

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie
des Universitätsklinikums Halle (Saale) (Direktor: Prof. Dr. med. R. P. Spielmann)

Prävalenz und bildmorphologische Charakteristika intramuskulärer Metastasen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

«Doktor der Medizin (Dr. med.)»

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Johanne Luise Köhler

geboren am 13.11.1985 in Halle (Saale)

Betreuer: PD Dr. med. A. Surov

Gutachter:

PD Dr. med. A Surov

Prof. Dr. med. M.-A. Weber

Prof. Dr. med. M. Reuter

Eröffnung des Promotionsverfahrens: 08.10.2013

öffentliche Verteidigung: 24.03.2014

Referat

Hintergrund: Skelettmuskelmetastasen (SMM) sind eine rare Entität. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, mit welcher Häufigkeit SMM auftreten und inwieweit ein Zusammenhang zwischen der Art des Primärtumors und den Eigenschaften der SMM besteht. Gegenstand der Analyse sind die Lokalisationen und Primärtumoren der SMM sowie ihre Charakteristika in der radiologischen Bildgebung.

Patienten und Methoden: Es wurden Fallberichte aus der Fachliteratur untersucht und Befunde von Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) akquiriert. Daten zu der Art des Primärtumors, der Lokalisation und der Größe der SMM sowie deren Darstellung in Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Sonographie und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurden erhoben.

Ergebnisse: In der Literatur konnten 400 Patienten (600 SMM) und in der Datenbank des Universitätsklinikums Halle (Saale) 61 Patienten (82 SMM) auffindig gemacht werden. Die häufigste Ursache für SMM war das Bronchialkarzinom, gefolgt von Karzinomen des Gastrointestinaltraktes. Die SMM waren vor allem in der Muskulatur der unteren Extremität lokalisiert. Mammakarzinome metastasierten vorzugsweise in die extraokuläre Muskulatur, was sie signifikant von anderen Primärtumoren unterschied. Die Größen der SMM zeigten keine Abhängigkeit von den Primärtumoren. In der CT stellten sich SMM von Bronchialkarzinomen am häufigsten abszessähnlich dar. Signifikant unterschieden sich davon SMM von Magen-, Mamma- und Nierenkarzinomen, welche meist als fokale, scharf begrenzte Läsionen imponierten. Die Auswertung der Daten zur Bildgebung mittels MRT ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorentitäten. Es zeigte sich ein Überwiegen isointenser Läsionen in der T1-Sequenz, hyperintenser Läsionen in der T2-Wichtung und einer heterogenen Kontrastmittelanreicherung. Sonographisch waren 97% der SMM hypoechogene Herdbefunde. Die Ergebnisse der PET-Untersuchungen lieferten Anhaltspunkte für die Dignität intramuskulärer Herde.

Schlussfolgerung: Mit dieser Studie konnte an einem umfangreichen Patientenkollektiv gezeigt werden, welche radiologischen Eigenschaften SMM aufweisen. Dabei kann die Lokalisation und Darstellung der SMM Hinweise auf den zu Grunde liegenden Primärtumor liefern.

Köhler, Johanne Luise: Prävalenz und bildmorphologische Charakteristika intramuskulärer Metastasen. Halle (Saale), Martin-Luther-Universität, Medizinische Fakultät, Dissertation, 79 Seiten, 2013

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung.....	1
1.1 Aufbau der Skelettmuskulatur.....	1
1.2 Häufigkeit von Skelettmuskelmetastasen.....	1
1.3 Resistenzmechanismen der Skelettmuskulatur gegen Metastasen.....	2
1.3.1 Biomechanische Faktoren.....	2
1.3.2 Anatomische Barrieren.....	3
1.3.3 Biochemische Faktoren.....	4
1.3.4 Metabolische Faktoren.....	4
1.3.5 Immunreaktion.....	5
1.3.6 Zell-Zell-Interaktionen.....	5
1.3.7 Sauerstoff-Angebot.....	6
1.3.8 Wärmebildung.....	6
1.4 Pathophysiologie der Skelettmuskelmetastasen.....	8
1.5 Radiologische Charakteristika von Skelettmuskelmetastasen.....	8
1.6 Bisherige Studienlage.....	9
2. Zielstellung.....	11
3. Material und Methodik.....	12
3.1 Studiendesign.....	12
3.1.1 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale).....	12
3.1.2 Literaturrecherche.....	12
3.2 Patientenangaben.....	13
3.3 Primärtumoren.....	13
3.4 Lokalisationen der Skelettmuskelmetastasen.....	13
3.5 Größenangaben der Skelettmuskelmetastasen.....	13

3.6 Radiologische Bildgebung von Skelettmuskelmetastasen	13
3.6.1 Computertomographie.....	14
3.6.2 Magnetresonanztomographie	15
3.6.3 Sonographie	15
3.6.4 Positronen-Emissions-Tomographie	15
3.7 Statistische Verfahren	15
4. Ergebnisse	17
4.1 Patientenkollektive.....	17
4.1.1 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale)	17
4.1.2 Patienten der Metaanalyse.....	17
4.1.3 Patienten insgesamt	18
4.2 Patientenangaben	19
4.2.1 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale)	19
4.2.2 Patienten der Metaanalyse.....	19
4.2.3 Patienten insgesamt	19
4.3 Primärtumoren	19
4.3.1 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale)	19
4.3.2 Patienten der Metaanalyse.....	20
4.3.3 Patienten insgesamt	20
4.4 Lokalisationen der Skelettmuskelmetastasen.....	22
4.5 Größen der Skelettmuskelmetastasen	27
4.6 Radiologische Bildgebung	29
4.6.1 Computertomographie.....	29
4.6.2 Magnetresonanztomographie	34
4.6.3 Sonographie	39
4.6.4 Positronen-Emissions-Tomographie	40
5. Diskussion.....	41
5.1 Häufigkeit von Skelettmuskelmetastasen.....	41
5.2 Primärtumoren als Ursache für Skelettmuskelmetastasen	42

5.3 Verteilung der Skelettmuskelmetastasen	44
5.4 Radiologische Charakteristika von Skelettmuskelmetastasen	45
5.4.1 Computertomographie.....	45
5.4.2 Magnetresonanztomographie	46
5.4.3 Sonographie	47
5.4.4 Positronen-Emissions-Tomographie	47
5.5 Differentialdiagnosen.....	48
5.6 Limitierungen der Studie.....	49
5.6.1 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale)	49
5.6.2 Patienten der Metaanalyse.....	50
6. Zusammenfassung.....	51
7. Literaturverzeichnis	52
8. Anlagen	59
8.1 Tabellenverzeichnis	59
8.2 Abbildungsverzeichnis.....	59
8.3 Verzeichnis verwendeter Fallberichte.....	60
9. Thesen	78
10. Anhang.....	
A.1 Lebenslauf.....	
A.2 Selbstständigkeitserklärung.....	
A.3 Erklärung über frühere Promotionsversuche.....	
Danksagung.....	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABD	Abdominalmuskulatur
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unknown primary
engl.	englisch
EOM	extraokuläre Muskulatur
excl.	exklusiv
FDG	Fluordesoxyglukose
G ₀ -Phase	Ruhephase im Zellzyklus
G ₁ -Phase	postmitotische Phase im Zellzyklus
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender-Faktor
ggf.	gegebenenfalls
GLU	Glutealmuskulatur
HIF-1	Hypoxie-induzierter Faktor 1
IL-6	Interleukin-6
IP	Iliopsoas-Muskel
KH	Kopf-Hals-Muskulatur
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt
l	Liter
lat.	lateinisch
LIF	Leukämie-inhibierender Faktor
M	Mittelwert
M.	Muskel (lat. musculus)
mAS	Milliamperesekunde

MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (engl. Major Histocompatibility Complex)
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl (engl. number, lat. numerus)
O ₂	molekularer Sauerstoff
OA	Oberarmmuskulatur
OE	Muskulatur der oberen Extremitäten
OS	Oberschenkelmuskulatur
p-Wert	Signifikanzwert (engl. probability-value)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	Kombination aus Positronen-Emissions- und Computertomographie
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität (lat. potentia hydrogenii)
PV	paravertebrale Muskulatur
s	Sekunde
S.	Seite
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SMM	Skelettmuskelmetastasen
SPSS	Statistiksoftware der Firma SPSS Inc. (Statistical Package for the Social Sciences) von IBM (International Business Machines Corporation)
SUV	regionale Radioaktivitätskonzentration in der PET (engl. standardized uptake value)
T	Tesla
T1	Längsrelaxationszeit in der MRT
T2	Querrelaxationszeit in der MRT
Tab.	Tabelle
TGF	transformierender Wachstumsfaktor (engl. transforming growth factor)

TH	Thoraxmuskulatur
TNF	Tumornekrosefaktor
UA	Unterarmmuskulatur
UE	Muskulatur der unteren Extremitäten
UKH	Universitätsklinikum Halle (Saale)
US	Unterschenkelmuskulatur
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Aufbau der Skelettmuskulatur

Die Skelettmuskulatur stellt mit 40-45 % das parenchymatöse Organsystem mit dem größten Anteil am Gesamtgewicht des menschlichen Körpers dar (Pongratz, 1991). Insgesamt umfasst sie > 400 einzelne Muskeln (Schwab, 2010). Hinsichtlich des Feinbaues und der Physiologie unterscheidet man drei Arten von Muskelgewebe: glatte Muskulatur, Herzmuskulatur und Skelettmuskulatur (Lüllmann-Rauch, 2006). Die vorliegende Arbeit befasst sich ausschließlich mit Letzterer. Diese bildet den Halte- und Bewegungsapparat des menschlichen Körpers (Schünke et al., 2005) und besteht aus vielkernigen Muskelfasern, welche jeweils von einer Plasmamembran (Sarkolemm) umgeben sind (Lüllmann-Rauch, 2006). Das Sarkolemm stellt eine sehr stabile Trennstruktur aus Glykoproteinen mit zahlreichen Carboxylgruppen dar (Zacks et al., 1973a).

Primäre Tumoren der Skelettmuskulatur wie z. B. Sarkome oder Lymphome sind selten (O'Brien et al., 2004). Eine noch seltenere Entität stellen Skelettmuskelmetastasen (SMM) dar (Marioni et al., 2005), die differentialdiagnostisch bei intramuskulären Läsionen in Erwägung gezogen werden müssen (vgl. Kapitel 5.5, S. 48).

1.2 Häufigkeit von Skelettmuskelmetastasen

Während Metastasen in beispielsweise Leber, Lunge oder Knochen häufig auftreten, sind SMM ein seltenes Phänomen (Weiss et al., 1980). Arbeiten zur Häufigkeit von SMM kommen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen (Tab. 1, S. 2). In Autopsie-Studien wurden Häufigkeiten von 17,5 % (34 von 194) und 15,8 % (6 von 38) beschrieben (Pearson, 1959; Acinas García et al., 1984). In klinischen Studien wurde im Durchschnitt ein selteneres Auftreten von SMM ermittelt. Tuoheti et al. (2004) fanden bei 0,16 % (4 von 2557), Haygood et al. (2011) bei 1,6 % der untersuchten Patienten SMM.

Im Rahmen einer Lymphom- oder Leukämieerkrankung findet man häufiger SMM bzw. eine manchmal schwer abgrenzbare direkte Infiltrationen der Skelettmuskulatur (Buerger und Monteleone, 1966) (Tab. 1, S. 2).

Tabelle 1 Häufigkeiten von SMM, bisherige Studienlage

Tabellarische Aufführung von Studien zur Häufigkeit von SMM (radiologische Untersuchungen und Obduktionen)

Autor, Jahr	Artikel	untersuchte Fälle	Methode	Fälle mit SMM	Häufigkeit in %
Tuoheti et al., 2004	Skeletal muscle metastases of carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases	2557 Patienten mit Bronchialkarzinomen	MRT	4	0,16
Haygood et al., 2011	Skeletal muscle metastases: a three-part study of a not-so-rare entity	433 Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen	PET/CT	7	1,6
Glockner et al., 2000	Unsuspected metastases presenting as solitary soft tissue lesions: a fourteen-year review	1421 Patienten mit suspekten Weichteilschwellungen ohne Karzinom in der Eigenanamnese	CT/MRT	11	0,8
Magee und Rosenthal, 2002	Skeletal muscle metastases at sites of documented trauma	2068 orthopädische Patienten mit Malignomen	MRT +Biopsie	28	1,35
Acinas García et al., 1984	Metastasis of malignant neoplasms to skeletal muscle	194 Fälle mit Malignomen	Obduktion	34	17,5
Pearson, 1959	Incidence and type of pathologic alterations observed in muscle in a routine autopsy survey	38 Fälle mit Malignomen	Obduktion	6	15,8
Berge und Lundberg, 1977	Cancer in Malmö 1958-1969. An autopsy study.	747 Patienten mit Bronchialkarzinomen	Obduktion	8	1
Buerger und Monteleone, 1966	Leukemic-lymphomatous infiltration of skeletal muscle. Systematic study of 82 autopsy cases	82 Fälle mit Lymphomen oder Leukämien	Obduktion	43	52,4

[CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET = Positronen-Emissions-Tomographie, SMM = Skelettmuskelmetastasen]

1.3 Resistenzmechanismen der Skelettmuskulatur gegen Metastasen

Die Diskrepanz zwischen der großen Muskelmasse des menschlichen Körpers und der Seltenheit von SMM lässt vermuten, dass die Skelettmuskulatur über Eigenschaften verfügt, welche ihr eine Resistenz gegen eine metastatische Invasion verleihen. Tatsächlich lassen sich multiple Faktoren eruieren, die zu dieser Widerstandsfähigkeit beitragen (Tab. 2, S. 7).

1.3.1 Biomechanische Faktoren

Einen entscheidenden Einfluss auf die Rarität von SMM scheint die Gefäßversorgung der Skelettmuskulatur zu haben. Mithilfe eines Experimentes an tierischem Gewebe konnte die Abhängigkeit der Metastasenanzahl von der arteriellen Durchblutungssituation des jeweiligen Organs gezeigt werden. Je besser die Durchblutung ist, d. h. je mehr Tumoremboli das Organ erreichen, desto mehr Sekundärläsionen entstehen. Lagern sich die Tumorzellen in den Kapillaren ab, ist die Wahrscheinlichkeit am Größten, dass es zu einer Metastasenbildung kommt. Dieses Phänomen ist im Bereich von Nieren, Nebennieren, Hypophyse und Iris zu beobachten.

Aus der Ablagerung zirkulierender Tumorzellen in den Arteriolen resultiert hingegen seltener ein Metastasenwachstum. Das ist beispielsweise in Milz, Schilddrüse und Muskulatur der Fall (Coman et al., 1951).

Organe und Gewebe, die häufig von Metastasen betroffen sind (z. B. Lunge, Leber, Knochen) verfügen typischerweise über eine kontinuierliche Durchblutung. In der Skelettmuskulatur kommt es durch die wiederholten Kontraktionen jedoch zu starken Schwankungen im Blutfluss. Während der Muskelaktivität erweitern sich die Kapillaren, sodass eine Durchblutung von bis zu 2,5 l/min pro Kilogramm Muskulatur möglich ist. Das entspricht etwa 10 % des Herzzeitvolumens (Despopoulos und Silbernagl, 2007). Die Gefäßdilatation erfolgt dabei über die Stimulation β -adrenerger Rezeptoren (Herring et al., 1998).

Direkte Folge der Muskelkontraktion ist eine deutliche Druckerhöhung im umgebenden Gewebe. Konsekutiv steigt dadurch auch der Blutdruck, wodurch Tumorzellen geschädigt werden können (Weiss et al., 1985).

Die mechanische Zerstörung disseminierter Tumorzellen im Bereich der Mikrozirkulation bei Muskelkontraktion spielt eine entscheidende Rolle in der Resistenz der Muskulatur gegenüber Metastasenbildung (Weiss et al., 1992; Morris et al., 1993). Blomqvist et al. (1988) dokumentierten, dass nach intraarterieller Injektion von Tumorzellen deutlich mehr Zellen in der Mikrozirkulation der Muskulatur zerstört werden, als das in der Leber der Fall ist. Auch eine höhere Überlebensrate von Tumorzellen in denervierter verglichen mit elektrisch stimulierter Muskulatur konnte in einem Tierversuch festgestellt werden (Weiss, 1989).

1.3.2 Anatomische Barrieren

Experimentell wurde gezeigt, dass das Sarkolemm im intakten Zustand sehr widerstandsfähig gegen Enzyme ist (Zacks et al., 1973b). Unbeschädigtes Muskelgewebe verfügt dadurch über eine hohe Stabilität gegenüber der Extravasation zirkulierender Tumorzellen. Durch Denervierung des Muskels scheint sich jedoch die Struktur des Sarkolemms zu verändern und demzufolge die Resistenz eingeschränkt zu sein (Zacks et al., 1973a). Auch ein vorangegangenes Trauma macht die Muskulatur empfindlicher für Metastasierung, da die Intaktheit des betroffenen Gewebes gestört wird. Das Freilegen der Extrazellulärmatrix führt zu deren reaktiven Veränderung. Es entsteht eine für das Tumorzellwachstum geeignetere Umgebung (Jones und Rous, 1914). Sekundär kommt es zu einer Entzündungsreaktion mit vermehrtem Blutfluss und erhöhter Permeabilität der Kapillaren. Die Absiedlung eines Tumors wird dadurch zusätzlich begünstigt. Dieser Vorgang wird als „inflammatorische Onkotaxis“ bezeichnet (DerHagopian et al., 1978). Einige Patienten mit bekanntem Tumorleiden entwickelten im Bereich traumatischer Läsionen der Skelettmuskulatur zu einem späteren Zeitpunkt Metastasen. Die Funktionsweise der Muskulatur scheint durch das Trauma beeinträchtigt zu werden. Daraus könnte eine verän-

derte Stoffwechsellage resultieren und ein geeigneteres Milieu für die Metastasenbildung darstellen. Außerdem bewirkt das Muskeltrauma eine fokale Hyperämie, die zur Folge haben könnte, dass eine größere Anzahl an Tumorzellen den betroffenen Muskel über die Blutbahn erreichen (Magee und Rosenthal, 2002).

1.3.3 Biochemische Faktoren

Muskelzellen produzieren verschiedene Zytokine mit antiproliferativer Wirkung auf Tumorzellen. Dazu gehören unter anderem Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor (TNF), Transforming Growth Factor- β (TGF- β) und Leukämie-inhibierender Faktor (LIF) (Gresser et al., 1972; Husmann et al., 1996). Sie fördern die Regeneration der Muskulatur und bewirken dadurch indirekt eine Verlangsamung der Tumorentstehung (Husmann et al., 1996; Kurek et al., 1996). Die genannten Faktoren werden jedoch nicht nur von der Skelettmuskulatur, sondern auch von verschiedenen anderen Organen sezerniert. Als Erklärung für die Seltenheit von Muskelmetastasen genügen sie deshalb nicht.

Bedeutender scheint der sogenannte „Muskelfaktor“ zu sein. Dabei handelt es sich um einen niedermolekularen Faktor, der ausschließlich von Muskelzellen produziert wird. Dieser kann (in vitro und in vivo bei der Maus) die Metastasenbildung verschiedener Tumorzelllinien verhindern (Djaldetti et al., 1996; Zinman et al., 1997). Er agiert als Agonist am Adenosin 3-Rezeptor (Bar-Yehuda et al., 2001), wodurch er zytostatisch wirkt. Die Zellteilung wird in der G₀/G₁-Phase des Zellzyklus gestoppt. Der „Muskelfaktor“ hemmt selektiv das Wachstum von Tumorzellen, nicht aber jenes der normalen Körperzellen (Djaldetti et al., 1996). Im Gegenteil, es konnte eine Stimulation der Zellvermehrung im Knochenmark festgestellt werden (Bar-Yehuda et al., 1999, Ohana et al., 2001). Dabei kommt es zu einer Anregung der Produktion von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem-Faktor (G-CSF) über die Aktivierung des Adenosin 3-Rezeptors (Fishman et al., 2000). Des Weiteren zeigen gut differenzierte, sich kontrahierende Muskeln eine stärkere „Muskelfaktor“-Produktion als Myoblasten (Fishman et al., 1998).

1.3.4 Metabolische Faktoren

Neben den biomechanischen, anatomischen und biochemischen Einflussgrößen spielt auch die Stoffwechsellage des Zielorgans eine Rolle bei der Metastasenbildung. Laktat ist ein Zeichen für Sauerstoffmangel. Kommt es zu einem Laktatanstieg, sinkt der pH-Wert. Das saure Milieu bietet eine ungünstige Umgebung für Zellvermehrung und -wachstum (Seely, 1980). Eine Überproduktion von Laktat hemmt die Entstehung eines Tumors (Pouysségur et al., 2001). Andererseits werden gerade durch das Vorhandensein von Laktat Blutgefäße zu vermehrter Angiogenese angeregt, um das Nährstoffangebot zu erhöhen. Davon profitieren Tumorzellen.

Schon unter Normalbedingungen betreiben sie Glykolyse, wodurch sie zunächst große Mengen an Pyruvat und letztendlich mehr Laktat produzieren. Dieses Phänomen wird als „Warburg-Effekt“ bezeichnet (Warburg et al., 1924; Bensinger und Christofk, 2012). Die zelluläre Antwort auf die Hypoxie ist eine Stabilisierung des sogenannten Hypoxie-induzierten Faktor-1 (HIF-1). Dieser Transkriptionsfaktor aktiviert wiederum Gene, die das Zellüberleben und den anaeroben Metabolismus von Tumorzellen unterstützen (Harris, 2002). Insgesamt wird die Neoangiogenese, das Tumorwachstum, die Invasion und Metastasierung gefördert.

Muskelgewebe selbst ist auch ein Laktat-Produzent. Besonders die Skelettmuskulatur ist bei körperlicher Anstrengung auf die Energiegewinnung durch Glykolyse angewiesen. So entstehen zeitweise große Mengen an Laktat. Folglich müssen die den Muskel versorgenden Blutgefäße besonders resistent gegen Laktat sein. Der Stimulus zur Neoangiogenese ist dadurch schwächer. Möglicherweise wird aus diesem Grund sowohl im Herzmuskel als auch in der Skelettmuskulatur ein Tumorwachstum erschwert (Seely, 1980).

Darüber hinaus ist Muskelgewebe in der Lage, das von Tumorzellen produzierte Laktat abzubauen (Magee und Rosenthal, 2002). Außerdem bewirken der variable Blutfluss und das bei körperlicher Arbeit produzierte Laktat starke Schwankungen des pH-Wertes in der Skelettmuskulatur (Hermansen, 1981). Das für die Neovaskularisation und damit die ungestörte Tumorzellvermehrung günstige saure Milieu ist demzufolge nicht kontinuierlich gewährleistet, was einen Einfluss auf die Rarität von SMM haben könnte.

1.3.5 Immunreaktion

Ein weiterer Erklärungsversuch zur Seltenheit von SMM kann die immunologische Betrachtung sein. Dabei spielt neben der zellulären und humoralen Immunität auch Hypersensitivität eine Rolle. Experimentell konnte demonstriert werden, dass nach intraarterieller Applikation von Tumorzellen eine hochgradige Immunreaktion in der Skelettmuskulatur stattfindet. Andere Gewebearten, wie z. B. Lungen- oder Knochengewebe zeigen keine oder nur eine schwache Immunantwort. Dort resultiert deutlich häufiger ein Metastasenwachstum (Stein-Werblowsky, 1974).

1.3.6 Zell-Zell-Interaktionen

Bestimmte Subpopulationen von Tumorzellen besitzen eine Plastizität ähnlich der von embryonalen Stammzellen. Diese Zellen sind sogenannte Tumorstammzellen. Durch den Kontakt zu Myozyten können sie in Muskelzellen umgewandelt werden. Ihre Kompetenz zur Metastasenbildung geht dadurch verloren. Die Skelettmuskulatur ist durch diese Zell-Zell-Interaktion in der Lage, das Wachstum von Metastasen zu reduzieren (Parlakian et al., 2010).

1.3.7 Sauerstoff-Angebot

Das Sauerstoff-Speicherprotein des Muskels, Myoglobin, hat eine größere Affinität zu O_2 als Hämoglobin. Es kann bei niedrigem O_2 -Partialdruck mehr Sauerstoff binden und ist meist gesättigt. Für körperliche Arbeit kann deshalb zunächst genug Sauerstoff zur Verfügung gestellt werden (Despopoulos und Silbernagl, 2007). Die für die Proliferation von Tumorzellen günstige hypoxische Umgebung ist dadurch im Muskel nicht permanent gegeben.

1.3.8 Wärmebildung

Die Temperatur der Skelettmuskulatur in Ruhe liegt mit 33-35 Grad Celsius unterhalb der Körperkerntemperatur. Muskelarbeit kann eine bis zu 100-fache Wärmeproduktion zur Folge haben. Zusätzlich nehmen die Muskeldurchblutung und das Herzzeitvolumen zu. Dadurch werden intramuskuläre Temperaturen von über 37 Grad Celsius erreicht (Gekle, 2010). Diese lokale Wärmeproduktion kann möglicherweise zur Resistenz der Skelettmuskulatur gegen Metastasenbildung beitragen (Herring et al., 1998).

Tabelle 2 Resistenzmechanismen der Skelettmuskulatur gegen Metastasen

Tabellarische Auflistung der möglichen Resistenzmechanismen der Skelettmuskulatur gegenüber der Metastasenbildung.

MECHANISCH	
Deformierung der Tumorzellen	Tumorzellverformung durch Gewebsdruck und jeweilige Anatomie der Mikrozirkulation z. B. Muskel > Leber (Blomqvist et al., 1988; Morris et al., 1993)
Zerstörung der Tumorzellen	Häufiger biomechanische Zerstörung von Tumorzellen in elektrisch stimuliertem Muskel als in denerviertem Muskel (Weiss, 1989)
	Tumorzelldeformierung und Membranzerreißung durch Festsetzen der Tumorzelle in der Mikrozirkulation der Muskulatur (Weiss et al., 1992)
	Extremer Blutdruckanstieg führt zur Beschädigung von Tumorzellen (Weiss et al., 1985)
Sarkolemm	Sarkolemm als Barriere gegen mechanische, chemische und enzymatische Einflüsse (Zacks et al., 1973a, 1973b)
Zell-Zell-Interaktion	Durch Interaktion mit Muskelzellen können Tumorstammzellen zu Muskelzellen umgeformt werden (Parlakian et al., 2010)
BIOCHEMISCH	
„Muskelfaktor“	Der niedermolekulare „Muskelfaktor“ wirkt als Agonist am Adenosin ₃ -Rezeptor selektiv auf Tumorzellen und hat zytostatische Wirkung durch Proliferationshemmung in der G ₀ /G ₁ -Phase des Zell-Zyklus (Djaldetti et al., 1996; Zinman et al., 1997; Fishman et al., 1998; Bar-Yehuda et al., 1999).
Laktat/pH	Skelettmuskulatur baut von Tumorzellen produziertes Laktat ab und verhindert dadurch Neoangiogenese. Muskulatur selbst produziert Laktat. Der Stimulus zur Neoangiogenese durch Laktat ist deshalb schwächer (Seely, 1980)
IMMUNOLOGISCH	
Immunantwort	Die Skelettmuskulatur reagiert mit starker Immunantwort auf Tumorzellen. Gewebe mit schwacher Immunantwort sind hingegen häufiger von Metastasen betroffen (Stein-Werblowsky, 1974).
SAUERSTOFFANGEBOT	
Myoglobin	Myoglobin hat größere O ₂ -Affinität als Hämoglobin, dadurch herrscht selten eine für das Tumorzellwachstum günstige Hypoxie (Despopoulos und Silbernagl, 2007).
WÄRMEHAUSHALT	
Wärmeproduktion	Intramuskuläre Temperaturen in Ruhe 33-35 °C sind bis 37 °C steigerbar (Gekle, 2010). Wärme ist ungünstig für Metastasenbildung (Herring et al., 1998)

[pH = negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität (lat. potentia hydro-genii), O₂ = molekularer Sauerstoff, °C = Grad Celsius]

1.4 Pathophysiologie der Skelettmuskelmetastasen

Im Hinblick auf die pathophysiologischen Vorgänge bei der Metastasierung in die Skelettmuskulatur werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Die hämatogene Streuung von Tumorzellen scheint der häufigste Weg zu sein (Pearson, 1959). Neben der arteriellen Blutbahn spielt das venöse Blutsystem eine Rolle. Als Batson-Plexus wird der Plexus venosus vertebralis internus bezeichnet, benannt nach seinem Erstbeschreiber O.V. Batson (Batson, 1940). Es handelt sich um ein Netzwerk aus klappenlosen Venen, welches das venöse Blut von Schilddrüse, Lunge, Mamma, Prostata und Nieren drainiert. Dadurch ist ein Transport von Tumorzellen möglich. Der paravertebrale Venenplexus steht in Verbindung zum Becken, Schädel und den oberen Extremitäten (Koch et al., 2011). Es kann zu einer Fernmetastasierung in das muskuloskeletale System in diesen Bereichen kommen.

Martinez et al. (2008) berichten von einem Patienten mit Bronchialkarzinom, bei dem es über die Zwischenstufe einer rektalen Metastase zur Bildung einer SMM der unteren Extremität gekommen sein könnte.

Ein weiterer Mechanismus ist die perineurale Streuung. Dazu sind vor allem Karzinome der Kopf-Hals-Region, von Pankreas, Kolon oder Rektum und Lymphome in der Lage (Blandino et al., 2000). Begünstigt wird diese Form der Metastasierung durch eine Schädigung des Nervs, beispielsweise im Rahmen eines Diabetes mellitus (Sahin et al., 2012).

1.5 Radiologische Charakteristika von Skelettmuskelmetastasen

SMM treten in fortgeschrittenen Stadien von Tumorerkrankungen auf. Meist existieren bereits extramuskuläre Metastasen, bevor die Skelettmuskulatur betroffen ist (Di Giorgio et al., 2004). Bei Patienten mit bekanntem Malignom können SMM im Rahmen des Tumorstagings auffindig gemacht werden. In selteneren Fällen sind SMM das erste Symptom einer Tumorerkrankung (Gómez Herrera, 2010).

Entscheidende diagnostische Hilfestellung leistet die radiologische Bildgebung. Die wenig aufwendige Untersuchung per Sonographie kann erste Anhaltspunkte für den Verdacht auf SMM liefern. Es zeigt sich eine Veränderung der Echogenität des betroffenen Bereiches. Mittels Farbduplexsonographie kann die Durchblutungssituation dargestellt werden (Chen et al., 2005; Gielen et al., 2006).

Detailliertere Erkenntnisse zur Morphologie einer intramuskulären Läsion bringt die Computertomographie (CT). Hier stellen sich Strukturen in Abhängigkeit von ihrer Dichte unterschiedlich dar. Nach Applikation von Kontrastmittel (KM) kann es zu einer Anreicherung kommen. Zusätzlich ist es möglich, eine eventuelle Beteiligung des benachbarten Knochens zu beurteilen. Nach Surov et al. (2010) kann die Einteilung von SMM nach morphologischen Kriterien in fünf Befundtypen erfolgen. Typ 1-Metastasen zeigen eine klar begrenzte intramuskuläre Läsion mit

homogener KM-Anreicherung. Typ 2-Metastasen stellen sich abszessähnlich dar. Eine randbetonte KM-Anreicherung mit zentraler Einschmelzung wird sichtbar. Als Typ 3-Metastasen werden diffuse Muskelinfiltrationen mit inhomogener KM-Anreicherung bezeichnet. Lassen sich multiple intramuskuläre Kalzifikationen erkennen, handelt es sich um Typ 4-Metastasen. Typ 5-Metastasen sind SMM mit sekundärer Einblutung.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist jedoch die diagnostische Methode der Wahl (Damron und Heiner, 2000). In den Wichtungen T1 und T2 mit oder ohne Fettsättigung erscheinen die Herde hyper-, iso- oder hypointens im Vergleich zur Muskulatur. Zusätzlich können KM-Aufnahmen angefertigt werden (Glockner et al., 2000; Magee und Rosenthal, 2002; Lee et al., 2008; Surov et al., 2011).

Bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen kann eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) hilfreich sein. Nach Verabreichung eines radioaktiven Nuklids kann dessen Anreicherung in den verschiedenen Geweben beobachtet werden. Messgröße ist dabei die regionale Radioaktivitätskonzentration (engl. standardized uptake value = SUV). Der SUV-Wert berücksichtigt Nuklidzerfall, verabreichte Dosis und Patientengewicht (Keyes, 1995).

1.6 Bisherige Studienlage

In der Literatur existieren nur wenige große Studien zur Metastasierung in die Skelettmuskulatur. Häufiger handelt es sich um Einzelfallberichte. Insbesondere die Verteilung und Morphologie der SMM in der radiologischen Bildgebung in Abhängigkeit vom Primärtumor wurde wenig untersucht. Allgemeingültige Aussagen zu den Charakteristika der SMM können anhand der untersuchten Patientenkollektive bisher nur begrenzt getroffen werden.

Haygood et al. (2011) trugen die Daten von insgesamt 264 Patienten mit SMM aus der Literatur und 7 Patienten aus der eigenen Datenbank zusammen. Sie untersuchten die Häufigkeit von SMM sowie deren Darstellung in CT und PET.

Herring et al. (1998) stellten 15 Patienten ihrer Klinik mit SMM vor. In die Betrachtung einbezogen wurden Geschlecht und Alter der Patienten, Primärtumor, Diagnosezeitpunkt, diagnostische Methoden, Lokalisation der SMM und Überlebenszeit.

Pretorius und Fishman (2000) berichteten von einem Patientenkollektiv aus 15 Personen mit SMM und der Darstellung dieser Metastasen in der CT.

Damron und Heiner (2000) detektierten durch Literaturrecherche 91 Patienten mit Weichteilmetastasen. Diesen stellten sie 30 Patienten aus ihrer eigenen Klinik gegenüber. Darunter waren 20 Fälle mit SMM. Sie untersuchten Primärtumor, Lokalisation der Weichteilmetastase, klinische Symptome, Therapie und Überlebensrate.

Mathis et al. (2010) akquirierten 120 Artikel mit Berichten über SMM seit dem Jahr 1850. Sie konnten Daten von 174 Patienten mit insgesamt 321 SMM zusammentragen. Dabei untersuchten die Autoren Geschlecht und Alter der Patienten, Primärtumor, Anzahl der SMM, Symptomatik und Therapie. Die radiologische Bildgebung wurde dabei nicht betrachtet.

Aus der begrenzten Datenlage ergibt sich ein dringendes Interesse an neuen Erkenntnissen, die sich auf umfangreichere Fallzahlen stützen.

2. Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand einer Metaanalyse der Literatur und einer retrospektiven Studie eigener Patienten, die Häufigkeit, Verteilung und Bildmorphologie von SMM zu untersuchen. Die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Primärtumor und Eigenschaften der SMM (Lokalisation, Größe, Bildmorphologie) soll dabei im Mittelpunkt des Interesses stehen.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Als Studiendesign wurde eine Kombination aus Metaanalyse und retrospektiver Studie gewählt. Für die Untersuchungen wurden zwei Patientenkollektive akquiriert. Zum einen Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) und zum anderen Fallbeispiele aus der Literatur.

3.1.1 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Es erfolgte eine Recherche in der Datenbank der Universitätsklinik und Poliklinik für diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) nach Patienten mit SMM. Diese umfasste Fälle im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2007. Zunächst wurden alle Patienten mit metastasierenden Tumorerkrankungen ermittelt. Anschließend konnten die Patienten mit Läsionen in der Skelettmuskulatur extrahiert werden. In die Untersuchung einbezogen wurden nur Fälle, bei denen es sich um Metastasen handelte. Auswahlkriterien waren die Darstellung der SMM mittels CT und ggf. MRT. Patienten mit Lymphomen als Grunderkrankung oder direkter Invasion der Skelettmuskulatur durch den Primärtumor wurden ausgeschlossen.

3.1.2 Literaturrecherche

Grundlage der vorliegenden Metaanalyse ist eine systematische Literatursuche in den Datenbanken Public Medline (pubmed) und Scopus. Diese umfasst den Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.12.2011. Verwendete Suchbegriffe waren „skeletal muscle metastasis“, „intramuscular metastasis“, „intramuscular metastases“, „muscular metastases“ und „muscle metastasis“. Es wurden nur Artikel in englischer, deutscher, französischer, spanischer und italienischer Sprache akquiriert. Die Literaturverzeichnisse der ausgewählten Artikel wurden nach weiteren relevanten Quellen (Sekundärliteratur) durchsucht. Erfüllten die Artikel die festgelegten Einschlusskriterien, wurden sie von zwei unabhängigen Gutachtern gelesen und bewertet (PD Dr. med. A. Surov, J. L. Köhler). Diesen Kriterien entsprachen Publikationen mit detaillierten Fallbeschreibungen von Patienten mit SMM. Darin musste mindestens das Geschlecht und das Alter des Patienten sowie die Lokalisation der SMM genannt werden. Das Vorliegen einer SMM musste entweder histopathologisch bestätigt worden oder im Zusammenhang mit der Epikrise des Patienten sehr wahrscheinlich sein. Fälle mit Leukämien oder Lymphomen als Grunderkrankung wurden ausgeschlossen. Die akquirierten Artikel wurden nach Angaben zum Patienten, dem Primärtumor und dessen Metastasierung in die Skelettmuskulatur durchsucht.

3.2 Patientenangaben

Aus den Krankenakten und Fallberichten wurden Alter und Geschlecht der Patienten zusammengetragen.

3.3 Primärtumoren

Die verschiedenen Primärtumoren wurden in Mammakarzinome, Karzinome von Dünndarm, Gallenblase/-gänge, Haut (exkl. malignes Melanom), Hoden, Kolon/Rektum, Larynx, Leber, Lunge, Magen, Niere, Ösophagus, Ovar, Pankreas, Parotis, Pharynx, Prostata, Schilddrüse, Urothel, Uterus, Vulva, Zervix und Zunge/Mundboden unterteilt. Separat wurden Karzinoide, maligne Melanome, Pleuramesotheliome, Sarkome, Neuroblastome und Cancer of unknown primary (CUP) erfasst.

3.4 Lokalisationen der Skelettmuskelmetastasen

Um eine Systematisierung der Lokalisationen der SMM zu ermöglichen, wurden die einzelnen Muskeln der Anatomie des menschlichen Körpers folgend zugeordnet. So ergaben sich 11 Abschnitte: Thorax- (TH), Oberarm- (OA), Unterarm- (UA), Abdominal- (ABD), Paravertebral- (PV), Iliopsoas- (IP), Gluteal- (GLU), Oberschenkel- (OS) und Unterschenkelmuskulatur (US) sowie Muskulatur des restlichen Kopf-Hals-Bereiches (KH) und extraokuläre Muskulatur (EOM). Letztgenannte umfasst den M. rectus medialis, M. rectus lateralis, M. rectus superior, M. rectus inferior, M. obliquus superior und M. obliquus inferior.

3.5 Größenangaben der Skelettmuskelmetastasen

Die Größenangaben in den Artikeln wurden durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden ermittelt: Palpation, CT, MRT, Sonographie, Operation und Szintigraphie. Zur Vereinheitlichung wurde von allen Werten der jeweils größte Durchmesser der SMM verwendet. Als Maßeinheit wurde Millimeter (mm) festgelegt.

3.6 Radiologische Bildgebung von Skelettmuskelmetastasen

Die in der Literatur beschriebenen bildgebenden Verfahren umfassten CT, MRT, Sonographie und PET. Von dem Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale) wurden die zur Verfügung stehenden CT- und MRT-Aufnahmen ausgewertet.

3.6.1 Computertomographie

Bezüglich der CT-Bildgebung wurden folgende Charakteristika der SMM betrachtet: Darstellung in der Nativ-CT, Darstellung nach KM-Gabe, die Gleichmäßigkeit der KM-Anreicherung, Form und Begrenzung der Läsion und das Vorhandensein von Verkalkungen. Nach den Kriterien von Surov et al. (2010) erfolgte die Zuordnung der SMM zu den folgenden 5 Typen:

Typ 1 – fokale, klar begrenzte Läsion, homogene KM-Anreicherung

Typ 2 – abszessähnliche Läsion, zentrale Einschmelzung, randständiges
KM-Enhancement

Typ 3 – diffuse Infiltration, inhomogene KM-Anreicherung

Typ 4 – multifokale Verkalkungen

Typ 5 – intramuskuläre Blutung

Darüber hinaus wurden die Größen aller SMM vom Typ 1-3 bestimmt. SMM vom Typ 4, 5 und teilweise Typ 3 konnten aufgrund der unregelmäßigen Begrenzung durch diffuse Infiltration, Verkalkungen oder Einblutungen nicht vermessen werden.

Bei den Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) waren zum Tumorstaging CT-Aufnahmen von Nacken, Thorax, Abdomen, Becken und bei einem Teil der Patienten auch von den Extremitäten durchgeführt worden. Diese waren mit CT-Geräten vom Typ Somatom Plus 4 VZ oder Somatom Sensation 64 Siemens (Erlangen) angefertigt worden. Mithilfe einer Hochdruckpumpe hatte jeder Patient 60-140 ml jodhaltiges KM mit einer Flussrate von 1,5-3,5 ml/s intravenös appliziert bekommen. Im Durchschnitt 1 min nach KM-Injektion waren die Schnittbildaufnahmen erfolgt. Für das Abdomen-CT war das KM oral verabreicht worden. Die Patienten hatten 1-2 l Trinklösung (flavoured 3 % diatrizoate meglumine solution, Bayer Vital, Berlin) in einem zeitlichen Abstand von 60-120 min vor der Untersuchung zu sich genommen. Die Röhrenspannung war auf 120 kV, der mAs-Wert (= Röhrenstrom x Rotationszeit) auf 150-300 mAs eingestellt und für die Schichtdicke waren 0,6-6 mm ausgewählt worden. Der pitch (= Vorschub pro Rotation/Kollimation) betrug 0,8-2,0.

Für das Patientenkollektiv aus der Literatur wurden die Ergebnisse den entsprechenden Veröffentlichungen entnommen. Waren die beigelegten MRT- bzw. CT-Aufnahmen von guter Qualität, wurden diese zusätzlich befundet (PD Dr. med. A. Surov).

3.6.2 Magnetresonanztomographie

Kriterien der MRT-Diagnostik umfassten: Darstellung der Läsion in den T1- und T2-gewichteten Aufnahmen ohne Fettsättigung und nach KM-Gabe.

Von den Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) lagen nur vereinzelt MRT-Untersuchungen vor. Diese waren unter Verwendung eines 1.5-T MRT-Gerätes (Magnetom Vision Sonata Upgrade; Siemens, Deutschland) angefertigt worden. Die SMM der Patienten der Metaanalyse konnten, analog zum Vorgehen bei den CT-Untersuchungen, mithilfe der Beschreibungen der Läsionen im Text und den beigefügten Abbildungen beurteilt werden.

3.6.3 Sonographie

Hinsichtlich der Charakteristika der SMM in der Sonographie wurde die Echogenität betrachtet. Dabei wurde eine Unterteilung in hyperechogene und hypoechogene Läsionen bezogen auf die umgebende Muskulatur vorgenommen.

3.6.4 Positronen-Emissions-Tomographie

Von der PET-Untersuchung wurde der SUV-Wert betrachtet (vgl. Kapitel 1.5, S. 8). In den meisten Fällen handelte es sich um eine Fluordesoxyglukose-PET (FDG-PET). Damit kann der lokale Glukoseverbrauch durch die radioaktive Markierung der FDG sichtbar gemacht werden.

3.7 Statistische Verfahren

Die erhobenen Daten wurden zunächst mittels deskriptiver Statistik analysiert. Darüber hinaus wurde die Abhängigkeit zwischen der Art des Primärtumors und den verschiedenen radiologischen Charakteristika der SMM (Lokalisation, Größe, CT-Muster, MRT-Darstellung, sonographische Abbildung, SUV in der PET) untersucht. In die Berechnungen einbezogen wurden nur jene Primärtumoren, deren Anzahl mehr als 15 bzw. 30 SMM mit Angaben zu den jeweiligen Untersuchungsparametern umfasste. Dazu wurde das Statistikprogramm SPSS 15.0 für Windows verwendet. Dieses ermöglichte die Ermittlung von Irrtumswahrscheinlichkeiten (p-Werte) unter Verwendung einer Varianzanalyse (ANOVA) bzw. des Chi-Quadrat-Tests. Die ANOVA dient der Untersuchung metrischer Daten, weshalb sie in der vorliegenden Studie für den Vergleich hinsichtlich der Größen der SMM verwendet wurde. Der Chi-Quadrat-Test wurde für die Analyse der Lokalisationen und radiologischen Charakteristika der SMM eingesetzt. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Bei einem p-Wert $< 0,05$ kann von einem überzufälligen Zusammenhang zwischen den betrachteten Parametern ausgegangen werden. Werden mehrfache Tests durchgeführt, muss dieser p-Wert mit der Anzahl der Tests

multipliziert werden (Bonferroni-Korrektur für multiples Testen). In die Betrachtung der radiologischen Charakteristika der SMM wurden Patienten mit CUP nicht mit einbezogen, da eine Schlussfolgerung bezüglich des Zusammenhangs zwischen Primärtumor und SMM-Eigenschaften nicht möglich gewesen wäre.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektive

4.1.1 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale)

In der Datenbank des Universitätsklinikums Halle (Saale) waren für den untersuchten Zeitraum 5170 onkologische Patienten registriert. Von diesen wurden bei 61 Patienten SMM detektiert. Darunter waren 46 Patienten mit solitärer SMM, 13 Patienten mit 2 SMM und jeweils 1 Patient mit 4 bzw. 6 SMM. Insgesamt ergaben sich 82 SMM, die in die Untersuchung einbezogen werden konnten (Tab. 3, S. 18). Bei 5 der 61 Patienten (8,2 %) waren die SMM die einzigen nachweisbaren Metastasen. In 91,8 % der Fälle (56 Patienten) traten zusätzlich extramuskuläre Metastasen auf.

Für den untersuchten Zeitraum der Jahre 2000-2007 lässt sich eine Periodenprävalenz für SMM berechnen. Diese beträgt bei 61 Patienten mit SMM von insgesamt 5170 Patienten mit maligner Grunderkrankung 1,2 %.

4.1.2 Patienten der Metaanalyse

Insgesamt erfüllten 298 Artikel die festgelegten Einschlusskriterien (vgl. Kapitel 3.1.2, S. 12). Davon konnten 21 Arbeiten nicht in der Analyse berücksichtigt werden. Sie enthielten Unstimmigkeiten bei der Zuordnung der Patientendaten, unzureichende Diagnostik zum Nachweis von SMM oder verwiesen lediglich auf Patienten aus anderen Artikeln. Metastasen des Beckenbodens und des Diaphragmas wurden ausgeschlossen, da ihre Abgrenzung zu umgebenden Strukturen nur schwer möglich war. Abtropfmetastasen, Stichkanal-Metastasen und kanalikuläre Metastasen wurden ebenfalls nicht einbezogen. 277 Artikel konnten für die weitere Analyse verwendet werden. Diese sind unter Abschnitt 8.3 (S. 60) aufgelistet. In den Einzelfallberichten der 277 Artikel wurden 400 Patienten mit insgesamt 600 SMM beschrieben. Während 304 der Patienten (76 %) solitäre SMM hatten, traten bei 96 Patienten (24 %) multiple SMM auf. Dabei zeigte sich folgende Verteilung: 54 Patienten mit je 2 SMM, 18 Patienten mit je 3 SMM, 9 Patienten mit je 4 SMM, 7 Patienten mit je 5 SMM, 3 Patienten mit je 7 SMM, 2 Patienten mit je 8 SMM, 1 Patient mit 6 SMM, 1 Patient mit 10 SMM und 1 Patient mit 11 SMM (Tab. 3, S. 18).

4.1.3 Patienten insgesamt

Für die Analyse ergab sich, bestehend aus den Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) und den Patienten der Metaanalyse, ein Gesamtkollektiv von 461 Patienten mit insgesamt 682 SMM (Tab. 3, S. 18). Multiple SMM traten bei 24,1 % der Fälle (111 von 461) auf. Mit 75,9 % (350 von 461) wies ein Großteil der Patienten jedoch solitäre SMM auf (Abb. 1, S. 18).

Tabelle 3 Anzahl der SMM pro Patient

Tabellarische Darstellung der Anzahl von SMM pro Patient in den einzelnen Patientenkollektiven (UKH, Metaanalyse, gesamt) sowie des prozentualen Anteils am Gesamtkollektiv.

Anzahl SMM	Anzahl Patienten UKH (n = 61)	Anzahl Patienten Metaanalyse (n = 400)	gesamt (n = 461)	Anteil in % (n = 461)
1	46	304	350	75,9
2	13	54	67	14,5
3	0	18	18	3,9
4	1	9	10	2,2
5	0	7	7	1,5
6	1	1	2	0,4
7	0	3	3	0,6
8	0	2	2	0,4
10	0	1	1	0,2
11	0	1	1	0,2

[n = Anzahl, SMM = Skelettmuskelmetastasen, UKH = Universitätsklinikum Halle (Saale)]

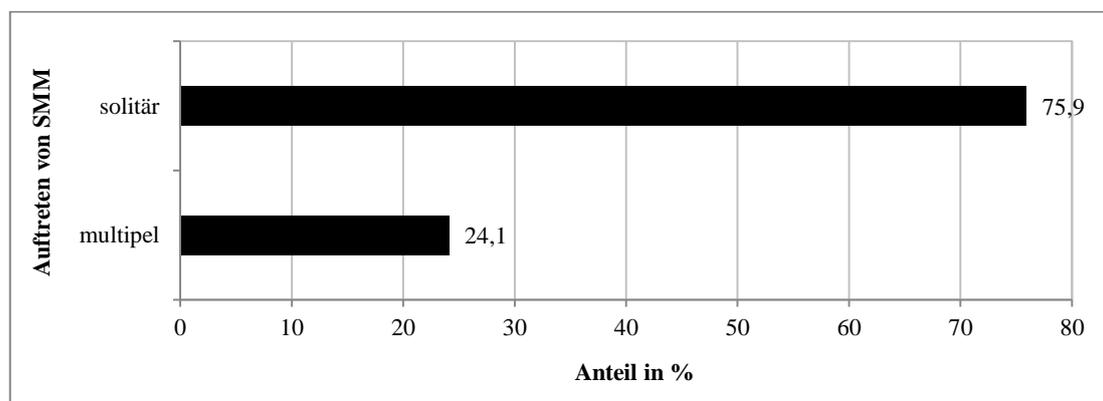


Abbildung 1 Auftreten der SMM pro Patient

Graphische Darstellung des Auftretens von SMM unterteilt in solitäre SMM (75,9 %, 350 von 461) und multiple SMM (24,1 %, 111 von 461) im gesamten Patientenkollektiv. [SMM = Skelettmuskelmetastasen]

4.2 Patientenangaben

4.2.1 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Unter den 61 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) waren 34 Männer und 27 Frauen. Ihr mittleres Alter lag bei 60,8 Jahren für die Männer und bei 62,5 Jahren für die Frauen. Insgesamt ergab sich ein Durchschnittsalter von 61,6 Jahren.

4.2.2 Patienten der Metaanalyse

Die 400 Patienten der Literaturanalyse setzten sich aus 242 Männern und 158 Frauen zusammen. Die Männer hatten ein Durchschnittsalter von 58 und die Frauen von 60,1 Jahren. Geschlechtsunabhängig lag das Alter im Mittel bei 58,8 Jahren.

4.2.3 Patienten insgesamt

Das gesamte Patientenkollektiv von 461 Patienten umfasste 276 Männern und 185 Frauen. Das mittlere Alter der Männer lag bei 58,3 Jahren, das der Frauen bei 60,5 Jahren. Zusammengefasst ergab sich für die 461 Patienten ein Durchschnittsalter von 59,2 Jahren.

4.3 Primärtumoren

4.3.1 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Die Primärtumoren des Patientenkollektivs des Universitätsklinikums Halle (Saale) waren in 24,6 % der Fälle (15 von 61) Karzinomen des Gastrointestinaltraktes und in 24,6 % der Fälle (15 von 61) Karzinomen der Geschlechtsorgane zuzuordnen. In 18 % der Fälle (11 von 61) traten Karzinome der Harnorgane, in 11,5 % (7 von 61) Malignome der Haut und in 8,2 % (5 von 61) Bronchialkarzinome auf. Selten waren CUP mit 6,6 % (4 von 61), Schilddrüsenkarzinome mit 3,3 % (2 von 61) und Mammakarzinome mit 3,3 % (2 von 61) zu finden (Tab. 4, S. 21).

4.3.2 Patienten der Metaanalyse

In der Literatur (400 Patienten) waren die häufigsten Ursachen für SMM mit 27,75 % (111 von 400) Bronchialkarzinome. Es folgten mit 20,5 % (82 von 400) Karzinome des Gastrointestinaltraktes und mit 12,5 % (50 von 400) Karzinome des Harntraktes. Bei 9 % der Patienten (36 von 400) war ein Mammakarzinom und in 7 % (28 von 400) ein Karzinom der Geschlechtsorgane der Primärtumor. Selten wurden CUP (6 %; 24 von 400), Sarkome (5,25 %; 21 von 400), Karzinome der Schilddrüse (3,75 %; 15 von 400), Malignome der Haut (2,75 %; 11 von 400) und Karzinoide (2 %; 8 von 400) gefunden. Andere Tumorentitäten machten insgesamt 3,5 % der Fälle (14 von 400) aus (Tab. 4, S. 21).

4.3.3 Patienten insgesamt

In der Zusammenschau aller Patientendaten aus Literatur und Datenbank des Universitätsklinikums Halle (Saale) ergab sich ein Patientenkollektiv von 461 Patienten. Häufigster Primärtumor war mit 25,2 % (116 von 461) das Bronchialkarzinom. In 21 % der Fälle (97 von 461) stammten die SMM von Karzinomen des Gastrointestinaltraktes und in 13,2 % der Fälle (61 von 461) von Karzinomen der Harnorgane ab. Karzinome der Geschlechtsorgane waren bei 9,3 % (43 von 461) und Mammakarzinome bei 8,2 % (38 von 461) der Patienten zu finden. Weniger häufig traten CUP (6,1 %; 28 von 461), Sarkome (4,8 %; 22 von 461), Malignome der Haut (3,9 %; 18 von 461), Schilddrüse (3,7 %; 17 von 461) und Karzinoide (1,7 %; 8 von 461) auf. Die verbleibenden 3,0 % (14 von 461) entfielen auf „andere Malignome“, welche Larynxkarzinome, Neuroblastome Pleuramesotheliome, Parotiskarzinome, Pharynxkarzinome und Zungen-/Mundbodenkarzinome umfassten (Tab. 4, S. 21 und Abb. 2, S. 22).

Tabelle 4 Primärtumoren der SMM

Tabellarische Darstellung der Primärtumoren der SMM in absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen bezogen auf die einzelnen Patientenkollektive (UKH, Metaanalyse, gesamt).

Primärtumoren	Patienten UKH (n = 61)		Patienten Metaanalyse (n = 400)		gesamt (n = 461)		
	n	%	n	%	n	%	
Bronchialkarzinome	5	8,2	111	27,75	116	25,2	
Karzinome Gastrointestinaltrakt	Dünndarm	-	-	1	0,25	1	
	Gallenblase/-gänge	-	-	5	1,25	5	
	Kolon/Rektum	8	13,1	28	7	36	
	Leber	2	3,3	5	1,25	7	21
	Magen	1	1,6	24	6	25	
	Ösophagus	3	4,9	15	3,75	18	
	Pankreas	1	1,6	4	1	5	
Karzinome Harnorgane	Niere	8	13,1	30	7,5	38	13,2
	Urothel	3	4,9	20	5,5	23	
Karzinome Geschlechtsorgane	Hoden	3	4,9	-	-	3	
	Ovar	4	6,6	3	0,75	7	
	Prostata	-	-	4	1	4	9,3
	Uterus	2	3,3	7	1,75	9	
	Vulva	-	-	2	0,5	2	
	Zervix	6	9,8	12	3	18	
Mammakarzinome	2	3,3	36	9	38	8,2	
CUP	4	6,6	24	6	28	6,1	
Sarkome	-	-	22	5,25	22	4,8	
Malignome der Haut	maligne Melanome	7	11,5	9	2,25	16	3,9
	andere	-	-	2	0,5	2	
Schilddrüsenkarzinome	2	3,3	15	3,75	17	3,7	
andere Malignome	Larynxkarzinome	-	-	4	1	4	
	Neuroblastome	-	-	2	0,5	2	
	Pleuramesotheliome	-	-	4	1	4	3,0
	Parotiskarzinome	-	-	1	0,25	1	
	Pharynxkarzinome	-	-	2	0,5	2	
	Zungen-/Mundbodenkarzinome	-	-	1	0,25	1	
Karzinoid	-	-	8	2	8	1,7	

[SMM = Skelettmuskelmetastasen, n = Anzahl, UKH = Universitätsklinikum Halle (Saale)]

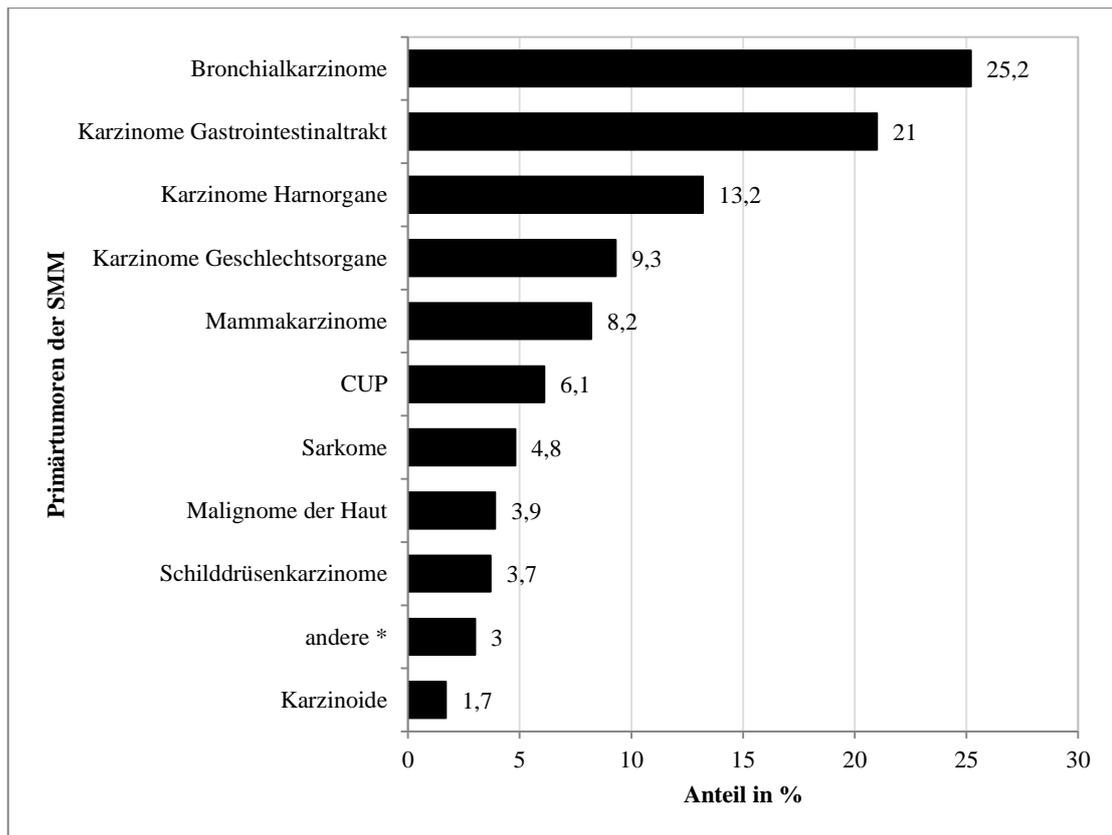


Abbildung 2 Primärtumoren der SMM

Graphische Darstellung der prozentualen Anteile der einzelnen Tumorentitäten an den SMM insgesamt (n = 461): Bronchialkarzinome 25,2 % (116 von 461), Karzinome des Gastrointestinaltraktes 21 % (97 von 461), Karzinome der Harnorgane 13,2 % (61 von 461), Karzinome der Geschlechtsorgane 9,3 % (43 von 461), Mammakarzinome 8,2 % (38 von 461), CUP 6,1 % (28 von 461), Sarkome 4,8 % (22 von 461), Malignome der Haut 3,9 % (18 von 461), Schilddrüsenkarzinome 3,7 % (17 von 461), Karzinoide 1,7 % (8 von 461), andere Malignome* 3,0 % (14 von 461).

* andere Malignome: Larynxkarzinome, Neuroblastome, Pleuramesotheliome, Parotiskarzinome, Pharynxkarzinome, Zungen-/Mundbodenkarzinome. [CUP = Cancer of unknown primary, n = Anzahl, SMM = Skelettmuskelmetastasen]

4.4 Lokalisationen der Skelettmuskelmetastasen

Hinsichtlich der Lokalisationen der 682 SMM der 461 Patienten zeigte sich mit 22,1 % (151 von 682) ein deutliches Überwiegen der Metastasen in der Oberschenkelmuskulatur. An zweiter Stelle kamen mit 15 % (102 von 682) extraokuläre SMM. Es folgten mit 10,6 % (72 von 682) Metastasen in der Glutealmuskulatur, 10,3 % (70 von 682) paravertebrale SMM und mit 10 % (68 von 682) Metastasen im M. iliopsoas. Des Weiteren wurden 8,5 % der SMM (58 von 682) in der Thoraxmuskulatur und 7,3 % (50 von 682) im Bereich der Oberarmmuskeln detektiert. Selten traten SMM in der Abdominal- (4,7 %; 32 von 682), Unterschenkel- (4,2 %; 29 von 682), Kopf-Hals- (3,8 %; 26 von 682) und Unterarmmuskulatur (3,5 %; 24 von 682) auf (Tab. 5, S. 23 und Abb. 3, S. 24).

Tabelle 5 Lokalisationen der SMM in Abhängigkeit vom Primärtumor

Tabellarische Darstellung der Häufigkeiten der unterschiedlichen Lokalisationen der SMM in Abhängigkeit vom Primärtumor des gesamten Patientenkollektivs mit 682 SMM. Nach Häufigkeiten sortiert ergaben sich in der Oberschenkelmuskulatur (OS) 22,1 % (151 von 682), in der extraokulären Muskulatur (EOM) 15 % (102 von 682), in der Glutealmuskulatur (GLU) 10,6 % (72 von 682), in der paravertebralen Muskulatur (PV) 10,3 % (70 von 682), im M. iliopsoas (IP) 10 % (68 von 682), in der Thoraxmuskulatur (TH) 8,5 % (58 von 682), in der Oberarmmuskulatur (OA) 7,3 % (50 von 682), in der Abdominalmuskulatur (ABD) 4,7 % (32 von 682), in der Unterschenkelmuskulatur (US) 4,2 % (29 von 682), in der Kopf-Hals-Muskulatur (KH) 3,8 % (26 von 682) und in der Unterarmmuskulatur (UA) 3,5 % (24 von 682).

Primärtumoren	Lokalisationen der SMM												
	ABD	EOM	GLU	IP	KH	OA	OS	PV	TH	UA	US	gesamt	
Bronchialkarzinome	4	4	12	13	1	26	43	20	24	8	7	162	
Karzinome Gastrointestinaltrakt	Dünndarm	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	
	Gallenblase/-gänge	-	-	1	3	-	-	2	-	-	1	8	
	Kolon/ Rektum	7	1	7	7	1	-	10	8	2	3	48	
	Leber	1	1	1	1	-	1	1	-	2	-	8	
	Magen	1	4	6	2	1	1	10	2	3	-	33	
	Ösophagus	2	1	12	4	4	3	11	3	4	2	46	
	Pankreas	-	1	2	1	-	-	5	-	-	-	9	
Karzinome Harnorgane													
Niere	-	4	3	6	2	4	11	5	4	2	5	46	
Urothel	2	-	4	11	-	2	13	3	1	-	1	37	
Karzinome Geschlechtsorgane	Hoden	-	-	-	1	-	-	3	-	-	-	4	
	Ovar	1	-	2	1	-	-	5	1	-	-	10	
	Prostata	-	4	-	1	-	-	-	-	-	-	5	
	Uterus	1	-	1	2	-	1	1	2	2	-	11	
	Vulva	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	2	
	Zervix	2	-	4	5	-	4	2	-	3	-	20	
Mammakarzinome	2	53	2	1	7	-	3	3	-	2	-	73	
CUP	2	18	2	1	6	2	4	4	-	1	4	50	
Sarkome	-	3	5	1	1	1	10	2	-	1	3	29	
Malignome der Haut	maligne Melanome	1	-	6	1	1	1	4	4	2	2	23	
	andere	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	2	
Schilddrüsenkarzinome	1	1	-	3	-	2	6	5	1	1	-	20	
andere Malignome	Larynxkarzinome	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-	4	
	Neuroblastome	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-	3	
	Pleuramesotheliome	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	4	
	Parotiskarzinome	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	3	
	Pharynxkarzinome	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	2	
	Zungen-/Mundbodenk.	1	-	1	1	-	-	3	-	1	1	9	
Karzinoide	1	6	-	-	1	-	2	-	-	-	-	10	
gesamt	n	32	102	72	68	26	50	151	70	58	24	29	682
	in %	4,7	15	10,6	10	3,8	7,3	22,1	10,3	8,5	3,5	4,2	100

[ABD = Abdominalmuskulatur, CUP = cancer of unknown primary, EOM = extraokuläre Muskulatur, GLU = Glutealmuskulatur, IP = M. iliopsoas, KH = Kopf-Hals-Muskulatur, M. = Muskel (lat. musculus), n = Anzahl, OA = Oberarmmuskulatur, OS = Oberschenkelmuskulatur, PV = paravertebrale Muskulatur, SMM = Skelettmuskelmetastasen, TH = Thoraxmuskulatur, UA = Unterarmmuskulatur, US = Unterschenkelmuskulatur]

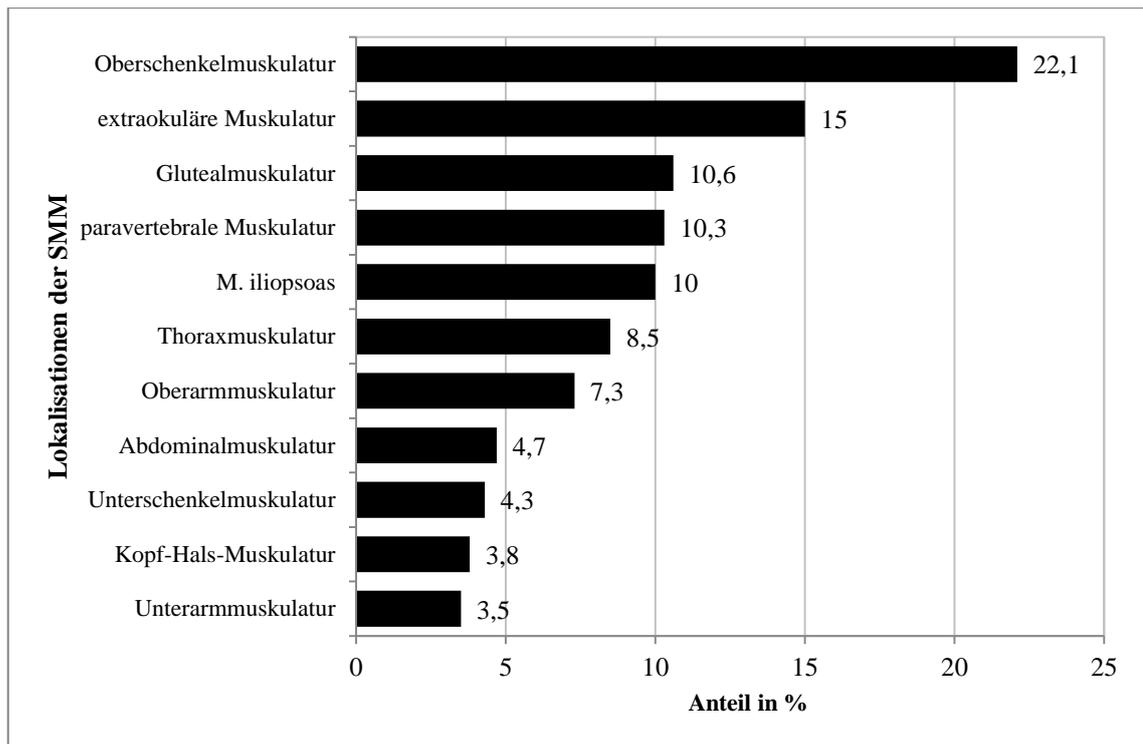


Abbildung 3 Lokalisationen der SMM

Graphische Darstellung der prozentualen Anteile der einzelnen Lokalisationen der SMM des gesamten Patientenkollektivs mit 682 SMM: Oberschenkelmuskulatur 22,1 % (151 von 682), extraokuläre Muskulatur 15 % (102 von 682), Glutealmuskulatur 10,6 % (72 von 682), paravertebrale Muskulatur 10,3 % (70 von 682), M. iliopsoas 10 % (68 von 682), Thoraxmuskulatur 8,5 % (58 von 682), Oberarmmuskulatur 7,3 % (50 von 682), Abdominalmuskulatur 4,7 % (32 von 682), Unterschenkelmuskulatur 4,3 % (29 von 682), Kopf-Hals-Muskulatur 3,8 % (26 von 682), Unterarmmuskulatur 3,5 % (24 von 682); [M. = Muskel (lat. musculus), SMM = Skelettmuskelmetastasen]

Einzelnen betrachtet metastasierten die Tumoren mit den meisten SMM vorzugsweise in die Oberschenkel- und Glutealmuskulatur: Bronchialkarzinome in 34 % (55 von 162), Ösophaguskarzinome in 50 % (23 von 46) und Nierenkarzinome in 30,4 % (14 von 46). Eine Ausnahme stellte das Mammakarzinom dar. Dieses streute lediglich zu 6,8 % (5 von 73) in die Oberschenkel- und Glutealregion, jedoch in 72,6 % (53 von 73) in die extraokuläre Muskulatur.

Unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die vorliegenden Daten auf Unterschiede in der Häufigkeit der Lokalisation der SMM in Abhängigkeit vom Primärtumor untersucht. Zur besseren statistischen Erfassbarkeit wurden die Muskulatur der Ober- und Unterarme zu „obere Extremität“ (OE) und die der Ober- und Unterschenkel zu „untere Extremität“ (UE) zusammengefasst. In die Berechnung konnten 7 Entitäten einbezogen werden, die jeweils mindestens 30 SMM mit Angaben zur Lokalisation der SMM umfassten. Diese setzten sich aus Bronchialkarzinomen (162 SMM), kolorektalen Karzinomen (48 SMM), Magenkarzinomen (33 SMM), Mammakarzinomen (73 SMM), Nierenkarzinomen (46 SMM), Ösophaguskarzinomen (46 SMM) und Urothelkarzinomen (37 SMM) zusammen.

Der berechnete p-Wert dieser 7 Tumorgruppen lag bei $p < 0,02$. Anschließend wurden post-hoc-Tests durchgeführt, um die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu lokalisieren. Für diese p-Werte wurde eine Korrektur aufgrund multipler Testung (Bonferroni) auf Unterschiede in den Lokalisationen (ABD, EOM, GLU, IP, KH, OE, PV, TH, UE) bezüglich der verschiedenen Primärtumoren vorgenommen. Zwischen zwei Tumorentitäten erfolgten bis zu 9 Tests. Die Korrektur der p-Werte erfolgte entsprechend der Anzahl der Tests zwischen zwei bestimmten Tumorentitäten.

Auffällig war, dass sich die SMM der Patienten mit Mammakarzinomen signifikant von allen anderen untersuchten Primärtumoren unterschieden. Zum einen metastasierten Mammakarzinome signifikant häufiger als nahezu alle untersuchten Karzinome in die extraokuläre Muskulatur ($p = 0,021$). Ausgenommen davon waren die Urothelkarzinome. Zum anderen zeigte sich, dass alle untersuchten Karzinome verglichen mit dem Mammakarzinom signifikant häufiger in die Skelettmuskulatur der unteren Extremitäten streuten (p-Werte von 0,005 bis 0,018). Des Weiteren kamen signifikant häufiger SMM von kolorektalen Karzinomen verglichen mit SMM der Bronchialkarzinome in der Abdominalmuskulatur vor ($p = 0,021$). Ösophaguskarzinome streuten signifikant häufiger in die Glutealmuskulatur als Bronchial- ($p = 0,042$) und Mammakarzinome ($p = 0,005$). Die Muskulatur des Kopf-Halsbereiches war häufiger von SMM der Mammakarzinome betroffen, als von SMM der Bronchialkarzinome ($p = 0,009$). Im Bereich der oberen Extremitäten traten signifikant häufiger SMM von Bronchialkarzinomen verglichen mit Mammakarzinomen auf ($p = 0,005$). Im M. iliopsoas fanden sich signifikant mehr SMM von Urothelkarzinomen als von Mammakarzinomen ($p = 0,005$). Die statistischen Prüfungen der anderen Entitäten untereinander ergaben jeweils p-Werte $> 0,05$. Die detaillierten Ergebnisse wurden in tabellarischer Form festgehalten (Tab. 6, S. 26).

Tabelle 6 p-Werte der Lokalisationen der SMM in Abhängigkeit von den Primärtumoren

Tabellarische Darstellung der p-Werte für den Chi-Quadrat-Test auf Unterschiede in der Häufigkeit der Lokalisationen der SMM in Abhängigkeit vom Primärtumor. Getestet wurden nur Primärtumoren mit Lokalisationsangaben zu > 30 SMM. Aufgeführt sind die Anzahl und die relative Häufigkeit der jeweiligen Lokalisationen in Abhängigkeit vom Primärtumor. Darunter sind die p-Werte vermerkt. Angegeben sind nur p-Werte < 0,05. Zur besseren Lesbarkeit wurden die p-Werte immer der signifikant häufiger auftretenden Tumorentität zugeordnet und diese Zellen grau unterlegt. Für nicht signifikant häufigere Ergebnisse wurde in der Tabelle eine Kennzeichnung mit „-“ vorgenommen. Für die p-Werte erfolgte eine Korrektur aufgrund multipler Testung (Bonferroni) auf Unterschiede in den einzelnen Lokalisationen (ABD, EOM, GLU, IP, KH, OE, PV, TH, UE) zwischen den verschiedenen Tumorentitäten. Zwischen zwei Tumorentitäten wurden folglich bis zu 9 Tests durchgeführt und die p-Werte wurden entsprechend der Anzahl der Tests zwischen diesen Tumorentitäten korrigiert.

Primärtumoren	Lokalisationen								
	ABD	EOM	GLU	IP	KH	OE	PV	TH	UE
Bronchialkarzinome (n = 162)	4 (2,5 %) -	4 (2,5 %) -	12 (7,4 %) -	13 (8 %) -	1 (0,6 %) -	34 (21 %) versus Mammak. p = 0,005	20 (12,3 %) -	24 (14,8 %) -	50 (30,9 %) versus Mammak. p = 0,005
kolorektale Karzinome (n = 48)	7 (14,6 %) versus Bronchi- alkarz. p = 0,021	1 (2,1 %) -	7 (14,6 %) -	7 (14,6 %) -	1 (2,1 %) -	3 (6,2 %) -	8 (16,7 %) -	2 (4,2 %) -	12 (25 %) versus Mammak. p = 0,009
Magenkarzinome (n = 33)	1 (3 %) -	4 (12,1 %) -	6 (18,2 %) -	2 (6,1 %) -	1 (3 %) -	1 (3 %) -	2 (6,1 %) -	3 (9,1 %) -	13 (39,4 %) versus Mammak. p = 0,005
Mammakarzinome (n = 73)	2 (2,7 %) -	53 (72,6 %) versus Bronchial- Kolorekt., Magen-, Ösophag., Nieren- karzinom p = 0,021	2 (2,7 %) -	1 (1,4 %) -	7 (9,6 %) versus Bronchi- alkarz. p = 0,009	2 (2,7 %) -	3 (4,1 %) -	0 -	3 (4,1 %) -
Nierenkarzinome (n = 46)	0 -	4 (8,7 %) -	3 (6,5 %) -	6 (13 %) -	2 (4,3 %) -	6 (13 %) -	5 (10,9 %) -	4 (8,7 %) -	16 (34,8 %) versus Mammak. p = 0,005
Ösophaguskarzinome (n = 46)	2 (4,3 %) -	1 (2,2 %) -	12 (26,1 %) versus Mammak. p = 0,005 versus Bronchi- alkarz. p = 0,042	4 (8,7 %) -	4 (8,7 %) -	5 (10,9 %) -	3 (6,5 %) -	4 (8,7 %) -	11 (23,9 %) versus Mammak. p = 0,018
Urothelkarzinome (n = 37)	2 (5,4 %) -	0 -	4 (10,8 %) -	11 (29,7 %) versus Mammak. p = 0,005	0 -	2 (5,4 %) -	3 (8,1 %) -	1 (2,7 %) -	14 (37,8 %) versus Mammak. p = 0,005

[ABD = Abdominalmuskulatur, EOM = extraokuläre Muskulatur, GLU = Glutealmuskulatur, IP = M. iliopsoas, KH = Kopf-Hals-Muskulatur, M. = Musculus, n = Anzahl, OE = obere Extremität, PV = paravertebrale Muskulatur, SMM = Skelettmuskelmetastasen, TH = Thoraxmuskulatur, UE = untere Extremität]

4.5 Größen der Skelettmuskelmetastasen

Von den 681 SMM des gesamten Patientenkollektivs lagen lediglich Größenangaben von 258 SMM vor. Im Mittel belief sich ihre Ausdehnung auf 44,9 mm mit einer Standardabweichung von 35,9 mm (Tab. 7, S. 27).

Tabelle 7 Größen der SMM in Abhängigkeit vom Primärtumor

Tabellarische Darstellung von Mittelwerten und Standardabweichungen der Größen der SMM des gesamten Patientenkollektivs (n = 258) in Abhängigkeit vom Primärtumor

Primärtumoren		statistische Parameter		
		n	M in mm	SD in mm
Bronchialkarzinome		64	47,7	32,0
Karzinome Gastrointestinaltrakt	Dünndarm	0	0	0
	Gallenblase/-gänge	3	21,7	12,6
	Kolon/ Rektum	26	55,3	59,4
	Leber	7	45,7	29,4
	Magen	11	47,5	25,5
	Ösophagus	9	44,2	37,0
	Pankreas	2	10,0	0
Karzinome Harnorgane	Niere	33	42,4	32,0
	Urothel	6	35,0	31,3
Karzinome Geschlechtsorgane	Hoden	4	28,8	26,3
	Ovar	4	33,8	20,6
	Prostata	1	28,0	-
	Uterus	7	37,0	19,7
	Vulva	2	90,0	99,0
	Zervix	11	31,5	23,9
Mammakarzinome		4	56,3	44,2
CUP		11	45,9	46,0
Sarkome		12	57,1	30,0
Malignome der Haut	maligne Melanome	17	27,7	21,4
	andere	1	60,0	-
Schilddrüsenkarzinome		9	58,9	46,8
andere Malignome	Larynxkarzinome	2	56,0	50,9
	Neuroblastome	0	0	0
	Pleuramesotheliome	4	68,3	5,6
	Parotiskarzinome	2	27,5	3,5
	Pharynxkarzinome	1	60,0	-
	Zungen-/Mundbodenkarzinome	2	30,0	28,3
Karzinoid		3	21,7	2,1
gesamt		258	44,9	35,9

[CUP = Cancer of unknown primary; M = Mittelwert; mm = Millimeter; n = Anzahl; SMM = Skelettmuskelmetastasen, SD = Standardabweichung]

Ob ein Zusammenhang zwischen der Größe der SMM und dem jeweiligen Primärtumor besteht, kann mithilfe einer Varianzanalyse (ANOVA) untersucht werden. Die Berechnung konnte von 4 Primärtumoren mit jeweils mehr als 15 SMM mit Größenangaben durchgeführt werden. Diese waren Bronchialkarzinome (64 SMM), kolorektale Karzinome (26 SMM), maligne Melanome (17 SMM) und Nierenkarzinome (33 SMM). Bereits die ANOVA zwischen allen Gruppen zeigte einen p-Wert von 0,117. Damit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

4.6 Radiologische Bildgebung

4.6.1 Computertomographie

Von 260 SMM aller Patienten lagen Angaben zum CT-Muster vor (Tab. 8, S. 30). Es stellten sich 46,5 % (121 von 260) als SMM vom Typ 1 (fokale, klar begrenzte Läsionen) dar. 27,7 % der SMM (72 von 260) waren vom Typ 2 (abszessähnliche Läsionen) und 18,1 % (47 von 260) vom Typ 3 (diffuse Infiltrationen). Mit multifokalen Verkalkungen (Typ 4) kamen 6,5 % der SMM (17 von 260) zur Darstellung. Lediglich 1,2 % der SMM (3 von 260) waren vom Typ 5 mit intramuskulären Blutungen (Abb. 4, S. 29; Tab. 8, S. 30). Von den CT-Aufnahmen der Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) sind im Folgenden zu jedem der 5 verschiedenen CT-Befundtypen Beispiele abgebildet (Abb. 5-9, S. 31-32).

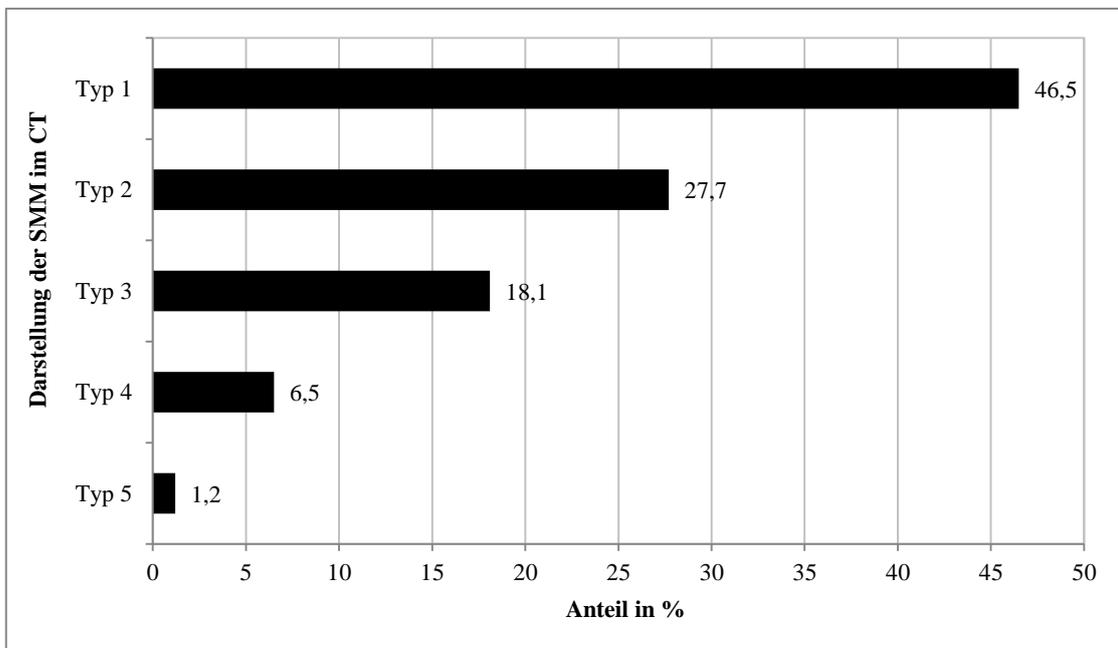


Abbildung 4 CT-morphologische Darstellung der SMM

Graphische Darstellung der prozentualen Anteile der unterschiedlichen CT-Befundtypen an den SMM des gesamten Patientenkollektivs (n = 260). Einteilung nach Surov et al. (2010) in 5 Befundtypen: Typ 1 – fokale, klar begrenzte Läsionen 46,5 % (121 von 260); Typ 2 – abszessähnliche Läsionen 27,7 % (72 von 260); Typ 3 – diffuse Infiltration 18,1 % (47 von 260); Typ 4 – Läsion mit multifokalen Verkalkungen 6,5 % (17 von 260); Typ 5 – intramuskuläre Blutung 1,2 % (3 von 260) [CT= Computertomographie, n = Anzahl, SMM = Skelettmuskelmetastasen]

Tabelle 8 CT-Befundtypen in Abhängigkeit vom Primärtumor

Tabellarische Darstellung der Häufigkeiten der 5 verschiedenen CT-Befundtypen in Abhängigkeit vom Primärtumor des gesamten Patientenkollektivs. In absteigender Häufigkeit waren vertreten: Typ 1 (fokale, klar begrenzte Läsionen) in 46,5 % (121 von 260), Typ 2 (abszessähnliche Läsionen) in 27,7 % (72 von 260), Typ 3 (diffuse Infiltration) in 18,1 % (47 von 260), Typ 4 (Läsion mit multifokalen Verkalkungen) in 6,5 % (17 von 260), Typ 5 (intramuskuläre Blutung) in 1,2 % (3 von 260).

Primärtumoren		CT-Befundtypen					gesamt
		Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4	Typ 5	
Bronchialkarzinome		13	23	8	1	-	45
Karzinome Gastrointestinaltrakt	Dünndarm	-	-	-	-	-	0
	Gallenblase/-gänge	1	1	1	-	-	3
	Kolon/Rektum	9	9	5	3	1	27
	Leber	2	2	-	-	-	4
	Magen	7	1	5	4	-	17
	Ösophagus	5	4	1	2	1	13
	Pankreas	5	-	-	-	-	5
Karzinome Harnorgane	Niere	19	2	1	-	-	22
	Urothel	4	6	4	2	-	16
Karzinome Geschlechtsorgane	Hoden	1	3	-	-	-	4
	Ovar	3	1	1	-	1	6
	Prostata	3	-	1	-	-	4
	Uterus	5	2	-	-	-	7
	Vulva	-	1	-	-	-	1
	Zervix	5	4	2	-	-	11
Mammakarzinome		16	1	9	-	-	26
CUP		7	3	6	-	-	16
Sarkome		1	-	1	4	-	6
Malignome der Haut	maligne Melanome	9	5	2	-	-	16
	andere	1	-	-	-	-	1
Schilddrüsenkarzinome		2	-	-	1	-	3
andere Malignome	Larynxkarzinome	1	1	-	-	-	2
	Neuroblastome	-	-	-	-	-	0
	Pleuramesotheliome	-	3	-	-	-	3
	Parotiskarzinome	-	-	-	-	-	0
	Pharynxkarzinome	-	-	-	-	-	0
	Zungen-/Mundbodenkarzinome	-	-	-	-	-	0
Karzinoide		2	-	-	-	-	2
gesamt	n	121	72	47	17	3	260
	in %	46,5	27,7	18,1	6,5	1,2	100

[CT = Computertomographie, CUP = Cancer of unknown primary, n = Anzahl]

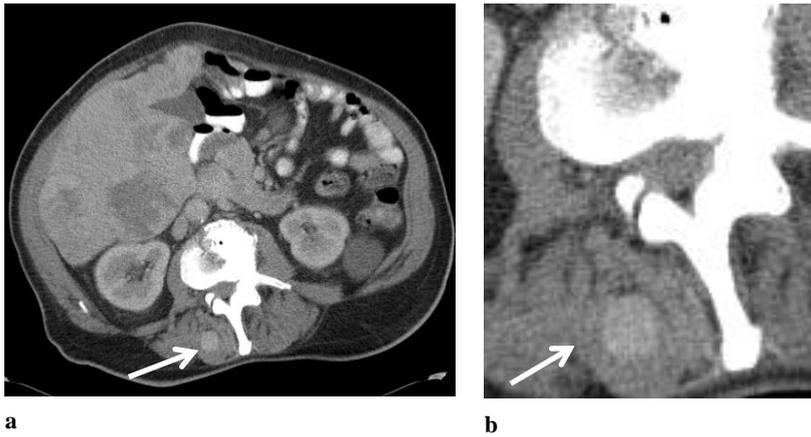


Abbildung 5 CT-Darstellung einer SMM Typ 1

a) CT-Aufnahme einer scharf begrenzten rundlichen Läsion mit homogener KM-Anreicherung (Pfeil) in der rechten paravertebralen Muskulatur. SMM eines malignen Melanoms. **b)** Vergrößerungsbild der SMM [CT = Computertomographie, KM = Kontrastmittel, SMM = Skelettmuskelmetastase]

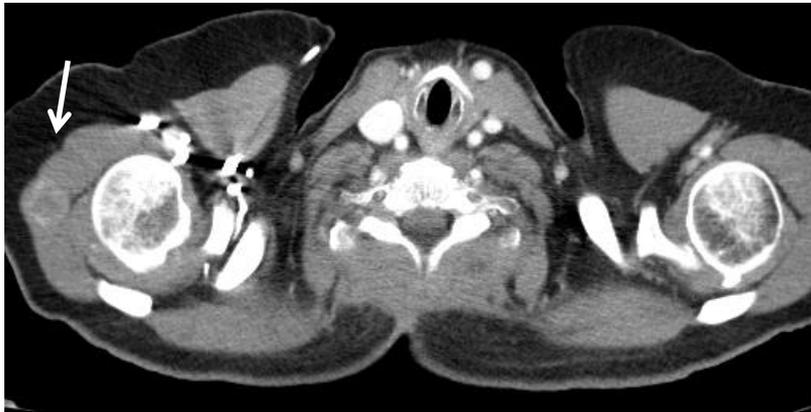


Abbildung 6 CT-Darstellung einer SMM Typ 2

CT-Aufnahme einer abszessähnlichen Läsion mit zentraler Einschmelzung und randständigem KM-Enhancement (Pfeil) im rechten M. deltoideus. [CT = Computertomographie, KM = Kontrastmittel, M. = Muskel (lat. musculus), SMM = Skelettmuskelmetastase]

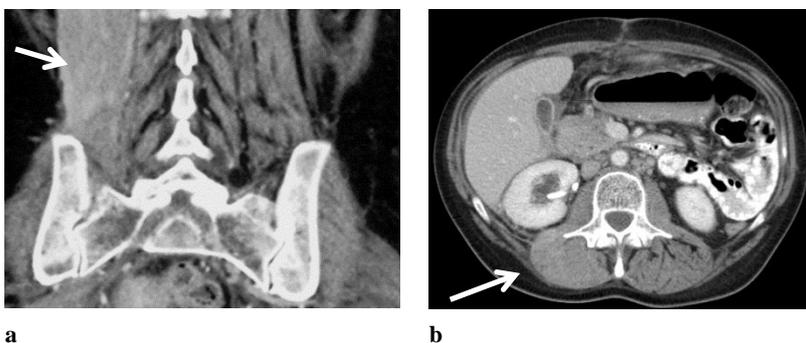


Abbildung 7 CT-Darstellung einer SMM Typ 3

CT-Abbildung einer SMM (Pfeil) in Form einer diffusen Infiltration mit deutlicher Auftreibung der rechten paravertebralen Muskulatur. **a)** koronare Darstellung der SMM eines Mammakarzinoms **b)** transversale Darstellung der SMM eines Weichteilsarkoms [CT = Computertomographie, SMM = Skelettmuskelmetastase]

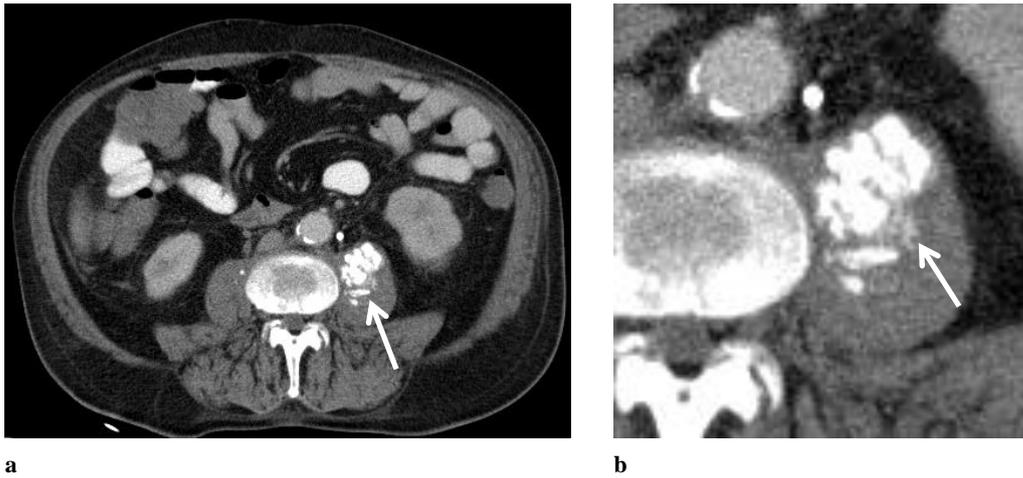


Abbildung 8 CT-Darstellung einer SMM Typ 4

a) CT-Aufnahme einer Läsion mit multiplen Verkalkungen (Pfeil) im linken M. iliopsoas. SMM eines Urothelkarzinoms der Harnblase. **b)** Vergrößerungsbild der SMM [CT = Computertomographie, M = Muskel (lat. musculus), SMM = Skelettmuskelmetastase]



Abbildung 9 CT-Darstellung einer SMM Typ 5

a) CT-Aufnahme eines hyperdensen Areals innerhalb des aufgetriebenen rechten M. iliopsoas ähnlich einer intra-muskulären Blutung. SMM eines Ösophaguskarzinoms (histologisch gesichert) **b)** Vergrößerungsbild der SMM [CT = Computertomographie, M = Muskel (lat. musculus), SMM = Skelettmuskelmetastase]

Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde der Zusammenhang zwischen Art des Primärtumors und Darstellung der jeweiligen SMM im CT untersucht (Tab. 9, S. 33). In die Berechnung einbezogen wurden nur Primärtumoren mit mindestens 15 SMM, sodass insgesamt 7 Gruppen von Primärtumoren betrachtet werden konnten: Bronchialkarzinome, kolorektale Karzinome, Magenkarzinome, Mammakarzinome, maligne Melanome, Nierenkarzinome und Urothelkarzinome. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 festgelegt. Der berechnete overall p-Wert dieser 7 Tumorgruppen lag bei $p < 0,02$. Anschließend wurden post-hoc-Tests durchgeführt, um die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu lokalisieren. Für diese p-Werte erfolgte eine

Korrektur aufgrund multipler Testung (Bonferroni) auf Unterschiede in den einzelnen CT-Charakteristika (Typ 1-5) bezüglich der verschiedenen Primärtumoren. Zwischen zwei Tumorentitäten wurden demnach bis zu 5 Tests durchgeführt und die p-Werte entsprechend der Anzahl der Tests zwischen zwei bestimmten Tumorgruppen korrigiert.

Tabelle 9 p-Werte der CT-Befundtypen in Abhängigkeit vom Primärtumor

Tabellarische Darstellung der p-Werte für den Chi-Quadrat-Test auf Unterschiede in der Häufigkeit der Ausprägung verschiedener CT-Befundtypen von SMM zwischen den aufgeführten Primärtumoren. Getestet wurden nur Primärtumoren mit CT-Befunden von > 15 SMM. Aufgeführt sind die Anzahl und die relative Häufigkeit der jeweiligen Lokalisationen in Abhängigkeit vom Primärtumor. Darunter sind die p-Werte vermerkt. Das Signifikanzniveau wurde bei < 0,05 festgelegt. Aufgeführt sind nur p-Werte < 0,05. Zur besseren Lesbarkeit wurden die p-Werte immer der signifikant häufiger auftretenden Tumorentität zugeordnet und diese Zellen grau unterlegt. Für nicht signifikant häufigere Ergebnisse erfolgte in der Tabelle eine Kennzeichnung mit „-“. Für die p-Werte wurde eine Korrektur aufgrund multipler Testung auf Unterschiede in den einzelnen CT-Charakteristika (Typ 1-5) zwischen den verschiedenen Tumorentitäten vorgenommen. Zwischen zwei Tumorentitäten wurden somit bis zu 5 Tests durchgeführt und die p-Werte wurden entsprechend der Anzahl der Tests zwischen zwei bestimmten Tumorentitäten korrigiert.

Primärtumoren	CT-Befundtypen				
	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4	Typ 5
Bronchialkarzinome (n = 45)	13 (28,9 %) -	23 (51,1 %) versus Magenkarzinom p = 0,042 versus Mammakarzinom p = 0,021 versus Nierenkarzinom p < 0,02	8 (17,8 %) -	1 (2,2 %) -	0 -
kolorektale Karzinome (n = 27)	9 (33,3 %) -	9 (33,3 %) -	5 (18,5 %) -	3 (11,1 %) -	1 (3,7 %) -
Magenkarzinome (n = 17)	7 (41,2 %) -	1 (5,9 %) -	5 (29,4 %) -	4 (23,5 %) -	0 -
Mammakarzinome (n = 26)	16 (61,5 %) -	1 (3,8 %) -	9 (34,6 %) -	0 -	0 -
Maligne Melanome (n = 16)	9 (56,25 %) -	5 (31,25 %) -	2 (12,5 %) -	0 -	0 -
Nierenkarzinome (n = 22)	19 (86,4 %) versus Urothelkarzinom p = 0,042	2 (9,1 %) -	1 (4,5 %) -	0 -	0 -
Urothelkarzinome (n = 16)	4 (25 %) -	6 (37,5 %) -	4 (25 %) -	2 (12,5 %) -	0 -

[CT = Computertomographie, SMM = Skelettmuskelmetastasen, Typ 1 – fokale, klar begrenzte Läsion, Typ 2 – abszessähnliche Läsion]

Die Ergebnisse zeigten signifikant unterschiedliche Häufigkeiten der CT-Darstellung für die SMM von Bronchialkarzinomen verglichen mit Magen- ($p = 0,042$), Mamma- ($p = 0,021$) und Nierenkarzinomen ($p < 0,02$). Während die SMM von Bronchialkarzinomen in 51 % (23 von 45) als abszessähnliche Läsionen (Typ 2) imponierten, stellten sich Magen-, Mamma- und Nierenkarzinommetastasen meist als fokale, klar begrenzte Herde dar (Typ 1). Auch SMM von Nierenkarzinomen und Urothelkarzinomen hatten signifikante Häufigkeitsdifferenzen ihrer CT-Muster ($p = 0,042$). 86,4 % der Nierenkarzinommetastasen (19 von 22) waren vom CT-Typ 1, hingegen waren die SMM von Urothelkarzinomen in 37,5 % der Fälle (6 von 16) abszessähnliche (Typ 2-) Läsionen (Tab. 9, S. 31).

4.6.2 Magnetresonanztomographie

Von den 461 Patienten mit insgesamt 682 SMM waren nicht in allen Fällen MRT-Bildgebungen erfolgt. Für die T1-Sequenz konnten Angaben von 91 SMM erhoben werden. Davon stellten sich bezogen auf die Muskulatur 47,2 % der SMM (43 von 91) isointens, 25,3 % (23 von 91) hyperintens, 19,8 % (18 von 91) hypointens, 6,6 % (6 von 91) hyper- bis isointens und 1,1 % (1 von 91) iso- bis hypointens dar (Abb. 10, S. 34; Tab. 10, S. 36). In der T2-Sequenz stellten sich von 98 SMM im Vergleich zur Muskulatur 81,6 % (80 von 98) hyperintens, 9,2 % (9 von 98) hyper- bis isointens, 6,1 % (6 von 98) isointens und 3,1 % (3 von 98) hypointens dar (Abb. 11, S. 35; Tab. 11, S. 37).

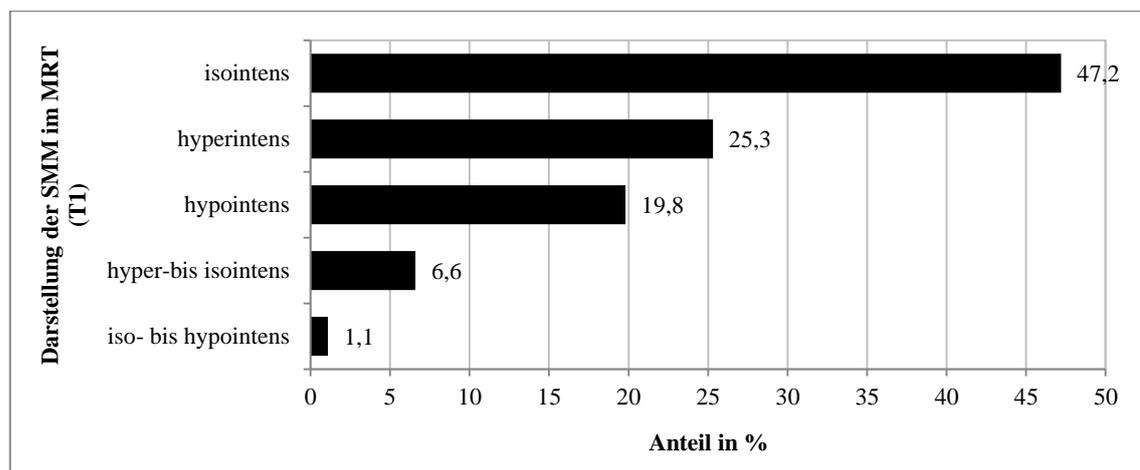


Abbildung 10 MRT-Darstellung der SMM in der T1-Sequenz

Graphische Darstellung der prozentualen Anteile der MRT-Charakteristika der SMM vom gesamten Patientenkollektiv ($n = 91$) in der T1-Wichtung: isointens 47,2 % (43 von 91), hyperintens 25,3 % (23 von 91), hypo-intens 19,8 % (18 von 91), hyper- bis isointens 6,6 % (6 von 91), iso- bis hypointens 1,1 % (1 von 91). [MRT = Magnetresonanztomographie, n = Anzahl, SMM = Skelettmuskelmetastasen, T1 = Längsrelaxationszeit in der MRT]

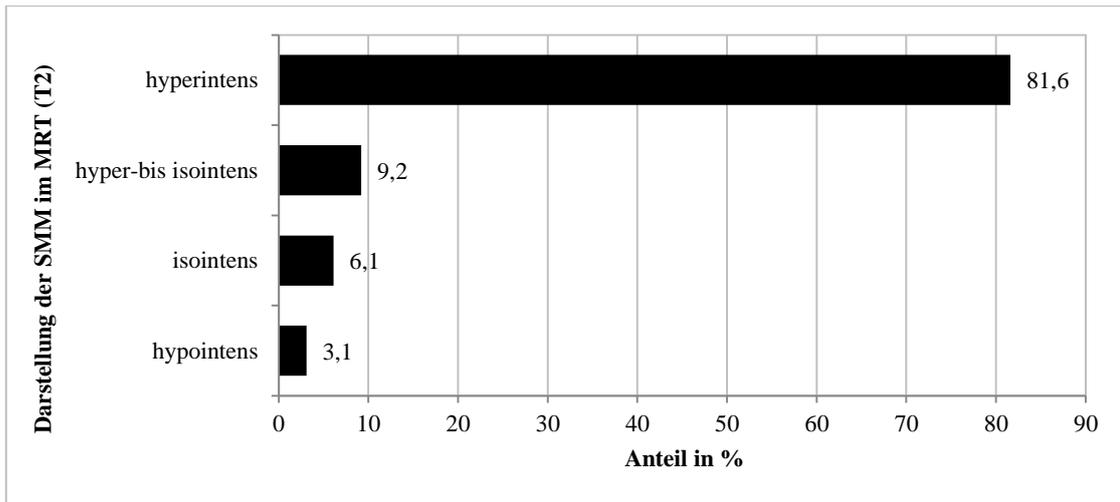


Abbildung 11 MRT-Darstellung der SMM in der T2-Sequenz

Graphische Darstellung der prozentualen Häufigkeiten der MRT-Charakteristika der SMM vom gesamten Patientenkollektiv (n = 98) in der T2-Wichtung unterteilt in hyperintens 81,6 % (80 von 98), hyper- bis isointens 9,2 % (9 von 98), isointens 6,1 % (6 von 98) und 3,1 % (3 von 98) hypointens. [MRT = Magnetresonanztomographie, n = Anzahl, SMM = Skelettmuskelmetastasen, T2 = Querrelaxationszeit in der MRT]

Von 47 Läsionen lagen Angaben hinsichtlich der KM-Anreicherung vor, welche in 87,2 % (41 von 47) heterogen und in 12,8 % (6 von 47) homogenen war (Abb. 12, S. 35). Da bereits der overall p-Wert bei > 0,05 lag, ergab sich in keiner der MRT-Wichtungen ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Primärtumoren.

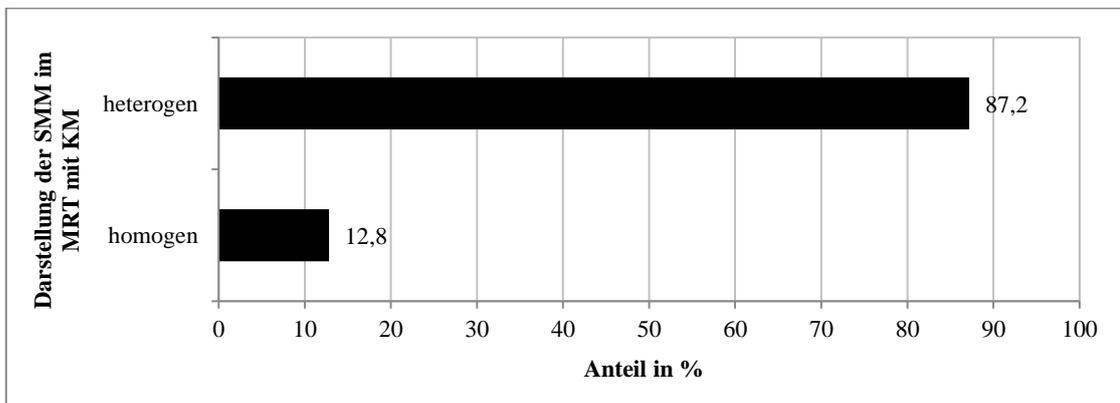


Abbildung 12 MRT-Darstellung der SMM nach Kontrastmittel-Gabe

Graphische Darstellung der relativen Häufigkeiten der MRT-Charakteristika der SMM nach KM-Gabe vom gesamten Patientenkollektiv (n = 47). In 87,2 % (41 von 47) reichert sich das KM heterogen an, in 12,8 % (6 von 47) homogen. [KM = Kontrastmittel, MRT = Magnetresonanztomographie, n = Anzahl, SMM = Skelettmuskelmetastasen]

Tabelle 10 MRT-T1-Sequenz der SMM in Abhängigkeit vom Primärtumor

Tabellarische Darstellung der absoluten Häufigkeiten der verschiedenen MRT-Charakteristika der SMM in der T1-Wichtung (n = 91) vom Patientenkollektiv insgesamt in Abhängigkeit vom Primärtumor.

Primärtumoren		Darstellung im MRT (T1-Sequenz)					
		hyper-intens	hyper-bis iso-intens	iso-intens	iso-bis hypo-intens	hypo-intens	gesamt
Bronchialkarzinome		1	-	6	-	7	14
Karzinome Gastrointestinaltrakt	Dünndarm	-	-	-	-	-	0
	Gallenblase/-gänge	-	-	-	-	-	0
	Kolon/ Rektum	3	-	6	-	-	9
	Leber	-	-	1	-	-	1
	Magen	1	-	3	-	2	6
	Ösophagus	4	-	7	-	-	11
	Pankreas	1	-	5	-	-	6
Karzinome Harnorgane	Niere	4	2	2	1	1	10
	Urothel	2	-	-	-	-	2
Karzinome Geschlechtsorgane	Hoden	-	-	-	-	-	0
	Ovar	-	-	-	-	-	0
	Prostata	-	-	-	-	-	0
	Uterus	-	-	-	-	-	0
	Vulva	-	-	-	-	-	0
	Zervix	-	-	2	-	1	3
Mammakarzinome		-	-	1	-	-	1
CUP		1	-	1	-	1	3
Sarkome		2	1	6	-	-	9
Malignome der Haut	maligne Melanome	3	1	-	-	-	4
	andere	-	-	-	-	-	0
Schilddrüsenkarzinome		-	2	1	-	1	4
andere Malignome	Larynxkarzinome	-	-	-	-	-	0
	Neuroblastome	-	-	-	-	3	3
	Pleuramesotheliome	-	-	-	-	-	0
	Parotiskarzinome	-	-	-	-	-	0
	Pharynxkarzinome	-	-	-	-	1	1
	Zungen-/Mundbodenkarzinome	-	-	-	-	1	1
Karzinoide		1	-	2	-	-	3
gesamt	n	23	6	43	1	18	91
	in %	25,3	6,6	47,2	1,1	19,8	100

[CUP = Cancer of unknown primary, MRT = Magnetresonanztomographie, n = Anzahl, SMM = Skelettmuskelmetastasen, T1 = Längsrelaxationszeit in der MRT]

Tabelle 11 MRT-T2-Sequenz der SMM in Abhängigkeit vom Primärtumor

Tabellarische Darstellung der absoluten Häufigkeiten der verschiedenen MRT-Charakteristika der SMM in der T2-Wichtung (n = 98) vom Patientenkollektiv insgesamt in Abhängigkeit vom Primärtumor.

Primärtumoren		Darstellung im MRT (T2-Sequenz)					gesamt
		hyper-intens	hyper-bis iso-intens	iso-intens	iso- bis hypo-intens	hypo-intens	
Bronchialkarzinome		14	1	3	-	1	19
Karzinome Gastrointestinaltrakt	Dünndarm	-	-	-	-	-	0
	Gallenblase/-gänge	-	1	-	-	-	1
	Kolon/ Rektum	10	-	-	-	-	10
	Leber	1	-	-	-	-	1
	Magen	6	-	-	-	-	6
	Ösophagus	9	-	-	-	-	9
	Pankreas	5	1	-	-	-	6
Karzinome Harnorgane	Niere	9	1	1	-	-	11
	Urothel	2	-	2	-	-	4
	Hoden	-	-	-	-	-	0
Karzinome Geschlechtsorgane	Ovar	1	-	-	-	-	1
	Prostata	-	-	-	-	-	0
	Uterus	-	-	-	-	-	0
	Vulva	-	-	-	-	-	0
	Zervix	2	-	-	-	-	2
Mammakarzinome		4	-	-	-	-	4
CUP		2	1	-	-	-	3
Sarkome		4	2	-	-	1	7
Malignome der Haut	maligne Melanome	1	1	-	-	-	2
	andere	-	-	-	-	-	0
Schilddrüsenkarzinome		4	1	-	-	-	5
andere Malignome	Larynxkarzinome	-	-	-	-	-	0
	Neuroblastome	3	-	-	-	-	3
	Pleuramesotheliome	-	-	-	-	-	0
	Parotiskarzinome	-	-	-	-	-	0
	Pharynxkarzinome	1	-	-	-	-	1
	Zungen-/Mundbodenkarzinome	1	-	-	-	-	1
Karzinoid		1	-	-	-	1	2
gesamt	n	80	9	6	0	3	98
	in %	81,6	9,2	6,1	0	3,1	100

[CUP = Cancer of unknown primary, MRT = Magnetresonanztomographie, n = Anzahl, SMM = Skelettmuskelmetastasen, T2 = Querrelaxationszeit in der MRT]

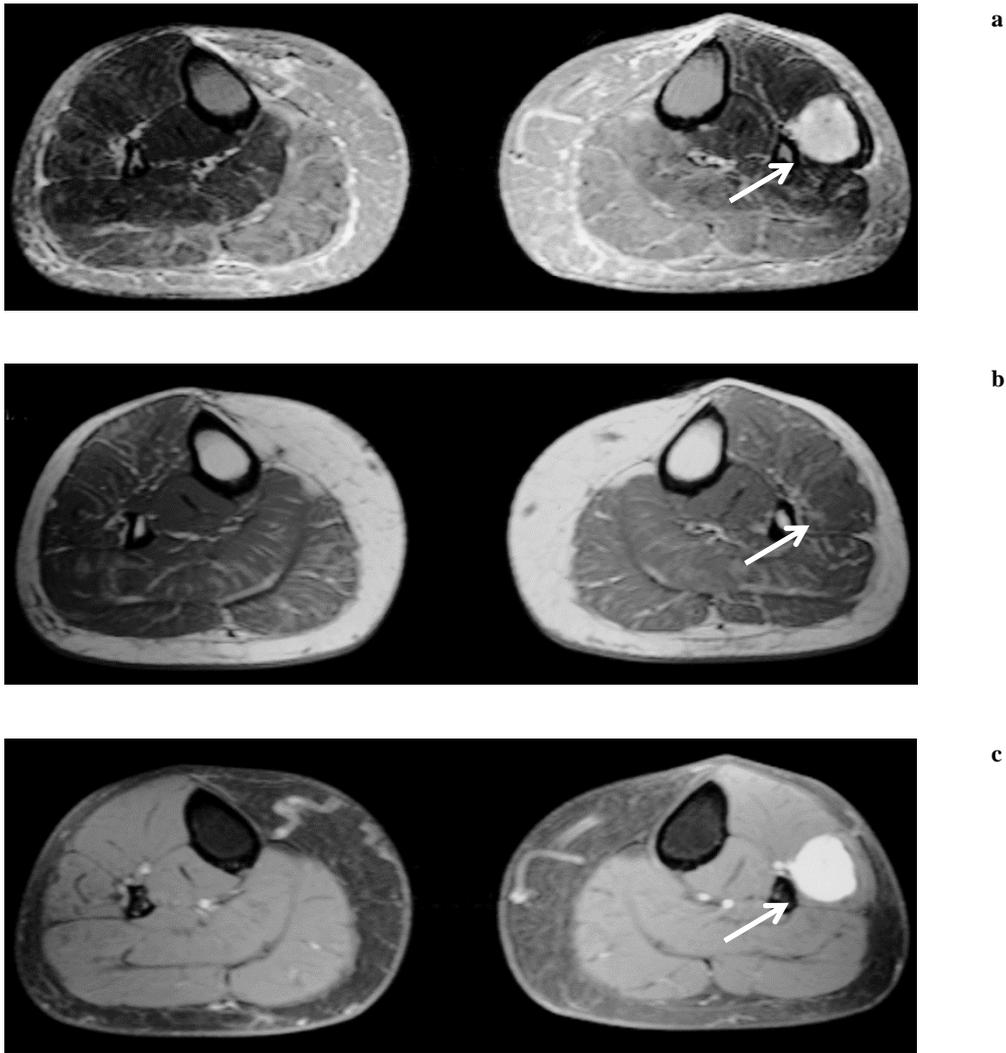


Abbildung 13 MRT-Darstellung einer SMM

SMM im M. tibialis anterior links bei einer Patientin mit malignem fibrösem Histiocytom (histologisch gesichert).

a) Die T1-Wichtung zeigt eine im Vergleich zur Muskulatur isointense Läsion (Pfeil)

b) Die T2-Wichtung zeigt eine im Vergleich zur Muskulatur homogene hyperintense Läsion (Pfeil)

c) Nach intravenöser KM-Applikation Darstellung einer glatt begrenzten, stark KM-aufnehmenden homogenen rundlichen Läsion (Pfeil).

[KM = Kontrastmittel, MRT = Magnetresonanztomographie, SMM = Skelettmuskelmetastasen, T1 = Längsrelaxationszeit in der MRT, T2 = Querrelaxationszeit in der MRT]

4.6.3 Sonographie

Von 39 SMM lagen sonographische Darstellungen vor. In 97,4 % (38 von 39) waren die SMM in der Sonographie hypoechoogen. Lediglich 1 von 39 SMM (2,6 %) stellte sich hyperechoogen dar (Abb. 14-15, S. 39). Da bereits der overall p-Wert bei $> 0,05$ lag, ergab sich in kein signifikanter Unterschied zwischen den sonographischen Darstellungen der SMM der einzelnen Primärtumoren.

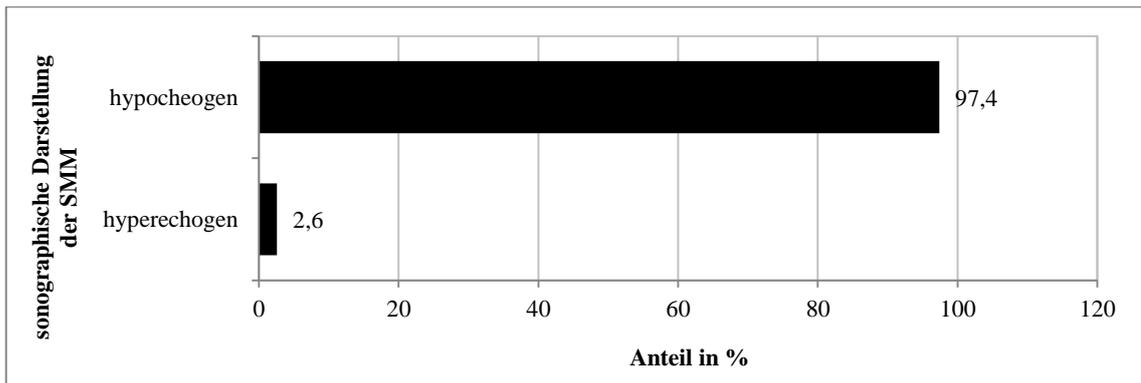


Abbildung 14 Sonographie-Darstellung der SMM

Graphische Darstellung der prozentualen Anteile sonographischer Charakteristika von SMM des gesamten Patientenkollektivs (n = 39). In 97,4 % (38 von 39) liegt eine hypoechoogene und in 2,6 % eine hyperechoogene Darstellung vor. [n = Anzahl, SMM = Skelettmuskelmetastasen]

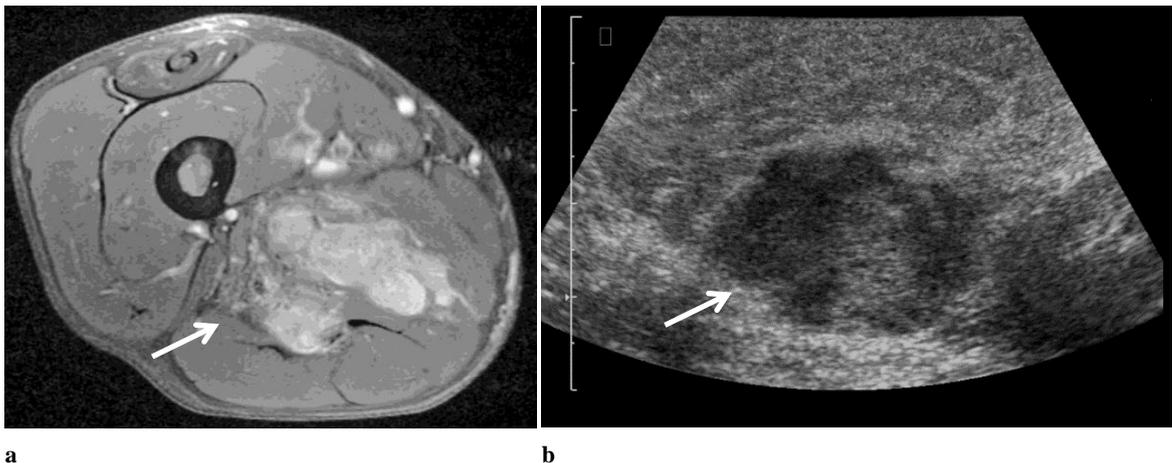


Abbildung 15 MRT- und Sonographie-Darstellung einer SMM

SMM im rechten M. adductor magnus bei einem Patienten mit Nierenzellkarzinom (histologisch gesichert)

a) Die MRT-Abbildung zeigt in der T1-Wichtung mit Fettsättigung nach intravenöser KM-Applikation eine lobulierte inhomogen KM-aufnehmende intramuskuläre Läsion (Pfeil).

b) In der Sonographie stellt sich die SMM inhomogen hypo-bis-hyperechoogen dar (Pfeil).

[KM = Kontrastmittel, M. = Muskel (lat. musculus), MRT = Magnetresonanztomographie, SMM = Skelettmuskelmetastasen, T1 = Längsrelaxationszeit in der MRT]

4.6.4 Positronen-Emissions-Tomographie

Im Rahmen der Metaanalyse konnten von 23 Patienten SUV-Werte von PET-Untersuchungen der intramuskulären Läsionen zusammengetragen werden. Sie hatten insgesamt 35 SMM. Der Mittelwert aller SUV-Messungen ergab 8,1. Die Standardabweichung betrug 4,4. Die SUV-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Primärtumor sind in Abbildung 16 aufgeführt (S. 40).

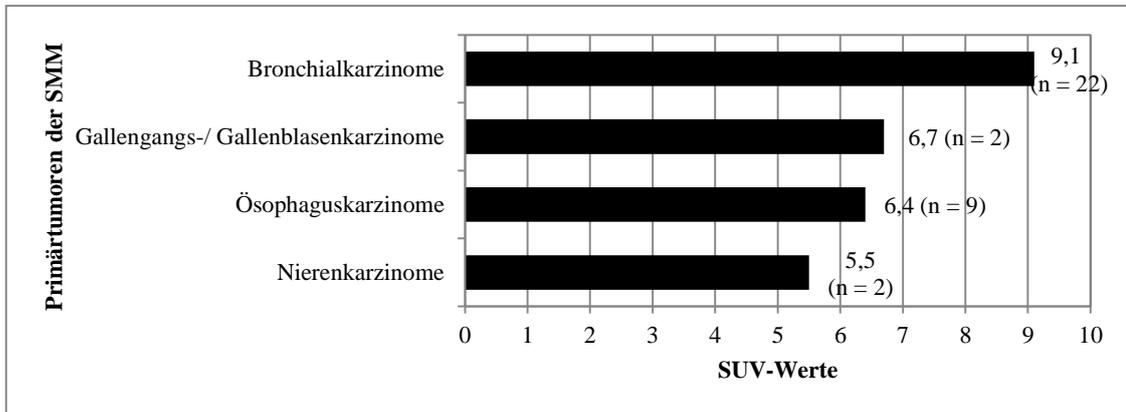


Abbildung 16 SUV-Mittelwerte der SMM in der PET

Graphische Darstellung der mittleren SUV-Werte der SMM in der PET in Abhängigkeit vom Primärtumor. [n = Anzahl, PET = Positronen-Emissions-Tomographie, SMM = Skelettmuskelmetastasen; SUV = standardized uptake value]

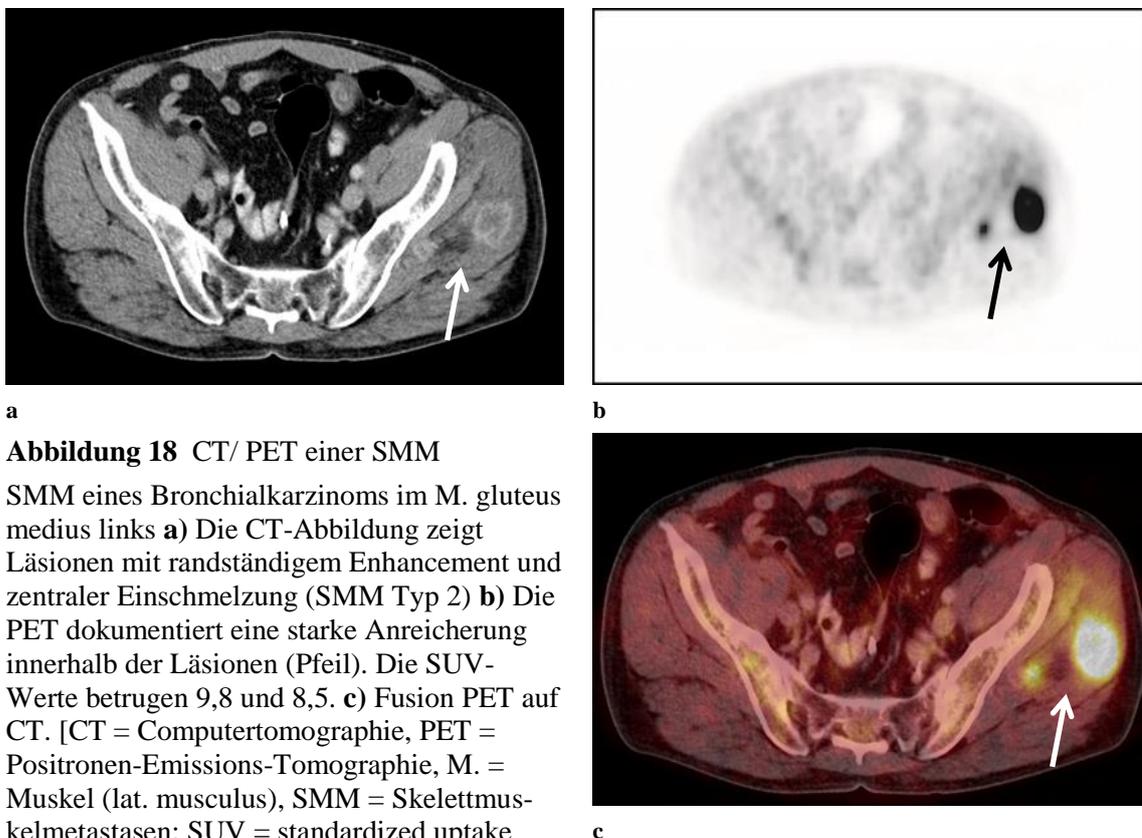


Abbildung 18 CT/ PET einer SMM

SMM eines Bronchialkarzinoms im M. gluteus medius links **a)** Die CT-Abbildung zeigt Läsionen mit randständigem Enhancement und zentraler Einschmelzung (SMM Typ 2) **b)** Die PET dokumentiert eine starke Anreicherung innerhalb der Läsionen (Pfeil). Die SUV-Werte betragen 9,8 und 8,5. **c)** Fusion PET auf CT. [CT = Computertomographie, PET = Positronen-Emissions-Tomographie, M. = Muskel (lat. musculus), SMM = Skelettmuskelmetastasen; SUV = standardized uptake value]

5. Diskussion

Metastasen in der Skelettmuskulatur sind Zeichen einer sehr ernsten systemischen Krebserkrankung (Geukens et al., 2001). Sie sind in fortgeschrittenen Stadien bei Patienten mit malignen Neoplasien zu finden (Pretorius und Fishman, 2000). Im präterminalen Stadium maligner Tumorerkrankungen haben sich Subpopulationen von Tumorzellen gebildet, die mit ihren Eigenschaften besser an die Gegebenheiten des Wirtes angepasst sind. Die vermehrte Produktion von tumoreigenen Adhäsionsmolekülen und Wachstumsfaktoren ermöglicht disseminierten Tumorzellen ein Umgehen der Abwehrmechanismen des Wirtes. In der Folge können selten involvierte Gewebe wie die Skelettmuskulatur zum Ort der Metastasenbildung werden (Nicolson, 1988; Grellner und Staak, 1995). Eine stark eingeschränkte Mobilität bis hin zur Bettlägerigkeit in fortgeschrittenen Tumorstadien könnte darüber hinaus dazu beitragen, dass durch seltenere Muskelkontraktion die Möglichkeit der Bildung von Metastasen in der Skelettmuskulatur zunimmt (Grellner und Staak, 1995).

Die mittlere Überlebensdauer von Patienten mit SMM wird in der Literatur mit 7,5 bis 9 Monaten beschrieben (Herring et al., 1998; Koike et al., 2005; Tougeron et al., 2009). Einzelfallberichte dokumentierten auch ein Überleben von mehr als 5 Jahren nach Diagnostizierung der SMM (Pestalozzi und von Hochstetter, 1998; Tuoheti et al., 2004).

5.1 Häufigkeit von Skelettmuskelmetastasen

Klinische Studien berichten von 0,16 % (Tuoheti et al., 2004) bis 1 % (Berge und Lundberg, 1977) SMM bei malignen Grunderkrankungen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigen diese Zahlen. Eine Periodenprävalenz von 1,2 % wurde berechnet. Durch die Einführung sensitiverer diagnostischer Methoden (CT, MRT und PET/CT) gelingt zunehmend die Detektion immer kleinerer Läsionen. Auch die Nachsorgeuntersuchungen konnten entschieden verbessert werden. Im Krankheitsverlauf auftretende SMM werden deshalb häufiger diagnostiziert (Tuoheti et al., 2004). Dennoch ist anzunehmen, dass zahlreiche Mikrometastasen unentdeckt bleiben, die wahre Prävalenz also über den ermittelten Werten liegt. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer malignen Tumorerkrankung steigt mit zunehmendem Durchschnittsalter der Bevölkerung (Coleman und Rubinas, 2009). Dadurch nimmt die Möglichkeit der Entstehung von Metastasen in der Skelettmuskulatur zu. Eine Zunahme an SMM in der Gesamtbevölkerung allein aufgrund des demographischen Wandels wäre demnach zu erwarten.

Ein Teil der SMM ist asymptomatisch oder präsentiert sich als unspezifische Schwellung (Haygood et al., 2011). Die tatsächliche Prävalenz von SMM wird dadurch mit hoher Wahr-

scheinlichkeit unterschätzt. Im Rahmen einer Obduktion ist eine detailliertere Suche nach intramuskulären Läsionen möglich. Autopsie-Studien dürften die wahre SMM-Anzahl daher am realistischsten angeben. Pearson (1959) diagnostizierte bei 16 % und Acinas García et al. (1984) bei 17,5 % der obduzierten Personen SMM. Pearson (1959) postulierte, dass die Häufigkeit von SMM mit zunehmender Anzahl an untersuchten Muskeln steigt. Darüber hinaus sind nicht alle Metastasen mittels radiologischer Bildgebung eindeutig abzugrenzen bzw. einem Organ zuzuordnen. Einige Läsionen stellen sich erst in der Autopsie als SMM heraus. So könnten sich Metastasen, die zu Lebzeiten anhand ihrer radiologischen Darstellung den angrenzenden Strukturen wie Lunge, Leber oder Knochen zugeordnet wurden, post mortem als z. B. SMM des Diaphragmas oder der Interkostalmuskulatur herausstellen. Doch auch Obduktionen gewährleisten nicht die Detektion aller SMM, da nicht jeder Muskel gesondert untersucht wird.

Dass in der Fachliteratur nur wenig über SMM berichtet wird, kann auf mehrere Ursachen zurückgeführt werden. Zum einen werden lediglich besonders spektakuläre Patientenbeispiele in Form von Fallberichten veröffentlicht. Zum anderen treten SMM fast ausschließlich im Stadium fortgeschrittener Tumorerkrankungen auf (Herring et al., 1998). Ein Großteil der Patienten verstirbt, bevor SMM diagnostiziert werden (Herring et al., 1998). Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass die meisten SMM zunächst Mikrometastasen sind und nicht symptomatisch werden. Ihre Detektion gelingt meist nur zufällig, z. B. im Rahmen eines Tumorstagings oder einer Autopsie. Darüber hinaus erfolgt aufgrund der stark limitierten Behandlungsoptionen häufig keine definitive Abklärung mittels Biopsie. Ein kurativer Therapieansatz existiert bisher noch nicht, was ein weiterer Grund für die seltene Erwähnung von SMM in der Literatur sein könnte (Viswanathan und Khanna, 2005).

Während in der vorliegenden Analyse nur Karzinome berücksichtigt wurden, kann es bei anderen malignen Erkrankungen wie Lymphomen oder Leukämien zu einer stärkeren Beteiligung der Skelettmuskulatur kommen. Beispielsweise fanden sich im Rahmen einer monozytischen Leukämie in 36 % muskuläre Infiltrationen (Buerger und Monteleone, 1966).

Bei einem Großteil der Patienten treten SMM solitär auf. Prozentual beläuft sich der Anteil solitärer SMM auf 60-90 %. Demgegenüber sind multiple SMM mit 10-40 % seltener (Herring et al., 1998; Mathis et al., 2010). Die von uns analysierten Fälle zeigten eine ähnliche Verteilung. In 76 % waren solitäre SMM gefunden worden, in 24 % der Fälle lagen multiple SMM vor.

5.2 Primärtumoren als Ursache für Skelettmuskelmetastasen

Ursache für die Metastasierung in die Skelettmuskulatur sind laut einer Autopsiestudie von 50 Fällen mit SMM in 2/3 der Fälle Karzinome und in 1/3 Lymphome oder Leukämien (Acinas García et al., 1984). In der vorliegenden Arbeit wurden lediglich Patienten mit Karzinomen als

maligne Grunderkrankung betrachtet. Mit 25 % der Fälle (116 von 461) stellte das Bronchialkarzinom in der vorliegenden Untersuchung den häufigsten Primärtumor bei Patienten mit SMM dar.

In der Literatur finden sich ähnliche Angaben. Herring et al. (1998) berichten von 35 % bzw. 53 % (18 von 52 Patienten aus der Literatur; 8 von 15 eigene Patienten), Koike et al. (1964) von 57 % (4 von 7), und Damron und Heiner (2000) von 45 % (9 von 20) Bronchialkarzinomen bei den von Ihnen untersuchten Patienten mit SMM. Weitere Autoren konstatieren ebenfalls eine Dominanz der Bronchialkarzinome als Ursache von SMM (Mathis et al., 2010; Tuoheti et al., 2004). Mathis et al. (2010) differenzierten zwischen Männern und Frauen. Bei den Männern stand das Bronchialkarzinom mit 30,2 % (35 von 116) als Ursache für SMM an erster Stelle. Dagegen waren bei den Frauen Tumoren des Genitaltraktes mit 36,2 % (21 von 58), gefolgt von Bronchialkarzinomen mit 12,1 % (7 von 58) vorherrschend verantwortlich für SMM.

Demgegenüber fanden Pretorius und Fishman (2000) unter 15 Fällen mit SMM bei lediglich 2 Patienten (13,3 %) ein Bronchialkarzinom als Primärtumor. Mit über 26 % war der Nierenzellkrebs der häufigste Primärtumor.

Bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektiv stellten nach den Bronchialkarzinomen (25,2 %, 116 von 461), Karzinome des Gastrointestinaltraktes mit 21 % (97 von 461) und mit 13,2 % (61 von 461) Karzinome der Harnorgane weitere häufige Ursachen für SMM dar. Mathis et al. (2010) detektierten in 36 von 123 Fällen (29,3 %) ein Bronchialkarzinom als Ursache für die SMM, in 26 von 123 Fällen (21,1 %) ein Malignom des Gastrointestinaltraktes und in 25 von 123 Fällen (20,3 %) eine maligne Neoplasie des Harntraktes. Die Arbeit von Herring et al. (1998) kam zu einem ähnlichen Ergebnis. 18 von 52 Patienten (35 %) hatten SMM aufgrund eines Bronchialkarzinoms, in 12 von 52 Fällen (23 %) traten SMM bei Gastrointestinaltumoren und 10 von 52 Fällen (19 %) bei Malignomen der Nieren auf.

Für Metastasen in der extraokulären Muskulatur zeigte sich eine andere Verteilung der Primärtumoren. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten extraokulären SMM hatten zu 52 % (53 von 102) ein Mammakarzinom als Primum. Lungenkarzinome waren nur für 4 extraokuläre SMM verantwortlich (3,9 %). Capone und Slamovits (1990) machten eine ähnliche Beobachtung. 55 % (16 von 29) ihrer Patienten mit extraokulären Muskelmetastasen hatten ein Mammakarzinom, gefolgt von 21 % (6 von 26) mit malignem Melanom.

Bei 6,1 % aller hier betrachteten Patienten (28 von 461) konnte kein Primärtumor gefunden werden. Sie wurden unter dem Oberbegriff „Cancer of unknown primary“ (CUP) zusammengefasst. Da eine Zuordnung zu einem Organ nicht möglich war, wurden sie nicht in die statistischen Analysen mit einbezogen. Andere Studien berichten ebenfalls von CUP-Patienten. Bei Pretorius und Fishman (2000) machten diese 26,7 % (4 von 15) und bei Herring et al. (1998) 13,3 % (2 von 15) der Fälle mit SMM aus.

In der vorliegenden Analyse wurden die histologischen Subtypen der Karzinome nicht betrachtet, da in den Fallberichten diesbezüglich nur vereinzelt Angaben gemacht wurden. Den Daten von Lampenfeld et al. (1990) zufolge, haben jedoch Adenokarzinome die stärkste Tendenz in die Skelettmuskulatur zu metastasieren.

Zusammengefasst konnten anhand des deutlich größeren Patientenkollektivs von 261 Patienten die bisher in der Literatur beschriebenen Angaben zu Primärtumoren mit SMM bestätigt werden. Das Bronchialkarzinom ist die häufigste Ursache für SMM.

Beim Auftreten einer SMM sollte demnach prioritär nach Primärtumoren der Lunge gesucht werden (Koike et al., 2005).

5.3 Verteilung der Skelettmuskelmetastasen

Herring et al. (1998) berichten, dass über 40 % der Metastasen (25 von 61) in der Skelettmuskulatur der unteren Extremitäten lokalisiert waren. SMM von Thorax, Abdomen, paravertebraler Muskulatur und M. iliopsoas zusammengenommen ergaben 30 % (18 von 61) aller SMM. In den oberen Extremitäten fanden sich 26 % (16 von 61) der SMM.

Dieser Einteilung folgend ergab sich in der vorliegenden Untersuchung eine Verteilung von 37 % der SMM (253 von 682) im Bereich der unteren Extremitäten, 33 % der SMM (227 von 682) im Bereich der Muskulatur des Stammes (Thoraxmuskulatur, Abdominalmuskulatur, paravertebrale Muskulatur, M. iliopsoas) und 11 % der SMM (74 von 682) an den oberen Extremitäten. Zusätzlich fanden sich 15 % der SMM (102 von 682) in der extraokulären Muskulatur und 3,5 % (26 von 682) in der Kopf-Hals-Muskulatur.

Die Präferenz der Lokalisation von SMM im Bereich der unteren Extremitäten, Beckengürtel und Stamm wird von weiteren Autoren in der Literatur bestätigt (Koike et al., 2005; Mathis et al., 2010). Tuoheti et al. (2004) fanden bei 8 ihrer 12 untersuchten Patienten (67 %) die SMM in der unteren Extremität lokalisiert. Ein Erklärungsversuch könnte die anteilig an der gesamten Muskulatur sehr große Muskelmasse dieser Körperregion sein (Herring et al., 1998; Koike et al., 2005). Darüber hinaus scheint das höhere Risiko eines Muskeltraumas im Bereich der Extremitäten einen Einfluss zu haben (vgl. Kapitel 1.4, S. 8).

Das Mammakarzinom unterschied sich in der vorliegenden Untersuchung signifikant von anderen Tumoren hinsichtlich der Lokalisation der SMM. Diese waren in 72,6 % der Fälle (53 von 73) in der extraokulären Muskulatur lokalisiert.

Auch Font und Ferry (1976) stellten eine Dominanz des Mammakarzinoms als Ursache für extraokuläre Muskelmetastasen fest. In einem Literatur-Review war das Mammakarzinom für 55 % der extraokulären SMM (16 von 29) mit bekanntem Primum verantwortlich (Capone und Slamovits, 1990).

Entgegen der Ergebnisse in klinischen Untersuchungen wurden in einer Autopsiestudie mit etwa 68 % die meisten SMM im Zwerchfell gefunden. Zweithäufigste Lokalisation war mit 29 % der M. iliopsoas (Acinas García et al., 1984).

Insgesamt konnte eine vorrangige Lokalisation von SMM in der unteren Extremität und in der Muskulatur des Stammes eruiert werden. Die Untergruppe der Mammakarzinome metastasierte vorzugsweise in die extraokuläre Muskulatur.

5.4 Radiologische Charakteristika von Skelettmuskelmetastasen

5.4.1 Computertomographie

Die Einteilung der CT-Darstellungen von SMM in 5 Befundtypen nach Surov et al. (2010) existiert erst seit 2010. Die bisherigen Berichte über SMM orientieren sich nicht an dieser Einteilung. Ein direkter Vergleich der Häufigkeit und Verteilung der fünf verschiedenen Formen bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv mit denen anderer Studien ist daher nicht möglich. Viele Autoren geben jedoch eine detaillierte Beschreibung der Charakteristika der SMM im CT an. Eine Zuordnung zu den CT-Befundtypen war in diesen Fällen möglich.

Unter den erhobenen Daten zeigten sich 46,5 % der SMM (121 von 260) als scharf begrenzte Läsionen (Typ 1). Es folgten abszessähnliche SMM (Typ 2) in 27,7 % der Fälle (72 von 260). Diffuse Infiltrationen (Typ 3) fanden sich bei 18,1 % (47 von 260). Multiple intramuskuläre Verkalkungen (Typ 4) oder sekundäre Einblutungen (Typ 5) waren mit 6,5 % (17 von 260) und 1,2 % (3 von 260) selten.

Signifikant häufiger kamen SMM von Bronchialkarzinomen bezogen auf Magen-, Mamma- und Nierenkarzinome abszessähnlich zur Darstellung. SMM von Nierenkarzinomen waren im Vergleich zu SMM der Urothelkarzinome fokale, scharf begrenzte Läsionen. Für die in der vorliegenden Studie ermittelten signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der SMM-Charakteristika in Abhängigkeit vom Primärtumor fanden sich in der Literatur keine vergleichbaren Daten.

Pretorius und Fishman (2000) beschreiben CT-Darstellungen mit Kontrastmittel (KM) von 15 Patienten mit insgesamt 30 SMM. In 83 % (25 von 30) reichte sich das KM ringförmig mit zentraler Aufhellung an (Typ 2). Metastasen mit inhomogener KM-Anreicherung (Typ 3) traten in 10 % auf. Die in der vorliegenden Studie am häufigsten beobachtete homogene KM-Anreicherung der intramuskulären Läsionen (Typ 1) war bei den genannten Autoren lediglich in 6,7 % beobachtet worden. Eine SMM fiel als ödematöse Schwellung auf und Kalzifizierungen wurden nie gesehen. Weitere Studien mit hohen Fallzahlen und detaillierten Angaben zur Darstellung von SMM in der CT existieren in der Literatur bisher nicht.

5.4.2 Magnetresonanztomographie

Umfangreiche Studien zu den Charakteristika von SMM in der MRT sind bisher nicht durchgeführt worden. Magee und Rosenthal (2002) berichten über 28 Patienten mit SMM nach einem Muskeltrauma. Tuoheti et al. (2004) beschreiben 12 Patienten mit SMM aufgrund eines Karzinoms und Lee et al. (2008) publizierten Daten von 9 Patienten mit bioptisch gesicherten SMM.

In der vorliegenden Arbeit konnten aus dem Patientenkollektiv insgesamt 91 SMM mit MRT-Bildgebung in der T1- und 98 SMM in der T2-Wichtung zusammengetragen werden. Die Auswertung der MRT-Aufnahmen der untersuchten Patientenkollektive erbrachte in 47,2 % (43 von 91) eine isointense T1-Darstellung. Demgegenüber zeigten sich in der T2-Sequenz die SMM in 81,6 % (80 von 98) hyperintens bezüglich der Muskulatur.

In der T1-Darstellung wurde häufiger als die in der hier vorgelegten Studie dominierende Isointensität eine hypointense Erscheinung der SMM beschrieben (Weinreb et al., 1985; Munk et al., 1992; de Portugal Fernández del Rivero et al., 1997; Williams et al., 1997; Kondo et al., 2002; Manzelli et al., 2006; Hajouji et al., 2011). Andere Autoren berichten von Iso- bis Hypointensitäten der SMM in dieser Wichtung (Magee und Rosenthal, 2002; Tuoheti et al., 2004). Kommen SMM in der T1-Darstellung hyperintens zur Darstellung, könnte das durch Einblutungen bedingt sein. Interessanterweise imponierten die meisten Metastasen des malignen Melanoms hyperintens in T1. Grund hierfür ist der Melaningehalt dieser SMM. Stabile freie Radikale im Melanin bewirken eine Verkürzung der T1-Zeit und erzeugen dadurch einen paramagnetischen Effekt (Gomori et al., 1986).

Die Hyperintensität der SMM in der T2-Wichtung wird in der Literatur bestätigt (Magee und Rosenthal, 2002; Williams et al., 1997; Lee et al., 2008).

Die Applikation von KM mit anschließender MRT-Untersuchung ermöglicht eine gute Beurteilung der Vaskularisierung der Metastase. Das kann z. B. bei der Planung einer Biopsie zur definitiven diagnostischen Abklärung von großem Interesse sein (Tuoheti et al., 2004). Zudem können Nekroseareale detektiert (Tuoheti et al., 2004) und Anhaltspunkte zur Therapieplanung gegeben werden (Manzelli et al., 2006). Unter den Patienten der Metaanalyse fanden sich bei 47 Fällen Beschreibungen einer KM-MRT-Untersuchung. Alle Läsionen stellten sich mit KM-Anreicherungen dar. Diese war in 87,2 % (41 von 47) heterogen und in 12,8 % (6 von 47) homogen. Dass sich Kontrastmittel in der SMM heterogen anreichert, berichten auch andere Autoren (Hoshi et al., 1995; Akyurek et al., 2004; Ferrandina et al., 2006).

Die morphologischen Eigenschaften der SMM in der MRT könnten bedingt sein durch häufig nachweisbare nekrotische Areale und peritumorale Ödeme (Lee et al., 2008). Die beschriebenen Charakteristika der SMM sind allerdings nicht pathognomonisch. Es müssen zahlreiche Differentialdiagnosen für SMM in Erwägung gezogen werden (vgl. Kapitel 5.5, S. 48). Eine MRT-

Bildgebung ist diesbezüglich nicht aussagekräftig genug. Die definitive Abklärung kann nur durch Biopsie oder Exzision erfolgen (Damron und Heiner, 2000; Herring et al., 1998).

Insgesamt stellt die MRT den diagnostischen Goldstandard zur Detektion von SMM dar (LaBan et al., 1992). Sie ist im Vergleich zur CT-Untersuchung sensitiver und besser geeignet zur Bildgebung von Weichteilläsionen (Williams et al., 1997; Glockner et al., 2000). Eine Studie mit 19 Patienten erbrachte, dass in 47,4 % der Fälle (9 von 19) die MRT im Vergleich zur CT die geeignetere Untersuchung war. Lediglich bei 2 Patienten mit Kalzifizierungen und Luftblasen in der SMM konnte die CT-Darstellung präzisere Informationen liefern (Lee und Glazer, 1986).

5.4.3 Sonographie

Bei 97 % der Patienten (38 von 39) mit Sonographie-Befunden stellte sich die SMM hypoechogen dar. Ein Einzelfallbericht in der Literatur beschreibt eine heterogene hypoechogene Bildgebung einer SMM bei Nierenzellkarzinom (Chen et al., 2005). Von Untersuchungen mittels Farbduplexsonographie wurde nur selten berichtet. In nahezu allen Fällen zeigte sich dort eine Hypervaskularisation der Läsion. Beispielsweise berichten Chen et al. (2005), dass bei stark durchbluteten intramuskulären Raumforderungen immer an eine SMM gedacht werden sollte. Gegebenenfalls sollte in Kombination mit der Farbduplexsonographie eine Feinnadelbiopsie zur Abklärung der Diagnose erfolgen.

5.4.4 Positronen-Emissions-Tomographie

Verglichen mit benignen Läsionen haben maligne Knochen- und Weichteiltumoren höhere SUV-Werte in der PET. Tian et al. (2004) berichten von einem FDG-Uptake von $5,9 \pm 3,8$ bei malignen versus $2,8 \pm 2,0$ bei benignen Raumforderungen. Die PET-Untersuchung kann damit einen Anhaltspunkt für die Dignität eines intramuskulären Herdes geben. Die 40 als SMM beschriebenen Läsionen aus den hier bearbeiteten Patientenbeispielen hatten einen durchschnittlichen SUV-Wert von 8,1. Bei 72,5 % (29 von 40) der Läsionen lag das SUV $> 4,8$. Diese hohen SUV-Werte erhärten die Verdachtsdiagnose eines malignen Geschehens. Einige SMM konnten erst durch eine PET/CT-Untersuchung sichtbar gemacht werden. In der CT ohne PET waren sie zuvor unentdeckt geblieben (Mallarajapatna et al., 2009). Zur Detektion von SMM scheint ein PET/CT demnach geeigneter zu sein als eine konventionelle CT-Bildgebung (Kozyreva et al., 2007).

5.5 Differentialdiagnosen

Da die radiologische Darstellung von SMM sehr unspezifisch ist, müssen neben einem neoplastischen Geschehen auch traumatische, infektiöse, autoimmunologische, neurologische oder iatrogene Ursachen diskutiert werden (May et al., 2000). SMM sind dabei seltener als primäre Weichteiltumoren (Chen et al., 2005).

Die Magnetresonanztomographie ist der Computertomographie hinsichtlich der Darstellung von Skelettmuskulatur und intramuskulären Läsionen überlegen (Burgener et al., 2002). Mithilfe der T1-Wichtung kann Fett- und Tumorgewebe und mit der T2-Wichtung besonders Muskel- und Tumorgewebe unterschieden werden (Möller, 2006). In der CT lassen sich demgegenüber Lufteinschlüsse und Verkalkungen besser abgrenzen (Burgener, 2013).

In der vorliegenden Studie wird die Mehrheit der SMM durch eine Isointensität in der T1- und einer Hyperintensität in der T2-Wichtung charakterisiert. Im Folgenden sollen einige sich ähnlich demarkierende und damit differentialdiagnostisch wichtige Weichteilläsionen besprochen werden.

Die Myositis ossificans, welche meist nach Trauma als solitärer Herd im M. quadriceps femoris und M. brachialis auftritt, stellt sich stadienabhängig unterschiedlich dar. Vornehmlich ist sie sich in der MRT-T1-Wichtung isointens und in der T2-Wichtung hyperintens. Ossifikationen und Kalzifikationen werden beschrieben (van Gielen et al., 1999). Die Kontrastmittelanreicherung erfolgt entweder randständig oder diffus (Lacout et al., 2012). In der CT treten die Verkalkungen hervor (Lacout et al., 2012). Sonographisch lässt sich das „Zonen-Phänomen“ am besten abbilden. Dabei erscheinen eine innere und eine äußere hypoechogene sowie eine mittlere hyperechogene Zone mit Ossifikationen (Lacout et al., 2012).

Intramuskuläre Hämatome haben phasenabhängige Charakteristika in der radiologischen Bildgebung. Im hyperakuten Stadium imponieren sie MRT-morphologisch hypointens in T1 und hyperintens in T2. In der akuten Form besteht eine Isointensität. Subakut ergibt sich eine eher hyperintense und im chronischen Stadium eine hypointense Abbildung in beiden Wichtungen (Burgener et al., 2002). Die Sonographie bewirkt ein hypoechogenes Bild bei frischen Hämatomen, eine Inhomogenität bei subakuter Blutung und eine Echofreiheit bei alten oder chronischen Prozessen (Reimers, 2004).

Lipome zeichnen sich MR-tomographisch durch eine hyperintense T1- und eine iso- bis hyperintense T2-Darstellung aus (Burgener et al., 2002). Sie sind in 95 % solitär und meist scharf begrenzt (Möller, 2006). Die Echogenität im Ultraschall variiert zwischen hypo- bis hyperechogen (Fornage und Tassin, 1991). In der CT wird ein intramuskuläres Lipom in gleicher Dichte wie sukutanes Fettgewebe, d. h. hypodens verglichen mit der Muskulatur dargestellt (Kransdorf und Murphy, 2006).

Das maligne fibröse Histiozytom ist mit 20-30 % das häufigste Weichteil-Sarkom des Erwachsenen. Es betrifft meist die Extremitäten. In 50 % der Fälle sind die Beine, in 25 % die Arme und in 15 % das Retroperitoneum betroffen. Möglich sind auch sekundäre Formen z. B. nach Trauma, Infektion oder Bestrahlung. Häufig kommt es zu einer Knochenarrosion und in 20 % zu Verkalkungen. MR-tomographisch bietet die T1-Sequenz eine iso-, die T2-Sequenz eine hyperintense Darstellung. Im CT wird eine Isodensität mit hypodensen Anteilen aufgrund von Einblutungen oder Nekrosen beobachtet (Vahlensieck et al., 2006). Die sonographische Darstellung ist vorwiegend hypoechogen (Bernardino et al., 1981).

Gichttophi sind isointens zur Muskulatur in T1 und hyperintens in T2 und reichern Kontrastmittel deutlich an (Seidl et al., 1996). Die Sonographie ergibt eine hyperechogene Abbildung der Urattophi. CT-morphologisch lassen sich Dichten von etwa 170 Hounsfield-Einheiten messen und marginale Erosionen darstellen (Helmberger et al., 2004).

Muskelabszesse präsentieren sich in der MRT in der T1-Wichtung hypo- und in T2 hyperintens (Burgener et al., 2002). Darüber hinaus kann ein intramuskulärer Abszess als Läsion mit randbetonter KM-Anreicherung oder ein chronisches Hämatom als hypodense Struktur ähnlich einer SMM im CT zur Darstellung kommen (Nash et al., 1996; Pretorius und Fishman, 2000). Sonographisch imponieren sie echoarm und scharf begrenzt. Echoreiche Anteile sind möglich, wenn nekrotisierendes Gewebe vorhanden ist (Reimers, 2004).

Die Therapie anderer muskulärer Erkrankungen unterscheidet sich grundlegend von jener der SMM (Hashizume et al., 2000). Aus diesem Grund ist die diagnostische Differenzierung von großer Bedeutung.

5.6 Limitierungen der Studie

5.6.1 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Die Akquirierung der Daten der Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) erfolgte retrospektiv anhand von Patientenakten und radiologischen Aufnahmen. Die Datenlage ist deshalb uneinheitlich. Eine prospektive Studie würde ein systematischeres Vorgehen ermöglichen. Auf Grund der Seltenheit und der schlechten Prognose der Patienten konnte diese Methode jedoch nicht angewendet werden.

Die MRT-Untersuchung wird als Goldstandard für die Diagnostik von SMM angesehen. Dass bei den Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) in den meisten Fällen lediglich eine CT-Untersuchung vorlag, stellt eine weitere Einschränkung der vorliegenden Studie dar. Die wahre Anzahl der SMM könnte dadurch unterschätzt worden sein.

5.6.2 Patienten der Metaanalyse

Aufgrund der starken Unterschiedlichkeit der Veröffentlichungen hinsichtlich Art und Weise der Fallbeschreibung, durchgeführter Diagnostik und deren Auswertung, wurden definierte Einschlusskriterien festgelegt. Nicht für jeden Patienten konnten Angaben zu allen untersuchten Kriterien gefunden werden. Dadurch ergaben sich für die einzelnen Charakteristika der SMM reduzierte Fallzahlen. Darüber hinaus wurden nur einige der SMM seitens der Pathologie bestätigt. Oft konnte lediglich anhand der Anamnese, Klinik und Umfelddiagnostik das Vorliegen einer SMM wahrscheinlich gemacht werden. Durch das seltene Auftreten von SMM war die Akquisition eines großen Patientenkollektivs erschwert. Die radiologischen Daten wurden in verschiedenen Einrichtungen und mit unterschiedlichen Geräten erhoben, wodurch sich eine eingeschränkte Vergleichbarkeit ergibt.

6. Zusammenfassung

Metastasierung in die Skelettmuskulatur ist ein seltenes Phänomen. Dennoch muss die Entität der Skelettmuskelmetastasen (SMM) als Differentialdiagnose für intramuskuläre Läsionen in Erwägung gezogen werden, da sich ihre Therapie grundlegend von der Behandlung anderer Muskelerkrankungen unterscheidet. Für die Seltenheit von SMM sind zahlreiche Resistenzmechanismen verantwortlich. Anhand einer umfangreichen Studie von 461 Patienten (61 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) und 400 Patienten aus der Literatur) mit insgesamt 682 SMM wurden die Prävalenz und die bildmorphologischen Eigenschaften von intramuskulären Metastasen untersucht. SMM traten bei den untersuchten Patienten des UKH mit einer Prävalenz von 1,2 % auf. Die Mehrheit der SMM waren Streuungen von Bronchialkarzinomen. Die bevorzugte Lokalisation der SMM der meisten Tumoren war die Muskulatur des Oberschenkels und der Glutealregion. Mammakarzinome unterschieden sich signifikant von anderen Malignomen. Sie streuten bevorzugt in die extraokuläre Muskulatur. Für die Größen der SMM ließ sich keine Abhängigkeit vom Primärtumor feststellen. Das MRT ist der Goldstandard in der Diagnostik von SMM. Die SMM erschienen in der T1-Wichtung meist isointens und in der T2-Wichtung hyperintens bezogen auf das umgebende Muskelgewebe. Im KM-MRT war eine heterogene Kontrastmittelanreicherung zu beobachten. Im CT stellten sich SMM vorwiegend als fokale, klar begrenzte Läsionen (Typ 1) oder abszessähnliche Herde (Typ 2) dar. Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen SMM von Bronchialkarzinomen (Typ 2) und SMM von Nieren-, Magen- und Mammakarzinomen (Typ 1). Darüber hinaus unterschieden sich SMM von Nierenkarzinomen (Typ 1) signifikant von Urothelkarzinom-Metastasen (Typ 2). Sonographisch imponierten SMM überwiegend hypoechogen. Der SUV-Wert des PET/CT kann Hinweise auf die Dignität der Läsion liefern. Die hier vorgelegte Studie kann aufgrund des umfangreichen Patientenkollektivs von 461 Patienten eine Hilfestellung hinsichtlich der radiologischen Diagnostik von SMM darstellen.

7. Literaturverzeichnis

- Acinas García O, Fernández FA, Satué EG, Buelta L, Val-Bernal JF (1984) Metastasis of malignant neoplasms to skeletal muscle. *Rev Esp Oncol* 31:57-67.
- Akyurek S, Nalca Andrieu M, Hicsonmez A, Dizbay Sak S, Kurtman C (2004) Skeletal muscle metastasis from malignant pleural mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 16:585.
- Bar-Yehuda S, Barer F, Volfsson L, Fishman P (2001) Resistance of muscle to tumor metastases: a role for α_3 adenosine receptor agonists. *Neoplasia* 3:125-131.
- Bar-Yehuda S, Farbstein T, Barer F, Ohana G, Fishman P (1999) Oral administration of muscle derived small molecules inhibits tumor spread while promoting normal cell growth in mice. *Clin. Exp. Metastasis* 17:531-535.
- Batson OV (1940) The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 112:138-149.
- Bensinger SJ, Christofk HR (2012) New aspects of the Warburg effect in cancer cell biology. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 23:352-61.
- Berge T, Lundberg S (1977) Cancer in Malmö 1958-1969. An autopsy study. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 260:1-235.
- Bernardino ME, Jing BS, Thomas JL, Lindell MM Jr, Zornoza J (1981) The extremity soft-tissue lesion: a comparative study of ultrasound, computed tomography, and xeroradiography. *Radiology* 139:53-59.
- Blandino A, Gaeta M, Minutoli F, Pandolfo I (2000) CT and MR findings in neoplastic perineural spread along the vidian nerve. *Eur Radiol* 10:521-526.
- Blomqvist G, Skolnik G, Braide M, Bjursten LM, Blixt A, Bagge U (1988) Differences in lodgement of tumour cells in muscle and liver. *Clin. Exp. Metastasis* 6:285-289.
- Buerger LF, Monteleone PN (1966) Leukemic-lymphomatous infiltration of skeletal muscle. Systematic study of 82 autopsy cases. *Cancer* 19:1416-1422.
- Burgener FA: Erkrankungen der Weichteile. In: Herzog C, Meyers S, Zaunbauer W, Burgener F (Hrsg): *Differenzialdiagnosen in der Computertomografie*. Thieme, Stuttgart, 2013, S. 502-517.
- Burgener FA, Meyers SP, Tan RK, Zaunbauer W: *Differenzialdiagnostik in der MRT*. 1. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2002, S. 334-353.
- Capone A Jr, Slamovits TL (1990) Discrete metastasis of solid tumors to extraocular muscles. *Arch. Ophthalmol.* 108:237-243.
- Chen CK, Chiou HJ, Chou YH, Tiu CM, Wu HTH, Ma S, Chen W, Chang CY (2005) Sonographic findings in skeletal muscle metastasis from renal cell carcinoma. *J Ultrasound Med* 24:1419-1423.
- Coleman WB, Rubinas TC: Essential Pathology-Mechanisms of Disease, Neoplasia (Part I, Chapter 4). In: Coleman WB, Tsongalis GJ (eds): *Molecular Pathology: The molecular basis of human disease*. Academic Press, Burlington-San Diego-London, 2009, pp. 63-88.

- Coman DR, deLong RP, McCutcheon M (1951) Studies on the Mechanisms of Metastasis. The distribution of tumors in various organs in relation to the distribution of arterial emboli. *Cancer Res* 11:648-651.
- Damron TA, Heiner J (2000) Distant soft tissue metastases: a series of 30 new patients and 91 cases from the literature. *Ann. Surg. Oncol.* 7:526-534.
- De Portugal Fernández del Rivero T, Alvarez Gallego JV, Sastre Valera J, Alonso Romero JL, González Larriba JL (1997) A metastatic muscle mass as the first manifestation of renal-cell cancer. A case report and review of the literature. *An Med Interna* 14:184-186.
- DerHagopian RP, Sugarbaker EV, Ketcham A (1978) Inflammatory oncotaxis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 240:374-375.
- Despopoulos A, Silbernagl S: *Taschenatlas Physiologie*, 7. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2007, S. 42-77.
- Di Giorgio A., Sammartino P, Cardini CL, Al Mansour M, Accarpio F, Sibio S, Di Seri M (2004) Lung cancer and skeletal muscle metastases. *Ann. Thorac. Surg.* 78:709-711.
- Djaldetti M, Sredni B, Zigelman R, Verber M, Fishman P (1996) Muscle cells produce a low molecular weight factor with anti-cancer activity. *Clin. Exp. Metastasis* 14:189-196.
- Ferrandina G, Salutari V, Testa A, Zannoni GF, Petrillo M, Scambia G (2006) Recurrence in skeletal muscle from squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a case report and review of the literature. *BMC Cancer* 6:169.
- Fishman P, Bar-Yehuda S, Vagman L (1998) Adenosine and other low molecular weight factors released by muscle cells inhibit tumor cell growth. *Cancer Res.* 58:3181-3187.
- Fishman P, Bar-Yehuda S, Farbstein T, Barer F, Ohana G (2000) Adenosine acts as a chemoprotective agent by stimulating G-CSF production: a role for A1 and A3 adenosine receptors. *J. Cell. Physiol.* 183:393-398.
- Font RL, Ferry AP (1976) Carcinoma metastatic to the eye and orbit III. A clinicopathologic study of 28 cases metastatic to the orbit. *Cancer* 38:1326-1335.
- Fornage BD, Tassin GB (1991) Sonographic appearances of superficial soft tissue lipomas. *J Clin Ultrasound* 19:215-220.
- Gekle M: Thermoregulation. In: Gekle M, Wischmeyer E, Gründer S, Petersen M, Schwab A, Markwardt F, Klöcker N, Baumann R, Marti H (Hrsg): *Taschenlehrbuch Physiologie*. Thieme, Stuttgart-New York, 2010, S. 574-591.
- Geukens DM, Vande Berg BCm, Malghem J, De Nayer P, Galant C, Lecouvet FE (2001) Ossifying muscle metastases from an esophageal adenocarcinoma mimicking myositis ossificans. *AJR Am J Roentgenol* 176:1165-1166.
- Gielen J, Ceulemans R, van Holsbeeck J: Ultrasound of soft tissue tumors. In: De Schepper AM (ed): *Imaging of soft tissue tumors*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2006, pp. 3-18.
- Glockner JF, White LM, Sundaram M, McDonald DJ (2000) Unsuspected metastases presenting as solitary soft tissue lesions: a fourteen-year review. *Skeletal Radiol.* 29:270-274.

- Gómez Herrera JJ (2010) Increase in muscle mass secondary to metastasis of an unknown gastric adenocarcinoma. *Revista Espanola de Cirugia Ortopedica y Traumatologia (English Edition)* 54:391-395.
- Gomori JM, Grossman RI, Shields JA, Augsburger JJ, Joseph PM, DeSimeone D (1986) Choroidal melanomas: correlation of NMR spectroscopy and MR imaging. *Radiology* 158:443-445.
- Grellner W, Staak M (1995) Multiple skeletal muscle metastases from malignant pleural mesothelioma. *Pathol. Res. Pract.* 191:456-460.
- Gresser I, Maury C, Brouty-Boyé D (1972) Mechanism of the antitumour effect of interferon in mice. *Nature* 239:167-168.
- Hajouji L, Menecier B, de la Haye Saint-Hilaire D, Bierry G, Canuet M, Quoix E (2011) Muscular metastasis from primary lung cancer: about seven cases. *Rev Pneumol Clin* 67:75-81.
- Harris AL (2002) Hypoxia – a key regulatory factor in tumour growth. *Nat. Rev. Cancer* 2:38-47.
- Hashizume A, Nakagawa Y, Nagashima H, Ishibashi K (2000) Rectal adenocarcinoma metastatic to the masseter muscle. *J Oral Maxillofac Surg* 58:324-327.
- Haygood TM, Wong J, Lin JC, Li S, Matamoros A, Costelloe CM, Yeung H, Sandler CM, Nunez RF, Kumar R, Madewell JE (2011) Skeletal muscle metastases: a three-part study of a not-so-rare entity. *Skeletal Radiology* 41:899-909.
- Helmberger T, Stäbler A, Schmitt R: Kristallinduzierte Osteoarthropathien. In: Schmitt R, Lanz U (Hrsg): *Bildgebende Diagnostik der Hand*. Thieme, Stuttgart, 2004, S. 382-388.
- Hermansen L (1981) Effect of metabolic changes on force generation in skeletal muscle during maximal exercise. *Ciba Found. Symp.* 82:75-88.
- Herring CL Jr, Harrelson JM, Scully SP (1998) Metastatic carcinoma to skeletal muscle. A report of 15 patients. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 355:272-281.
- Hoshi S, Orikasa S, Suzuki K, Saitoh T, Takahashi T, Yoshikawa K, Kuwahara M, Nose M (1995) High-energy underwater shock wave treatment for internal iliac muscle metastasis of prostatic cancer: a first clinical trial. *Jpn. J. Cancer Res.* 86:424-428.
- Husmann I, Soulet L, Gautron J, Martelly I, Barritault D (1996) Growth factors in skeletal muscle regeneration. *Cytokine Growth Factor Rev.* 7:249-258.
- Jones FS, Rous P (1914) On the cause of the localization of secondary tumors at points of injury. *J. Exp. Med.* 20:404-412.
- Keyes JW (1995) SUV: Standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 36:1836–1839.
- Koch E, Hoffmann A, Öhlschlegel C, Lampert C: Knochen- und Weichteiltumoren. In: Grifka J, Kuster M (Hrsg): *Orthopädie und Unfallchirurgie*. Gabler Wissenschaftsverlage, Berlin-Heidelberg, 2011, S. 241-280.
- Koike A (1964) Mechanism of blood-borne metastases. I. Some factors affecting lodgment and growth of tumor cells in the lungs. *Cancer* 17:450-460.

- Koike Y, Hatori M, Kokubun S (2005) Skeletal muscle metastasis secondary to cancer - a report of seven cases. *Ups. J. Med. Sci.* 110:75-83.
- Kondo S, Onodera H, Kan S, Uchida S, Toguchida J, Imamura M (2002) Intramuscular metastasis from gastric cancer. *Gastric Cancer* 5:107-111.
- Kozyreva ON, Mezentsev DA, King DR, Gomez-Fernandez CR, Ardalan B, Livingstone AS (2007) Asymptomatic muscle metastases from esophageal adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 25:3780-3783.
- Kransdorf MJK, Murphy MDM: *Imaging of soft tissue tumors.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, pp. 80-149.
- Kurek JB, Nouri S, Kannourakis G, Murphy M, Austin L (1996) Leukemia inhibitory factor and interleukin-6 are produced by diseased and regenerating skeletal muscle. *Muscle Nerve* 19:1291-1301.
- LaBan MM, Tamler MS, Wang AM, Meerschaert JR (1992) Electromyographic detection of paraspinal muscle metastasis. Correlation with magnetic resonance imaging. *Spine* 17:1144-1147.
- Lacout A, Jarraya M, Marcy PY, Thariat J, Carlier RY (2012) Myositis ossificans imaging: keys to successful diagnosis. *Indian J Radiol Imaging* 22:35-39.
- Lampenfeld ME, Reiley MA, Fein MA, Zaloudek CJ (1990) Metastasis to skeletal muscle from colorectal carcinoma. A case report. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 256:193-196.
- Lee JK, Glazer HS (1986) Psoas muscle disorders: MR Imaging. *Radiology* 160:683-687.
- Lee BY, Choi JE, Park JM, Jee WH, Kim JY, Lee KH, Kim HS, Song KS (2008) Various image findings of skeletal muscle metastases with clinical correlation. *Skeletal Radiol.* 37:923-928.
- Lüllmann-Rauch R: *Taschenlehrbuch Histologie.* 2. Aufl. Thieme, Stuttgart – New York, 2006, S. 209-236.
- Magee T, Rosenthal H (2002) Skeletal muscle metastases at sites of documented trauma. *AJR Am J Roentgenol* 178:985-988.
- Mallarajapatna GJI, Kallur KG, Ramanna NK, Susheela SP, Ramachandra PG (2009) PET/CT-guided percutaneous biopsy of isolated intramuscular metastases from postcricoid cancer. *J Nucl Med Technol* 37:220-222.
- Manzelli A, Rossi P, De Majo A, Coscarella G, Gacek I, Gaspari AL (2006) Skeletal muscle metastases from renal cell carcinoma: a case report. *Tumori* 92:549-551.
- Marioni G, Blandamura S, Calgaro N, Ferraro SM, Stramare R, Staffieri A, De Filippis C. (2005) Distant muscular (gluteus maximus muscle) metastasis from laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 125:678-682.
- Martinez GE, Coursey CA, Dodd L, Martinez S (2008) Simultaneous thigh muscle metastasis from lung cancer and *Escherichia coli* gas producing myonecrosis. *Skeletal Radiol.* 37:763-766.
- Mathis S, Fromont-Hankard G, du Boisguéheneuc F, Godenèche G, Mahieu F, Balaboi, I, Nocon C, Marsac E, Neau JP (2010) Muscular metastasis. *Rev. Neurol. (Paris)* 166:295-304.

May DA, Disler DG, Jones EA, Balkissoon AA, Manaster, B.J. (2000) Abnormal signal intensity in skeletal muscle at MR imaging: Patterns, pearls, and pitfalls 1. *Radiographics* 20:295–315.

Möller HE: Grundlagen der MRT. In: Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W (Hrsg): *Ganzkörper-MR-Tomographie*. Thieme, Stuttgart, 2006, S. 2-23.

Morris VL, MacDonald IC, Koop S, Schmidt EE, Chambers AF, Groom AC (1993) Early interactions of cancer cells with the microvasculature in mouse liver and muscle during hemogenous metastasis: videomicroscopic analysis. *Clin. Exp. Metastasis* 11:377-390.

Munk PL, Gock S, Gee R, Connell DG, Quenville NF (1992) Case report 708: Metastasis of renal cell carcinoma to skeletal muscle (right trapezius). *Skeletal Radiol.* 21:56-59.

Nash S, Rubenstein J, Chaiton A, Morava-Protzner I (1996) Adenocarcinoma of the lung metastatic to the psoas muscle. *Skeletal Radiol.* 25:585-587.

Nicolson GL (1988) Organ specificity of tumor metastasis: role of preferential adhesion, invasion and growth of malignant cells at specific secondary sites. *Cancer Metastasis Rev.* 7:143-188.

O'Brien JM, Brennan DD, Taylor DH, Holloway DP, Hurson B, O'Keane JC, Eustace SJ (2004) Skeletal muscle metastasis from uterine leiomyosarcoma. *Skeletal Radiol.* 33:655-659.

Ohana G, Bar-Yehuda S, Barer F, Fishman P (2001) Differential effect of adenosine on tumor and normal cell growth: focus on the A3 adenosine receptor. *J. Cell. Physiol.* 186:19-23.

Parlakian A, Gomaa I, Solly S, Arandel L, Mahale A, Born G, Marazzi G, Sassoon D (2010) Skeletal muscle phenotypically converts and selectively inhibits metastatic cells in mice. *PLoS ONE* 5:e9299.

Pearson CM (1959) Incidence and type of pathologic alterations observed in muscle in a routine autopsy survey. *Neurology* 9:757-766.

Pestalozzi BC, von Hochstetter AR (1998) Muscle metastasis as initial manifestation of adenocarcinoma of the stomach. *Schweiz Med Wochenschr* 128:1414-1417.

Pongratz D: Myopathien. In: Kochsiek K, Diehl V, Classen M (Hrsg): *Innere Medizin*. Urban & Fischer/Elsevier, München, 1991, S. 854-858.

Pouysségur J, Franchi A, Pagès G (2001) pHi, aerobic glycolysis and vascular endothelial growth factor in tumour growth. *Novartis Found. Symp.* 240:186-196.

Pretorius ES, Fishman EK (2000) Helical CT of skeletal muscle metastases from primary carcinomas. *AJR Am J Roentgenol* 174:401-404.

Reimers CD, Gaulrapp H, Kehle H: *Sonographie der Muskeln, Sehnen und Nerven*. 2. Aufl. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2004, S. 19-172.

Sahin, I.H., Shama, M.A., Tanaka, M., Abbruzzese, J.L., Curley, S.A., Hassan, M., and Li, D. (2012). Association of diabetes and perineural invasion in pancreatic cancer. *Cancer Med* 1, 357-362.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U: *Prometheus, LernAtlas der Anatomie: Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*. 1. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2005, S. 40-43.

- Schwab A (2010): Muskulatur. In: Gekle M, Wischmeyer E, Gründer S, Petersen M, Markwardt F, Klöcker N, Baumann R, Marti H, Schwab A (Hrsg): Taschenlehrbuch Physiologie. Thieme, Stuttgart, S. 103-121.
- Seely S (1980) Possible reasons for the high resistance of muscle to cancer. *Med. Hypotheses* 6:133-137.
- Seidl G, Ullrich R, Trattinig S, Dominkus M, Morscher M, Aringer M, Imhof H (1996) MR-Bildgebung bei der Gicht. *Radiologe* 36:632-636.
- Stein-Werblowsky R (1974) Skeletal muscle and tumour metastasis. *Experientia* 30:423-424.
- Surov A, Hainz M, Holzhausen HJ, Arnold D, Katzer M, Schmidt J, Spielmann RP, Behrmann C (2010) Skeletal muscle metastases: primary tumours, prevalence, and radiological features. *Eur Radiol* 20:649-658.
- Surov A, Fiedler E, Voigt W, Wienke A, Holzhausen HJ, Spielmann RP, Behrmann C (2011) Magnetic resonance imaging of intramuscular metastases. *Skeletal Radiol.* 40:439-446.
- Tian M, Zhang H, Oriuchi N, Higuchi T, Endo K (2004) Comparison of ¹¹C-choline PET and FDG PET for the differential diagnosis of malignant tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 31:1064-1072.
- Tougeron D, Hamidou H, Dujardin F, Maillard C, Di Fiore F, Michel P (2009) Unusual skeletal muscle metastasis from gastric adenocarcinoma. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 33:485-487.
- Tuoheti Y, Okada K, Osanai T, Nishida J, Ehara S, Hashimoto M, Itoi E (2004) Skeletal muscle metastases of carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 34:210-214.
- Vahlensieck M, Fleischhack G, Bode U: Weichteilsarkome. In: Layer G, Kaick GV, Delorme S (Hrsg): *Radiologische Diagnostik in der Onkologie 1, Band1: Hals, Thorax, Mamma, Bewegungsapparat, Lymphatisches System.* Springer, Berlin-Heidelberg, 2006, S. 225-238.
- Van Gielen J, Van der Stappen A, De Schepper AMA, Papke K: Muskuloskelettales System. In: Reimer P, Parizel P, Stichnoth FA (Hrsg): *Klinische MR-Bildgebung: Eine Praktische Anleitung.* Springer, Karlsruhe, 1999, S. 253-286.
- Viswanathan N, Khanna A (2005) Skeletal muscle metastasis from malignant melanoma. *Br J Plast Surg* 58:855-858.
- Warburg O, Negelein E, Posener K (1924) Versuche an Überlebendem Carcinomgewebe. *Journal of Molecular Medicine* 3:1062-1064.
- Weinreb JC, Cohen JM, Maravilla KR (1985) Iliopsoas muscles: MR study of normal anatomy and disease. *Radiology* 156:435-440.
- Weiss L (1989) Biomechanical destruction of cancer cells in skeletal muscle: a rate-regulator for hematogenous metastasis. *Clin. Exp. Metastasis* 7:483-491.
- Weiss L, Dimitrov DS, Angelova M (1985) The hemodynamic destruction of intravascular cancer cells in relation to myocardial metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82:5737-5741.
- Weiss L, Haydock K, Pickren JW, Lane WW (1980) Organ vascularity and metastatic frequency. *Am J Pathol* 101:101-114.

Weiss L, Nannmark U, Johansson BR, Bagge U (1992) Lethal deformation of cancer cells in the microcirculation: a potential rate regulator of hematogenous metastasis. *Int. J. Cancer* 50:103-107.

Williams JB, Youngberg RA, Bui-Mansfield LT, Pitcher JD (1997) MR imaging of skeletal muscle metastases. *AJR Am J Roentgenol* 168:555-557.

Zacks SI, Sheff MF, Saito A (1973a) Structure and staining characteristics of myofiber external lamina. *J. Histochem. Cytochem.* 21:703-714.

Zacks SI, Vandenburg H, Sheff MF (1973b) Cytochemical and physical properties of myofiber external lamina. *J. Histochem. Cytochem.* 21:895-901.

Zinman T, Salzberg S, Malik Z, Shainberg A (1997) Inhibition of malignant cell proliferation by culture media conditioned by cardiac or skeletal muscle. *Cell Biol. Int.* 21:133-144.

8. Anlagen

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Häufigkeiten von SMM, bisherige Studienlage	2
Tabelle 2	Resistenzmechanismen der Skelettmuskulatur gegen Metastasen	7
Tabelle 3	Anzahl der SMM pro Patient	18
Tabelle 4	Primärtumoren der SMM	21
Tabelle 5	Lokalisationen der SMM in Abhängigkeit vom Primärtumor	23
Tabelle 6	p-Werte der Lokalisationen der SMM in Abhängigkeit von den Primärtumoren	26
Tabelle 7	Größen der SMM in Abhängigkeit vom Primärtumor	27
Tabelle 8	CT-Befundtypen in Abhängigkeit vom Primärtumor	30
Tabelle 9	p-Werte der CT-Befundtypen in Abhängigkeit vom Primärtumor	33
Tabelle 10	MRT-T1-Sequenz der SMM in Abhängigkeit vom Primärtumor	36
Tabelle 11	MRT-T2-Sequenz der SMM in Abhängigkeit vom Primärtumor	37

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Auftreten der SMM pro Patient	18
Abbildung 2	Primärtumoren der SMM	22
Abbildung 3	Lokalisationen der SMM	24
Abbildung 4	CT-morphologische Darstellung der SMM	29
Abbildung 5	CT-Darstellung einer SMM Typ 1	31
Abbildung 6	CT-Darstellung einer SMM Typ 2	31
Abbildung 7	CT-Darstellung einer SMM Typ 3	31
Abbildung 8	CT-Darstellung einer SMM Typ 4	32
Abbildung 9	CT-Darstellung einer SMM Typ 5	32
Abbildung 10	MRT-Darstellung der SMM in der T1-Sequenz	34
Abbildung 11	MRT-Darstellung der SMM in der T2-Sequenz	35
Abbildung 12	MRT-Darstellung der SMM nach Kontrastmittel-Gabe	35
Abbildung 13	MRT-Darstellung einer SMM	38
Abbildung 14	Sonographie-Darstellung der SMM	39
Abbildung 15	MRT- und Sonographie-Darstellung einer SMM	39
Abbildung 16	SUV-Mittelwerte der SMM in der PET	40

8.3 Verzeichnis verwendeter Fallberichte

1. Abulafia O, Sherer DM, Fultz PJ (1994) Computed tomographic detection of asymptomatic striated muscle metastasis from ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 171:560-561.
2. Acebal R, Almodóvar R, Quirós FJ, Mazzuchelli R, Zarco P (2011) Muscle metastasis of a coroid melanoma. *Reumatol Clin* 7:77-78.
3. Agzarian MJ, Jones DN, Yong TY, Roberts-Thomson P (2007) Bilateral symmetric gluteal muscle metastases from pancreatic carcinoma presenting as a myositis. *Australas Radiol* 51 Spec No.:B119-121.
4. Ahn JH, Mirza T, Ameerally P (2011) Leiomyosarcoma of the tongue with multiple metastases: a case report and review of literature. *J Oral Maxillofac* 70:1745-1750.
5. Ahuja AT, King AD, Bradley MJ, Yeo WW, Mok TS, Metreweli C (2000) Sonographic findings in masseter-muscle metastases. *J Clin Ultrasound* 28:299-302.
6. Akdağ F (2010) Mammakarzinometastasen der Orbita. *Der Ophthalmologe* 107:728-732.
7. Akyurek S, Nalca Andrieu M, Hicsonmez A, Dizbay Sak S, Kurtman C (2004) Skeletal muscle metastasis from malignant pleural mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 16:585.
8. Al-Alao BS, Westrup J, Shuhaibar MN (2011) Non-small-cell lung cancer: unusual presentation in the gluteal muscle. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 59:382-384.
9. Alonso Fernández L, Fernández Blanco C, Alvite Canosa M, Seoane Vigo M, Gómez Freijoso C (2009) Intramuscular metastasis as a first clinical sign of a primary breast tumour. *Cir Esp* 86:44-45.
10. Alsuhaibani AH, Carter KD, Nerad JA, Lee AG (2008) Prostate carcinoma metastasis to extraocular muscles. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 24:233-235.
11. Amano Y, Kumazaki T (1996) Gastric carcinoma metastasis to calf muscles: MR findings. *Radiat Med* 14:35-36.
12. Anastasovska V, Balagué F, Waldburger M (2002) Muscular metastatic infiltration from pulmonary epidermoid carcinoma. *Joint Bone Spine* 69:412-415.
13. Araki K, Kobayashi M, Ogata T, Takuma K (1994) Colorectal carcinoma metastatic to skeletal muscle. *Hepatogastroenterology* 41:405-408.
14. Aslan E, Kuzeyli K, Cakir E, Reis A (2008) Temporalis muscle metastasis of the uterine leiomyosarcoma: a case report. *Turk Neurosurg* 18:215-218.
15. Athwal GS, Dexter DF, Hall S, Rudan JF (2005) Intramuscular metastasis of maxillary squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol* 34:247-249.
16. Bae SY, Lee SK, Koo MY, Hur SM, Choi MY, Cho DH, Choe JH, Kim JH, Kim JS (2011) Distant, solitary skeletal muscle metastasis in recurrent papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 21:1027-1031.

17. Bahat G, Tonyali O, Karan MA (2008) Muscle metastasis as major manifestation of lung adenocarcinoma. *Eur J Intern Med* 19:305-306.
18. Banzo I, Martínez-Rodríguez I, Quirce R, Jimenez-Bonilla J, Carril JM (2011) Asymptomatic muscle metastasis from pulmonary adenocarcinoma. *Thorax* 66:642.
19. Barbetakis N, Samanidis G, Paliouras D, Mavroudi E, Boukovinas I, Tsilikas C (2008) Distant forearm muscle metastasis from squamous cell lung carcinoma. *Tuberk Toraks* 56:109-112.
20. Bar-Dayyan Y, Fishman A, Levi Z, Rachmani R (1997) Squamous cell carcinoma of the cervix with psoas abscess-like metastasis in an HIV-negative patient. *Isr J Med Sci* 33:674-676.
21. Baser S, Fisekci FE, Bir F, Karabulut N (2004) Rhomboideus major muscle metastasis as an initial clinical manifestation of pulmonary adenocarcinoma. *Thorax* 59:728.
22. Baude Brogniez A, Ferri J, Vandenhoute B, Lecomte Houcke M, Donazzan M (1997) Intra-masseter metastasis of a gastric adenocarcinoma. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 98:303-305.
23. Belhabib D, Maalej S, Fenniche S, Hassene H, Ammar A, Hantous S, Megdiche ML (2001) Muscle metastasis of a primary bronchial carcinoma. *Tunis Med* 79:557-560.
24. Benson MT, Parsons MA, Rennie IG (1993) Discrete metastasis to an extraocular muscle. *Eye (Lond)* 7:477-479.
25. Beşe NS, Özgüroğlu M, Dervişoğlu S, Kanberoğlu K, Ober A (2006) Skeletal muscle: an unusual site of distant metastasis in gastric carcinoma. *Radiat Med* 24:150-153.
26. Bhargava P, Verstovsek G, Stair M, Vollink J (2008) Metastasis to psoas muscle detected by F-18 FDG PET-CT imaging. *Clin Nucl Med* 33:723-724.
27. Bohman E, Sahlin S, Seregard S (2009) Carcinoid presenting as extrinsic eye muscle metastasis. *Acta Ophthalmol* 87:916-917.
28. Borota OC, Kloster R, Lindal S (2005) Carcinoid tumour metastatic to the orbit with infiltration to the extraocular orbital muscle. *APMIS* 113:135-139.
29. Bosca L, Martel P, Gallot D, Malafosse M (2000) Localisations métastatiques atypiques d'un cancer du rectum *Annales de chirurgie* 125:473-473.
30. Brénuchon C, Launay D, Maurage CA, Queyrel V, Lambert M, N'Guyen HD, Boutry N, Hachulla E, Hatron PY, Devulder B (2004) Hypertrophic myopathy due to muscular metastasis of a signet cell adenocarcinoma of the bladder. *Rev Med Interne* 25:839-841.
31. Bruglia M, Palmonella G, Silvetti F, Rutigliano P, Criante P, Marmorale C, Boscaro M, Taccaliti A (2009) Skin and thigh muscle metastasis from papillary thyroid cancer. *Singapore Med J* 50:e61-64.
32. Burgueño Montañés C, López Roger R (2002) Exophthalmos secondary to a lateral rectus muscle metastasis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 77:507-510.
33. Camnasio F, Scotti C, Borri A, Fontana F, Fraschini G (2010) Solitary psoas muscle metastasis from renal cell carcinoma. *ANZ J Surg* 80:466-467.

34. Caobelli F, Bertagna F, Panarotto MB, Paghera B, Giubbini R (2011) An unusual muscular metastasis in a patient affected by ileal carcinoid imaged with a 111In-Pentetreotide SPECT/CT scan and confirmed by biopsy. *Clin Nucl Med* 36:696-697.
35. Caobelli F, Paghera B, Panarotto MB, Camoni L, Giubbini R (2011) Two distant muscular metastases from papillary carcinoma of the thyroid demonstrated by 18F-FDG PET/CT and confirmed by biopsy. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 45:324-325.
36. Capone A Jr, Slamovits TL (1990) Discrete metastasis of solid tumors to extraocular muscles. *Arch Ophthalmol* 108:237-243.
37. Cappellani A, Di Vita M, Lo Menzo E, Zanghì A, Lanzafame S, Veroux P, Zanet E, Cavallaro A, Berretta M (2011) Muscular metastasis from mesocolic and duodenal leiomyosarcoma. A case report and a review of the literature. *Ann Ital Chir* 82:383-387.
38. Carillio G, Longo R (2005) Images in clinical medicine. Relapsed colon cancer. *N Engl J Med* 353:1274.
39. Cekinmez M, Sarica FB, Tufan K, Sener L, Sen O (2009) An unusual cause of low back pain: paravertebral muscle metastases of lung cancer. *Neurol Neurochir Pol* 43:83-85.
40. Chan NP, Yeo W, Ahuja AT, King AD (1999) Multiple skeletal muscle metastases. *Hong Kong Med J* 5:410.
41. Chang PC, Low HC, Mitra AK (1994) Colonic carcinoma with metastases to the tibialis anterior muscle - a case report. *Ann Acad Med Singap* 23:115-116.
42. Chen CK, Chiou HJ, Chou YH, Tiu CM, Wu H-TH, Ma S, Chen W, Chang CY (2005) Sonographic findings in skeletal muscle metastasis from renal cell carcinoma. *J Ultrasound Med* 24:1419-1423.
43. Cichowitz A, Thomson BNJ, Choong PF (2011) GIST metastasis to adductor longus muscle. *ANZ J Surg* 81:490-491.
44. Combalia A, Sastre S, Casas F (2004) Lung carcinoma with metastasis to biceps muscle: report of a case and review of literature. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* 14:172-176.
45. Couch DA, O'Halloran HS, Hainsworth KM, Cowen DE, Baker RS (2000) Carcinoid metastasis to extraocular muscles: case reports and review of the literature. *Orbit* 19:263-269.
46. Crespi G, Deschovich MC, Giannoni M, Grillo F (1990) Metastases of the skeletal muscles. The echographic aspects. *Radiol Med* 79:553-554.
47. Damron TA, Heiner J (2000) Distant soft tissue metastases: a series of 30 new patients and 91 cases from the literature. *Ann Surg Oncol* 7:526-534.
48. Das JK, Tiwary BK, Paul SB, Bhattacharjee H, Cida B, Das D (2010) Primary orbital rhabdomyosarcoma with skeletal muscle metastasis. *Oman J Ophthalmol* 3:91-93.
49. de Portugal Fernández del Rivero T, Alvarez Gallego JV, Sastre Valera J, Alonso Romero JL, González Larriba JL (1997) A metastatic muscle mass as the first manifestation of renal-cell cancer. A case report and review of the literature. *An Med Interna* 14:184-186.

50. Devendra K, Tay SK (2003) Metastatic carcinoma of the cervix presenting as a psoas abscess in an HIV-negative woman. *Singapore Med J* 44:302-303.
51. Di Giorgio A, Sammartino P, Cardini CL, Al Mansour M, Accarpio F, Sibio S, Di Seri M (2004) Lung cancer and skeletal muscle metastases. *Ann Thorac Surg* 78:709-711.
52. Di Giorgio A, Schiffino L, Canavese A, Arnone P, Scarpini M, Almansour M (1999) Muscle metastasis of bronchopulmonary carcinoma. *Minerva Chir* 54:461-468.
53. Di Tonno F, Rigon R, Capizzi G, Bucca D, Di Pietro R, Zennari R (1993) Solitary metastasis in the gluteus maximus from renal cell carcinoma 12 years after nephrectomy. Case report. *Scand J Urol Nephrol* 27:143-144.
54. Domènech A, Rodríguez-Gasén A, Benítez A, Bajén MT, Mora J, Martín-Comín J (2008) Metastasis of clear-cell renal carcinoma in skeletal muscle. *Rev Esp Med Nucl* 27:442-443.
55. Ekici S, Ozen H, Gedikoglu G, Aygün C (1999) Skeletal muscle metastasis from carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol* 33:336-337.
56. Elkowitz SS, Patel M, Hirschfield LS (1991) Paravertebral muscle metastases from primary tongue and nasopharyngeal carcinomas. *Clin Radiol* 43:400-401.
57. Engel H, Schüz W (1998) Rupture of the rotator cuff and skeletal muscle metastasis of primary lung carcinoma. A rare disease picture in differential diagnosis of shoulder pain. *Unfallchirurg* 101:69-71.
58. Ergun, T (2008) Bilateral sciatica secondary to mass lesions in the gluteal muscles. Intramuscular metastasis. *J Clin Neurosci* 15:1388, 1426.
59. Faingold R, Babyn PS, Yoo SJ, Dipchand AI, Weitzman S (2003) Neuroblastoma with atypical metastases to cardiac and skeletal muscles: MRI features. *Pediatr Radiol* 33:584-586.
60. Falappa P, Pennasilico GM, Arcuri PP, Laschena F, Concolino F (2000) Intramuscular metastases from a melanoma diagnosed by magnetic resonance. A case report. *Radiol Med* 100:62-64.
61. Faure E, Le Pimpec-Barthes F, Dusser D, Riquet M (2002) Les métastases musculaires squelettiques des cancers du poumon non à petites cellules. *Revue des maladies respiratoires* 19:93-95
62. Fernández-Ruiz M, Vila-Santos J, Guerra-Vales JM (2011) Skeletal muscle metastasis as initial presentation of non-small-cell lung carcinoma. *Arch Bronconeumol* 47:422-423.
63. Ferrandina G, Salutari V, Testa A, Zannoni GF, Petrillo M, Scambia G (2006) Recurrence in skeletal muscle from squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a case report and review of the literature. *BMC Cancer* 6:169.
64. Ferrigno D, Buccheri G (1992) Lumbar muscle metastasis from lung cancer – report of a case. *Acta Oncol* 31:680-681.
65. Földi M, Randelzhofer B, Gitsch G (2003) Symptomatic skeletal muscle metastasis and elephantiasis lymphedema in a patient with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 90:471-473.

66. Fonollá Gil M, Puertas Bordallo D, Sánchez Aparicio JA, Jiménez Serrano C (1997) Esotropía secundaria a metástasis en un recto lateral. *Acta Estrabológica* XXVI:87-90.
67. Friedman J, Karesh J, Rodrigues M, Sun CC (1990) Thyroid carcinoma metastatic to the medial rectus muscle. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 6:122–125.
68. Geukens DM, Vande Berg BC, Malghem J, De Nayer P, Galant C, Lecouvet FE (2001) Ossifying muscle metastases from an esophageal adenocarcinoma mimicking myositis ossificans. *AJR Am J Roentgenol* 176:1165-1166.
69. Gilardi L, Paganelli G (2011) Muscle metastases from gallbladder cancer. *Ecancer-medicalscience* 5:236.
70. Girard M, Kelkel E, Pech M, Grand S, Massot C (1992) Metastasis in the psoas muscle disclosing breast carcinoma. *Ann Med Interne (Paris)* 143:492-494.
71. Glazer LC, Harris GJ, Simons KB (1991) Orbital metastasis as the presenting sign of adenocarcinoma of the breast. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 7:252-255.
72. Glockner JF, White LM, Sundaram M, McDonald DJ (2000) Unsuspected metastases presenting as solitary soft tissue lesions: a fourteen-year review. *Skeletal Radiol.* 29:270-274.
73. Gómez Herrera JJ (2010) Increase in muscle mass secondary to metastasis of an unknown gastric adenocarcinoma. *Revista española de cirugía ortopédica y traumatología (English edition)* 54:391-395.
74. Gonçalves ACP, Costa PG, Monteiro MLR (2006) Inferior rectus muscle metastasis as a presenting sign of renal cell carcinoma: case report. *Arq Bras Oftalmol* 69:435-438.
75. Gözen AS, Canda AE, Naser M, Stock C, Rassweiler J, Teber D (2009) Painful leg: a very unusual presentation of renal cell carcinoma. Case report and review of the literature. *Urol Int* 82:472-476.
76. Grasland A, Grossin M, Vinceneux P (2006) Painful muscular hypertrophy. *Rev Med Interne* 27:255-256.
77. Grellner W, Staak M (1995) Multiple skeletal muscle metastases from malignant pleural mesothelioma. *Pathol Res Pract* 191:456-460.
78. Gupta A, Chazen JL, Phillips CD (2011) Carcinoid tumor metastases to the extraocular muscles: MR imaging and CT findings and review of the literature. *AJNR Am J Neuro-radiol* 32:1208-1211.
79. Gupta P, Singh U, Singh SK, Kapoor R, Gupta V, Das A (2010) Bilateral symmetrical metastasis to all extraocular muscles from distant rhabdomyosarcoma. *Orbit* 29:146-148.
80. Guthoff R, Lieb WE, Rendl J, Reiners C (2000) Imaging of orbital metastasis of small-intestine carcinoid by octreotide scintigraphy. A critical evaluation of the methodology. *Ophthalmologie* 97:272-275.
81. Hajouji L, Mennecier B, de la Haye Saint-Hilaire D, Bierry G, Canuet M, Quoix E (2011) Muscular metastasis from primary lung cancer: about seven cases. *Rev Pneumol Clin* 67:75-81.

82. Hajsalah M, Fajraoui N, Bouhaouala MH, Mourali S, Ben Mefteh R, Ghrissi A, Ben Hamida K, Ben Romdhane K, Charfi MR (2007) Soft tissue metastasis revealing an asymptomatic bronchial adenocarcinoma. *Rev Pneumol Clin* 63:111-114.
83. Haraguchi N, Yamamoto Y, Sasaki K, Satoh H, Sekizawa K (2004) Muscle metastases as initial manifestation of lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 16:586-587.
84. Hasegawa S, Sakurai Y, Imazu H, Matsubara T, Ochiai M, Funabiki T, Suzuki K, Mizoguchi Y, Kuroda M, Kasahara M (2000) Metastasis to the forearm skeletal muscle from an adenocarcinoma of the colon: report of a case. *Surg Today* 30:1118-1123.
85. Hashizume A, Nakagawa Y, Nagashima H, Ishibashi K (2000) Rectal adenocarcinoma metastatic to the masseter muscle. *J Oral Maxillofac Surg* 58:324-327.
86. Hatton MP, Green L, Boulos PR, Rubin PA (2008) Rhabdomyosarcoma metastases to all extraocular muscles. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 24:336-338.
87. Hattori H, Nishimura H, Matsuoka H, Yamamoto K (2008) FDG-PET demonstration of asymptomatic skeletal muscle metastasis from colorectal carcinoma. *J Orthop Sci* 13:481-484.
88. Hauet JR, Couty H, Pascal-Ortiz, D (2005) A case of extraskeletal osteosarcoma with metastasis in muscles. *Rev Esp Med Nucl* 24:332-333.
89. Hayata K, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ojima T, Katsuda M, Iida T, Ueda K, Ishida K (2009) Skeletal muscle metastasis from esophageal cancer: a report of two cases and a review of the literature. *Esophagus* 6:117-121.
90. Haygood TM, Wong J, Lin JC, Li S, Matamoros A, Costelloe CM, Yeung H, Sandler CM, Nunez RF, Kumar R (2011) Skeletal muscle metastases: a three-part study of a not-so-rare entity. *Skeletal Radiology* 41:899-909.
91. Hazeltine M, Duranceau L, Gariepy G (1990) Presentation of breast carcinoma as Volkmann's contracture due to skeletal muscle metastases. *J Rheumatol* 17:1097-1099.
92. Heffernan E, Fennelly D, Collins CD (2006) Multiple metastases to skeletal muscle from carcinoma of the esophagus detected by FDG PET-CT imaging. *Clin Nucl Med* 31:810-811.
93. Heidemann J, Gockel HR, Winde G, Herbst H, Domschke W, Lügering N (2002) Signet-ring cell carcinoma of unknown primary location. Metastatic to lower back musculature - remission following FU/FA chemotherapy. *Z Gastroenterol* 40:33-36.
94. Herman TE, McAlister WH (2004) Multifocal synchronous osteosarcoma with cutaneous and muscle metastases. *Pediatr Radiol* 34:671-672.
95. Herring CL Jr, Harrelson JM, Scully SP (1998) Metastatic carcinoma to skeletal muscle. A report of 15 patients. *Clin Orthop Relat Res* 355:272-281.
96. Heyer CM, Rduch GJ, Zgoura P, Stachetzki U, Voigt E, Nicolas V (2005) Metastasis to skeletal muscle from esophageal adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 40:1000-1004.
97. Hizawa K, Nakamori M, Matsumoto T, Iida M (2007) Isolated Intramuscular Distant Metastasis as an Initial Manifestation of Rectal Cancer. *Digestive Endoscopy* 19:90-92.

98. Hlavatá Z, Pazderová N, Povinec P, Paulíny P, Majidi A, Fiala P, Martanovic P, Sálek T (2009) The value of 18-FDG PET/CT imaging in a patient with atypical metastatic colorectal cancer--case report: 18-FDG PET/CT in colorectal cancer. *Klin Onkol* 22:284-287.
99. Ho L, Sheth S, Seto J (2010) Intramuscular metastasis of endometrial carcinoma on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 35:607-609.
100. Homan HH, Mühlberger T, Kuhnen C, Steinau HU (2000) Intramuscular extremity metastasis of adenocarcinoma of the colon. *Chirurg* 71:1392-1394.
101. Hong IK, Kim DY (2011) Intramuscular metastasis of uterine cervix cancer on F-18 FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 36:e39-41.
102. Hoshi S, Orikasa S, Suzuki K, Saitoh T, Takahashi T, Yoshikawa K, Kuwahara M, Nose M (1995) High-energy underwater shock wave treatment for internal iliac muscle metastasis of prostatic cancer: a first clinical trial. *Jpn J Cancer Res* 86:424-428.
103. Hsieh TC, Sun SS, Wu YC, Yen KY, Kao CH (2011) Mimicry of physiological urinary FDG excretion: squamous cell carcinoma of esophagus metastasizing to psoas muscle. *Clin Nucl Med* 36:36-37.
104. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M (1999) Diffuse metastatic infiltration of a carcinoma into skeletal muscle. *Eur Radiol* 9:208-210.
105. Hur J, Yoon CS, Jung WH (2007) Multiple skeletal muscle metastases from renal cell carcinoma 19 years after radical nephrectomy. *Acta Radiol* 48:238-241.
106. Iusco D, Sarli L, Mazzeo A, Donadei E, Roncoroni L (2005) Calf metastasis of colorectal cancer: report of a case. *Chir Ital* 57:783-787.
107. Iwai H, Ohno Y, Ito H, Kiyokawa T, Aoki N (2005) Renal rupture associated with a poorly differentiated follicular thyroid carcinoma metastasizing to the thigh muscle, lung and kidney. *Intern Med* 44:848-852.
108. Jaksić E, Starović D, Lesić A, Beatović S, Popov M, Kecmanović D (2005) Tc-99m DPD uptake in the thigh from metastasis of adenocarcinoma of the rectum. *Clin Nucl Med* 30:51-53.
109. Jo JH, Lee JH, Kim DC, Kim SH, Kwon HC, Kim JS, Kim HJ (2006) A case of benign metastasizing leiomyoma with multiple metastasis to the soft tissue, skeletal muscle, lung and breast. *Korean J Intern Med* 21:199-201.
110. Jovine E, Smerieri E, Mulas MM, Mastrangelo L, Landolfo G, Biolchini F, Fornelli A (2008) Muscle psoas metastasis from uterine squamous cell carcinoma. *ANZ J Surg* 78:213-214.
111. Judson MA, Frye MD, al-Assaad Z, Farrell JJ (1990) The diagnosis of an intramuscular metastasis aid from a finding on a computerized tomography scan. *Mil Med* 155:308-310.
112. Kaira K, Ayabe E, Takahashi T, Murakami H, Tsuya A, Nakamura Y, Naito T, Endo M, Takahashi M, Yamamoto N (2011) Thenar muscle metastasis as recurrence of pulmonary squamous cell carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol* 7:15-16.

113. Kaira K, Ishizuka T, Yanagitani N, Sunaga N, Tsuchiya T, Hisada T, Mori M (2009) Forearm muscle metastasis as an initial clinical manifestation of lung cancer. *South Med J* 102:79-81.
114. Kang S, Song BI, Lee HJ, Jeong SY, Seo JH, Lee SW, Ahn BC, Lee J, Lee HJ (2010) Isolated facial muscle metastasis from renal cell carcinoma on F-18 FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 35:263-264.
115. Karagöz B, Bilgi O, Mahirogullari M (2008) Lung cancer with muscle metastasis that is achieved long disease free survival by multimodal therapy: a case. *Anatol J Clin Investig* 2:171-173.
116. Karunanithi G, Sethi P, Reddy KS, Rani PR (2010) Skeletal muscle metastasis from carcinoma cervix: a case report. *J Gynecol Oncol* 21:196-198.
117. Kashyap R, Mittal BR, Chakraborty D, Bhattacharya A, Singh B (2010) Multiple skeletal muscle metastases in a case of transitional cell carcinoma of bladder detected by F-18 FDG PET/CT. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 44:297-299.
118. Ketata W, Feki W, Msaad S, Yangui I, Ayoub A (2011) Muscle metastasis revealing bronchial adenocarcinoma. *Rev Mal Respir* 28:71-74.
119. Kim HS, Park NH, Kang SB (2008) Rare metastases of recurrent cervical cancer to the pericardium and abdominal muscle. *Arch Gynecol Obstet* 278:479-482.
120. Kiratli H, Yilmaz PT, Yildiz ZI (2008) Metastatic atypical carcinoid tumor of the inferior rectus muscle. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 24:482-484.
121. Klune JR, Zuckerbraun B, Tsung A (2010) Isolated skeletal muscle metastasis following successful treatment of laryngeal cancer: case report. *Int Semin Surg Oncol* 7:1.
122. Koike Y, Hatori M, Kokubun S (2005) Skeletal muscle metastasis secondary to cancer - a report of seven cases. *Ups J Med Sci* 110:75-83.
123. Kondo S, Onodera H, Kan S, Uchida S, Toguchida J, Imamura M (2002) Intramuscular metastasis from gastric cancer. *Gastric Cancer* 5:107-111.
124. Kouvaris JR, Gkongkou PV, Papadimitriou CA, Papacharalampous XN, Antypas CE, Balafouta MJ, Vlahos LJ (2008) Bilateral metastases to extraocular muscles from lobular breast carcinoma. *Onkologie* 31:387-389.
125. Kozyreva ON, Mezentsev DA, King DR, Gomez-Fernandez CR, Ardalan B, Livingstone AS (2007) Asymptomatic muscle metastases from esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 25:3780-3783.
126. Kulahci Y, Zor F, Onguru O, Bozkurt M, Duman H (2009) Distant muscular (rectus femoris) metastasis from laryngeal squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 123:1381-1383.
127. Kumar A, MacGregor JH, Aggarwal S (1991) Late solitary abdominal wall metastasis from an incidental carcinoma of the gallbladder: ultrasound demonstration. *J Clin Ultrasound* 19:380-382.
128. Kuroi K, Tominaga T (2003) Metastasis of breast carcinoma to rectus abdominis muscle. *Breast J* 9:58-59.

129. Kwon OS, Jun DW, Kim SH, Chung MY, Kim NI, Song MH, Lee HH, Kim SH, Jo YJ, Park YS, Joo JE (2007) Distant skeletal muscle metastasis from intrahepatic cholangiocarcinoma presenting as Budd-Chiari syndrome. *World J Gastroenterol* 13:3141-3143.
130. Kwon SY, Jeong SY, Min JJ, Oh IJ, Kim YC, Bom HS (2007) Metastases to skeletal muscles from non-small cell lung cancer demonstrated by 18F-FDG PET/CT. *Journal of Lung Cancer* 6:91-91.
131. LaBan MM, Tamler MS, Wang AM, Meerschaert JR (1992) Electromyographic detection of paraspinal muscle metastasis. Correlation with magnetic resonance imaging. *Spine* 17:1144-1147.
132. Lampenfeld ME, Reiley MA, Fein MA, Zaloudek CJ (1990) Metastasis to skeletal muscle from colorectal carcinoma. A case report. *Clin Orthop Relat Res* 256:193-196.
133. Le Gangneux E, Macro M, Fournier L, Galateau F, Benazza A, Loyau G (1994) Lumbago disclosing muscular metastasis. *Rev Rhum Ed Fr* 61:204-205.
134. Lee BY, Choi JE, Park JM, Jee WH, Kim JY, Lee KH, Kim HS, Song KS (2008) Various image findings of skeletal muscle metastases with clinical correlation. *Skeletal Radiol* 37:923-928.
135. Lekse JM, Zhang J, Mawn LA (2003) Metastatic gastroesophageal junction adenocarcinoma to the extraocular muscles. *Ophthalmology* 110:318-321.
136. Lell M, Schulz-Wendtland R, Hafner A, Magener A, Bautz WA, Tomandl BF (2004) Bilateral orbital tumour as the presentation of mammographically occult breast cancer. *Neuroradiology* 46:682-685.
137. Li J, Henry MR, Roberts LR (2011) Rare distant skeletal muscle metastasis from hilar cholangiocarcinoma: report of a case. *J Gastrointest Cancer* 42:171-173.
138. Linn JF, Fichtner J, Voges G, Schweden F, Störkel S, Hohenfellner R (1996) Solitary contralateral psoas metastasis 14 years after radical nephrectomy for organ confined renal cell carcinoma. *J Urol* 156:173.
139. Liu Y, Ghesani N, Mirani N, Zuckier LS (2006) PET-CT demonstration of extensive muscle metastases from breast cancer. *Clin Nucl Med* 31:266-268.
140. Lozić AAB, Silconi ZB, Misljenović N (2010) Metastases to rare locations as the initial manifestation of non-small cell lung cancer: two case reports. *Coll Antropol* 34:609-612.
141. Luneau K, Falardeau J, Hardy I, Boulos PR, Boghen D (2007) Ophthalmoplegia and lid retraction with normal initial orbit CT imaging in extraocular muscle metastases as the presenting sign of breast carcinoma. *J Neuroophthalmol* 27:144-146.
142. Luo Q, Luo QY, Sheng SW, Chen LB, Yu YL, Lu HK, Zhu RS (2008) Localization of concomitant metastases to kidney and erector spinae from papillary thyroid carcinoma using (131)I-SPECT and CT. *Thyroid* 18:663-664.
143. Magee T, Rosenthal H (2002) Skeletal muscle metastases at sites of documented trauma. *AJR Am J Roentgenol* 178:985-988.

144. Mallarajapatna GJI, Kallur KG, Ramanna NK, Susheela SP, Ramachandra PG (2009) PET/CT-guided percutaneous biopsy of isolated intramuscular metastases from postcricoid cancer. *J Nucl Med Technol* 37:220-222.
145. Manzelli A, Rossi P, De Majo A, Coscarella G, Gacek I, Gaspari AL (2006) Skeletal muscle metastases from renal cell carcinoma: a case report. *Tumori* 92:549-551.
146. Maréchal E, Rivat P, Leclercq R (2001) An unusual shoulder stiffness: metastasis in the infraspinatus muscle as the first clinical manifestation of lung carcinoma. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 87:79-83.
147. Marioni G, Blandamura S, Calgaro N, Ferraro SM, Stramare R, Staffieri A, De Filippis C (2005) Distant muscular (gluteus maximus muscle) metastasis from laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 125:678-682.
148. Martinez GE, Coursey CA, Dodd L, Martinez S (2008) Simultaneous thigh muscle metastasis from lung cancer and *Escherichia coli* gas producing myonecrosis. *Skeletal Radiol* 37:763-766.
149. Masoud MT, Rehman A, Shaikh Y (2008) Lateral rectus metastasis from an occult systemic malignancy masquerading as abducens palsy: a case report. *J Med Case Reports* 2:194.
150. Masters JG, Cumming JA, Jennings P (1996) Psoas abscess secondary to metastases from transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 77:155-156.
151. Mat Saad AZ, McGuire E, O'Shea J, Kneafsey B (2007) Synchronous intramuscular metastases of malignant melanoma – case report and literature review. *European Journal of Plastic Surgery* 30:35-37.
152. Mathis S, Fromont-Hankard G, du Boisguéheneuc F, Godenèche G, Mahieu F, Balaboi I, Nocon C, Marsac E, Neau JP (2010) Muscular metastasis. *Rev Neurol (Paris)* 166:295-304.
153. Matsuo T, Ichimura K, Tanaka T, Takenaka T, Nakayama T (2010) Neuroendocrine tumor (carcinoid) metastatic to orbital extraocular muscle: case report and literature review. *Strabismus* 18:123-128.
154. McCarty ML, Wilson MW, Ibrahim F, Fuller CE, Kun LE, Haik BG (2003) Primary perineal alveolar rhabdomyosarcoma metastatic to an extraocular muscle. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 19:333-335.
155. McKeown PP, Conant P, Auerbach LE (1996) Squamous cell carcinoma of the lung: an unusual metastasis to pectoralis muscle. *Ann Thorac Surg* 61:1525-1526.
156. Menard O, Seigneur J, Lamy P (1990) Muscular metastasis of primary bronchial carcinoma. *Rev Pneumol Clin* 46:183-186.
157. Mercer NS, Devaraj VS (1990) Intramuscular metastatic melanoma with an unknown primary. *Br J Plast Surg* 43:367-368.
158. Merimsky O, Inbar M, Chaitchik S (1992) Metastases to skeletal muscles and interferon treatment. *Mol Biother* 4:95-96.
159. Merimsky O, Levine T, Chaitchik S (1990) Recurrent solitary metastasis of renal cell carcinoma in skeletal muscles. *Tumori* 76:407-409.

160. Michalaki V, Zygogianni A, Kouloulis V, Balafouta M, Vlachodimitropoulos D, Gennatas CG (2011) Muscle metastasis from hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Ther* 7:81-83.
161. Milicic D, Juretic A, Bulum J, Saric N, Bisof V, Jelic I, Jelasic D (2007) Primary malignant fibrous histiocytoma of the heart with skeletal muscles metastases. *J Card Surg* 22:513-516.
162. Milman T, Pliner L, Langer PD (2008) Breast carcinoma metastatic to the orbit: an unusually late presentation. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 24:480-482.
163. Mizen KD, Loukota RA, Addante RR (2004) Mass in the masseter muscle. *J Oral Maxillofac Surg* 62:607-610.
164. Mizuno T, Imai A, Hirose Y (2007) Skeletal muscle metastatic and pelvic leiomyosarcomas following hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 96:49-50.
165. Moon YL, Ahn KY, Moon SP, Lim SC, Venkat G (2010) Subscapularis muscle metastases of duodenal adenocarcinoma: a case report. *J Shoulder Elbow Surg* 19:e18-21.
166. Munk PL, Gock S, Gee R, Connell DG, Quenville NF (1992) Case report 708: Metastasis of renal cell carcinoma to skeletal muscle (right trapezius). *Skeletal Radiol* 21:56-59.
167. Murthy R, Gupta A, Hegde S, Honavar SG (2011) Bilateral multiple extraocular muscle metastasis from breast carcinoma. *Indian J Ophthalmol* 59:381-382.
168. Nabeyama R, Tanaka K, Matsuda S, Iwamoto Y (2001) Multiple intramuscular metastases 15 years after radical nephrectomy in a patient with stage IV renal cell carcinoma. *J Orthop Sci* 6:189-192.
169. Nabi G, Dogra PN, Pradeep H (2002) Psoas abscess-like metastasis from transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Indian J Cancer* 39:78-80.
170. Nabi G, Gupta NP, Gandhi D (2003) Skeletal muscle metastasis from transitional cell carcinoma of the urinary bladder: clinicoradiological features. *Clin Radiol* 58:883-885.
171. Nagao E, Nishie A, Yoshimitsu K, Irie H, Shioyama Y, Naito S, Matsuura S, Honda H (2004) Gluteal muscular and sciatic nerve metastases in advanced urinary bladder carcinoma: case report. *Abdom Imaging* 29:619-622.
172. Naik VR, Jaafar H, Mutum SS (2005) Heterotopic ossification in skeletal muscle metastasis from colonic adenocarcinoma – a case report. *Malays J Pathol* 27:119-121.
173. Narváez JA, Narváez J, Clavaguera MT, Juanola X, Valls C, Fiter J (1998) Bone and skeletal muscle metastases from gastric adenocarcinoma: unusual radiographic, CT and scintigraphic features. *Eur Radiol* 8:1366-1369.
174. Nash S, Rubenstein J, Chaiton A, Morava-Protzner I (1996) Adenocarcinoma of the lung metastatic to the psoas muscle. *Skeletal Radiol* 25:585-587.
175. Nguyen BD, Roarke MC (2008) Choroidal and extraocular muscle metastases from non-small-cell lung carcinoma: F-18 FDG PET/CT imaging. *Clin Nucl Med* 33:118-121.

176. Norris WE, Perry JL, Moawad FJ, Horwhat JD (2009) An unusual presentation of metastatic esophageal adenocarcinoma presenting as thigh pain. *J Gastrointest Liver Dis* 18:371-374.
177. Oaknin A, Barretina MP, Morilla I (2010) Muscle metastasis of low-grade endometrial carcinoma seven years after diagnosis: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 31:114-116.
178. Oates KM, Malicki D, Shabaik A, Vaughan LM, Botte MJ (1997) Right thigh mass in a 59-year-old man. *Clin Orthop Relat Res* 342:248-253; 270-272.
179. Oba K, Ito T, Nakatani C, Okamura K, Yamaguchi H, Ajiro Y, Suzuki T, Nakano H, Metori S, Sano K, Hyakusoku H, Yamada N (2001) An elderly patient with gastric carcinoma developing multiple metastasis in skeletal muscle. *J Nihon Med Sch* 68:271-274.
180. O'Brien JM, Brennan DD, Taylor DH, Holloway DP, Hurson B, O'Keane JC, Eustace SJ (2004) Skeletal muscle metastasis from uterine leiomyosarcoma. *Skeletal Radiol* 33:655-659.
181. Ohta H, Nakade M, Watanabe H, Kohno K (1999) Muscle metastasis from lung cancer detected by Ga-67 scintigraphy. *Clin Nucl Med* 24:139.
182. Padhi S, Banerjee S, Das S, Rout N (2008) Carcinoma cervix with atypical presentation of metastatic lesion as a cyst in the right deltoid muscle. *Indian J Pathol Microbiol* 51:450-451.
183. Padilla Alarcón J, Calvo Medina V, Bas Hermida P (2002) Bronchogenic carcinoma and isolated muscle metastasis. *Arch Bronconeumol* 38:55-56.
184. Palazzo FF, New NE, Cullen PT (2000) An unusual cause of thigh pain in colonic cancer. Inflammatory oncotaxis? *Acta Chir Belg* 100:28-30.
185. Panoussopoulos D, Theodoropoulos G, Vlahos K, Lazaris AC, Papadimitriou K (2007) Distant solitary skeletal muscle metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Int Surg* 92:226-229.
186. Park SK, Kim YS, Kim SG, Jang JY, Moon JH, Lee MS, Kim BS, Koh ES, Park JM (2010) Detection of distant metastasis to skeletal muscle by 18F-FDG-PET in a case of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Korean J Hepatol* 16:325-328.
187. Pasku D, Karantanas A, Giannikaki E, Tzardi M, Velivassakis E, Katonis P (2008) Bilateral gluteal metastases from a misdiagnosed intrapelvic gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol* 6:139.
188. Pathy S, Jayalakshmi S, Chander S, Thulkar S, Sharma MC (2002) Carcinoma cervix with metastasis to deltoid muscle. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 14:447-448.
189. Peckham EL, Giblen G, Kim AK, Sirdofsky MD (2005) Bilateral extraocular muscle metastasis from primary breast cancer. *Neurology* 65:74.
190. Peh WC, Shek TW, Wang SC, Wong JW, Chien EP (1999) Osteogenic sarcoma with skeletal muscle metastases. *Skeletal Radiol* 28:298-304.
191. Perrin AE, Goichot B, Greget M, Lioure B, Dufour P, Marcellin L, Imler M (1997) Métastases musculaires révélatrices d'un adénocarcinome. *La Revue de Médecine Interne* 18:328-331.

192. Pestalozzi BC, von Hochstetter AR (1998) Muscle metastasis as initial manifestation of adenocarcinoma of the stomach. *Schweiz Med Wochenschr* 128:1414-1417.
193. Peyrade F, Taillan B, Boscagli A, Roa M, Dujardin P (1997) Pseudosarcomatous muscular metastasis, complication of bronchial carcinoma. *Presse Med* 26:76.
194. Picchio M, Mascetti C, Tanga I, Spaziani E (2010) Metastasis from renal cell carcinoma presenting as skeletal muscle mass: a case report. *Acta Chir Belg* 110:399-401.
195. Pinto F, Falleni A, Campoccia S, Lischi DM (1998) Muscular metastasis of a gastric carcinoma: the first sign of a recurrence of the disease. A case. *Radiol Med* 95:677-678.
196. Pompo F, King JJ, Iwenofu OH, Ogilvie CM (2008) Thigh mass in a 73-year-old man. *Clin Orthop Relat Res* 466:1764-1768.
197. Pons Serra M, Moreno Solorzano I, Vila Plana J, Arévalo Navarrete D, Grau Amorós J (1997) Muscular metastasis in a patient with adenocarcinoma of the colon. An infrequent complication. *An Med Interna* 14:412-414.
198. Pop D, Nadeemy AS, Venissac N, Guiraudet P, Otto J, Poudenx M, Mouroux J (2009) Skeletal muscle metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 4:1236-1241.
199. Porile JL, Olopade OI, Hoffman PC (1990) Gastric adenocarcinoma presenting with soft tissue masses. *Am J Gastroenterol* 85:76-77.
200. Pretorius ES, Fishman EK (2000) Helical CT of skeletal muscle metastases from primary carcinomas. *AJR Am J Roentgenol* 174:401-404.
201. Pucci A, Suppo M, Lucchesi G, Celeste A, Viberti L, Pellerito R, Papotti M (2006) Papillary thyroid carcinoma presenting as a solitary soft tissue arm metastasis in an elderly hyperthyroid patient. Case report and review of the literature. *Virchows Arch* 448:857-861.
202. Purandare NC, Rangarajan V, Pramesh CS, Rajnish A, Shah S, Dua SG (2008) Isolated asymptomatic skeletal muscle metastasis in a potentially resectable non-small cell lung cancer: detection with FDG PET-CT scanning. *Cancer Imaging* 8:216-219.
203. Qiu ZL, Luo QY (2009) Erector spinae metastases from differentiated thyroid cancer identified by I-131 SPECT/CT. *Clin Nucl Med* 34:137-140.
204. Quan GMY, Pitman A, Slavin J, Zalberg J, Choong PFM (2004) Soft tissue metastasis of carcinoid tumour: a rare manifestation. *ANZ J Surg* 74:164-166.
205. Ramakrishna G, Harms GF, Erlichman C (2000) Metastatic non-small cell lung carcinoma with involvement of extremity musculature: case report and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 75:1333-1337.
206. Rao SP, Miller ST, Wrzolek M, Haller JO, Klotz D (1993) Skeletal muscle metastasis in a patient with Wilms tumor and multiple late recurrences. *Cancer* 71:1343-1347.
207. Razak AR, Chhabra R, Hughes A, England S, Dilley P, McMenemin R (2007) Muscular metastasis, a rare presentation of non-small-cell lung cancer. *MedGenMed* 9:20.
208. Rehman SU, Cope DW, Basile JN (2002) Metastatic gastroesophageal adenocarcinoma to skeletal muscle: a unique event. *South Med J* 95:1076-1078.

209. Ricart JJ, Basta MC, Presas JL (2006) Muscle metastases in lung cancer. *Medicina (B Aires)* 66:342.
210. Romano L, Lassandro F, Scaglione M, Giovine S, Di Blasi A (1997) Muscle metastasis in a patient with epidermoid carcinoma of the lung. *Radiol Med* 93:294-295.
211. Rosa JC, Chaves P, de Almeida JM, Soares J (1995) Hepatocellular carcinoma. Rare forms of presentation. *Acta Med Port* 8:243-245.
212. Rossi A, Rosati G, Chiacchio R, Manzione L (2000) Contemporaneous bilateral forearm triceps metastases from adenocarcinoma of the lung. *Oncology* 59:28-30.
213. Röttgen R, Amthauer H, Lemke AJ (2004) Eye muscle metastasis of neuroendocrine tumor of the pancreas. *Rofo* 176:424-425.
214. Roy PP, Basu N, Basu AK (2008) Skeletal muscle metastasis in a case of bronchogenic carcinoma. *J Indian Med Assoc* 106:256.
215. Ruiz JL, Vera C, Server G, Osca JM, Boronat F, Jimenez Cruz JF (1991) Renal cell carcinoma: late recurrence in 2 cases. *Eur Urol* 20:167-169.
216. Ruzzini L, Rigato P, Ruzzini S (2009) Intramuscular forearm metastasis as an initial presentation of bronchial adenocarcinoma. *Acta Orthop Belg* 75:129-132.
217. Saâdi I, Hadadi K, Amaoui B, Errihani H, Mansouri A, Benjaafar N, El Gueddari BK (2003) Muscle metastasis of squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Radiother* 7:187-189.
218. Sahai S, Leigh D (1995) Metastasis of adenocarcinoma of breast to gluteus medius. *Iowa Med* 85:369-370.
219. Sakamoto A, Jono O, Hirahashi M, Oya M, Iwamoto Y, Arai K (2008) Epithelioid sarcoma with muscle metastasis detected by positron emission tomography. *World J Surg Oncol* 6:84.
220. Sakamoto A, Yoshida T, Matsuura S, Tanaka K, Matsuda S, Oda Y, Hori Y, Yokomizo A, Iwamoto Y (2007) Metastasis to the gluteus maximus muscle from renal cell carcinoma with special emphasis on MRI features. *World J Surg Oncol* 5:88.
221. Sanclemente C, Castellví M, Català I, Narváez JA, Pujol R (2009) Muscle metastasis of lung cancer. *Med Clin (Barc)* 133:200.
222. Santini M, Vicidomini G, Di Marino MP, Baldi A (2001) Solitary muscle metastasis from lung carcinoma. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 42:701-702.
223. Satonaka H, Hamaguchi T, Wakabayashi T, Urawa M, Inada H, Takegami K, Matsu- mine A, Uchida A (2010) Diffuse skeletal muscle metastasis from gastric cancer similar to inflammatory disease: a report of two patients. *Current Orthopaedic Practice* 21:310-314.
224. Schatteman P, Willemsen P, Vanderveken M, Lockefeer F, Vandebroek A (2002) Skeletal muscle metastasis from a conventional renal cell carcinoma, two years after nephrectomy: a case report. *Acta Chir Belg* 102:351-352.
225. Scott IU, Tanenbaum M, Kay MD, Gould E (2001) Extraocular muscle metastasis 16 years following primary prostate carcinoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 32:479-480.

226. Sen Gupta R, Das SK, Mehta S (2004) Metastasis of vulvar cancer to calf muscle in a 22-year-old girl. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:865-867.
227. Siddiqui KH, Hubbard JG (1998) An unusual mass in the thigh. *Postgrad Med J* 74:771-772.
228. Singh A, Pandey KC, Pant NK (2010) Cavitary mucoepidermoid carcinoma of lung with metastases in skeletal muscles as presenting features: a case report and review of the literature. *J Cancer Res Ther* 6:350-352.
229. Slagle WS, Eckermann DR, Musick AN, Slagle AM (2009) Adenocarcinoma metastasis causing discrete extraocular muscle enlargement. *Optometry* 80:367-374.
230. Smeets R, Grosjean MB, Heiland M, Riediger D, Maciejewski O (2008) Distant metastases of a squamous cell carcinoma of the tongue in peripheral skeletal muscles and adjacent soft tissues. *Head Face Med* 4:7.
231. Souayah N, Krivitskaya N, Lee HJ (2008) Lateral rectus muscle metastasis as the initial manifestation of gastric cancer. *J Neuroophthalmol* 28:240-241.
232. Spitzer SG, Bersani TA, Mejico LJ (2005) Multiple bilateral extraocular muscle metastases as the initial manifestation of breast cancer. *J Neuroophthalmol* 25:37-39.
233. Steele DM, Hegstrand LR, Julian TM, Storm FK (1990) An unusual presentation of metastatic squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 39:218-220.
234. Stihsen C, Leithner A, Radl R, Kleinert R, Windhager R (2008) Unusual symmetrical muscular infiltration of lung cancer metastases. *European Surgery* 40:83-86.
235. Sudo A, Ogihara Y, Shiokawa Y, Fujinami S, Sekiguchi S (1993) Intramuscular metastasis of carcinoma. *Clin Orthop Relat Res* 296:213-217.
236. Suto Y, Yamaguchi Y, Sugihara S (1997) Skeletal muscle metastasis from lung carcinoma: MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 21:304-305.
237. Taira H, Ishii T, Inoue Y, Hiratsuka Y (2005) Solitary psoas muscle metastasis after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Int J Urol* 12:96-97.
238. Tarhan H, İlbey YÖ, Girgin C (2009) Bladder cancer metastasis to the pectoral muscle mimicking a breast tumor. *Turkish Journal of Urology* 35:69-71.
239. Thomsen CF, Skovdal J, Schultz H (1991) Metastasis in skeletal muscle secondary to squamous-cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 70:245-246.
240. Tiktinsky E, Horne T, Agranovich S, Lantsberg S (2008) Intramuscular metastasis of carcinoid tumor: a rare manifestation. *Clin Nucl Med* 33:565-566.
241. Tochigi H, Nakao Y, Horiuchi Y, Toyama Y (2000) Metastatic malignant melanoma in the hand muscle - a case report. *Hand Surg* 5:69-72.
242. Toillon M, Lepage M, Naudin P, Moreau M, Trutaud-Muresan A, Lamotte A (1994) Muscular metastasis from a gastric adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol* 18:906-907.
243. Toller KK, Gigantelli JW, Spalding MJ (1998) Bilateral orbital metastases from breast carcinoma. A case of false pseudotumor. *Ophthalmology* 105:1897-1901.

244. Tonelli I, Prallet B, Cartry O, Fournel P, Alexandre C (1991) Crural neuralgia as a symptom of muscular metastasis of bronchial cancer. *Ann Med Interne (Paris)* 142:559.
245. Tosios K, Vasilas A, Arsenopoulos A (1992) Metastatic breast carcinoma of the masseter: case report. *J Oral Maxillofac Surg* 50:304-306.
246. Tougeron D, Hamidou H, Dujardin F, Maillard C, Di Fiore F, Michel P (2009) Unusual skeletal muscle metastasis from gastric adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol* 33:485-487.
247. Toussirot E, Lafforgue P, Tonolli I, Acquaviva PC (1993) Disclosing muscular metastases. Their peculiarities apropos of 3 cases. *Rev Rhum Ed Fr* 60:167-171.
248. Tuncer S, Findikçioğlu K, Ayhan S, Yazici I, Latifoğlu O, Atabay K (2008) An unusual primary metastasis of colorectal carcinoma to the forearm. *Turk J Gastroenterol* 19:75-76.
249. Tuoheti Y, Okada K, Osanai T, Nishida J, Ehara S, Hashimoto M, Itoi E (2004) Skeletal muscle metastases of carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases. *Jpn J Clin Oncol* 34:210-214.
250. Türken O, Etiz D, Orhan B, Cermik H, Yaylaci M, Oztürk A, Uskent N (2002) Muscle metastasis as initial manifestation of epidermoid carcinoma of the lung. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 14:129-131.
251. Ünsal D, Üner A, Simsek A, Üzüm N, Akmansu M (2005) Metastatic rectal adenocarcinoma to forearm muscle: An unusual site of metastasis. *Turkish Journal of Cancer* 35:181.
252. Uygur S, Aral M, Kaya B, Ozmen S, Ozgun G, Latifoglu O (2011) Giant temporalis muscle metastasis of esophageal carcinoma. *J Craniofac Surg* 22:736-737.
253. van der Heijden A, Twijnstra A, Lamers WP, Hupperets PS, Freling G (1991) An unusual cause of diplopia in a cancer patient. *Eur J Cancer* 27:1315-1316.
254. Van Gelderen WF (1993) Gastric carcinoma metastases to extraocular muscles. *J Comput Assist Tomogr* 17:499-500.
255. Varma GN, Winston JS, Hill HC, Gibbs JF, Proulx GM, McGrath BE, Javle MM (2003) Unusual locations of involvement by malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 21:3371-3373.
256. Viswanathan N, Khanna A (2005) Skeletal muscle metastasis from malignant melanoma. *Br J Plast Surg* 58:855-858.
257. Wafflart E, Gibaud H, Lerat F, de Kersaint-Gilly A, Leborgne J (1996) Muscular metastasis of cancer of the pancreas. A propos of a case. *J Chir (Paris)* 133:167-170.
258. Wallace DK, Virata SR, Mukherji SK (2000) Strabismus surgery complicated by 'pulled in two syndrome' in a case of breast carcinoma metastatic to the medial rectus muscle. *J AAPOS* 4:117-119.
259. Watts P, Sullivan S, Davies S, Rao N, Stock D (2001) Electromyography and computed tomography scan-guided fine needle aspiration biopsy of discrete extraocular muscle metastases. *J AAPOS* 5:333-335.

260. Williams JB, Youngberg RA, Bui-Mansfield LT, Pitcher JD (1997) MR imaging of skeletal muscle metastases. *AJR Am J Roentgenol* 168:555-557.
261. Wu G, Bybel B, Brunken R, Lin H, Neumann D (2005) PET detection of solitary distant skeletal muscle metastasis of esophageal adenocarcinoma. *Clin Nucl Med* 30:335-337.
262. Wu MH, Wu YM, Lee PH (2006) The psoas muscle as an unusual site for metastasis of hepatocellular carcinoma: report of a case. *Surg Today* 36:280-282.
263. Yamada K, Yatabe Y, Sugiura H (2008) Osteosarcoma with skeletal muscle metastasis. *Arch Orthop Trauma Surg* 128:695-699.
264. Yang WT, Yeo W, Metreweli C (1999) Imaging of iliopsoas metastasis. *Clin Radiol* 54:85-89.
265. Yang YL, Lai CS, Lin SD, Wang CK, Tsai KB (2003) Intramuscular metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 19:188-192.
266. Yano T, Wakabayashi H, Yachida S, Okano K, Izuishi K, Suzuki Y (2008) Ossifying intramuscular metastases from colon cancer. *ANZ J Surg* 78:516-517.
267. Yau T, Wong H, Chan P, To M, Poon RT (2008) Intramuscular recurrence in a hepatocellular carcinoma patient with indolent disease course. *World J Surg Oncol* 6:42.
268. Yilmaz M, Elboga U, Celen Z, Isik F, Tutar E (2011) Multiple muscle metastases from lung cancer detected by FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 36:245-247.
269. Ying-Yue J, Shen SH, Wang JH (2010) Unusual presentation of urothelial carcinoma of the bladder with noncontiguous rectal and diffuse muscular skeletal metastases. *J Urol* 184:1163-1164.
270. Yiotakis J, Hantzakos A, Kostakopoulos A, Adamopoulos G (2001) Intramasseptic metastasis of renal cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 115:65-67.
271. Yoshikawa H, Kameyama M, Ueda T, Kudawara I, Nakanishi K (1999) Ossifying intramuscular metastasis from colon cancer: report of a case. *Dis. Colon Rectum* 42:1225-1227.
272. Yoshimura Y, Isobe K, Koike T, Arai H, Aoki K, Kato H (2011) Metastatic carcinoma to subcutaneous tissue and skeletal muscle: clinicopathological features in 11 cases. *Jpn J Clin Oncol* 41:358-364.
273. Yoshioka H, Itai Y, Niitsu M, Fujiwara M, Watanabe T, Satomi H, Otsuka F (1999) Intramuscular metastasis from malignant melanoma: MR findings. *Skeletal Radiol* 28:714-716.
274. Young C, Munk PL (2007) Hepatocellular carcinoma presenting as musculoskeletal metastases: A report of two cases. *European Journal of Radiology Extra* 62:25-29.
275. Yurut-Caloglu V, Caloglu M, Ozyilmaz F, Saynak M, Cosar-Alas R, Karagol H, Bayir-Angin G, Uzal C (2007) Lung, bone, skeletal muscles and cutaneous metastases from adenoid cystic carcinoma of the parotid gland: a case report and review of the literature. *Med Oncol* 24:458-462.
276. Zeidman A, Sender BZ, Badear J, Fradin Z (2000) Follicular carcinoma of the thyroid presenting as back pain and paravertebral mass. *Isr Med Assoc J* 2:720-721.

277. Zhao L, Li L, Li F, Zhao Z (2010) Rectus abdominis muscle metastasis from papillary thyroid cancer identified by I-131 SPECT/CT. *Clin Nucl Med* 35:360-361.

9. Thesen

1. Metastasen in der Skelettmuskulatur sind eine rare Entität, obwohl die quergestreifte Muskulatur 40 – 45 % des Gesamtgewichtes des menschlichen Körpers ausmacht.
2. Verschiedene Resistenzmechanismen sind für die Rarität von Skelettmuskelmetastasen (SMM) verantwortlich:
 - 2.1 Muskelaktivität führt durch hohen Gewebsdruck und Blutdruck zur Deformierung und Zerstörung von Tumorzellen.
 - 2.2 Die Zellwand von Muskelzellen (Sarkolemm) ist sehr widerstandsfähig gegenüber enzymatischen, chemischen und mechanischen Einflüssen.
 - 2.3 Der sogenannte „Muskefaktor“ wird von Muskelzellen produziert und wirkt als Agonist am Adenosin 3-Rezeptor zytostatisch auf Tumorzellen.
 - 2.4 Der pH-Wert in der Skelettmuskulatur unterliegt starken Schwankungen in Abhängigkeit von der Laktatproduktion bei Muskularbeit und der Durchblutung. Außerdem wird das von Tumorzellen produzierte Laktat von der Skelettmuskulatur abgebaut. Das für die Proliferation von Tumorzellen und die Neoangiogenese günstige saure Milieu ist dadurch nicht permanent gewährleistet.
 - 2.5 Verglichen mit anderen Organen reagiert die Skelettmuskulatur mit einer stärkeren Immunantwort auf Tumorzellen.
 - 2.6 Myoglobin vermindert eine für die Tumorzellproliferation günstige hypoxische Stoffwechsellaage.
 - 2.7 Lokale Wärmeproduktion durch Muskularbeit kann schädlich auf Tumorzellen wirken.
3. An einem Kollektiv von 400 Patienten aus Fallberichten der Fachliteratur und 61 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) wurde die Prävalenz, Verteilung und Bildmorphologie von SMM in Abhängigkeit vom Primärtumor untersucht.
4. Die Prävalenz von SMM bei den onkologischen Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) betrug 1,2 %. In klinischen Studien der Literatur wurde meist von Prävalenzen zwischen 0,2 – 2 % berichtet.
5. Die häufigsten Primärtumoren waren in 25 % der Fälle Bronchialkarzinome, gefolgt von Karzinomen des Gastrointestinaltraktes (21 %), der Harnorgane (13 %), der Geschlechtsorgane (9 %) und Mammakarzinome (8 %).

6. Die Lokalisationen der SMM von Mammakarzinomen unterschieden sich signifikant von den SMM der anderen untersuchten Primärtumoren. Sie metastasierten in 73 % der Fälle in die extraokuläre Muskulatur. Insgesamt fanden sich die meisten SMM in der Muskulatur der unteren Extremitäten (Oberschenkelmuskulatur 22 %, Glutealmuskulatur 11%).
7. In der Computertomographie (CT) stellten sich SMM entsprechend der Einteilung nach Surov et al. (2010) in 47 % als fokale, scharf begrenzte Läsion (Typ 1), in 28 % abszessähnlich (Typ 2), in 18 % als diffuse Infiltration (Typ 3), in etwa 7 % mit multifokalen Verkalkungen (Typ 4) und in 1 % als intramuskuläre Blutung (Typ 5) dar. SMM von Bronchialkarzinomen waren signifikant häufiger SMM vom Typ 2 als jene von Nieren-, Magen- und Mammakarzinomen (mehrheitlich Typ 1). Nierenkarzinom-Metastasen waren signifikant häufiger Typ 1-Metastasen als jene des Urothelkarzinoms.
8. Die Magnetresonanztomographie (MRT) der SMM zeigte in der T1-Wichtung in 47 % isointense, in der T2-Sequenz in 82 % hyperintense Läsionen und nach KM-Gabe meist eine heterogene Anreicherung. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Tumorentitäten festgestellt werden.
9. Sonographisch kamen 97 % der SMM als hypoechogene Läsionen zur Darstellung, ohne signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Primärtumoren.
10. Die SUV-Werte der SMM in der PET betragen im Mittel 8,1 und lieferten damit Hinweise auf eine maligne Dignität der Läsionen.
11. Da sich die Therapie anderer muskulärer Erkrankungen grundlegend von jener der SMM unterscheidet, ist die diagnostische Differenzierung von großer Bedeutung. Die hier vorgelegte Studie kann aufgrund des umfangreichen Patientenkollektivs eine Hilfestellung hinsichtlich der radiologischen Diagnostik von SMM darstellen.

10. Anhang

A.1 Lebenslauf

1. Persönliche Angaben

<i>Name</i>	Johanne Luise Köhler
<i>Geburtsdatum</i>	13.11.1985
<i>Geburtsort</i>	Halle (Saale)
<i>Staatsangehörigkeit</i>	deutsch

2. Schulbildung

<i>1992 – 1997</i>	Grundschule Neumarkt in Halle (Saale)
<i>1997 – 2005</i>	Thomas-Müntzer-Gymnasium in Halle (Saale)
<i>2005</i>	Abitur Thomas-Müntzer-Gymnasium in Halle (Saale)

3. Hochschulstudium

<i>2005 - 2011</i>	Medizinstudium an der MLU Halle-Wittenberg
<i>2008 - 2009</i>	6 Monate Medizinstudium an der Université Henri Poincaré Nancy (Frankreich)
<i>11/2011</i>	Abschluss des Medizinstudiums
<i>12/2011-08/2012</i>	Promotionsstudentin an der MLU Halle-Wittenberg

4. Praxiserfahrungen

<i>2008 - 2010</i>	Famulaturen im Bereich Allgemeinmedizin, Geriatrie, Notfallmedizin, Pulmologie, Traumatologie (in Halle und Nancy)
<i>2010</i>	Innere Medizin – Martha-Maria-Krankenhaus Halle-Dölau (PJ)
<i>2010</i>	Unfallchirurgie – Kliniken Bergmannstrost Halle/Saale (PJ)
<i>2011</i>	Viszeralchirurgie – CHU Montpellier, Hôpital St. Eloi, Frankreich (PJ)
<i>2011</i>	Neurologie – Martha-Maria-Krankenhaus Halle-Dölau (PJ)

4. Ärztliche Tätigkeit

2012 seit 01.09.2012 Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie am
Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau

Johanne Luise Köhler

A.2 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als von mir angegebene Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt habe und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen entsprechend gekennzeichnet habe.

Johanne Luise Köhler

A.3 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät im In- oder Ausland zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Johanne Luise Köhler

Danksagung

Bedanken möchte ich mich zunächst bei Herrn PD Dr. med. A. Surov für die engagierte und zielorientierte Betreuung meiner Dissertation. Mit großer Begeisterung für das Thema und medizinischer Fachkompetenz stand er mir als zuverlässiger Ansprechpartner zur Verfügung.

Herrn Prof. Dr. med. R. P. Spielmann danke ich für die zeitnahen Korrekturen, die konstruktive Kritik und die abschließende Beurteilung der Arbeit.

In statistischen Fragen stand mir Herr Prof. Dr. A. Wienke jederzeit mit Rat und Tat zur Seite. Vielen Dank für die ständige Erreichbarkeit und die zielführenden Diskussionen.

Letztendlich erleichterte mir Frau Wollenhaupt als Promotionsbeauftragte der MLU Halle-Wittenberg den Weg zur Abgabe der Dissertation durch zahlreiche organisatorische Hilfestellungen und eine unkomplizierte Zusammenarbeit.

Für den Anstoß, eine Promotion anzustreben und die finanzielle Unterstützung meines Studiums danke ich meinen Eltern. Mit persönlichen und fachlichen Ratschlägen waren sie mir stets eine große Hilfe.

Ein besonderer Dank gilt meinem Bruder, der mit Ausdauer und gestalterischem Geschick das Layout der Arbeit begleitet hat.

Herzlichen Dank an die zahlreichen Lektoren im Familien- und Freundeskreis für die unermüdliche Fehlersuche und zahlreichen Ergänzungen aus den unterschiedlichen Fachbereichen. Darüber hinaus konnte ich durch ihre Ermunterungen und ihr Interesse an meiner Arbeit viel Motivation gewinnen.

Ohne die große Portion Humor und die unermüdliche sowohl wissenschaftliche als auch emotionale Unterstützung durch meinen Freund wäre der Weg zum „Dr. med.“ deutlich strapaziöser geworden. Merci!