

تأثیر جراحی بر اختلالات روانی و شناختی بیماران مبتلا به تومور مغزی گلیوما

دکتر افسانه زرقی*، دکتر علیرضا زالی**، دکتر مهدی تهرانی دوست***، دکتر کمال سیدفروتن****

دکتر محمدرضا زرین دست*****، نازیلا سادات سیدفروتن*****، میثم اخلاق دوست*****

چکیده:

زمینه و هدف: بیماران مبتلا به تومور مغزی گلیوما تحت تأثیر جراحی دچار تغییرات روانی و شناختی می‌شوند و نیاز به بازتوانی و درمان دارند. هدف از مطالعه حاضر تعیین تأثیر جراحی برای این اختلالات می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه مقطعی حاضر بر ۹۴ بیمار مبتلا به تومور مغزی گلیوما انجام شده و برای ارزیابی شناختی از پرسشنامه MMSE، پرسشنامه افسردگی بک، و اضطراب همیلتون در قبل و بعد از جراحی استفاده گردید.

یافته‌ها: تفاوت معناداری در امتیازات آزمون‌های MMSE، افسردگی بک و اضطراب همیلتون در قبل و بعد از جراحی مشخص شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: جراحی می‌تواند باعث تغییراتی در وضعیت روانی و شناختی بیماران شود و نیاز به ارزیابی این اختلالات در قبل و بعد از جراحی هست و در صورت مشاهده، نیاز به درمان و بازتوانی جهت ارتقاء کیفیت زندگی و بقاء است.

واژه‌های کلیدی: اختلالات شناختی، جراحی، تومور مغزی

زمینه و هدف

بیماران با تومور مغزی گلیوما با مشکلات زیادی مواجه هستند که باعث تغییرات روانی و خلقی می‌شود.^۱ این اختلالات تحت تأثیر عوامل مختلفی می‌باشند. جراحی نیز از عواملی است که در بروز این اختلالات نقش دارد. در جراحی‌های سمت چپ مغز افسردگی بیشتر مشاهده شده است و اضطراب در جراحی‌های سمت راست مغز بیشتر است.^{۲،۳}

بیماران با تومور مغزی گلیوما با مشکلات زیادی مواجه هستند که باعث تغییرات روانی و خلقی می‌شود.^۱ این اختلالات تحت تأثیر عوامل مختلفی می‌باشند. جراحی نیز از عواملی است که در بروز این اختلالات نقش دارد. در جراحی‌های سمت چپ مغز افسردگی بیشتر مشاهده شده است و اضطراب در جراحی‌های سمت راست مغز بیشتر است.^{۲،۳}

* محقق و پژوهشگر علوم اعصاب شناختی، مرکز تحقیقات جراحی مغز و اعصاب عملکردی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نویسنده پاسخگو: دکتر افسانه زرقی

تلفن: ۲۲۷۲۱۱۴۴

E-mail: afsane_zarghi@Yahoo.com

بیمارستان شهدای تجریش

** دانشیار گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان شهدای تجریش

*** دانشیار گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشکده علوم شناختی

**** دانشیار گروه جراحی پلاستیک و ترمیمی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

***** استاد گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشکده علوم شناختی

***** محقق مرکز تحقیقات علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

***** محقق و پژوهشگر، مرکز تحقیقات جراحی مغز و اعصاب عملکردی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان شهدای تجریش

تاریخ وصول: ۱۳۹۰/۰۶/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۱/۲۶

قبله و جراحی نداشته باشند و تحت شیمی درمانی و رادیوتراپی در قبل از جراحی نبوده باشند.

معیارهای خروج از مطالعه: تومور مغزی به جزء گلیوما داشته باشند، در محدوده سنی ذکر شده نباشند، سابقه بیماری عصبی و روانی، درمان دارویی و جراحی داشته باشند و تحت شیمی درمانی و رادیوتراپی در قبل از جراحی باشند. این مطالعه در کمیته اخلاقی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران موافقت شده و در مرکز تحقیقات جراحی مغز و اعصاب نیز تأیید و اجرا شده است.

ابزار و روش جمع آوری اطلاعات:

- ۱- پرسشنامه دموگرافیک
- ۲- پرسشنامه MMSE
- ۳- پرسشنامه افسردگی بک
- ۴- پرسشنامه اضطراب همیلتون

مشخصات دموگرافیک: شامل سن، جنس، وضعیت تأهل، تعداد فرزندان، تحصیلات، شغل، مصرف سیگار، سابقه بیماری، سابقه مصرف دارو، سابقه دریافت اشعه، سابقه ضربه به سر، سابقه فامیلی بیماری در خانواده، وضعیت اقتصادی، وضعیت ارتباطی و اجتماعی، نوع تغذیه غالب، سردرد، فراموشی، تاری دید، دو بینی، اختلال توجه، اختلال احساس، اختلال تمرکز، هوشیاری، اختلال حرکت، اختلال تکلم، اختلال شنوایی، اختلال چشایی، اختلال حس، اختلال بویایی، استفاده از موبایل، مصرف رنگ مو، سابقه آگزما و خارش پوست.

ارزیابی شناختی: پرسشنامه MMSE ابزاری است که به طور سیستماتیک وضعیت ذهنی را بررسی می‌کند. این آزمون حاوی ۱۱ پرسش در ۵ زمینه وضعیت سنجی، نوشتن، توجه و محاسبه، حافظه و زبان می‌باشد. حداکثر امتیاز در این آزمون ۳۰ است که امتیاز ۲۳ یا کمتر از آن نشان دهنده اختلال شناختی است.^{۱۳} همسانی درونی این آزمون ۷۸٪ و پایایی رضایت‌بخش آن به روش آزمون - آزمون مجدد ۸۴٪ گزارش شده است.^{۱۴}

افسردگی: با استفاده از پرسشنامه افسردگی بک به بررسی وضعیت افسردگی پرداخته می‌شود. این آزمون حاوی ۲۱ سوال می‌باشد که ناراحتی، بدبینی، نارضایتی، اختلال در تصمیم‌گیری، خود بی‌زاری و انزوا را مورد بررسی قرار می‌دهد. هر ماده دارای ۴ گزینه است که بر مبنای ۰ تا ۳ نمره‌گذاری می‌شود و درجات مختلفی از افسردگی را از خفیف تا شدید

مطالعات نشان داده‌اند که بیمارانی که با جراحی درمان شده‌اند بیشتر از بیمارانی که جراحی انجام نده‌اند، دچار مشکلات روانی و شناختی بوده‌اند.^۵ ارزیابی، تشخیص، درمان و بازتوانی این اختلالات در بیماران با تومور مغزی گلیوما مشکل می‌باشد و می‌تواند در بقاء و کیفیت زندگی نقش داشته باشد.^۷ افسردگی و اضطراب از جمله اختلالات روانی است که بر کیفیت زندگی بیماران تأثیر دارد و مطالعات قبلی کاهش بقاء را در بیماران با این نوع تومور همراه با این مشکلات تأیید می‌کنند،^{۹-۱۱} همچنین کیفیت زندگی تحت تأثیر افسردگی و اضطراب کاهش می‌یابد. این اختلالات روانی و شناختی ممکن است به علت مشکلات قبل و بعد و حین جراحی به وجود آید. تغییرات شناختی فرآیندهای پیچیده‌ای هستند که شبکه‌های عصبی را درگیر می‌کنند^{۱۱} و لزوم تشخیص این مشکلات، می‌تواند در ارتقاء و بهبود سبک زندگی، امید به زندگی، کیفیت زندگی و بقاء این بیماران مهم باشد و لزوم تشخیص سریع این اختلالات در قبل و بعد از جراحی و درمان و بازتوانی به موقع آنها می‌تواند نقش مهمی در موفقیت در مدیریت درمان این بیماران داشته باشد. هدف از مطالعه حاضر تعیین نقش تأثیر جراحی بر اختلالات روانی و شناختی بیماران مبتلا به گلیوم مغزی است.

مواد و روش‌ها

این بررسی یک مطالعه از نوع مقطعی بود که بر روی ۹۴ بیمار مبتلا به تومور مغزی گلیوما در مدت ۵ ماه از تاریخ ۸۹/۳/۳۰ تا ۸۹/۸/۳۰ در دپارتمان علوم اعصاب مرکز تحقیقات جراحی مغز و اعصاب عملکردی در بیمارستان شهدای تجریش تهران انجام شد که جهت جراحی مراجعه کرده بودند و نمونه‌گیری به صورت در دسترس صورت گرفت. لازم بود شرکت‌کنندگان قبل از ورود به مطالعه فرم رضایت‌نامه را تکمیل کنند. بیماران ابتدا توسط جراح مغز و اعصاب نورولوژیست و روانپزشک معاینه شدند، سپس جهت انجام MRI و سی تی اسکن برای تشخیص نهایی ارجاع و پس از آن جهت جراحی معرفی شدند و قبل از انجام جراحی با کسب رضایت از بیمار توسط محقق طرح که متخصص علوم اعصاب شناختی است قبل و ۱۰ روز بعد از عمل تحت انجام آزمون‌های تحقیقاتی قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه: بیماران دارای تومور مغزی گلیوما، در محدوده سنی ۶۵-۱۵ سال، تشخیص داده شده بر اساس معیارهای WHO، هیچ یک سابقه بیماری عصبی و روانی

SPSS ۱۸ می‌شود و از طریق آزمون‌های آماری توصیفی، ضریب همبستگی پیرسون و تست تی تحلیل می‌شوند.

یافته‌ها

در این قسمت با استفاده از پرسشنامه‌های MMSE، افسردگی بک، اضطراب همیلتون به بررسی مقایسه‌ای اختلال شناختی، افسردگی، اضطراب و کیفیت زندگی در بیماران با تومور مغزی قبل و ۱۰ روز بعد از جراحی پرداخته شد. در این مطالعه بیماران پیش از جراحی تومور و پس از جراحی تومور مورد ارزیابی قرار گرفتند.

با استفاده از آزمون t مستقل ارزیابی داده‌ها قبل و بعد از جراحی صورت گرفت و معنی‌داری هر یک از آزمون‌های MMSE، افسردگی بک، اضطراب همیلتون نشان داده شد. در هر مورد ابتدا میانگین و خطای استاندارد را برای این متغیرها نشان داده شد.

در این مطالعه ۹۴ بیمار تومور مغزی (۵۰٪ مرد و ۵۰٪ زن) با جنسیت و سطح تحصیلات متفاوت حاضر بودند. بیشتر افراد شرکت کننده در این مطالعه متأهل می‌باشند (۶۹/۰۴٪). ۱۰/۷۱٪ از آن‌ها نیز بیکار می‌باشند.

بر طبق جدول ۱ میانگین نمرات پرسشنامه‌های افسردگی بک، اضطراب همیلتون در بعد از عمل افزایش داشته است، ولی MMSE در بعد از جراحی کاهش داشته است.

تعیین می‌کند. حداکثر نمره در این پرسشنامه ۶۳ است و حداقل آن صفر است. ۱۵ براساس ارزیابی روایی و پایایی پرسشنامه افسردگی بک، ثبات درونی ۹۶٪ و پایایی نیز به وسیله آزمون - آزمون مجدد ۸۲٪ گزارش شد.^{۱۶}

اضطراب: پرسشنامه اضطراب همیلتون اضطراب را ارزیابی می‌کند. در حال حاضر این آزمون از شناخته شده‌ترین آزمون‌های اضطرابی برای ارزیابی شدت اضطراب می‌باشد و شامل ۱۴ صفت یا رفتار اضطرابی است که هر رفتار یا صفت در ارتباط با علائم خاص اضطراب می‌باشد. این مقیاس توسط یک فرد مصاحبه‌گر درجه‌بندی می‌شود. این مقیاس طیف وسیعی از علائم را در بر می‌گیرد که معمولاً به عنوان علائم یک حالت اضطرابی تشخیص داده می‌شود. این علائم عبارتند از: خلق مضطرب، تنش، ترس، بی‌خوابی، اشکال در تمرکز، تنش عضلانی، وضعیت جسمی عمومی، علائم قلبی - عروقی، علائم تنفسی و رفتار حین مصاحبه. همچنین در مطالعات راجع به اعتبار و پایایی این پرسشنامه، ثبات درونی ۶۰٪ و پایایی از طریق آزمون - آزمون مجدد ۷۷٪ به دست آمده است.^{۱۷}

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

پس از تکمیل پرسشنامه‌های دموگرافیک، MMSE، افسردگی بک، اضطراب همیلتون اطلاعات وارد نرم‌افزار

جدول ۱- بررسی مقایسه‌ای میانگین، انحراف معیار و خطای استاندارد وضعیت ذهنی شناختی، افسردگی و اضطراب در بیماران تومور مغزی قبل و بعد از جراحی

| پرسشنامه | گروه | تعداد | میانگین | انحراف معیار | خطای استاندارد |
|----------------|------------------|-------|---------|--------------|----------------|
| اضطراب همیلتون | بیمار قبل از عمل | ۴۷ | ۲/۲۴ | ۶۵۶/ | ۱۰۱/ |
| | بیمار بعد از عمل | ۴۷ | ۳/۰۰ | ۰۰۰/ | ۰۰۰/ |
| افسردگی بک | بیمار قبل از عمل | ۴۷ | ۱/۶۹ | ۸۱۱/ | ۱۲۵/ |
| | بیمار بعد از عمل | ۴۷ | ۳/۰۰ | ۰۰۰/ | ۰۰۰/ |
| MMSE | بیمار قبل از عمل | ۴۷ | ۲۲/۲۴ | ۶/۷۱۳ | ۱۰۳۶/ |
| | بیمار بعد از عمل | ۴۷ | ۱۰/۰۰ | ۰۰۰/ | ۰۰۰/ |

جدول ۲- معناداری، اختلاف میانگین، اختلاف خطای استاندارد، اختلاف فاصله اطمینان ۹۵٪ در بیماران با نمرات پرسشنامه‌های MMSE، افسردگی بک، اضطراب همیلتون، در قبل و بعد از عمل

| اختلاف فاصله اطمینان ۹۵٪ | | اختلاف خطای استاندارد | اختلاف میانگین | Sig. (2-tailed) | پرسشنامه |
|--------------------------|--------|-----------------------|----------------|--------------------|----------------|
| بیشترین | کمترین | | | | |
| -۰/۵۶۱ | -۰/۹۶۳ | /۱۰۱ | -۰/۷۶۲ | /۰۰۰ | اضطراب همیلتون |
| -۱/۰۶۱ | -۱/۵۵۹ | /۱۲۵ | -۱/۳۱۰ | /۰۰۰ | افسردگی بک |
| ۱۴/۲۹۹ | ۱۰/۱۷۷ | ۱/۰۳۶ | ۱۲/۲۳۸ | /۰۰۰ | MMSE |

تحقیقات پیشین مؤید افزایش اضطراب پس از عمل جراحی نیز هستند.^{۲۲-۲۴} بیماران با تومور مغزی در نیم‌کره راست مغز بطور آماری میانگین اضطراب بالایی دارند که پس از جراحی بهبود یافته است.^{۱۹} در مطالعه فعلی اختلال شناختی و افسردگی و اضطراب بطور قابل ملاحظه‌ای ارتباط داشته‌اند و در سایر مطالعات نیز این ارتباط مشهود بود. ارتباط بین این اختلالات می‌تواند تأثیر منفی در بقاء و کیفیت زندگی بیماران داشته باشد.^{۲۵و۱۸} در مطالعات ارزیابی شده قبلی که بر روی این بیماران انجام شده بود افسردگی و اضطراب مشاهده شده بود،^{۲۶و۲۹} ولی افزایش این اختلالات با افزایش میزان نقایص شناختی و روانی تاکنون تأیید نشده بود که این خود علت دیگری بر جدید بودن مطالعه حاضر است. اگرچه نقایص شناختی در این بیماران به علل مختلف صورت گرفته است ولی اینکه این علل بتوانند در بروز آسیب‌های روانی تشدیدکننده باشد، نیاز به ارزیابی بیشتر دارد و ریسک فاکتورهای مختلف بروز تومور مغزی و نیز علائم، عوارض و درمان‌های مختلف می‌توانند در بروز انواع مختلف اختلالات شناختی و روانی در این بیماران مؤثر باشد و لذا کنترل، درمان و بازتوانی این اختلالات می‌تواند در بقاء و کیفیت زندگی بیماران نقش داشته باشد.^{۱۹}

در این مطالعه اختلال شناختی و روانی بیماران مبتلا به تومور مغزی در پس از جراحی تأیید شده است و لذا پیشنهاد می‌گردد که ارزیابی‌های آینده با انواع تست‌های شناختی و روانی قبل و پس از جراحی صورت گیرد و بازتوانی این بیماران می‌تواند نقش مهمی در پیشرفت درمان، بقاء و کیفیت زندگی داشته باشد.

بر طبق جدول ۲ اختلاف میانگین نمرات پرسشنامه‌های MMSE، افسردگی بک، اضطراب همیلتون در قبل و بعد از عمل تفاوت معناداری را نشان داده است ($P=۰/۰۰۰۰$).

بحث و نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر، به بررسی مقایسه‌ای وضعیت ذهنی شناختی، افسردگی و اضطراب در بیماران با تومور مغزی در قبل و بعد از جراحی پرداخته شد. بطور قابل ملاحظه‌ای وضعیت ذهنی شناختی، افسردگی و اضطراب با یکدیگر مرتبط می‌باشد و ۶۲٪ واریانس را در وضعیت عملکردی توضیح می‌دهد.^{۱۹و۱۸} این مطالعه ثابت کرده است که بیماران از اختلال شناختی رنج می‌برند و این اختلال در بیماران پس از جراحی افزایش می‌یابد. عملکرد شناختی با افزایش افسردگی و اضطراب در بیماران ارتباط دارد. بر اساس این مطالعه، افسردگی در بیماران با تومور مغزی شایع است. یافته‌های قبلی نشان می‌دهند که افسردگی تأثیر منفی بر کیفیت زندگی دارد.^{۱۸} مطابق با اطلاعات به دست آمده در این مطالعه، افسردگی بعد از جراحی افزایش می‌یابد و میانگین افسردگی در بیماران پس از جراحی بطور قابل توجهی بالاتر از بیماران قبل از جراحی می‌باشد. بعضی مطالعات پیشین نیز نتیجه‌ای مشابه داشته‌اند و بر طبق آنها افسردگی عارضه‌ای شایع در بعد از جراحی محسوب شده و پس از جراحی افزایش می‌یابد.^{۲۰} مطالعات دیگری نیز تأیید کرده‌اند که عمل جراحی بر روی تومور مغزی با وخیم شدن وضعیت خلقی و افسردگی پس از جراحی در ارتباط است.^{۲۱}

Abstract:

The Effect of Surgery on Cognitive and Mental Impairments in Patients with Glioma Brain Tumor

Zarghi A. MD^{*}, Zali A. R. MD^{**}, Tehranidost M. MD^{***}, Forootan S. K. MD^{****}
Zarindast M. R. MD^{*****}, Forootan N. S^{*****}, Akhlaghdoust M^{*****}

(Received: 3 Sep 2011 Accepted: 15 Feb 2012)

Introduction & Objective: Patients with glioma brain tumor are encountered with cognitive and mental changes under the influence of surgery, so that rehabilitation and treatment is required for them. The purpose of current study is to determine the effect of surgery on these impairments.

Materials & Methods: The present cross-sectional study was conducted on 94 brain tumor patients and MMSE, Beck depression and Hamilton anxiety questionnaires were used before and after surgery for cognitive and mental assessment.

Results: Before and after surgery, a significant difference was identified in MMSE, Beck and Hamilton tests' scores ($P < 0.000$).

Conclusions: Surgery can lead to some kind of changes in cognitive and mental statuses of patients which needs to be investigated before and after surgery. In some cases, rehabilitation and treatment is needed for promotion of life quality and survival.

Key Words: Cognitive Impairments, Surgery, Brain Tumor

* Neuroscience MD.MPH.Ph.Ds, Functional Neurosurgery Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Shohadaye Tajrish Hospital, Tehran, Iran

** Associate Professor of Neurological, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Shohadaye Tajrish Hospital, Tehran, Iran

*** Associate Professor of Cognitive Science Department, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**** Associate Professor of Plastic Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

***** Professor of Neurosciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

***** Researcher, Student Research committee, Islamic Azad University of Medical Sciences Tehran Branch, Tehran, Iran

***** Researcher, Department of Neuroscience, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Shohadaye Tajrish Hospital, Tehran, Iran

References:

1. Heimans JJ, Taphoorn MJ. Impact of brain tumour treatment on quality of life. *J Neurol*. 2002; 249: 955-960.
2. Osoba D, Brada M, Prados MD, Yung WK. Effect of disease burden on health-related quality of life in patients with malignant gliomas. *Neuro-Oncology*. 2000; 2: 221-228.
3. Mainio A, Hakko H, Niemela A, Tuurinkoski T, Koivukangas J, Rasanen P. The effect of brain tumour laterality on anxiety levels among neurosurgical patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74: 1278-1282.
4. Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations of right hemisphere lesions. *Brain Lang*. 1997; 57: 22-37.
5. Gustafsson M, Edvardsson T, Ahlstrom G. The relationship between function, quality of life and coping in patients with low-grade gliomas. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 1205-1212.
6. Bhat SR, Goodwin TL, Burwinkle TM, et al: Profile of daily life in children with brain tumors: An assessment of health-related quality of life. *J Clin Oncol*, 2005 23: 5493-5500.
7. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 492-507.
8. Meyers CA, Hess KR, Yung WK, Levin VA. Cognitive function as a predictor of survival in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 646-650.
9. Mainio A, Hakko H, Niemela A, Koivukangas J, Rasanen P. Gender difference in relation to depression and quality of life among patients with a primary brain tumor. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 194-9.
10. Mainio A, Hakko H, Timonen M, Niemela A, Koivukangas J, Rasanen P. Depression in relation to survival among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 5-year follow-up study. *Neurosurgery* 2005; 56: 1234-41 (discussion 1241-2).
11. North CA, North RB, Epstein JA, Piantadosi S, Wharam MD. Lowgrade cerebral astrocytomas. Survival and quality of life after radiation therapy. *Cancer* 1990; 66: 6-14.
12. Cynthia A, Riccio, Cecil R., Reynolds, Lowe P, Jennifer J, Moore. The continuous performance test: a window on the neural substrates for attention? *Archives of Clinical Neuropsychology* 2002; 17: 235-272.
13. Folstein, M., Folstein, S.E., McHugh, P.R. "Mini-Mental State" a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 1975; 12(3); 189-198.
14. Hopp, G. A., Dixon, R. A., Grut, M., & Backman, L. Longitudinal and psychometric profiles of two cognitive status tests in very old adults. *Journal of Clinical Psychology* 1997; 53 (7): 673-686.
15. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 61-571.
16. Basker M, Moses PD, Russell S, Swamidhas P. "The psychometric properties of beck depression inventory for adolescent depression in a primary-care paediatric setting in India". *Child Adolesc Psychiatry ment Health*; 1:8. Published online 2007, August 9. Doi.
17. Hedlund JL, Viewig BW (1979) The Hamilton rating scale for depression: a comprehensive review. *Journal of Operational Psychiatry* 10: 149-165.
18. Litofsky NS, Farace E, Anderson F Jr, Meyers CA, Huang W, Laws ER Jr, Glioma Outcomes Project Investigators. Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project. *Neurosurgery* 2004; 54: 358-366.
19. Litofsky, N., Scott, M., Farace, E., Anderson, F., Meyer, C. and Huang, W. Depression in patients with high - grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project. *Journal of Neurosurgery*, Vol 54, Issue 2, 2004; p. 358 - 367.
20. Sheline, G.E., Warra, W. and Smith, V. Therapeutic irradiation and brain injury. *International Journal of Radiation Oncology and Biological Physics*, 1980; 6, 1215-1228.
21. Irle E, Peper M, Wowra B, Kunze S. Mood changes after surgery for tumors of the cerebral cortex. *Arch Neurol* 1994; 51: 164-174.
22. Giovagnoli AR, Tamburini M, Boiardi A. Quality of life in brain tumor patients. *J Neurooncol*. 1996; 30: 71-80.
23. Kaplan CP, Miner ME. Relationships: importance for patients with cerebral tumours. *Brain Inj*. 2000; 14: 251-259.
24. Arnold SD, Forman LM, Brigidi BD, et al. Evaluation and characterization of generalized anxiety and depression in patients with primary brain tumors. *Neuro-Oncology*. 2008; 10: 171-181.
25. Fox, S., Lyon, D. and Farace, E. Symptom clusters in patients with high - grade glioma. *Journal of Clinical Scholarship*, 2007, 39:1, 61 - 67.
26. Spielberger CD, Gorsuch RC, Lushene RE. Manual for the state-trait anxiety inventory. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press, 1970.
27. Hunt SM, McKenna SP, McEwan J, et al. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med* 1981; 15: 221-9.
28. Roger D, Nesshoever J. Individual differences in delayed heart rate recovery following stress: the role of extraversion, neurotism, and emotional control. *Personality Individual Differences* 1988, 4. 721-6.
29. Eysenck HJ, Eysenck BG. Eysenck personality inventory manual. London: University of London Press, 1964.