

Multiple zerebrale Ischämien bei ausgedehntem Tumorleiden

Balthasar Fehr, Max Kuhn, Walter H. Reinhart

Wenn bei Patienten mit einem Tumorleiden neurologische Ausfälle auftreten, denkt man sicher zu Recht zuerst an Hirnmetastasen und muss diese mittels einem bildgebenden Verfahren suchen. Nicht immer liegen Hirnmetastasen zu Grunde. Wir stellen zwei Fälle mit multiplen embolischen Hirninfarkten bei ausgedehntem Tumorleiden vor, die in einem wahrscheinlichen Kausalzusammenhang mit dem Grundleiden standen.

Erster Fall

Bei einer 47jährigen Patientin wurde bei der Abklärung einer pathologischen Klavikulafraktur ein ausgedehnt metastasierendes Adenokarzinom der Lunge mit multiplen Haut- und Knochenmetastasen festgestellt. Es folgten eine Bestrahlung einer Femurkopfmetastase und drei Zyklen einer palliativen Chemotherapie mit Taxol und Paraplatin. Zuweisung der Patientin mit dringendem Verdacht auf Hirnmetastasen bei progredientem Hemisyndrom rechts, einer Aphasie und Verhaltensauffälligkeiten im Sinne eines Frontalhirnsyndroms. Im Labor fielen eine Thrombozytopenie (75 k/ μ l) und eine Anämie (86 g/l) auf. Die Akutphasenproteine CRP (39 mg/l) und Ferritin (660 μ g/l) waren erhöht, die Gerinnungsparameter INR und PTT normal und das Fibrinogen (5,0 g/l) leicht erhöht. Die MR-Untersuchung des Schädels ergab überraschenderweise keine Hirnmetastasen, sondern multiple, frische Infarkte in beiden Hemisphären (Abb. 1). Die transtho-

rakale Echokardiographie lieferte unauffällige Befunde, insbesondere keine Hinweise auf ein offenes Foramen ovale oder pathologische Klappenveränderungen. Duplexsonographisch wurden zusätzlich beidseitige tiefe Unterschenkelvenenthrombosen festgestellt. Es wurde eine vorsichtige Heparinisierung (15 000 E/24 h) und im weiteren Verlauf eine orale Antikoagulation mit einem INR-Zielwert von 2–3 eingeführt. Die Patientin wurde ins periphere Spital zurückverlegt, wo sie wenige Tage später verstarb. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

Zweiter Fall

Eine 76jährige Patientin wurde zugewiesen zur Abklärung einer progredienten Müdigkeit und rechtsthorakaler Schmerzen, welche sich in den letzten drei Monaten entwickelt hatten. Die Untersuchungen ergaben ein nicht-kleinzelliges zentrales Bronchuskarzinom rechts mit ausgedehnten Skelettmastasen. Labormässig waren INR, PTT und Fibrinogen im Normbereich, das CRP war erhöht (54 mg/l). Am dritten Hospitalisationstag traten plötzlich Gesichtsfeldstörungen links und eine progrediente Gangstörung auf. Die MR-Abklärung ergab keine Hirnmetastasen, sondern multiple embolische Infarkte in beiden Hemisphären des Gross- und Kleinhirns (Abb. 2). Eine transthorakale Echokardiographie zeigte weder ein offenes Foramen ovale noch valvuläre Pathologien. Es wurde eine vorsichtige Heparinisierung (15 000 E/24 h) und im weiteren Verlauf

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Walter H. Reinhart
Departement Innere Medizin
Kantonsspital
CH-7000 Chur

walter.reinhart@ksc.gr.ch

Abbildung 1.
MRI des Gehirns mit multiplen embolischen Hirninfarkten. Links eine Flair- und rechts eine Diffusionssequenz.

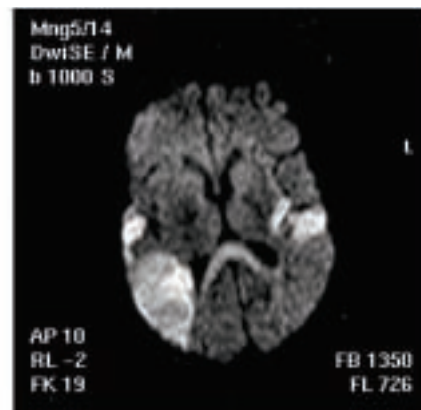
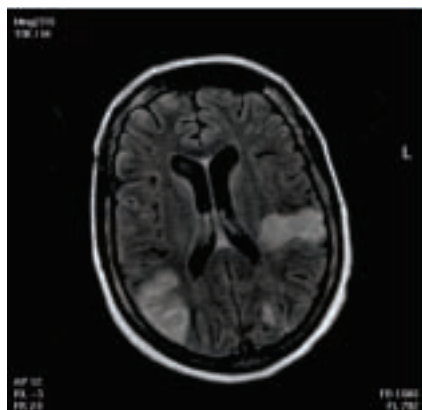
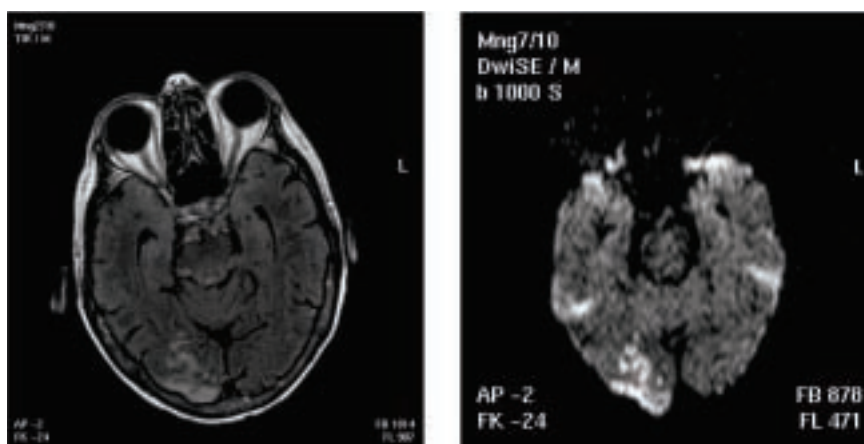


Abbildung 2.

MRI des Gehirns mit multiplen embolischen Infarkten. Links eine Flair- und rechts eine Diffusionssequenz.



eine orale Antikoagulation eingeleitet. Zwei Wochen später wurden bei der Abklärung von Beinschwellungen ausgedehnte 3- resp. 4-Etagen-Thrombosen der Beinvenen beidseits festgestellt. Die Antikoagulation war an diesem Tag mit einem INR von 1,2 ungenügend eingestellt, nachdem drei Tage zuvor noch 2,0 gemessen worden war.

Diskussion

Diese zwei Fälle von ischämischen Hirninfarkten bei Patientinnen mit metastasierendem Tumorleiden beobachteten wir innerhalb von zwei Wochen. Eine solche Duplizität von Fällen ist immer wieder ein beeindruckendes, unerklärliches Phänomen. Beiden Fällen ist ein ausgedehnt in die Knochen metastasierendes Bronchuskarzinom und das Vorliegen sowohl venöser Thrombosen als auch arterieller Thromboembolien gemeinsam. Da mehrere Gefäßterritorien des Gehirns betroffen waren, muss bei fehlendem Nachweis eines offenen Foramen ovale eine Emboliequelle im linken Herzen angenommen werden, am ehesten eine marantische Endokarditis. Weitere Embolien in anderen Organen sind wahrscheinlich, wurden aber weder gesucht noch nachgewiesen. Die Beziehung zwischen Malignomen und thromboembolischen Ereignissen wurde erstmals 1865 durch Trousseau beschrieben. Als Trousseau-Syndrom wird ein spontan-rezidivierendes oder migrierendes Auftreten von venösen Thrombosen und arteriellen Embolien im Rahmen maligner Tumore definiert [1]. Am häufigsten wird es bei Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes, des Pankreas und der Lungen – und vor allem bei fortgeschrittenem metastasierendem Leiden – gefunden. Bereits Monate vor der Diagnose eines Krebsleidens können thromboembolische Ereignisse auftreten. Es wird geschätzt, dass 15% aller Krebspatienten im Verlauf ihrer Erkrankung ein throm-

boembolisches Ereignis erleiden [2]. Eine Störung der hämostatischen Balance mit vermehrter Thrombinbildung und Aktivierung von Thrombozyten führt zu diesem Phänomen und resultiert in einem breiten Spektrum zwischen präthrombotischem Stadium bis zum Vollbild einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

Der Pathomechanismus der Thrombogenese ist multifaktoriell [1–4]. Diskutiert werden eine Aktivierung der Gerinnung mit erhöhten Gerinnungsfaktoren (V, VIII, IX, XI) und erhöhten Aktivitätsmarkern (Thrombin-Antithrombin-Komplex, Prothrombinfragmente, Fibrinopeptide, D-Dimere), eine direkte prokoagulatorische Aktivität des Tumors («tissue factor» und «cancer procoagulant») und eine Interaktion der Tumorzellen mit dem Gefässendothel. Dies sind tumoreigene Mechanismen, welche die Adhärenz von Tumorzellen an Endothelien ermöglichen, was ein zentraler Schritt der hämatogenen Metastasierung und damit der Tumorpropagation darstellt. Auch eine Interaktion zwischen Tumorzellen und Thrombozyten (über Integrin GP-IIb-IIIa und die Liganden Fibronectin und von Willebrand-Faktor) spielt eine Rolle. Der Tumor führt weiter zu einer verminderten Aktivität des natürlichen antikoagulierenden Systems (Protein C und S und Antithrombin III) bedingt durch Malnutrition, laufende Chemo- und/oder Hormontherapien und eine häufig zu beobachtende leichtgradige DIC. Ein paraneoplastisches Antiphospholipid-Syndrom ist ebenfalls bekannt. Als weitere prädisponierende Mechanismen kommen operative Interventionen, zentrale Venenzugänge, Infektionen, Immobilisation und eine chemotherapieinduzierte Vaskulitis in Frage.

Die thromboembolischen Ereignisse betreffen hauptsächlich das venöse System mit tiefen Venenthrombosen, Lungenembolien und splanchnischer Venenthrombose. Das arterielle System ist seltener betroffen und manifestiert sich mit multiplen zerebralen Insulten, einer Ver-

schlechterung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder koronaren Herzkrankheit. Meistens gehen die Embolien von einer nicht-bakteriellen Endokarditis aus. Seltener sind arterielle Thrombosen, eine leichtgradige DIC oder eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.

Die nicht-bakterielle Endokarditis, auch marantische Endokarditis genannt, kann den Verlauf verschiedener Krebsleiden in Form von Embolien komplizieren. Histopathologisch besteht die Endokarditis aus Fibrinplättchen-Thromben auf der Aorten- oder Mitralklappe, die Trikuspidalklappe ist selten betroffen. Mikroorganismen können nicht nachgewiesen werden. Die Vegetationen haften schlecht und embolisieren leicht. Die Prävalenz bei unselektionierten Krebspatienten wird mit bis zu 19% [5] angegeben. Die Diagnose ist ante mortem selten möglich. Relevante Embolien treten meistens zerebral auf; koronare, renale und mesenteriale Embolien bleiben meist stumm. Eine zweidimensionale Echokardiographie kann erst Vegetationen ab 4 mm sicher nachweisen. 30–50% der Patienten mit marantischer Endokarditis entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung zerebrale Infarkte, teilweise als Erstmanifestation einer Tumorkrankheit (30%) [5].

Die Therapie besteht in der Gabe von (niedermolekularem) Heparin in therapeutischer Dosierung und einer überlappenden oralen Antikoagulation. Bei venösen Thrombosen sind niedermolekulare Heparine erste Wahl. Bei unseren Fällen von zerebralen Embolien mit immanant hohem Blutungsrisiko haben wir erfolgreich unfraktioniertes Heparin in einer Infusion (15000 E/24 h) verabreicht. Der INR-Zielwert ist wie üblich 2 bis 3 für venöse Thromboem-

bolien, 2,5 bis 3,5 für arterielle Ereignisse. Wenn es trotz adäquater Einstellung darunter zu neuen thromboembolischen Ereignissen kommt, müssen die Patienten eine Dauertherapie mit niedermolekularen Heparinen erhalten [6].

Angesichts der Assoziation zwischen malignen Tumorleiden und thromboembolischen Ereignissen stellen sich zwei grundsätzliche Fragen: Soll bei jeder Thrombose ein zugrunde liegendes Tumorleiden gesucht werden und soll beim Vorliegen eines Tumorleidens eine Thromboseprophylaxe betrieben werden? Obwohl bei 10–15% der Patienten mit idiopathischer tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie ein Krebsleiden zugrunde liegt, wird eine breit angelegte Tumorsuche nicht empfohlen. Eine sorgfältige Anamnese, Status, Routinelabor und Thoraxröntgenbild mit entsprechend gezielter Suche bei klinischem Verdacht werden als genügend angesehen [7]. Die häufig, auch von uns, durchgeführte Ultrasonographie des Abdomens ist bezüglich Kosten-/Nutzen-Verhältnis nie untersucht worden. Eine generelle Thromboseprophylaxe bei allen Tumorpatienten wird nicht empfohlen, hingegen soll beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie Operation, Bettlägerigkeit, Chemotherapie oder einem zentralen Venenkatheter die Indikation zur Thromboseprophylaxe sehr grosszügig gestellt werden.

Zusammenfassend zeigen diese Fälle, dass bei Auftreten von fokalen neurologischen Defiziten bei Tumorpatienten auch an ischämische Hirninfarkte im Rahmen einer allgemeinen Thrombophilie und einer nicht-bakteriellen (marantischen) Endokarditis gedacht und entsprechend gehandelt werden muss.

Literatur

- 1 Callander N, Rapaport SI. Trousseau's syndrome. *West J Med* 1993; 158:364–71.
- 2 Hoffman R, Haim N, Brenner B. Cancer and thrombosis revisited. *Blood Rev.* 2001;15:61–7.
- 3 Naschitz JE, Yeshurun D, Eldar S, Lev LM. Diagnosis of cancer-associated vascular disorders. *Cancer* 1996;77: 1759–67.
- 4 Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10:499–530.
- 5 Edoute Y, Haim N, Rinkevich D, Brenner B, Reisner SA. Cardiac valvular vegetations in cancer patients: a prospective echocardiographic study of 200 patients. *Am J Med.* 1997; 102:252–8.
- 6 Bona RD, Hickey AD, Wallace DM. Warfarin is safe as secondary prophylaxis in patients with cancer and a previous episode of venous thrombosis. *Am J Clin Oncol* 2000;23:71–3.
- 7 Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1998;338:1169–73.