

Universiteit Utrecht
Master Psychologie, Neuropsychologie

*De invloed van stemming, angst en cognitie op de kwaliteit van leven van patiënten
met een verondersteld laaggradig glioom, voor en na een wakkere craniotomie*

Student: Antoinet van der Borst
Studentnummer: 3511847
Begeleider Universiteit Utrecht: Martine van Zandvoort
Eerste begeleider Erasmus MC: Evy Visch-Brink
Tweede begeleider Erasmus MC: Djaina Satoer

Inhoudsopgave

Samenvatting.....	pag. 3
Inleiding.....	pag. 3
Hersentumoren.....	pag. 3
Wakkere craniotomie.....	pag. 4
Kwaliteit van leven.....	pag. 4
Emotioneel en cognitief functioneren.....	pag. 5
Doel onderzoek.....	pag. 6
Methoden.....	pag. 8
Patiënten.....	pag. 8
Design.....	pag. 8
Materiaal.....	pag. 10
Procedure.....	pag. 10
Statistische analyses.....	pag. 11
Resultaten.....	pag. 12
Beoordeling kwaliteit van leven.....	pag. 12
Emotioneel functioneren.....	pag. 13
Cognitief functioneren.....	pag. 14
Samenhang kwaliteit van leven en emotionele en cognitieve factoren.....	pag. 15
Discussie.....	pag. 16
Conclusie.....	pag. 18
Referenties.....	pag.19
Bijlagen I, II, III.....	pag. 22

Samenvatting

De kwaliteit van leven is een veel gebruikte uitkomstmaat in onderzoek bij patiënten met een hersentumor. Patiënten met een laaggradig glioom worden steeds vaker wakker geopereerd, om zo de cognitieve functies te bewaken en de kwaliteit van het leven te bewaren. In dit onderzoek worden 34 patiënten met een verondersteld laaggradig glioom bestudeerd die wakker zijn geopereerd. Er wordt onderzocht hoe zij hun kwaliteit van leven beoordelen voor de operatie en drie maanden na de operatie en of een verandering hierin samenhangt met een verandering in depressieve symptomen, angstsymptomen en het cognitief functioneren. Er blijkt wel een significante samenhang te zijn tussen een verandering in depressie en angst en een verandering in de kwaliteit van het leven, maar er wordt geen samenhang gevonden tussen een verandering in het cognitief functioneren en een verandering in de beoordeling van de kwaliteit van het leven. Ook preoperatief en drie maanden postoperatief wordt er geen relatie gevonden tussen de cognitie en de kwaliteit van het leven. Hoewel er vaak wordt gesteld dat het cognitief functioneren van invloed is op de kwaliteit van leven, wordt er in dit onderzoek geen enkele samenhang gevonden tussen de cognitieve functies en de beoordeling van de kwaliteit van het leven, bij patiënten met een glioom.

Inleiding

Hersentumoren

Hersentumoren kunnen worden onderverdeeld in tumoren die in de hersenen ontstaan, de zogenaamde *primaire hersentumoren* en uitzaaiingen van kanker elders in het lichaam naar de hersenen toe, de *hersensmetastasen*. De meest voorkomende primaire hersentumoren zijn de gliomen. In Nederland wordt de diagnose glioom jaarlijks bij 1000 tot 1500 mensen gesteld. Aan de hand van celdelingen, necrose (afsterving van cellen) en vaatnieuwvorming vindt er een gradering plaats van gliomen, waardoor er een onderscheid ontstaat tussen laaggradige gliomen en hooggradige gliomen (Taphoorn, 2008). Laaggradige gliomen zijn langzaam groeiende hersentumoren die voornamelijk jong volwassenen treffen tussen de 30 en 40 jaar (Duffau, 2006). Veel laaggradige gliomen ontwikkelen zich echter op den duur tot de snel groeiende hooggradige gliomen (van den Bent et al., 2011). Bij 50% van de patiënten met een laaggradig glioom, ontwikkelt deze zich binnen vijf jaar tot een hooggradig glioom. De gemiddelde overlevingsduur van patiënten met een laaggradig glioom is 5-10 jaar, in vergelijking tot een overlevingsduur van gemiddeld 14 maanden bij een hooggradig glioom (Rotariu et al., 2010).

Wakkere craniotomie

De kijk op de behandeling van laaggradige gliomen is gedurende de afgelopen jaren sterk veranderd. In de 20^e eeuw heerste het idee dat de hersenen onderverdeeld kunnen worden in de functionele hersenstructuren, de zogenaamde eloquente gebieden, en de niet functionele structuren, de ‘stille’ gebieden. Schade aan eloquente gebieden zou grote neurologische gevolgen hebben, terwijl schade aan de ‘stille’ gebieden geen klinische gevolgen zou hebben (Duffau, 2005). Laaggradige gliomen bevinden zich vaak in eloquente hersenstructuren en werden daarom lange tijd als inoperabel beschouwd (Sarubbo et al., 2011). Dit idee werd in twijfel gebracht door de ontdekking dat er na schade aan eloquente gebieden functionele reorganisatie plaats kan vinden. Door de ontdekking van het bestaan van deze cerebrale plasticiteit en de ontwikkeling van betere beeldvormingstechnieken en corticale mapping methodes, is het opereren van laaggradige gliomen in eloquente gebieden wel mogelijk geworden (Duffau, 2005). Om de functionele uitval nog beter te kunnen voorkomen worden patiënten wakker geopereerd. Tijdens de craniotomie worden verschillende hersengebieden gestimuleerd terwijl de patiënt wakker is, waarbij er gelet wordt op cognitieve en motorische uitval. Hierdoor kan er zoveel mogelijk van de tumor verwijderd worden, terwijl het gezonde hersenweefsel zoveel mogelijk gespaard blijft. Het doel van een wakkere operatie is om zoveel mogelijk van de tumor te verwijderen en hierbij de kwaliteit van het leven van de patiënt zo goed mogelijk te bewaken (Duffau et al., 2008).

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven is een belangrijke uitkomstmaat bij oncologisch onderzoek. De kwaliteit van leven is een breed begrip en verwijst naar het welzijn van een persoon en de tevredenheid met het leven (Liu et al., 2009). De kwaliteit van leven bij kankerpatiënten kan het best worden omschreven als een multidimensioneel concept van fysieke, emotionele en sociale componenten die geassocieerd zijn met de ziekte en de behandeling (Haes & Knippenberg, 1985). Er vindt steeds meer onderzoek plaats naar de kwaliteit van leven om op deze manier de impact van een specifieke tumor of een specifieke behandeling te kunnen onderzoeken op de functionele, psychologische en sociale gezondheid van de patiënt. Uit onderzoek van Reijneveld et al. (2001) bleek dat de kwaliteit van leven van patiënten met een laaggradig glioom slechter was dan de kwaliteit van leven van een gezonde controlegroep. Giovagnoli et al. concludeerden in 2005 dat de kwaliteit van leven van patiënten met een hersentumor slechter was dan de kwaliteit van leven van patiënten met een stabiele neurologische ziekte, maar de kwaliteit van leven verschilde niet van die van patiënten met

een andere vorm van kanker. Ook bij andere ziektebeelden wordt een verlaagde kwaliteit van leven gevonden, bijvoorbeeld bij patiënten die een CVA hebben doorgemaakt (Laurent et al., 2011; Sturm et al., 2004). Jakola et al. (2011) onderzochten de invloed van een operationele ingreep op de kwaliteit van leven van 88 patiënten met een glioom. Uit de resultaten bleek dat de kwaliteit van leven 6 weken na de operatie bij 35,2% van de patiënten was verbeterd, bij 44,3% was de kwaliteit van leven verslechterd en bij 20,5% bleek de kwaliteit van leven onveranderd. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de kwaliteit van leven voor de operatie en zes weken na de operatie. De 'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study Group on Quality of Life' ontwikkelde een vragenlijst waarmee verschillende aspecten van de kwaliteit van het leven in kaart gebracht kunnen worden: de EORTC QLQ-C30. Deze vragenlijst kan gebruikt worden bij verschillende vormen van kanker en is uitgebracht in negen verschillende talen (Aaronson et al., 1993).

Emotioneel en cognitief functioneren

Emotionele problemen komen vaak voor bij patiënten met een hersentumor. Deze kunnen enerzijds ontstaan door neurologische schade door de ziekte zelf of als gevolg van de behandeling, en anderzijds kunnen emotionele problemen optreden als reactie op de diagnose (Weitzner, 1999). Depressie en angst zijn welbekende complicaties bij patiënten met een hersentumor (Kilbride et al., 2007; Rooney et al., 2011). Depressieve symptomen en angstsymptomen hangen sterk samen met de beoordeling van de kwaliteit van leven (Mystakidou et al., 2005). Uit onderzoek van Mainio et al. (2006) bij patiënten met een primaire hersentumor, blijkt dat depressie significant geassocieerd is met een lagere kwaliteit van leven. Pelletier et al. (2002) concludeerden dat depressieve symptomen de belangrijkste onafhankelijke voorspellers zijn van de kwaliteit van leven van patiënten met een primaire hersentumor.

Ook het cognitief functioneren is vaak aangedaan bij patiënten met een hersentumor. Uit onderzoek bij patiënten met een laaggradig glioom blijkt dat er vooral stoornissen zijn op de domeinen van de executieve functies, de selectieve en de verdeelde aandacht en het verbale geheugen (Correa et al., 2008; Ruge et al., 2011; Santini et al., 2012). Men zou verwachten dat stoornissen op deze domeinen van invloed zijn op het dagelijks functioneren en daarom ook de kwaliteit van leven beïnvloeden. Er wordt inderdaad vaak beweerd dat het cognitief functioneren van invloed is op de kwaliteit van leven. Er is echter nauwelijks wetenschappelijk onderzoek verricht naar de samenhang tussen het cognitief functioneren en de kwaliteit van leven bij patiënten met een laaggradig glioom en de onderzoeksresultaten die

er zijn lopen uiteen. In 1994 onderzochten Giovagnoli en Boiardi de relatie tussen de ernst van cognitieve stoornissen en het niveau van onafhankelijkheid gemeten met de Karnofsky Performance Scale (KPS-score), bij patiënten die een hersentumor hadden overleefd. De KPS-score zou hierbij een indicatie geven van de kwaliteit van leven. Er werd een positieve samenhang gevonden tussen het cognitief functioneren en de KPS-score. De betrouwbaarheid van de KPS-score als maat voor de kwaliteit van leven is echter twijfelachtig. Cheng et al. concludeerden in 2010 dat de KPS-score sterk gerelateerd is aan het fysiek functioneren bij patiënten met een glioom, maar dat de KPS-score zwak gerelateerd is aan de kwaliteit van het leven gemeten met de EORTC-QLQ-C30. In hetzelfde onderzoek maakten Cheng et al. op basis van de score op de Mini Mental State Examination (MMSE) een onderscheid tussen patiënten met een normale cognitie en patiënten met een afwijkende cognitie. De kwaliteit van leven gemeten met de EORTC-QLQ-C30 bleek niet te verschillen tussen deze patiëntengroepen. De cognitie gemeten met de MMSE bleek dus geen invloed te hebben op de kwaliteit van leven. Gustafsson et al. (2006) gebruikten eveneens de EORTC QLQ-C30 vragenlijst, om de kwaliteit van leven van patiënten met de diagnose ‘laaggradig glioom’ te onderzoeken. Zij vonden een matige relatie tussen de algehele kwaliteit van leven en het emotioneel en cognitief functioneren. Een sterke samenhang tussen het cognitief functioneren en de kwaliteit van het leven bij patiënten met een laaggradig glioom is dus tot op heden nooit wetenschappelijk aangetoond. Er zijn echter nooit eerder gegevens van een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek gebruikt om de relatie tussen de kwaliteit van leven en het cognitief functioneren in kaart te brengen bij deze patiëntengroep. In het huidige onderzoek zullen voor het eerst de gegevens van een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek gebruikt worden om de relatie tussen het cognitief functioneren en de kwaliteit van leven te onderzoeken.

Doel onderzoek

Het doel van dit onderzoek is te bepalen welke invloed stemming, angst en cognitieve factoren hebben op een verandering in de beoordeling van de kwaliteit van het leven na een wakkere craniotomie, bij patiënten met een laaggradig glioom. In eerste instantie zal worden bepaald hoe patiënten met een laaggradig glioom hun algehele kwaliteit van het leven beoordelen en of dit verandert na het ondergaan van een wakkere craniotomie. Vervolgens zal onderzocht worden welke rol stemming, angst en cognitieve factoren spelen bij een verandering in de kwaliteit van het leven na de wakkere operatie. Indien nodig zal de relatie tussen de kwaliteit van het leven en de stemming, angst en cognitieve factoren verder

onderzocht worden door na te gaan of er voor de operatie een samenhang is tussen de kwaliteit van leven en cognitieve en emotionele factoren en of dit drie maanden na de operatie het geval is.

De vraagstelling luidt als volgt:

“Hoe beoordelen patiënten met een verondersteld laaggradig glioom hun kwaliteit van leven vóór en drie maanden ná een wakkere craniotomie en welke invloed hebben stemming, angst en cognitie op een verandering in de kwaliteit van leven?”

De vraagstelling zal worden uitgewerkt aan de hand van de volgende deelvragen:

- Wat is de invloed van een verandering in de mate van depressieve symptomen na een wakkere craniotomie op een verandering in de beoordeling van de kwaliteit van het leven na een wakkere craniotomie?
- Wat is de invloed van een verandering in de mate van angstsymptomen na een wakkere craniotomie op een verandering in de beoordeling van de kwaliteit van het leven na een wakkere craniotomie?
- Wat is de invloed van een verandering in het algemeen cognitief functioneren na een wakkere craniotomie op een verandering in de beoordeling van de kwaliteit van het leven na een wakkere craniotomie?
- Wat is de invloed van een verandering in de resultaten op specifieke neuropsychologische taken na een wakkere craniotomie op een verandering in de beoordeling van de kwaliteit van het leven na een wakkere craniotomie?
- Is er vóór de wakkere craniotomie en/of drie maanden ná de wakkere craniotomie een samenhang tussen emotionele en cognitieve factoren en de beoordeling van de kwaliteit van het leven?

De hypothese is dat er een positieve samenhang zal zijn tussen de verandering van de kwaliteit van leven en een verandering van zowel de stemming, angst en cognitie. Ook wordt er verwacht dat er zowel voor als drie maanden na de wakkere craniotomie een samenhang zal zijn tussen de emotionele en cognitieve factoren en de beoordeling van de kwaliteit van het leven. Uit eerder onderzoek bleek namelijk dat angstsymptomen en depressieve symptomen sterke voorspellers zijn voor de kwaliteit van leven (Mystakidou et al., 2005). Een sterke samenhang tussen het cognitief functioneren en de kwaliteit van het leven bij patiënten met

een laaggradig glioom is tot op heden nooit wetenschappelijk aangetoond. Er wordt verwacht dat in dit onderzoek, waarbij er voor het eerst gebruik wordt gemaakt van de resultaten van een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek, wél een samenhang gevonden zal worden tussen het cognitief functioneren en de kwaliteit van het leven.

Methoden

Patiënten

De steekproef bestaat uit 34 patiënten met een verondersteld laaggradig glioom, van wie achttien mannen en zestien vrouwen in de leeftijd van twintig tot en met 72 jaar ($M= 38,8$). Na de operatie blijkt het in de helft van de gevallen om een laaggradig glioom te gaan en bij negen patiënten is vastgesteld dat het een hooggradig glioom betreft. Van acht patiënten is de gradering van de tumor onbekend, omdat zij elders zijn geopereerd. De gliomen bevinden zich allen in eloquente taal- en of motorische gebieden. Negenentwintig patiënten zijn rechtshandig en vijf patiënten linkshandig. Het opleidingsniveau volgens Verhage (1964) varieert van niveau 3 tot en met niveau 7 ($M= 5,12$). Achtentwintig patiënten gebruikten voor de operatie reeds verschillende soorten anti-epileptica en drie maanden na de operatie maken 31 patiënten gebruik van verschillende vormen van anti-epileptica. Preoperatief heeft één patiënt reeds radiotherapie ondergaan en drie maanden na de operatie hebben elf patiënten radiotherapie ondergaan. Twee patiënten ondergaan chemotherapie drie maanden na de operatie en twee patiënten ondergaan zowel radio- als chemotherapie. Van twee patiënten is het onbekend of zij na de operatie een behandeling hebben ondergaan, omdat zij in een ander ziekenhuis zijn geopereerd en behandeld. Tabel 1 geeft een overzicht van de demografische eigenschappen van de patiënten.

Design

Er is sprake van een correlatieve design, waarbij het verschil tussen de zelfgerapporteerde kwaliteit van leven voor de operatie en 3 maanden na de operatie als criterium wordt gebruikt. Ten eerste zullen het verschil in depressieve symptomen van voor de operatie en 3 maanden na de operatie, het verschil in angstsymptomen van voor de operatie en 3 maanden na de operatie en het verschil in het cognitief functioneren van voor de operatie en 3 maanden na de operatie als predictoren gelden. Ten tweede zullen de resultaten op de specifieke neuropsychologische taken als predictoren gelden. Indien nodig zal er vervolgens per moment onderzocht worden of de kwaliteit van leven samenhangt met depressieve symptomen, angstsymptomen en het cognitief functioneren.

Tabel 1 Demografische eigenschappen en tumor- en behandeling gerelateerde eigenschappen (n=34)

Variabele	Patiënten (<i>N</i> = 34) aantal (%)
Geslacht (man)	18 (52.9%)
Leeftijd - gemiddelde; spreiding	38.8; 20-72
Opleiding ² - gemiddelde; spreiding	5; 3-7
Handigheid:	
Rechts	29 (85.3%)
Links	5 (14.7%)
Gradering tumor	
Laaggradig	17 (50%)
Hooggradig	9 (26,5%)
Onbekend	8 (23,5%)
Lokalisatie tumor	
Links frontaal	13 (38.2%)
Links pariëtaal	4 (11.8%)
Links temporaal	3 (8.8%)
Links frontopariëtaal	3 (8.8%)
Links temporopariëtaal	1 (2.9%)
Links insulair	1 (2.9%)
Links fronto-insulair	1 (2.9%)
Links gyrus cinguli	1 (2.9%)
Rechts frontaal	2 (5.9%)
Rechts pariëtaal	3 (8.8%)
Rechts onbekend	1 (2.9%)
Fronto-mediaal	1 (2.9%)
Preoperatieve behandeling ³	
Geen	33 (97.1%)
Radiotherapie	1 (2.9%)
Postoperatieve behandeling ³	
Geen	17 (50%)
Radiotherapie	11 (32,4%)
Chemotherapie	2 (5.9%)
Beide	2 (5.9%)
Onbekend	2 (5.9%)
Preoperatieve anti-epileptica ³	
Ja	28 (82.5%)
Nee	6 (17.6%)
Postoperatieve anti-epileptica ³	
Ja	31 (91.2%)
Nee	2 (5.9%)
Onbekend	1 (2.9%)

² Het opleidingsniveau wordt bepaald aan de hand van het coderingssysteem van Verhage, welke loopt van 1 (minder dan basisschool) tot 7 (universiteit).

³ Behandeling ondergaan en medicatie gebruikt in de periode tussen de wakkere operatie en het postoperatieve neuropsychologisch onderzoek na drie maanden.

Materiaal

De volgende vragenlijsten worden gebruikt: de kwaliteit van leven vragenlijst EORTC QLQ-C30, de depressievragenlijst CES-D en de angstvragenlijst STAI. Als maat voor de algehele kwaliteit van het leven wordt het antwoord op de volgende vraag uit de EORTC QLQ-C30 gebruikt: “Hoe zou u uw algehele “kwaliteit van het leven” gedurende de afgelopen week beoordelen?”. De scores op de EORTC QLQ-C30 (Aaronson et al., 1993) liggen op een schaal van 0-7 welke vervolgens omgezet worden naar een schaal van 0-100, waarbij een hogere score een hogere kwaliteit van leven weergeeft. De scores op de CES-D (Bouma et al., 1995) variëren van 0-60, waarbij een hogere score een hogere depressiescore weergeeft en dus een slechter emotioneel functioneren. Op de STAI (van der Ploeg, 1982) liggen de scores tussen de 0 en 80, waarbij een hogere score een hogere angstscore weergeeft en dus een slechter emotioneel functioneren. Er wordt gebruik gemaakt van de STAI-DY1, welke de toestandsangst meet. Het neuropsychologisch onderzoek bestaat uit verschillende taken voor het geheugen, de aandacht en concentratie, de taal en de executieve functies, zie tabel 2. De scores van alle taken worden omgezet in Z-scores en het gemiddelde van deze Z-scores geldt als maat voor het algemeen cognitief functioneren.

Procedure

In de periode van 08-01-2010 tot en met 03-10-2011 zijn de patiënten allen wakker geopereerd, waarbij er met behulp van elektrische stimulaties en corticale mapping, zoveel mogelijk resectie heeft plaatsgevonden van het glioom. Zesentwintig patiënten zijn in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam geopereerd, vier patiënten zijn in het St. Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg geopereerd en vier patiënten zijn in het Medisch Centrum Haaglanden te Den Haag geopereerd. In de weken voor de operatie is er bij alle patiënten een neuropsychologisch onderzoek uitgevoerd en hebben zij de verschillende vragenlijsten ingevuld. Drie maanden na de operatie is het neuropsychologisch onderzoek herhaald en zijn de vragenlijsten nogmaals ingevuld. De data zijn verzameld in een onderzoekskamer op de afdeling Neurochirurgie in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. Er vond eerst een gesprek plaats met de patiënt over de klachten en hierna heeft het neuropsychologisch onderzoek plaatsgevonden, waarbij achtereenvolgend de Rey Figure Test (Osterrieth, 1944), de Boston Benoemtaak (Kaplan et al., 2001), de Semantische Woordvloeiendheid (Luteijn & Barelds, 2004) de Fonologische Woordvloeiendheid (Schmand et al., 2008), de 15-Woordentaak (Saan & Deelman, 1986), de Trail Making Test (Lezak, 2004) en de Wisconsin Card Sorting Test (Nelson, 1976) zijn afgenomen. Aansluitend zijn de kwaliteit van leven

vragenlijst EORTC QLQ-C30, de depressievragenlijst CES-D en de angstvragenlijst STAI-I door de patiënt ingevuld. In totaal duurde het gehele onderzoek gemiddeld twee uur.

Tabel 2 Neuropsychologische taken

Test	N ¹	Cognitieve vaardigheden
Taal		
Boston Benoemaak	34	benoemen
Semantische Woordvloeiendheid dieren + beroepen	34	flexibiliteit van verbale, semantische informatieverwerking
Fonologische Woordvloeiendheid	34	flexibiliteit van verbale, fonologische informatieverwerking
Geheugen		
15 Woorden Taak	30	verbaal leren; onmiddellijke en uitgestelde reproductie en herkenning
Rey Figure Test	32	visueel leren; uitgestelde reproductie
Aandacht en executieve functies		
Trail Making Test A + B	32	A+B: visuomotorische snelheid en aandacht B: mentale flexibiliteit, verdeelde aandacht
Wisconsin Card Sorting Test	25	mentale flexibiliteit

¹ N= aantal patiënten die de taak zowel voor als na de operatie hebben uitgevoerd

Statistische analyses

De statistische analyses zijn uitgevoerd met behulp van het programma SPSS for Windows (version 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Met een lineaire regressie analyse wordt de samenhang onderzocht tussen de verandering in de kwaliteit van leven na een wakkere operatie met een verandering in de mate van angst, depressie en het cognitief functioneren na een wakkere operatie. Vervolgens wordt er een lineaire regressie analyse gebruikt om de samenhang te onderzoeken tussen een verandering in de kwaliteit van leven na een wakkere operatie met een verandering in de prestaties op de specifieke neuropsychologische taken na

de wakkere operatie. Tenslotte wordt met behulp van een lineaire regressie analyse onderzocht of er vóór de operatie een samenhang is tussen de kwaliteit van leven en de mate van angst, depressieve symptomen en het cognitief functioneren en of dit drie maanden ná de operatie het geval is.

Resultaten

Beoordeling kwaliteit van leven

Voor de operatie beoordeelt het merendeel van de patiënten hun kwaliteit van leven positief en 4/34 patiënten beoordelen hun kwaliteit van leven negatief. Na de operatie zijn de beoordelingen van de kwaliteit van leven iets meer verdeeld, maar nog steeds beoordeelt het grootste gedeelte van de patiënten zijn/haar leven positief en na de operatie beoordelen 5/34 patiënten hun kwaliteit van leven als negatief (tabel 3).

Tabel 3 Beoordeling van de kwaliteit van het leven op een schaal van 0-100

Score	Preoperatief (n=34)	Postoperatief (n=34)
0	1 (2.9%)	0 (0%)
33.33	3 (8.8%)	5 (14.7%)
50	4 (11.8%)	6 (17.6%)
66.66	12 (35.3%)	8 (23.5%)
83.33	13 (38.2%)	11 (32.4%)
100	1 (2.9%)	4 (11.8%)

Wanneer er per individu gekeken wordt naar de verandering in de beoordeling van de kwaliteit van het leven blijkt dat de kwaliteit van het leven drie maanden ná de wakkere operatie ten opzichte van de kwaliteit van leven vóór de operatie voor 16/34 patiënten met 16,66% is verbeterd, voor 2/34 patiënten met 33,33% is verbeterd en voor 1/34 patiënt is de kwaliteit van leven 100% verbeterd. Acht van de 34 patiënten rapporteren een achteruitgang van 16,66%, 2/34 patiënten een achteruitgang van 33,33% en voor 1/34 patiënten is de kwaliteit van leven 50% verslechterd. Voor 13/34 patiënten is de kwaliteit van leven stabiel gebleven (tabel 4).

Tabel 4 Verschil tussen de beoordeling van de kwaliteit van leven vóór en 3 maanden ná de operatie

Verandering	Aantal patiënten (n=34)
-50%	1 (2.9%)
-33,33%	2 (5.9%)
-16,66%	8 (23.5%)
0%	13 (38.2%)
+16,66%	16 (47%)
+33,33%	2 (5.9%)
+100%	1 (2.9%)

Emotioneel functioneren

Uit de resultaten van de CES-D blijkt dat er bij vijftien patiënten (44,1%) preoperatief aanwijzingen zijn voor een depressie en postoperatief zijn er bij veertien patiënten (41,2%) aanwijzingen voor een depressie (cut-off score 16). Bij 6/34 patiënten is het emotioneel functioneren na de wakkere craniotomie verbeterd en zijn de aanwijzingen voor een depressie na de operatie verdwenen. Bij 5/34 patiënten is het emotioneel functioneren verslechterd en zijn er na de operatie aanwijzingen voor een depressie ontstaan, terwijl deze er vóór de operatie nog niet waren. Bij de overige 23 patiënten zijn de aanwijzingen voor een depressie gelijk gebleven; bij negen patiënten zijn er drie maanden na de operatie nog steeds aanwijzingen voor een depressie en bij veertien patiënten zijn er net als voor de operatie geen aanwijzingen voor een depressie.

De resultaten van de STAI-I laten zien dat 37,5% van de patiënten vóór de operatie verhoogd angstig is en 31,3% is ná de operatie verhoogd angstig (cut-off score 44). Bij 8/32 patiënten was de angst na de wakkere craniotomie afgenomen, zodat zij na de operatie niet verhoogd angstig meer waren. Bij 6/32 patiënten is de angst toegenomen en zijn zij postoperatief verhoogd angstig geraakt, terwijl zij dit voor de operatie niet waren. Bij 19/32 patiënten is de angst gelijk gebleven; vier patiënten zijn zowel voor als na de operatie verhoogd angstig en vijftien patiënten zijn zowel voor als na de operatie niet verhoogd angstig. Van twee patiënten ontbreekt de angstvragenlijst.

Het percentage afwijkende resultaten op de CES-D en de STAI-I is te zien in tabel 5.

Tabel 5 Percentage afwijkende resultaten CES-D, STAI-I en neuropsychologisch onderzoek

	percentage preoperatief	percentage postoperatief na 3 maanden
aanwijzingen voor een depressie	44,1%	41,2%
verhoogd angstig	37,5%	31,3%
stoornis cognitief functioneren	35,3%	32,4%

Cognitief functioneren

Wat betreft het cognitief functioneren, is de gemiddelde Z-score op het neuropsychologisch onderzoek voor de operatie bij 12/34 patiënten benedengemiddeld tot afwijkend (35,3%) en 11/34 patiënten (32,4%) presteren drie maanden ná de operatie benedengemiddeld tot afwijkend op het neuropsychologisch onderzoek (Z -score < -1). Dit is te zien in tabel 5.

Preoperatief worden de meeste stoornissen gevonden op het domein van het geheugen: bij 64,7% van de patiënten is de gemiddelde Z-score van de verschillende geheugentaken afwijkend. Ook op het gebied van de taal worden preoperatief veel stoornissen gevonden, bij 47% van de patiënten is het gemiddelde van de Z-scores op de taaltaken afwijkend. Op het domein van de aandacht en de executieve functies zijn de resultaten wisselend en worden er vooral stoornissen gevonden op de Trail Making Test B, preoperatief scoort 35,3% van de patiënten afwijkend op deze taak en postoperatief 47%. Drie maanden na de operatie is de gemiddelde Z-score bij 12/34 patiënten verbeterd, bij 14/34 patiënten achteruitgegaan en bij 8/34 patiënten gelijk gebleven.

Tabel 6 geeft een overzicht van de gemiddelde verschilcores op de QLQ-C30, de CES-D, de STAI-I en het neuropsychologisch onderzoek en de bijbehorende standaarddeviaties en de minimum- en maximumscores.

Tabel 6 Aantal, gemiddelden, standaard deviaties, minima en maxima van de scores

	N	M	SD	Min.	Max.
Verandering kwaliteit van leven gemeten met de QLQ-C30	34	0,98	25,27	-50	100
Verandering depressie gemeten met de CES-D	34	-0,94	9,43	-25	14
Verandering angst gemeten met de STAI-I	32	-4,75	9,44	-30	11
Verandering cognitie weergegeven in algemene Z-score	34	-0,03	0,44	-1,28	0,74

Samenhang kwaliteit van leven en emotionele en cognitieve factoren

Met behulp van de Enter methode ontstaat er geen significant model voor de samenhang tussen de leeftijd, geslacht en opleiding en de verandering in de kwaliteit van leven: $F(3, 30) = 0.309, p > 0.05$.

Met behulp van de Stepwise methode ontstaat er wel een significant model voor de samenhang tussen de verandering in de kwaliteit van leven en de verandering in depressieve symptomen, angstsymptomen en de cognitie: $F(4, 27) = 4.462, p < 0.01$. Het model verklaart 31% van de variantie (Adjusted $R^2 = .31$). Alleen de verandering in depressieve symptomen is een significante negatieve voorspeller voor de verandering in de kwaliteit van leven, de overige variabelen zijn niet significant.

Wanneer de variabelen apart worden onderzocht, blijkt er zowel een significant model te ontstaan voor de verandering in de kwaliteit van leven en de verandering in depressieve symptomen: $F(4, 29) = 4.741, p < 0.05$, als voor de verandering in de kwaliteit van leven en de verandering in de angstsymptomen: $F(4, 27) = 3,570, p < 0.05$. Er ontstaat geen significant model voor de verandering in de cognitie.

Wanneer de samenhang tussen een verandering in het cognitief functioneren en een verandering in de kwaliteit van het leven wordt onderzocht met behulp van een logistische regressie analyse, wordt er ook geen significant model gevonden.

Met behulp van de Enter methode is de verandering in de kwaliteit van leven onderzocht in relatie tot het verschil in de resultaten op specifieke neuropsychologische taken, namelijk de Boston Benoemtaak, de Semantische Woordvloeiendheid, de Fonologische Woordvloeiendheid, de 15-Woordentaak, de Rey Figure Test, de Trail Making Test en de Wisconsin Card Sorting Test. Er werd geen significant model gevonden.

Wanneer de samenhang wordt onderzocht tussen de kwaliteit van leven vóór de operatie en de depressieve symptomen, angstsymptomen en het cognitief functioneren van vóór de operatie, ontstaat er geen significant model. Wanneer de resultaten van de verschillende neuropsychologische taken elk apart worden vergeleken met de beoordeling van de kwaliteit van leven voor de operatie, ontstaat er ook geen enkel significant model.

Wanneer de samenhang wordt onderzocht tussen de kwaliteit van leven na de operatie en de depressieve symptomen, angstsymptomen en het cognitief functioneren na de operatie, ontstaat er wel een significant model: $F(6, 27) = 7.656, p < 0.005$. Het model verklaart 55% van de variantie (Adjusted $R^2 = .548$). Alleen de variabele ‘depressieve symptomen na de operatie’ is een significante voorspeller voor de beoordeling van de kwaliteit van het leven na

de operatie. Gekeken naar de resultaten op de neuropsychologische taken, is geen enkel resultaat een significante voorspeller voor de kwaliteit van het leven.

Discussie

In dit onderzoek is voor het eerst bij patiënten met een hersentumor onderzocht wat de invloed is van een verandering in angst- en depressieve symptomen en het cognitief functioneren, gemeten met een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek, op de beoordeling van de kwaliteit van het leven vóór en drie maanden ná een wakkere operatie. De meeste patiënten beoordelen hun kwaliteit van leven op een schaal van 0-100 positief, zowel preoperatief (M= 67,2) als postoperatief na drie maanden (M= 68,1). Het percentage patiënten dat zijn/haar kwaliteit van leven op een schaal van 0-100 beoordeelt met 50 of lager is 23,5% in tegenstelling tot 45% in eerder onderzoek van Gustafsson et al. in 2006. De verandering in de beoordeling van de algehele kwaliteit van het leven na een wakkere operatie is erg verschillend per patiënt. Zo beoordelen 13/34 patiënten met een laaggradig glioom hun algehele kwaliteit van leven na de wakkere operatie even hoog als voor de operatie, bij 11/34 patiënten is de kwaliteit van leven achteruitgegaan en bij 10/34 patiënten is de kwaliteit van leven verbeterd. Deze resultaten komen overeen met de resultaten van eerder onderzoek van Jakola et al. (2011). De vraag is of emotionele en cognitieve factoren een rol spelen bij de veranderingen in de beoordelingen van de kwaliteit van het leven.

Bij een groot deel van de patiënten is er sprake van angst- en stemmingsproblematiek, zowel voor de operatie (respectievelijk 37,5% en 44,1% van de patiënten) als drie maanden na de operatie (respectievelijk 31,3% en 41,2%). Zoals verwacht, blijken deze emotionele factoren een belangrijke rol te spelen bij de beoordeling van de algehele kwaliteit van het leven na een wakkere operatie. Een verandering in de beoordeling van de kwaliteit van het leven na de operatie hangt negatief samen met zowel een verandering in de mate van depressieve symptomen als de mate van angstsymptomen. Dus een vermindering van depressieve symptomen en angstsymptomen hangt samen met een verbetering van de kwaliteit van het leven en een toename van depressieve symptomen en angstsymptomen hangt samen met een slechtere kwaliteit van leven. Dit is in overeenstemming met eerder onderzoek (Mainio et al., 2006; Pelletier et al., 2002).

Op cognitief gebied worden er ook bij veel patiënten stoornissen gevonden, zowel op de domeinen van de taal, het geheugen en de aandacht en executieve functies. Tegen de

verwachtingen in, blijkt een verandering in de beoordeling van de kwaliteit van het leven niet samen te hangen met een verandering in het cognitief functioneren. Zowel een verandering in het gemiddeld cognitief functioneren, als een verandering in de resultaten op specifieke neuropsychologische taken, hangen niet samen met een verandering in de beoordeling van de kwaliteit van het leven. De veranderingen in de resultaten op het neuropsychologisch onderzoek zijn echter erg klein, het doel van de wakkere operatie is immers om de cognitieve functies te behouden. De minimale verandering in het cognitief functioneren ($M = -0.03$) zou een verklaring kunnen zijn voor het ontbreken van de samenhang met een verandering in de kwaliteit van het leven. Na dichotomisering van de resultaten wordt er echter eveneens geen significant model gevonden. Gezien de geringe verandering in het cognitief functioneren, wordt er onderzocht of er preoperatief wel een samenhang is tussen het cognitief functioneren en de kwaliteit van leven. Wanneer de resultaten op het neuropsychologisch onderzoek voor de operatie worden vergeleken met de beoordeling van de kwaliteit van het leven voor de operatie, wordt er echter eveneens geen samenhang gevonden. Hoewel er in veel artikelen beweerd wordt dat het cognitief functioneren van invloed is op de kwaliteit van het leven, kan dat in dit onderzoek niet bevestigd worden. In dit onderzoek wordt er geen enkele samenhang gevonden tussen cognitieve factoren en de kwaliteit van het leven bij patiënten met een laaggradig glioom.

Een verklaring voor deze bevindingen zou kunnen liggen in het feit dat de kwaliteit van leven en de emotionele factoren beide subjectief gemeten worden, terwijl de resultaten van het neuropsychologisch onderzoek objectief zijn (van den Bent et al., 2011). De correlatie tussen subjectieve en objectieve cognitieve uitkomstmaten is klein en de subjectieve cognitieve hangt vooral samen met de stemming (Marino et al., 2009). Dit zou kunnen verklaren dat Gustafsson et al. (2006) wel een matige relatie vonden tussen de kwaliteit van leven en het subjectieve cognitieve functioneren, maar dat deze relatie met gebruik van een objectieve cognitieve uitkomstmaat in het huidige onderzoek niet wordt gevonden.

Een andere verklaring zou kunnen liggen in de meetmomenten, wellicht is het moment van het postoperatieve onderzoek na drie maanden te vroeg om een samenhang te vinden tussen het cognitief functioneren en de kwaliteit van het leven. Vaak zijn patiënten op dit moment nog niet terug in het arbeidsproces en ondervinden zij nog weinig hinder van de mogelijke cognitieve problemen. Zodra patiënten weer aan het werk zijn zullen de cognitieve tekortkomingen meer opvallen en zal de beoordeling van de kwaliteit van het leven kunnen veranderen (Mitchell et al., 2010).

Een beperking van het onderzoek is dat er door het correlatieve karakter geen uitspraken gedaan kunnen worden over causale verbanden tussen de kwaliteit van het leven en emotionele en cognitieve factoren. Naast emotionele en cognitieve factoren zijn er nog vele andere factoren die van invloed zouden kunnen zijn op de beoordeling van de kwaliteit van het leven, zoals epileptische aanvallen (Aaronson et al., 2011), de graad van de tumor (Budrukkar et al., 2009; Giovagnoli et al., 2005) en vermoeidheid en pijn (Cheng et al., 2010; Gustafsson et al., 2006). In dit onderzoek is er echter voor gekozen om enkel de emotionele factoren en cognitieve factoren te bestuderen. Een andere beperking van het onderzoek is dat alleen de patiënten zijn geïncludeerd die zowel preoperatief als postoperatief de QLQ-C30 hebben ingevuld. Het is mogelijk dat hierdoor alleen de meest fitte en gemotiveerde patiënten zijn geïncludeerd in het onderzoek, wat er voor zorgt dat er een selectie bias ontstaat (Walker et al., 2003).

Conclusie

Concluderend spelen veranderingen in depressieve symptomen en angstsymptomen een grote rol bij een verandering in de beoordeling van de kwaliteit van het leven na een wakkere operatie. Het is daarom van groot belang om het emotioneel functioneren van patiënten met een laaggradig glioom in kaart te brengen en stoornissen hierin te behandelen, om zo de kwaliteit van het leven te verbeteren. Er blijkt geen samenhang te zijn tussen een verandering in het cognitief functioneren en een verandering in de beoordeling van de kwaliteit van het leven na een wakkere craniotomie en ook preoperatief en drie maanden postoperatief wordt er geen relatie gevonden tussen de cognitie en de kwaliteit van het leven. Vervolgonderzoek met herhaling van het neuropsychologisch onderzoek en het nogmaals beoordelen van de kwaliteit van het leven bijvoorbeeld een jaar na de wakkere operatie, zal uit moeten wijzen of er op langere termijn wel een samenhang kan worden gevonden tussen de cognitie en de kwaliteit van het leven.

Bijlagen

Bijlage I: kwaliteit van leven vragenlijst EORTC-QLQ-C30

Bijlage II: depressievragenlijst CES-D

Bijlage III: angstvragenlijst STAI-I

Referenties

- Aaronson, N.K., Ahmedzai, A., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N., ... Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365-376.
- Aaronson, N.K., Taphoorn, N.J.B., Heimans, J.J., Postma, T.J., Gundy, C.M., Beute, G.N., Slotman, B.J., & Klein, M. (2011). Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 29(33), 4430-4435.
- Bent, M.J. van den, Wefel, J.S., Schiff, D., Taphoorn, M.J.B., Jaeckle, K., Junck, L., ... Jacobs, A.H. (2011). Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *The Lancet Oncology*, 12(6), 583-593.
- Bouma, J., Ranchor, A.V., Sanderman, R., & Sonderen, E. van (1995). *Het meten van symptomen van depressie met de CES-D*. Groningen: Noordelijk Centrum voor gezondheidsvraagstukken.
- Budrukkar, A., Jalali, R., Dutta, D., Sarin, R., Devlekar, R., Parab, S., & Kakde, A. (2009). Prospective assessment of quality of life in adult patients with primary brain tumors in routine neurooncology practice. *Journal of Neuro-Oncology*, 95, 413-419.
- Cheng, J., Liu, B., Zhang, X., Lin, W., Zhang, Y., Liu, W., Zhang, J., Lin, H., Wang, R., & Yin, H. (2010). Health-related quality of life in glioma patients in China. *BioMed Central Cancer*, 10(305), 1471-2407.
- Correa, D.D., Shi, W., Thaler, H.W., Cheung, A.M., DeAngelis, L.M., & Abrey, L.E. (2008). Longitudinal cognitive follow-up in low-grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 86, 321-327.
- Duffau, H. (2005). Lessons from brain mapping in surgery for low-grade-glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *The Lancet Neurology*, 4(8), 476-486.
- Duffau, H. (2006). New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity – a review. *Journal of Neuro-Oncology*, 79, 77-115.
- Duffau, H., Gatignol, P., Mandonnet, E., Capelle, L., & Taillandier, L. (2008). Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere. *Journal of Neurosurgery*, 109, 461-471.
- Giovagnoli, A.R. & Boiardi, A. (1994). Cognitive impairment and quality of life in long-term survivors of malignant brain tumors. *The Italian journal of neurological sciences*, 15(9), 481-488.
- Giovagnoli, A.R., Silvani, A., Colombo, E., & Boiardi, A. (2005). Facets and determinants of quality of life in patients with recurrent high-grade glioma. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 562-568.

- Gustafsson, M., Edvardsson, T., & Ahlström, G. (2006). The relationship between function, quality of life, and coping in patients with low-grade gliomas. *Support Care Cancer, 14*, 1205-1212.
- Haes, J.C.M. & Knippenberg, van F.E. (1985). The quality of life of cancer patients. A review of the literature. *Social Science and Medicine, 20*, 809-17.
- Heimans, J.J. & Taphoorn, M.J.B. (2002). Impact of brain tumour treatment on quality of life. *Journal of Neurology, 249*, 955-960.
- Jakola, A.S., Unsgard, G., & Solheim, O. (2011). Quality of life in patients with intracranial gliomas: de impact of modern image-guided surgery. *Journal of neurosurgery, 114*(6), 1622-1630.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001) *Boston Naming Test*. Philadelphia-Tokyo: Lippincott, Williams and Wilkins.
- Kilbride, L., Smith, G., & Grant, R. (2007). The frequency and cause of anxiety and depression amongst patients with malignant brain tumours between surgery and radiotherapy. *Journal of Neuro-Oncology, 84*, 297-304.
- Laurent, K., De Sèze, M.P., Delleci, C., Koleck, M., Dehail, P., Orgogozo, J.M., & Mazaux, J.M. (2011). Assessment of quality of life in stroke patients with hemiplegia. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 54*, 376-390.
- Lezak, M.D. (2004). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Liu, R., Page, M., Solheim, K., Fox, S., & Chang, S.M. (2009). Quality of life in adults with brain tumors: current knowledge and future directions. *Neuro-Oncology, 11*(3), 330-339.
- Luteijn, F., & Barelds, D.P.F. (2004). *Groninger Intelligentie Test II (GIT II)*. Amsterdam: Pearson,.
- Mainio, A., Hakko, H., Niemelä, A., Koivukangas, J., & Räsänen, P. (2006). Gender difference in relation to depression and quality of life among patients with a primary brain tumor. *European Psychiatry, 21*(3), 194-199.
- Marino, S.E., Meador, K.J., Loring, D.W., Okun, M.S., Fernandez, H.H., Fessler, A.J., ... Werz, M.A. (2009). Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy & Behavior, 14*, 459-464.
- Mitchell, A.J., Kemp, S., Benito-Leon, J. & Reuber, M. (2010). The influence of cognitive impairment on health-related quality of life in neurological disease. *Acta Neuropsychiatrica, 22*(1), 2-13.
- Mystakidou, K., Tsilika, E., Parpa, E., Katsouda, E., Galanos, A., & Vlahos, L. (2005). Assessment of anxiety and depression in advanced cancer patients and their relationship with quality of life. *Quality of life research, 14*(8), 1825-1833.

- Nelson, H.E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12, 313-324.
- Osterrieth, P. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, 30, 206-356.
- Pelletier, G., Verhoef, M.J., Khatri, N., & Hagen, N. (2002). Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *Journal of Neuro-Oncology*, 57, 41-49.
- Ploeg, H.M. van der (1982). De Zelf-Beoordelings Vragenlijst (STAI-DY). *Tijdschrift voor Psychiatrie*, (24)9, 576-588.
- Reijneveld, J.C., Sitskoorn, M.M., Klein, M., Nuyen, J., & Taphoorn, M.J.B. (2001). Cognitive status and quality of life in patients with suspected versus proven low-grade gliomas. *Neurology*, 56, 618-623.
- Rooney, A.G., Carson, A. & Grant, R. (2011). Depression in cerebral glioma patients: a systematic review of observational studies. *Journal of the national cancer institute*, 103, 61-76.
- Rotariu, D., Gaivas, S., Faiyad, S., Haba, D., Iliescu, B., & Poata, I. (2010). Malignant transformation of low grade gliomas into glioblastoma a series of 10 cases and review of the literature. *Romanian Neurosurgery*, 4, 403-412.
- Ruge, M.I., Ilmberger, J., Tonn, J.C., & Kreth, F.W. (2011). Health-related quality of life and cognitive functioning in adult patients with supratentorial WHO grade II glioma: status prior to therapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 103, 129-136.
- Saan, R.J. & Deelman, B.G. (1986). *De nieuwe 15-woordentest (A en B) een handleiding*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Santini, B., Talacchi, A., Squintani, G., Casagrande, F., Capasso, R., & Miceli, G. (2012). Cognitive outcome after awake surgery for tumors in language areas. *Journal of Neuro-Oncology*. Online publicatie datum: 21 februari 2012.
- Sarubbo, S., Latini, F., Panajia, A., Candela, C., Quatrone, R., Milani, P., ... Cavallo, M.A. (2011). Awake surgery in low-grade gliomas harboring eloquent areas: 3-year mean follow-up. *Neurological Sciences*, 32, 801-810.
- Schmand, B., Groenink, S.C., & Dungen, M. van den (2008). Letterfluency: psychometrische eigenschappen en Nederlandse normen. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie* 39, 65-77.
- Sturm, J.W., Donnan, G.A., Dewey, H.M., Macdonell, R.A.L., Gilligan, A.K., Srikant, V., & Thrift, A.G. (2005). Quality of life after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*, 35, 2340-2345.
- Taphoorn, M.J.B. (2008). Over leven van hersentumorpatiënten. Inaugurele rede. Amsterdam, VU Medisch Centrum.

- Verhage, F. (1964). *Intelligentie en leeftijd: onderzoek bij Nederlanders van 12 tot 77 jaar*. Assen: Van Gorkum.
- Walker, M., Brown, J., Brown, K., Gregor, A., Whittle, I.R., & Grant, R. (2003). Practical problems with the collection and interpretation of serial quality of life assessments in patients with malignant glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 63, 179-186.
- Weitzner, M.A. (1999). Psychosocial and neuropsychiatric aspects of patients with primary brain tumors. *Cancer Investigation*, 17(4), 285-291.