

Strokovni prispevek/Professional article

NENADNA KARDIOCIRKULATORNA ODPOVED PRI PRIMARNEM MOŽGANSKEM TUMORJU – PRIKAZ PRIMERA IN PREGLED LITERATURE

SUDDEN CARDIOCIRCULATORY COLLAPSE AND PRIMARY BRAIN TUMOR – A CASE REPORT AND A REVIEW OF THE LITERATURE

Jožef Magdič, Andreja Sinkovič

Oddelek za internistično intenzivno medicino, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2002-10-15, sprejeto 2003-02-12; ZDRAV VESTN 2003; 72: 213-6

Ključne besede: možganski tumor; nenadna srčna smrt; pljučna embolija; neurogena srčna odpoved

Izvleček – Izhodišča. Prikazan je primer 62-letne bolnice z nenadno odpovedjo srca in cirkulacije zaradi obstruktivnega šoka.

Metode. Po uspešnem oživiljanju je bila z opravljenim spiralnim CT prsnega koša izključena masivna pljučna tromboembolija, s CT možganov pa ugotovljen možganski tumor z izrazitim edemom okolne možganovine. Glede na opravljene preiskave, klinično sliko, potek in odziv na zdravljenje je verjetno šlo za neurogeno povzročen obstruktivni šok.

Rezultati. Po operativni odstranitvi glioblastoma je bila bolnica odpuščena v domačo oskrbo delno samostojna za dnevna opravila.

Zaključki. V poteku možganskih tumorjev je možen nenadni razvoj obstruktivnega šoka z odpovedjo srca in krvnega obtoka zaradi draženja vazomotornih centrov v osrednjem živčevju.

Uvod

Primarni možganski tumorji predstavljajo okoli 5% vseh tumorjev (1). Letna incidenca vseh primarnih možganskih tumorjev je 12,7 na 100.000 prebivalcev, od tega je 38% benignih (2). Glede na Register raka za Slovenijo, ki zajema samo maligne tumorje, je incidenca malignih neoplazem v možganih 8,8 na 100.000 prebivalcev na leto, v starostni skupini nad 60 let pa več kot 30 na 100.000 prebivalcev na leto. Kljub temu jih skoraj polovico odkrijejo pri ljudeh, mlajših od 55 let (3). Največji delež primarnih možganskih tumorjev – okoli 40% – predstavljajo gliomi, ki so tumorji astrocitne vrste in spadajo v širšo skupino nevroepitelijskih tumorjev (1).

Histološka klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) deli astroцитome na štiri stopnje. Prva in druga stopnja so nizko maligni astroцитomi, tretja in četrta stopnja pa visoko maligni, vključno z anaplastičnim astroцитomom in multifornim glioblastomom (4). Nizko malignih je okoli 25%, multi-

Key words: glioblastoma multiforme; sudden heart failure; pulmonary embolism; neurogenic heart failure

Abstract – Background. We are presenting a case of 62-year old woman with acute cardiocirculatory collapse with signs of obstructive shock.

Methods. After successful cardiopulmonary resuscitation (CPR) massive pulmonary thromboembolism was excluded by helical chest CT, but following brain CT revealed a brain tumor surrounded by abundant brain edema. With regard to all the accomplished diagnostic procedures, clinical picture, further clinical course and response to treatment, neurogenic cause of obstructive shock was most probable.

Results. After surgical removal of glioblastoma, the patient was discharged from the hospital with moderate neurological deficit.

Conclusions. During the course of brain tumors acute cardiocirculatory failure presented as a obstructive shock can evolve, because of local effects on brain circulatory (vasomotor) centers.

formni glioblastom pa predstavlja več kot 55% vseh gliomov. Incidenca glioblastoma s starostjo narašča. Povprečna starost ob odkritju je 62 let, manj maligne stopnje gliomov se odkrijejo nekoliko prej (2). Nizko maligni gliomi lahko postopoma napredujejo v visoko maligne, ki pa z infiltrativno in hitro rastjo kmalu postanejo simptomatski.

Simptomi in klinični znaki možganskega tumorja so lahko posledica neposrednega pritiska, vraščanja, zvišanega znotrajlobanjskega tlaka ali sprožanja epileptičnih napadov. Odvisni so od lokacije tumorja, njegove velikosti in načina razraščanja (infiltrativno ali ekspanzivno).

Skoraj polovica kot prvi simptom glioblastoma navede glavobol, petina žariščne nevrološke izpade in petina epileptične napade. Ob odkritju tumorja glavobol navaja več kot 80% bolnikov, polovica ima duševne spremembe, slabost in bruhanje ter različne žariščne izpade, tretjina pa epileptične napade, izpade v področju možganskih živcev in motnje hoje oziroma drže. Simptomi in znaki se razvijajo postopoma, le v redkih

primerih nastopijo nenadoma in lahko posnemajo cerebrovaskularni dogodek (5). Od pojava simptomov do potrditve glioblastoma preteče navadno 3–5 mesecev. Zastojna papila ob pregledu očesnega ozadja je bila včasih vidna pri 60–70% bolnikov, danes pa jo z zgodnejšo in bolj dostopno diagnostiko najdemo le redko (6).

Pomik možganskih struktur in transtentorialno ukleščanje medialnega dela senčnega režnja lahko privede do pritiska na vazomotorne in respiratorne centre v možganskem deblu. Vazomotorni center v vrhu podaljšane hrbtenjače je sestavljen iz parnih stranskih jeder za vazokonstrikcijo in vazodilatacijo ter osrednje ležečega kardioinhibicijskega jedra. Vanj se stekajo nevroni iz hipotalamusa, delov skorje čelnega in senčnega režnja (7, 8). Vzdraženje kjerkoli na tej osi lahko povzroči t. i. nevrogeni odziv srca, kot so aritmije, srčno popuščanje ali nevrogeno povzročeni pljučni edem. Vendar se kot primarni zaplet ukleščanja možganskih struktur in pritiska na možgansko deblo navadno pojavi zastoj dihanja.

Magnetnoresonančna tomografija (MRT) in računalniška tomografija (CT) s kontrastom ali brez njega sta najboljši slikovni metodi za prikaz možganskih tumorjev. Potrebna je histološka potrditev in določitev stopnje malignosti z biopsijo ali po operaciji. V diagnostiki možganskih tumorjev EEG danes nima večjega pomena. Čeprav je pogosto abnormen, je popolnoma nespecifičen, pokaže pa morebitne žariščne nepravilnosti (1, 9).

Zdravljenje malignih gliomov je v prvi vrsti operativno. Cilj je čim bolj zmanjšati tumorsko maso in s tem zmanjšati pritisk na sosednje strukture. Manjša tumorska masa pa je tudi bolj dovzetna za nadaljnje zdravljenje. Običajno popolna odstranitev tumorja zaradi infiltrativne in invazivne rasti ni možna, zato se 4–6 tednov po operaciji priporoča pričetek radioterapije in ob dobri napovedi boleznj še kemoterapije. Kombinirano zdravljenje nekoliko poveča sicer zelo nizko preživetje bolnikov z malignim gliomom (9–11).

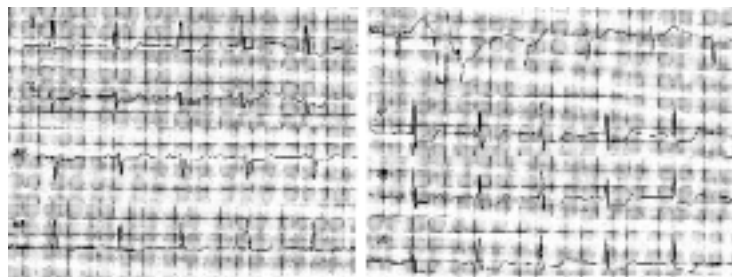
Prognoza bolnikov z glioblastomom je zelo slaba, saj ti bolniki v povprečju živijo le 6 do 12 mesecev. Če živijo več kot 2 leti od postavitve diagnoze, je zanesljivost histološke diagnoze vprašljiva (1). Opazovano dveletno preživetje je 8%, pri manj malignem anaplastičnem astrocitomu je veliko boljše, 45% (2).

Prikaz primera

62-letna bolnica z zdravljenjo arterijsko hipertenzijo, ki je bila v glavnem zdrava, je bila sprejeta na nevrološki oddelek zaradi poslabšanja nekaj tednov trajajočega topega glavobola v čelnem predelu in zatilju, upočasnjenosti in otežene hoje. Glavobol se je običajno pojavljal zjutraj in trajal nekaj ur, ob tem jo je občasno sililo na bruhanje. Deset dni pred tem je bila po nekajdnevem zdravljenju odpuščena iz periferne bolnišnice, kjer je ob sprejemu navajala podobne težave, ki so jih tam opredelili kot somatizacijo depresivne motnje. Hčerka je dodala, da se je mama v zadnjem času psihično zelo spremenila. Prej je bila skrbna in dobro razpoložena, zdaj pa je postala utrujena, nezainteresirana in upočasnjena pri govoru. Vzrok za tako nenadno spremembo hčerki ni bil znan. V družini je mama imela sladkorno bolezen, brat je v starosti 67 let umrl zaradi tumorja na možganih.

V kliničnem statusu ni bilo posebnosti, le ob nevrološkem pregledu je izstopala psihomotorna upočasnjenost, apatija in diskretna spastična pareza levih udov z diskretno centralno prizadetostjo levega obraznega živca.

Opravljen laboratorijske preiskave, rentgenogram prsnih organov in pregled očesnega ozadja so bili v mejah normale, elektroencefalogram (EEG) pa je pokazal splošne difuzne motnje lažje do zmerne stopnje in žariščno disritmijo valov theta in delta desno frontotemporalno in centralno. Zaradi suma na ekspanzivni proces v možganih je bila načrtovana računalniška tomografija (CT) možganov, vendar je tretjega dne bolnica ob posedanju za krajši čas izgubila zavest. Že čez nekaj minut je postala ponovno pogovorljiva, bila je bleđa, cianotična, hipotenzivna s sistoličnim tlakom okoli 60 mm Hg. Bolečine za prsnico je zanikala. Elektrokardiogram (EKG) ob tem je pokazal



Sl. 1. EKG, ki kaže znižanje ST-veznice v odvodih I, II, aVF in V_3-V_6 .
Figure 1. ECG presenting ST-segment depression in leads I, II, aVF and V_3-V_6 .

frekvenco srca 70/minuto, znižanje ST-veznice za 1–2 milimetra v odvodih I, II, aVF, V_3-V_6 (sl. 1). Kljub ishemiji apikolateralne stene so ostali serumski kazalniki ishemične srčne nekroze normalni. Po intravenski infuziji koloidne raztopine in dopamina v odmerku 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ se tlak ni povešal. Bolnica je postala celo popolnoma neodzivna (Glasgowska lestvica kome – GCS 3), neredno je podihavala. Premestili smo jo na Oddelek za internistično intenzivno medicino, kjer je bila intubirana in nato umetno predihavana (CMV, FiO_2 , 100%). Po 15 minutah se je pojavila bradikardija (33 na minuto), sledila je asistolija, zato smo začeli z oživljanjem. Po 2 mg adrenalina in zunanji srčni masaži se je vzpostavila spontana srčna akcija, utripi so bili tipni, krvni tlak merljiv (130/80 mm Hg). Orientacijsko smo opravili ultrazvok (UZ) srca, ki je pokazal relativno velik desni prekat (sl. 2). Vstavljen je bil centralni venski kateter in izmerjen centralni venski tlak (CVP), ki je bil +19 cm H_2O . Postavljen je bil sum na akutno odpoved desnega srca (obstruktivni šok) zaradi masivne pljučne embolije. Prejela je bolus heparina intravensko (5000 IE). Čez 20 minut je bolnica ponovno postala hemodinamsko nestabilna, hipotona (60/40 mm Hg). Ob sicer vidni električni aktivnosti srca na zaslonu je postajal utrip na velikih arterijah vedno slabše tipen. Zaradi elektromehanske disociacije smo ponovno pričeli z zunanjo masažo srca in v nekaj minutah uspeli vzpostaviti učinkovito srčno akcijo s tipnim utripom nad perifernimi arterijami in merljivim krvnim tlakom (130/80 mm Hg). Uvedli smo inotropno podporo z noradrenalinom in dopaminom ter kasneje še z dobutaminom za vzdrževanje ustreznega krvnega tlaka ob sumu na obstruktivni šok. Čez 10 minut je ponovno prišlo do bradikardije (40/minuto), nato do asistolije. Ponovno smo pričeli z zunanjo srčno masažo, dajanjem intravenskega adrenalina in atropina. Čez nekaj minut se je ponovno vzpostavil tipen utrip nad perifernimi arterijami z merljivim krvnim tlakom (120/80 mm Hg). Ob inotropni podpori se je krvni tlak stabiliziral in znašal okoli 110/60 mm Hg.



Sl. 2. UZ srca v subkostalni projekciji, opravljen med oživljanjem. Premer desnega prekata v diastoli (RVEDD) znaša 4,75 cm.

Figure 2. Heart ultrasound in subcostal projection made during resuscitation, showing RVEDD of 4.75 cm.

Čez dve uri smo opravili že prej načrtovane preiskave: spiralni CT prsnega koša in CT glave. CT glave je pokazal obsežen ekspanzivni proces, sumljiv na gliom, v desnem temporoparietalnem predelu mo-

žganov z močnim edemom okolne možganovine in pomikom strukture čez sredinsko črto v nasprotno poloblo (sl. 3). Neposredno zatem smo opravili spiralni CT prsnega koša, ki ni pokazal znakov za pljučno embolijo. Po opravljenih preiskavah je bila bolnica še vedno globoko nezavestna (GKS 3), zenici sta bili široki in neodzivni. Plinska analiza arterijske krvi po trikratnem oživiljanju in umetnem predihavanju s 100% kisikom v vdihanem zraku je pokazala metabolno acidozo s pH 6,972 (normalne vrednosti 7,35–7,45), BE -21,6 mmol/L (normalne vrednosti -2,3 do +2,3 mmol/L), bikarbonat 11,3 mmol/L (normalne vrednosti 22–26 mmol/L), pCO₂ 6,77 kPa (normalne vrednosti



Sl. 3. CT možganov, ki kaže tumor desnega senčnega režnja z okolnim edemom. Širi se v temenski reženji in pomika strukture čez sredinsko črto.

Figure 3. Brain CT showing tumor growing in right temporal lobe and associated edema. It is spreading toward parietal lobe and causes shifting over medial line.

4,9–5,9 kPa), pO₂ 46,87 kPa (normalne vrednosti 10,6–13,3 kPa), SatO₂ 0,997 (normalne vrednosti 0,96–1,0). Koagulacijski testi so bili v mejah normale, D-dimeri so bili 323 (normalne vrednosti < 290 µg/L).

Po 16 urah zdravljenja v intenzivni enoti z mehanskim predihavanjem, intravenskim infuzijami kristaloidov, koloidov in inotropov (noradrenalin, dobutamin) se je bolnica pričela prebujati. Spontano in na ukaz je pričela odpirati oči in premikati ude. V nadaljnjih štirih urah je spontano zadihala prek endotrahealnega tubusa, ki je bil v naslednji uri odstranjen. Bila je hemodinamsko stabilna, zato smo postopno ukiniteli inotropna zdravila. Postala je febrilna do 38,2 °C. Odvzeli smo hemokulture, empirično smo uvedli antibiotika cefotaksim (2 g/8 ur i. v.) in netilmicin (150 mg/12 ur i. v.). Iz hemokultur je bil naknadno izoliran *Streptococcus mitis*, dobro občutljiv na uvedene antibiotike.

Predstavili smo jo nevrokirurgu, ki je priporočil dodatno zdravljenje z intravenskimi infuzijami 250 ml 20% manitola vsakih 8 ur v naslednjih 24 urah in deksametazonom 4 mg/6 ur i. v. za znižanje znotrajlobanjskega tlaka in možganskega edema ter priporočal operativno zdravljenje tumorja. Bolnično stanje se je nato izboljšalo. Postala je pogovornljiva, orientirana. Pristala je na operacijo in bila 48 ur od začetka zdravljenja na intenzivnem oddelku premeščena na Oddelek za nevrokirurgijo. UZ srca, ponovljen pred premestitvijo, je pokazal bistveno manjši desni prekat (sl. 4).

Po 12 dneh je bila opravljena operacija možganskega tumorja, in sicer desnostranska temporalna lobektomija z mikrokirurško tehniko. S tem je bil tumor izdatno zmanjšan (sl. 5). Histološko je bil potrjen glioblastom. Po posegu je ostala hemipareza levih udov, prisotna že pred posegom, ki se je ob fizikalni terapiji toliko popravila, da je bila bolnica skoraj samostojna pri dnevnih opravilih. Potrebovala je le oporo pri hoji. Sprva je bila skoraj afazična, kasneje pa se je govor toliko popravil, da je bila možna osnovna komunikacija. Prišlo je do globalnega intelektualnega upada.

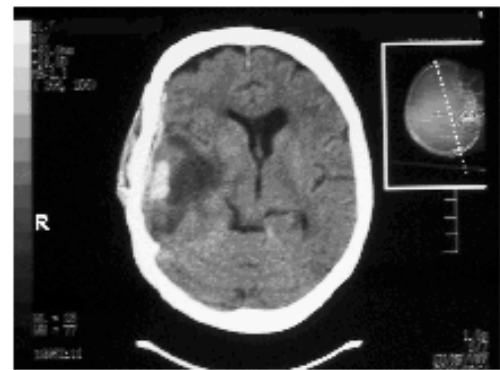
Na kontrolnem CT možganov po operaciji tumorja praktično ni bilo videti, bolnica pa je bila po šestih dneh premeščena nazaj v periferno bolnišnico zaradi nadaljnje rehabilitacije. Kasneje je bolnica pričela še z radioterapijo na Onkološkem inštitutu.

CT možganov je po petih mesecih pokazal invazivno raščo tumorja v temenski in čelni reženji desne možganske poloble. Klinično je po šestih mesecih bolezen toliko napredovala, da je bolnica le s težavo hodila, razvila se je pareza desnih udov, prišlo je do nadaljnjega glo-



Sl. 4. UZ srca v subkostalni projekciji, opravljen dva dni po oživiljanju. RVEDD znaša 3,64 cm.

Figure 4. Heart ultrasound in subcostal projection made on day 2 after resuscitation, showing RVEDD of 3.64 cm.



Sl. 5. CT možganov opravljen po lobektomiji desnega senčnega režnja. Edema možganovine ni, vidna pa je manjša rezidualna krvavitev.

Figure 5. Brain CT after right temporal lobectomy. No signs of brain edema, but there is small residual hemorrhage in post-operative cavity.

balnega umskega upada. Uvedeno je bilo simptomatsko zdravljenje z deksametazonom, ob katerem je prišlo do delnega izboljšanja.

Razpravljanje in zaključki

Pri večini bolnikov z možganskim tumorjem simptomi in znaki največkrat nastopijo neopazno in postopoma napredujejo, ali pa je pričetek nenaden z epileptičnim napadom, hidrocefalusom ali krvavitvijo v tumor (12).

V našem primeru so se simptomi pojavili postopoma, bili so dokaj značilni za ekspanzivni proces v možganih.

Bolnica je poleg tega iz starostne skupine, kjer incidenca možganskih tumorjev strmo poraste (2, 3).

Glavobol, slabost, duševne spremembe in otežena hoja so vsak zase zelo nespecifični, čeprav pogosti simptomi. Kadar se pojavijo skupaj in postopno napredujejo, je treba pomisliti na možganski tumor. Med simptomi je najznačilnejši jutranji, top, neutripajoč glavobol, ki postaja z napredovanjem boleznine močnejši in traja dlje (12).

Pozitivna anamneza glede možganskega tumorja še ne pomeni, da gre za družinsko obremenjenost. Čeprav se nekatere vrste možganskih tumorjev pojavljajo v družinah, se velika večina pojavlja sporadično (9). Najbolj verjetni vzroki za to so enaki škodljivi vplivi iz okolja, ki imajo pri nastanku možganskih tumorjev pomembno vlogo.

Pri naši bolnici so bili prisotni simptomi in znaki obstruktivnega šoka s hipotenzijo, nezavestjo, povečanjem desnega prekata pri UZ pregledu srca. Postavljen je bil sum na masivno pljučno embolijo ali akutni koronarni sindrom z obsežno ishemijsko levega prekata srca.

Globoka venska tromboza (GVT) in pljučna trombembolija (PTE) sta že dolgo znan zaplet v poteku malignih bolezni, tudi pri malignih tumorjih možganov, kjer se trombembolični zapleti pojavijo v 19–36% (13–15). Siva možganovina vsebuje namreč veliko tkivnega tromboplastina, ki aktivira strjevanje krvi. Veliko več ga je v visoko malignih gliomih, dodatno pa ti tvorijo še nekatere tumorske prokoagulantne dejavnike (16, 17). Ob razpadu možganskih in tumorskih celic, bodisi zaradi neposredne poškodbe ali edema, se sproščajo trombogeni dejavniki. Te beljakovine težko prehajajo preko možgansko-žilne pregrade, razen kadar je le-ta okvarjena. Lahko pa prehajajo v kri neposredno tudi iz samega tumorja, ker je dobro prekrvljen in ker prihaja v njem do nekroze zaradi hitre rasti (16). Pri 1/4 bolnikov ugotovimo povečano strjevanje krvi v preoperativnem obdobju in pri 1/3 v postoperativnem obdobju, tudi po izključitvi trombogenih dejavnikov v perioperativnem obdobju (operacija, ležanje), nadaljnjem zdravljenju z radioterapijo, kemoterapijo ter izključitvi vseh bolnikov s simptomi GVT (16).

Pri naši bolnici smo masivno pljučno embolijo izključili s spiralnim CT prsnega koša, pa tudi koncentracija D-dimerov v serumu je bila le neznatno povišana.

Diferencialnodiagnostično je kot vzrok za šok prišel v poštev akutni koronarni sindrom (AKS) z nestabilno angino pectoris in/ali non-Q infarktom srca. Z normalnimi vrednostmi CK-MB mass in troponina T smo izključili akutni miokardni infarkt, prav tako z naknadnim UZ pregledom srca, ki ni pokazal lokalizirane akinezije ali hipokinezije levega ali desnega prekata srca.

Ob ponoviti UZ srca je bil premer desnega prekata na koncu diastole manjši kot ob prvem pregledu, kar je potrjevalo akutno in reverzibilno obremenitev desnega prekata, ne pa kronično povečanega desnega prekata. Tudi takrat ni bilo lokaliziranih motenj krčljivosti.

Hitro popravljanje klinične slike po uvedbi antiedematoznega zdravljenja govori v prid temu, da je bil vzrok obstruktivnega šoka z obremenitvijo desnega prekata obsežni edem možganovine zaradi tumorja možganov.

V literaturi so opisani primeri bolnikov z epilepsijo, možgansko krvavitvijo, ishemičnim infarktom ali poškodbo možganov, kjer je prišlo do pljučnega edema in odpovedi srca, brez znakov bolezni levega prekata. Gre sicer za redek zaplet, ki se brez takojšnjega zdravljenja lahko konča smrtno (18–20). Vzrok temu je masivno proženje vzdraženih vazomotornih in kardioregulatornih centrov v možganih.

Pri naši bolnici se v opravljenem CT možganov zaradi tumorja in izrazitega edema možganov nakazuje pomik nekaterih struktur (sl. 3). V nižjih prerezih je bil viden pomik, ki bi lahko povzročil transtentorialno ukleščanje medialnega dela desnega senčnega režnja ali neposredni pritisk na možgansko deblo. Prikaz sicer ni bil dovolj natančen, da bi lahko to zagotovo trdili, natančneje pa bi omenjeno patologijo pokazala sagitalna in koronarna projekcija MRT.

Znani so tudi opisi ishemičnih sprememb v EKG in prekatnih aritmij v sklopu subarahnoidne in možganske krvavitve (19–22), predvsem v predelu insule, kjer se v možganski skorji nahajajo kronotropni nevroni za srce (23). Nismo pa zasledili v literaturi opisa ishemičnih sprememb v EKG pri bolnikih z možganskim tumorjem. Pri naši bolnici je bil izključen akutni infarkt srca tako laboratorijsko kot z UZ srca. Predvidevamo,

da je bil možganski tumor in/ali pridruženi edem možganovine odgovoren za reverzibilno ishemijsko srca. Glioblastom senčnega režnja in pridruženi edem možganov bi lahko vzdražila del skorje insule, odgovorne za srce. Povzročena bradikardija in arterijska hipotenzija bi lahko vodile v posledično reverzibilno ishemijsko srčne mišice.

Zaključki

Pri bolniku z možganskim tumorjem se lahko kadarkoli pojavijo nenadni zapleti, ki ogrozijo bolnikovo življenje. Pride lahko do GVT in PTE v sklopu paraneoplastičnega sindroma, ukleščanja možganskih struktur ali do nevrogeno povzročene zastoj srca. CT možganov mora biti prva preiskovalna metoda, če obstaja sum na ekspanzivni znotrajlobanjski proces in z njo ne kaže odlašati.

Literatura

- Poeck K, Hacke W eds. Neurologie. 10. Auflage. Berlin: Springer Verlag, 1998: 297–330.
- The Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS). Year 2001 annual statistics report. Brain tumors in the US 1992–1997. <http://www.cbtrus.org/2001>.
- Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 1997. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2000: 1–1.
- Kleinhaus P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumors. Brain Pathology 1993; 3: 255–68.
- Frankel SA, German WJ. Glioblastoma multiforme. Review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods, and treatment. J Neurosurg 1958; 15: 489–503.
- Cohen ME. Primary and secondary tumors of the central nervous system. In: Bradley WG et al. eds. Neurology in clinical practice. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996: 1089–159.
- Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 9th ed. Philadelphia: Saunders Comp., 1996: 209–20.
- Adams RD, Victor M. Principles of neurology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc., 1993: 554–98.
- Brandes AA, Basso U, Pasetto LM. Changing boundaries in the treatment of malignant gliomas. Expert Rev Anticancer Ther 2001; 1: 357–70.
- Croteau D, Mikkelsen T. Adults with newly diagnosed high-grade gliomas. Current Treatment Options in Oncology 2001; 2: 507–15.
- Burton EC, Prados MD. Malignant gliomas. Current Treatment Options in Oncology 2000; 1: 459–68.
- Schiff D, Batchelor T, Wen PY. Neurologic emergencies in cancer patients. Neur Clin North Am 1998; 16: 449–81.
- Cheruku R, Tapazoglou E, Ensley J, Kish JA, Cummings GD, Al-Sarraf M. The incidence and significance of thrombotic complications in patients with high-grade gliomas. Cancer 1991; 68: 2621–4.
- Quevedo JF, Buckner JC, Schmidt JL, Dinapoli RP, O'Fallon JR. Thrombembolism in patients with high-grade glioma. Mayo Clin Proc 1994; 69: 329–32.
- Ruff RL, Posner JB. The incidence of systemic venous thrombosis and the risk of anticoagulation in patients with malignant gliomas. Trans Am Neurol Assoc 1981; 106: 223–6.
- Hindersin P, Koch K, Körting HJ. Veränderungen von Blutgerinnung und Fibrinolyse bei Hirntumoren. Nervenarzt 1989; 60: 154–8.
- Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma. An evidence-based review. Cancer 2000; 89: 640–6.
- Pender ES, Pollack CV. Neurogenic pulmonary edema: case reports and review. J Emerg Med 1992; 10: 45–51.
- Perlof JK. Neurological disorders and heart disease. In: Braunwald E ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: Saunders Comp., 1997: 1865–86.
- Fredberg U, Bøtker HE, Rømer FK. Acute neurogenic pulmonary oedema following generalized tonic clonic seizure. A case report and a review of the literature. Eur Heart J 1988; 9: 933–6.
- Švigelj V, Grad A, Tekavčič I, Kiauta T. Cardiac arrhythmia associated with reversible damage to insula in a patient with subarachnoid hemorrhage. Stroke 1994; 25: 1053–5.
- Gascon P, Ley TJ, Toltz RJ, Bonow RO. Spontaneous subarachnoid hemorrhage simulating acute transmural myocardial infarction. Am Heart J 1983; 105: 511–3.
- Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology 1992; 42: 1727–32.