschlecht: weiblich	51 (82%)	38 (81%)	
Familiensituation			
	Partnerschaft	40 (67%)	28 (60%)
	alleinlebend	20 (33%)	18 (38%)
Erwerbsstatus			
	Vollzeit	21 (35%)	17 (36%)
	Teilzeit	2 (3%)	2 (4%)
	erwerbslos	6 (10%)	5 (11%)
	pensioniert	31 (52%)	21 (45%)
ECOG			
	0	50 (81%)	38 (81%)
	1	9 (15%)	8 (17%)
	2	3 (5%)	1 (2%)
NANO scale, Durchschnitt (SD)	0,4 (0,9)	0,5 (1,0)	
Psychische Komorbidität	3 (5%)	2 (4%)	

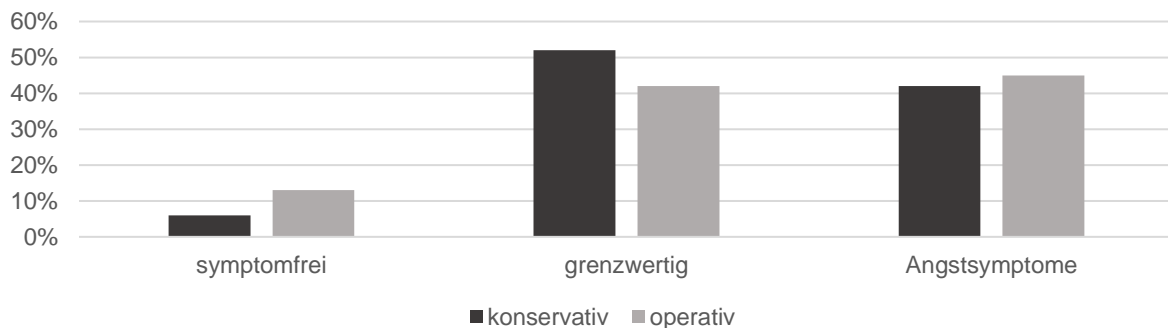
**Tabelle 4:** Tumorassoziierte Merkmale zu den Zeitpunkten T1/T2

	Gesamt T1	Gesamt T2	
WHO-Grad			
	Grad I	27 (44%)	20 (43%)
	Grad II	4 (6%)	3 (6%)
Zeit nach Diagnose in Monaten (SD)	39 (47)	45 (52)	
Zeit nach Operation in Monaten (SD)	32 (44)	32 (47)	
Tumorgröße in mm	24 (16)	24 (17)	
Tumorprogress	8 (13%)	8 (17%)	

## 4.2 HADS

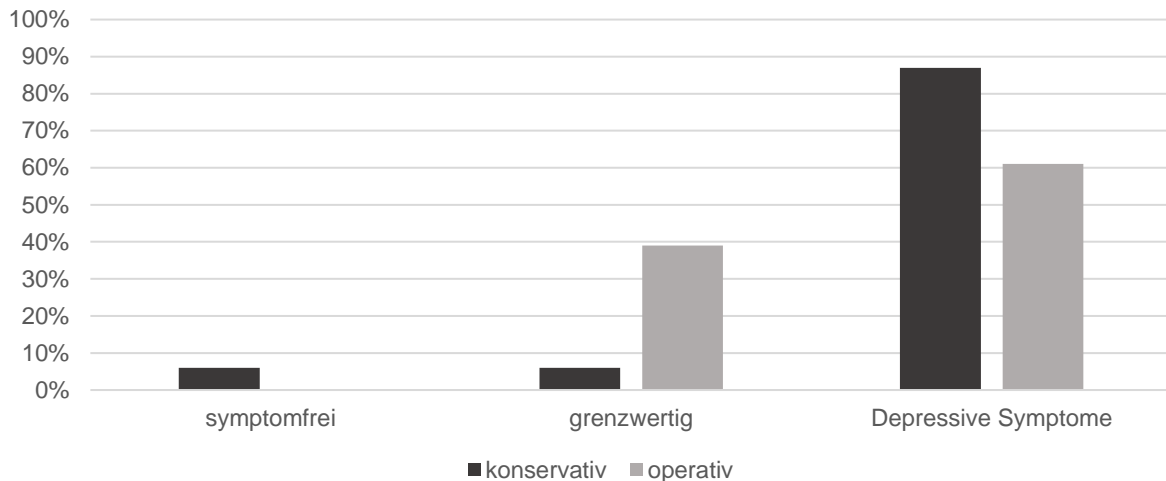
### 4.2.1 HADS zum Zeitpunkt T1

Der durchschnittliche HADS-A Wert lag in beiden Gruppen bei 10,0 Punkten. Die operativ behandelte Gruppe hatte mit 45% den größeren Anteil an signifikant unter Angstsymptomen leidenden Patient\*innen. Nur 13% dieser Gruppe litten unter keinerlei Angstsymptomen, während 42% in die Kategorie „grenzwertig“ fielen. In der konservativen Gruppe litten mit 42% etwas weniger Patient\*innen an Angstsymptomen, jedoch erzielten mit 52% mehr als die Hälfte ein Ergebnis im Bereich „grenzwertig“ und lediglich eine geringe Minderheit von 6% war symptomfrei. Der Unterschied der Angstsymptomatik zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant.



**Abbildung 5:** Ergebnisse HADS-A zum Zeitpunkt T1

Der durchschnittliche HADS-D Wert lag bei 10,9 Punkten in der postoperativen Gruppe und bei 11,3 Punkten in der konservativen Gruppe. In der operativ behandelten Gruppe litten mit 61% deutlich mehr als die Hälfte der Patient\*innen unter depressiven Symptomen, während die restlichen 39% als „grenzwertig“ eingestuft wurden. Es gab 0% Patient\*innen mit keinerlei depressiven Symptomen. In der konservativen Gruppe war der unter depressiven Symptomen leidende Anteil mit 87% signifikant höher. In dieser Gruppe entfielen 6% in die Kategorie „grenzwertig“ und 6% wurden als symptomfrei eingestuft. Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen ergab sich somit ein um 26% höherer Anteil an Personen aus der konservativen Gruppe, welche depressive Symptome angaben. In beiden Gruppen gab es nur eine geringe Minderheit, welche als asymptomatisch eingestuft wurde.

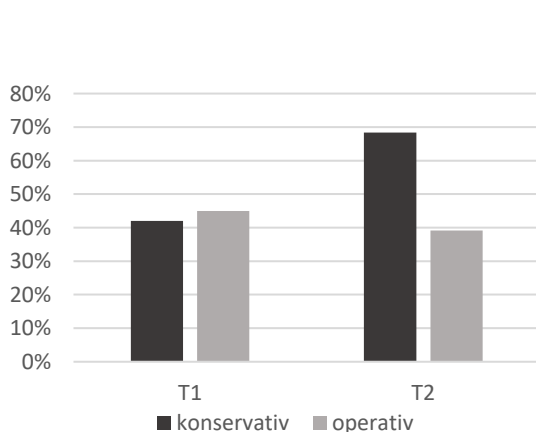


**Abbildung 6:** Ergebnisse HADS-D zum Zeitpunkt T1

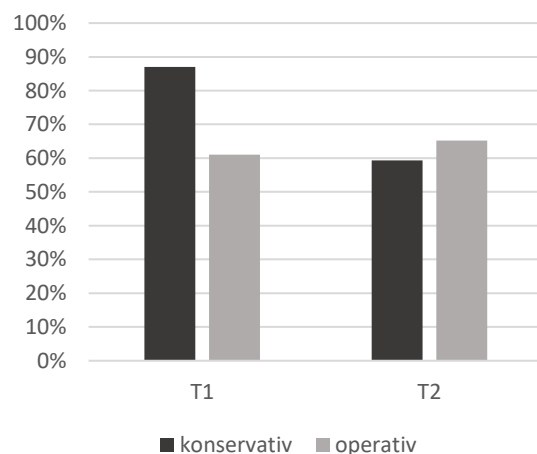
#### 4.2.2 HADS zum Zeitpunkt T2

Nach drei bis sechs Monaten verglichen wir die Ergebnisse der Patient\*innen. Während in der postoperativen Gruppe zum Zeitpunkt des ersten Interviews 45,2% der Patient\*innen unter ausgeprägten Angstsymptomen litten, waren es zum Zeitpunkt T2 nach drei bis sechs Monaten noch 39,1%. Der unter starken Angstsymptomen leidende Patient\*innenanteil reduzierte sich nicht signifikant ( $p=0,78$ ). In der konservativen Gruppe erhöhte sich der unter ausgeprägten Angstsymptomen leidende Patient\*innenanteil von 41,9% auf 68,4% ( $p=0,06$ ).

In der operativ behandelten Gruppe hatten 61,3% zum Zeitpunkt T1 pathologische HADS-D Werte, nach drei bis sechs Monaten waren es 65,2% ( $p=0,78$ ). In der konservativen Gruppe senkte sich nach dem zeitlichen Intervall der Patient\*innenanteil mit depressiver Symptomatik von 87,1% auf 59,3% deutlich ( $p=0,02$ ). Der zuvor beobachtete signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen war im zeitlichen Verlauf somit nicht mehr ersichtlich. Es fielen weiterhin sehr viele Patient\*innen unter die Kategorie „grenzwertig“.



**Abbildung 7:** Ergebnisse HADS-A zu den Zeitpunkten T1 vs. T2

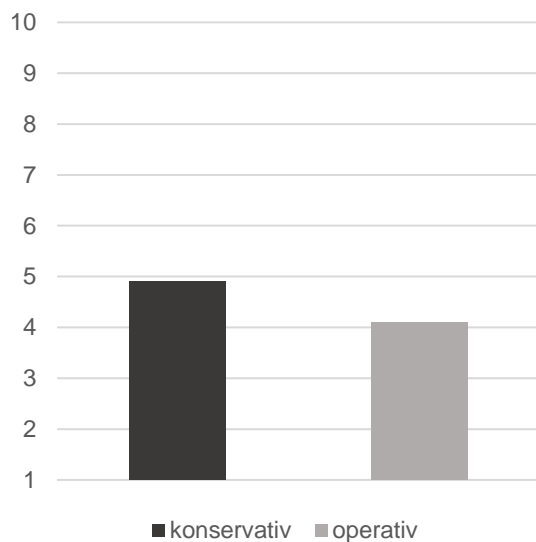


**Abbildung 8:** Ergebnisse HADS-D zu den Zeitpunkten T1 vs. T2

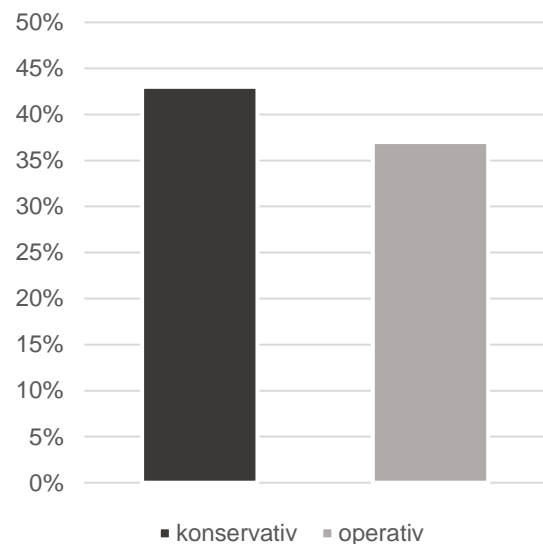
### 4.3 Distress Thermometer

#### 4.3.1 Zum Zeitpunkt T1

Zur weiteren Erfassung der Belastung der Patient\*innen wurde das Distress Thermometer als Screening-Instrument angewandt. In der konservativen Gruppe lag der Durchschnittswert bei 4,9 Punkten, während er in der operativ behandelten Gruppe bei 4,1 Punkten lag. Somit war die durchschnittlich angegebene Belastung in beiden Gruppen recht ähnlich verteilt. Der Anteil an Patient\*innen mit signifikantem Distress lag in der konservativen Gruppe bei 43% und in der postoperativen Gruppe bei 37% ( $p=0,31$ ). Insgesamt herrschte ein hohes Level an Distress in beiden Gruppen, mit 6% mehr signifikant belasteten Patient\*innen in der konservativen Gruppe.

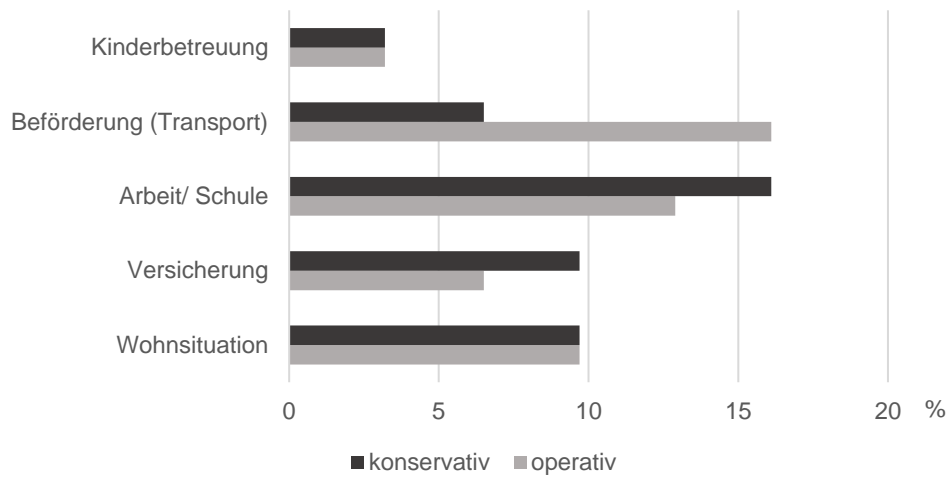


**Abbildung 9:** Durchschnittliche Belastung DT zum Zeitpunkt T1

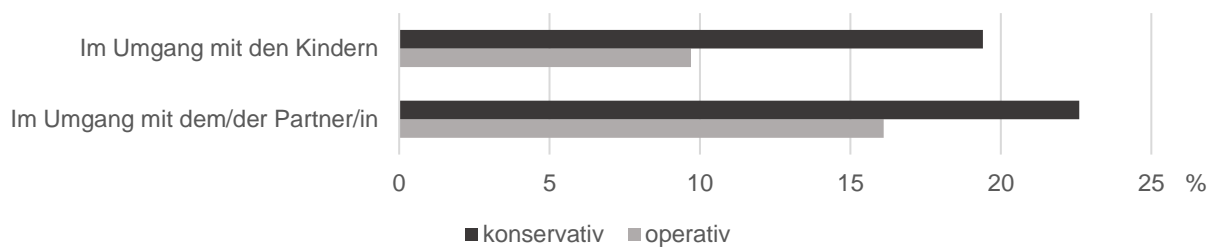


**Abbildung 10:** Patient\*innenanteil mit signifikantem Distress zum Zeitpunkt T1

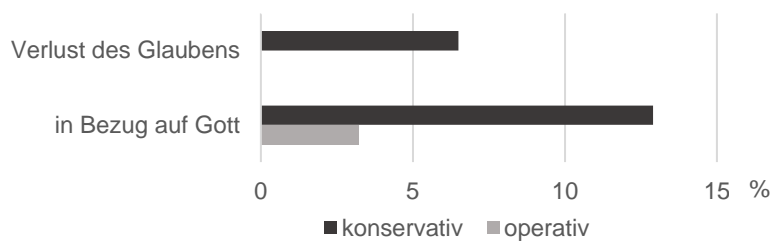
In der beigefügten Liste an Problemen wurden in beiden Gruppen hohe Werte in den Kategorien Fatigue, Sorgen und Schlafstörungen erreicht. In der konservativen Gruppe litten 52% der Patient\*innen unter Sorgen, 48% unter Fatigue und 42% unter Schlafstörungen. In der operativ behandelten Gruppe gaben 45% Sorgen, 55% Fatigue und 45% Schlafstörungen als Problem an. In der konservativen Gruppe bestanden weitere signifikante Probleme in den Bereichen Schmerz mit 67%, Mundwundheit mit 29% und Erscheinungsbild mit 19%.



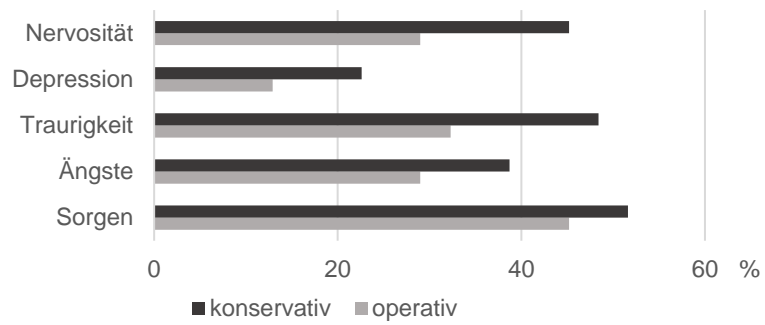
**Abbildung 11:** Praktische Probleme zum Zeitpunkt T1



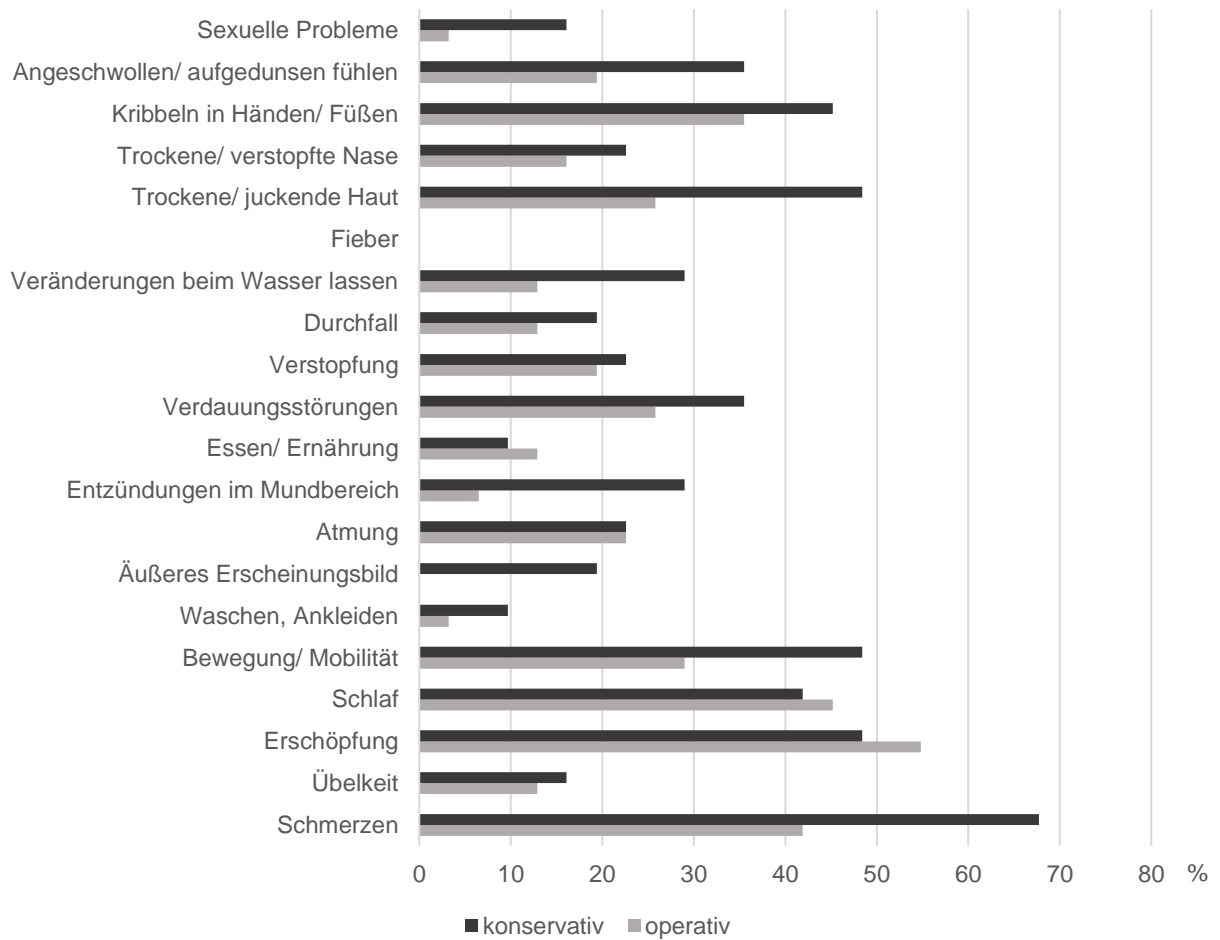
**Abbildung 12:** Familiäre Probleme zum Zeitpunkt T1



**Abbildung 13:** Spirituelle / religiöse Probleme zum Zeitpunkt T1



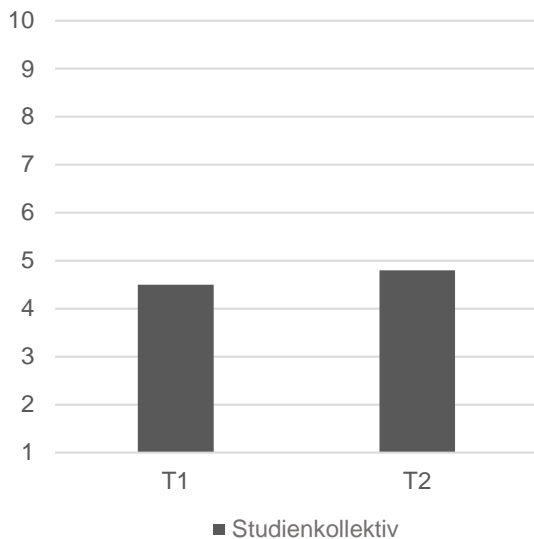
**Abbildung 14:** Emotionale Probleme zum Zeitpunkt T1



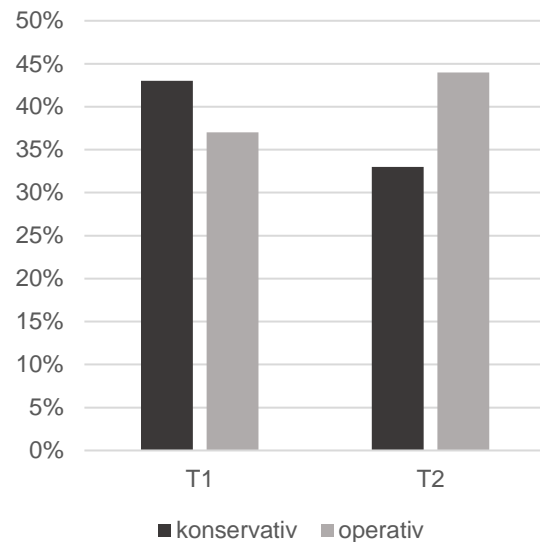
**Abbildung 15:** Körperliche Probleme zum Zeitpunkt T1

### 4.3.2 DT T2

Zum Zeitpunkt des ersten Interviews stellte sich heraus, dass 36,7% der Patient\*innen in der operativ behandelten Gruppe eine starke Belastung empfanden. Im zeitlichen Vergleich gaben nach drei bis sechs Monaten noch weitere 7,6% der Patient\*innen an, sich stark belastet zu fühlen. In der konservativen Gruppe sank der Anteil an signifikant belasteten Patient\*innen von anfangs 43,3% auf 33,3% nach drei bis sechs Monaten.



**Abbildung 16:** Durchschnittliche Belastung des Studienkollektivs zu den Zeitpunkten T1 vs. T2



**Abbildung 17:** Patient\*innenanteil mit signifikanter Belastung zu den Zeitpunkten T1 vs. T2

Die häufigsten Probleme stellten -wie auch zum Zeitpunkt des ersten Interviews- Schmerzen, Müdigkeit und Sorgen dar. Der Anteil der unter Schmerzen leidenden Patient\*innen sank von 55% auf 49%. Der unter Müdigkeit leidende Patient\*innenanteil blieb recht konstant, von ursprünglich 52% zu nun 49%. Sorgen wurden zum Zeitpunkt T1 von 48% der Patient\*innen angegeben, zum Zeitpunkt T2 sank dies auf einen Anteil von 39%. Die häufigsten Probleme der signifikant belasteten Patient\*innen stellten ebenfalls Müdigkeit, Sorgen und Schmerzen dar sowie Schlafprobleme, Trauer und Nervosität.

## 4.4 Faktorenanalyse

### 4.4.1 Faktorenanalyse T1

Wir untersuchten die Korrelation von möglichen Einflussfaktoren auf die erhöhte psychische Belastung im gesamten Kollektiv. Hierfür errechneten wir das Chancenverhältnis zwischen den einzelnen Faktoren. Die psychische Belastung unterteilten wir in die Ergebnisse des DT, HADS-A und HADS-D Fragebogens. Aufgrund der hohen Anzahl an grenzwertig pathologischen Ergebnissen im HADS wurden pathologische Ergebnisse -dementsprechend ein HADS-Wert von  $\geq 11$  bzw. ein DT-Wert von  $\geq 6$ - mit nicht bzw. grenzwertig pathologischen

Werten verglichen. Die folgenden Faktoren wurden untersucht: demographische Daten, tumorbezogene Daten, Therapieform, klinischer Allgemeinzustand und Neurostatus. Zu den erfassten demographischen Merkmalen gehörten Alter, Geschlecht, Familienstatus, Erwerbsstatus und Ausbildung. Bei der Therapieform untersuchten wir, inwiefern die Behandlungsstrategie Einfluss auf die psychische Belastung nahm. Die tumorspezifischen Daten umfassten Tumorlokalisierung, Tumorgröße, Zeit seit Diagnose bzw. Operation und Tumorprogress. Aufgrund der niedrigen Anzahl an Patient\*innen mit einem Meningeom des WHO Grad II wurde der WHO-Grad als potenzieller Risikofaktor nicht in die Bewertung mit eingeschlossen. Der klinische Allgemeinzustand wurde anhand des ECOG Performance Status, der Neurostatus anhand der NANO Scale evaluiert. Zur Berechnung einer möglichen Korrelation wurde eine univariate logistische Regression angewandt.

Eine signifikante Korrelation wurde zwischen einem signifikant erhöhten HADS-D-Wert und der Art der Behandlung festgestellt. Es stellte sich heraus, dass die Gruppe unter der „Abwarten und Beobachten“-Strategie ein 4,26-fach erhöhtes Risiko für einen pathologischen HADS-D-Wert hatte [OR 4,26 (CI 1,19 – 15,25),  $p=0,03$ ]. Zudem zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem NANO-Wert und dem HADS-D-Wert [OR 0,34 (CI 0,16 – 0,70,  $p=0,04$ ]. Mit einem erhöhten NANO-Wert – demnach ein Patient/ eine Patientin mit pathologischen neurologischen Funktionen – war ein geringeres Risiko für depressive Symptome zu beobachten.

#### 4.4.2 Faktorenanalyse T2

Zur Identifikation von Risikofaktoren für Angstsymptome, depressive Symptome und psychosoziale Belastung wurde eine univariate Regressionsanalyse durchgeführt. Wie zuvor wurden demographische Daten, tumorbezogene Daten, Therapie, klinischer Allgemeinzustand und Neurostatus in die Analyse einbezogen. Hierbei ergab sich eine Korrelation zwischen dem Tumorprogress und depressiven Symptomen. Bezüglich der Tumorgröße ergab sich eine reverse Korrelation zu erhöhten HADS-A-Werten. Demnach stellte sich eine Korrelation von verstärkten Angstsymptomen mit kleinerer Tumorgröße heraus. Zusätzlich war eine Korrelation zwischen erhöhten HADS-A-Werten und der Therapieform zu beobachten, welche nahe an der statistischen Signifikanz lag [OR 3,4 (CI 0,98–11.6),  $p=0,054$ ].

Zur weiteren Identifikation von Einflussfaktoren untersuchten wir mögliche Korrelationen zwischen Patient\*innen mit hohen Werten sowohl im DT als auch in der HADS-A und HADS-D Subskala. Zum Zeitpunkt des ersten Interviews erreichten acht Proband\*innen (13%) des Kollektivs signifikant erhöhte Werte in allen drei Fragebögen. Nach drei bis sechs Monaten

waren es noch fünf Proband\*innen (8%). In unserer Studie konnten keine Risikofaktoren für diese Konstellation gefunden werden.

Des Weiteren ermittelten wir die Patient\*innen, welche zum Zeitpunkt T2 signifikant von ihrem ursprünglichen Punktwert abwichen. Als signifikante Veränderung wurde ein veränderter Punktwert von  $\geq 2$  angesehen. In der HADS-A Subskala wiesen 19 Proband\*innen (43%) einen signifikant veränderten Punktwert auf. Hiervon schnitten 12 Proband\*innen (27%) besser ab, 7 (16%) schnitten schlechter ab. In der HADS-D Subskala erlangten 21 Proband\*innen (46%) einen signifikant veränderten Punktwert, 11 Proband\*innen (24%) mit verbesserten Werten und 10 Proband\*innen (22%) mit schlechteren Werten. Im DT-Fragebogen wiesen wiederum 25 Proband\*innen (54%) einen signifikant veränderten Punktwert auf, von diesen hatten sich 16 Proband\*innen (34%) verbessert und 9 Proband\*innen (20%) verschlechtert. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung des Punktwerts in den drei Fragebögen nach drei bis sechs Monaten festgestellt werden. Während die durchschnittlich erreichte Punktzahl in den Fragebögen nach drei Monaten recht ähnlich war, beobachteten wir somit recht starke Abweichungen bei den einzelnen Patient\*innen.

Schließlich verglichen wir die Ergebnisse der Patient\*innen in Abhängigkeit zur vergangenen Zeitspanne seit der Diagnose bzw. Operation, je nach Therapieschema. Wir unterteilten die Kohorte in zwei Gruppen:  $<1$  Jahr vs.  $>1$  Jahr vergangener Zeit seit Diagnose bzw. Operation. In der konservativen Gruppe gab es neun Personen, bei welchen die Diagnose  $<1$  Jahr her war und 22 Personen, bei welchen sie  $>1$  Jahr her war. In der postoperativen Gruppe gab es 13 Personen, bei welchen seit der Operation  $<1$  Jahr vergangen war und 17 Personen, bei welchen bereits  $>1$  Jahr vergangen war. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der durchschnittlichen Werte im HADS-A [OR 1.0 (CI 0,9 – 1,0)], HADS-D [OR 1.0 (CI 1,0 – 1,0)] und DT [OR 1.0 (CI 1,0 – 1,0)]. Die vergangene Zeit seit der Operation bzw. Diagnose konnte somit nicht als Risikofaktor identifiziert werden.

#### *4.4.3 Einfluss der COVID-19 Pandemie*

Der Hauptanteil der Proband\*innen (50 von 62) wurde 2019 in unsere Studie aufgenommen, sodass die Covid-19-Pandemie keinen Einfluss auf die in diesem Zeitraum gesammelten Daten hatte. Im direkten Vergleich der Ergebnisse der im Jahr 2020 rekrutierten Patient\*innen mit den zuvor rekrutierten Patient\*innen erwiesen sich keine signifikanten Unterschiede.

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Ziel dieser Studie war festzustellen, inwiefern Patient\*innen mit unbehandelten Meningeomen unter der „Beobachten und Abwarten“-Strategie im Vergleich zu Patient\*innen mit exzellentem operativem Ergebnis unter psychischer Belastung leiden. Gleichzeitig sollte die Entwicklung der psychischen Belastung im zeitlichen Verlauf untersucht werden. Obwohl nur asymptomatische Patient\*innen in die Studie eingeschlossen wurden, stellten wir ein hohes Maß an psychischer Belastung im Studienkollektiv fest. Die große Mehrheit erzielte grenzwertige oder pathologische Werte in den Kategorien Angst und Depression des HADS. Das Risiko für depressive Symptome war in der konservativen Gruppe zum Zeitpunkt T1 signifikant höher als in der operativ behandelten Gruppe. Über ein Drittel der Patient\*innen litten laut der Ergebnisse des DT unter starker psychischer Belastung. Häufige Probleme in beiden Gruppen stellten Fatigue, Sorgen, Schlafstörungen und Schmerzen dar. Das hohe Maß an psychischer Belastung blieb auch im zeitlichen Verlauf weiter bestehen.

### 5.2 Demographische und tumorspezifische Daten

#### 5.2.1 *Patient\*innenmerkmale*

Im Vergleich zur deutschen Bevölkerung wies das Kollektiv der vorliegenden Studie einen erhöhten Altersdurchschnitt von 61 Jahren auf. Die konservative Gruppe war im Durchschnitt neun Jahre älter als die operativ behandelte Gruppe, somit lag ein signifikanter Altersunterschied vor. In unserer Studie wurde jedoch keine Assoziation zwischen der psychischen Belastung und dem Patient\*innenalter ermittelt. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch eine Studie von Patient\*innen mit Gliomen, in der die erhobene psychische Belastung in verschiedenen Altersgruppen ebenfalls ähnlich ausfiel (116). Die Geschlechterverteilung innerhalb unserer Studie war in beiden Gruppen gleichmäßig verteilt. In beiden Gruppen waren über 80% der Proband\*innen Frauen. Es gibt Studien, welche ein erhöhtes Auftreten von Angstsymptomen und depressiven Symptomen bei weiblichen Tumorpatient\*innen beobachteten (117). Dies könnte einen Einflussfaktor darstellen, da Frauen häufiger von Meningeomen betroffen sind als Männer. Des Weiteren erhoben wir den Beziehungsstatus der Proband\*innen. Es liegen Studienergebnisse vor, welche Einsamkeit als starken Einflussfaktor für das Auftreten von depressiven Symptomen identifizierten (118). In unserer Studie lebte in beiden Gruppen ein Patient\*innenanteil von ca. zwei Dritteln in einer Partnerschaft, sodass die Ergebnisse beider Gruppen vergleichbar sind. Es bestand keine Assoziation zwischen dem Beziehungsstatus und der psychischen Belastung.

Zudem erfragten wir den Berufsstatus. Rizvi et al. zufolge liegt bei Patient\*innen mit starker Depression eine hohe Prävalenz von Arbeitslosigkeit vor (119). In unserer Studie waren knapp ein Fünftel der operativ behandelten Patient\*innen arbeitslos. In einer Studie wurde bei einigen operativ behandelten Meningeompatient\*innen eine postoperative Einschränkung der Arbeitsfähigkeit sowie eine Korrelation zwischen subjektiver Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität festgestellt. (29) Insbesondere bei den operativ behandelten Patient\*innen unserer Studie könnte man daher eine erhöhte sozioökonomische Belastung durch Einschränkungen im Berufsleben vermuten. Eine Korrelation von Berufsstatus und psychischer Belastung bestand in unserer Studie jedoch nicht. Dies könnte darin begründet sein, dass nur Patient\*innen mit exzellentem operativem Ergebnis in die Studie eingeschlossen wurden, sodass das Ausmaß an Einschränkungen im Berufsleben weniger ausgeprägt gewesen sein könnte. Keine Proband\*innen der konservativen Gruppe im erwerbstätigen Alter waren arbeitslos. In dieser befand sich hingegen ein größerer Anteil an Patient\*innen im Ruhestand. Laut einer aktuellen Metaanalyse besteht in westlichen Ländern jedoch keine signifikante Korrelation zwischen depressiven Symptomen und dem Ruhestand (120). Die erhöhte Prävalenz von depressiven Symptomen in der konservativen Gruppe zum Zeitpunkt T1 ist hierdurch somit nicht erklärbar.

Es lag kein signifikanter Unterschied in der NANO scale und dem ECOG performance status zwischen beiden Gruppen vor. Vermehrte Einschränkungen der neurologischen Funktionen waren unerwarteterweise mit einem niedrigeren Risiko für depressive Symptome assoziiert. Da entsprechend den Einschlusskriterien nur Proband\*innen ohne Meningeom-assoziierte fokale-neurologische Defizite in die Studie aufgenommen wurden und der Unterschied beider Gruppen bei unter 1 auf einer Skala von 0 bis 23 lag, ist dieses Ergebnis möglicherweise nicht klinisch relevant. Eine andere Erklärung könnte darin liegen, dass die Einschätzung des medizinischen Fachpersonals nicht immer mit der Selbsteinschätzung von Patient\*innen übereinstimmt (121). So können klinische Symptome, welche häufig im Fokus der medizinischen Behandlung stehen, für Betroffene ein nachrangiges Problem darstellen und ihr psychisches Wohlergehen kaum beeinflussen. Psychische Komorbiditäten waren in unserem Kollektiv kaum vertreten, sodass ihr Einfluss nicht evaluiert wurde.

### *5.2.2 Tumorspezifische Merkmale zum Zeitpunkt T1*

Bezüglich der Tumorgroße ermittelten wir zum Zeitpunkt der ersten Befragung keine Korrelation. Aufgrund einer zu kleinen Anzahl an Patient\*innen mit Meningeomen des WHO-Grad II konnte eine potenzielle Assoziation zwischen dem WHO-Grad und psychischen Symptomen nicht untersucht werden. In unserer Studie bestand keine Korrelation zwischen der Tumorlokalisation und der psychischen Belastung. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine

Studie von Bunevicius et al., welche sowohl Gliompatient\*innen als auch Meningeompatient\*innen untersuchte (14). Andere Studienergebnisse deuten auf ein erhöhtes Auftreten von psychischen Symptomen bei frontaler Tumorlokalisation hin (81). Laut einer Studie von Bommakanti et al. waren psychische Symptome mit einer temporalen und frontalen Lokalisation des Meningeoms verbunden (88). Auch Goebel et al. ermittelten ein erhöhtes Auftreten solcher Symptome bei frontaler Tumorlokalisation, während dies bei temporaler Lage nicht zutraf (87). Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Tumorlokalisation und dem Auftreten von psychischen Symptomen bei Meningeompatient\*innen wäre die Durchführung weiterer groß angelegter, multizentrischer Studien sinnvoll. Die Diskussion der tumorspezifischen Merkmale zum Zeitpunkt T2 erfolgt in Kapitel 5.5.3.

## 5.3 HADS zum Zeitpunkt T1

### 5.3.1 *Im Vergleich zur Normalbevölkerung*

Im Vergleich zur Normalbevölkerung beobachteten wir in unserem Kollektiv ein deutlich erhöhtes Auftreten von psychischen Symptomen. Während laut Hinz et al. in der Normalbevölkerung jede/r achte an relevanten Angstsymptomen und jede/r sechste an depressiven Symptomen leidet, waren in unserem Kollektiv je nach Gruppe und Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich mehr als jede/r dritte von Angstsymptomen und mehr als jede/r zweite von depressiven Symptomen betroffen (122).

### 5.3.2 *Im Vergleich mit anderen Studien*

Die Datenlage bezüglich der psychischen Gesundheit von Meningeompatient\*innen ist im Vergleich zu aggressiveren primären Hirntumoren begrenzt. Zudem bezieht sie sich vorrangig auf Patient\*innen vor und nach der operativen Resektion, sodass wenig über die Krankheitsbelastung von Patient\*innen mit unbehandelten Meningeomen bekannt ist. Bei operativ behandelten Meningeompatient\*innen stellten existierende Studien einen erhöhten Anteil an psychischen Symptomen fest. Während sich der Anteil an Patient\*innen mit erhöhten HADS-A Werten in einigen Studien auf ca. ein Drittel belief (14, 80), ermittelte eine weitere Studie sogar bei über zwei Dritteln der Proband\*innen erhöhte HADS-A Werte. (123) Das erhöhte Auftreten von Angstsymptomen bei Meningeompatient\*innen ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Studie. Studien bezüglich depressiver Symptome von operativ behandelten Meningeompatient\*innen stellten bei ca. einem Viertel der Proband\*innen erhöhte HADS-D Werte fest (14, 80). In einer Studie über die psychische Belastungssituation von Patient\*innen mit unbehandelten Meningeomen und Schwannomen des

cerebellopontinen Winkels wurde bei einem Drittel der Patient\*innen das Bestehen psychischer Symptome ermittelt (89). Im Vergleich zu anderen Studien lagen in unserer Kohorte bei einem größeren Patient\*innenanteil signifikante Symptome in Form von Angst und Depression vor.

### *5.3.3 Potenzielle Ursachen für eine hohe Belastung zum Zeitpunkt T1*

Es ist bekannt, dass Patient\*innen mit benignen Hirntumoren ebenfalls unter einer signifikanten psychischen Belastung leiden können (10). Unsere Studienergebnisse weisen darauf hin, dass dies auch für Patient\*innen mit Meningeomen gilt. Tumorpatient\*innen können unter ausgeprägten körperlichen und kognitiven Symptomen leiden. Laut einer Studie von Anderson et al. besteht eine Assoziation zwischen physischen Einschränkungen, kognitiven Funktionsstörungen und psychischer Morbidität (124). Zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Gruppen wurden in unsere Studie nur Patient\*innen eingeschlossen, welche nicht unter Meningeom-assoziierten körperlichen bzw. kognitiven Einschränkungen litten. Daher ist davon auszugehen, dass die hohe Belastung der Proband\*innen unserer Studie auf psychische Faktoren zurückzuführen ist. In unserer Studie litten zum Zeitpunkt T1 signifikant mehr Patient\*innen mit unbehandelten Meningeomen unter depressiven Symptomen. Dies könnte darin begründet sein, dass die Patient\*innen sich durch den Tumor bedroht fühlen und dieser eine kontinuierliche Sorge darstellt, da keine Behandlung erfolgt. Diese Argumentation unterstützend erfasste eine Studie von Patient\*innen mit asymptomatischen zufällig entdeckten Meningeomen bei 10% der Proband\*innen innerhalb von acht Jahren eine Behandlung des Tumors, welche in einem Drittel der Fälle lediglich auf der Grundlage des Patient\*innenwunsches erfolgte (125). Eine mögliche Erklärung für die hohe Prävalenz von psychischen Symptomen in beiden Gruppen stellt die Angst vor einem Tumorprogress bzw. Rezidiv dar. Hiervon betroffene Patient\*innen gaben an, einen erhöhten Bedarf für professionelle Unterstützung zu haben (126). In einer Studie von Goebel et al. wurde bei über 40% der Tumorpatient\*innen starke Angst vor einem Tumorprogress ermittelt. Die größten Sorgen stellten das Schicksal der Familie sowie die Angst vor schweren medizinischen Behandlungen dar (127). In einer Studie von Patient\*innen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen wurde ein erhöhtes Level an psychischer Belastung im Rahmen von Verlaufskontrollen des Tumors entdeckt, sogenannter Scan-assoziiertes Stress (128). Da die Erhebung unserer Daten zum Zeitpunkt T1 im Rahmen einer Kontrolluntersuchung durchgeführt wurde, wäre dieser Zusammenhang eine mögliche Erklärung für die stark erhöhte psychische Belastung in diesem Zeitraum.

## 5.4 DT

### 5.4.1 *Visuelle Analogskala*

Laut den Ergebnissen der visuellen Analogskala des DT waren in unserer Studie deutlich über ein Drittel der Patient\*innen zu beiden Zeitpunkten stark belastet. Einige Studien über die psychische Belastung von Hirntumorpatient\*innen kamen zu vergleichbaren Ergebnissen, bei welchen knapp ein Drittel der Proband\*innen unter signifikanter Belastung litt, welche auch im zeitlichen Verlauf weiter bestehen blieb (129, 130). Eine andere Studie ermittelte hingegen ein erhöhtes Level and Distress vor allem in den ersten vier Wochen nach Diagnosestellung (131). In einer Studie von Renovanz et al. erzielten insbesondere Patient\*innen mit Gliomen und Meningeomen im Vergleich zu anderen Tumorentitäten signifikant erhöhte Werte im DT (132). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patient\*innen mit Meningeomen im Vergleich zu solchen mit anderen primären Hirntumoren mindestens ähnlich stark belastet zu sein scheinen. Es wurde zudem eine Assoziation zwischen signifikanter Belastung und erhöhtem Unterstützungsbedarf bei Tumorpatient\*innen belegt (115).

### 5.4.2 *Problemliste*

In der beigefügten Problemliste stellten in absteigender Reihenfolge Fatigue, Sorgen und Schlafstörungen die häufigsten Problembereiche in beiden Gruppen zum Zeitpunkt T1 dar. Patient\*innen der konservativen Gruppe litten überdies signifikant häufiger unter Schmerzen, wunden Stellen im Mund und ihrem Erscheinungsbild. Die häufigsten Problembereiche beider Gruppen zum Zeitpunkt T2 stellten Fatigue und Schmerzen dar, gefolgt von Sorgen. In einer Studie von Van Hoose et al. litten die untersuchten Tumorpatient\*innen neben finanziellen Problemen und Mobilitätsschwierigkeiten am häufigsten unter Sorgen, Nervosität und Schlafstörungen. Der Problembereich Sorgen war am stärksten mit Distress assoziiert (133). Auch in einer aktuellen Studie von Al-Shaabi et al. gehörten Sorgen zu den häufigsten Problemen der Tumorpatient\*innen, gefolgt von Schlafstörungen, Nervosität und Fatigue (115). In einer Studie von Randazzo et al. gehörten die Probleme Fatigue und Sorgen ebenfalls zu den häufigsten Problemen zusammen mit Gedächtnisverlust, Nervosität und finanziellen Sorgen. Die Kategorie physische Probleme war mit 73% am häufigsten vertreten, gefolgt von emotionalen Problemen mit ca. 43%. Spirituelle Probleme wurden lediglich von 1,9% der Befragten angegeben (134). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Studie von Renovanz et al., bei welcher ebenfalls physische Probleme mit 88% am häufigsten angegeben wurden, gefolgt von emotionalen Problemen, welche hier bei über 70% der Proband\*innen ein Problem darstellen. Spirituelle Probleme waren in dieser Studie mit 8,2% ebenfalls am wenigsten vertreten (132). Auch in unserem Kollektiv spielten spirituelle Belange eine untergeordnete Rolle. Die ermittelte Häufigkeitsverteilung der Problembereiche unseres Kollektivs decken sich

somit überwiegend mit den Ergebnissen anderer Studien und heben die Relevanz von Symptomen wie Fatigue, Sorgen und Schlafstörungen für die Betroffenen hervor.

### 5.4.3 *Fatigue*

Insbesondere das Symptom Fatigue der Problemliste des DT war ein häufiges Problem in unserem Kollektiv, welches ca. die Hälfte der Proband\*innen sowohl zum Zeitpunkt der ersten Befragung als auch im zeitlichen Verlauf betraf. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien, welche ebenfalls bei ca. der Hälfte der Meningeompatient\*innen das Vorliegen von Fatigue feststellten (89, 135, 136). In unserer Studie nahm die Prävalenz von Fatigue bei der operativ behandelten Gruppe im zeitlichen Verlauf leicht ab. Interessanterweise ermittelten andere Studien einen deutlichen Anstieg der Fatigue nach operativer Resektion (135, 136). Zudem wurde eine erhöhte Rate an Fatigue im Vergleich zur Normalbevölkerung noch vier Jahre nach der Operation festgestellt (137). Dies ist besonders von Bedeutung, da eine Assoziation zwischen Fatigue, kognitiven Beschwerden und Symptomen in Form von Angst und Depression ermittelt wurde (135).

## 5.5 Zeitlicher Verlauf

### 5.5.1 *HADS zum Zeitpunkt T2 Vergleich mit anderen Studien*

In der Kontrollbefragung nach drei Monaten stellten wir eine weiterhin hohe Prävalenz von psychischen Symptomen in beiden Gruppen fest. Entgegen der Erwartung, dass die psychische Belastung zu Hause nachlassen würde, erzielte das Kollektiv auch zum Zeitpunkt T2 hohe Werte in allen Fragebögen. Während bislang kaum Daten über die zeitliche Entwicklung von psychischen Symptomen bei unbehandelten Meningeompatient\*innen vorliegen, ist die Studienlage über die Entwicklung von Symptomen einer Angststörung bzw. Depression bei operativ behandelten Meningeompatient\*innen ambivalent. Auf der einen Seite stellten beispielsweise Williams et al. eine postoperative Verbesserung der depressiven Symptomatik fest. Die Prävalenz von Angstsymptomen blieb hingegen unverändert (82). Wagner et al. auf der anderen Seite stellten eine Abnahme des Distress und der Angstsymptomatik im zeitlichen Verlauf fest, während die depressive Symptomatik unbeeinflusst blieb (123). Insgesamt deuten die Studienergebnisse darauf hin, dass sich die psychische Belastung nach der Operation verbessert (82, 87, 123, 138). Es ist jedoch fraglich, wie die psychische Belastung der Patient\*innen sich langfristig entwickelt. Die Ergebnisse unseres Kollektivs zum Zeitpunkt T2 deuten auf eine langanhaltende psychische Belastung in beiden Gruppen hin. Dies spricht gegen die Hypothese, dass die erhöhte Belastung vor allem akut durch die Kontrolluntersuchung entsteht. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie von

Gliompatient\*innen, bei welcher die Stärke der Belastung im zeitlichen Verlauf ebenfalls unverändert hoch blieb (129). Auch Langzeitstudien von Meningeompatient\*innen unterstützen die Annahme, dass die psychische Belastung bei einigen Patient\*innen über Jahre hinweg bestehen bleibt (77). Der Schweregrad der Belastung war in unserer Kohorte im zeitlichen Verlauf wie auch zum Zeitpunkt T1 höher im Vergleich mit anderen Studien (87, 123). Dies könnte an regionalen Unterschieden oder an einem Selektionsbias liegen.

### 5.5.2 Korrelationen zum Zeitpunkt T2

Im Gegensatz zum Zeitpunkt der ersten Befragung zeigte sich die Symptomschwere zum Zeitpunkt T2 unabhängig von der Behandlungsstrategie. Während die konservative Gruppe immer noch deutlich erhöhte Werte sowohl im HADS-A als auch im HADS-D vorwies, so war das Maß an depressiven Symptomen nun vergleichbar mit dem der operativ behandelten Gruppe. Die depressiven Symptome nahmen demnach in der konservativen Gruppe im zeitlichen Verlauf ab. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine gewisse Krankheitsverarbeitung im zeitlichen Verlauf nach der Meningeomdiagnose stattfindet. Es ist allerdings wichtig zu vermerken, dass die zuvor als signifikant depressiv eingestuften Patient\*innen der konservativen Gruppe nun Werte im Bereich „grenzwertig“ erlangten. Weniger als 10% der Proband\*innen erzielten normale Werte im HADS-Fragebogen.

Wir beobachteten zudem eine Korrelation zwischen der „Abwarten und Beobachten“-Strategie und erhöhten Werten in der Subskala Angst des HADS nach drei Monaten, welche nahezu statistisch signifikant war. Bezüglich der Tumorgöße ermittelten wir nach drei Monaten eine reverse Korrelation zu erhöhten Angstsymptomen. Andere Studien stellten keine Assoziation zwischen Tumorgöße und psychischen Symptomen fest oder sogar ein erhöhtes Auftreten psychischer Symptome bei größerem Tumor (87, 88, 139). Da in unserer Studie die konservative Strategie mit einer kleineren Tumorgöße assoziiert war und diese Patient\*innengruppe durchschnittlich höhere HADS-A-Werte erzielte, könnte dies eine Erklärung für diesen Zusammenhang darstellen.

Ein Tumorprogress zum Zeitpunkt der zweiten Befragung war mit einem erhöhten Auftreten von depressiven Symptomen assoziiert. Dies lässt darauf schließen, dass negative Neuigkeiten beim vergangenen Kontrolltermin zur psychischen Belastungssituation beitragen können. Zusätzlich verglichen wir Patient\*innen, deren Diagnosestellung bzw. Operation weniger als ein Jahr zurücklag mit solchen, bei welchen der Zeitpunkt schon über ein Jahr her war. Das Level an psychischer Belastung zeigte sich unabhängig von der vergangenen Zeitspanne. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Goebel et al. und könnte darauf hindeuten, dass die Patient\*innen im zeitlichen Verlauf weiterhin Schwierigkeiten mit

der Bewältigung ihrer Krankheit haben (87). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Bauml et al., welche bei einer Mehrheit von Tumorpatient\*innen Scan-assoziierten Stress feststellten, welcher jedoch unabhängig davon war, ob in letzter Zeit ein Scan durchgeführt worden war. Auch zur vergangenen Zeit seit der Diagnose und zum Tumorprogress bestand keine Assoziation (140). Eine andere Studie verglich die psychische Belastung bei Tumorpatient\*innen zwei Jahre nach deren Diagnosestellung mit einer vergangenen Zeitspanne von zwei bis zehn Jahren nach Diagnosestellung (141). Hierbei bestand eine signifikant höhere Prävalenz von psychischen Symptomen bei Patient\*innen, deren Diagnosestellung unter zwei Jahren her war. Daher wäre die Durchführung einer groß angelegten, prospektiven Studie hilfreich, die über einen langen Zeitraum hinweg die psychische Belastung spezifisch bei Meningeompatient\*innen untersucht.

Um andere mögliche Faktoren für die hohe Belastung unserer Kohorte zu identifizieren, untersuchten wir die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Studienergebnisse. Laut Voisin et al. kann durch die Pandemie eine erhebliche Belastung für Hirntumorpatient\*innen entstehen. Besonders die Angst vor der Verschiebung von Behandlungen repräsentierte eine häufige Sorge von Hirntumorpatient\*innen im europäischen Raum (142). In der vorliegenden Studie stellten wir jedoch keinen signifikanten Unterschied der Ergebnisse nach Eintritt der Pandemie fest. Dies könnte darin begründet sein, dass unser Kollektiv im Normalfall nicht auf die zügige Durchführung einer Therapie angewiesen war, sodass keine Sorge vor der Verschiebung von Behandlungen bestand.

### 5.5.3 Zeitpunktvarianz

Des Weiteren analysierten wir die Veränderung der psychischen Symptome der einzelnen Patient\*innen zwischen den Zeitpunkten T1 und T2. Wir stellten eine signifikante Veränderung der individuellen Punktwerte bei einem großen Patient\*innenanteil fest, obgleich sich die durchschnittliche Belastung des Kollektivs im zeitlichen Verlauf kaum veränderte. Im HADS wichen über ein Drittel der Patient\*innen signifikant von ihrem ursprünglichen Punktwert ab, im DT sogar über die Hälfte. Diese große Varianz der individuellen Ergebnisse lässt vermuten, dass die psychische Belastung starken Zeitpunkt-abhängigen Schwankungen unterliegt. Diese bergen das Risiko fluktuierender, akut auftretender hoher Belastung, welche in jährlichen Kontrolluntersuchungen leicht übersehen werden könnten. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen deutlichen individuellen Punktwertabweichungen zu den von uns untersuchten Einflussgrößen. Weitere Studien zur Überprüfung dieser zeitlichen Variabilität der psychischen Symptome sollten durchgeführt werden. Sollte sich die Beobachtung einer solchen Dynamik bestätigen, stellt sich die Frage, inwiefern diese

Patient\*innen insbesondere zu Zeitpunkten stark ausgeprägter Symptome identifiziert und unterstützt werden können.

#### 5.5.4 *Biopsychosoziales Model*

Darüber hinaus untersuchten wir potenzielle Risikofaktoren für erhöhte Werte in allen drei Fragebögen (HADS-A, HADS-D, DT). Dies betraf lediglich 13% unseres Kollektivs. Wir stellten keine Risikofaktoren für diese Patient\*innengruppe fest. Dies spricht dafür, dass kein einzelner Risikofaktor die Quelle sämtlicher psychischer Probleme der Patient\*innen darstellt. Vielmehr ist ein multifaktorielles Geschehen zu vermuten. Diese Annahme wird auch durch die Ergebnisse einer Studie von Goebel et al. unterstützt, bei welcher das Vorliegen verschiedener unabhängiger Einflussfaktoren auf die psychische Gesundheit von Meningeompatient\*innen auf ein komplexes biopsychosoziales Model schließen lässt (87). Einschränkungen sowohl in physischen als auch in kognitiven, emotionalen und sozialen Bereichen können die Lebensqualität von Meningeompatient\*innen beeinträchtigen (137).

## 5.6 Psychische Krankheit als direkte Manifestation eines Meningeoms

Es gibt in der Literatur Anhaltspunkte zur Annahme, dass depressive Symptome eine direkte klinische Manifestation von Meningeomen darstellen könnten. In einer Studie von Thurin et al. wurde die Einnahme von Antidepressiva von Meningeompatient\*innen vor und nach der Operation untersucht. Zwei Jahre vor der Operation war die Einnahme nicht höher als in der Normalbevölkerung. Ein Jahr vor der Operation war sie jedoch signifikant erhöht und blieb im Verlauf weiter erhöht. Interessanterweise lag der Zeitpunkt der vermehrten Einnahme der Antidepressiva zeitlich vor der medianen Wartezeit zwischen Diagnosemitteilung und Operation (143). Dies lässt darauf schließen, dass die vermehrte Einnahme nicht ausschließlich auf eine psychische Reaktion nach Diagnosestellung zurückzuführen ist.

Eine Erklärung wäre, dass die depressiven Symptome tatsächlich eine klinische Manifestation des Tumors sein könnten. Laut einer Review aus dem Jahr 2018 wurden bei bis zu einem Viertel der Meningeompatient\*innen depressive Symptome bei der Erstvorstellung festgestellt. In dieser wurde auch in über 80% der evaluierten Studien eine Assoziation zwischen einer anterioren Tumorage und depressiven Symptomen festgestellt (81). Auch dieser bereits erwähnte mögliche Zusammenhang könnte auf einen biologischen Zusammenhang hinweisen. In einer Studie von Maurer et al. wurde bei 16% der Patient\*innen mit unbehandelten Meningeomen innerhalb eines Jahres eine psychische Erkrankung diagnostiziert. In über 80% der Fälle handelte es sich hierbei um eine Angststörung oder eine

Depression. Die Betroffenen hatten zudem eine höhere Wahrscheinlichkeit bei Aufnahme unter Kopfschmerzen und unspezifischen neurologischen Symptomen zu leiden (90). Eine weitere Studie ermittelte eine signifikant erhöhte Rate an Depression bei Meningeompatient\*innen schon ein Jahr vor der Operation bzw. Diagnose. Zum Zeitpunkt der Operation war die Rate an Patient\*innen mit Depression in der Vorgeschichte bereits um beinahe 8% angestiegen (13). Zudem wurde die Einnahme von antidepressiver Medikation als unabhängiger Prädiktor für das Wiederauftreten eines Meningeoms identifiziert (144). Dieser Erklärungsansatz würde allerdings nicht die hohe psychische Belastung in unserem Kollektiv auch im zeitlichen Verlauf nach operativer Exzision erklären.

Eine andere Möglichkeit wäre, dass bei Patient\*innen mit unspezifischen Symptomen, beispielsweise in Form von somatischen Symptomen einer psychischen Erkrankung, häufiger eine Bildgebung des Schädels durchgeführt wird. Dies könnte dazu führen, dass bei dieser Patient\*innengruppe häufiger asymptotische Meningeome als Zufallsbefunde diagnostiziert werden. Auch Ängstlichkeit und ein hohes Bewusstsein für die eigene Gesundheit bzw. deren Mangel könnten beeinflussen, ob ein Meningeom entdeckt wird. Mögliche Gründe hierfür sind, dass Betroffene sich häufiger medizinischen Rat einholen, gesundheitliche Untersuchungen wahrnehmen und eine Ursachenfindung einfordern. Die Durchführung weiterer Studien, welche diesen möglichen Zusammenhang zielgerichtet untersuchen, wäre sinnvoll.

## 5.7 Aktueller Umgang

Die Ergebnisse unserer Studie machen deutlich, dass viele Patient\*innen mit Meningeomen sich stark belastet fühlen. Umso wichtiger ist es daher, eine konstruktive Hilfestellung sowohl mit den physischen als auch mit den psychischen Herausforderungen und Sorgen im Zuge der Erkrankung zu gewährleisten. Neben unveränderlichen Faktoren, wie der Möglichkeit einer Tumorprogression bzw. eines Rezidivs, ergibt sich die Frage nach modifizierbaren Einflussfaktoren in Bezug auf die Belastungssituation der Betroffenen. Hierfür muss ein Blick auf den aktuellen Umgang mit Meningeompatient\*innen geworfen werden.

### 5.7.1 Aufklärung der Patient\*innen

Am Anfang des diagnostischen und therapeutischen Prozesses steht die Diagnosemitteilung. Es ist leicht vorstellbar, dass einige Patient\*innen bei der Konfrontation mit der Diagnose „Hirntumor“ erst einmal keine genaue Vorstellung von ihrer individuellen Prognose in Bezug auf den klinischen Verlauf und die Überlebensrate haben. In einer Studie von Nassiri et al. fühlten sich beinahe ein Drittel der Meningeompatient\*innen nicht ausreichend über ihre Diagnose und die Behandlungsmöglichkeiten informiert. Über ein Drittel bezog ihre Informationen über das Internet und andere Quellen als von medizinischem Personal (136). In

einer anderen Studie wurden der Bedarf und die Nutzung psychosozialer Hilfsangebote von Tumorpatient\*innen untersucht. Die häufigsten Gründe für die mangelnde Nutzung solcher Hilfsangebote waren einerseits die Wahrnehmung keine Hilfe zu benötigen sowie andererseits die fehlende Kenntnis dieser Möglichkeit (145). Zu den häufigsten Sorgen nach der Diagnosestellung gehörten laut Nassiri et al. mögliche Alltagseinschränkungen durch den Tumor, das Risiko eines Tumorprogresses bzw. Rezidivs und die Risiken der Behandlung. Die Betroffenen gaben an, sich eine Liste an Ressourcen zu wünschen, die eine Broschüre mit detaillierten Informationen über die Diagnose und Therapie einschließt. Zusätzlich wünschten die Patient\*innen sich Hilfe bei der Setzung realistischer Ziele (136). Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass im klinischen Alltag in einigen Fällen keine ausführliche Information der Betroffenen stattfindet.

### *5.7.2 Fragebogen und Screening*

Des Weiteren stellt sich die Frage, inwiefern die Lebensqualität von Meningeompatient\*innen in der Diagnostik und Therapie Beachtung findet. In einer Studie von Najafabadi et al. wurde untersucht, in welchem Maße übliche Fragebögen die für Meningeompatient\*innen wichtigen Belange überhaupt erfassen. Während medizinisches Personal 90-100% der bislang standardmäßig abgefragten Themenbereiche als relevant einstufte, traf dies bei den befragten Patient\*innen auf 17-80% der Problembereiche zu. Von beiden Seiten gleichermaßen als relevant eingeschätzt wurden lediglich 35% der Problembereiche. Es wurden fünf Themenbereiche vorgeschlagen, die von den bisher verwendeten Fragebögen nicht aufgegriffen werden: Sensibilitätsverlust im Bereich der Operationsnarbe, Schwierigkeit im Umgang mit Stress, Nicht-Sichtbarkeit der Krankheit und ihrer Symptome, Symptome einer Hypophysendysfunktion und Symptome im Rahmen einer Störung der Exekutivfunktionen (121). Diese Ergebnisse zeigen eine große Diskrepanz bezüglich der Einschätzung von relevanten Problembereichen zwischen Betroffenen und medizinischem Personal auf. Zudem belegen sie, dass üblicherweise benutzte Fragebögen nicht alle der von Meningeompatient\*innen als relevant eingeschätzten Themen abdecken.

Darüber hinaus gibt es bislang kein etabliertes, flächendeckendes Screening für psychische Belastung für diese Patient\*innengruppe, wie es für Gliompatient\*innen bereits routinemäßig durchgeführt wird.

## 5.8 Relevanz für die persönliche Gesundheit und das Gesundheitswesen

Durch die hohe Prävalenz von zufällig radiologisch festgestellten Meningeomen sind die physischen und psychischen Einschränkungen von Meningeompatient\*innen von großer Bedeutung für unsere Gesellschaft. Die Relevanz insbesondere der psychischen Belastung durch die Diagnose eines Meningeoms wird in einer möglichen Assoziation zu suizidaler Idealisierung deutlich. Das Risiko hierfür ist bei Tumorpatient\*innen höher als in der Normalbevölkerung, insbesondere bei Patient\*innen mit Hirntumoren (146). Pranckeviciene et al. ermittelten bei 6% der Hirntumorpatient\*innen eine suizidale Idealisierung unabhängig von klinischen Faktoren. Von den betroffenen Hirntumorpatient\*innen stellten Meningeome die häufigste Tumorart dar. Es wurde eine Assoziation zu höheren Werten in der Subskala Ängstlichkeit und schlechterer mentaler Gesundheit festgestellt (147). In einer weiteren Studie wurde eine Korrelation von schweren depressiven Symptomen bei Hirntumorpatient\*innen und suizidaler Idealisierung beobachtet. Letztere trat noch Monate nach erfolgter Tumorresektion auf (10). Bunevicius et al. ermittelten zudem eine Korrelation zwischen schweren prä-operativen depressiven Symptomen von Meningeompatient\*innen und einer erhöhten 5-Jahres-Mortalität. Das Sterblichkeitsrisiko stieg mit der Schwere der depressiven Symptomatik und war bei einem Vorliegen von schweren depressiven Symptomen nach fünf Jahren siebenfach erhöht (14). Letzteres könnte darin begründet sein, dass psychisch erkrankte Patient\*innen eine weniger gesunde Lebensweise führen und eine niedrigere Compliance haben, sodass sie weniger regelmäßig zur Tumorkontrolle erscheinen (148). Es gibt jedoch auch Daten, welche eine Assoziation zwischen psychischen Symptomen in Form einer Angststörung und einer höheren kardiovaskulären Mortalität ermittelten (149).

Die psychische Belastung für die Betroffenen und ihre Angehörigen kann neben den schwerwiegenden persönlichen Folgen auch gesamtgesellschaftliche ökonomische Folgen nach sich ziehen (siehe Kapitel 2.5). So stellte eine aktuelle Studie fest, dass sich sowohl die neurokognitiven Funktionen als auch psychische Faktoren auf die Arbeitsfähigkeit von Meningeompatient\*innen auswirken (77). Zusammen mit den potenziell langfristigen Folgen für die Patient\*innen in Bezug auf kognitive Defizite, mentale Gesundheit und Lebensqualität weist dies auf eine hohe Krankheitslast für die Gesellschaft hin (79).

## 5.9 Ausblick

Unserer Kenntnis nach ist dies die erste Studie, welche psychische Symptome gezielt bei unbehandelten Meningeompatient\*innen untersucht. Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass eine erhebliche psychische Belastung sowohl bei operativ behandelten als auch bei unbehandelten Meningeompatient\*innen besteht. Die Belastung der Betroffenen kann

aufgrund der Gutartigkeit des Befundes leicht übersehen oder unterschätzt werden. Dieses Erkenntnis ist wichtig, um das Bewusstsein des ärztlichen Personals für die hohe Belastung in dieser Gruppe zu schulen. Angstsymptome und depressive Symptome sollten als eine ernsthafte Komplikation von Meningeomen berücksichtigt werden. Die frühe Identifizierung von besonders gefährdeten Patient\*innen kann dabei helfen, auf Warnsignale rechtzeitig zu reagieren. Zudem wird deutlich, wie wichtig die Entwicklung von Strategien zur Unterstützung der Betroffenen bei der Bewältigung ihrer Krankheitslast ist.

Die Untersuchung der mentalen Gesundheit im zeitlichen Verlauf unserer Studie deutet darauf hin, dass die psychischen Symptome bei einem großen Patient\*innenanteil weiter bestehen bleiben und bei vielen Betroffenen keine ausreichende Krankheitsbewältigung stattfindet. Durch die Weiterentwicklung der chirurgischen und radiotherapeutischen Behandlungstechniken verbesserte sich das Langzeitüberleben von Meningeompatient\*innen im Verlauf der Zeit. Im Gegensatz zu Patient\*innen mit malignen Tumoren leben Meningeompatient\*innen in der Regel noch lange Zeit mit ihrer Diagnose. Umso wichtiger ist es, langfristig eine gute Lebensqualität für die Betroffenen zu fördern. Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass es für Meningeompatient\*innen wesentlich ist, in ihrem Krankheitsverständnis sowie in der Krankheitsbewältigung professionell begleitet zu werden. Um das Krankheitsverständnis zu fördern, sollte eine ausführliche Aufklärung über Diagnose, Therapiemöglichkeiten sowie weitere Hilfsangebote erfolgen. Um die Krankheitsbewältigung zu unterstützen, sind mehrere Schritte notwendig. So wäre unserer Auffassung nach die Entwicklung eines Meningeom-spezifischen Fragebogens sowie die Einführung eines flächendeckenden Screenings für psychische Belastung erforderlich. In Verbindung mit dem Angebot für eine psychoonkologische Beratung könnten diese Maßnahmen wesentliche Bestandteile einer erfolgreichen Diagnostik und Therapie bilden. Die zeitliche Entwicklung der psychischen Symptome sollte bei einem Screeningalgorithmus beachtet werden. Die Information über die zeitliche Entwicklung der Belastung ist außerdem eine relevante Information für Betroffene im Rahmen eines angemessenen Erwartungsmanagement.

Wir hoffen, mit dieser Studie ein stärkeres Bewusstsein für die Auswirkungen der Meningeomdiagnose für Betroffene zu schaffen. Eine bessere Integrierung von Hilfsangeboten in den klinischen Alltag wäre unserer Auffassung nach hilfreich. Zur adäquaten Behandlung der Patient\*innen sind eine enge Zusammenarbeit verschiedener Fachbereiche wie der Neurochirurgie, Neuroonkologie und Psychotherapie sowie der Zugang zu rehabilitativen Interventionen und Selbsthilfegruppen essenziell. Weitere prospektive Studien mit größeren Kohorten zur Identifikation von besonders gefährdeten Patient\*innen, zur Ermittlung einer optimalen Betreuung und zur Untersuchung von Langzeitfolgen sollten durchgeführt werden.

## 5.10 Stärken und Limitationen

Stärken dieser Studie umfassen ein prospektives Studiendesign, eine klar definierte Kohorte, klar umrissene Ein- und Ausschlusskriterien und die ausführliche Untersuchung verschiedener möglicher Einflussfaktoren auf die psychische Gesundheit.

Unsere Studie verfügt jedoch auch über einige Limitationen. Die Stichprobengröße ist mit einer Anzahl von 62 Proband\*innen recht klein, zudem beantworteten nicht alle Patient\*innen die Fragebögen zum Zeitpunkt T2. Es besteht einerseits die Möglichkeit, dass systematisch diejenigen Proband\*innen aus der Studie ausschieden, welche sich gesund fühlten und sich daher weniger mit der Krankheit und anderen Betroffenen identifizierten. Andererseits ist es allerdings auch möglich, dass gerade diejenigen Patient\*innen mit schweren depressiven Symptomen ausschieden, da sie häufiger unter Antriebslosigkeit litten. Bestehende psychische Symptome der Patient\*innen könnten darüber hinaus zu einem Vermeidungsverhalten bezüglich jeglicher mit der Krankheit in Verbindung stehender Stimuli geführt haben. Da die Rekrutierung an einem einzelnen tertiären neurochirurgischen Zentrum erfolgte, kann hierdurch ein Selektionsbias entstanden sein. Diese Faktoren können die Generalisierbarkeit unserer Studienergebnisse einschränken. Die Erhebung der Daten erfolgte zu zwei verschiedenen Zeitpunkten im Abstand von drei bis sechs Monaten. Durch die mehrmalige Erfassung konnten Daten über die zeitliche Entwicklung der psychischen Verfassung gesammelt werden. Um die langfristige Entwicklung genauer beurteilen zu können, wären weitere Befragungen über einen längeren Zeitraum hinweg noch informativer gewesen.

Wir benutzten validierte und bei Hirntumorpatient\*innen standardmäßig eingesetzte Selbstbeurteilungsbögen. Diese eignen sich gut zum Screening von psychischen Symptomen sowie auch zu deren Quantifizierung. Zur Diagnosestellung sind sie allerdings nicht geeignet, sodass die Ergebnisse der Fragebögen lediglich als Hinweise auf das Bestehen einer psychischen Erkrankung eingeordnet werden sollten. Es wurde kein psychologisches Interview durchgeführt, um die psychische Belastung zu validieren. Des Weiteren wurden vor allem Angstsymptome, depressive Symptome sowie die generelle psychische Belastung untersucht, während andere psychische Symptome nicht analysiert wurden. Durch die Verwendung von Selbstbeurteilungsbögen ergibt sich zudem die Möglichkeit einer Verzerrung, zum Beispiel indem die Patient\*innen ihre psychischen Symptome negativer einschätzen, weil sie das Ziel der Studie kennen. Eine andere Verzerrung kann durch den sogenannten „social desirability bias“ entstehen, wenn Patient\*innen beispielsweise zur Vermeidung von Verlegenheit Antworten nicht wahrheitsgemäß beantworten (150). Die von uns verwendeten Fragebögen zeigen jedoch eine gute „treatment validation“, bei welcher untersucht wird, inwiefern Patient\*innen mit diagnostizierter psychischer Erkrankung bzw. in psychischer Behandlung im Fragebogen entsprechend hohe Werte erzielen (110). Durch den prospektiven

Charakter unseres Studiendesigns ist zudem ein potenzieller Gewöhnungseffekt durch die mehrmalige Bearbeitung desselben Fragebogens zu beachten. In diesem Zusammenhang besteht die Gefahr, dass die Proband\*innen sich an die Fragen gewöhnen und daher ihre Antworten verändern. Weiterhin konnten in Ermangelung eines Meningeom-spezifischen Fragebogens eventuell nicht alle relevanten Themenbereiche der Patient\*innen in unserer Befragung abgedeckt werden. Es gab keine offen gestellten Fragen oder Textfelder für Kommentare, sodass unvorhergesehene Antworten und relevante Themen gegebenenfalls nicht erfasst werden konnten. Gleichzeitig ist die Erhebung solcher Daten auch mit Schwierigkeiten in der Analyse verbunden, da sie oftmals weder qualitative noch quantitative Daten repräsentieren (151).

Um den Einfluss des körperlichen Gesundheitszustands auf die Ergebnisse einzuschränken, wurden ausschließlich Patient\*innen ohne Meningeom-assoziierte neurokognitive Defizite und in gutem Allgemeinzustand in die Studie aufgenommen. Dies geschah, um die Vergleichbarkeit zwischen der konservativen und operativ behandelten Gruppe zu gewährleisten, da operativ behandelte Patient\*innen häufiger unter klinischen Symptomen leiden. Dies könnte jedoch ebenfalls einen Selektionsbias repräsentieren, da sich zum einen körperliche Probleme auf das psychische Wohlbefinden auswirken können, sich zum anderen aber auch psychische Probleme auf die körperliche Gesundheit niederschlagen können. Somit könnte durch die Exklusion von Patient\*innen mit Meningeom-assoziierten neurologischen Defiziten bzw. schlechterem Allgemeinzustand das Ausmaß der psychischen Belastung dieser Patient\*innengruppe unterschätzt werden. Gleichzeitig konnte durch diese Vorauswahl eine Einschränkung der Urteilskraft beim Ausfüllen der Fragebögen infolge Meningeom-assoziiierter neurokognitiver Defizite ausgeschlossen werden. Es wurde keine neurokognitive Testung durchgeführt, sodass eine mögliche Assoziation zur Lebensqualität nicht ermessen werden konnte. Außerdem erfragten wir nicht, ob eine Steroidbehandlung erfolgte, welche die Laune der Patient\*innen beeinflusst haben könnte.

## 6 Zusammenfassung

Meningeome stellen den am häufigsten diagnostizierten gutartigen Hirntumor dar. Ein großer Anteil der Bevölkerung ist betroffen. Durch die bessere Qualität und häufigere Anwendung von bildgebender Diagnostik ist die Zahl an zufällig entdeckten, asymptomatischen Meningeomen gestiegen. Da diese Zufallsbefunde zum größten Teil nur sehr langsam wachsen, kann in vielen Fällen eine „Abwarten und Beobachten“-Strategie verfolgt werden. Es ist bekannt, dass Patient\*innen mit Hirntumoren unter einer erhöhten psychischen Belastung leiden. Während viele Daten über die Lebensqualität von Gliompatient\*innen erhoben wurden, so existieren wenige Studien über die mentale Gesundheit von Meningeompatient\*innen. Die bisherige Studienlage bezieht sich zudem vorrangig auf operativ behandelte Meningeompatient\*innen, während über die Lebensqualität von unbehandelten Patient\*innen wenig bekannt ist. Unsere Studie hatte zum Ziel, die psychische Belastung zwischen nicht operierten Meningeompatient\*innen und behandelten Patient\*innen mit exzellentem operativem Ergebnis zu vergleichen. Wir stellten die Hypothese auf, dass unbehandelte Meningeompatient\*innen unter einer erhöhten psychischen Belastung leiden.

In der Auswertung der Fragebögen ermittelten wir in beiden Gruppen eine deutlich erhöhte Prävalenz von psychischen Symptomen im Vergleich zur Normalbevölkerung. Je nach Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt waren durchschnittlich mehr als jede/r dritte von Angstsymptomen und mehr als jede/r zweite von depressiven Symptomen betroffen. Das Risiko für depressive Symptome war in der konservativen Gruppe zum Zeitpunkt T1 mehr als viermal höher als in der operativen Gruppe. Nach der vergangenen Zeitspanne von drei bis sechs Monaten (T2) war dieser Unterschied in der Subskala Depression nicht mehr vorhanden. Trotzdem zeigte sich auch hier eine deutlich erhöhte Prävalenz psychischer Belastung in beiden Gruppen im Vergleich zur Normalbevölkerung. Zu den häufigsten Problembereichen im DT gehörten Fatigue, Sorgen, Schmerzen und Schlafstörungen. Des Weiteren untersuchten wir hierfür mögliche Einflussfaktoren. Wir stellten in unserer Studie keine Assoziation zwischen der Tumorlokalisierung und Symptomen von psychischer Belastung fest. Der Tumorprogress im zeitlichen Verlauf war mit erhöhten Werten in der Subskala Depression assoziiert. Eine Assoziation zwischen der vergangenen Zeitspanne seit Diagnose bzw. Operation und der psychischen Belastung bestand in unserem Patient\*innenkollektiv nicht.

Unsere Studienergebnisse unterstreichen unsere Vermutung, dass unbehandelte Meningeompatient\*innen ebenfalls unter einer erhöhten psychosozialen Belastung leiden. Diese Erkenntnis gibt Anlass dazu, den bisherigen Umgang mit Betroffenen zu überprüfen. Unserer Ansicht nach wird die Belastung durch die Meningeomdiagnose in beiden Gruppen

unterschätzt und findet im klinischen Alltag zu wenig Beachtung. Die im zeitlichen Verlauf weiter hohe Prävalenz von psychischen Symptomen in Form von Angst und Depression lässt überdies vermuten, dass die psychische Belastung für einige Patient\*innen ein langfristiges Problem darstellt. Eine Sensibilisierung des ärztlichen Personals für diese Problematik sowie die Einführung eines flächendeckenden Screenings könnten helfen, diese Patient\*innen frühzeitig zu identifizieren und ihnen den Zugang zu Hilfsangeboten zu erleichtern. Zur Überprüfung unserer Ergebnisse und zur weiteren Einschätzung der zeitlichen Dynamik der Krankheitsbewältigung sollten umfangreiche, randomisierte Studien über einen ausgedehnten Zeitraum hinweg durchgeführt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67(2):153-71.
2. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol*. 2021;23(12 Suppl 2):iii1-iii105.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.
4. Glenn CA, Tullos HJ, Sughrue ME. Natural history of intracranial meningiomas. *Handb Clin Neurol*. 2020;169:205-27.
5. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncol*. 2018;14(21):2161-77.
6. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol*. 2021;23(11):1821-34.
7. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1821-8.
8. Nakasu S, Notsu A, Nakasu Y. Prevalence of incidental meningiomas and gliomas on MRI: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(12):3401-15.
9. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery*. 2003;53(1):62-70; discussion -1.
10. Hickmann AK, Nadjji-Ohl M, Haug M, Hopf NJ, Ganslandt O, Giese A, et al. Suicidal ideation, depression, and health-related quality of life in patients with benign and malignant brain tumors: a prospective observational study in 83 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(9):1669-82.
11. Zamanipoor Najafabadi AH, Peeters MCM, Dirven L, Lobatto DJ, Groen JL, Broekman MLD, et al. Impaired health-related quality of life in meningioma patients-a systematic review. *Neuro Oncol*. 2017;19(7):897-907.
12. van Nieuwenhuizen D, Slot KM, Klein M, Verbaan D, Aliaga ES, Heimans JJ, et al. The association between preoperative edema and postoperative cognitive functioning and health-related quality of life in WHO grade I meningioma patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(3):579-88.
13. Thurin E, Corell A, Gulati S, Smits A, Henriksson R, Bartek J, Jr., et al. Return to work following meningioma surgery: a Swedish nationwide registry-based matched cohort study. *Neurooncol Pract*. 2020;7(3):320-8.
14. Bunevicius A, Deltuva VP, Tamasauskas A. Association of pre-operative depressive and anxiety symptoms with five-year survival of glioma and meningioma patients: a prospective cohort study. *Oncotarget*. 2017;8(34):57543-51.
15. Rausing A, Ybo W, Stenflo J. Intracranial meningioma--a population study of ten years. *Acta Neurol Scand*. 1970;46(1):102-10.
16. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llana JF. Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol*. 1987;27(4):319-22.
17. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT, Jr., Weber F, Lee YC, Tsushima Y, et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2009;339:b3016.
18. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol*. 2020;22(12 Suppl 2):iv1-iv96.
19. Holleczeck B, Zampella D, Urbschat S, Sahm F, von Deimling A, Oertel J, et al. Incidence, mortality and outcome of meningiomas: A population-based study from Germany. *Cancer Epidemiol*. 2019;62:101562.
20. Caroli E, Russillo M, Ferrante L. Intracranial meningiomas in children: report of 27

- newcases and critical analysis of 440 cases reported in the literature. *J Child Neurol.* 2006;21(1):31-6.
21. Cea-Soriano L, Wallander MA, García Rodríguez LA. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. *Neuroepidemiology.* 2012;39(1):27-34.
  22. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010;99(3):307-14.
  23. Sadamori N, Shibata S, Mine M, Miyazaki H, Miyake H, Kurihara M, et al. Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic-bomb survivors. *Int J Cancer.* 1996;67(3):318-22.
  24. Longstreth WT, Jr., Phillips LE, Drangsholt M, Koepsell TD, Custer BS, Gehrels JA, et al. Dental X-rays and the risk of intracranial meningioma: a population-based case-control study. *Cancer.* 2004;100(5):1026-34.
  25. Preston-Martin S, Paganini-Hill A, Henderson BE, Pike MC, Wood C. Case-control study of intracranial meningiomas in women in Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst.* 1980;65(1):67-73.
  26. Hemminki K, Tretli S, Sundquist J, Johannesen TB, Granström C. Familial risks in nervous-system tumours: a histology-specific analysis from Sweden and Norway. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):481-8.
  27. Niedermaier T, Behrens G, Schmid D, Schlecht I, Fischer B, Leitzmann MF. Body mass index, physical activity, and risk of adult meningioma and glioma: A meta-analysis. *Neurology.* 2015;85(15):1342-50.
  28. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Pikus A, Patronas N. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet.* 1994;52(4):450-61.
  29. Wirsching HG, Morel C, Roth P, Weller M. Socioeconomic burden and quality of life in meningioma patients. *Qual Life Res.* 2020;29(7):1801-8.
  30. Zamanipoor Najafabadi AH, van der Meer PB, Boele FW, Taphoorn MJB, Klein M, Peerdeman SM, et al. Long-Term Disease Burden and Survivorship Issues After Surgery and Radiotherapy of Intracranial Meningioma Patients. *Neurosurgery.* 2020;88(1):155-64.
  31. Mathiesen T. Parasagittal meningiomas. *Handb Clin Neurol.* 2020;170:93-100.
  32. Casali C, Del Bene M, DiMeco F. Falcine meningiomas. *Handb Clin Neurol.* 2020;170:101-6.
  33. Magill ST, McDermott MW. Tuberculum sellae meningiomas. *Handb Clin Neurol.* 2020;170:13-23.
  34. Guermazi A, Lafitte F, Miaux Y, Adem C, Bonneville JF, Chiras J. The dural tail sign--beyond meningioma. *Clin Radiol.* 2005;60(2):171-88.
  35. Saloner D, Uzelac A, Hetts S, Martin A, Dillon W. Modern meningioma imaging techniques. *J Neurooncol.* 2010;99(3):333-40.
  36. Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M, Grosu AL, Ganswindt U, Law I, et al. PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol.* 2017;19(12):1576-87.
  37. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, Haug AR, Ertl L, Pöschl J, et al. Increased <sup>68</sup>Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *J Nucl Med.* 2015;56(3):347-53.
  38. Valotassiou V, Leondi A, Angelidis G, Psimadas D, Georgoulas P. SPECT and PET imaging of meningiomas. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:412580.
  39. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):e383-91.
  40. Eusirchen P, Peyre M. Management of meningioma. *Presse Med.* 2018;47(11-12 Pt 2):e245-e52.
  41. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51.
  42. Mawrin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J*

- Neurooncol. 2010;99(3):379-91.
43. Williams EA, Santagata S, Wakimoto H, Shankar GM, Barker FG, 2nd, Sharaf R, et al. Distinct genomic subclasses of high-grade/progressive meningiomas: NF2-associated, NF2-exclusive, and NF2-agnostic. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):171.
  44. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(5).
  45. Spiegl-Kreinecker S, Lötsch D, Neumayer K, Kastler L, Gojo J, Pirker C, et al. TERT promoter mutations are associated with poor prognosis and cell immortalization in meningioma. *Neuro Oncol.* 2018;20(12):1584-93.
  46. Sievers P, Hielscher T, Schrimpf D, Stichel D, Reuss DE, Berghoff AS, et al. CDKN2A/B homozygous deletion is associated with early recurrence in meningiomas. *Acta Neuropathol.* 2020;140(3):409-13.
  47. Gauchotte G, Peyre M, Pouget C, Cazals-Hatem D, Polivka M, Rech F, et al. Prognostic Value of Histopathological Features and Loss of H3K27me3 Immunolabeling in Anaplastic Meningioma: A Multicenter Retrospective Study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2020;79(7):754-62.
  48. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science.* 2013;339(6123):1077-80.
  49. von Spreckelsen N, Waldt N, Poetschke R, Kessler C, Dohmen H, Jiao HK, et al. KLF4(K409Q)-mutated meningiomas show enhanced hypoxia signaling and respond to mTORC1 inhibitor treatment. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):41.
  50. Yuzawa S, Nishihara H, Yamaguchi S, Mohri H, Wang L, Kimura T, et al. Clinical impact of targeted amplicon sequencing for meningioma as a practical clinical-sequencing system. *Mod Pathol.* 2016;29(7):708-16.
  51. Youngblood MW, Miyagishima DF, Jin L, Gupte T, Li C, Duran D, et al. Associations of meningioma molecular subgroup and tumor recurrence. *Neuro Oncol.* 2021;23(5):783-94.
  52. Nassiri F, Mamatjan Y, Suppiah S, Badhiwala JH, Mansouri S, Karimi S, et al. DNA methylation profiling to predict recurrence risk in meningioma: development and validation of a nomogram to optimize clinical management. *Neuro Oncol.* 2019;21(7):901-10.
  53. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):682-94.
  54. Brastianos PK, Galanis E, Butowski N, Chan JW, Dunn IF, Goldbrunner R, et al. Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas. *Neuro Oncol.* 2019;21(Suppl 1):i18-i31.
  55. Lee EJ, Park JH, Park ES, Kim JH. "Wait-and-See" Strategies for Newly Diagnosed Intracranial Meningiomas Based on the Risk of Future Observation Failure. *World Neurosurg.* 2017;107:604-11.
  56. Kerschbaumer J, Freyschlag CF, Stockhammer G, Taucher S, Maier H, Thomé C, et al. Hormone-dependent shrinkage of a sphenoid wing meningioma after pregnancy: case report. *J Neurosurg.* 2016;124(1):137-40.
  57. Bernat AL, Oyama K, Hamdi S, Mandonnet E, Vexiau D, Pocard M, et al. Growth stabilization and regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate: a case series of 12 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157(10):1741-6.
  58. Kalamarides M, Peyre M. Dramatic Shrinkage with Reduced Vascularization of Large Meningiomas After Cessation of Progestin Treatment. *World Neurosurg.* 2017;101:814.e7-.e10.
  59. Apra C, Peyre M, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(3):241-9.
  60. Evans DG, Baser ME, O'Reilly B, Rowe J, Gleeson M, Saeed S, et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg.* 2005;19(1):5-12.
  61. Blazeby JM, Avery K, Sprangers M, Pikhart H, Fayers P, Donovan J. Health-related quality of life measurement in randomized clinical trials in surgical oncology. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3178-86.

62. Bullinger M. [The concept of quality of life in medicine: its history and current relevance]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2014;108(2-3):97-103.
63. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res.* 2019;28(10):2641-50.
64. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403-9.
65. Herschbach P. [The "Well-being paradox" in quality-of-life research]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2002;52(3-4):141-50.
66. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *Jama.* 1995;273(1):59-65.
67. Ferrans CE, Zerwic JJ, Wilbur JE, Larson JL. Conceptual model of health-related quality of life. *J Nurs Scholarsh.* 2005;37(4):336-42.
68. Firkins J, Hansen L, Driessnack M, Dieckmann N. Quality of life in "chronic" cancer survivors: a meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2020;14(4):504-17.
69. Mayer S, Fuchs S, Fink M, Schäffeler N, Zipfel S, Geiser F, et al. Hope and Distress Are Not Associated With the Brain Tumor Stage. *Front Psychol.* 2021;12:642345.
70. Tucha O, Smely C, Lange KW. Effects of surgery on cognitive functioning of elderly patients with intracranial meningioma. *Br J Neurosurg.* 2001;15(2):184-8.
71. Tucha O, Smely C, Preier M, Becker G, Paul GM, Lange KW. Preoperative and postoperative cognitive functioning in patients with frontal meningiomas. *J Neurosurg.* 2003;98(1):21-31.
72. Zweckberger K, Hallek E, Vogt L, Giese H, Schick U, Unterberg AW. Prospective analysis of neuropsychological deficits following resection of benign skull base meningiomas. *J Neurosurg.* 2017;127(6):1242-8.
73. Liouta E, Koutsarnakis C, Liakos F, Stranjalis G. Effects of intracranial meningioma location, size, and surgery on neurocognitive functions: a 3-year prospective study. *J Neurosurg.* 2016;124(6):1578-84.
74. Dijkstra M, van Nieuwenhuizen D, Stalpers LJ, Wumkes M, Waagemans M, Vandertop WP, et al. Late neurocognitive sequelae in patients with WHO grade I meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):910-5.
75. Waagemans ML, van Nieuwenhuizen D, Dijkstra M, Wumkes M, Dirven CM, Leenstra S, et al. Long-term impact of cognitive deficits and epilepsy on quality of life in patients with low-grade meningiomas. *Neurosurgery.* 2011;69(1):72-8; discussion 8-9.
76. Krupp W, Klein C, Koschny R, Holland H, Seifert V, Meixensberger J. Assessment of neuropsychological parameters and quality of life to evaluate outcome in patients with surgically treated supratentorial meningiomas. *Neurosurgery.* 2009;64(1):40-7; discussion 7.
77. Sekely A, Zakzanis KK, Mabbott D, Tsang DS, Kongkham P, Zadeh G, et al. Long-term neurocognitive, psychological, and return to work outcomes in meningioma patients. *Support Care Cancer.* 2022;30(5):3893-902.
78. Corniola MV, Meling TR. Functional outcome and quality of life after meningioma surgery: a systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2021;143(5):467-74.
79. Zamanipoor Najafabadi AH, van der Meer PB, Boele FW, Taphoorn MJB, Klein M, Peerdeman SM, et al. Determinants and predictors for the long-term disease burden of intracranial meningioma patients. *J Neurooncol.* 2021;151(2):201-10.
80. van der Vossen S, Schepers VP, Berkelbach van der Sprenkel JW, Visser-Meily JM, Post MW. Cognitive and emotional problems in patients after cerebral meningioma surgery. *J Rehabil Med.* 2014;46(5):430-7.
81. Kessler RA, Loewenstern J, Kohli K, Shrivastava RK. Is Psychiatric Depression a Presenting Neurologic Sign of Meningioma? A Critical Review of the Literature with Causative Etiology. *World Neurosurg.* 2018;112:64-72.
82. Williams T, Brechin D, Muncer S, Mukerji N, Evans S, Anderson N. Meningioma and mood: exploring the potential for meningioma to affect psychological distress before and after surgical removal. *Br J Neurosurg.* 2019;33(4):383-7.

83. Hussin S, Yusoff SSM, Zin FM, Ghani ARI. Frontal meningioma with psychiatric symptoms. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(1):252-4.
84. Huang TH, Hong CJ. Meningioma presenting with treatment-refractory depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26(1):E24-5.
85. Zivković N, Marković M, Spaić M. Convexity meningioma associated with depression: a case report. *Srp Arh Celok Lek*. 2014;142(9-10):586-8.
86. Gyawali S, Sharma P, Mahapatra A. Meningioma and psychiatric symptoms: An individual patient data analysis. *Asian J Psychiatr*. 2019;42:94-103.
87. Goebel S, Mehdorn HM. Development of anxiety and depression in patients with benign intracranial meningiomas: a prospective long-term study. *Support Care Cancer*. 2013;21(5):1365-72.
88. Bommakanti K, Gaddamanugu P, Alladi S, Purohit AK, Chadawalawadi SK, Mekala S, et al. Pre-operative and post-operative psychiatric manifestations in patients with supratentorial meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;147:24-9.
89. Goebel S, Mehdorn HM. A missing piece? Neuropsychiatric functioning in untreated patients with tumors within the cerebellopontine angle. *J Neurooncol*. 2018;140(1):145-53.
90. Maurer R, Daggubati L, Ba DM, Liu G, Leslie D, Goyal N, et al. Mental health disorders in patients with untreated meningiomas: an observational cohort study using the nationwide MarketScan database. *Neurooncol Pract*. 2020;7(5):507-13.
91. Kalasauskas D, Keric N, Abu Ajaj S, von Cube L, Ringel F, Renovanz M. Psychological Burden in Meningioma Patients under a Wait-and-Watch Strategy and after Complete Resection Is High-Results of a Prospective Single Center Study. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12).
92. Kalasauskas D, Keric N, Abu Ajaj S, von Cube L, Ringel F, Renovanz M. Distress and quality of life do not change over time in patients with operated and conservatively managed intracranial meningioma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021.
93. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982;5(6):649-56.
94. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2010;5(5):620-30.
95. Peng MT, Liu CT, Hung YS, Kao CY, Chang PH, Yeh KY, et al. Sequential Assessments of the Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale Enhance Prognostic Value in Patients With Terminally Ill Cancer Receiving Palliative Care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2016;33(5):471-6.
96. Mischel AM, Rosielle DA. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status #434. *J Palliat Med*. 2022;25(3):508-10.
97. Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, Peereboom DM, Galanis E, Lin NU, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro Oncol*. 2017;19(5):625-35.
98. Gunawan PY, Islam AA, July J, Patellongi I, Nasrum M, Aninditha T. Karnofsky Performance Scale and Neurological Assessment of Neuro-Oncology Scale as Early Predictor in Glioma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(11):3387-92.
99. Ung TH, Ney DE, Damek D, Rusthoven CG, Youssef AS, Lillehei KO, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) Scale as an Assessment Tool for Survival in Patients With Primary Glioblastoma. *Neurosurgery*. 2019;84(3):687-95.
100. Lee J, Park SH, Kim YZ. Prognostic Evaluation of Neurological Assessment of the Neuro-Oncology Scale in Glioblastoma Patients. *Brain Tumor Res Treat*. 2018;6(1):22-30.
101. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.

102. Herrmann C, Buss U, Snaith RP. HADS-D hospital anxiety and depression scale—Deutsche version. Bern: Huber. 1995.
103. Annunziata MA, Muzzatti B, Bidoli E, Flaiban C, Bomben F, Piccinin M, et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020;28(8):3921-6.
104. Härter M, Woll S, Wunsch A, Bengel J, Reuter K. Screening for mental disorders in cancer, cardiovascular and musculoskeletal diseases. Comparison of HADS and GHQ-12. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2006;41(1):56-62.
105. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77.
106. Vodermaier A, Millman RD. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2011;19(12):1899-908.
107. Vodermaier A, Linden W, Siu C. Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instruments. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(21):1464-88.
108. Smith AB, Selby PJ, Velikova G, Stark D, Wright EP, Gould A, et al. Factor analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale from a large cancer population. *Psychol Psychother*. 2002;75(Pt 2):165-76.
109. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med*. 1997;27(2):363-70.
110. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res*. 1997;42(1):17-41.
111. Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, Peabody E, Scher HI, Holland JC. Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. *Cancer*. 1998;82(10):1904-8.
112. Ma X, Zhang J, Zhong W, Shu C, Wang F, Wen J, et al. The diagnostic role of a short screening tool--the distress thermometer: a meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1741-55.
113. Donovan KA, Grassi L, McGinty HL, Jacobsen PB. Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science. *Psychooncology*. 2014;23(3):241-50.
114. Goebel S, Mehdorn HM. Measurement of psychological distress in patients with intracranial tumours: the NCCN distress thermometer. *J Neurooncol*. 2011;104(1):357-64.
115. Al-Shaabi A, Alahdal M, Yu S, Pan H. The efficiency of distress thermometer in the determination of supporting needs for cancer inpatients. *Libyan J Med*. 2021;16(1):1957199.
116. Renovanz M, Hickmann AK, Nadji-Ohl M, Keric N, Weimann E, Wirtz CR, et al. Health-related quality of life and distress in elderly vs. younger patients with high-grade glioma--results of a multicenter study. *Support Care Cancer*. 2020;28(11):5165-75.
117. Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord*. 2012;141(2-3):343-51.
118. Kruse JA, Hagerty BM, Byers WS, Gatien G, Williams RA. Considering a relational model for depression in Navy recruits. *Mil Med*. 2014;179(11):1293-300.
119. Rizvi SJ, Cyriac A, Grima E, Tan M, Lin P, Gallagher LA, et al. Depression and employment status in primary and tertiary care settings. *Can J Psychiatry*. 2015;60(1):14-22.
120. Li W, Ye X, Zhu D, He P. The Longitudinal Association Between Retirement and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2021;190(10):2220-30.
121. Zamanipour Najafabadi AH, Peeters MCM, Lobatto DJ, Broekman MLD, Smith TR, Biermasz NR, et al. Health-related quality of life of cranial WHO grade I meningioma patients: are current questionnaires relevant? *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(11):2149-59.

122. Hinz A, Mitchell AJ, Degi CL, Mehnert-Theuerkauf A. Normative values for the distress thermometer (DT) and the emotion thermometers (ET), derived from a German general population sample. *Qual Life Res.* 2019;28(1):277-82.
123. Wagner A, Shibani Y, Lange N, Joerger AK, Hoffmann U, Meyer B, 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):1840-7.
124. Anderson SI, Taylor R, Whittle IR. Mood disorders in patients after treatment for primary intracranial tumours. *Br J Neurosurg.* 1999;13(5):480-5.
125. Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Rathi N, Kolamunnage-Dona R, Crofton A, et al. Treatment Outcomes of Incidental Intracranial Meningiomas: Results from the IMPACT Cohort. *World Neurosurg.* 2020;138:e725-e35.
126. Kangas M, Williams JR, Smee RI. The Association Between Post-traumatic Stress and Health-Related Quality of Life in Adults Treated for a Benign Meningioma. *Applied Research in Quality of Life.* 2012;7(2):163-82.
127. Goebel S, Mehdorn HM. Fear of disease progression in adult ambulatory patients with brain cancer: prevalence and clinical correlates. *Support Care Cancer.* 2019;27(9):3521-9.
128. Bui KT, Kiely BE, Dhillon HM, Brown C, Xu K, Shafiei M, et al. Prevalence and severity of scanxiety in people with advanced cancers: a multicentre survey. *Support Care Cancer.* 2022;30(1):511-9.
129. Liu F, Huang J, Zhang L, Fan F, Chen J, Xia K, et al. Screening for distress in patients with primary brain tumor using distress thermometer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2018;18(1):124.
130. Kvale EA, Murthy R, Taylor R, Lee JY, Nabors LB. Distress and quality of life in primary high-grade brain tumor patients. *Support Care Cancer.* 2009;17(7):793-9.
131. Cutillo A, O'Hea E, Person S, Lessard D, Harralson T, Boudreaux E. The Distress Thermometer: Cutoff Points and Clinical Use. *Oncol Nurs Forum.* 2017;44(3):329-36.
132. Renovanz M, Gutenberg A, Haug M, Strittmatter E, Mazur J, Nadji-Ohl M, et al. Postsurgical screening for psychosocial disorders in neurooncological patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155(12):2255-61.
133. VanHoose L, Black LL, Doty K, Sabata D, Twumasi-Ankrah P, Taylor S, et al. An analysis of the distress thermometer problem list and distress in patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2015;23(5):1225-32.
134. Randazzo DM, McSherry F, Herndon JE, 2nd, Affronti ML, Lipp ES, Flahiff C, et al. A cross sectional analysis from a single institution's experience of psychosocial distress and health-related quality of life in the primary brain tumor population. *J Neurooncol.* 2017;134(2):363-9.
135. van der Linden SD, Gehring K, Rutten GM, Kop WJ, Sitskoorn MM. Prevalence and correlates of fatigue in patients with meningioma before and after surgery. *Neurooncol Pract.* 2020;7(1):77-85.
136. Nassiri F, Suppiah S, Wang JZ, Badhiwala JH, Juraschka K, Meng Y, et al. How to live with a meningioma: experiences, symptoms, and challenges reported by patients. *Neurooncol Adv.* 2020;2(1):vdaa086.
137. Nassiri F, Price B, Shehab A, Au K, Cusimano MD, Jenkinson MD, et al. Life after surgical resection of a meningioma: a prospective cross-sectional study evaluating health-related quality of life. *Neuro Oncol.* 2019;21(Suppl 1):i32-i43.
138. Mainio A, Hakko H, Niemelä A, Koivukangas J, Räsänen P. Depression and functional outcome in patients with brain tumors: a population-based 1-year follow-up study. *J Neurosurg.* 2005;103(5):841-7.
139. Lampl Y, Barak Y, Achiron A, Sarova-Pinchas I. Intracranial meningiomas: correlation of peritumoral edema and psychiatric disturbances. *Psychiatry Res.* 1995;58(2):177-80.
140. Bauml JM, Troxel A, Epperson CN, Cohen RB, Schmitz K, Stricker C, et al. Scan-associated distress in lung cancer: Quantifying the impact of "scanxiety". *Lung Cancer.* 2016;100:110-3.

141. Mitchell AJ, Ferguson DW, Gill J, Paul J, Symonds P. Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):721-32.
142. Voisin MR, Oliver K, Farrimond S, Chee T, Arzbaecher J, Kruchko C, et al. Brain tumors and COVID-19: the patient and caregiver experience. *Neurooncol Adv.* 2020;2(1):vdaa104.
143. Thurin E, Rydén I, Skoglund T, Smits A, Gulati S, Hesselager G, et al. Impact of meningioma surgery on use of antiepileptic, antidepressant, and sedative drugs: A Swedish nationwide matched cohort study. *Cancer Med.* 2021;10(9):2967-77.
144. Kohli KM, Loewenstern J, Kessler RA, Pain M, Palmese CA, Bederson J, et al. Antidepressant use in patients with meningioma: is there an association with tumor recurrence? *Neurosurg Focus.* 2018;44(6):E14.
145. Carlson LE, Angen M, Cullum J, Goodey E, Koopmans J, Lamont L, et al. High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer.* 2004;90(12):2297-304.
146. Vyssoki B, Gleiss A, Rockett IR, Hackl M, Leitner B, Sonneck G, et al. Suicide among 915,303 Austrian cancer patients: who is at risk? *J Affect Disord.* 2015;175:287-91.
147. Pranckeviciene A, Tamasauskas S, Deltuva VP, Bunevicius R, Tamasauskas A, Bunevicius A. Suicidal ideation in patients undergoing brain tumor surgery: prevalence and risk factors. *Support Care Cancer.* 2016;24(7):2963-70.
148. Pasquini M, Biondi M. Depression in cancer patients: a critical review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2007;3:2.
149. Butnoriene J, Bunevicius A, Saudargiene A, Nemeroff CB, Norkus A, Ciciene V, et al. Metabolic syndrome, major depression, generalized anxiety disorder, and ten-year all-cause and cardiovascular mortality in middle aged and elderly patients. *Int J Cardiol.* 2015;190:360-6.
150. Colbert CY, Diaz-Guzman E, Myers JD, Arroliga AC. How to interpret surveys in medical research: a practical approach. *Cleve Clin J Med.* 2013;80(7):423-35.
151. O'Cathain A, Thomas KJ. "Any other comments?" Open questions on questionnaires - a bane or a bonus to research? *BMC Med Res Methodol.* 2004;4:25.

## 8 Anhang

Article

# Psychological Burden in Meningioma Patients under a Wait-and-Watch Strategy and after Complete Resection Is High—Results of a Prospective Single Center Study

Darius Kalasauskas <sup>1,\*</sup>, Naureen Keric <sup>1</sup>, Salman Abu Ajaj <sup>1</sup>, Leoni von Cube <sup>1</sup>, Florian Ringel <sup>1</sup>   
and Mirjam Renovanz <sup>1,2,3</sup> 

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, University Medical Centre, Johannes Gutenberg University Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany; Naureen.keric@unimedizin-mainz.de (N.K.); sabuajaj@students.uni-mainz.de (S.A.A.); lvoncube@students.uni-mainz.de (L.v.C.); Florian.Ringel@unimedizin-mainz.de (F.R.); mirjam.renovanz@med.uni-tuebingen.de (M.R.)

<sup>2</sup> Department of Neurosurgery, University Hospital Tübingen, Eberhard Karls University Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, Germany

<sup>3</sup> Department of Neurology & Interdisciplinary Neuro-Oncology, University Hospital Tübingen, Hertie Institute for Clinical Brain Research, Otfried-Müller-Straße 27, 72076 Tübingen, Germany

\* Correspondence: Darius.Kalasauskas@unimedizin-mainz.de; Tel.: +49-6131-177331; Fax: +49-6131-172274

Received: 12 October 2020; Accepted: 23 November 2020; Published: 25 November 2020



**Simple Summary:** Asymptomatic meningiomas are found in 1–2% of cranial MRIs. Most of them demonstrate no or minimal growth and are observed with follow-up imaging. However, the patients face a diagnosis of a brain tumor. So far, there is no established distress screening for such patients. In this study, we evaluated the psychological burden of patients with small asymptomatic meningiomas and compared it with patients after complete meningioma resection and excellent postoperative outcome. We found a high prevalence of anxiety and depression symptoms in both study groups. This demonstrates that even patients with benign asymptomatic intracranial tumors might be under significant distress and need psychooncological support.

**Abstract:** The diagnosis of intracranial meningiomas as incidental findings is increasing by growing availability of MRI diagnostics. However, the psychological distress of patients with incidental meningiomas under a wait-and-watch strategy is unknown. Therefore, we aimed to compare the psychosocial situation of meningioma patients under wait-and-watch to patients after complete resection to bridge this gap. The inclusion criteria for the prospective monocenter study were either an incidental meningioma under a wait-and-watch strategy or no neurologic deficits after complete resection. Sociodemographic, clinical, and health-related quality of life and clinical data were assessed. Psychosocial factors were measured by the Distress Thermometer (DT), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Brief Fatigue Inventory (BFI), and the Short Form (SF-36). A total of 62 patients were included (n = 51 female, mean age 61 (SD 13) years). According to HADS, the prevalence of anxiety was 45% in the postoperative and 42% in the wait-and-watch group ( $p = 0.60$ ), and depression was 61% and 87%, respectively ( $p = 0.005$ ). In total, 43% of patients under wait-and-watch and 37% of patients in the postoperative group scored  $\geq 6$  on the DT scale. SF-36 scores were similar in all categories except general health ( $p = 0.005$ ) and physical component aggregate score (43.7 (13.6) vs. 50.5 (9.5), ( $p = 0.03$ ), both lower in the wait-and-watch group. Multivariate analysis revealed the wait-and-watch strategy was associated with a 4.26-fold higher risk of a pathological depression score based on HADS ( $p = 0.03$ ). This study demonstrates a high prevalence of psychological distress in meningioma patients. Further evaluation is necessary to identify the patients in need of psychooncological support.

**Keywords:** meningioma; quality of life; psychological distress; anxiety; depression; surgery; wait-and-watch

---

## 1. Introduction

Meningiomas are among the most commonly diagnosed primary central nervous system tumors, accounting for approximately one-third of all such cases [1]. They are usually benign and slow growing lesions, more often diagnosed in elderly patients and women [2]. Asymptomatic meningiomas can be found in 1–2% of cranial MRIs [3,4]. Due to the increasing availability of diagnostic imaging, the number of patients with meningiomas as an incidental finding has increased. The majority of such neoplasms demonstrate only minimal growth; therefore, a wait-and-watch or conservative strategy can be undertaken until the lesion is significantly larger or becomes symptomatic [5]. The consultation of meningioma patients harboring incidental meningiomas regarding surgery or the wait-and-watch strategy is challenging and requires sensitive skills.

At the same time, the diagnosis of a brain tumor is generally associated with significant physical and psychosocial burden regardless of tumor entity [6]. Together with cognitive and performance status, psychological well-being is one of the main predictors of the health-related quality of life (HRQoL) [7]. Meningioma patients report worse HRQoL than healthy controls after surgery, and even though it is better than in glioma patients, this difference between brain tumor patient groups is not clinically relevant [8]. However, to our knowledge, most of the studies assessed brain tumor patients who underwent surgery: The HRQoL and psychological distress decrease after the operation, but the data on whether it comes back to normal, are conflicting [9,10].

In contrast, there are few data on the psychological burden and HRQoL of brain tumor patients under a wait-and-watch strategy without histopathologically confirmed diagnoses. A patient with a small asymptomatic meningioma faces a brain tumor diagnosis and—in most of the cases—a recommendation for a follow-up MRI without any further supportive measures such as psychooncological support. These patients are seen less frequently, usually once every year or two, as recommended in the guidelines [11]. There is no meningioma-specific HRQoL questionnaire and, in contrast to glioma patients, there is no established distress screening. The identification of distressed patients in this group could help evolve better strategies for patient follow-up, treatment, and support.

The aim of the study was to investigate the psychological burden in patients with meningiomas with a recommendation of wait-and-watch compared to patients with a good outcome after complete resection.

## 2. Results

### 2.1. Patients

A total of sixty-two patients (51 (82%) female, mean age 61 years (standard deviation (SD) 13)) participated in the study. The detailed patient characteristics are provided in Table 1. The wait-and-watch and postoperative groups were relatively comparable, with about 36% of patients having convexity meningiomas. There was a similar female-to-male ratio and proportion of patients living with a partner. The patients in the wait-and-watch group were slightly older (66 (SD 12) vs. 57 (SD 13) years,  $p = 0.008$ ). More than 90% of patients assessed had an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) 0 or 1 in both groups. The mean Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) score was 0.4 (SD 0.9, range 0–4) and was similar in both study groups. There were 14 (23%) patients in total who were given 1 or more points. There were two (6%) patients under wait-and-watch and one (3%) patient in the postoperative group diagnosed with a psychiatric disorder. There was a significant difference in meningioma size before the operation in comparison with patients in the wait-and-watch group (30 mm (SD 18) and 18 mm (SD 10), respectively,  $p = 0.016$ ). The mean time since the meningioma diagnosis in

the wait-and-watch group vs. the time since the operation was comparable (39 (SD 47) and 32 (SD 44) months, respectively). Tumor growth was seen in six (19%) patients in the wait-and-watch group. A tumor relapse was diagnosed in two (6%) patients after meningioma operation. There were four (15%) WHO II° meningiomas; however, no patient received radiotherapy or alternative treatment methods in either group. The use of steroid medications was not covered during the interview.

**Table 1.** Patient and tumor characteristics.

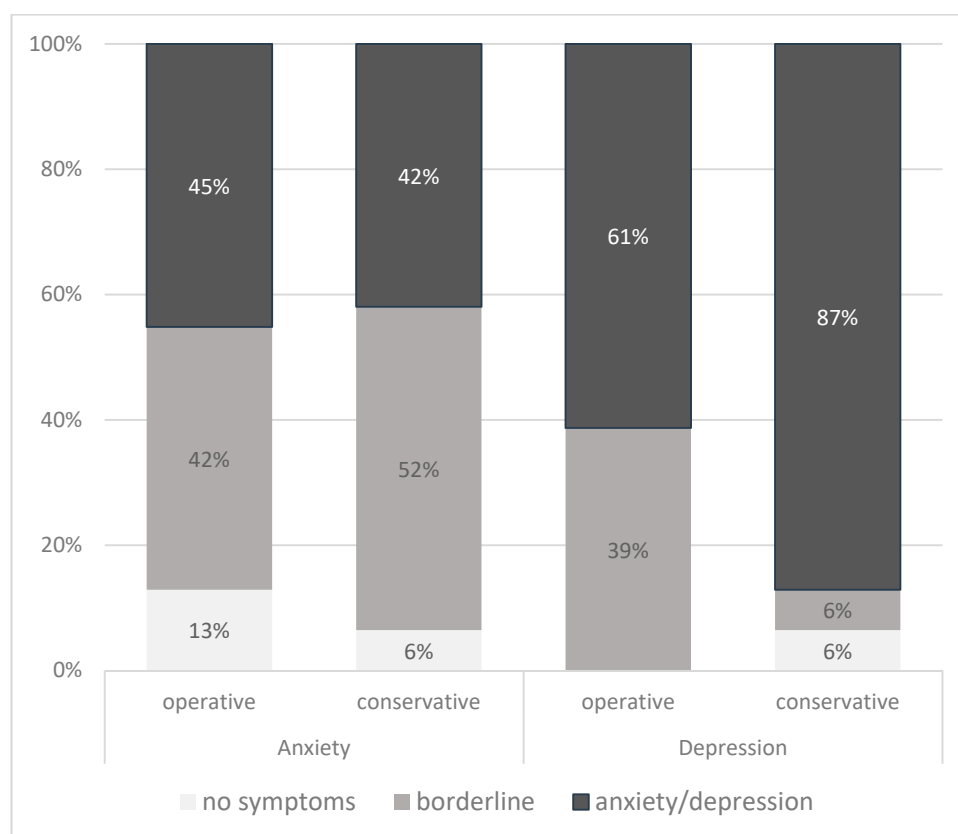
	Postoperative	Wait-and-Watch	Total	
<b>N</b>	31	31	62	
<b>Age (SD)</b>	57 (13)	66 (12)	61 (13)	$p = 0.008$
<b>Female, %</b>	25 (81%)	26 (84%)	51 (82%)	
<b>Family situation, %</b>				
	living with a partner	22 (71%)	18 (62%)	40 (67%)
	living alone	9 (29%)	11 (38%)	20 (33%)
<b>Employment, %</b>				
	Full	12 (39)	9 (31%)	21 (35%)
	part-time	2 (6%)	0 (0%)	2 (3%)
	Unemployed	6 (19%)	0 (0%)	6 (10%)
	Retired	11 (35%)	20 (69%)	31 (52%)
<b>ECOG, %</b>				
	0	24 (77%)	26 (84%)	50 (81%)
	1	7 (23%)	2 (6%)	9 (15%)
	2	0 (0%)	3 (10%)	3 (5%)
<b>NANO scale, mean (SD)</b>	0.5 (1.0)	0.4 (0.8)	0.4 (0.9)	
<b>Psychiatric disorder</b>	1 (3%)	2 (6%)	3 (5%)	
<b>Tumor localisation, %</b>				
	Convexity	10 (36%)	11 (37%)	21 (36%)
	Falx	4 (14%)	5 (17%)	9 (15%)
	Anterior fossa	4 (14%)	2 (7%)	6 (10%)
	Middle fossa	2 (7%)	5 (7%)	7 (12%)
	Posterior fossa	5 (18%)	4 (13%)	9 (15%)
	Sella/sinus cavernosus	3 (11%)	2 (7%)	5 (9%)
<b>WHO histological grade</b>				
	Grade I	27 (87%)		
	Grade II	4 (13%)		
<b>Time after diagnosis, months (SD)</b>		39 (47)		
<b>Time after operation, months (SD)</b>	32 (44)			
<b>Tumor size, mm</b>	30 (18)	18 (10)		$p = 0.004$
<b>Tumor growth</b>	2 (6%)	6 (19%)		

NANO—Neurologic Assessment in Neuro-Oncology scale, ECOG—Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.  $p$ -values for statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) between the groups are provided.

## 2.2. Psychological Burden as Measured by the HADS and DT

The mean Hospital Anxiety and Depression Scale anxiety (HADS-A) score was 10.0 (SD 2.0, range 4–14) in the wait-and-watch and 10.0 (SD 1.8, range 6–14,  $p = 0.92$  in the postoperative group.

The HADS depression (HADS-D) score was 11.3 (SD 1.9, range 4–14) and 10.9, respectively (SD 1.5, range 8–13),  $p = 0.23$ . A majority of patients in both groups scored borderline or pathological values (Figure 1). Such values were identified in 94% of patients in the wait-and-watch group and 87% in the postoperative group on the HADS-A score as well as in 94% and 100% of patients based on the HADS-D score, respectively. No statistically significant difference between the groups was found for the HADS-A scale ( $p = 0.60$ ); however, significantly more patients in the wait-and-watch group demonstrated pathological values on the HADS-D score ( $p = 0.005$ ).



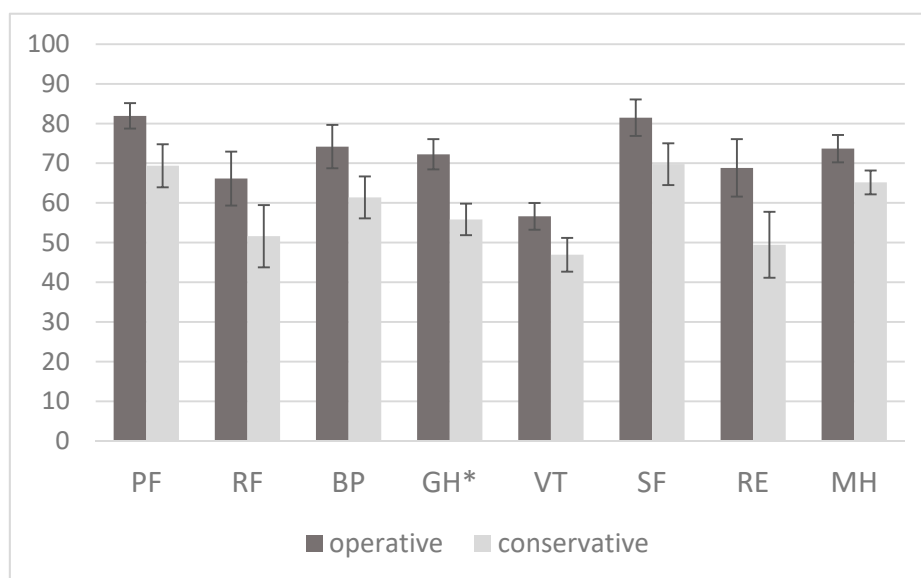
**Figure 1.** Distribution of patients demonstrating borderline and pathological values on the HADS scores among study groups. A score less than 8 is considered normal, 8–10 as borderline, and higher than 10 as pathological.

The Distress Thermometer (DT) showed significant psychological distress in a large proportion of both study groups. The mean DT score in the wait-and-watch and operative groups was comparable (4.9 (SD 2.0) vs. 4.1 (SD 2.9),  $p = 0.31$ ). However, 43% of patients under wait-and-watch and 37% of patients in the postoperative group demonstrated significant distress, i.e., a DT value  $\geq 6$ . Analysis of the DT demonstrated a significantly higher proportion of patients in the wait-and-watch group having problems with appearance (19% vs. 0%,  $p = 0.01$ ), mouth sores (29.0% vs. 6.5%,  $p = 0.02$ ), and pain (67.7% vs. 41.9%,  $p = 0.04$ ) (Figure S1). Fatigue was the most common problem identified in the problem list in both study groups (55% in the postoperative group and 48% in the wait-and-watch group), followed by worry (45% and 52%) and sleep disturbances (45% and 42%, respectively).

### 2.3. HRQoL as Measured by the SF-36

The analysis of the Short Form Health Survey (SF-36) results revealed that there was no statistically significant differences in health perception between study groups in all categories except general health, which was significantly lower in the wait-and-watch group ( $p = 0.005$ ) (Figure 2). The physical health component aggregate score was significantly lower in the wait-and-watch group (43.7 (13.6) vs. 50.5 (9.5),

$p = 0.03$ ); the mental health component aggregate score was similar in both groups (39.9 (15.7) vs. 46.2 (13.3),  $p = 0.10$ ).



**Figure 2.** Comparison of the components of the SF-36 Health Survey among study groups. The asterisk represents a significant difference between the groups ( $p < 0.05$ ); error bars represent the standard error of the mean. PF—physical functioning, RP—role-physical, BP—bodily pain, GH—general health, VT—vitality, SF—social functioning, RE—role-emotional, MH—mental health.

#### 2.4. Fatigue as Measured by the BFI

The mean total Brief Fatigue Inventory (BFI) score was similar in the wait-and-watch and postoperative groups (3.3 (1.5) vs. 3.4 (1.8),  $p = 0.95$ ). The mean values as well as the proportion of patients with clinically significant fatigue ( $\geq 7$ ) were similar among the subscales, except for enjoyment of life, where the wait-and-watch group scored significantly worse values in comparison to the postoperative group (Table 2). The “worst fatigue” was high: 45.2% in the wait-and-watch and 58.1% in the postoperative group. No correlation was found between mean and “worst fatigue” and DT and HADS scores.

**Table 2.** The mean scores of the Brief Fatigue Inventory and the proportion of patients scoring  $\geq 7$  in study groups. The asterisk indicates a statistically significant difference between the groups.

Subscales	Mean (SD)		Proportion with Significant Fatigue ( $\geq 7$ )	
	Postoperative	Wait-and-Watch	Postoperative	Wait-and-Watch
Fatigue right now	3.5 (2.2)	3.8 (2.3)	12.9%	9.7%
Usual fatigue	3.7 (1.9)	4.2 (2.3)	6.5%	19.4%
Worst fatigue	6.2 (2.9)	5.6 (2.5)	58.1%	45.2%
Activity	3.4 (3.4)	3.4 (2.5)	12.9%	12.9%
Mood	2.8 (1.9)	3.4 (2.3)	6.5%	12.9%
Walking	2.2 (1.8)	2.8 (1.9)	6.5%	12.9%
Working	2.6 (2.0)	3.4 (2.3)	3.2%	6.5%
Relation to others	2.2 (2.0)	2.7 (2.3)	6.5%	12.9%
Enjoyment of life	2.2 (2.0) *	3.5 (2.3) *	6.5%	16.1%
<b>Mean score</b>	3.4 (1.8)	3.3 (1.5)	6.5%	3.4%

### 2.5. Factors Associated with Higher Psychological Burden

We evaluated the correlation between the results of different measures of psychological distress: HADS-A and HADS-D scores, DT score, Role-Emotional (RE), and aggregate Mental component of SF-36. Among all pairs, significant correlations between the DT score and the Mental component (Spearman's rho  $-0.68$ ,  $p < 0.001$ ) and between the DT score and RE (Spearman's rho  $-0.57$ ,  $p < 0.001$ ) were found. To identify the factors associated with significant distress, a univariate logistic regression was performed. As there were few patients without symptoms according to the HADS scores, the classification was simplified into two groups: pathologic and borderline/no symptoms.  $DT \geq 6$  was further used to indicate significant distress. The WHO Grade was not included, as there were too few cases with higher grades. There were no statistically significant associations for pathological DT and HADS-A scores. The wait-and-watch strategy was associated with a 4.26-fold higher risk of a pathological score on the HADS-D score ( $p = 0.03$ ), and the higher (worse) NANO score was associated with a lower risk of depression symptoms ( $p = 0.04$ ) (Table 3). The mean NANO score in patients with depressive symptoms was 0.2 (SD 0.5) and in other patients 1.1 (SD 1.4). Both factors (NANO scores and treatment group) remained significantly associated with depression in HADS-D in a multivariate model (Table 4).

**Table 3.** Association of patient- and tumor-associated factors with significant psychological distress. OR—odds ratio, 95% CI—confidence interval,  $DT \geq 6$ —Distress thermometer score of 6 and higher,  $HADS-A \geq 11$ —Anxiety score of 11 and higher in HADS,  $HADS-D \geq 11$ —Depression score of 11 and higher in HADS. Significant fatigue—worse fatigue  $\geq 7$ . The asterisk marks statistically significant values.

Variable	OR (95%CI)		
	$DT \geq 6$	$HADS-A \geq 11$	$HADS-D \geq 11$
Gender	1.24 (0.30–5.18)	1.44 (0.37–5.53)	0.91 (0.21–3.96)
Age $\geq 65$ years	1.49 (0.52–4.28)	1.23 (0.44–3.38)	0.50 (0.15–1.66)
Family status	0.41 (0.12–1.36)	0.82 (0.27–2.42)	0.54 (0.17–1.76)
Employment	0.81 (0.55–1.19)	0.96 (0.66–1.39)	0.48 (0.14–1.71)
Education	-	0.36 (0.03–4.25)	1.40 (0.12–16.58)
ECOG 1 vs.0	1.22 (0.29–5.13)	1.02 (0.24–4.25)	0.35 (0.81–1.54)
NANO Score	0.99 (0.23–1.97)	1.13 (0.64–1.98)	0.34 (0.16–0.70) *
Significant fatigue	2.50 (0.86–7.31)	0.60 (0.22–1.65)	1.53 (0.49–4.81)
Wait-and-watch vs. operative treatment	1.32 (0.47–3.72)	0.88 (0.32–2.40)	4.26 (1.19–15.25) *
Tumor location	0.68 (0.23–1.97)	0.62 (0.22–1.80)	0.96 (0.30–3.14)
Tumor size	0.99 (0.96–1.03)	0.98 (0.97–1.03)	0.99 (0.96–1.03)
Time since diagnosis/operation	1.00 (0.99–1.01)	0.99 (0.99–1.01)	0.99 (0.98–1.01)
Tumor progress	1.14 (0.23–5.63)	0.75 (0.16–3.46)	2.69 (0.31–23.78)

**Table 4.** Multivariate model for the clinically significant depression scores. OR—odds ratio, 95% CI—confidence interval,  $HADS-D \geq 11$ —Depression score of 11 and higher in HADS. The asterisk marks statistically significant values. Treatment strategy: wait-and-watch vs. postoperative.

Variable	OR (95%CI)
	$HADS-D \geq 11$
NANO Score	0.27 (0.11–0.65) *
Wait-and-watch vs. operative treatment	5.83 (1.12–28.85) *

As the majority of patients (50 out of 62) were included in 2019, the Covid-19 pandemic did not influence the mental health of most patients. A direct comparison among the recruited patients in 2020 and earlier did not show any significant differences.

### 3. Discussion

The data on psychological distress in meningioma patients are considerably low in comparison to more aggressive CNS tumors, such as gliomas. Furthermore, less is known about conservatively treated patients, as the existing studies mostly focus on pre- and postoperative patients. Although this study included only apparently asymptomatic patients with excellent outcome after meningioma operation or under a wait-and-watch strategy, we observed high proportions of significant psychological distress. More than 80% of patients in both groups scored borderline or pathological anxiety values. The values for depression were high in more than 90% of patients in both groups. The wait-and-watch strategy was associated with a higher risk of depression symptoms, and more than one-third of patients in both groups experienced significant distress according to the DT data.

#### 3.1. Depression and Anxiety in Meningioma Patients

The few existing studies on depression and anxiety in meningioma patients demonstrate increased levels of distress in comparison to the general population—the proportion of patients with abnormal HADS-A scores reached 70%, and for HADS-D, 30% in operated patients [12–15]. In most cases, symptoms declined after the operation. A study examining patients with meningiomas and schwannomas of cerebellopontine angle under a watch-and-wait strategy reported clinically relevant levels of anxiety and depression in one-third of patients [16]. The proportion of anxiety and depression in our cohort was higher in comparison to other studies [12–16]. This might reflect some regional differences. However, a larger multicenter study is needed to further investigate these observations. The mean values of the HADS score in our study were approximately twice as high as the value of the normal German population [17]. These results are particularly alarming, as a statistically significant difference in the overall survival of meningioma patients stratified according to their preoperative HADS-D score was reported [12].

#### 3.2. Patients' Quality of Life

In our study, the values of the physical health component of SF-36 were comparable to the values reported in meningioma patients before and after surgical treatment [13]. After meningioma surgery, patients generally report lower HRQoL compared to healthy controls [8,18], although some data on patients who underwent surgery for asymptomatic meningiomas demonstrated no significant difference compared to the general population [19,20]. On the other hand, data on patients under wait-and-watch are lacking. In a study investigating healthy controls, wait-and-watch patients, and postoperative patients, a lower level HRQoL (by using SF-36) but intact neurocognitive abilities were reported in patients under wait-and-watch [21]. In concordance with our data, wait-and-watch patients reported worse HRQoL compared to the surgical group [21]. A direct comparison between operated and non-operated meningioma patients is difficult, as both treatment strategies cannot be equally offered to each patient. However, the results indicate that the 'well off' patients with asymptomatic findings might be suffering from significant psychological burden. Even though only a subscale of General Health and Physical Health Component demonstrated statistically significant differences between study groups, the mean scores of all subscales were lower in the watch-and-wait group. This observation contradicts the ECOG and NANO scales that were similar between the groups, indicating a difference between HRQoL and physical and neurological functioning of the patient, as measured by the examiner. Psychological distress is a strong determinant of HRQoL [7]. There was a significant correlation between SF-36 Role-emotional (RE), mental health component scores, and DT but not with the HADS scores in our study. As each of these scores is a validated instrument, the significance of these differences is difficult to extrapolate and, in our view, stresses many facets of the psychological state of meningioma patients.

### 3.3. Fatigue

Up to 50% of meningioma patients under wait-and-watch or before the operation suffer from significant fatigue, making it one of the most common symptoms in this patient group [16,22]. Approximately 50% of patients reported being diagnosed with meningioma six months after the onset of symptoms, the most common being headache, fatigue, and cognitive deficit [23]. Meningioma patients reported significantly higher fatigue levels pre- and postoperatively compared to normative values [24]. This is in accordance with our findings, as approximately 50% of patients in both study groups reported significant fatigue. The most common issues identified by patients in our cohort were pain, fatigue, worries, and sleep disturbances. In oncological patients, the presence of fatigue may be disproportionate to the exercised activity and can significantly lower the quality of life [25]. There is no clear explanation why the prevalence of fatigue was high in the wait-and-watch group. Apparently asymptomatic individuals might undergo a diagnostic imaging for variety of reasons, e.g., by participating in research, physician referral, as part of occupational screening or company [26]. These might include a portion of individuals suffering from unspecific symptoms, which include fatigue, anxiety, and depression, who receive cranial imaging. For example, emotional stability is associated with lower depression and anxiety symptom severity in brain tumor patients [27]. On the other hand, the high prevalence of fatigue in postoperative patients with otherwise excellent outcome may become more noticeable once other symptoms subside or reflect the prevalence of per se depressive or anxious individuals getting brain imaging.

### 3.4. Watch-and-Wait vs. Operative Strategy

The patients in the watch-and-wait group were significantly older than those in the postoperative group (66 vs. 57 years). There was no statistically significant difference in NANO score and ECOG performance status, and age was not a relevant factor for psychological distress. Similar findings were reported previously in glioma patients, where emotional functioning and DT scores were comparable between younger and elderly patients [28].

The psychosocial burden of otherwise successful meningioma surgery can be long lasting. The patients may suffer cognitive, emotional, and social function, fatigue, and sleep impairment for more than 10 years after the operation [22]. Moreover, potentially serious incidental findings require potentially distressful-provoking follow-up [26], which can also apply to postoperative patients getting follow-up imaging. The same assumption might explain the higher HADS and DT scores in this study. Although the fatigue in meningioma patients has been previously associated with anxiety and depression [24], we did not find such a correlation in our patient sample.

There was no correlation between HADS and DT scores and time since surgery or tumor diagnosis in our study, indicating that the patients may not 'come to terms' with a disease even after a significant amount of time. Moreover, the wait-and-watch strategy was associated with depressive symptoms in univariate and multivariate analysis as well as with a lower perception of general health, in SF-36. This was not reflected in observer-based scores (ECOG and NANO)—on the contrary, a worse NANO score was associated with a lower risk of depressive symptoms. This finding might have little clinical value as the difference was less than 1.0 on a scale ranging from 0 to 23 in patients that did not demonstrate meningioma-associated focal neurological deficits. On the other hand, it is well known that clinician-reported outcomes do not always overlap with patient-reported outcomes. Clinicians often report symptoms; however, the symptom might be not relevant for the patients' HRQoL or psychological well-being [9].

In patients after meningioma operation, the socioeconomic burden might be explained by the employment situation and ability to work [29]. However, in our study, there was no association with employment or relationship status in both study groups. The data on psychological distress patients with WHO II meningiomas cannot be interpreted due to a small number of cases. There was no significant difference in patients with confirmed tumor progress, although these data have to be interpreted cautiously as the number of cases was small. Therefore, it remains unclear how those patients who suffer from relevant distress can be identified. According to a multinational survey of

meningioma patients, approximately one-third of the respondents felt that the information received from the health care provider at the time of diagnosis was inadequate and the same proportion of patients received the majority of the information from the internet [23]. This clearly demonstrates that the means of providing information to the patients must be improved. A meningioma-specific questionnaire is urgently needed to address this issue. Nevertheless, routine screenings and psychooncological support might be helpful to reduce distress in patients with even relatively harmless intracranial findings.

### 3.5. Limitations of the Study

There are several limitations to this study. As it was performed in a single tertiary neurosurgical center, a significant selection bias must be taken into account. The patients' cohorts are not large, which impairs generalizability of the data. Neurocognitive testing was not performed; therefore, the association with HRQoL could not be evaluated. The patients were not asked about current steroid treatment, which might influence mood fluctuations. Furthermore, patients with postoperative morbidity were excluded from the study due to methodological reasons. This may represent a selection bias. Moreover, there was no meningioma-specific questionnaire addressing issues relevant to these patients. Therefore, some of the relevant problems may remain unidentified.

## 4. Materials and Methods

### 4.1. Study Design and Patients

We performed a monocenter cross-sectional study in the department of neurosurgery in a university hospital. The patients were recruited during their outpatient visits. Two patient groups participated in the study: those under a wait-and-watch strategy and patients with a good postoperative outcome after meningioma resection. The inclusion criteria were (1) age  $\geq 18$  years, (2) ability to provide informed consent, (3) agreement to participate, and (4a) radiological diagnosis of intracranial meningioma for wait-and-watch strategy-patients or (4b) histologically confirmed completely resected meningioma for operated patients. In order to enable comparability of the patients with asymptomatic meningiomas and operated patients in terms of HRQoL, only patients with an excellent postoperative outcome, i.e., without postoperative meningioma-associated neurological deficit or symptoms (except mild headache (1–2/10 on a numerical analog scale for pain), postoperative scalp hypesthesia or forehead muscle weakness) were included. Exclusion criteria were diagnosis of another tumor, indication for the operation due to a large tumor mass, midline shift, hydrocephalus or neurologic deficits.

The ethics committee of Rhineland-Palatinate, Germany reviewed and approved this study (2018-13828). All procedures performed were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

### 4.2. Investigations

After signing a consent form, a patient assessment of neurological function using the Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale [30] and general performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status was performed, and demographic and tumor-specific data were acquired. The demographic data included gender, age, level of education (higher than secondary vs. other), employment, family status (living with a partner), and comorbidities. The patients were explicitly asked about psychiatric comorbidities and active or finished treatment. Tumor localization, size, growth, and histological grade (for the operated patients) were taken into account. The tumor localization was classified into convexity, falx, anterior, middle, posterior fossa, and sella/sinus cavernosus. The time since the last significant event, i.e., tumor diagnosis for the patients under wait-and-watch and time since operation for the operated patients, was also recorded.

### 4.3. Applied Questionnaires

German adaptations of SF-36, DT, HADS, and BFI were used for the evaluation of HRQoL and psychological distress.

The SF-36 [31,32] is a validated multidimensional questionnaire measuring HRQoL it consists of eight scales describing vitality, physical functioning, bodily pain, general health perceptions, physical role functioning, emotional role functioning, social role functioning, and mental health. Physical and component aggregate scores can be calculated using the aforementioned scales.

The HADS is a questionnaire measuring depressive and anxiety symptoms, based on 14 questions [33,34]. The questions interchangeably assess anxiety and depression and provide two scores: Anxiety score (HADS-A) and Depression score (HADS-D). A score less than 8 is considered normal, 8–10 as borderline, >10 as pathological.

The DT is an ultrashort screening questionnaire assessing the psychological burden (=“distress”) on a numerical analog scale, 0–10. It is accompanied by a 40-item encompassing problem list with emotional, practical, physical, and spiritual concerns and is validated for brain tumor patients [35]. According to Goebel et al [35], a score of  $\geq 6$  on the DT scale is considered a significant burden.

BFI [36,37] is a questionnaire assessing fatigue based on 10 questions and a mean score. The ‘worst fatigue’ of  $\geq 7$  corresponds to clinically significant fatigue. Fatigue severity on the BFI scale of 0–6 is considered “non-severe” and  $\geq 7$ , “severe”.

### 4.4. Statistics

The primary outcome was the difference between groups regarding the psychological burden as measured by the HADS score. The sample size was estimated as 31 patients/group, considering no difference in the HADS values between the groups as a null hypothesis, for a clinically relevant difference of  $\pm 3$ ; if the standard deviation is not higher than 4, the maximum possibility of type I error = 5% and that of type II error = 20%. Categorical data were described by absolute and relative frequencies, and continuous data were described by the mean and standard deviation.

Secondary outcomes were the level of psychological distress as measured by the DT, SF-36, and BFI scores and their association with demographic and tumor-associated factors. The difference in the absolute values of the scores between the groups was assessed, after assessing the distribution of the tested variables by Student’s t-test or the Mann–Whitney test. The difference in the distribution in categorical variables was assessed by a Chi-squared test. The correlation between the scores measuring psychological distress (DT, HADS-A, HADS-D, and the mental component of SF-36) was intended to evaluate interchangeability and was assessed using Spearman’s rho. Univariate and multivariate logistic regressions were used to evaluate the association of clinical characteristics with significant psychological burden. For regression analysis, tumor localization was further classified as falx/convexity vs. scull base, and patient age was classified as  $\geq 65$  years vs. younger. Gender, family, and employment status, the ECOG performance score and NANO score, tumor size, location, time since last significant event (tumor diagnosis or operation), WHO Grade, and tumor progress were also included in the univariate analysis. No correction for multiple testing was performed. A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant.

## 5. Conclusions

This study demonstrates a high prevalence of psychological distress in meningioma patients independent of management strategy. Further evaluation is necessary to identify the patients in need of psychooncological support.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <http://www.mdpi.com/2072-6694/12/12/3503/s1>, Figure S1: Proportion of positive answers to the Distress Thermometer Problem List in postoperative and wait-and-watch groups. Asterisk marks significant difference between the groups ( $p < 0.05$ ).

**Author Contributions:** Conceptualization D.K., N.K., M.R.; Methodology M.R., D.K.; Formal Analysis, D.K., L.v.C., S.A.A.; Investigation, D.K., L.v.C., S.A.A.; Writing—Original Draft Preparation, D.K.; Writing—Review & Editing, N.K., M.R., F.R.; Supervision, M.R., F.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was not supported by any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank Birger Beck and Helena Helmus for their support in project coordination. This work is part of the doctoral thesis of Salman Abu Ajaj und Leonie von Cube. A part of this work was presented as an oral presentation at the virtual meeting of German Society of Neurosurgery (DGNC) on 23 June 2020.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Ostrom, Q.T.; Cioffi, G.; Gittleman, H.; Patil, N.; Waite, K.; Kruchko, C.; Barnholtz-Sloan, J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology* **2019**, *21*, 1–100. [[CrossRef](#)]
2. Wiemels, J.; Wrensch, M.; Claus, E.B. Epidemiology and etiology of meningioma. *J. Neurooncol.* **2010**, *99*, 307–314. [[CrossRef](#)]
3. Vernooij, M.W.; Ikram, M.A.; Tanghe, H.L.; Vincent, A.J.P.E.; Hofman, A.; Krestin, G.P.; Niessen, W.J.; Breteler, M.M.B.; Van Der Lugt, A. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 1821–1828. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Butts, A.M.; Weigand, S.; Brown, P.D.; Petersen, R.C.; Jack, C.R.; Machulda, M.M.; Cerhan, J.H. Neurocognition in individuals with incidentally-identified meningioma. *J. Neurooncol.* **2017**, *134*, 125–132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Nakamura, M.; Roser, F.; Michel, J.; Med, C.; Jacobs, C.; Samii, M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* **2003**, *53*, 62–71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Hickmann, A.K.; Nadji-Ohl, M.; Haug, M.; Hopf, N.J.; Ganslandt, O.; Giese, A.; Renovanz, M. Suicidal ideation, depression, and health-related quality of life in patients with benign and malignant brain tumors: A prospective observational study in 83 patients. *Acta Neurochir.* **2016**, *158*, 1669–1682. [[CrossRef](#)]
7. Bunevicius, A.; Tamasauskas, S.; Deltuva, V.; Tamasauskas, A.; Radziunas, A.; Bunevicius, R. Predictors of health-related quality of life in neurosurgical brain tumor patients: Focus on patient-centered perspective. *Acta Neurochir.* **2014**, *156*, 367–374. [[CrossRef](#)]
8. Zamanipoor Najafabadi, A.H.; Peeters, M.C.M.; Dirven, L.; Lobatto, D.J.; Groen, J.L.; Broekman, M.L.D.; Peerdeman, S.M.; Peul, W.C.; Taphoorn, M.J.B.; Van Furth, W.R. Impaired health-related quality of life in meningioma patients—A systematic review. *Neuro-Oncology* **2017**, *19*, 897–907. [[CrossRef](#)]
9. Zamanipoor Najafabadi, A.H.; Peeters, M.C.M.; Lobatto, D.J.; Broekman, M.L.D.; Smith, T.R.; Biermasz, N.R.; Peerdeman, S.M.; Peul, W.C.; Taphoorn, M.J.B.; van Furth, W.R.; et al. Health-related quality of life of cranial WHO grade I meningioma patients: Are current questionnaires relevant? *Acta Neurochir.* **2017**, *159*, 2149–2159. [[CrossRef](#)]
10. van Nieuwenhuizen, D.; Slot, K.M.; Klein, M.; Verbaan, D.; Aliaga, E.S.; Heimans, J.J.; Vandertop, W.P.; Peerdeman, S.M.; Reijneveld, J.C. The association between preoperative edema and postoperative cognitive functioning and health-related quality of life in WHO grade I meningioma patients. *Acta Neurochir.* **2019**, *161*, 579–588. [[CrossRef](#)]
11. Goldbrunner, R.; Minniti, G.; Preusser, M.; Jenkinson, M.D.; Sallabanda, K.; Houdart, E.; von Deimling, A.; Stavrinou, P.; Lefranc, F.; Lund-Johansen, M.; et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol.* **2016**, *17*, e383–e391. [[CrossRef](#)]
12. Bunevicius, A.; Deltuva, V.P.; Tamasauskas, A. Association of pre-operative depressive and anxiety symptoms with five-year survival of glioma and meningioma patients: A prospective cohort study. *Oncotarget* **2017**, *8*, 57543–57551. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Wagner, A.; Shiban, Y.; Lange, N.; Joerger, A.K.; Hoffmann, U.; Meyer, B.; Shiban, E. 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*, 1840–1847. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Goebel, S.; Mehdorn, H.M. Development of anxiety and depression in patients with benign intracranial meningiomas: A prospective long-term study. *Support. Care Cancer* **2013**, *21*, 1365–1372. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

15. Van Der Vossen, S.; Schepers, V.P.M.; Van Der Sprenkel, J.W.B.; Visser-Meily, J.M.A.; Post, M.W.M. Cognitive and emotional problems in patients after cerebral meningioma surgery. *J. Rehabil. Med.* **2014**, *46*, 430–437. [[CrossRef](#)]
16. Goebel, S.; Mehdorn, H.M. A missing piece? Neuropsychiatric functioning in untreated patients with tumors within the cerebellopontine angle. *J. Neurooncol.* **2018**, *140*, 145–153. [[CrossRef](#)]
17. Hinz, A.; Mitchell, A.J.; Dégi, C.L.; Mehnert-Theuerkauf, A. Normative values for the distress thermometer (DT) and the emotion thermometers (ET), derived from a German general population sample. *Qual. Life Res.* **2014**, *28*, 277–282. [[CrossRef](#)]
18. Benz, L.S.; Wrensch, M.R.; Schildkraut, J.M.; Bondy, M.L.; Warren, J.L.; Wiemels, J.L.; Claus, E.B. Quality of life after surgery for intracranial meningioma. *Cancer* **2018**, *124*, 161–166. [[CrossRef](#)]
19. Yamashiro, S.; Nishi, T.; Koga, K.; Kaji, M.; Goto, T.; Muta, D.; Fujioka, S.; Kuratsu, J. Self-assessed quality of life in patients who underwent surgery for asymptomatic meningiomas. *No Shinkei Geka* **2007**, *35*, 1149–1155.
20. van Nieuwenhuizen, D.; Klein, M.; Stalpers, L.J.A.; Leenstra, S.; Heimans, J.J.; Reijneveld, J.C. Differential effect of surgery and radiotherapy on neurocognitive functioning and health-related quality of life in WHO grade I meningioma patients. *J. Neurooncol.* **2007**, *84*, 271–278. [[CrossRef](#)]
21. Van Nieuwenhuizen, D.; Ambachtsheer, N.; Heimans, J.J.; Reijneveld, J.C.; Peerdeman, S.M.; Klein, M. Neurocognitive functioning and health-related quality of life in patients with radiologically suspected meningiomas. *J. Neurooncol.* **2013**, *113*, 433–440. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Nassiri, F.; Price, B.; Shehab, A.; Au, K.; Cusimano, M.D.; Jenkinson, M.D.; Jungk, C.; Mansouri, A.; Santarius, T.; Suppiah, S.; et al. Life after surgical resection of a meningioma: A prospective cross-sectional study evaluating health-related quality of life. *Neuro-Oncology* **2019**, *21* (Suppl. S1), i32–i43. [[CrossRef](#)]
23. Nassiri, F.; Suppiah, S.; Wang, J.Z.; Badhiwala, J.H.; Juraschka, K.; Meng, Y.; Nejad, R.; Au, K.; Willmarth, N.E.; Cusimano, M.; et al. How to live with a meningioma: Experiences, symptoms, and challenges reported by patients. *Neuro-Oncol. Adv.* **2020**, *2*, vdaa086. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Van Der Linden, S.D.; Gehring, K.; Gehring, K.; Rutten, G.J.M.; Kop, W.J.; Sitskoorn, M.M. Prevalence and correlates of fatigue in patients with meningioma before and after surgery. *Neuro-Oncol. Pract.* **2020**, *7*, 77–85. [[CrossRef](#)]
25. Portenoy, R.K.; Itri, L.M. Cancer-Related Fatigue: Guidelines for Evaluation and Management. *Oncologist* **1999**, *4*, 1–10. [[CrossRef](#)]
26. Gibson, L.M.; Paul, L.; Chappell, F.M.; Macleod, M.; Whiteley, W.N.; Salman, R.A.S.; Wardlaw, J.M.; Sudlow, C.L.M. Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2018**, *363*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Bunevicius, A. Personality traits, patient-centered health status and prognosis of brain tumor patients. *J. Neurooncol.* **2018**, *137*, 593–600. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Renovanz, M.; Hickmann, A.K.; Nadji-Ohl, M.; Keric, N.; Weimann, E.; Wirtz, C.R.; Singer, S.; Ringel, F.; Coburger, J. Health-related quality of life and distress in elderly vs. younger patients with high-grade glioma—results of a multicenter study. *Support. Care Cancer* **2020**, *28*, 5165–5175. [[CrossRef](#)]
29. Wirsching, H.-G.; Morel, C.; Roth, P.; Weller, M. Socioeconomic burden and quality of life in meningioma patients. *Qual. Life Res.* **2020**, *29*, 1801–1808. [[CrossRef](#)]
30. Nayak, L.; DeAngelis, L.M.; Brandes, A.A.; Peereboom, D.M.; Galanis, E.; Lin, N.U.; Soffietti, R.; Macdonald, D.R.; Chamberlain, M.; Perry, J.; et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: A tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology. *Neuro-Oncology* **2017**, *19*, 625–635. [[CrossRef](#)]
31. Ware, J.E.; Sherbourne, C.D. The MOS 36-item short-form health survey (Sf-36): I. conceptual framework and item selection. *Med. Care* **1992**, *30*, 473–483. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Bullinger, M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: Preliminary results from the IQOLA project. *Soc. Sci. Med.* **1995**, *41*, 1359–1366. [[CrossRef](#)]
33. Zigmond, A.S.; Snaith, R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* **1983**, *67*, 361–370. [[CrossRef](#)]
34. Herrmann, C.; Buss, U.; Snaith, R.P. *HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale—Deutsche Version*; Huber: Bern, Switzerland, 1995.
35. Goebel, S.; Mehdorn, H.M. Measurement of psychological distress in patients with intracranial tumours: The NCCN distress thermometer. *J. Neurooncol.* **2011**, *104*, 357–364. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

36. Radbruch, L.; Sabatowski, R.; Elsner, F.; Everts, J.; Mendoza, T.; Cleeland, C. Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *J. Pain Symptom Manag.* **2003**, *25*, 449–458. [[CrossRef](#)]
37. Mendoza, T.R.; Wang, X.S.; Cleeland, C.S.; Morrissey, M.; Johnson, B.A.; Wendt, J.K.; Huber, S.L. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the brief fatigue inventory. *Cancer* **1999**, *85*, 1186–1196. [[CrossRef](#)]

**Publisher’s Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



# Distress and quality of life do not change over time in patients with operated and conservatively managed intracranial meningioma

Darius Kalasauskas<sup>1</sup> · Naureen Keric<sup>1</sup> · Salman Abu Ajaj<sup>1</sup> · Leoni von Cube<sup>1</sup> · Florian Ringel<sup>1</sup> · Mirjam Renovanz<sup>1,2,3</sup>

Received: 26 July 2021 / Accepted: 12 September 2021  
© The Author(s) 2021

## Abstract

**Purpose** The patients' burden with asymptomatic meningiomas and patients with good clinical outcome after meningioma resection often remains neglected. In this study, we aimed to investigate the longitudinal changes of psychological distress and quality of life in these patient groups.

**Methods** Patients with conservatively managed (CM) or operated (OM) meningiomas and excellent neurological status, who were screened for psychological distress during the follow-up visit (t1), were included. We performed a follow-up mail/telephone-based survey 3–6 months (t2) after t1. Distress was measured using Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Distress Thermometer (DT), 36-item Short Form (SF-36), and Brief Fatigue Inventory (BFI).

**Results** Sixty-two patients participated in t1 and 47 in t2. The number of patients reporting increased or borderline values remained high 3 months after initial presentation, with  $n=25$  (53%) of patients reporting increased anxiety symptom severity and  $n=29$  (62%) reporting increased depressive symptom severity values. The proportion of distressed patients according to a DT score remained similar after 3 months. Forty-four percent of patients reported significant distress in OM and 33% in CM group. The most common problems among distressed patients were fatigue (t2 75%) and worries (t2 50%), followed by pain, sleep disturbances, sadness, and nervousness. Tumor progress was associated with increased depression scores ( $OR$  6.3 (1.1–36.7)).

**Conclusion** The level of psychological distress in asymptomatic meningiomas and postoperative meningiomas with excellent outcome is high. Further investigations are needed to identify and counsel the patients at risk.

**Keywords** Anxiety · Depression · Distress · Meningioma · Quality of life

## Background

Meningiomas are common slow-growing benign lesions that originate from arachnoidal cap cells [17]. Asymptomatic meningiomas can be found in up to 2% of cranial MRIs [29].

As these lesions are usually small and do not compress surrounding structures, a common strategy recommended to the patient is wait and see. With increasing availability of cranial imaging across the globe, the number of patients diagnosed with meningioma as accidental finding is rising as well.

Despite favorable prognosis for such tumors, the patient is confronted with a diagnosis of a brain tumor. This might have severe implications on the psychological burden and the quality of life, regardless of the tumor etiology [13].

Conservatively managed (CM) patients are still required to undertake follow-up imaging, which might be stressful, there may be concerns, that the tumor will start to expand and an active treatment might be needed [13]. On the other hand, operatively managed (OM) patients can be exposed to the same kind of stressors as conservatively managed patients: they fear the tumor growth or relapse, follow-ups, or missing information about tumor behavior. The needs for psychooncological support in meningioma patients can

This article is part of the Topical Collection on *Tumor - Meningioma*

✉ Darius Kalasauskas  
Darius.Kalasauskas@unimedizin-mainz.de

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, University Medical Centre, Johannes Gutenberg University of Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany

<sup>2</sup> Department of Neurosurgery, University Hospital Tübingen, Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen, Germany

<sup>3</sup> Department of Neurology & Interdisciplinary Neuro-Oncology, University Hospital Tuebingen, Hertie Institute for Clinical Brain Research, Tübingen, Germany

easily be overseen, as, in contrast to gliomas, these tumors are growing more slowly, standardized questionnaires and distress screening are lacking, and physicians often fail to consider the fact that these patients might also be burdened. In our previous cross-sectional study, we found that the psychological burden in CM and OM meningioma patients is very high [12]. Even less is known, how these patients cope at home over time, as they are followed-up comparatively rarely [9]. Therefore, longitudinal assessments are required in order to observe changes over time and to assess symptoms meaningful to patients. They are also important for physicians to tailor the assessment for meningiomas patients under conservative management.

In this study, we therefore aimed to investigate the longitudinal changes of psychological distress and quality of life of conservatively managed and operated meningioma patients with excellent outcome to bridge this gap.

## Materials and methods

### Study design and patients

We conducted a single-center prospective study on patients, followed-up in a neurosurgical department at a university medical center in southwestern Germany. The patients were recruited into two groups. CM group included patients with a radiological diagnosis of intracranial meningioma and a recommendation of follow-up imaging. The patients who declined a recommended operation due to a large tumor mass, midline shift, hydrocephalus, or neurologic deficits were excluded from the study. The OM group included postoperative patients with histologically confirmed and completely resected meningioma, presenting for follow-up with an excellent outcome. The patients with postoperative neurological deficits or symptoms (except mild headache (1–2/10 on numerical analogue scale for pain), scalp hypesthesia, or forehead muscle weakness) were excluded from the study, in order to avoid bias in the assessment due to postoperative neurological deficits. No patients underwent radiation therapy or surgery before and during the study period. Other inclusion criteria were: age  $\geq 18$  years, agreement to participate, and no history of other tumor.

The patients who participated in the initial study [12] were asked to fill the questionnaires using post or telephone 3–6 months (t2) after the initial out-patient visit (t1). The telephone interview was always performed by the same interviewers (S.A.A. and L.C.) according to a protocol which was previously determined by the authors.

### Assessment

Patients' performance was assessed at t1 using Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, and neurological status was evaluated using Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale [22]. Demographic and tumor-related factors (gender, age, level of education (higher than secondary vs. other), employment, family status (living with partner), comorbidities including psychiatric treatment, tumor localization, size, growth (as described in radiological report), grade) were recorded. The tumor localization was classified into convexity, falx, anterior, middle, posterior fossa, and sella/sinus cavernosus. The time since the last significant event, i.e., tumor diagnosis for CM group, and time since operation for OM group was also recorded.

Patients' self-assessment of health-related quality of life (HRQoL) and psychological distress was completed using SF-36, DT, HADS, and BFI questionnaires in German language at both measurements (t1 and t2).

The SF-36 [2, 32] is a validated multidimensional questionnaire measuring HRQoL. It was previously validated for the use in patients with brain tumors, including meningiomas [3]. SF-36 consists of 8 scales describing vitality (VT), physical functioning (PF), bodily pain (BP), general health perceptions (GH), physical role functioning (RP), emotional role functioning (RE), social role functioning (SF), and mental health (MH) as well as physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS) measures [33], measured on a scale from 0 to 100. T scores, used for normalizing the scores based on normative values (mean = 50,  $SD = 10$ ), were calculated [18]. The scales are favorably scored, meaning that higher scores indicate better health.

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) is a questionnaire measuring depressive and anxiety symptom severity, based on 14 questions [10, 35] and validated for the use in patients with brain tumors, including meningiomas [4]. The questionnaire provides 2 scores: anxiety score (HADS-A) and depression score (HADS-D) on a scale ranging from 0 to 21. For the purpose of this study, score of less than 8 was considered to be normal, 8–10 as borderline,  $> 10$  as increased.

The Distress Thermometer (DT) is a screening questionnaire assessing psychological burden ("distress") on a numerical analogue scale, 0–10. It is accompanied by a 34-item problem list with emotional, practical, physical, and spiritual concerns and is validated for brain tumor patients [7]. The score of  $\geq 6$  on DT scale was considered as significant psychological burden.

The Brief Fatigue Inventory (BFI) [20, 23] is a questionnaire assessing fatigue by 10 questions and a mean

score. Eleven-step numerical rating scales are used to evaluate the severity, with higher scores indicating worse symptoms. The “worst fatigue” of  $\geq 7$  corresponds to clinically significant fatigue [20]. Fatigue severity on BFI scale of 0–6 was considered as “non-severe” and  $\geq 7$  as “severe.”

## Statistics

The sample size was estimated as 31 patients/group for the primary study, considering no difference in the HADS values between the groups as a null hypothesis, for a clinically relevant difference of  $\pm 3$ ; if the standard deviation is not higher than 4, the maximum possibility of type I error = 5% and that of type II error = 20%.

Categorical data were described by absolute and relative frequencies, and continuous data were described by the mean and standard deviation. Missing values of HADS, DT, and BFI questionnaires at 3 months follow-up ( $n = 61$ , 2.2%) were replaced using multiple imputation approach. The replacement of missing values at 0 months was not necessary as only  $n = 6$  values (0.2%, all DT problem list) were missing.

The difference in the absolute values of the scores between the groups was assessed, after assessing the distribution of the tested variables by, as appropriate, paired or unpaired  $t$  test or Mann–Whitney  $U$  test or Wilcoxon signed ranks test. The difference in the distribution in categorical variables was assessed by a Chi-squared test and Fisher exact test for  $2 \times 2$  tables. The correlation between the scores was assessed using Spearman’s rho. Logistic regression was used to evaluate the association of clinical characteristics with significant psychological burden. For regression analysis, tumor localization was further classified as falx/convexity vs. scull base, and patient age was classified as  $\geq 65$  years vs. younger. No correction for multiple testing was performed. Considering the multiple testings, all analyses were regarded as explorative, and  $p$  values were provided for descriptive reasons only. A  $p$  value less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

### Patient sample

Forty-seven patients responded to the survey at t2 (3–6 months) after initial interview. Sixty-two patients took part in the initial interview, divided equally between CM and OM groups (response rate at t2 76%).

At t2, there were 24 patients in CM and 23 in OM groups, 81% ( $n = 38$ ) females, mean age was 61 (standard

**Table 1** Main patient characteristics at the 1st and 2nd time point

	t1, 0 months	t2, 3 months
N	62	47 (76%)
Age (SD)	61 (13)	61 (13)
Female, %	51 (82%)	38 (81%)
Family situation, %		
Living with a partner	40 (67%)	28 (60%)
Living alone	20 (33%)	18 (38%)
Employment, %		
Full	21 (35%)	17 (36%)
Part-time	2 (3%)	2 (4%)
Unemployed	6 (10%)	5 (11%)
Retired	31 (52%)	21 (45%)
ECOG, %		
0	50 (81%)	38 (81%)
1	9 (15%)	8 (17%)
2	3 (5%)	1 (2%)
NANO scale, mean (SD)	0.4 (0.9)	0.5 (1.0)
Psychiatric disorder	3 (5%)	2 (4%)
Tumor localization, %		
Convexity	21 (36%)	14 (30%)
Falx	9 (15%)	7 (15%)
Anterior fossa	6 (10%)	5 (11%)
Middle fossa	7 (12%)	7 (15%)
Posterior fossa	9 (15%)	7 (15%)
Sella/sinus cavernosus	5 (9%)	5 (11%)
WHO histological grade		(evaluated only for operated patients)
Grade I	27 (44%)	20 (43%)
Grade II	4 (6%)	3 (6%)
Time after diagnosis, months (SD)	$n = 31$ 39 (47)	$n = 24$ 45 (52)
Time after operation, months (SD)	$n = 31$ 32 (44)	$n = 23$ ; 32 (47)
Tumor size, mm	24(16)	24 (17)
Tumor growth*	8 (13%)	8 (17%)

\*based on radiological report, in comparison to the previous imaging study

deviation,  $SD$  13) years, range 37–87 years. Main patient characteristics were comparable between both time points (Table 1). The patients’ functional condition was very good, with all-except-one patient (98%) classified as ECOG 0 and 1 and mean of NANO scale 0.5 ( $SD$  1.0). The most common localization of tumors was convexity ( $n = 14$ , 30%), followed by falx ( $n = 7$ , 15%). Five percent ( $n = 3$ ) patients reported having a psychiatric disorder. Tumor growth or relapse was diagnosed in 8 (17%) cases. Only 4 (6%) patients in postoperative group had WHO grade II tumor, which made further statistical analysis concerning the influence of histological grade not possible.

## Psychological burden

Three months after the initial presentation, the number of patients reporting increased or borderline values remained high. In total,  $n = 25$  (53%) patients reported increased anxiety symptom severity, and  $n = 29$  (62%) reported increased depressive symptom severity (Fig. 1). Mean HADS-A score was 10.0 (SD 1.9) at t1 vs. 10.5 (SD 1.7) at t2, and HADS-D was 11.1 (SD 1.7) vs. 11.0 (SD 1.9), respectively. There were significantly more patients reporting increased HADS-D values in CM group at initial presentation (87% vs. 61%,  $p = 0.04$ , Table 2). This trend was not observed at 3 months, as the number of patients with depressive symptoms decreased significantly in CM group ( $p = 0.02$ ). This decrease was associated with an increase in patients with borderline HADS-D values. The number of patients reporting normal values remained under 10% in all categories (Fig. 1). The proportion of patients with increased HADS-A score was similar at t1 in both groups and increased at t2 in CM group (68% vs. 39%,  $p = 0.07$ , Table 2).

The proportion of distressed patients according to a DT score remained similar after 3 months. Forty-four percent of patients reported significant distress in OM and 33% in CM group; the difference was not statistically significant (Table 2). The mean score did not change significantly in comparison to initial evaluation (4.5 (SD 2.5) vs. 4.8 (SD 2.5),  $p = 0.2$ ). The most common problems noted on DT problem list were pain (t1 55%, t2 49%), fatigue (t1 52%, t2 49%), and worries (t1 48%, t2 39%). In patients with  $DT \geq 6$ , the most common problems were fatigue (t1 79%, t2 75%) and worries (t1 63%, t2 50%), followed by pain, sleep disturbances, sadness, and nervousness (all 58.3% at t1 and  $> 65\%$  at t2).

There were no significant changes in mental component scores (MCS) or SF-36 subscores comprising MCS in both study groups. Physical component score (PCS) was

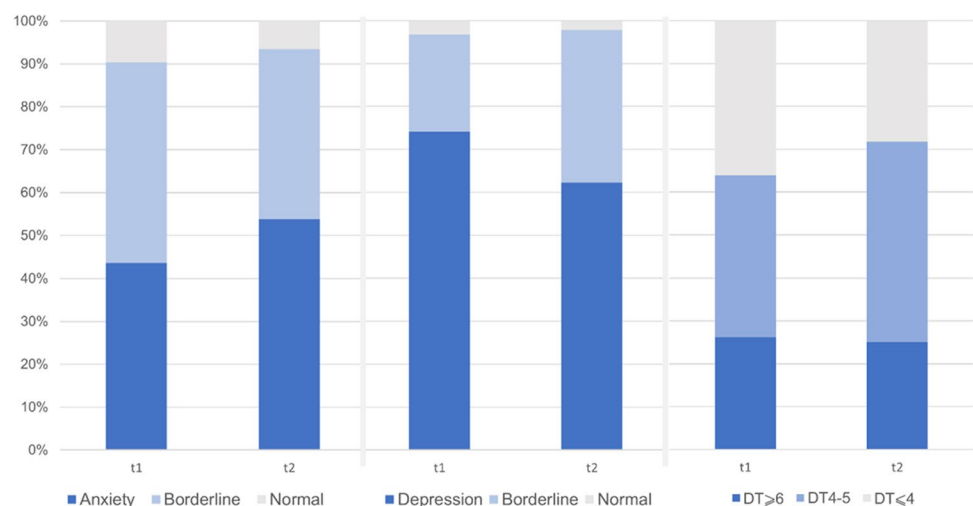
**Table 2** Distribution of increased values in operated and conservatively treated patients across HADS anxiety (2A), HADS depression (2B), and distress thermometer (2C) scales

		Operative	Conservative	<i>p</i> value, conservative vs. operative
HADS-A	t1	45.2%	41.9%	1.0
	t2	39.1%	68.4%	0.07
	<i>p</i> value, t1 vs. T2	0.78	0.06	
HADS-D	t1	61.3%	87.1%	0.04
	t2	65.2%	59.3%	1.0
	<i>p</i> value, t1 vs. T2	0.78	0.02	
DT	t1	36.7%	43.3%	0.79
	t2	44.3%	33.3%	0.55
	<i>p</i> value, t1 vs. T2	0.77	0.58	

significantly lower at 3 months in CM patients (44.7 vs. 40.8,  $p = 0.03$ ), which reflected significant differences in subscales of role limitation due to physical problems (40.8 vs. 37.4,  $p = 0.04$ ) and bodily pain (47.8 vs. 43.1,  $p = 0.01$ ) in CM patients. PCS and MCS scores were comparable to the values reported in the general population; however, PCS was significantly lower in CM group (47.8 vs. 40.8,  $p = 0.02$ ). Mean GH was significantly lower at t2 in OM patient group (75.8 vs. 65.6,  $p < 0.001$ ). Worst fatigue according to BFI was similar in both patient groups at t1 and t2 (5.6 (SD 2.7) vs. 5.6 (SD 2.9),  $p = 1.0$ ). We found a significant correlation between MCS and DT score at 3 months (Spearman's  $\rho = -0.48$ ,  $p = 0.001$ ); however, there was no correlation between MCS and HADS-A or HADS-D.

Eight (13%) patients at t1 and 5 (8%) patients at t2 were identified who scored increased HADS-D, HADS-A,

**Fig. 1** Distribution of normal, borderline, and pathological values across HADS anxiety scale (1A) and HADS depression (1B) scale as well as high, moderate, and low values on DT scale



and DT scores simultaneously. However, no risk factors could be identified, most probably due to a low number of patients. Furthermore, we identified the individuals with a significant change in DT, HADS-A, and HADS-D scores ( $\geq 2$  points change on each scale). Twenty-seven percent ( $n = 12$ ) patients scored better and 16% ( $n = 7$ ) worse on HADS-A, 24% ( $n = 11$ ) vs. 22% ( $n = 10$ ) on HADS-D, and 34% ( $n = 16$ ) vs. 20% ( $n = 9$ ) on DT scores. There was no statistically significant correlation between changes in DT, HADS-A, and HADS-D scores in the study population. We then classified CM patients into those who were diagnosed with meningioma within 12 months ( $n = 9$ ) vs. longer ( $n = 22$ ). OM patients were accordingly classified into operated within 12 months ( $n = 13$ ) vs. longer ( $n = 17$ ). There were no significant differences in mean HADS-A, HADS-D, and DT scores between those patient groups.

We performed a univariate logistic regression analysis to find the risk factors associated with increased anxiety (HADS-A), depressive (HADS-D) symptom severity, and distress (DT) scores at 3-month evaluation (Table 3). Tumor size was inversely associated with increased anxiety scores (*OR* 0.9 (0.9–0.98)). Tumor progression was associated with increased HADS-D scores (*OR* 6.3 (1.1–36.7)), and significant fatigue was inversely associated with DT score *OR* 0.1 (0.03–0.6). The association of HADS-A score with treatment group was close to statistical significance (3.4 (0.98–11.6),  $p = 0.054$ ).

## Course of recruitment

The recruitment of patients to the study started in 2018 and ended in 2020, which meant that some of the patients' responses could have been influenced by lockdown measures, implemented in Germany due to COVID-19 pandemic. There were 11% (7 out of 62) patients in total who were recruited after implementation of lockdown in Germany on 22nd March 2020, 6 of them participated in the 3-month survey. Seventeen percent (8 out of 47) patients responded to 3-month survey after the start of lockdown. There was no significant difference in mean HADS and DT scores between patients recruited before and after the lockdown as well as no difference between the groups.

## Discussion

In this study, we found that the level of distress in patients with CM and OM meningiomas was high at the time of outpatient visit and remains high at home. It was not associated with the time since diagnosis or operation.

Many psychosocial factors might influence the level of distress and HRQoL of meningioma patients. The patients suffer from limitations of cognitive, emotional, and social function [21]. The psychological distress might be caused by even incidental radiological findings [6]. Moreover, follow-up might be distress-provoking. Scan-associated distress is a known phenomenon in tumor patients, causing some sort

**Table 3** Evaluation for possible risk factors for anxiety, depressive symptoms and distress at 3 months

Factors	HADS-A <i>OR</i> (95% CI)	HADS-D <i>OR</i> (95% CI)	DT $\geq 6$ <i>OR</i> (95% CI)
Gender (male vs. female)	3.8 (0.7–21.0)	0.2 (0.0–1.1)	1.6 (0.4–7.3)
Age ( $\geq 65$ years vs. younger)	0.6 (0.2–2.0)	1.1 (0.3–3.6)	3.5 (0.9–14.0)
Family status (single vs. partner/family)	0.8 (0.2–2.7)	0.7 (0.2–2.5)	1.1 (0.3–3.9)
Employment (full time vs. retired)	2.1 (0.5–8.4)	1.0 (0.3–3.8)	4.1 (0.7–22.6)
Education (higher vs. other/no)	1.2 (0.7–21.0)	-	-
ECOG (1 vs.0)	0.7 (0.1–3.5)	0.6 (0.1–2.6)	1.7 (0.3–8.8)
NANO score	1.0 (0.5–2.0)	0.7 (0.4–1.3)	0.8 (0.4–1.6)
Significant fatigue	0.8 (0.2–2.6)	2.4 (0.7–8.1)	0.1 (0.03–0.6)*
Wait-and-watch vs. operative treatment	3.4 (0.98–11.6)	0.8 (0.2–2.6)	0.6 (0.2–2.2)
Tumor location (convexity/falx vs. scull base)	1.0 (0.3–3.5)	0.7 (0.2–2.7)	2.9 (0.8–11.2)
Tumor size (mm)	0.9 (0.9–0.98)*	1.0 (0.9–1.0)	1.0 (1.0–1.0)
Time since diagnosis/operation (months)	1.0 (0.9–1.0)	1.0 (1.0–1.0)	1.0 (1.0–1.0)
Tumor progress	0.4 (0.1–2.3)	6.3 (1.1–36.7)*	0.7 (0.1–5.3)

\*asterisk marks statistically significant values

if psychological distress in majority of patients [1], although it might bring alleviation in some cases [26]. We have found that the level of distress at the follow-up visit in the same patient population as in current study was very high: the number of patients with increased values in HADS-A score is over 40% and HADS-D score over 70% at the time of the out-patient visit [12]. Contrary to expectations that the high number of distressed patients might be associated with a follow-up visit, scan-associated distress, or fear of tumor growth or relapse in this imaging, we did not find significant reduction of distress after 3 months. Moreover, the number of patients with normal values remained under 10% in both HADS scales. The underlying cause of high level of distress might be associated with a fear of tumor recurrence or progression [16]. The number of patients with meningioma having such fear is comparable to other brain tumors, such as gliomas [13], with significantly different prognosis. Even though the data on distress variation over time is limited, no changes in stress level were found in glioma patients during a 3-month follow-up [8]. A previous study in our clinic conducted on a different patient population demonstrated similar proportions of  $DT \geq 6$  in patients with high grade glioma (41%) and meningioma (39%) [24]. As only patients with good performance and neurological status were recruited in current study, it suggests that psychological factors have a paramount role for HRQoL in patients with meningioma.

There might be an association between diagnosis of meningioma and psychiatric disorders. In general, depression prevalence among brain tumor patients is between 10 and 40% [19]. Over 10% of patients with untreated meningioma are diagnosed with a mental health disorder within a year [19]. Moreover, general use of antidepressants (ADs) was an independent predictor of meningioma recurrence [15]. However, the increased use of antidepressant drugs in meningioma patients could be traced back longer than the median waiting time for the surgery, indicating that the patients with depressive symptoms might be more likely to receive cranial imaging and eventually be diagnosed with asymptomatic tumors [27]. Depression might be a presenting sign of meningioma and its prevalence possibly increased with an anterior location of the tumor [14]. How the level of anxiety and depression develop after the meningioma resection is not clear. For example, there was a decrease of mental distress and anxiety after the operation, no change in depression score was found [31]. The use of antidepressants was higher before meningioma surgery and continued to increase afterwards; interestingly, the use of sedatives was comparable to the normal population before the surgery, peaked at the time of operation, and remained increased afterwards [27]. Another study reported a significant reduction in mean depression scores after surgery, but not in anxiety scores [34]. In our study, the number of patients with an increased anxiety and depressive symptom severity was highly

independent from their management strategy. Moreover, we found a significant association between higher HADS-D scores at t2 and tumor progress in a regression analysis, indicating that “bad news” during the follow-up can contribute to distress at home setting.

The prevalence of increased anxiety and depressive symptom severity according to HADS score in our study was higher than in most other studies [5, 25, 28], which might be due to regional differences or selection bias. Other factors that contribute to the high levels of depression and anxiety in this population must be assessed as well. For example, limitations and fears due to COVID-19 pandemic may cause significant stress for patients with brain tumors as well [30]. Even though the subgroup of patients in this study that were investigated after the start of lockdown was small, no considerable difference between responses were noticeable. According to a retrospective cohort of patients diagnosed with an incidental intracranial meningioma, approximately 10% underwent treatment within 8 years, and in a third of these patients, the indication was solely patient preference [11]. In our study, the level of distress was similar between patients that were diagnosed or operated on meningioma within a year vs. patients who were followed up for a longer period of time. This finding suggests that meningioma-associated distress persists for a long time. In certain cases, resection of an asymptomatic tumor might not bring a psychological relief the patient is seeking. Therefore, a psychooncological help might be necessary even for those patients who are followed-up for many years.

The cooperation between surgeons, neurooncologists, and psychooncologists, the development of supportive sources for the postoperative patients, and the patients with incidental meningioma might help reduce distress and improve their quality of life.

## Limitations

There are several limitations of this study that need to be considered. A small sample size, patient drop-out for t2 assessment, and recruitment in a tertiary care center limit the generalizability of the data. Secondly, to limit the influence of neurological deficits and poor performance on HRQoL, the study included only patients with good functional status. No psychological interview was done to validate the psychological burden assessed by the questionnaires.

## Conclusion

Psychological distress in conservatively managed accidental meningiomas and postoperative meningiomas with excellent outcome is high. The level of stress is not associated with an out-patient visit and remains high at home. Further

investigations are needed to identify and counsel the patients at risk.

**Author contribution** Conceptualization: Darius Kalasauskas, Naureen Keric, Mirjam Renovanz. Methodology: Darius Kalasauskas, Mirjam Renovanz. Formal analysis and investigation: Darius Kalasauskas, Leoni von Cube, Salman Abu Ajaj. Writing — original draft preparation: Darius Kalasauskas. Writing — review and editing: Naureen Keric, Mirjam Renovanz, Florian Ringel. Resources: Florian Ringel. Supervision: Naureen Keric, Mirjam Renovanz, Florian Ringel.

**Data availability** The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

**Code availability** Not applicable.

## Declarations

**Ethics approval** The local ethics committee reviewed and approved this study (Reference Number: 2018–13828). All patients provided informed consent. All procedures performed were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.

**Consent to participate** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Consent to publish** Not applicable.

**Conflict of interest** The authors declare no competing interests.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Bauml JM, Troxel A, Epperson CN, Cohen RB, Schmitz K, Stricker C et al (2016) Scan-associated distress in lung cancer: quantifying the impact of “scanxiety.” *Lung Cancer* 1(100):110–113
- Bullinger M (1995) German translation and psychometric testing of the SF-36 health survey: preliminary results from the IQOLA project. *Soc Sci Med* 41(10):1359–1366
- Bunevicius A (2017) Reliability and validity of the SF-36 health survey questionnaire in patients with brain tumors: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 15(1):92
- Bunevicius A, Tamasauskas S, Deltuva V, Tamasauskas A, Bunevicius R (2013) Psychological distress symptoms' clusters in brain tumor patients: factor analysis of depression and anxiety scales. *Psychooncology* 22:2860–3
- Bunevicius A, Deltuva VP, Tamasauskas A (2017) Association of pre-operative depressive and anxiety symptoms with five-year survival of glioma and meningioma patients: a prospective cohort study. *Oncotarget* 8(34):57543–57551
- Gibson LM, Paul L, Chappell FM, Macleod M, Whiteley WN, Salman RAS et al (2018) Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 363:k4577
- Goebel S, Mehdorn HM (2011) Measurement of psychological distress in patients with intracranial tumours: the NCCN distress thermometer. *J Neurooncol* 104(1):357–364
- Goebel S, Mehdorn HM (2019) Fear of disease progression in adult ambulatory patients with brain cancer: prevalence and clinical correlates. *Support Care Cancer* 27(9):3521–3529
- Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E et al (2016) EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* 17:e383-91. Lancet Publishing Group
- Herrmann C, Buss U, Snaith RP (1995) 1995 HADS-D hospital anxiety and depression scale—Deutsche version. Huber, Bern
- Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Rathi N, Kolamunnage-Dona R, Crofton A et al (2020) Treatment outcomes of incidental intracranial meningiomas: results from the impact cohort. *World Neurosurg* 1(138):e725–e735
- Kalasauskas D, Keric N, Abu Ajaj S, von Cube L, Ringel F, Renovanz M (2020) Psychological burden in meningioma patients under a wait-and-watch strategy and after complete resection is high—results of a prospective single center study. *Cancers (Basel)* 12(12):1–13
- Kangas M, Williams JR, Smee RI, Kangas M, Williams JR, Smee RI (2012) The association between post-traumatic stress and health-related quality of life in adults treated for a benign meningioma. *Appl Res Qual Life* 7:163–182
- Kessler RA, Loewenstern J, Kohli K, Shrivastava RK (2018) Is psychiatric depression a presenting neurologic sign of meningioma? A critical review of the literature with causative etiology. *World Neurosurg* 112:64–72. Elsevier Inc.
- Kohli KM, Loewenstern J, Kessler RA, Pain M, Palmese CA, Bederson J et al (2018) Antidepressant use in patients with meningioma: is there an association with tumor recurrence? *Neurosurg Focus* 44(6):E14
- Liu F, Huang J, Zhang L, Fan F, Chen J, Xia K et al (2018) Screening for distress in patients with primary brain tumor using distress thermometer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 18(1):124
- Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E et al (2008) Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol* 67:153–71
- Maruish ME, DeRosa MA (2009) A guide to the integration of certified short form survey scoring and data quality evaluation capabilities. QualityMetric Incorporated, Lincoln
- Maurer R, Daggubati L, Ba DM, Liu G, Leslie D, Goyal N et al (2020) Mental health disorders in patients with untreated meningiomas: an observational cohort study using the nationwide marketscan database. *Neuro-Oncology Pract* 7(5):507–513
- Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK et al (1999) The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the brief fatigue inventory. *Cancer* 85(5):1186–1196
- Nassiri F, Price B, Shehab A, Au K, Cusimano MD, Jenkinson MD, Jungk C, Mansouri A, Santarius T, Suppiah S et al (2019) Life after surgical resection of a meningioma: a prospective cross-sectional study evaluating health-related quality of life. *Neuro Oncol* 21(Suppl. 1):i32–i43
- Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, Peereboom DM, Galanis E, Lin NU, Soffiatti R, Macdonald DR, Chamberlain M, Perry

- J et al (2017) The neurologic assessment in neuro-oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology. *Neuro Oncol* 19:625–635
23. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C (2003) Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage* 25(5):449–458
  24. Renovanz M, Gutenberg A, Haug M, Strittmatter E, Mazur J, Nadji-Ohl M et al (2013) Postsurgical screening for psychosocial disorders in neurooncological patients. *Acta Neurochir (Wien)* 155(12):2255–2261
  25. Saleh M, Awadalla AW, Rahman A, Alluwimi I, Al-Anazi A, Saleh MAB et al (2020) Depression and anxiety disorders in a sample of Saudi persons with brain tumor the effects of community-based reproductive health workers on the utilization of family planning services in Yemen view project measurement of brain volume using mri view project depression and anxiety disorders in a sample of Saudi persons with brain tumor. *Glob J Health Sci* 12(9):118
  26. The GIVIO Investigators (1994) Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc* 271(20):1587–1592
  27. Thurin E, Corell A, Gulati S, Smits A, Henriksson R, Bartek J et al (2020) Return to work following meningioma surgery: a Swedish nationwide registry-based matched cohort study. *Neuro-Oncology Pract* 7(3):320–328
  28. van Lonkhuizen PJC, Rijnen SJM, van der Linden SD, Rutten GJM, Gehring K, Sitskoorn MM (2019) Subjective cognitive functioning in patients with a meningioma: its course and association with objective cognitive functioning and psychological symptoms. *Psychooncology* 28(8):1654–1662
  29. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP et al (2007) Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 357(18):1821–1828
  30. Voisin MR, Oliver K, Farrimond S, Chee T, Arzbaecher J, Kruchko C et al (2020) Brain tumors and COVID-19: the patient and caregiver experience. *Neurooncol Adv* 2(1):vdaa104
  31. Wagner A, Shibani Y, Lange N, Joerger AK, Hoffmann U, Meyer B et al (2019) The relevant psychological burden of having a benign brain tumor: a prospective study of patients undergoing surgical treatment of cranial meningiomas. *J Neurosurg* 131(6):1840–1847
  32. Ware JE, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (Sf-36): I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 30(6):473–83
  33. Ware JE, Keller SD, Kosinski M (1994) SF-36: Physical and mental health summary scales: a user's manual. Health Assessment Lab
  34. Williams T, Brechin D, Muncer S, Mukerji N, Evans S, Anderson N (2019) Meningioma and mood: exploring the potential for meningioma to affect psychological distress before and after surgical removal. *Br J Neurosurg* 33(4):383–387
  35. Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67(6):361–370

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

This work was part of doctoral thesis of Leoni von Cube and Salman Abu Ajaj.