

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Prof. Dr. med. Thomas Vogt

**Erfassung der Assoziation granulomatöser  
Hauterkrankungen mit hämatologischen Malignomen  
und anderen klinischen Charakteristika**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes 2020

vorgelegt von:

**Mergim Shabani**

Geboren am: 08.07.1995 in Zweibrücken

Tag der Promotion: 03. Februar 2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Cornelia S.L. Müller  
Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
<b>1 Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Deutsche Zusammenfassung.....	1
1.2 Summary .....	3
<b>2 Einleitung und Fragestellung.....</b>	<b>5</b>
2.1 Granuloma anulare .....	5
2.1.1 Inzidenz.....	5
2.1.2 Ätiologie .....	5
2.1.3 Klinik.....	6
2.1.4 Subtypen.....	6
2.1.5 Diagnosestellung und Differentialdiagnosen.....	9
2.1.6 Histologie .....	10
2.1.7 Assoziationen.....	10
2.1.8 Therapie .....	11
2.2 Necrobiosis lipoidica .....	13
2.2.1 Inzidenz.....	13
2.2.2 Ätiologie .....	13
2.2.3 Klinik.....	13
2.2.4 Diagnose und Differentialdiagnosen .....	15
2.2.5 Histologie .....	15
2.2.6 Assoziationen.....	16
2.2.7 Therapie .....	17
2.3 Orofaziale Granulomatose.....	18
2.3.1 Ätiologie .....	18
2.3.2 Klinik.....	19
2.4 Ziel der Studie und Fragestellung.....	21

<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>22</b>
3.1	Patientenkollektiv	22
3.1.1	Aufnahmekriterien	22
3.1.2	Ausschlusskriterien	22
3.1.3	Datenerfassung	23
3.1.4	Ethikvotum	23
3.2	Kontrollgruppe	24
3.3	Datenerfassung & Auswertung	24
3.4	Statistische Auswertung	29
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>30</b>
4.1	Diagnosen des Patientenkollektivs	30
4.2	Demographische Daten der Patienten mit GA	31
4.2.1	Alter	31
4.2.2	Geschlecht	33
4.2.3	Lokalisation der Biopsie	34
4.2.4	Lateralität der Biopsie	35
4.2.5	Lokalisierte oder generalisierte Ausprägung des GA	36
4.2.6	Body-Mass-Index bei Patienten mit GA	37
4.2.7	Nikotinkonsum	39
4.2.8	Diabetes mellitus	41
4.2.9	Tumorerkrankungen	42
4.2.10	Hämatologische Erkrankungen	44
4.3	Demographische Daten der Patienten mit NL	47
4.3.1	Alter	47
4.3.2	Geschlecht	48
4.3.3	Lokalisation der Biopsie	49
4.3.4	Lateralität der Biopsie	50
4.3.5	Lokalisierte/ generalisierte Ausprägung der NL	51
4.3.6	BMI	52
4.3.7	Nikotinkonsum	53
4.3.8	Diabetes mellitus	54
4.3.9	Onkologische Erkrankungen	56
4.3.10	Hämatologische Erkrankungen	57
4.4	Demographische Daten der Patienten mit OFG	60

4.4.1	Alter.....	60
4.4.2	Geschlecht .....	61
4.4.3	Lokalisation der Biopsie .....	62
4.4.4	Lateralität der Biopsie .....	63
4.4.5	Lokalisierte/generalisierte Ausprägung der OFG .....	63
4.4.6	BMI.....	64
4.4.7	Raucherstatus .....	65
4.4.8	Diabetes mellitus.....	66
4.4.9	Onkologische Erkrankungen .....	67
4.4.10	Hämatologische Erkrankungen .....	68
4.5	Ergebnisse von Variablen der drei Krankheitsentitäten zusammen .....	70
4.5.1	Sternzeichen der Patientengruppe granulomatöser Erkrankungen .....	70
4.5.2	Allergien und andere Erkrankungen.....	71
4.5.3	Pharmakotherapie.....	75
4.5.4	Voroperationen.....	76
4.5.5	Viruserkrankungen .....	77
4.6	Demographische Daten der Kontrollgruppe .....	79
4.6.1	Alter.....	79
4.6.2	Geschlecht .....	80
4.6.3	BMI.....	81
4.6.4	Nikotinkonsum.....	82
4.6.5	Diabetes mellitus.....	83
4.6.6	Hämatologische Erkrankungen .....	84
4.7	Vergleich beider Patientengruppen .....	87
4.7.1	Vergleich GA mit der Kontrollgruppe.....	87
4.7.2	Vergleich NL mit der Kontrollgruppe .....	93
4.7.3	Vergleich OFG mit der Kontrollgruppe .....	99
4.8	Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse .....	105
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>106</b>
5.1	Limitationen der Studie .....	116
5.2	Konklusionen der Studie.....	117
<b>Anhang</b>	<b>.....</b>	<b>XI</b>
5.3	Patienteninformation.....	XI

5.4	Einwilligungserklärung .....	XIII
5.5	Datenschutzerklärung .....	XIV
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>XVII</b>
	<b>Quellenverzeichnis .....</b>	<b>XXV</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>XXVII</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>XXVIII</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: GA am Rumpf (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS) .....	6
Abbildung 2: Subtypen des GA (9).....	7
Abbildung 3: Lokalisiertes GA an der Hand (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS) .....	7
Abbildung 4: Disseminiertes GA am Rumpf (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS) .....	8
Abbildung 5: GA am Rumpf (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS) .....	10
Abbildung 6: Assoziationen des GA (16, 18-27) .....	11
Abbildung 7: NL am Unterschenkel (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS) .....	14
Abbildung 8: NL am Unterschenkel (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS) .....	15
Abbildung 9: Assoziationen der NL (37,38,41).....	16
Abbildung 10: Darstellung der Ursachen der OFG (54) .....	19
Abbildung 11: Orofaziale Granulomatose an der Unterlippe (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS) .....	20
Abbildung 12: Orofaziale Granulomatose an der Unterlippe und am Zahnfleisch (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS) .....	20
Abbildung 13: Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs .....	23
Abbildung 14: Darstellung der Datenermittlung .....	24
Abbildung 15: Balkendiagramm, Verteilung der Diagnosen.....	31
Abbildung 16: Balkendiagramm, Verteilung des Alters der Patienten mit GA.....	32
Abbildung 17: Balkendiagramm, Verteilung des Geschlechts bei Patienten mit GA ....	33
Abbildung 18: Balkendiagramm, Verteilung der Lokalisation der Biopsie bei Patienten mit GA .....	35
Abbildung 19: Balkendiagramm, Lateralität der Biopsie bei Patienten mit GA .....	36
Abbildung 20: Balkendiagramm, generalisierte vs. lokalisierte Ausprägung bei Patienten mit GA .....	37
Abbildung 21: BMI Untergruppen nach WHO .....	38
Abbildung 22: Balkendiagramm, Verteilung des BMI bei Patienten mit GA.....	39
Abbildung 23: Balkendiagramm, Verteilung des Nikotinkonsums bei Patienten mit GA .....	40

Abbildung 24: Balkendiagramm, Verteilung des Diabetes mellitus bei Patienten mit GA, .....	42
Abbildung 25: Kreisdiagramm, Onkologische Erkrankungen bei Patienten mit GA.....	43
Abbildung 26: Kreisdiagramm, Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit GA .....	45
Abbildung 27: Balkendiagramm, Alter der Patienten mit NL .....	48
Abbildung 28: Balkendiagramm, Geschlecht der Patienten mit NL .....	49
Abbildung 29: Balkendiagramm, Lateralität der Biopsie bei Patienten mit NL .....	50
Abbildung 30: Balkendiagramm, lokalisierte vs. generalisierte Ausprägung bei Patienten mit NL.....	51
Abbildung 31: Balkendiagramm, BMI der Patienten mit NL .....	53
Abbildung 32: Balkendiagramm, Raucherstatus von Patienten mit NL.....	54
Abbildung 33: Balkendiagramm, Diabetes mellitus bei Patienten mit NL .....	55
Abbildung 34: Kreisdiagramm, Onkologische Erkrankungen bei Patienten mit NL .....	57
Abbildung 35: Kreisdiagramm, Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit NL ..	58
Abbildung 36: Balkendiagramm, Alter der Patienten mit OFG .....	61
Abbildung 37: Balkendiagramm, Geschlecht der Patienten mit OFG .....	62
Abbildung 38: Balkendiagramm, generalisierte vs. lokalisierte Ausprägung bei Patienten mit OFG.....	64
Abbildung 39: Balkendiagramm, BMI der Patienten mit OFG .....	65
Abbildung 40: Balkendiagramm, Diabetes mellitus bei Patienten mit OFG .....	66
Abbildung 41: Kreisdiagramm, Onkologische Erkrankungen bei Patienten mit OFG ...	67
Abbildung 42: Kreisdiagramm, Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit OFG	69
Abbildung 43: Sternzeichen der Patienten mit der Diagnose "Granulomatöse Dermatosen" .....	71
Abbildung 44: Balkendiagramm, Allergien der Patienten mit granulomatösen Dermatosen.....	72
Abbildung 45: Balkendiagramm, Viruserkrankungen .....	78
Abbildung 46: Balkendiagramm, Alter der Patienten mit Melanom .....	80
Abbildung 47: Balkendiagramm, Geschlecht der Patienten mit Melanom .....	81
Abbildung 48: Balkendiagramm, BMI der Patienten mit Melanom.....	82
Abbildung 49: Balkendiagramm, Raucherstatus der Patienten mit Melanom .....	83
Abbildung 50: Balkendiagramm, Diabetes mellitus bei Patienten mit Melanom .....	84
Abbildung 51: Kreisdiagramm, Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit Melanom.....	85

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosen der Patientengruppe "granulomatöse Dermatosen" .....	30
Tabelle 2: Verteilung des Alters bei Patienten mit GA .....	32
Tabelle 3: Verteilung des Geschlechts bei Patienten mit GA.....	33
Tabelle 4: Lokalisation der Biopsie bei Patienten mit GA .....	34
Tabelle 5: Lateralität der Biopsie bei Patienten mit GA.....	35
Tabelle 6: lokalisierte vs. generalisierte Ausprägung bei Patienten mit GA.....	36
Tabelle 7: Verteilung des BMIs bei Patienten mit GA, .....	38
Tabelle 8: Verteilung des Nikotinkonsums bei Patienten mit GA.....	40
Tabelle 9: Verteilung des BMIs bei Patienten mit GA .....	41
Tabelle 10: Verteilung der onkologischen Erkrankungen bei Patienten mit GA.....	43
Tabelle 11: Verteilung der onkologischen Erkrankungen bei Patienten mit GA.....	44
Tabelle 12: Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit GA .....	45
Tabelle 13: Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit GA .....	46
Tabelle 14: Alter der Patienten mit NL .....	47
Tabelle 15: Geschlecht der Patienten mit NL.....	48
Tabelle 16: Lokalisation der Biopsie bei Patienten mit NL .....	49
Tabelle 17: Lateralität der Biopsie bei Patienten mit NL .....	50
Tabelle 18: lokalisierte vs. generalisierte Ausprägung bei Patienten mit NL .....	51
Tabelle 19: BMI der Patienten mit NL .....	52
Tabelle 20: Raucherstatus bei Patienten mit NL.....	53
Tabelle 21: Diabetes mellitus bei Patienten mit NL.....	55
Tabelle 22: Onkologische Erkrankungen bei Patienten mit NL.....	56
Tabelle 23: Verteilung der onkologischen Erkrankungen bei Patienten mit NL .....	57
Tabelle 24: Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit NL.....	58
Tabelle 25: Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit NL .....	59
Tabelle 26: Alter der Patienten mit OFG .....	60
Tabelle 27: Geschlecht der Patienten mit OFG .....	61
Tabelle 28: Lokalisation der Biopsie bei Patienten mit OFG.....	62
Tabelle 29: Lateralität der Biopsie bei Patienten mit OFG .....	63
Tabelle 30: lokalisierte vs. generalisierte Ausprägung bei Patienten mit OFG .....	63
Tabelle 31: BMI der Patienten mit OFG .....	64
Tabelle 32: Raucherstatus der Patienten mit OFG .....	65
Tabelle 33: Diabetes mellitus bei Patienten mit OFG .....	66
Tabelle 34: Onkologische Erkrankungen bei Patienten mit OFG.....	67

Tabelle 35: Verteilung der onkologischen Erkrankungen bei Patienten mit OFG .....	68
Tabelle 36: Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit OFG.....	68
Tabelle 37: Sternzeichen der Patienten mit der Diagnose "Granulomatöse Dermatosen" .....	70
Tabelle 38: Allergien der Patienten mit granulomatösen Dermatosen .....	72
Tabelle 39: Verteilung der sonstigen Erkrankungen .....	74
Tabelle 40: Pharmakotherapie .....	76
Tabelle 41: Voroperationen .....	77
Tabelle 42: Viruserkrankungen .....	78
Tabelle 43: Alter der Patienten mit Melanom .....	79
Tabelle 44: Geschlecht der Patienten mit Melanom .....	80
Tabelle 45: BMI der Patienten mit Melanom .....	81
Tabelle 46: Raucherstatus der Patienten mit Melanom .....	83
Tabelle 47: Diabetes mellitus bei Patienten mit Melanom .....	84
Tabelle 48: Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit Melanom.....	85
Tabelle 49: Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit Melanom..	86
Tabelle 50: Kreuztabelle, Verteilung des Diabetes mellitus bei Patienten mit GA und der Kontrollgruppe.....	87
Tabelle 51: Chi-Quadrat-Test, Diabetes mellitus .....	88
Tabelle 52: Kreuztabelle, Verteilung des BMI bei Patienten mit GA und der Kontrollgruppe .....	88
Tabelle 53: Chi-Quadrat-Test, BMI .....	89
Tabelle 54: Kreuztabelle, Verteilung des Raucherstatus bei Patienten mit GA und der Kontrollgruppe.....	90
Tabelle 55: Chi-Quadrat-Test, Raucherstatus .....	90
Tabelle 56: Kreuztabelle, Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit GA und der Kontrollgruppe.....	91
Tabelle 57: Chi-Quadrat-Test, Hämatologische Erkrankungen .....	92
Tabelle 58: Kreuztabelle, Verteilung des Diabetes mellitus bei Patienten mit NL und der Kontrollgruppe.....	93
Tabelle 59: Chi-Quadrat-Test, Diabetes mellitus .....	94
Tabelle 60: Kreuztabelle, Verteilung des BMIs bei Patienten mit NL und der Kontrollgruppe.....	95
Tabelle 61: Chi-Quadrat-Test, BMI .....	95
Tabelle 62: Kreuztabelle, Verteilung des Raucherstatus bei Patienten mit NL und der Kontrollgruppe.....	96
Tabelle 63: Chi-Quadrat-Test, Raucherstatus .....	96

Tabelle 64: Kreuztabelle, Verteilung der hämatologischen Erkrankungen von Patienten mit NL und der Kontrollgruppe .....	97
Tabelle 65: Chi-Quadrat-Test, Hämatologische Erkrankungen .....	98
Tabelle 66: Kreuztabelle, Verteilung des Diabetes mellitus bei Patienten mit OFG und der Kontrollgruppe.....	99
Tabelle 67: Chi-Quadrat-Test, Diabetes mellitus .....	100
Tabelle 68: Kreuztabelle, Verteilung des BMIs bei Patienten mit OFG und der Kontrollgruppe.....	101
Tabelle 69: Chi-Quadrat-Test, BMI .....	101
Tabelle 70: Kreuztabelle, Verteilung des Raucherstatus bei Patienten mit OFG und der Kontrollgruppe.....	102
Tabelle 71: Chi-Quadrat-Test, Raucherstatus .....	102
Tabelle 72: Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit OFG und der Kontrollgruppe.....	103
Tabelle 73: Chi-Quadrat-Test, Hämatologische Erkrankungen .....	104
Tabelle 74: Zusammenfassung der Signifikanzen .....	105

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
EBV	Ebstein-Barr-Virus
Evtl.	eventuell
Ex	Extremität
FDG	Fluordesoxyglucose
GA	Granuloma anulare
HHV	Humanes-Herpes-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
M.Crohn	Morbus Crohn
NL	Necrobiosis lipoidica
OFG	Orofaziale Granulomatose
o.g.	oben genannt
PE	Probeentnahme
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PUVA	Psoralen plus UV-A
p-Wert	Signifikanzwert
u.a.	unter anderem
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
v.a.	vor allem
VZV	Varizella-Zoster-Virus

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

**Einleitung:** Im Mittelpunkt vorliegender Doktorarbeit steht die Gruppe der granulomatösen Hauterkrankungen, die das Granuloma anulare (GA), die Necrobiosis lipoidica (NL) und die orofaziale Granulomatose (OFG) umfasst. Das GA ist eine seltene Hauterkrankung. Auffällig wird sie durch den chronischen Juckreiz und die hautfarbenen bis erythematösen Plaques und Papeln unterschiedlicher Größe, die eine anuläre Formation annehmen. Es existieren verschiedene Subtypen, die sich überwiegend an den Akren und Extremitäten manifestieren. In den vergangenen Jahren wurde mehrfach eine Assoziation zwischen GA und dem Auftreten maligner kutaner Lymphome im Sinne einer fakultativen Paraneoplasie beschrieben. Assoziationen mit einem Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen und Dyslipidämien wurden schon länger beobachtet, konnten jedoch bisher nicht sicher statistisch nachgewiesen werden.

Bei der NL handelt es sich um eine seltene, gynäkotrope Hauterkrankung unbekannter Ursache. Charakteristisch sind die großflächigen, teils ulzerierten, schmerzhaften Plaques an der unteren Extremität. Eine Assoziation zum Diabetes mellitus liegt bei 65% der Patienten vor. Die OFG tritt an der Mundschleimhaut oral und maxillofazial auf und hat mehrere lokale als auch systemische Ursachen.

**Ziel:** Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die beschriebenen Assoziationen zu prüfen sowie einen Überblick über die aktuell verfügbare Literatur der granulomatösen Hauterkrankungen zu schaffen.

**Methoden:** Es handelt sich um eine retrospektive Erhebung und Auswertung epidemiologischer Daten von 159 Patienten der Universitätshautklinik, bei denen von 2006 bis 2017 eine granulomatöse Hauterkrankung histologisch gesichert wurde. Die klinischen Daten wurden anhand der digitalen Patientenakte erhoben und durch Telefoninterviews ergänzt. Anschließend erfolgte die Ermittlung der Signifikanzen mit Hilfe einer Kontrollgruppe von Melanompatienten.

**Ergebnisse:** Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle drei Krankheitsentitäten signifikant mit Diabetes mellitus assoziiert sind (GA p-Wert=0,012, OFG p-Wert=0,008, NL p-Wert=0). Hervorzuheben ist auch, dass Patienten mit GA noch signifikant häufiger an hämatologischen Erkrankungen leiden (p-Wert=0,017). Ebenfalls statistisch signifikant war der Zusammenhang zwischen NL und dem Body-Mass-Index (p-Wert=0,012). Patienten mit NL haben häufiger Untergewicht als Patienten der

Kontrollgruppe, wohingegen Patienten der Kontrollgruppe signifikant häufiger präadipös sind als die Patienten mit NL.

**Diskussion:** Es werden charakterisierende Merkmale und klinisch-pathologische „Warnsignale“ diskutiert und definiert, die den Verdacht auf ein assoziiertes Malignom leiten sollen. Es wird empfohlen, bei ungewöhnlichen klinischen Konstellationen (z.B. Verteilungsmuster, subjektiven Beschwerden, Alter bei Erstmanifestation, fehlendem Ansprechen auf die konventionelle Therapie) ein zugrundeliegendes kutanes und/oder extrakutanes Lymphom auszuschließen, insbesondere bei Abwesenheit von anderen bekannten klinischen Auslösern des GA wie etwa Insektenstiche, Traumata oder Varizella-Zoster-Infektionen u.a.

Trotz umfangreicher Literaturrecherche und Untersuchung der bekannten Fälle von GA und malignen Lymphomen, lässt sich heute nicht abschließend feststellen, ob das GA paraneoplastisch bei Lymphomen vorkommt oder ob es sich um eine Koexistenz handelt. Jedoch können im Einzelfall o.g. Faktoren ein Lymphomscreening rechtfertigen.

Aufgrund der Assoziation mit Diabetes mellitus ist ein Stoffwechselscreening empfehlenswert.

**Limitationen:** Da es sich hierbei um eine retrospektive Arbeit handelt, muss man bei möglichen Schlussfolgerungen Limitationen der Studie bedenken. Man bezieht sich dabei auf Erinnerungen und alte Akten der Patienten, welche fehlerbehaftet sein können. Nennenswert ist hierbei auch die Erinnerungsverzerrung (Recall Bias), die bei der Befragung der Patienten eine wichtige Rolle spielt, weil ursächliche Ereignisse vergessen oder nicht erinnert werden.

## 1.2 Summary

**Intro:** The focus of the present thesis is the group of granulomatous skin diseases, which includes granuloma annulare (GA), necrobiosis lipoidica (NL) and orofacial granulomatosis (OFG). The GA is a rare skin disease. It becomes noticeable due to the chronic itching and the skin-colored to erythematous plaques and papules of different sizes, which assume an annular formation. There are several subtypes which are mainly manifested on the acnes and extremities. In recent years an association between granuloma annulare and cutaneous lymphoma is being discussed. It is also believed, but not yet statistically proven, that the granulomatous disease is accompanied by diabetes, dyslipidemia and/or thyroid diseases. The NL is a rare, gynecotropic skin disease of unknown cause. The large, partly ulcerated, painful plaques on the lower extremity are characteristic. An association with diabetes mellitus is present in 65% of the patients. The OFG occurs on the oral mucosa and has several local as well as systemic causes.

**Methods:** This is a retrospective survey and evaluation of epidemiological data of patients at the Department of Dermatology, where a granulomatous skin disease was histologically confirmed from 2006 to 2017. The clinical data were collected from the digital patient record and supplemented by telephone interviews. Subsequently, the significance was determined with the aid of a control group of patients with melanoma.

**Aim:** The aim of the present study is an examination of the described associations as well as an overview of the currently available literature on granulomatous skin diseases.

**Results:** In summary, all three disease entities are associated with diabetes mellitus (p-value <0.05). It should also be emphasized that patients with GA more frequently suffer from hematological diseases (p-value = 0.017). The correlation between NL and the body mass index was also statistically significant (p-value = 0.012). NL patients are more likely to be underweight than patients in the control group, whereas patients in the control group are significantly more pre-obese than patients with NL.

**Discussion:** There are characterizing features and clinical pathological warning signs discussed which should lead to the suspicion of an associated malignant lymphoma. It is recommended to rule out a malignant lymphoma in unusual clinical constellations (for example the distribution pattern, subjective complaints, age at first manifestation, lack of response to conventional therapy), especially in the absence of other known clinical causes of granuloma annulare such as insect bites, trauma and varicella zoster infections just to name a few.

To put all in a nutshell, there is no evidence, despite extensive literature research and investigation of the known cases of granuloma annulare and malignant lymphomas, whether the granuloma annulare is paraneoplastic or whether they are coexistent.

However, in individual cases the factors mentioned above justify a lymphoma screening.

Because of the association with diabetes mellitus a metabolic screening is recommended.

**Limitations:** This is a retrospective study, thus one has to consider the limitations of the study when drawing conclusions. One refers to memories and old files of the patients, which can be faulty. Noteworthy here is also the recall bias, which plays an important role in the survey of patients, because causal events are forgotten or not remembered.

## 2 Einleitung und Fragestellung

### 2.1 Granuloma anulare

Im Jahre 1902 wurde der Begriff „Granuloma anulare“ vom englischen Dermatologen Henry Radcliffe Crocker geprägt (1). Der Begriff setzt sich aus charakteristischen feingeweblichen Befunden und dem typischen klinischen anulären Bild zusammen.

Es handelt sich dabei um eine nicht infektiöse granulomatöse Dermatose mit verschiedenen klinischen Erscheinungsbildern und Subtypen ohne epidermale Veränderungen (2).

#### 2.1.1 Inzidenz

Das GA ist eine seltene Erkrankung. Genaue Zahlen über die Inzidenz sind nicht bekannt, jedoch leiden 0,1-0,5% aller neuen Patienten beim Dermatologen an der Erkrankung (3, 31). Es handelt sich um ein gynäkotropes Krankheitsbild, welches in allen Altersklassen auftreten kann (4).

#### 2.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des Granuloma anulare ist unklar. Es existieren einzelne Fallberichte über das familiäre Auftreten bei Geschwistern, Verwandten 1.Grades und sogar Zwillingen. In der Mehrzahl der Fälle ist keine Vererbung sichtbar (5, 31). Eine saisonale Häufung im Frühjahr und Herbst wurde beschrieben (6). Die wahrscheinliche Pathophysiologie ist ein Stimulus, der die Freisetzung von Lymphokinen durch zuvor aktivierte Lymphozyten auslöst. Diese Lymphokine stimulieren die Synthese und Aktivität der Kollagenase und erzeugen eine Entzündungsreaktion, die die Bildung von Granulomen moduliert (7).

### 2.1.3 Klinik

Das GA ist durch das Auftreten von hautfarbenen bis erythematösen Papeln oder Noduli charakterisiert, die klassischerweise eine anuläre Konfiguration aufweisen (8). Das klinische Erscheinungsbild ist auf die zentrale Involution zurückzuführen. Im Allgemeinen werden keine subjektiven Beschwerden berichtet. Nur selten klagen die Patienten über Juckreiz oder Schmerzen. Die beschriebene Hautveränderung kann generell an jeder Körperpartie auftreten, selten im Gesicht und am häufigsten an den Händen und Füßen (4).



**Abbildung 1: GA am Rumpf (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS)**

### 2.1.4 Subtypen

Man unterscheidet folgende klinische Formen des GA:

lokalisiert	disseminiert	subkutan	perforierend
<ul style="list-style-type: none"> <li>•häufigster Subtyp</li> <li>•Extremitäten, Glutäen, selten Gesicht</li> <li>•Spontanremission in 50%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•&gt;10 Läsionen</li> <li>•Extremitäten, Glutäen, selten Gesicht, Körperstamm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Extremitäten, Kopf, gluteal</li> <li>•eher Kleinkindalter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Arme, Hüften, Stamm, Extremitäten</li> <li>•Juckreiz und Schmerzen in jeweils 25%</li> </ul>

**Abbildung 2: Subtypen des GA (9)**

Mit 75% aller Fälle ist das **lokalisierte GA** der häufigste Subtyp (9). Die Läsionen treten bevorzugt an der Dorsalseite der Hände und Füße auf und können vereinzelt vorkommen oder miteinander konfluieren. Die Primäreffloreszenz erreicht dabei meist eine Größe zwischen 0,5 und 5 Zentimetern im Durchmesser. Eine vollständige Rückbildung innerhalb von zwei Jahren ist sehr wahrscheinlich (10).



**Abbildung 3: Lokalisiertes GA an der Hand (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS)**

Das **GA disseminatum** ist durch mehr als zehn auftretende Einzeleffloreszenzen definiert und kommt häufig am Körperstamm, am Nacken und an den Extremitäten vor. Die generalisierte Form weist eine biphasische Altersverteilung mit zwei Altersgipfeln auf: Kinder unter 10 Jahren und deutlich häufiger Erwachsene über 40 Jahren. Die Läsionen sind meist asymptomatisch. Im Gegensatz zu der lokalisierten Form kann diese Form drei bis vier Jahre, aber auch über einen noch längeren Zeitraum bis zu zehn Jahren persistieren (8, 11).



**Abbildung 4: Disseminiertes GA am Rumpf (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS)**

Im Kindesalter tritt am häufigsten das **subcutane GA** auf. Die Läsionen sind asymptomatisch, schnell wachsend und befinden sich überwiegend an den Händen, an der Kopfhaut, am Gesäß, prätibial oder periorbital. Die in der Subcutis gelegenen Knoten können von alleine abheilen. In der Studie von  *Davids et al.* konnte bei den Kindern keine Entwicklung von systemischen Erkrankungen und Bindegewebsstörungen beobachtet werden (12).

Eine weitere Variante, das **GA perforans**, tritt selten auf und wird durch das Auftreten an Armen und Beinen und durch die gelegentliche Entleerung einer weißlichen Masse

(„Perforation“) charakterisiert. 25% der Betroffenen klagen über Pruritus, weitere 25% der Patienten beschwerten sich über Schmerzen, v.a. bei Läsionen an den Händen (13). Nicht selten kommt es zur Ausbildung atropher hypo- und hyperpigmentierter Narben.

### **2.1.5 Diagnosestellung und Differentialdiagnosen**

Die Diagnosestellung gelingt häufig durch Anamnese und das typische klinische Bild. Betrachtet man Abbildung 5, kommen differentialdiagnostisch unter anderem andere Erkrankungen mit anulärem klinischen Bild in Betracht, die jedoch abgrenzbar durch eine epidermale Beteiligung (=Schuppung) sind. Als Beispiele sind hier die Tinea corporis, die Pityriasis rosea, das nummuläres Ekzem, die Psoriasis und das Erythema anulare centrifugum zu nennen.

Weitere differentialdiagnostische Überlegungen sind der subakut kutane Lupus erythematoses, eine anuläre Urtikaria beziehungsweise Urtikariavaskulitis, eine circinäre Sarkoidose oder Pseudolymphome wie Erythema migrans arciforme et palpabile. Auch maligne kutane lymphoproliferative Erkrankungen müssen klinisch und v.a. histologisch von einem GA abgegrenzt werden.

Die Diagnosestellung des GA erfordert selten eine Biopsie der Haut, kann bei der Sicherung der Diagnose eines subkutanen GA jedoch sehr hilfreich sein, und sollte zwingend zur differentialdiagnostischen Abgrenzung o.g. Differentialdiagnosen durchgeführt werden (4).



**Abbildung 5: GA am Rumpf (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS)**

### **2.1.6 Histologie**

Beim GA läuft, ähnlich wie bei der Necrobiosis lipoidica, eine granulomatöse Entzündungsreaktion mit Abbau- und Regenerationsvorgängen im Kollagenbindegewebe ab. Histologisch zeigen sich nekrobiotische Bindegewebsdegenerationen mit palisadenförmig angeordneten Histiozyten, Kollagendegeneration mit scholliger Segregation, Muzineinlagerung sowie lymphohistiozytäre Infiltrate. Die Epidermis ist unauffällig (11, 14-16).

### **2.1.7 Assoziationen**

Assoziationen mit einem Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen und einer Dyslipidämie wurden schon länger vermutet, konnten jedoch bisher nicht sicher statistisch nachgewiesen werden. Assoziationen mit malignen Neoplasien wurden ebenso postuliert. Bei diesen handelte es sich meist um maligne Lymphome. Die Hautveränderungen wurden weiterhin nach Verletzungen wie Insektenstichen oder

nach BCG-Impfung, nach Medikamenteneinnahme, nach vermehrter Sonnenstrahlung oder nach Phototherapie (PUVA) beobachtet. Das GA ist auch begleitend oder nach viralen Infektionen (EBV Infektion, HIV Infektion, Hepatitis B und C, Herpes Zoster) aufgetreten (15, 17-26).

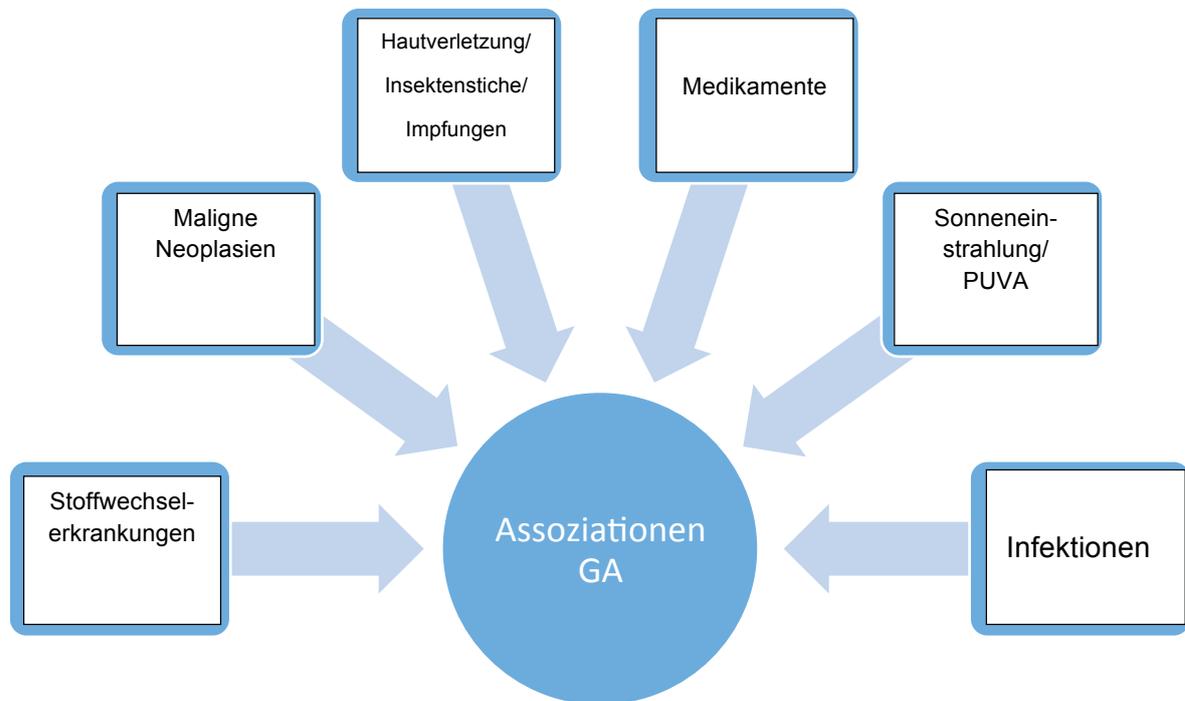


Abbildung 6: Assoziationen des GA (16, 18-27)

### 2.1.8 Therapie

Vor Therapiebeginn sollte Patienten die hohe Spontanheilungsrate und die generelle Harmlosigkeit der Erkrankung deutlich gemacht werden. Eine Wait-and-see-Strategie ist oft gerechtfertigt.

Die Lokalthherapie der Wahl ist die topische Anwendung von Glukokortikoiden, die auch in okklusiven Folienverbänden angewendet wird (27). Auch die intraläsionale Injektion von Triamcinolonacetonid-Kristallsuspension führte in einer Studie von *Sparrow et al.* zu einer Abheilung der Hauterkrankung (28). Über die Wirksamkeit von Tacrolimus und Pimecrolimus wurde berichtet (29, 30).

Eine systemische Therapie ist am ehesten beim disseminierten GA notwendig. In erster Linie kommt die Verordnung von oralen Glukokortikoiden, Hydroxychloroquin, Dapson oder Fumarsäureester infrage (31, 32). In wenigen Fällen wurde zur Behandlung des GA Adalimumab als Vertreter der TNF- $\alpha$ -Inhibitoren verwendet. Bei den o.g. systemischen Therapieoptionen handelt es sich um Off-Label-Therapien (33, 34).

Therapiebedarf besteht unabhängig von Harmlosigkeit und hoher Selbstheilungsrate. Das GA kann zu einer starken kosmetischen Beeinträchtigung führen, sodass seitens der Patienten ein hoher subjektiver Therapiewunsch besteht.

## **2.2 Necrobiosis lipoidica**

Die Erkrankung wurde erstmals im Jahre 1929 von Oppenheim wie folgt benannt: Dermatitis atrophicans lipoides (35). Wie auch beim GA handelt es sich hierbei um eine seltene nicht infektiöse granulomatöse Hauterkrankung bisher unklarer Genese (36). Oft wird beschrieben, dass überwiegend Frauen von der NL betroffen sind (37).

### **2.2.1 Inzidenz**

Die Inzidenz von NL bei Patienten mit Diabetes mellitus beträgt 0,3%-1,2%. Dabei tritt sie in 14% vor dem Diabetes, in 24% gleichzeitig mit dem Diabetes und in 62% erst nach der Diagnose eines Diabetes mellitus auf (38).

### **2.2.2 Ätiologie**

Die Ätiologie ist unklar. Ursachen, die beschrieben werden, sind unter anderem Immunglobulinablagerungen, Traumata, Mikroangiopathien und abnorme Kollagensynthesen (39).

### **2.2.3 Klinik**

In der Regel ist das klinische Erscheinungsbild charakteristisch, sodass kaum differentialdiagnostische Schwierigkeiten bestehen. Es finden sich ein oder mehrere disseminiert angeordnete oder miteinander konfluierende Herde von Münz- bis Handtellergröße, mit unregelmäßiger aber scharfer Begrenzung, die bei nicht selten aufgeworfenem, rötlichem Randwall deutlich unter dem normalen angrenzenden Hautniveau liegen. Sie sind plattenartig derb, zeigen eine weißlich-gelbe bis braun-gelbe Farbe und sind von Teleangiektasien durchzogen. Prädilektionsstellen sind die Streckseiten der unteren Extremität, ein- oder doppelseitig (36, 38, 40-44, Quelle 5: ("Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie", 1987) ) In etwa 30% der Fälle entstehen durch trophische Veränderungen Ulzerationen, die für die Patienten eine schwere Belastung darstellen (36).

Eine bleibende Atrophie ist bei einer Heilung zu erwarten. In der Epidermis sind die Anhangsgebilde dabei nicht mehr nachweisbar. Neben dieser typischen Ausprägung gibt es selten auch eine extracutane Manifestation, die dann überwiegend den Rumpf, die behaarte Kopfhaut, die Hände und die Oberarme betrifft (44).



**Abbildung 7: NL am Unterschenkel (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS)**



**Abbildung 8: NL am Unterschenkel (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS)**

#### **2.2.4 Diagnose und Differentialdiagnosen**

Aufgrund der Klinik und des Manifestationsortes kann es schwer sein die NL vom GA, vom Erythema nodosum, von der Sarkoidose und von dem nekrobiotischen Xanthogranulom zu unterscheiden. Hierbei empfiehlt sich eine stanzbiptische Sicherung der Diagnose (45).

#### **2.2.5 Histologie**

Histologisch ist die NL durch eine Kollagendestruktion, durch palisadenartige Granulombildung und einer Endothelschwellung charakterisiert (36).

### 2.2.6 Assoziationen

Eine Assoziation zu zahlreichen Kofaktoren und Komorbiditäten wird beschrieben, allen voran zum Diabetes mellitus. Die Prävalenz eines Diabetes mellitus bei der Diagnose einer NL beträgt zwischen 30 und 60%. Andere Komorbiditäten sind: arterielle Hypertonie, Fettleibigkeit, chronische Herzinsuffizienz, Dyslipidämien, Schilddrüsenerkrankungen und entzündliche Erkrankungen wie zum Beispiel Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, rheumatoide Arthritis oder Sarkoidose. Ebenfalls wurden venöse Erkrankungen an beschriebenen Prädilektionsstellen beobachtet (37, 38).

Außerdem wurden neben den Stoffwechselstörungen und entzündlichen Erkrankungen auch maligne Entartungen in Fällen von Plattenepithelkarzinomen beschrieben, die nach 6-40 Jahren auftreten können (41).

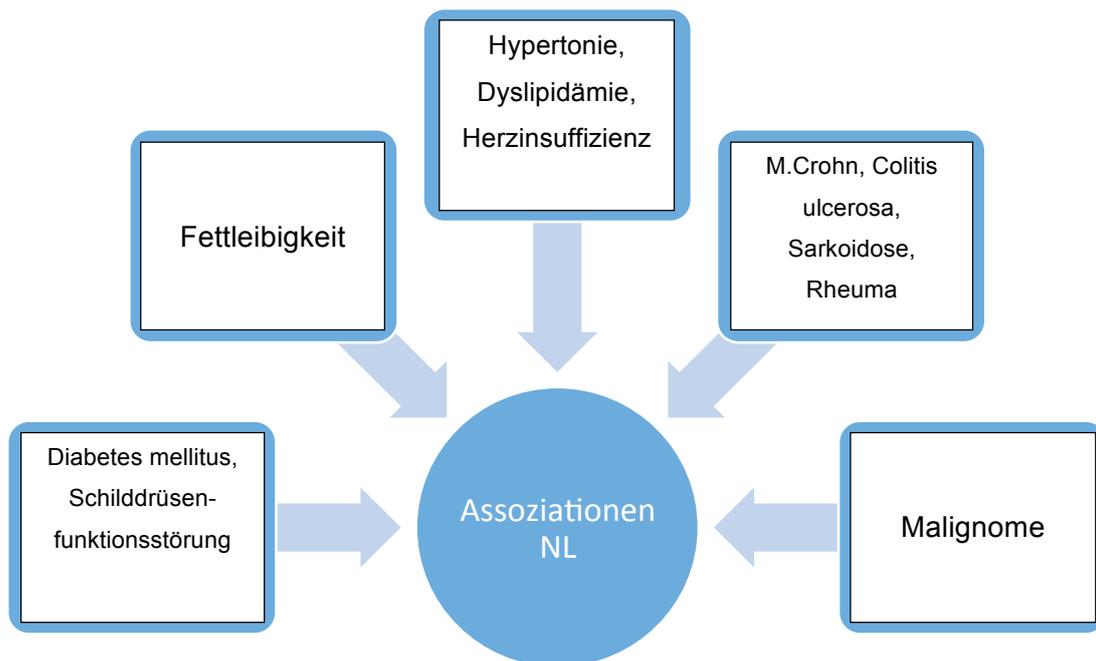


Abbildung 9: Assoziationen der NL (37,38,41)

### 2.2.7 Therapie

Die Patienten sollten angewiesen werden, potenziell traumatisierende Situationen wie Kontaktsportarten zu vermeiden. Zum Schutz können Socken bis zum Knie oder Schaumstoffpolster hilfreich sein (46). Es gibt keine sicher wirksame medikamentöse Option und weder deutsche noch europäische Leitlinien zur Behandlung dieser Erkrankung (36).

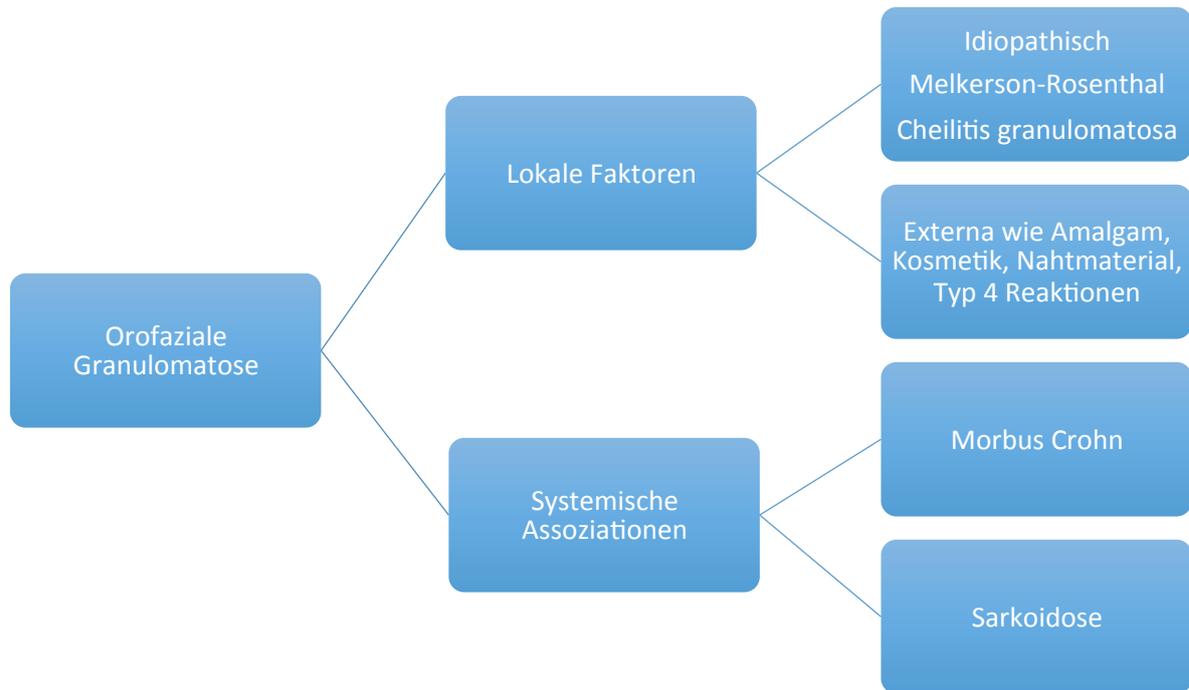
*Peckruhn et al.* fassten in einer Studie, welche die Jahre 2000-2016 umfasst, Therapiemöglichkeiten für die NL zusammen. Die meisten Daten lagen zur PUVA, photodynamischen Therapie und zur systemischen Therapie mit Fumarsäureestern vor. Sie dokumentierten, dass bei ansteigender Patientenzahl, die Zahl der eingetretenen Verbesserungen durch die Medikation abnahm. So lässt sich derzeit auch keine Empfehlung als Zweitlinientherapie bei Versagen der topischen und intraläsionalen Applikation von Glukokortikoiden aussprechen (36).

## 2.3 Orofaziale Granulomatose

Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung von Wiesenfeld *et al.* im Jahre 1985 (47). OFG ist ein nicht spezifischer Ausdruck, welcher eine Gruppe von immunologisch getriggerten, persistierenden oder rezidivierenden, inflammatorischen, nicht verkäsenden granulomatösen Entitäten umfasst, welche sich an der Mundschleimhaut oral und maxillofazial manifestieren.

### 2.3.1 Ätiologie

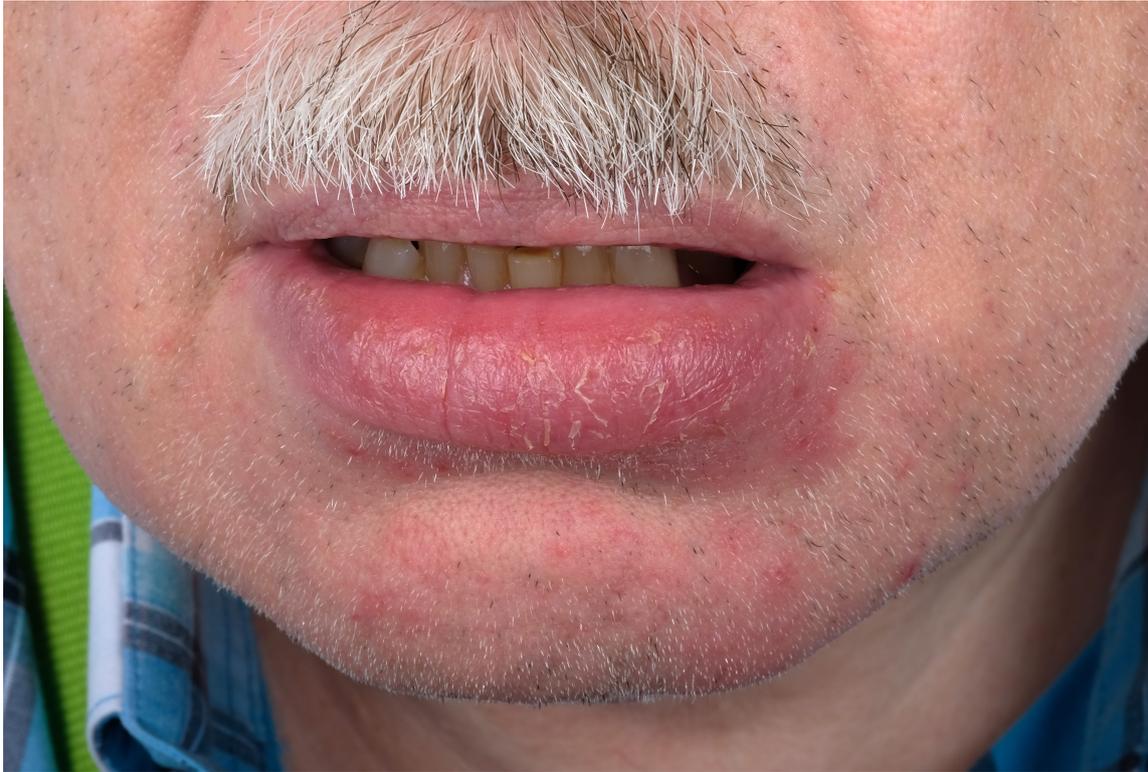
Die Ätiologie ist unklar. Verschiedene Theorien werden diskutiert, unter anderem das gleichzeitige Auftreten von mucosalen Granulomen mit Infektionen, hereditären Faktoren oder Allergien (48-53). In Abbildung 10 werden lokale und systemische Ursachen der nicht infektiösen OFG gegenübergestellt (54). Zu den primären Ursachen zählen Fremdkörper wie Amalgamfüllungen, kosmetische Produkte und Nahtmaterialien. Eine andere Ursache kann die Hypersensitivitätsreaktion Typ IV sein, die bei bestimmten Nahrungsmitteln oder Nahrungszusätzen auftritt. In Einzelfällen wird das Krankheitsbild als idiopathische OFG zusammenfasst wird. Dazu gehören das Melkersson-Rosenthal-Syndrom und die Cheilitis granulomatosa (55, 56). Zu den systemischen Ursachen gehören die chronisch-entzündlichen Krankheiten Morbus Crohn und die Sarkoidose (57). Es wurde beschrieben, dass die OFG mit lokalisierter Inflammation der Lippen, der Morbus Crohn und das Melkersson-Rosenthal-Syndrom dem gleichen Krankheitsspektrum zuzuordnen sind (58-60).



**Abbildung 10: Darstellung der Ursachen der OFG (54)**

### 2.3.2 Klinik

Die Klinik ist sehr variabel und kann das gesamte Gewebe im Gesicht befallen. Bei über 90% der Patienten sind die Lippen betroffen. Charakteristisch ist eine schmerzlose Schwellung, die symmetrisch oder asymmetrisch vorkommt und die eine Lippe oder beide Lippen betreffen kann. Verschiedene Ausprägungen, unter anderem auch Zahnfleischschwellungen oder Ulzerationen, können sich zeigen (58, 61). Das Melkersson-Rosenthal-Syndrom wurde erstmals 1928 beschrieben und umfasst eine klassische Symptomkonstellation bestehend aus Lippenschwellung, rezidivierenden Facialisparesen und einer Lingua plicata (62). Die Cheilitis granulomatosa ist gekennzeichnet durch eine Schwellung, die auf die Lippen beschränkt ist (63). Deshalb wird die Cheilitis manchmal als monosymptomatische Form des Melkersson-Rosenthal-Syndroms angesehen (64).



**Abbildung 11: Orofaziale Granulomatose an der Unterlippe (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS)**



**Abbildung 12: Orofaziale Granulomatose an der Unterlippe und am Zahnfleisch (Abbildung aus der klinischen Befunddatenbank der Hautklinik des UKS)**

---

## 2.4 Ziel der Studie und Fragestellung

Ziel der geplanten retrospektiven Studie ist die Beschreibung des Patientenkollektivs der Hautklinik der Universität des Saarlandes in Homburg mit der Diagnose einer granulomatösen Hauterkrankung hinsichtlich epidemiologischer Daten und Prüfung etwaiger Komorbiditäten. Durch Betrachtung der Zeitspanne von 11 Jahren, soll geprüft werden, ob die Diagnostik und eventuell die Therapie bei der histologischen Diagnose „Granuloma anulare“, „Necrobiosis lipoidica“ oder „Orofaziale Granulomatose“ in Zukunft verschärft werden sollten. Der Zusammenhang der Dermatosen mit Stoffwechselerkrankungen und malignen Neoplasien ist von Interesse, mit der Frage, ob beim Auftreten dieser Dermatosen ein Stoffwechsel- und/oder ein Tumorscreening erforderlich werden sollte. Außerdem wurde untersucht, ob durch das Vorliegen von bestimmten klinischen Parametern ein Rückschluss auf die Ätiologie der granulomatösen Erkrankungen möglich ist. Angelehnt an das „Lehrbuchwissen“, zielt die Studie ebenfalls auf die Assoziationen zu Lebensgewohnheiten ab und analysiert, ob eine Korrelation zwischen dem BMI und den o.g. Krankheitsentitäten besteht.

Nachstehende Fragestellungen sollen in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des Universitätsklinikums des Saarlandes diskutiert und beantwortet werden:

- (1) *Ist ein bestimmtes Geschlecht öfter von granulomatösen Erkrankungen betroffen und gibt es einen entsprechenden Altersgipfel?*
- (2) *Gibt es eine Körperregion oder eine Körperhälfte, die öfter von den Erkrankungen betroffen ist?*
- (3) *Spielen Komorbiditäten und die Pharmakotherapie für die Ätiologie und den Verlauf der Erkrankung eine Rolle?*
- (4) *Treten die Krankheiten der Gruppe der granulomatösen Dermatosen gehäuft bei Diabetikern auf?*
- (5) *Besteht tatsächlich ein Zusammenhang zwischen den Krankheitsentitäten und einem zu hohen Body-Mass-Index?*
- (6) *Korreliert das Auftreten von granulomatösen Erkrankungen mit hämatologischen Erkrankungen und malignen Neoplasien?*
- (7) *Ist ein Stoffwechsel- und/oder Tumorscreening gerechtfertigt?*

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Es handelt sich um eine retrospektive Datenerhebung. Das untersuchte Patientenkollektiv entstammt der Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Die Studie umfasst die Jahre vom Januar 2006 bis März 2017.

#### **3.1.1 Aufnahmekriterien**

Eine fachdermatologische Hautbiopsie mit anschließender dermatopathologischer Befundbeurteilung galt als Voraussetzung für den Einschluss der Patienten in diese Studie. Demnach selektierte man die Patienten nach dermatohistologischer Begutachtung und epikritischer Bewertung und somit der gestellten histologischen Diagnosen „Granuloma anulare“, „Necrobiosis lipoidica“ und „orofaziale Granulomatose“.

#### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden minderjährige Patienten, nicht geschäftsfähige Patienten, Patienten mit Demenz, ausländische Mitbürger, die der deutschen Sprache nicht oder nur teilweise mächtig sind/waren. Bei diesen o.g. Patientengruppen kann keine Vervollständigung der Daten durch ein evtl. notwendiges Telefoninterview gewährleistet werden.

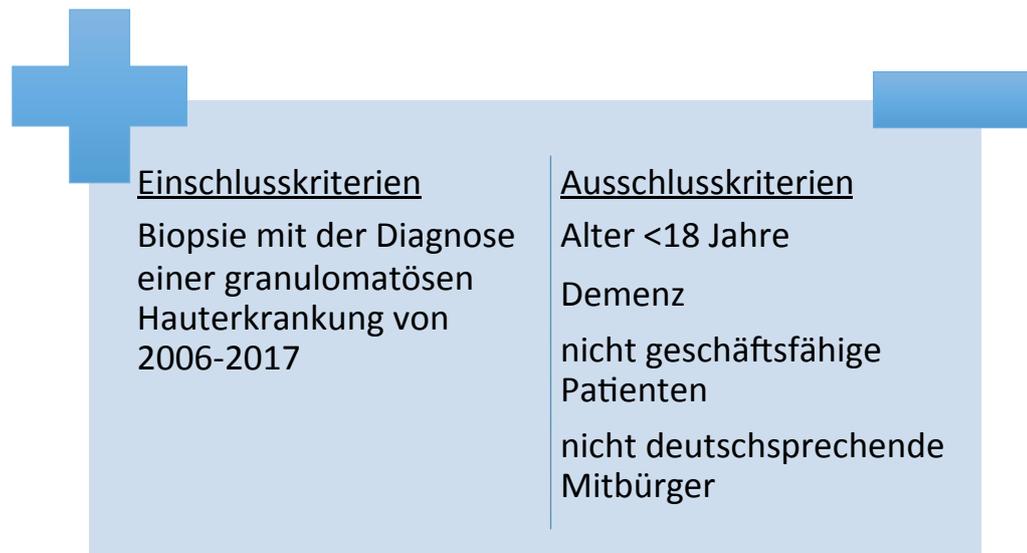


Abbildung 13: Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs

### 3.1.3 Datenerfassung

Mit Hilfe des Leistungserfassungs- und Dokumentationssystems SAP ließen sich die gespeicherten dermatopathologischen Befunde der gesamten Klinik für einen bestimmten Zeitraum filtern. Die entnommenen Daten wurden verschlüsselt und pseudo-anonymisiert. Der Pseudonymisierungsschlüssel wurde von der Projektleiterin verwaltet und war nur mir als betreuendem Doktoranden zugänglich. Nach Abschluss der Datenauswertung wurde der Pseudonymisierungsschlüssel gelöscht, sodass die Patienten nicht mehr identifiziert werden konnten. Um die fehlenden Informationen zu vervollständigen, kontaktierte ich die Hausärzte der Patienten mit einem aufgesetzten Fragebogen und bat darum, Arztbriefe, Vordiagnosen, Begleiterkrankungen, aktuelle und frühere Medikationen der Patienten per Fax zukommen zu lassen. Von mir durchgeführte Telefoninterviews komplettierten dann die Datenerhebung.

### 3.1.4 Ethikvotum

Nach Zustimmung des erfolgreich eingereichten Antrags durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Kenn-Nummer 14/19), wurde die Studie begonnen.

### 3.2 Kontrollgruppe

Durch die Einbindung einer Kontrollgruppe kann man überprüfen, ob die Daten unserer Arbeit nur als ein Zufallsergebnis der Allgemeinbevölkerung gelten oder ob diese spezifisch für die Gruppe der granulomatösen Erkrankungen sind. Ich entschied mich für eine dermatologische Krankheit mit hoher Inzidenz und gut zugänglichen und geführten Patientenakten: das maligne Melanom. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden nach Alter und Geschlecht gematcht ( $\pm 2$  Jahre). Die Kontrollgruppe bestand aus 129 Patienten. Für 30 Patienten aus dem Patientenkollektiv konnte keine geeignete Kontrollperson gefunden werden.

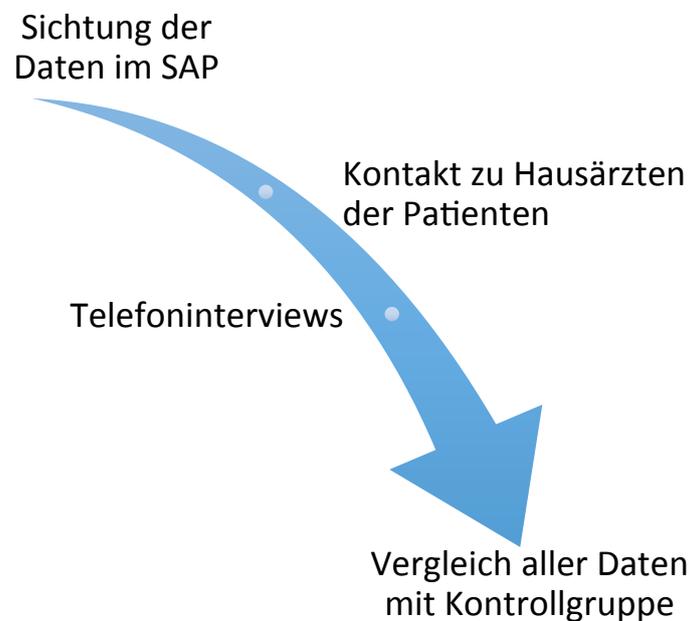


Abbildung 14: Darstellung der Datenermittlung

### 3.3 Datenerfassung & Auswertung

Alle so erfassten Daten wurden in eine Tabelle zusammengefügt. Die zuvor festgelegten klinischen Parameter wurden in folgender Reihenfolge beschrieben und kodiert:

- Geschlecht:

- Mann (Kodierungszahl 1)
- Frau (Kodierungszahl 2)

- Alter:

- < 10 (Kodierungszahl 1)
- 10-19 (Kodierungszahl 2)
- 20-29 (Kodierungszahl 3)
- 30-39 (Kodierungszahl 4)
- 40-49 (Kodierungszahl 5)
- 50-59 (Kodierungszahl 6)
- 60-69 (Kodierungszahl 7)
- 70-79 (Kodierungszahl 8)
- 80-89 (Kodierungszahl 9)
- 90-99 (Kodierungszahl 10)

- Diagnosen:

- Granuloma anulare (Kodierungszahl 1)
- Orofaziale Granulomatose (Kodierungszahl 2)
- Necrobiosis lipoidica (Kodierungszahl 3)

- Lokalisation der Biopsie:

- Kopf/Hals/Mund (Kodierungszahl 1)
- Obere Extremität (Kodierungszahl 2)
- Untere Extremität (Kodierungszahl 3)
- Hand (Kodierungszahl 4)
- Fuß (Kodierungszahl 5)
- Körperstamm/Schultern (Kodierungszahl 6)

- Lokalisiert/Generalisiert

- Generalisiert (Kodierungszahl 1)
- Lokalisiert (Kodierungszahl 2)

---

- Lateralität der Biopsie:

- Rechts (Kodierungszahl 1)
- Links (Kodierungszahl 2)
- beidseitig (Kodierungszahl 3)

- Allergien:

- keine bekannt (Kodierungszahl 1)
- Medikamente (Kodierungszahl 2)
- Lebensmittel (Kodierungszahl 3)
- Tiere (Kodierungszahl 4)
- Gräser/Blüten (Kodierungszahl 5)
- Sonstige (Kodierungszahl 6)

Folgende Medikamentengruppen wurden ausgearbeitet: Antidiabetika, Antikoagulanzen, Antihypertensiva, Antidepressiva, Lipidsenker, Schilddrüsen-Therapeutika, Thrombozytenaggregationshemmer, Orale Kontrazeptiva, Neuroleptika, Nahrungsergänzungsmittel, andere Medikamente.

- Für jedes Medikament gilt:

- Nein (Kodierungszahl 1)
- Ja (Kodierungszahl 2)

Bezüglich der Vorerkrankungen habe ich folgende Untergruppen gebildet: Kardiovaskuläre Erkrankungen, Muskuloskelettale Erkrankungen, Pulmologische Erkrankungen, Urologische Erkrankungen, Gynäkologische Erkrankungen, Zentralnervöse Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, andere Erkrankungen.

- Für jede Vorerkrankung gilt:

- Nein (Kodierungszahl 1)
- Ja (Kodierungszahl 2)

Bei den Operationen wurde nachfolgende Rubrizierung vorgenommen: Orthopädische Operationen, Gynäkologische Operationen, Urologische Operationen, Chirurgische

Operationen, Ophthalmologische Operationen, Dermatologische Operationen, sonstige Operationen.

- Für jede Voroperationen gilt:

- Nein (Kodierungszahl 1)
- Ja (Kodierungszahl 2)

- BMI:

- <18,5 (Kodierungszahl 1)
- 18,5 - < 25 (Kodierungszahl 2)
- 25-29,99 (Kodierungszahl 3)
- >30 (Kodierungszahl 4)

- Raucherstatus:

- Nichtraucher (Kodierungszahl 1)
- Raucher (Kodierungszahl 2)
- Ex-Raucher (Kodierungszahl 3)

- Diabetes:

- Nein (Kodierungszahl 1)
- Typ 1 (Kodierungszahl 2)
- Typ 2 (Kodierungszahl 3)
- latent (Kodierungszahl 4)

- Viruserkrankungen:

- Keine (Kodierungszahl 1)
- Hepatitis (Kodierungszahl 2)
- neurologische Viren (Kodierungszahl 3)
- HIV (Kodierungszahl 4)

- Impfstatus:

- nicht bekannt (Kodierungszahl 1)
- Hepatitis (Kodierungszahl 2)

- Onkologische Erkrankungen:

- Nein (Kodierungszahl 1)
- Ja (Kodierungszahl 2)

- Hämato-Onkologische Erkrankungen:

- Nein (Kodierungszahl 1)
- Ja (Kodierungszahl 2)

- Sternzeichen:

- Wassermann (Kodierungszahl 1)
- Fische (Kodierungszahl 2)
- Widder (Kodierungszahl 3)
- Stier (Kodierungszahl 4)
- Zwillinge (Kodierungszahl 5)
- Krebs (Kodierungszahl 6)
- Löwe (Kodierungszahl 7)
- Jungfrau (Kodierungszahl 8)
- Waage (Kodierungszahl 9)
- Skorpion (Kodierungszahl 10)
- Schütze (Kodierungszahl 11)
- Steinbock (Kodierungszahl 12)

### 3.4 Statistische Auswertung

Der Datensatz wurde mit Unterstützung des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik des Universitätsklinikums des Saarlandes analysiert und ausgewertet. Programme, die zur statistischen Auswertung verwendet wurden, sind SPSS® 25 und Excel® von Microsoft®. Hervorzuheben ist, dass die Auswertung der Ergebnisse anonymisiert durchgeführt wurde. Zur systematischen Beschreibung der Daten nutzte ich die deskriptive Statistik. Die zu analysierenden Merkmale sind überwiegend qualitative Merkmale wie zum Beispiel das Geschlecht oder hämatologische Malignome. Dabei werden entweder absolute Häufigkeiten, also eine Anzahl oder relative Häufigkeiten als Prozentwert in Bezug zur Gesamtanzahl angegeben. Zur graphischen Darstellung verwendete ich Balkendiagramme und Kreisdiagramme. Als quantitatives Merkmal ist das Alter anzusehen, welches sich durch die gewählte Kodierung nicht als ein solches Merkmal beschreiben lässt.

Ob eine Abhängigkeit zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe besteht, wurde durch Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von  $< 0,05$  angenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Diagnosen des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv umfasst drei Krankheitsbilder: Granuloma anulare, Necrobiosis lipoidica und Orofaziale Granulomatose. Diese sind folgendermaßen verteilt: die häufigste Erkrankung mit 138 Patienten (86,8%) ist das GA, gefolgt von den selteneren Krankheiten wie der NL mit 16 Patienten (10,1%) und der OFG mit fünf Patienten (3,1%). Die Verteilung wird in Abbildung 15 mit Hilfe eines Balkendiagramms graphisch dargestellt.

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Diagnose	Granuloma anulare	138	86,8%
	Orofaziale Granulomatose	5	3,1%
	Necrobiosis lipoidica	16	10,1%
	Gesamt	159	100,0%

**Tabelle 1: Diagnosen der Patientengruppe "granulomatöse Dermatosen"**

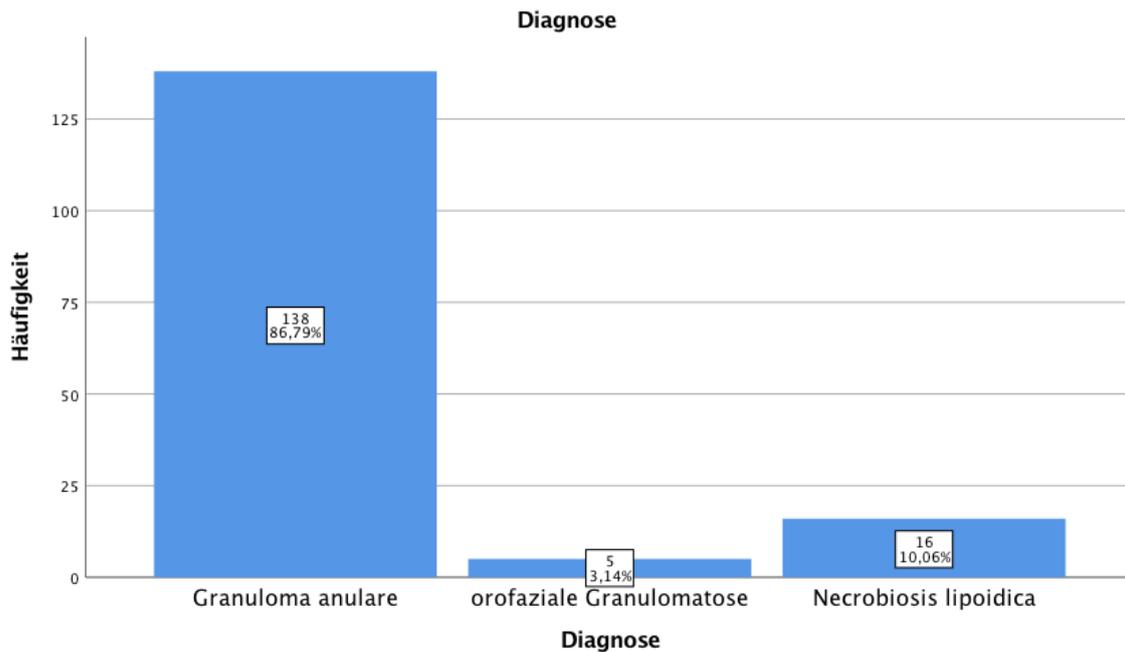


Abbildung 15: Balkendiagramm, Verteilung der Diagnosen

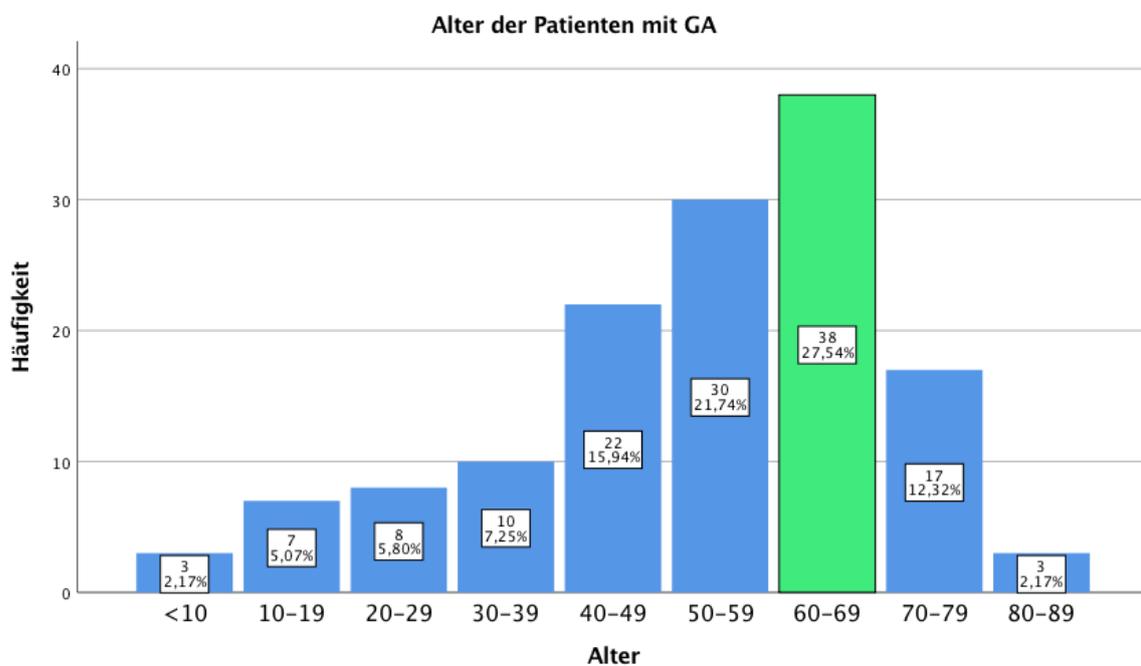
## 4.2 Demographische Daten der Patienten mit GA

### 4.2.1 Alter

Die Patienten wurden in neun Gruppen eingeteilt: < 10 Jahre, 10-19 Jahre, 20-29 Jahre, 30-39 Jahre, 40-49 Jahre, 50-59 Jahre, 60-69 Jahre, 70-79 Jahre und > 80 Jahre. Am häufigsten vertreten war die Gruppe der 60 bis 69-Jährigen mit 38 Patienten (27%). Die kleinsten Gruppen mit jeweils drei Patienten (2%) sind die Gruppen der unter 10 Jährigen und über 80 Jährigen. Dabei war der jüngste Patient ein Jahr alt und der älteste Patient 87 Jahre. Zu erkennen ist ein Peak in der Gruppe der 60-69-Jährigen. Das Durchschnittsalter kann aufgrund der gewählten Kodierung nicht angegeben werden. Abbildung 16 stellt die Altersverteilung in Gruppen im Balkendiagramm dar.

**Alter der Patienten mit GA**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	<10	3	2,2	2,2	2,2
	10-19	7	5,1	5,1	7,2
	20-29	8	5,8	5,8	13,0
	30-39	10	7,2	7,2	20,3
	40-49	22	15,9	15,9	36,2
	50-59	30	21,7	21,7	58,0
	60-69	38	27,5	27,5	85,5
	70-79	17	12,3	12,3	97,8
	80-89	3	2,2	2,2	100,0
	Gesamt	138	100,0	100,0	

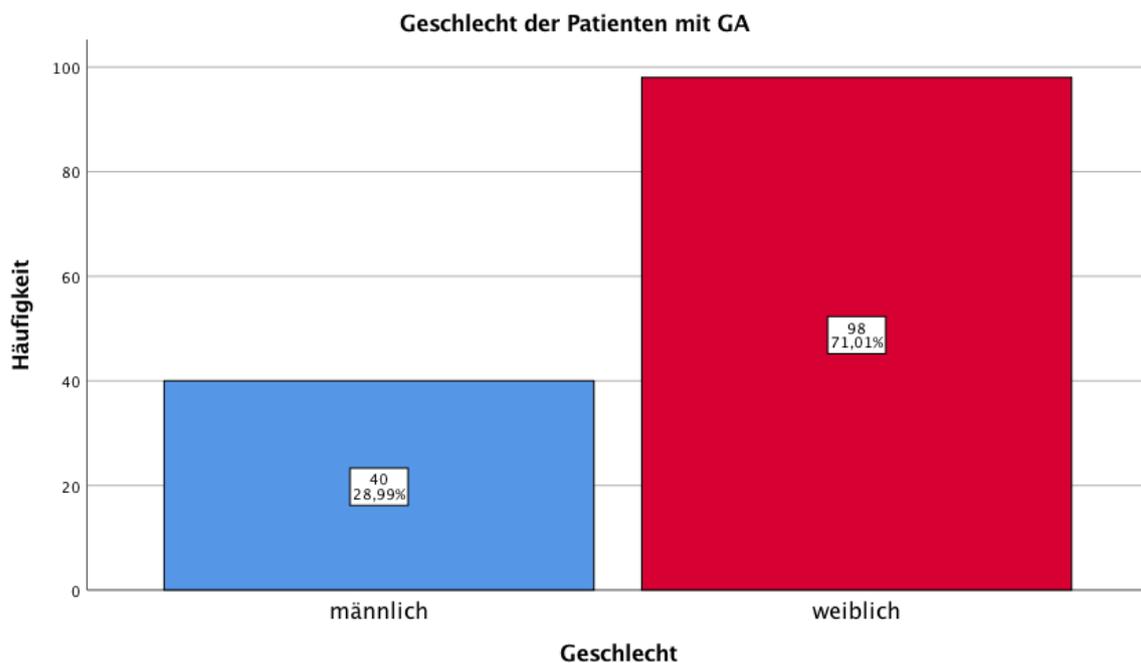
**Tabelle 2: Verteilung des Alters bei Patienten mit GA****Abbildung 16: Balkendiagramm, Verteilung des Alters der Patienten mit GA**

### 4.2.2 Geschlecht

40 Patienten sind männlich (28,9%) und 98 Patientinnen sind weiblich (71,1%). Dem Balkendiagramm in Abbildung 17 kann man die Geschlechterverteilung entnehmen.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	40	29,0	29,0	29,0
	weiblich	98	71,0	71,0	100,0
	Gesamt	138	100,0	100,0	

**Tabelle 3: Verteilung des Geschlechts bei Patienten mit GA**



**Abbildung 17: Balkendiagramm, Verteilung des Geschlechts bei Patienten mit GA**

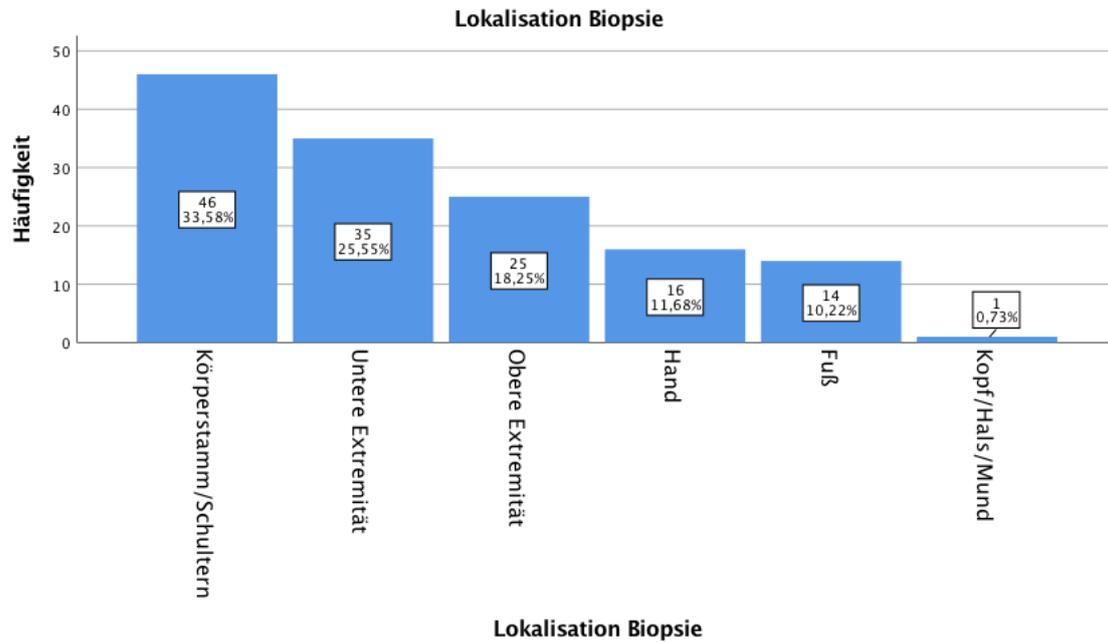
### 4.2.3 Lokalisation der Biopsie

Bei der Lokalisation der Biopsie handelt es sich um die Entnahmestelle des Hautgewebes. Dabei wurden die 138 Patienten in sechs Gruppen eingeteilt. Am häufigsten wurden Gewebeproben am Körperstamm und den Schultern entnommen (46 Patienten; 33,58%). Die zweithäufigste Entnahmestelle befand sich an den unteren Extremitäten (35 Patienten; 25,55%). 25 Patienten (18,25%) wurden an den oberen Extremitäten biopsiert. Ähnlich oft wurden Proben an der Hand (16 Patienten, 11,68%) und am Fuß (14 Patienten, 10,22%) entnommen. In Abbildung 18 kann man die Verteilung der Lokalisation anhand des Balkendiagramms ablesen.

**Lokalisation der Biopsie**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Körperstamm/Schultern	46	33,3	33,6	33,6
	Untere Ex	35	25,4	25,5	59,1
	Obere Ex	25	18,1	18,2	77,4
	Hand	16	11,6	11,7	89,1
	Fuß	14	10,1	10,2	99,3
	Kopf/Hals/Mund	1	,7	,7	100,0
	Gesamt	137	99,3	100,0	
Fehlend	System	1	,7		
Gesamt		138	100,0		

**Tabelle 4: Lokalisation der Biopsie bei Patienten mit GA**



**Abbildung 18: Balkendiagramm, Verteilung der Lokalisation der Biopsie bei Patienten mit GA**

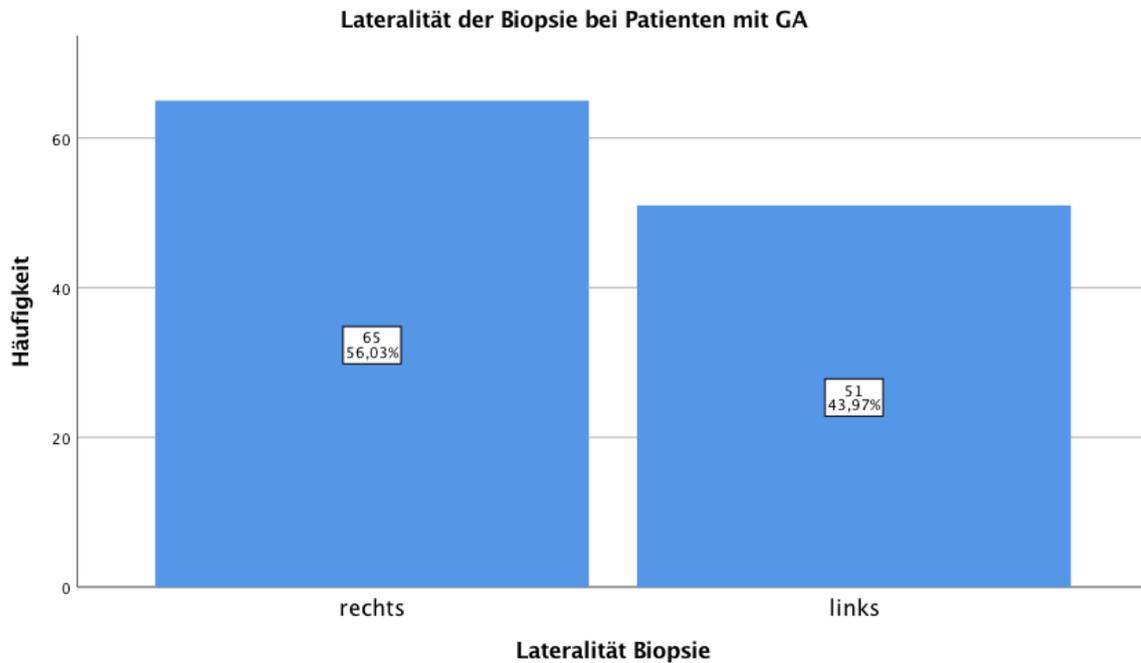
#### 4.2.4 Lateralität der Biopsie

In folgendem Abschnitt wird beschrieben, ob die Gewebeprobe bei den Patienten eher links oder rechts entnommen wurden. 65 Patienten (56,03%) wurden rechts und 51 Patienten (43,97%) linksseitig biopsiert. Bei 22 Patienten wurde die Lateralität der Biopsie nicht vermerkt und dokumentiert.

#### Lateralität der Biopsie bei Patienten mit GA

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	rechts	65	47,1	56,0	56,0
	links	51	37,0	44,0	100,0
	Gesamt	116	84,1	100,0	
Fehlend	System	22	15,9		
Gesamt		138	100,0		

**Tabelle 5: Lateralität der Biopsie bei Patienten mit GA**



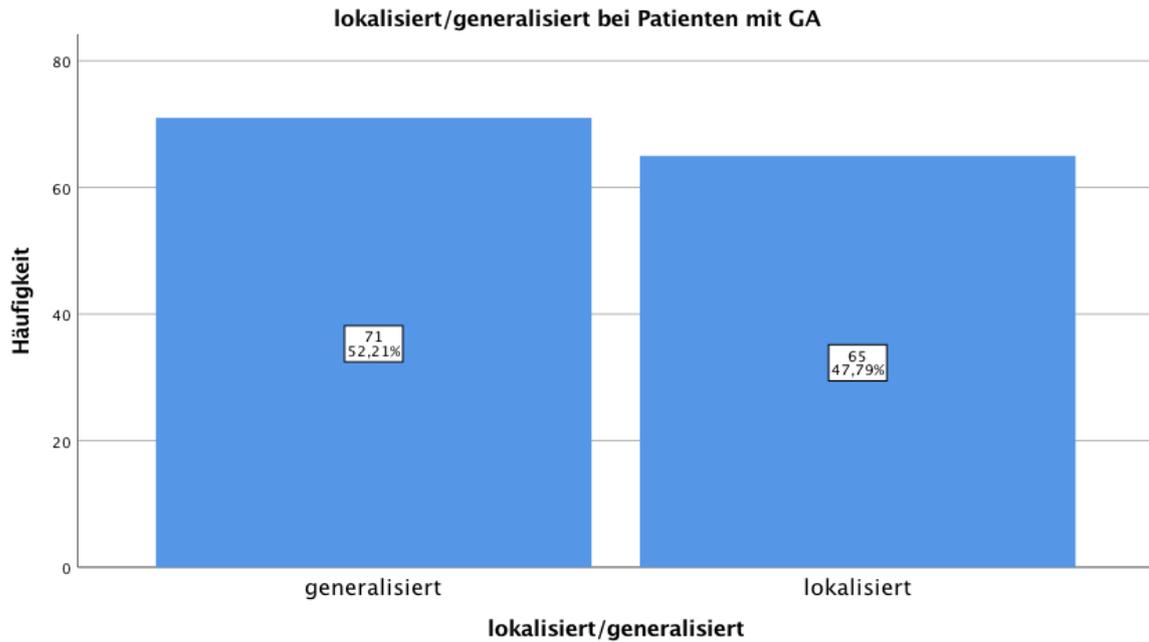
**Abbildung 19: Balkendiagramm, Lateralität der Biopsie bei Patienten mit GA**

#### 4.2.5 Lokalisierte oder generalisierte Ausprägung des GA

Bei 71 Patienten (52,21%) beobachtete ich eine generalisierte Ausprägung, bei einem kleineren Anteil von 65 Patienten (47,79%) eine lokalisierte Form. Das Balkendiagramm in Abbildung 20 zeigt diese Gegenüberstellung.

		lokalisiert vs. generalisiert			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	generalisiert	71	51,4	52,2	52,2
	lokalisiert	65	47,1	47,8	100,0
	Gesamt	136	98,6	100,0	
Fehlend	System	2	1,4		
Gesamt		138	100,0		

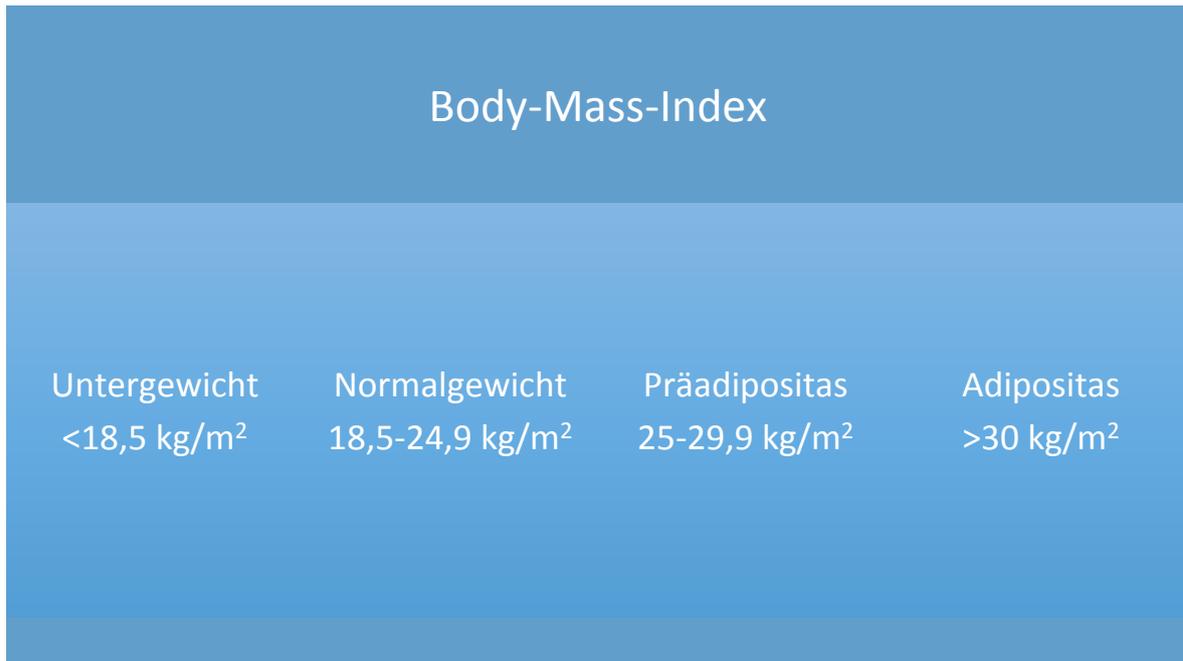
**Tabelle 6: lokalisierte vs. generalisierte Ausprägung bei Patienten mit GA**



**Abbildung 20: Balkendiagramm, generalisierte vs. lokalisierte Ausprägung bei Patienten mit GA**

#### 4.2.6 Body-Mass-Index bei Patienten mit GA

Um das Körpergewicht zu beurteilen, wurde auf einen internationalen Index zurückgegriffen, den Body-Mass-Index. Ich kategorisierte die zu untersuchenden Patienten und erhielt folgende vier Gruppen:

**Abbildung 21: BMI Untergruppen nach WHO**

Quelle 1: (www.euro.who.int, 2020)

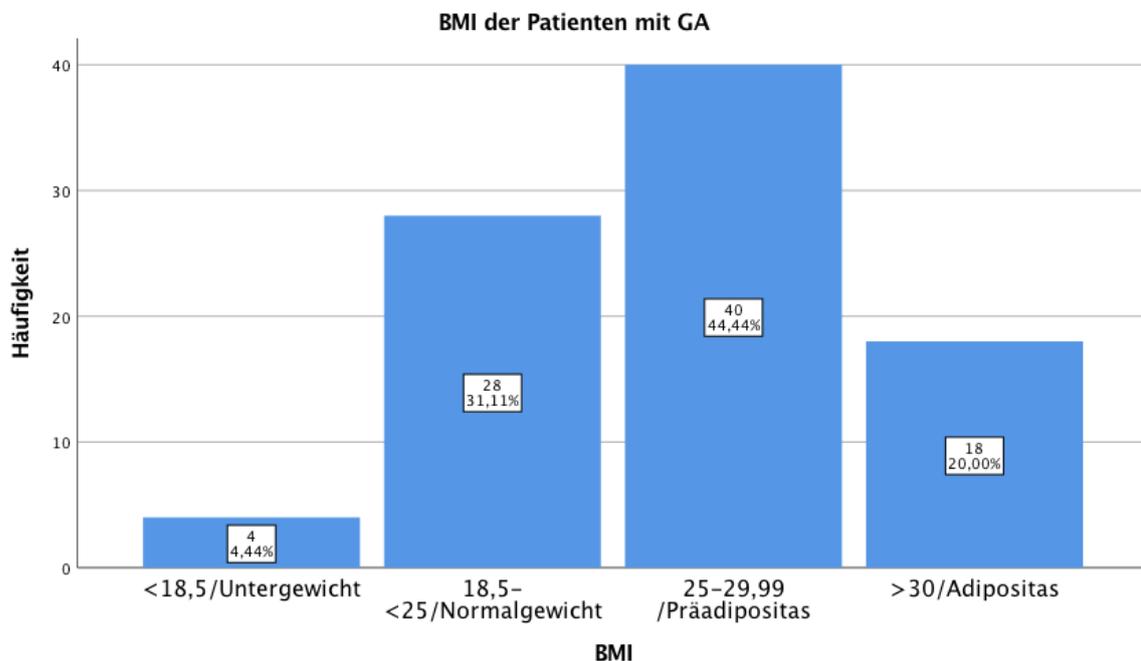
**BMI der Patienten mit GA**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	<18,5	4	2,9	4,4	4,4
	18,5-<25	28	20,3	31,1	35,6
	25-29,99	40	29,0	44,4	80,0
	>30	18	13,0	20,0	100,0
	Gesamt	90	65,2	100,0	
Fehlend	System	48	34,8		
Gesamt		138	100,0		

**Tabelle 7: Verteilung des BMI bei Patienten mit GA**

Die größte Gruppe stellt die Gruppe der Präadipositas mit 40 Patienten (44,44%) dar. Die Normalgewichtigen bilden die zweitgrößte Gruppe mit 28 Patienten (31,11%), gefolgt von den Übergewichtigen mit 18 Patienten (20%). Nur vier von 90 Patienten

(4,44%) sind untergewichtig und repräsentieren somit die kleinste Gruppe.



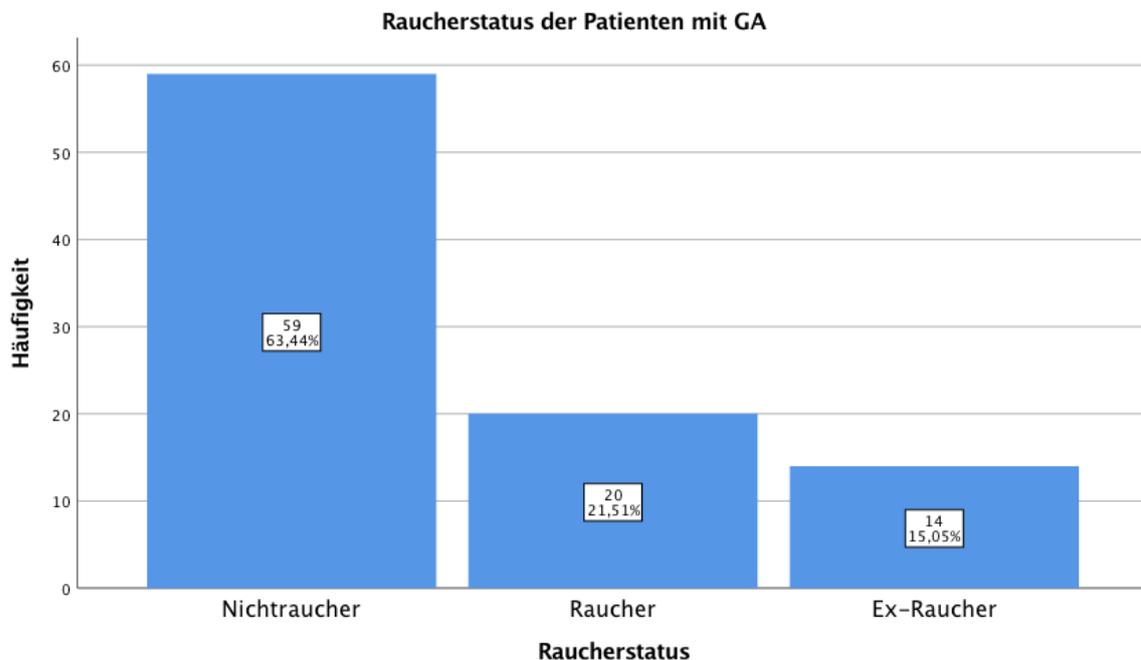
**Abbildung 22: Balkendiagramm, Verteilung des BMI bei Patienten mit GA**

#### 4.2.7 Nikotinkonsum

Wegen unzureichender Datenlage handelt es sich beim Nikotinkonsum, ebenso wie beim Körpergewicht, um eine andere Fallzahl als die des gesamten Patientenkollektivs. Um den klinischen Parameter des Nikotinkonsums zu untersuchen, wählte ich die Einteilung in Raucher, Nichtraucher und Ex-Raucher. Letztere sind die Patienten, die zuvor geraucht und es dann aufgegeben haben. In unserem Fall entspricht die Mehrheit der Gruppe der Nichtraucher mit 59 Patienten (63,44%). 20 Patienten (21,51%) rauchen aktuell und 14 Patienten (15,05%) haben früher geraucht. Im Balkendiagramm in Abbildung 23 und in der Tabelle 8 ist die Verteilung des Raucherstatus zu sehen.

**Verteilung des Nikotinkonsums**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nichtraucher	59	42,8	63,4	63,4
	Raucher	20	14,5	21,5	84,9
	Ex-Raucher	14	10,1	15,1	100,0
	Gesamt	93	67,4	100,0	
Fehlend	System	45	32,6		
Gesamt		138	100,0		

**Tabelle 8: Verteilung des Nikotinkonsums bei Patienten mit GA****Abbildung 23: Balkendiagramm, Verteilung des Nikotinkonsums bei Patienten mit GA**

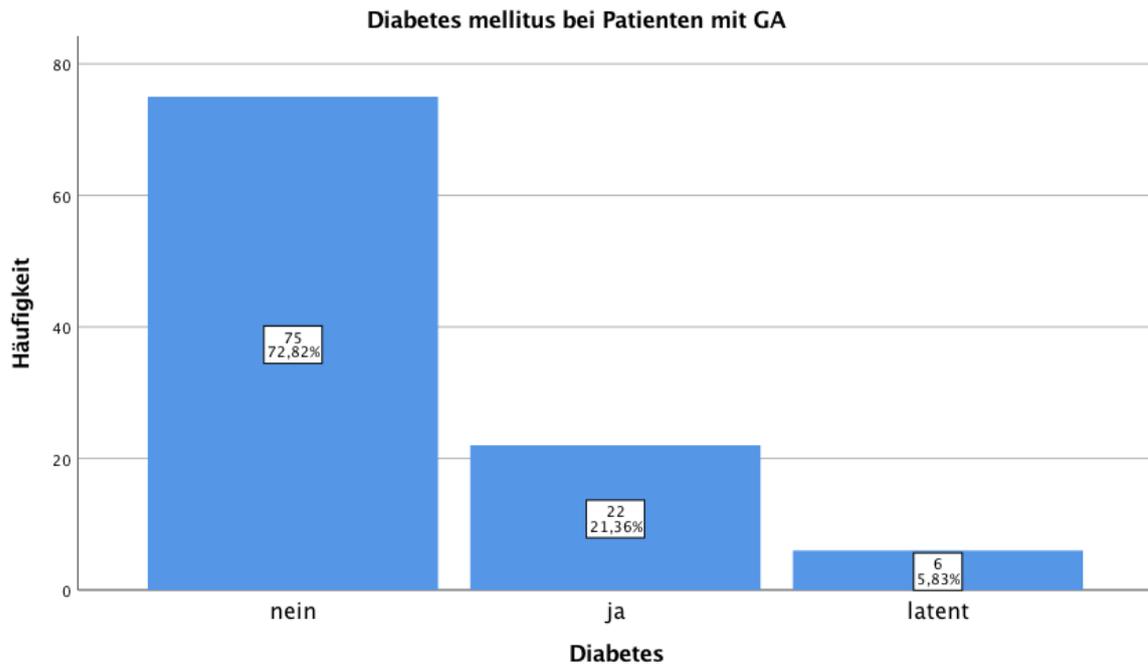
**4.2.8 Diabetes mellitus**

Insgesamt konnte die Information über das Vorliegen eines Diabetes mellitus nur bei 103 Patienten erhoben werden. Knapp  $\frac{3}{4}$  dieser Patienten (75 Patienten(72,82%)) leiden nicht an Diabetes mellitus. Ein Drittel der 28 Patienten litten an Diabetes mellitus oder Prädiabetes. Davon fallen 17 Patienten (16,5%) auf den Typ 2 Diabetes mellitus, fünf Patienten auf den Typ 1 Diabetes mellitus und sieben Patienten auf den latenten Diabetes mellitus. Beim latenten Diabetes macht sich die Erkrankung noch nicht bemerkbar, wobei die Blutzuckerwerte in Stressphasen erhöht sind. Ein latenter Diabetes kann bei Nichtbehandlung in einen manifesten, bemerkbaren Diabetes übergehen. Abbildung 24 und Tabelle 9 zeigen die Verteilung des Diabetes mellitus.

**Diabetes mellitus bei Patienten mit GA**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	75	54,3	72,8	72,8
	Typ 1	5	3,6	4,9	77,7
	Typ 2	17	12,3	16,5	94,2
	latent	6	4,3	5,8	100,0
	Gesamt	103	74,6	100,0	
Fehlend	System	35	25,4		
Gesamt		138	100,0		

**Tabelle 9: Verteilung des BMI bei Patienten mit GA**



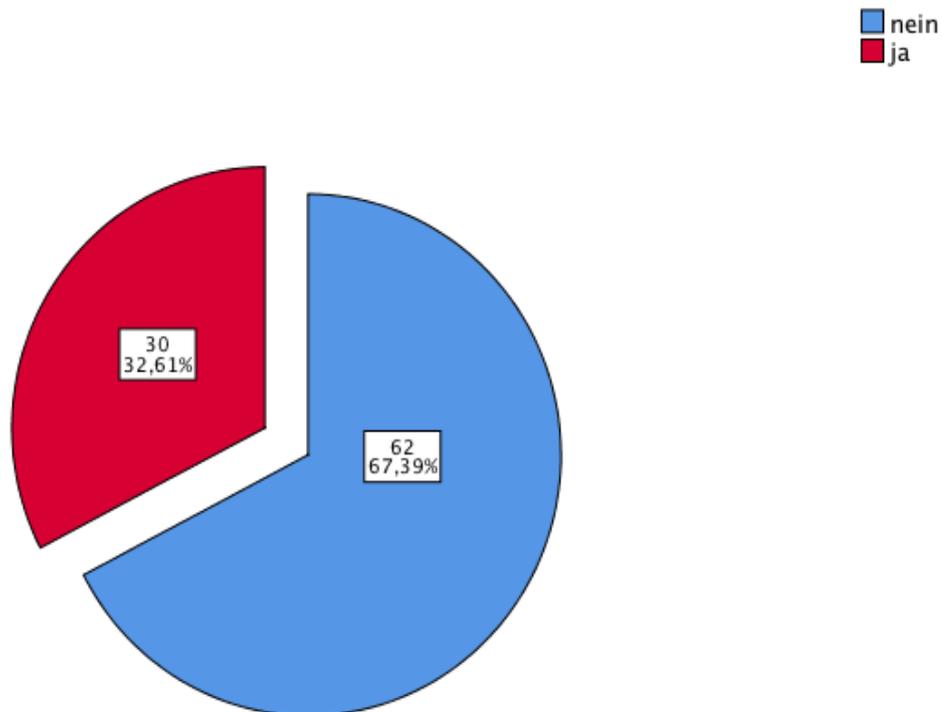
**Abbildung 24: Balkendiagramm, Verteilung des Diabetes mellitus bei Patienten mit GA,**

#### 4.2.9 Tumorerkrankungen

Insgesamt lag diese Information nur von 92 Patienten vor. Betroffen waren 30 Patienten (32,61%), 62 Patienten (67,39%) waren nicht betroffen. Einen großen Teil der Tumorerkrankungen bilden gynäkologische Tumoren wie zum Beispiel das Mammakarzinom, das Ovarialkarzinom oder das Cervixkarzinom. Weitere Neoplasien gingen aus von: Prostata, Lunge, Kolon, Haut, Pankreas. Das Schaubild in Abbildung 25 und die Tabelle 10 schildern die Verteilung der Tumorerkrankungen.

**Onkologische Erkrankungen bei Patienten mit GA**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	62	44,9	67,4	67,4
	ja	30	21,7	32,6	100,0
	Gesamt	92	66,7	100,0	
Fehlend	System	46	33,3		
Gesamt		138	100,0		

**Tabelle 10: Verteilung der onkologischen Erkrankungen bei Patienten mit GA****Abbildung 25: Kreisdiagramm, Onkologische Erkrankungen bei Patienten mit GA**

Onkologische Erkrankung	Anzahl n
Malignes Melanom der Haut	6
Basalzellkarzinom der Haut	6
Prostatakarzinom	4
Morbus Bowen	4
Mammakarzinom	2
Kolonkarzinom	1
Ovariakarzinom	1
Pankreaskarzinom	1
Bronchialkarzinom	1
Cervixkarzinom	1
Nierenzellkarzinom	1
Nebennierenrindenzellkarzinom	1
Hypophysentumor	1
Keine onkologische Erkrankung bekannt oder dokumentiert	62

**Tabelle 11: Verteilung der onkologischen Erkrankungen bei Patienten mit GA**

#### 4.2.10 Hämatologische Erkrankungen

Im Gesamten liegt die Information über hämatologische Erkrankungen nur bei 89 Patienten vor (n=89). Acht Patienten (8,99%) waren erkrankt, wohingegen 81 Patienten (91,01%) nicht erkrankt waren. Die Betroffenen litten zum Beispiel an einer akuten myeloischen Leukämie, am myelodysplastischen Syndrom, an der

Polyzythämia vera, am diffus großzelligen B-Non-Hodgkin Lymphom, am großzellig-anaplastischen T-Zell-Lymphom, an malignen kutanen T-Zell Lymphomen und an primärer Osteomyelofibrose. Das Kreisdiagramm in Abbildung 26 und die Tabelle 12 weisen auf die Verteilung der hämatologischen Erkrankungen hin.

### Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit GA

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	81	58,7	91,0	91,0
	ja	8	5,8	9,0	100,0
	Gesamt	89	64,5	100,0	
Fehlend	System	49	35,5		
Gesamt		138	100,0		

Tabelle 12: Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit GA

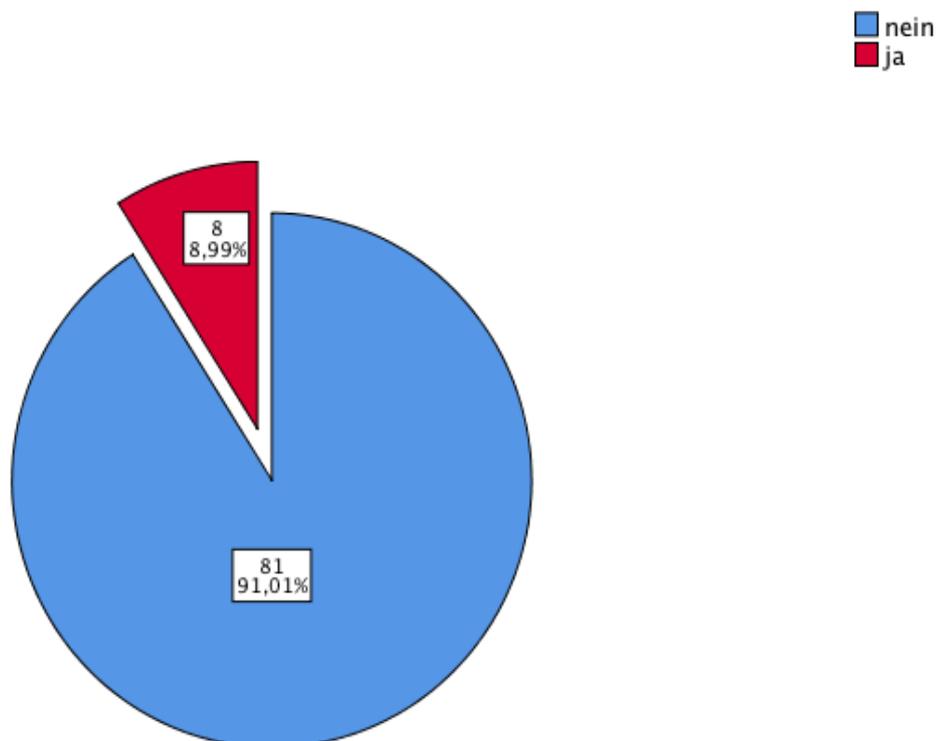


Abbildung 26: Kreisdiagramm, Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit GA

Hämatologische Erkrankung	Anzahl n
T-Zell Lymphom	2
B-Zell Lymphom	2
Marginalzelllymphom	1
Akute myeloische Leukämie	1
Myelodysplastisches Syndrom	1
Polyzythämia vera	1
Keine hämatologische Erkrankung bekannt oder dokumentiert	81

**Tabelle 13: Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit GA**

### 4.3 Demographische Daten der Patienten mit NL

#### 4.3.1 Alter

Von den 16 Patienten mit der Diagnose NL waren zwei Patienten (12,5%) zwischen 10-19 Jahre alt, vier Patienten (25%) zwischen 20-29 Jahre alt, ein Patient (6,3%) zwischen 30-39 Jahre alt, zwei Patienten (12,5%) zwischen 40-49 Jahre alt, zwei Patienten (12,5%) zwischen 50-59 Jahre alt, vier Patienten (25%) zwischen 60-69 Jahre alt und ein Patient (6,3%) im Alter zwischen 70-79 Jahren. Die Altersverteilung ist in Tabelle 14 und in Abbildung 27 mithilfe eines Balkendiagramms dargestellt.

		<b>Alter</b>			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	10-19	2	12,5	12,5	12,5
	20-29	4	25,0	25,0	37,5
	30-39	1	6,3	6,3	43,8
	40-49	2	12,5	12,5	56,3
	50-59	2	12,5	12,5	68,8
	60-69	4	25,0	25,0	93,8
	70-79	1	6,3	6,3	100,0
	Gesamt	16	100,0	100,0	

**Tabelle 14: Alter der Patienten mit NL**

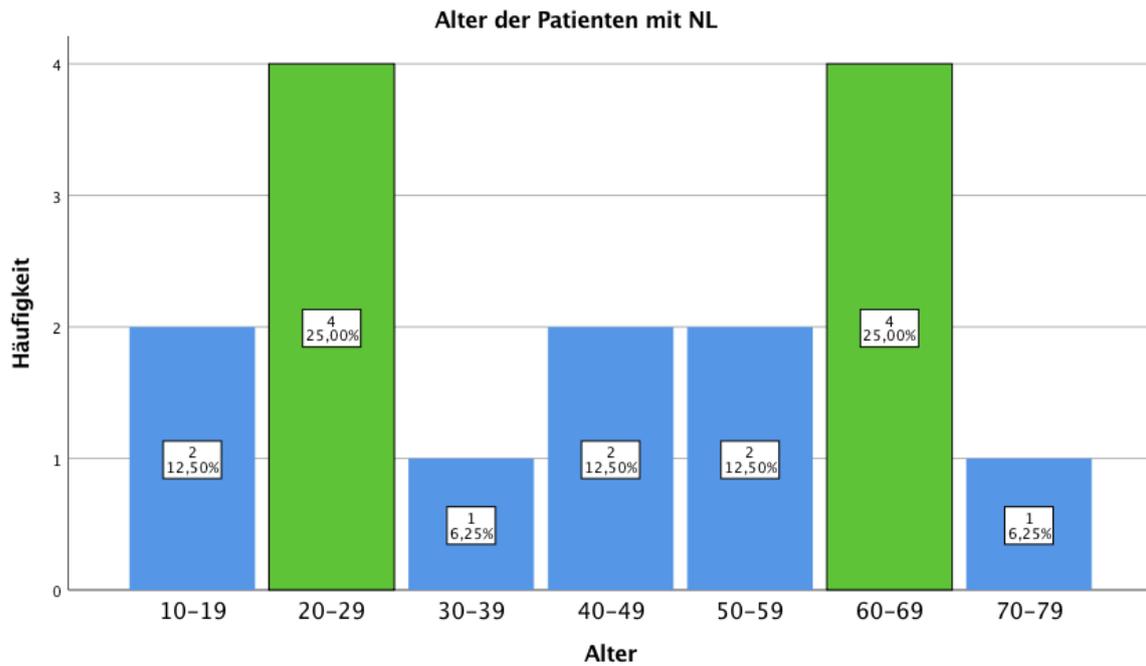


Abbildung 27: Balkendiagramm, Alter der Patienten mit NL

### 4.3.2 Geschlecht

Hierbei handelt sich um 15 Patientinnen (93,75%) und einen Patienten (6,25%). Die Verteilung des Geschlechts ist in Tabelle 15 und im Balkendiagramm 28 abgebildet.

**Geschlecht der Patienten mit NL**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	weiblich	15	93,8	93,8	93,8
	männlich	1	6,3	6,3	100,0
	Gesamt	16	100,0	100,0	

Tabelle 15: Geschlecht der Patienten mit NL

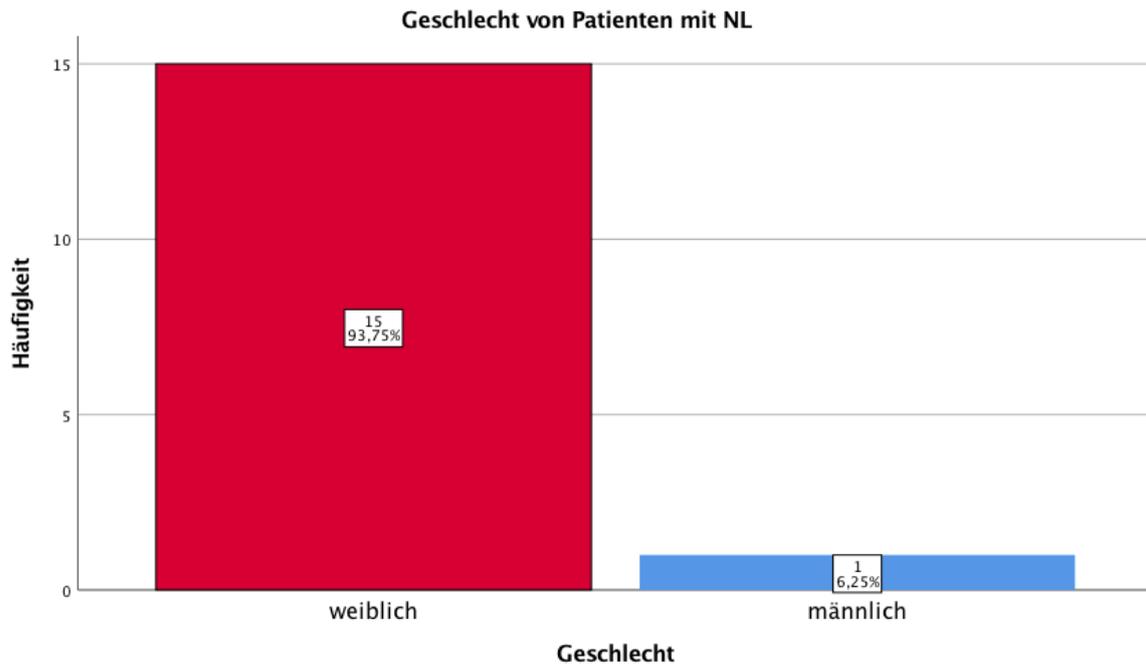


Abbildung 28: Balkendiagramm, Geschlecht der Patienten mit NL

### 4.3.3 Lokalisation der Biopsie

Bei allen 16 Patienten (100%) wurde die Biopsie an der unteren Extremität entnommen.

**Lokalisation der Biopsie bei Patienten mit NL**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Untere Ex	16	100,0	100,0	100,0

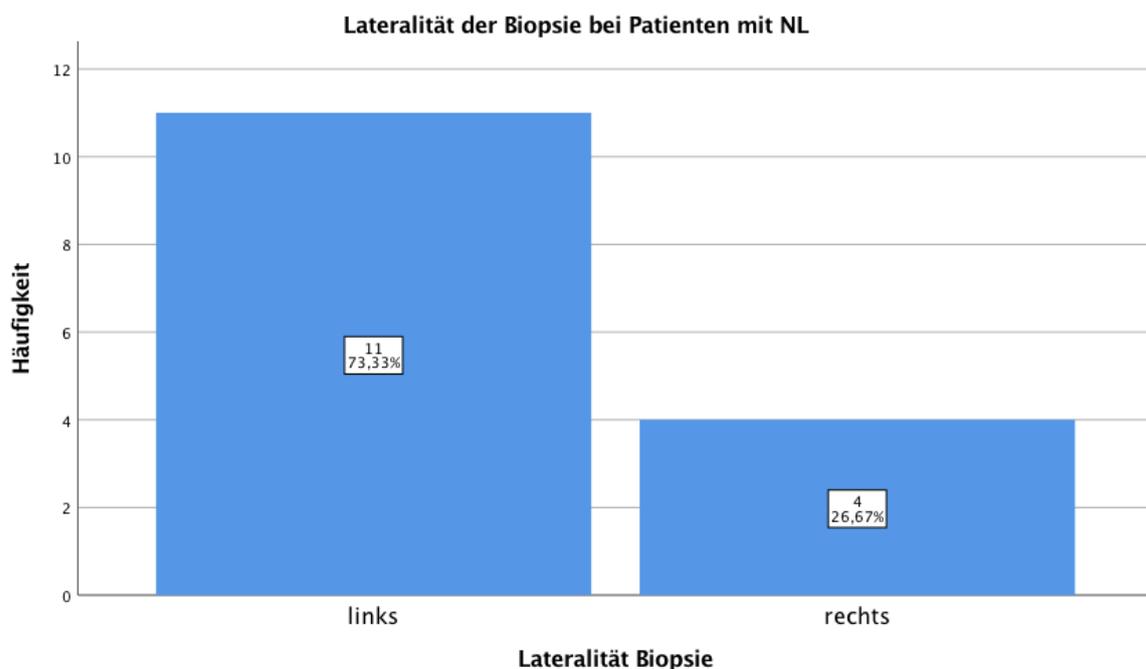
Tabelle 16: Lokalisation der Biopsie bei Patienten mit NL

**4.3.4 Lateralität der Biopsie**

Circa  $\frac{3}{4}$  der Patienten (Häufigkeit: 11, entspricht 73,3%) wurden linksseitig biopsiert und etwa  $\frac{1}{4}$  (Häufigkeit: 4 entspricht 26,7%) rechtsseitig. Die Häufigkeitsverteilung ist der Tabelle 17 und dem Balkendiagramm 29 zu entnehmen.

**Lateralität der Biopsie bei Patienten mit NL**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	links	11	68,8	73,3	73,3
	rechts	4	25,0	26,7	100,0
	Gesamt	15	93,8	100,0	
Fehlend	System	1	6,3		
Gesamt		16	100,0		

**Tabelle 17: Lateralität der Biopsie bei Patienten mit NL****Abbildung 29: Balkendiagramm, Lateralität der Biopsie bei Patienten mit NL**

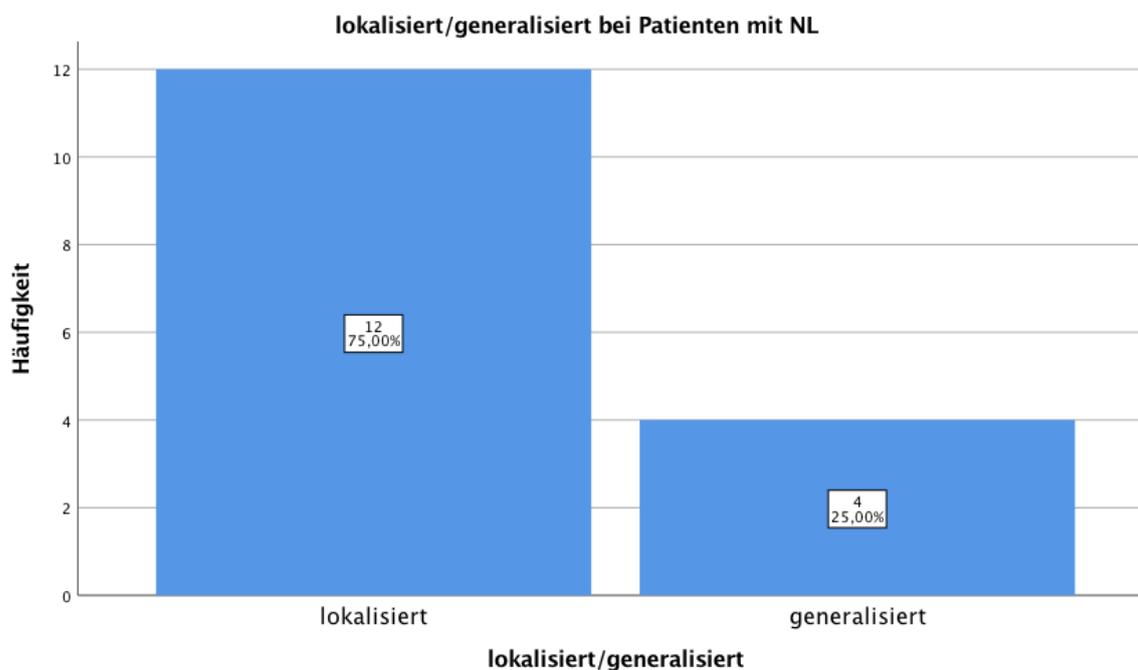
### 4.3.5 Lokalisierte/ generalisierte Ausprägung der NL

12 Patienten (75%) gaben eine lokalisierte Ausprägung der NL an, vier Patienten (25%) berichteten von einer generalisierten Ausprägung. In Tabelle 18 und in dem Balkendiagramm 30 ist die Ausprägung der NL gezeigt.

**Lokalisierte vs. generalisierte Ausprägung bei Patienten mit NL**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	lokalisiert	12	75,0	75,0	75,0
	generalisiert	4	25,0	25,0	100,0
	Gesamt	16	100,0	100,0	

**Tabelle 18: lokalisierte vs. generalisierte Ausprägung bei Patienten mit NL**



**Abbildung 30: Balkendiagramm, lokalisierte vs. generalisierte Ausprägung bei Patienten mit NL**

**4.3.6 BMI**

Aus der Tabelle 19 und dem Balkendiagramm 31 wird ersichtlich, dass ein Patient (11,1%) untergewichtig (BMI von  $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ), jeweils vier Patienten (44,4%) normalgewichtig (BMI zwischen  $18,5$  und  $<25 \text{ kg/m}^2$ ) und vier Patienten (44,4%) übergewichtig (BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) sind. Von sieben Patienten konnte diese Information nicht erhoben werden. Die Gruppe der Präadipositas mit einem BMI von  $>25$ - $<30 \text{ kg/m}^2$  ist nicht vertreten.

**BMI der Patienten mit NL**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	<18,5	1	6,3	11,1	11,1
	18,5-<25	4	25,0	44,4	55,6
	>30	4	25,0	44,4	100,0
	Gesamt	9	56,3	100,0	
Fehlend	System	7	43,8		
Gesamt		16	100,0		

**Tabelle 19: BMI der Patienten mit NL**

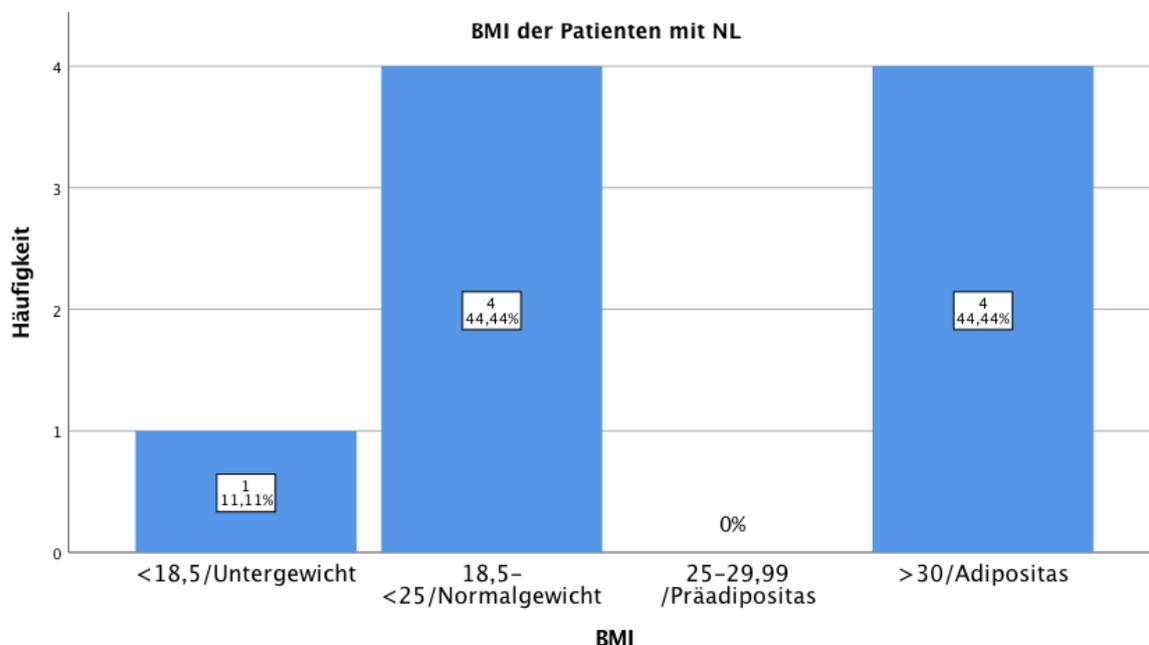


Abbildung 31: Balkendiagramm, BMI der Patienten mit NL

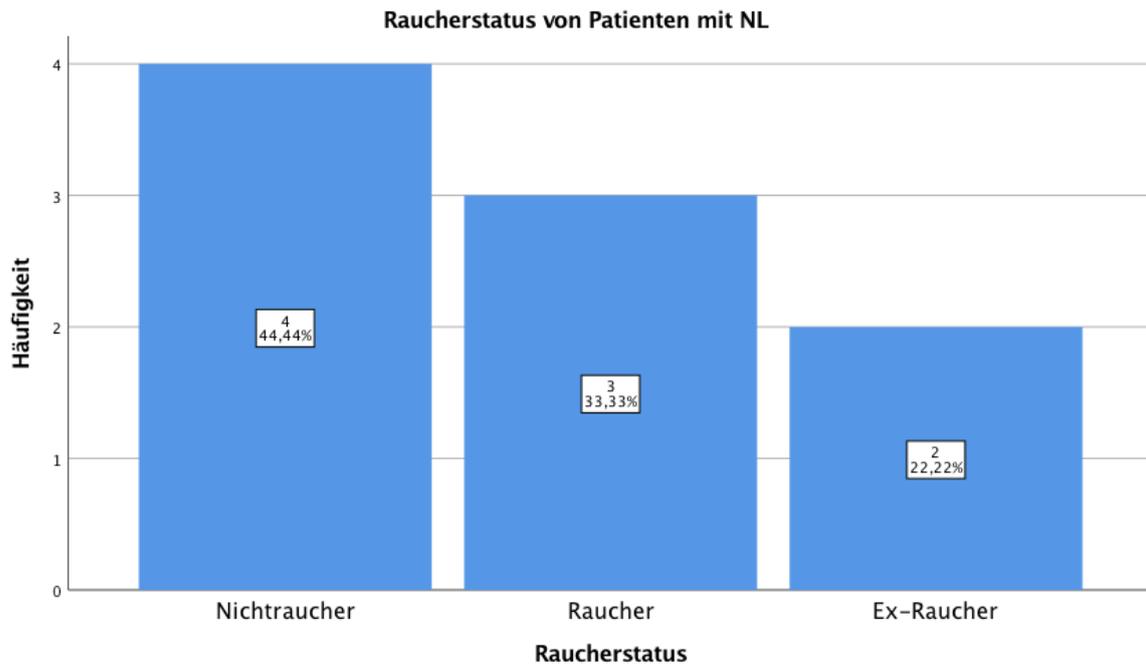
#### 4.3.7 Nikotinkonsum

In der Gruppe der Patienten mit NL sind vier Patienten (44,4%) Nichtraucher, drei Patienten (33,3%) Raucher und zwei Patienten (22,2%) sind Ex-Raucher. Bei sieben Patienten konnte diese Angabe nicht gemacht werden. Dieser Zusammenhang ist in Tabelle 20 und im Balkendiagramm 32 präsentiert.

**Raucherstatus bei Patienten mit NL**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nichtraucher	4	25,0	44,4	44,4
	Raucher	3	18,8	33,3	77,8
	Ex-Raucher	2	12,5	22,2	100,0
	Gesamt	9	56,3	100,0	
Fehlend	System	7	43,8		
Gesamt		16	100,0		

Tabelle 20: Raucherstatus bei Patienten mit NL



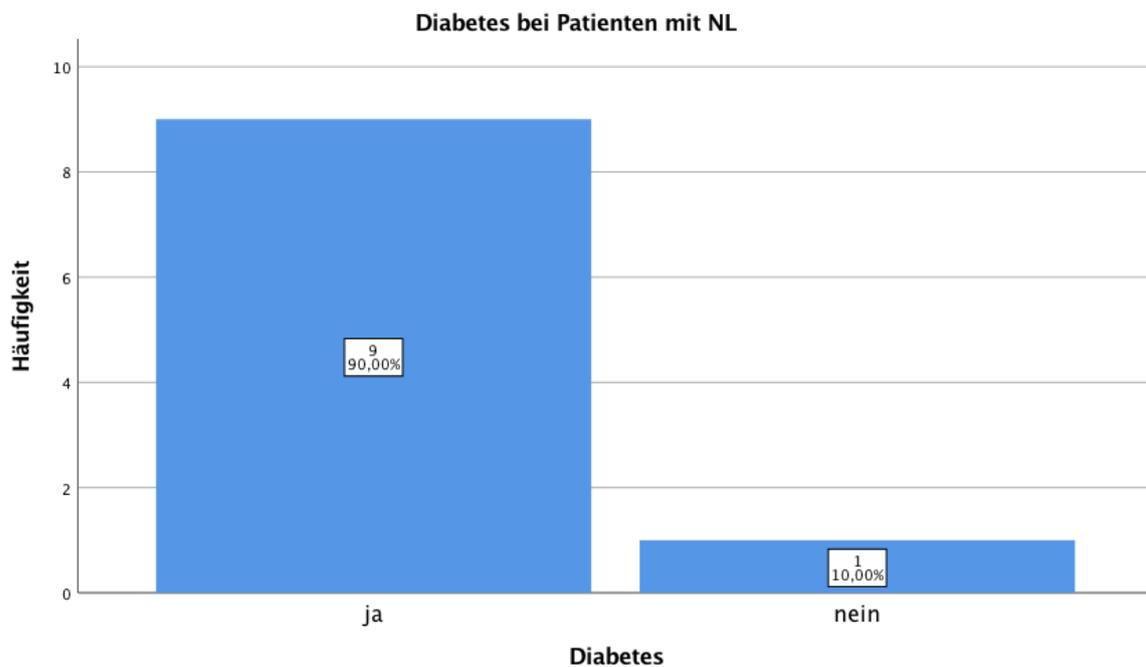
**Abbildung 32: Balkendiagramm, Raucherstatus von Patienten mit NL**

#### 4.3.8 Diabetes mellitus

Bei neun von 10 Patienten mit der Diagnose NL, bei denen die Information über das Vorliegen eines Diabetes mellitus gewonnen werden konnte, liegt ein Diabetes mellitus vor. Fünf Patienten (50%) haben einen Diabetes mellitus Typ 2, vier Patienten (40%) leiden an einem Diabetes mellitus Typ 1. Ein Patient (10%) ist nicht an Diabetes mellitus erkrankt. Die Verteilung des Vorliegens eines Diabetes mellitus ist in Tabelle 21 und im Balkendiagramm in Abbildung 33 dargestellt.

**Diabetes mellitus bei Patienten mit NL**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Typ 2	5	31,3	50,0	50,0
	Typ 1	4	25,0	40,0	90,0
	nein	1	6,3	10,0	100,0
	Gesamt	10	62,5	100,0	
Fehlend	System	6	37,5		
Gesamt		16	100,0		

**Tabelle 21: Diabetes mellitus bei Patienten mit NL****Abbildung 33: Balkendiagramm, Diabetes mellitus bei Patienten mit NL**

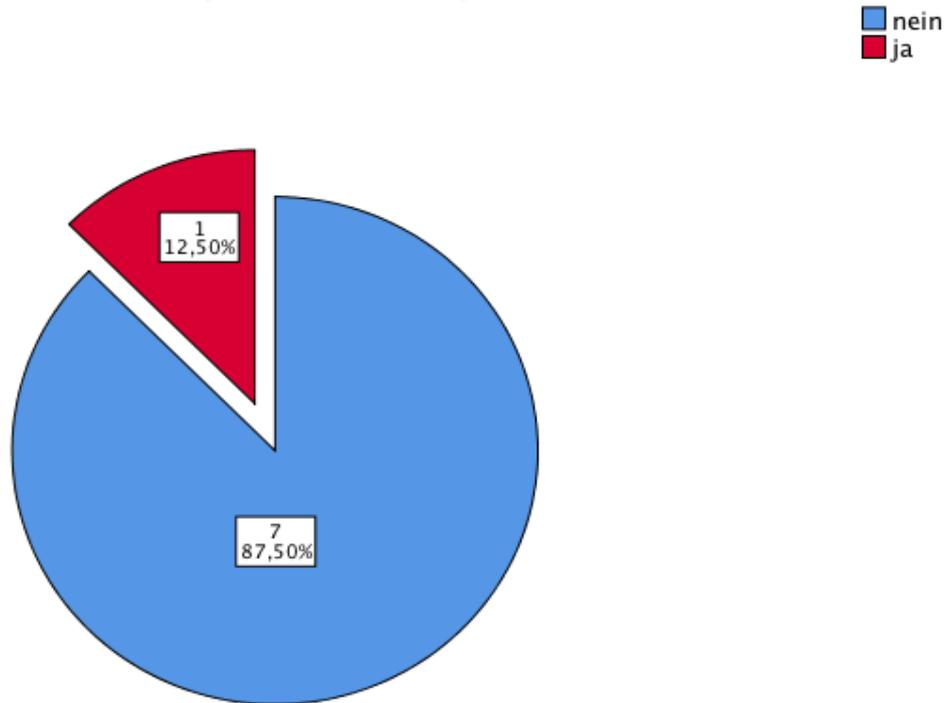
**4.3.9 Onkologische Erkrankungen**

Bei genau 50% der Patienten (Häufigkeit: 8) mit der Diagnose NL konnte erhoben werden, ob bei den Patienten im Laufe des Lebens eine Krebserkrankung vorlag oder nicht. Sieben Patienten (87,5%) gaben an, dass keine onkologische Erkrankung vorlag. Ein Patient (12,5%) hingegen litt an einer onkologischen Erkrankung. Dies wird in Tabelle 22 und in Kreisdiagramm 34 zur Darstellung gebracht.

**Onkologische Erkrankungen bei Patienten mit NL**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	7	43,8	87,5	87,5
	ja	1	6,3	12,5	100,0
	Gesamt	8	50,0	100,0	
Fehlend	System	8	50,0		
Gesamt		16	100,0		

**Tabelle 22: Onkologische Erkrankungen bei Patienten mit NL**



**Abbildung 34: Kreisdiagramm, Onkologische Erkrankungen bei Patienten mit NL**

Onkologische Erkrankung	Anzahl n
Basalzellkarzinom der Haut	1
Keine Tumorerkrankung	7

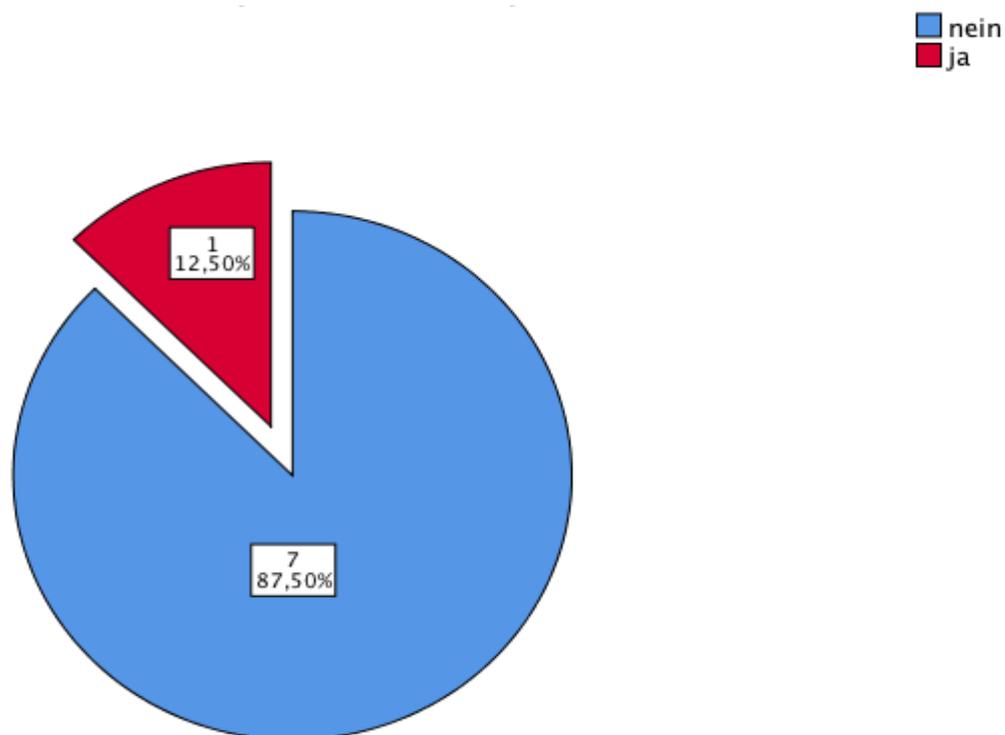
**Tabelle 23: Verteilung der onkologischen Erkrankungen bei Patienten mit NL**

#### 4.3.10 Hämatologische Erkrankungen

Im Falle der hämatologischen Erkrankungen ergibt sich exakt die gleiche Häufigkeitsverteilung wie bei den onkologischen Erkrankungen. Sieben Patienten (87,5%) waren nicht betroffen. Ein Patient (12,5%) war erkrankt. Veranschaulicht wird die Verteilung der hämatologischen Erkrankungen in Tabelle 24 und Kreisdiagramm in Abbildung 35.

**Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit NL**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	7	43,8	87,5	87,5
	ja	1	6,3	12,5	100,0
	Gesamt	8	50,0	100,0	
Fehlend	System	8	50,0		
Gesamt		16	100,0		

**Tabelle 24: Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit NL****Abbildung 35: Kreisdiagramm, Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit NL**

---

Hämatologische Erkrankung	Anzahl n
Primäre Osteomyelofibrose	1
Keine hämatologische Erkrankung	7

**Tabelle 25: Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit NL**

## 4.4 Demographische Daten der Patienten mit OFG

### 4.4.1 Alter

Von den fünf Patienten mit der Diagnose OFG sind zwei Patienten (40%) im Alter von 40-49 Jahren, ein Patient (20%) ist zwischen 60-69 Jahre alt und zwei Patienten (40%) zwischen 70-79 Jahre alt. In Tabelle 26 und im Balkendiagramm in Abbildung 36 ist die Verteilung des Alters dargestellt.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	40-49	2	40,0	40,0	40,0
	60-69	1	20,0	20,0	60,0
	70-79	2	40,0	40,0	100,0
	Gesamt	5	100,0	100,0	

**Tabelle 26: Alter der Patienten mit OFG**

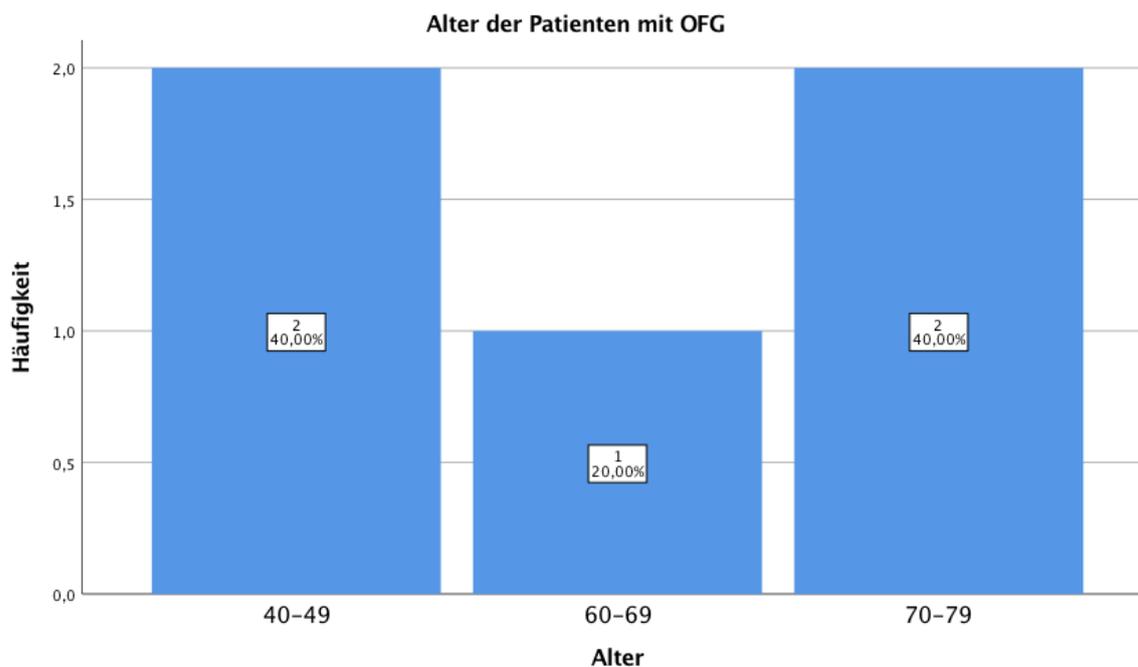


Abbildung 36: Balkendiagramm, Alter der Patienten mit OFG

#### 4.4.2 Geschlecht

Vier Patienten (80%) sind männlich, eine Patientin (20%) ist weiblich. Visualisiert ist die Geschlechterverteilung in Tabelle 27 und in Abbildung 37 mit Hilfe eines Balkendiagramms abgebildet.

**Geschlecht der Patienten mit OFG**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	4	80,0	80,0	80,0
	weiblich	1	20,0	20,0	100,0
	Gesamt	5	100,0	100,0	

Tabelle 27: Geschlecht der Patienten mit OFG

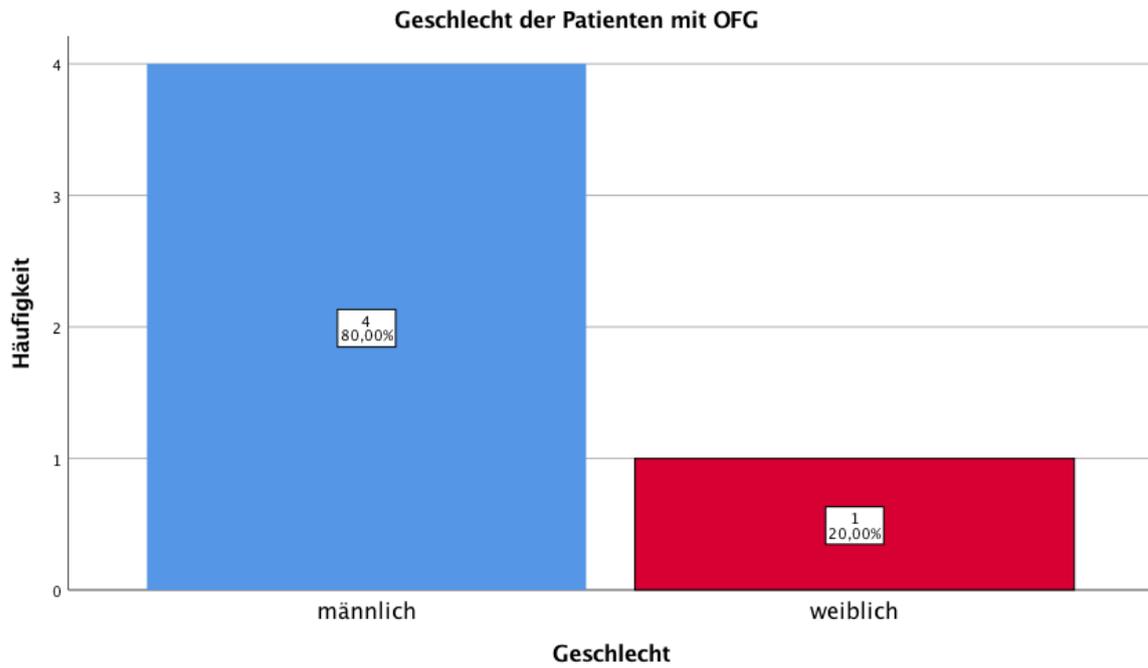


Abbildung 37: Balkendiagramm, Geschlecht der Patienten mit OFG

#### 4.4.3 Lokalisation der Biopsie

Alle Gewebeproben (100%) wurden im Bereich Kopf-/Hals-/Mundbereich entnommen.

Lokalisation der Biopsie bei Patienten mit OFG

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Kopf/Hals/Mund	5	100,0	100,0	100,0

Tabelle 28: Lokalisation der Biopsie bei Patienten mit OFG

**4.4.4 Lateralität der Biopsie**

Die Seite der Biopsieentnahme wurde von nur einem Patienten erhoben. Dieser erhielt eine Biopsie auf der linken Seite. Eben genanntes ist in der Tabelle 29 ersichtlich.

**Lateralität der Biopsie bei Patienten mit OFG**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	links	1	20,0	100,0	100,0
Fehlend	System	4	80,0		
Gesamt		5	100,0		

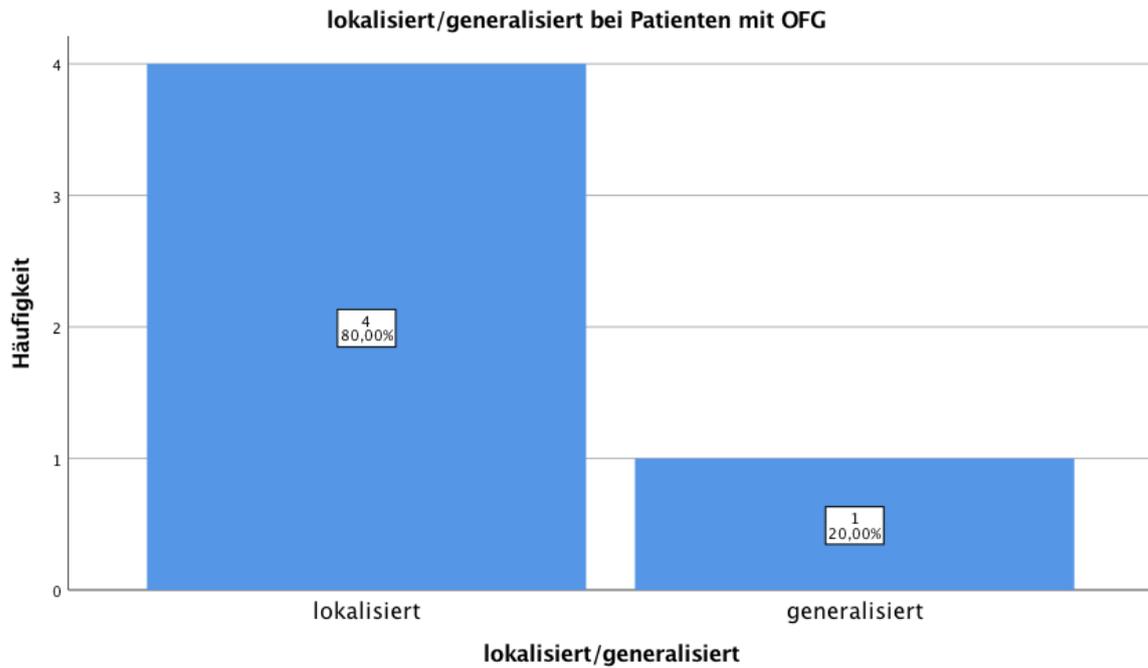
**Tabelle 29: Lateralität der Biopsie bei Patienten mit OFG****4.4.5 Lokalisierte/generalisierte Ausprägung der OFG**

Bei vier Patienten (80%) ist die OFG nur lokalisiert im Kopf-/Halsbereich aufgetreten. Ein Patient war von einer generalisierten Ausprägung betroffen. Der Tabelle 30 und der Abbildung 38 kann man die Verteilung der Ausprägung entnehmen.

**Lokalisierte vs. generalisierte Ausprägung bei Patienten mit OFG**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	lokalisiert	4	80,0	80,0	80,0
	generalisiert	1	20,0	20,0	100,0
	Gesamt	5	100,0	100,0	

**Tabelle 30: lokalisierte vs. generalisierte Ausprägung bei Patienten mit OFG**



**Abbildung 38: Balkendiagramm, generalisierte vs. lokalisierte Ausprägung bei Patienten mit OFG**

#### 4.4.6 BMI

Ein Patient (20%) ist normalgewichtig (BMI zwischen 18,5-<25 kg/m<sup>2</sup>), zwei Patienten (40%) sind präadipös (BMI zwischen 25-<30 kg/m<sup>2</sup>) und zwei Patienten sind adipös (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>). Veranschaulicht wird die Verteilung des BMIs in Tabelle 31 und in Abbildung 39.

**BMI der Patienten mit OFG**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	18,5-<25	1	20,0	20,0	20,0
	25-29,99	2	40,0	40,0	60,0
	>30	2	40,0	40,0	100,0
	Gesamt	5	100,0	100,0	

**Tabelle 31: BMI der Patienten mit OFG**

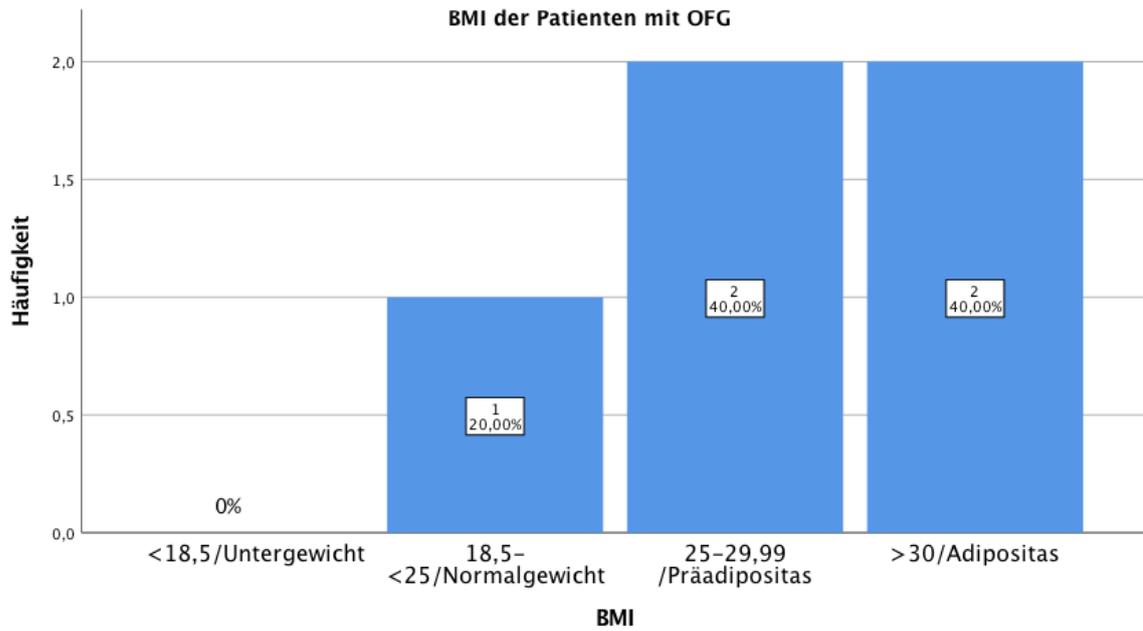


Abbildung 39: Balkendiagramm, BMI der Patienten mit OFG

#### 4.4.7 Raucherstatus

Tabelle 32 zeigt, dass alle fünf Patienten (100%) Nichtraucher sind.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nichtraucher	5	100,0	100,0	100,0

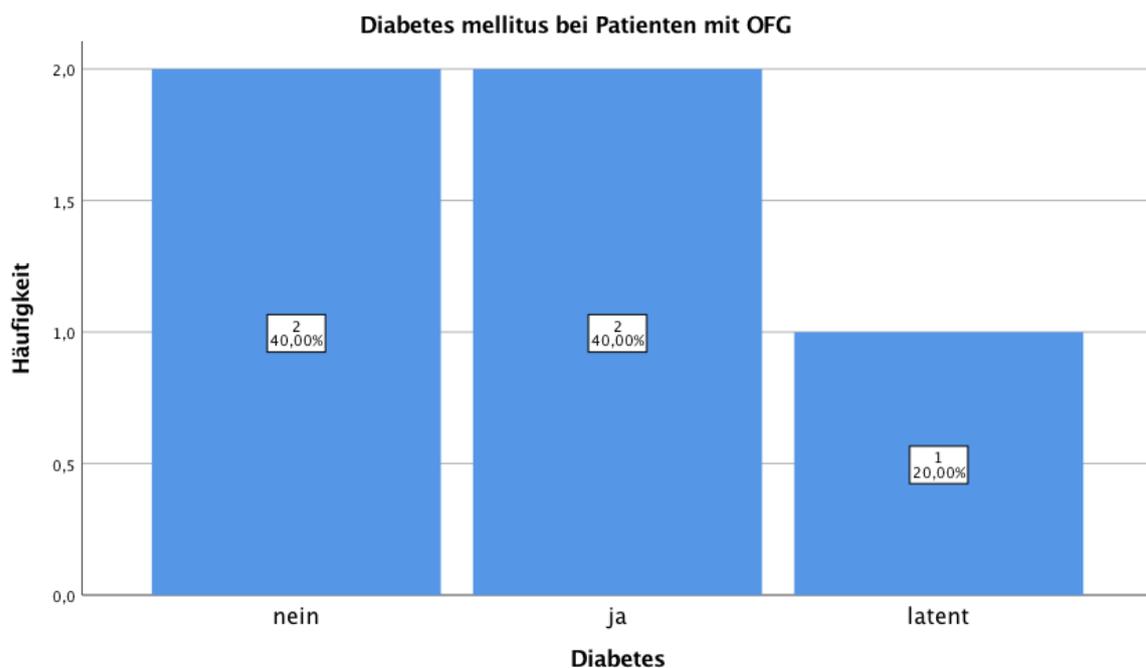
Tabelle 32: Raucherstatus der Patienten mit OFG

**4.4.8 Diabetes mellitus**

Zwei Patienten (40%) waren nicht an Diabetes mellitus erkrankt, weitere zwei Patienten (40%) litten an einem Diabetes mellitus Typ 2. Bei einem Patienten (20%) konnte ein latenter Diabetes mellitus erfasst werden. Die Verteilung des Diabetes mellitus in der Gruppe der OFG wird in Tabelle 33 und in Abbildung 40 zur Darstellung gebracht.

**Diabetes mellitus bei Patienten mit OFG**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	kein	2	40,0	40,0	40,0
	Typ 2	2	40,0	40,0	80,0
	latent	1	20,0	20,0	100,0
	Gesamt	5	100,0	100,0	

**Tabelle 33: Diabetes mellitus bei Patienten mit OFG****Abbildung 40: Balkendiagramm, Diabetes mellitus bei Patienten mit OFG**

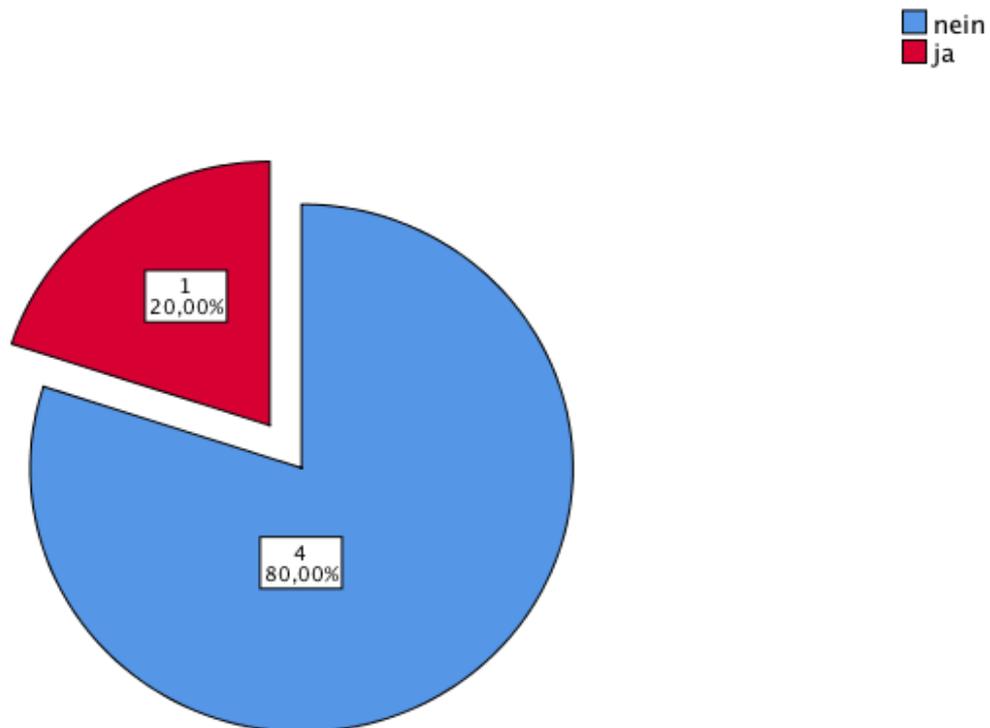
#### 4.4.9 Onkologische Erkrankungen

Einer von fünf Patienten ist an einem Tumorleiden erkrankt. Die Verteilung über das Vorliegen von Tumorerkrankungen ist in Tabelle 34 und in Abbildung 41 dargestellt.

**Onkologische Erkrankungen bei Patienten mit OFG**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	4	80,0	80,0	80,0
	ja	1	20,0	20,0	100,0
	Gesamt	5	100,0	100,0	

**Tabelle 34: Onkologische Erkrankungen bei Patienten mit OFG**



**Abbildung 41: Kreisdiagramm, Onkologische Erkrankungen bei Patienten mit OFG**

Tumorentität	Anzahl n
Prostatakarzinom	1
Keine Tumorerkrankung	4

**Tabelle 35: Verteilung der onkologischen Erkrankungen bei Patienten mit OFG**

#### 4.4.10 Hämatologische Erkrankungen

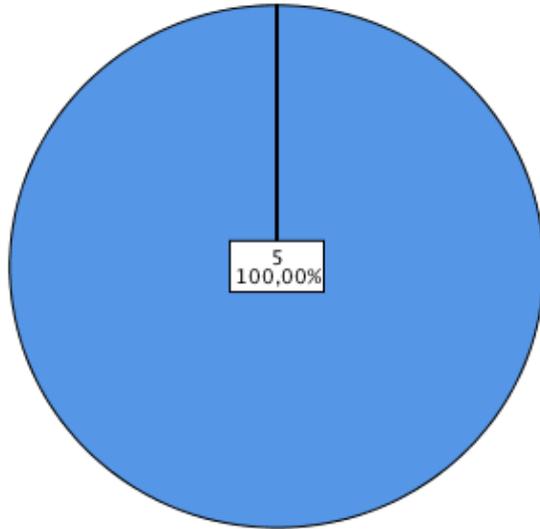
In Tabelle 36 wird deutlich, dass keiner der Patienten mit der Diagnose OFG eine hämatologische Erkrankung entwickelt hat.

#### Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit OFG

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	5	100,0	100,0	100,0

**Tabelle 36: Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit OFG**

■ nein



**Abbildung 42: Kreisdiagramm, Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit OFG**

## 4.5 Ergebnisse von Variablen der drei Krankheitsentitäten zusammen

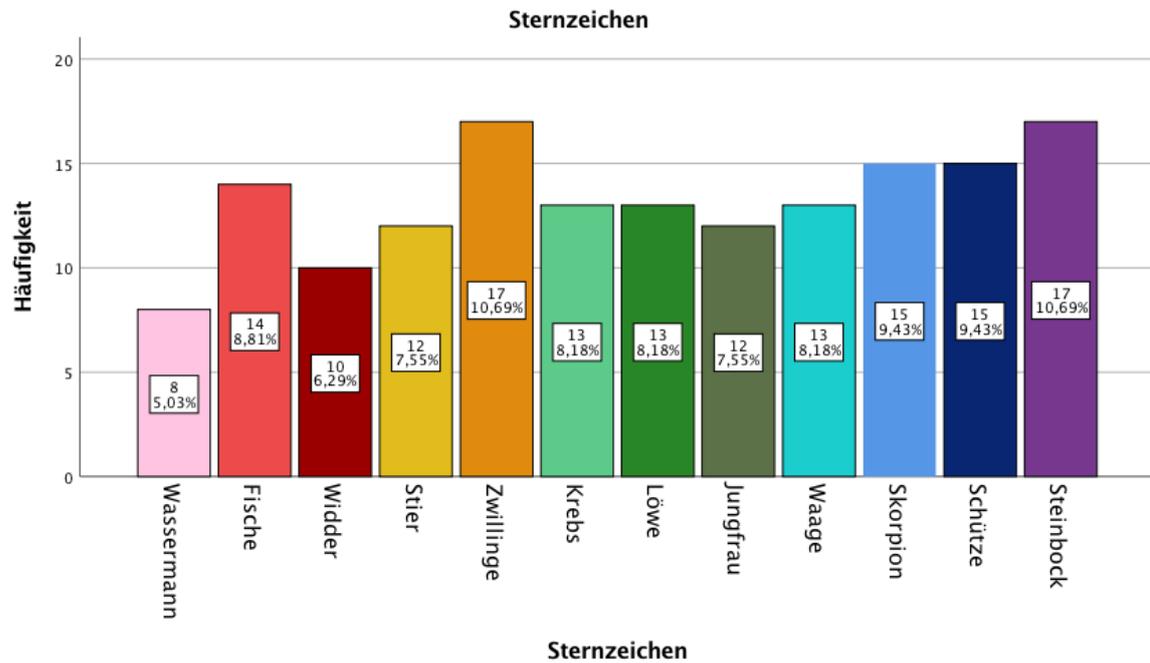
### 4.5.1 Sternzeichen der Patientengruppe granulomatöser Erkrankungen

Um nachzuweisen, ob eines der 12 Sternzeichen häufiger an einer der beschriebenen Krankheiten leidet, habe ich neben den klinischen Parametern ebenfalls das Sternzeichen der 159 Patienten erfasst. In Abbildung 43, welches die Verteilung der Sternzeichen in einem Balkendiagramm veranschaulicht, sieht man, dass die relative Häufigkeit zwischen 5,03% und 10,69% schwankt. Das Sternzeichen Wassermann ist mit acht Patienten und 5,03% die kleinste Gruppe; wohingegen die Sternzeichen Steinbock und Zwillinge mit jeweils 17 Patienten und 10,69% die größten Gruppen sind.

#### Sternzeichen der Patienten mit granulomatösen Erkrankungen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Wassermann	8	5,0	5,0	5,0
	Fische	14	8,8	8,8	13,8
	Widder	10	6,3	6,3	20,1
	Stier	12	7,5	7,5	27,7
	Zwillinge	17	10,7	10,7	38,4
	Krebs	13	8,2	8,2	46,5
	Löwe	13	8,2	8,2	54,7
	Jungfrau	12	7,5	7,5	62,3
	Waage	13	8,2	8,2	70,4
	Skorpion	15	9,4	9,4	79,9
	Schütze	15	9,4	9,4	89,3
	Steinbock	17	10,7	10,7	100,0
	Gesamt	159	100,0	100,0	

Tabelle 37: Sternzeichen der Patienten mit der Diagnose "Granulomatöse Dermatosen"



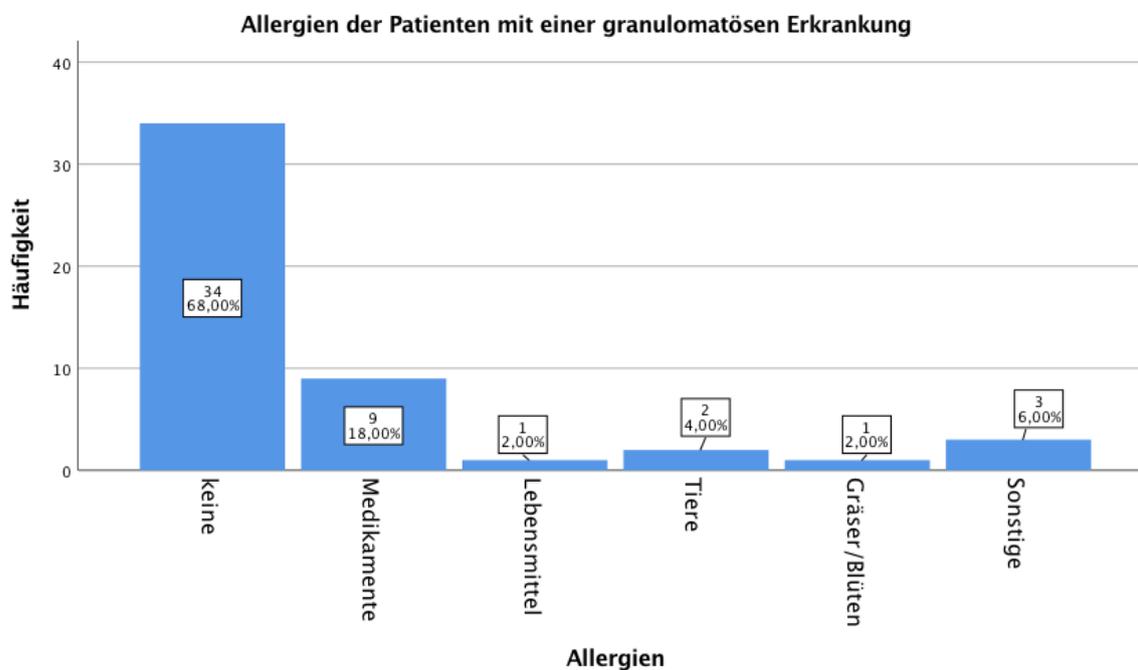
**Abbildung 43: Sternzeichen der Patienten mit der Diagnose "Granulomatöse Dermatosen"**

#### 4.5.2 Allergien und andere Erkrankungen

Da es sich hierbei um eine sehr geringe Fallzahl handelt, ist eher von einem Trend auszugehen. 68% hatten keine Allergien, einige wenige waren allergisch gegen Medikamente, Lebensmittel, Tierhaare und Gräser. Graphisch dargestellt ist es in Abbildung 44 mithilfe eines Balkendiagramms und in Tabelle 38.

**Allergien der Patienten mit granulomatösen Erkrankungen**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine	34	21,4	68,0	68,0
	Medikamente	9	5,7	18,0	86,0
	Lebensmittel	1	,6	2,0	88,0
	Tiere	2	1,3	4,0	92,0
	Gräser/Blüten	1	,6	2,0	94,0
	Sonstige	3	1,9	6,0	100,0
	Gesamt	50	31,4	100,0	
Fehlend	System	109	68,6		
Gesamt		159	100,0		

**Tabelle 38: Allergien der Patienten mit granulomatösen Dermatosen****Abbildung 44: Balkendiagramm, Allergien der Patienten mit granulomatösen Dermatosen**

Andere Vorerkrankungen teilte ich nach verschiedenen Organsystemen ein und erhielt folgende Kategorien : kardiovaskuläre Erkrankungen, muskuloskelettale Erkrankungen, pulmologische Erkrankungen, urologische Erkrankungen, gynäkologische Erkrankungen, zentralnervöse Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und eine Gruppe von Erkrankungen, die sich nicht in die vorher genannten Gruppen zuordnen lassen. Tabelle 39 stellt die Verteilung der Vorerkrankungen dar.

Die Fallzahl der Erkrankungen variiert aufgrund fehlender Datenlage stark. Nennenswert sind die kardiovaskulären Erkrankungen, die mit 45 Erkrankten von 49 (91,8%) die zweitgrößte Gruppe präsentiert. Die Gruppe sonstiger Erkrankungen geht dieser mit 49 Patienten von 52 (94,2%) voraus. Die Fallzahlen der restlichen Gruppen sind so klein, dass die Ergebnisse nicht aussagekräftig und somit zu vernachlässigen sind.

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
kardiovaskuläre Erkrankungen	nein	4	8,2%
	ja	45	91,8%
	Gesamt (n)	49	100,0%
muskuloskelettale Erkrankungen	nein	4	36,4%
	ja	7	63,6%
	Gesamt (n)	11	100,0%
pulmologische Erkrankungen	nein	4	26,7%
	ja	11	73,3%
	Gesamt (n)	15	100,0%
urologische Erkrankungen	nein	4	36,4%
	ja	7	63,6%
	Gesamt (n)	11	100,0%
gynäkologische Erkrankungen	nein	4	66,7%
	ja	2	33,3%
	Gesamt (n)	6	100,0%
zentralnervöse Erkrankungen	nein	4	30,8%
	ja	9	69,2%
	Gesamt (n)	13	100,0%
Autoimmunerkrankungen	nein	4	40,0%
	ja	6	60,0%
	Gesamt (n)	10	100,0%
sonstige Erkrankungen	nein	3	5,8%
	ja	49	94,2%
	Gesamt (n)	52	100,0%

**Tabelle 39: Verteilung der sonstigen Erkrankungen**

**4.5.3 Pharmakotherapie**

Durch fehlende Angaben bezüglich der Vormedikation der Patienten ergibt sich bei jeder Medikamentengruppe eine unterschiedliche Fallzahl. Der Tabelle 40 kann man die unterschiedliche Verteilung der Vormedikation entnehmen.

Hervorzuheben sind die Antihypertensiva, die von 30 Patienten ( $n=34$ ,  $30/34 = 88,2\%$ ) eingenommen wurden. Ebenfalls zu erwähnen sind die Antidiabetika ( $n=22$ ,  $18/22 = 81,8\%$ ), die Lipidsenker ( $n=21$ ,  $17/21 = 81\%$ ) und die Schilddrüsen-therapeutika ( $n=29$ ,  $25/29 = 86,2\%$ ), bei welchen immer rund 80% der Patienten von der Gesamtfallzahl der entsprechenden Gruppe jeweiliges Medikament einnahmen. Andere aufgeführte Medikamente sind aufgrund mangelnder Information zu vernachlässigen.

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Antidiabetika	nein	4	18,2%
	ja	18	81,8%
	Gesamt (n)	22	100,0%
Antikoagulationen	nein	4	28,6%
	ja	10	71,4%
	Gesamt (n)	14	100,0%
Antihypertensiva	nein	4	11,8%
	ja	30	88,2%
	Gesamt (n)	34	100,0%
Antidepressiva	nein	4	100,0%
	ja	0	0,0%
	Gesamt (n)	4	100,0%
Lipidsenker	nein	4	19,0%
	ja	17	81,0%
	Gesamt (n)	21	100,0%
Schilddrüsen-Therapeutika	nein	4	13,8%

	ja	25	86,2%
	Gesamt (n)	29	100,0%
Thrombozytenaggregationshemmer	nein	4	22,2%
	ja	14	77,8%
	Gesamt (n)	18	100,0%
orale Kontrazeptiva	nein	4	50,0%
	ja	4	50,0%
	Gesamt (n)	8	100,0%
Neuroleptika	nein	4	66,7%
	ja	2	33,3%
	Gesamt (n)	6	100,0%
Nahrungsergänzungsmittel	nein	4	66,7%
	ja	2	33,3%
	Gesamt (n)	6	100,0%
andere Medikamente	nein	4	12,9%
	ja	27	87,1%
	Gesamt (n)	31	100,0%

Tabelle 40: Pharmakotherapie

#### 4.5.4 Voroperationen

Die Voroperationen wurden den einzelnen medizinischen Fachbereichen zugeordnet. Die häufigsten Operationen waren chirurgische Operationen, wie zum Beispiel die Appendektomie, gefolgt von orthopädischen und gynäkologischen Operationen.

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
orthopädische Operationen	nein	3	15,0%
	ja	17	85,0%
	Gesamt (n)	20	100,0%
gynäkologische Operationen	nein	3	14,3%
	ja	18	85,7%
	Gesamt (n)	21	100,0%
urologische Operationen	nein	3	37,5%
	ja	5	62,5%
	Gesamt (n)	8	100,0%
chirurgische Operationen	nein	3	6,5%
	ja	43	93,5%
	Gesamt (n)	46	100,0%
ophtalmologische Operationen	nein	3	37,5%
	ja	5	62,5%
	Gesamt (n)	8	100,0%
dermatologische Operationen	nein	3	50,0%
	ja	3	50,0%
	Gesamt (n)	6	100,0%
sonstige Operationen	nein	3	75,0%
	ja	1	25,0%
	Gesamt (n)	4	100,0%

**Tabelle 41: Voroperationen****4.5.5 Viruserkrankungen**

Ebenfalls dokumentierte ich, ob die Patienten eine Viruserkrankung durchgemacht haben. 62 Patienten (91,2%) gaben keine Viruserkrankung an, vier Patienten (5,9%) litten an Hepatitis und zwei Patienten (2,9%) an Viren der Herpesgruppe. Bei 91 von

159 Patienten konnte der Virusstatus nicht erfasst werden. In Tabelle 42 und in Abbildung 45 wird die Verteilung der Viruserkrankungen mit Hilfe eines Balkendiagramms zur Darstellung gebracht.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine	62	39,0	91,2	91,2
	Hepatitis	4	2,5	5,9	97,1
	Viren der Herpesgruppe	2	1,3	2,9	100,0
	Gesamt	68	42,8	100,0	
Fehlend	System	91	57,2		
Gesamt		159	100,0		

Tabelle 42: Viruserkrankungen

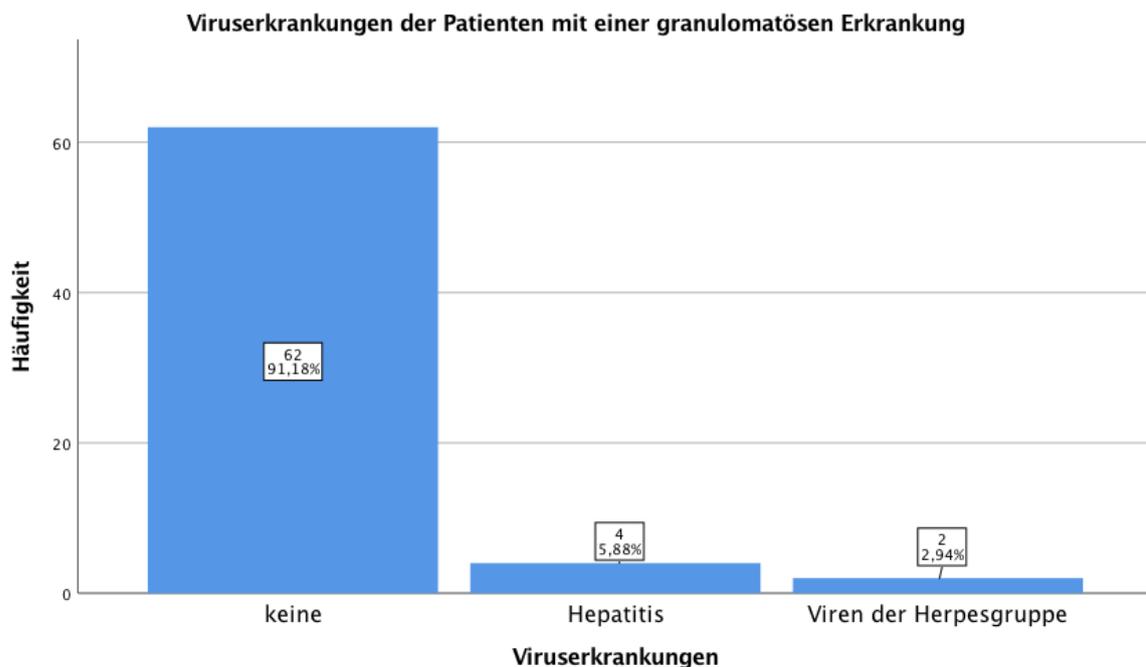


Abbildung 45: Balkendiagramm, Viruserkrankungen

## 4.6 Demographische Daten der Kontrollgruppe

### 4.6.1 Alter

Die größte Gruppe mit 33 Patienten (25,6%) ist im Alter von 60-69 Jahren. In absteigender Häufigkeit: 30 Patienten (23,3%) sind zwischen 50-59 Jahre alt, 26 Patienten (20,2%) sind zwischen 40-49 Jahre alt, 19 Patienten (14,7%) sind zwischen 70-79 Jahre alt, neun Patienten (7%) sind zwischen 30-39 Jahre alt, sieben Patienten (5,4%) sind zwischen 20-29 Jahre alt, vier Patienten (3,1%) sind zwischen 80-89 Jahre alt und ein Patient (0,8%) ist im Alter von 10-19 Jahren. Die Verteilung des Alters der Patienten mit malignem Melanom ist in Tabelle 43 und in Abbildung 46 zu sehen.

**Alter der Patienten mit Melanom**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	10-19	1	,8	,8	,8
	20-29	7	5,4	5,4	6,2
	30-39	9	7,0	7,0	13,2
	40-49	26	20,2	20,2	33,3
	50-59	30	23,3	23,3	56,6
	60-69	33	25,6	25,6	82,2
	70-79	19	14,7	14,7	96,9
	80-89	4	3,1	3,1	100,0
	Gesamt	129	100,0	100,0	

**Tabelle 43: Alter der Patienten mit Melanom**

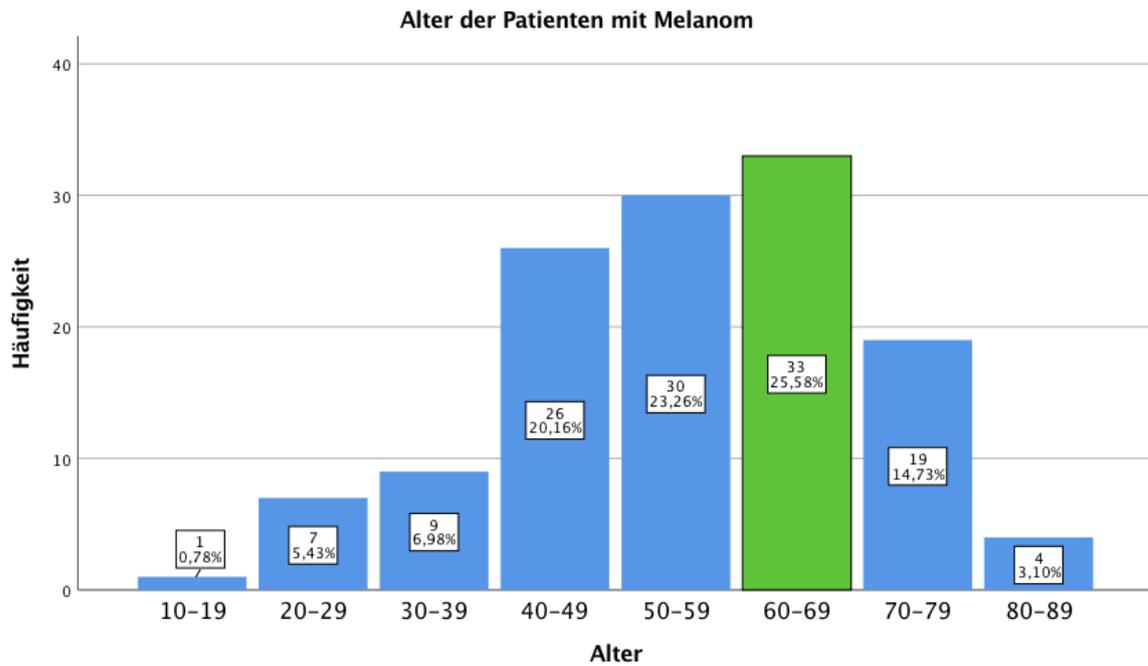


Abbildung 46: Balkendiagramm, Alter der Patienten mit Melanom

#### 4.6.2 Geschlecht

33 Patienten (25,6%) sind männlich und 96 Patientinnen (74,4%) weiblich. Das Balkendiagramm in Abbildung 47 und die Tabelle 44 veranschaulichen die Geschlechterverteilung in der Gruppe der Patienten mit malignem Melanom.

**Geschlecht der Patienten mit Melanom**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	33	25,6	25,6	25,6
	weiblich	96	74,4	74,4	100,0
	Gesamt	129	100,0	100,0	

Tabelle 44: Geschlecht der Patienten mit Melanom

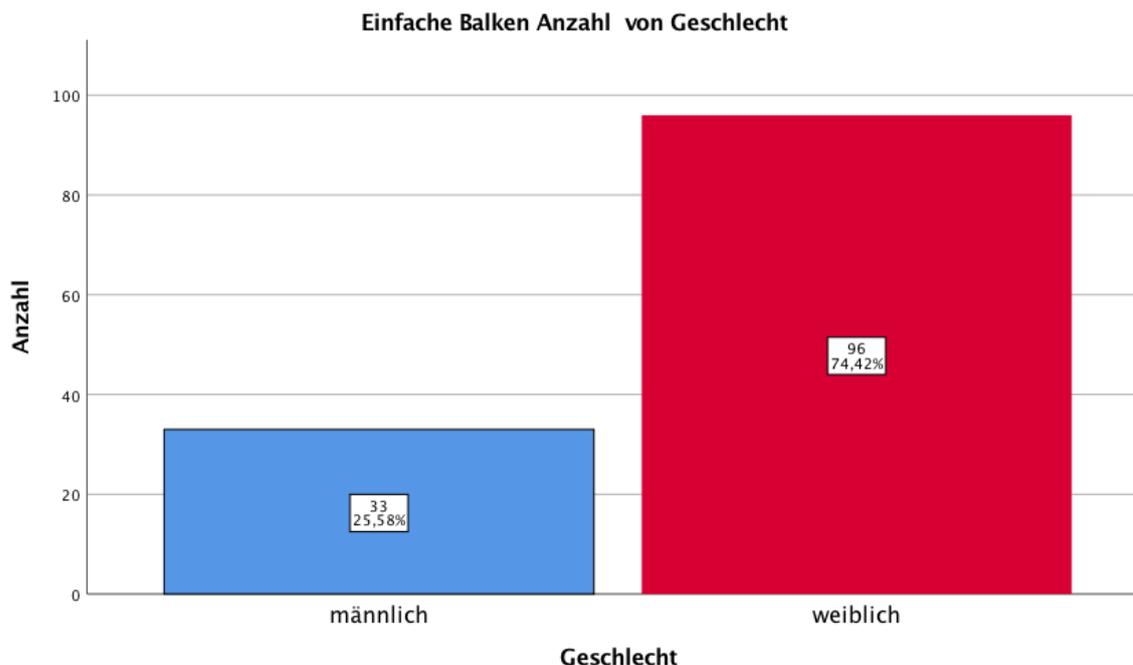


Abbildung 47: Balkendiagramm, Geschlecht der Patienten mit Melanom

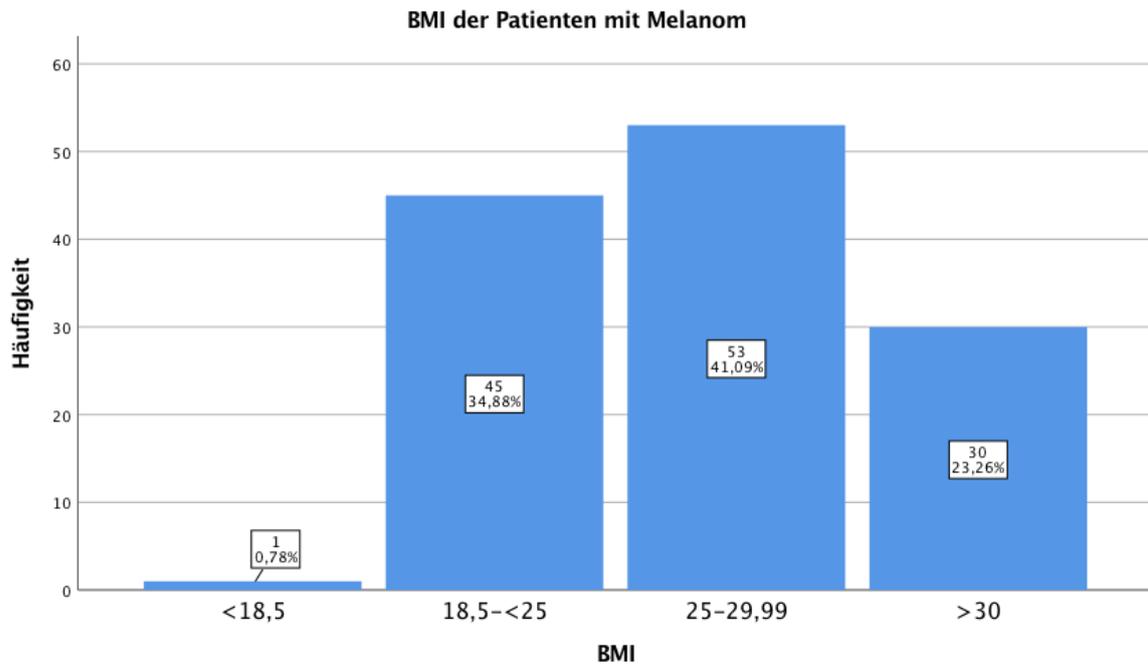
#### 4.6.3 BMI

In Abbildung 48 kann man erkennen, dass 64,4% von 129 Patienten über dem Normalgewicht lagen. Davon waren 53 Patienten (41%) präadipös und 30 Patienten (23%) adipös. Nur ein Patient (0,8%) war untergewichtig; 45 Patienten (35%) waren normalgewichtig.

**BMI der Patienten mit Melanom**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	<18,5	1	,8	,8	,8
	18,5-<25	45	34,9	34,9	35,7
	25-29,99	53	41,1	41,1	76,7
	>30	30	23,3	23,3	100,0
	Gesamt	129	100,0	100,0	

Tabelle 45: BMI der Patienten mit Melanom



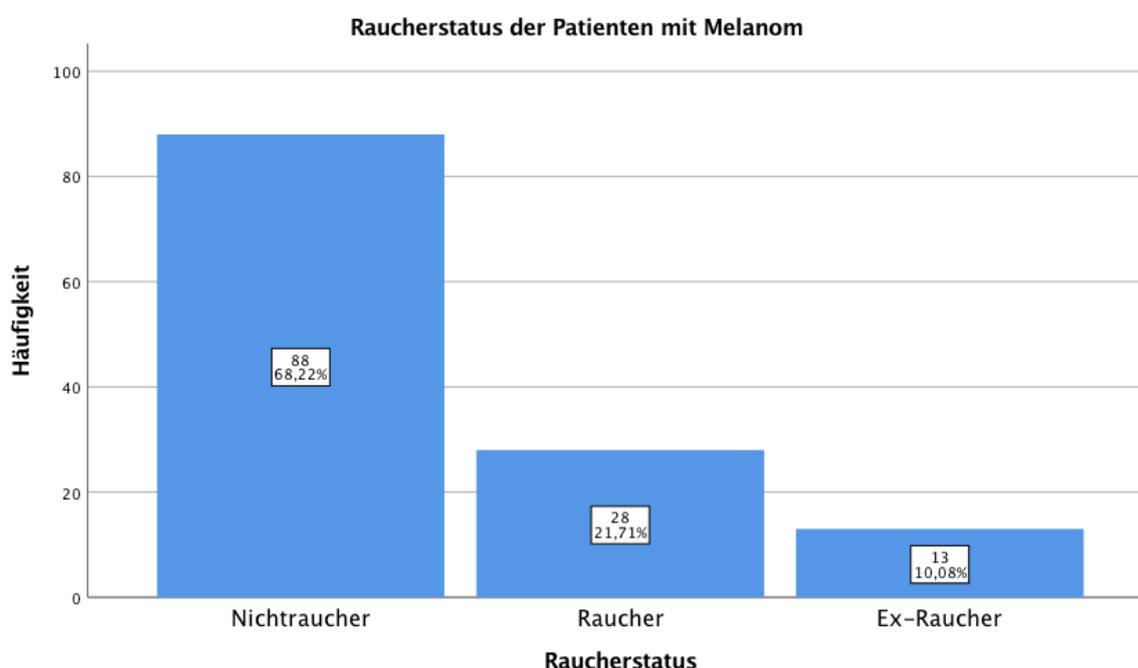
**Abbildung 48: Balkendiagramm, BMI der Patienten mit Melanom**

#### 4.6.4 Nikotinkonsum

Es wurden hier ebenfalls drei Gruppen gebildet: Nichtraucher, Raucher und ehemalige Raucher. Tabelle 46 und Abbildung 49 erläutern die Verteilung des Nikotinkonsums: 88 Patienten (68,2%) waren Nichtraucher, 28 Patienten (21,7%) waren Raucher und 13 Patienten (10,1%) sind zurzeit keine Raucher, haben in der Vergangenheit aber bereits geraucht.

**Raucherstatus bei Patienten mit Melanom**

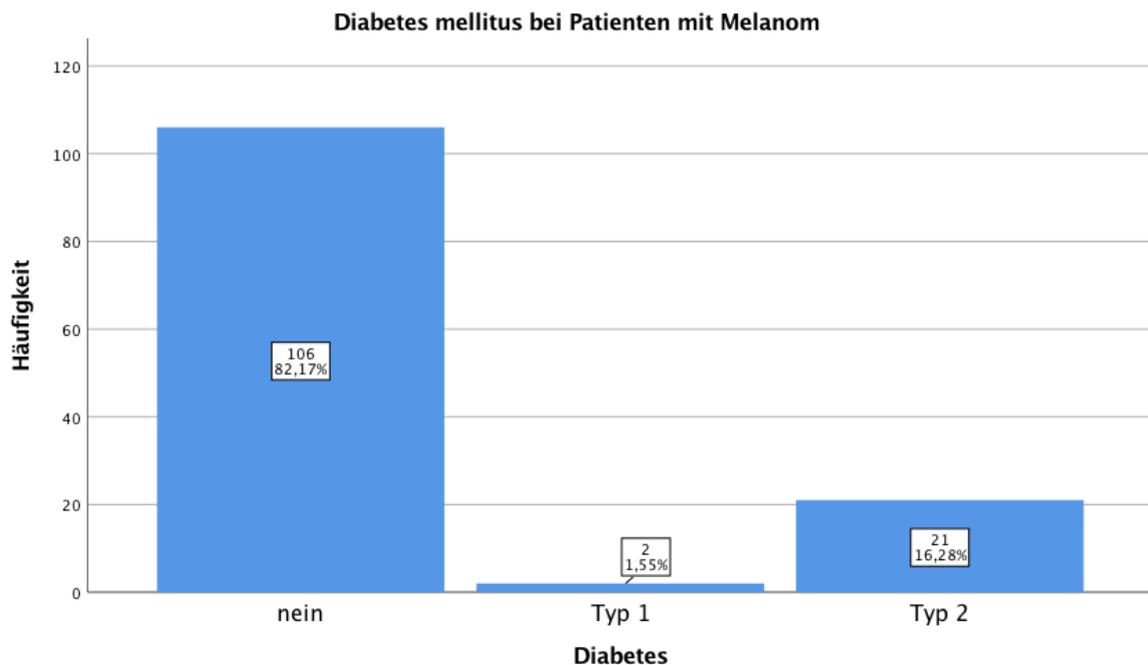
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nichtraucher	88	68,2	68,2	68,2
	Raucher	28	21,7	21,7	89,9
	Ex-Raucher	13	10,1	10,1	100,0
	Gesamt	129	100,0	100,0	

**Tabelle 46: Raucherstatus der Patienten mit Melanom****Abbildung 49: Balkendiagramm, Raucherstatus der Patienten mit Melanom****4.6.5 Diabetes mellitus**

Die größte Gruppe waren die Nichtbetroffenen mit 106 Patienten (82,2%), weitere 21 Patienten (16,3%) fallen auf die Gruppe der Typ 2 Diabetiker und nur zwei Patienten (1,55%) waren Typ 1 Diabetiker. Patienten mit latentem Diabetes mellitus gab es nicht. Tabelle 47 und das Balkendiagramm in Abbildung 50 demonstrieren die Verteilung des Diabetes mellitus bei den Patienten der Kontrollgruppe.

**Diabetes mellitus bei Patienten mit Melanom**

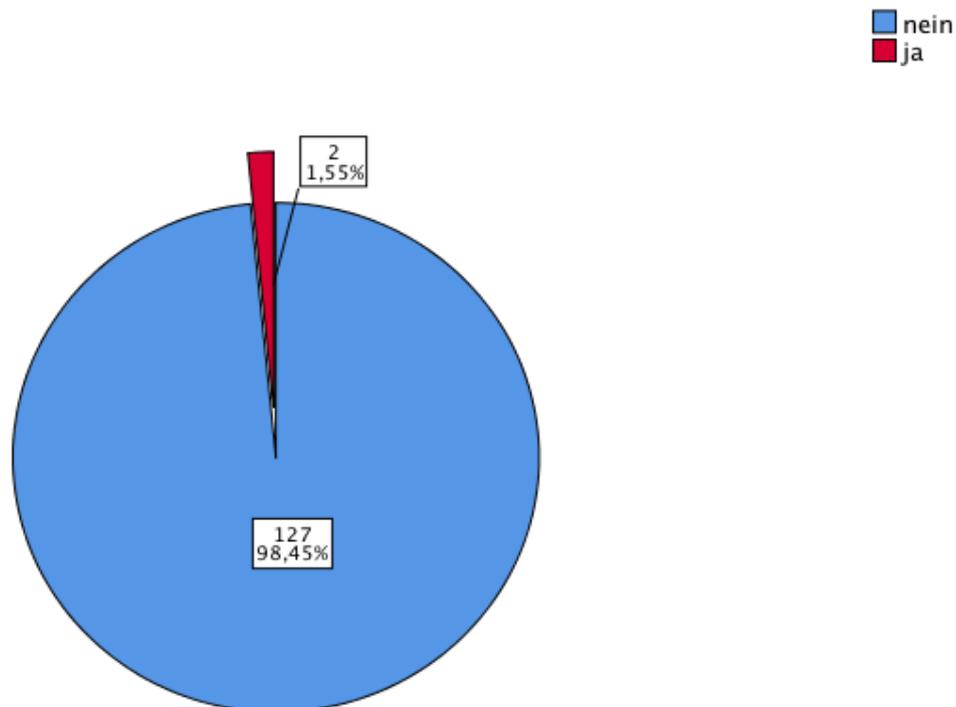
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	106	82,2	82,2	82,2
	Typ 1	2	1,6	1,6	83,7
	Typ 2	21	16,3	16,3	100,0
	Gesamt	129	100,0	100,0	

**Tabelle 47: Diabetes mellitus bei Patienten mit Melanom****Abbildung 50: Balkendiagramm, Diabetes mellitus bei Patienten mit Melanom****4.6.6 Hämatologische Erkrankungen**

In der Kontrollgruppe von 129 Patienten litten zwei Patienten (1,55%) an einer hämatologischen Erkrankung. Dagegen waren 127 Patienten (98,45%) nicht erkrankt. Die Tabelle 48 und das Schaubild in Abbildung 51 zeigen die Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Melanompatienten.

**Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit Melanom**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	127	98,4	98,4	98,4
	ja	2	1,6	1,6	100,0
	Gesamt	129	100,0	100,0	

**Tabelle 48: Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit Melanom****Abbildung 51: Kreisdiagramm, Hämatologische Erkrankungen bei Patienten mit Melanom**

---

Hämatologische Erkrankungen	Anzahl n
B-Zell Lymphom	1
Akute myeloische Leukämie	1
Keine hämatologische Erkrankung	127

**Tabelle 49: Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit Melanom**

## 4.7 Vergleich beider Patientengruppen

Beim Vergleich des Patientenkollektivs mit der Kontrollgruppe machte man Gebrauch von Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test. Dabei wurde jede Diagnose des Patientenkollektivs, nämlich Granuloma anulare, Necrobiosis lipoidica und Orofaziale Granulomatose, einzeln mit der Kontrollgruppe verglichen. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem P-Wert von unter 0,05 angenommen (p-Wert <0,05 = signifikant, p-Wert < 0,01 hochsignifikant, p-Wert < 0,001 höchst signifikant).

### 4.7.1 Vergleich GA mit der Kontrollgruppe

#### 4.7.1.1 Diabetes mellitus

Die Tabelle 50 zeigt, dass von 103 Patienten mit der Diagnose GA 28 Patienten (27,18%) an Diabetes litten, wohingegen bei 129 Patienten der Kontrollgruppe 23 Patienten (17,82%) an Diabetes erkrankt waren. Der größte Anteil entfällt auf die Gruppe des Diabetes mellitus Typ 2.

#### Kreuztabelle

Anzahl

		Diabetes				Gesamt
		nein	Typ 1	Typ 2	latent	
Gruppe	Patienten	75	5	17	6	103
	Kontrolle	106	2	21	0	129
Gesamt		181	7	38	6	232

**Tabelle 50: Kreuztabelle, Verteilung des Diabetes mellitus bei Patienten mit GA und der Kontrollgruppe**

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt- Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	10,231 <sup>a</sup>	3	,017	<b>,012</b>		
Likelihood- Quotient	12,484	3	,006	,010		
Exakter Test nach Fisher	10,153			,013		
Zusammenhang linear-mit-linear	3,528 <sup>b</sup>	1	,060	,064	,036	,011
Anzahl der gültigen Fälle	232					

**Tabelle 51: Chi-Quadrat-Test, Diabetes mellitus**

Der Tabelle 51 kann man entnehmen, dass die 2-seitige exakte Signifikanz 0,012 ist. Bei einem p-Wert von 0,012 ist das gemeinsame Auftreten von GA und Diabetes mellitus statistisch signifikant.

**4.7.1.2 BMI****Kreuztabelle**

Anzahl

		BMI				Gesamt
		<18,5	18,5-<25	25-29,99	>30	
Gruppe	Patienten	4	28	40	18	90
	Kontrolle	1	45	53	30	129
Gesamt		5	73	93	48	219

**Tabelle 52: Kreuztabelle, Verteilung des BMI bei Patienten mit GA und der Kontrollgruppe**

Der BMI war nur bei 90 Patienten mit GA bestimmbar. Von diesen waren vier Patienten (4,44%) untergewichtig, 28 Patienten (31,11%) normalgewichtig, 40 Patienten (44,44%) sind präadipös und 18 Patienten (20%) waren übergewichtig. Die Kontrollgruppe weist eine ähnliche Verteilung auf, bei der die meisten Patienten (53 Patienten = 41,08%) präadipös waren, gefolgt von den Normalgewichtigen (45 Patienten 34,88%). Ein großer Anteil (30 Patienten = 23,25%) war adipös. Nur ein Patient (0,7%) der Kontrollgruppe war untergewichtig.

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt- Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	3,750 <sup>a</sup>	3	,290	<b>,307</b>		
Likelihood- Quotient	3,796	3	,284	,313		
Exakter Test nach Fisher	3,531			,330		
Zusammenhang linear-mit-linear	,397 <sup>b</sup>	1	,529	,543	,294	,057
Anzahl der gültigen Fälle	219					

**Tabelle 53: Chi-Quadrat-Test, BMI**

Der Chi-Quadrat-Test in Tabelle 53 zeigt eine exakte 2-seitige Signifikanz von 0,307. Das hohe Körpergewicht hat keinen Einfluss auf das GA.

#### 4.7.1.3 Raucherstatus

Der Nikotinkonsum konnte bei insgesamt 138 Patienten mit der Diagnose GA nur von 93 Patienten erhoben werden. Davon waren 20 Patienten (21,5%) Raucher, 14 Patienten (15,05%) Ex-Raucher und 59 Patienten (63,4%) Nichtraucher. In der Kontrollgruppe waren 28 Raucher (21,7%) und 13 Ex-Raucher (10%), 88 Patienten (68,21%) rauchten nicht.

**Kreuztabelle**

Anzahl

		Raucherstatus			Gesamt
		Nichtraucher	Raucher	Ex-Raucher	
Gruppe	Patienten	59	20	14	93
	Kontrolle	88	28	13	129
Gesamt		147	48	27	222

**Tabelle 54: Kreuztabelle, Verteilung des Raucherstatus bei Patienten mit GA und der Kontrollgruppe****Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	1,287 <sup>a</sup>	2	,525	<b>,516</b>		
Likelihood-Quotient	1,272	2	,529	,516		
Exakter Test nach Fisher	1,313			,516		
Zusammenhang linear-mit-linear	1,041 <sup>b</sup>	1	,308	,334	,178	,046
Anzahl der gültigen Fälle	222					

**Tabelle 55: Chi-Quadrat-Test, Raucherstatus**

Wie im Chi-Quadrat-Test in Tabelle 55 zu sehen ist besteht keine statistische Signifikanz zwischen Patienten mit GA und der Kontrollgruppe da der p-Wert 0,516 beträgt. Das Rauchen ist somit kein Faktor, der das Auftreten des GA begünstigt.

#### 4.7.1.4 Hämatologische Erkrankungen

In der Patientengruppe waren acht Patienten (8,9%) von 89 Patienten erkrankt, wohingegen in der Kontrollgruppe nur zwei Patienten (1,5%) von 129 Patienten an einer hämatologischen Erkrankung litten.

##### Kreuztabelle

Anzahl

		Hämatologische Erkrankungen		Gesamt
		nein	ja	
Gruppe	Patienten	81	8	89
	Kontrolle	127	2	129
Gesamt		208	10	218

**Tabelle 56:** Kreuztabelle, Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit GA und der Kontrollgruppe

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt- Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	6,658 <sup>a</sup>	1	,010	<b>,017</b>	,012	
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	5,067	1	,024			
Likelihood-Quotient	6,731	1	,009	,017	,012	
Exakter Test nach Fisher				,017	,012	
Zusammenhang linear-mit-linear	6,627 <sup>c</sup>	1	,010	,017	,012	,011
Anzahl der gültigen Fälle	218					

**Tabelle 57: Chi-Quadrat-Test, Hämatologische Erkrankungen**

Der p-Wert liegt bei 0,017. Es besteht eine statistische Signifikanz zwischen der Gruppe mit GA und der Kontrollgruppe. Demnach ist das gemeinsame Auftreten einer hämatologischen Erkrankung und des GA wahrscheinlich.

### 4.7.2 Vergleich NL mit der Kontrollgruppe

Die Gruppe mit der Diagnose Necrobiosis lipoidica umfasste eine Patientenzahl von 16 Patienten.

#### 4.7.2.1 Diabetes mellitus

Von 10 Patienten konnte man erfassen, ob ein Diabetes mellitus vorliegt oder nicht. Neun Patienten (90%) litten an einem Diabetes mellitus. Vier davon an einem Typ 1 Diabetes mellitus und fünf Patienten an einem Typ 2 Diabetes mellitus. Die Verteilung in der Kontrollgruppe lautet wie folgt: 23 (17,82%) von 129 Patienten waren an Diabetes erkrankt.

#### Kreuztabelle

Anzahl

		Diabetes			Gesamt
		nein	Typ 1	Typ 2	
Gruppe	Patienten	1	4	5	10
	Kontrolle	106	2	21	129
Gesamt		107	6	26	139

**Tabelle 58: Kreuztabelle, Verteilung des Diabetes mellitus bei Patienten mit NL und der Kontrollgruppe**

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt- Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	43,706 <sup>a</sup>	2	,000	<b>,000</b>		
Likelihood- Quotient	27,469	2	,000	,000		
Exakter Test nach Fisher	27,817			,000		
Zusammenhang linear-mit-linear	16,738 <sup>b</sup>	1	,000	,000	,000	,000
Anzahl der gültigen Fälle	139					

**Tabelle 59: Chi-Quadrat-Test, Diabetes mellitus**

Tabelle 59 stellt einen p-Wert von 0 dar. Somit ist das gleichzeitige Vorliegen eines Diabetes mellitus bei der Diagnose NL höchst signifikant.

**4.7.2.2 BMI**

Bei den Patienten war eine Person (11,1%) untergewichtig, vier Personen (44,4%) normalgewichtig und vier (44,4%) übergewichtig. Bei den Kontrollen war eine Person untergewichtig (0,8%), 45 Personen (34,4%) normalgewichtig, 51 Personen (38,9%) präadipös und 34 Personen (26%) übergewichtig.

**Kreuztabelle**

Anzahl

		BMI				Gesamt
		<18,5	18,5-<25	25-29,99	>30	
Gruppe	Patienten	1	4	0	4	9
	Kontrolle	1	45	53	30	129
Gesamt		2	49	53	34	138

**Tabelle 60: Kreuztabelle, Verteilung des BMI bei Patienten mit NL und der Kontrollgruppe****Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt- Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	11,649 <sup>a</sup>	3	,009	<b>,012</b>		
Likelihood- Quotient	11,429	3	,010	,012		
Exakter Test nach Fisher	10,876			,008		
Zusammenhang linear-mit-linear	,107 <sup>b</sup>	1	,744	,833	,458	,161
Anzahl der gültigen Fälle	138					

**Tabelle 61: Chi-Quadrat-Test, BMI**

Tabellen 60 und 61 beweisen, dass zwischen den Patienten mit NL und der Kontrollgruppe ein Zusammenhang bezüglich des BMIs besteht. Der p-Wert beträgt 0,012. Der signifikante Unterschied zwischen Patienten und Kontrolle liegt in den Kategorien <18,5 und 25-29,99 kg/m<sup>2</sup>. Bei den Patienten gibt es signifikant mehr Personen in der Gruppe der Untergewichtigen, wohingegen signifikant mehr Kontrollpersonen präadipös sind. Bei den anderen beiden BMI-Kategorien gibt es

keinen signifikanten Unterschied.

#### 4.7.2.3 Raucherstatus

##### Kreuztabelle

Anzahl

		Raucherstatus			Gesamt
		Nichtraucher	Raucher	Ex-Raucher	
Gruppe	Patienten	4	3	2	9
	Kontrolle	88	28	13	129
Gesamt		92	31	15	138

**Tabelle 62: Kreuztabelle, Verteilung des Raucherstatus bei Patienten mit NL und der Kontrollgruppe**

##### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt- Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	2,361 <sup>a</sup>	2	,307	<b>,289</b>		
Likelihood- Quotient	2,141	2	,343	,554		
Exakter Test nach Fisher	2,921			,212		
Zusammenhang linear-mit-linear	2,322 <sup>b</sup>	1	,128	,130	,108	,061
Anzahl der gültigen Fälle	138					

**Tabelle 63: Chi-Quadrat-Test, Raucherstatus**

Der Raucherstatus hat laut Kreuztabelle 62 und Chi-Quadrat-Test in Tabelle 63 keinen Einfluss auf das Vorliegen der NL. Der p-Wert beträgt 0,289.

#### 4.7.2.4 Hämatologische Erkrankungen

Von acht Patienten des Patientenkollektivs war eine Person (12,5%) erkrankt, von 129 Patienten der Kontrollgruppe waren zwei Personen (1,5%) erkrankt.

##### Kreuztabelle

Anzahl

		hämatologische Erkrankungen		Gesamt
		nein	ja	
Gruppe	Patienten	7	1	8
	Kontrolle	127	2	129
Gesamt		134	3	137

**Tabelle 64: Kreuztabelle, Verteilung der hämatologischen Erkrankungen von Patienten mit NL und der Kontrollgruppe**

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt- Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	4,217 <sup>a</sup>	1	,040	<b>,166</b>	,166	
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,654	1	,419			
Likelihood-Quotient	2,198	1	,138	,166	,166	
Exakter Test nach Fisher				,166	,166	
Zusammenhang linear-mit-linear	4,186 <sup>c</sup>	1	,041	,166	,166	,158
Anzahl der gültigen Fälle	137					

**Tabelle 65: Chi-Quadrat-Test, Hämatologische Erkrankungen**

Die exakte 2-seitige Signifikanz beträgt 0,166. Die Patienten mit NL leiden nicht häufiger als die Allgemeinbevölkerung an einer hämatologischen Krankheit.

### 4.7.3 Vergleich OFG mit der Kontrollgruppe

Von 159 Patienten des Gesamtpatientenkollektivs haben fünf Patienten die Diagnose OFG. Davon hatten zwei Patienten (40%) einen Typ 2 Diabetes und ein Patient (20%) einen latenten Diabetes. In der Kontrollgruppe waren 23 Patienten (17,82%) von 129 Patienten an einem Diabetes mellitus erkrankt.

#### 4.7.3.1 Diabetes mellitus

##### Kreuztabelle

Anzahl

		Diabetes				Gesamt
		nein	Typ 1	Typ 2	latent	
Gruppe	Patienten	2	0	2	1	5
	Kontrolle	106	2	21	0	129
Gesamt		108	2	23	1	134

**Tabelle 66: Kreuztabelle, Verteilung des Diabetes mellitus bei Patienten mit OFG und der Kontrollgruppe**

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt- Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	28,518 <sup>a</sup>	3	,000	<b>,008</b>		
Likelihood- Quotient	9,186	3	,027	,012		
Exakter Test nach Fisher	11,715			,012		
Zusammenhang linear-mit-linear	8,588 <sup>b</sup>	1	,003	,009	,009	,006
Anzahl der gültigen Fälle	134					

**Tabelle 67: Chi-Quadrat-Test, Diabetes mellitus**

Bei einem p-Wert von 0,008 lässt sich schlussfolgern, dass Patienten mit der Diagnose OFG sehr wahrscheinlich auch an Diabetes mellitus erkranken.

**4.7.3.2 BMI**

Vier (80%) von fünf Patienten mit OFG lagen über dem Normalgewicht. Dem gegenübergestellt lagen 83 (64,34%) von 129 Patienten der Kontrollgruppe über dem Normalgewicht.

**Kreuztabelle**

Anzahl

		BMI				Gesamt
		<18,5	18,5-<25	25-29,99	>30	
Gruppe	Patienten	0	1	2	2	5
	Kontrolle	1	45	53	30	129
Gesamt		1	46	55	32	134

**Tabelle 68: Kreuztabelle, Verteilung des BMI bei Patienten mit OFG und der Kontrollgruppe****Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt- Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	,916 <sup>a</sup>	3	,822	<b>,737</b>		
Likelihood- Quotient	,914	3	,822	,737		
Exakter Test nach Fisher	2,637			,737		
Zusammenhang linear-mit-linear	,880 <sup>b</sup>	1	,348	,393	,261	,150
Anzahl der gültigen Fälle	134					

**Tabelle 69: Chi-Quadrat-Test, BMI**

Wie in Tabelle 69 dargestellt beträgt der p-Wert 0,737. Aufgrund dessen lässt sich die These aufstellen, dass Patienten mit der Diagnose OFG unabhängig vom Körpergewicht erkranken können.

### 4.7.3.3 Raucherstatus

Alle Patienten (100%) mit der Diagnose OFG waren Nichtraucher. Im Vergleich dazu waren 28 Patienten (21,7%) der Kontrollgruppe Raucher, 13 Patienten (10%) haben einmal geraucht

#### Kreuztabelle

Anzahl

		Raucherstatus			Gesamt
		Nichtraucher	Raucher	Ex-Raucher	
Gruppe	Patienten	5	0	0	5
	Kontrolle	88	28	13	129
Gesamt		93	28	13	134

Tabelle 70: Kreuztabelle, Verteilung des Raucherstatus bei Patienten mit OFG und der Kontrollgruppe

#### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	2,290 <sup>a</sup>	2	,318	<b>,290</b>		
Likelihood-Quotient	3,737	2	,154	,262		
Exakter Test nach Fisher	1,165			,755		
Zusammenhang linear-mit-linear	1,926 <sup>b</sup>	1	,165	,212	,156	,156
Anzahl der gültigen Fälle	134					

Tabelle 71: Chi-Quadrat-Test, Raucherstatus

Bei einem p-Wert von 0,290 besteht keine statistische Signifikanz zwischen Patienten mit der Diagnose OFG und der Kontrollgruppe. Somit kann man zusammenfassen, dass das Rauchen das Auftreten von OFG wahrscheinlich nicht begünstigt.

#### 4.7.3.4 Hämatologische Erkrankungen

Keiner der fünf Patienten (0%) mit der Erkrankung OFG litt zusätzlich an einer hämatologischen Erkrankung. In der Kontrollgruppe waren zwei Patienten (1,5%) erkrankt.

##### Kreuztabelle

Anzahl

		Hämatologische Erkrankungen		Gesamt
		nein	ja	
Gruppe	Patienten	5	0	5
	Kontrolle	127	2	129
Gesamt		132	2	134

**Tabelle 72: Verteilung der hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit OFG und der Kontrollgruppe**

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotisch de Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikan z (2-seitig)	Exakte Signifikan z (1-seitig)	Punkt- Wahrscheinlichei t
Chi-Quadrat nach Pearson	,079 a	1	,779	<b>1,000</b>	,926	
Kontinuitätskorrektur b	,000	1	1,000			
Likelihood-Quotient	,153	1	,695	1,000	,926	
Exakter Test nach Fisher				1,000	,926	
Zusammenhang linear-mit-linear	,078 c	1	,780	1,000	,926	,926
Anzahl der gültigen Fälle	134					

**Tabelle 73: Chi-Quadrat-Test, Hämatologische Erkrankungen**

Aus Tabelle 73 ist ein p-Wert von 1 zu entnehmen. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass Patienten mit OFG unwahrscheinlich an hämatologischen Diagnosen erkranken.

#### 4.8 Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse

In der Auswertung der Patienten mit der Diagnose GA lässt sich folgendes Fazit formulieren:

- Patienten mit der Erkrankung GA haben häufiger Diabetes mellitus (p-Wert=0,012) verglichen mit der Kontrollgruppe
- Patienten mit der Erkrankung GA leiden häufiger an hämatologischen Erkrankungen (p-Wert=0,017) verglichen mit der Kontrollgruppe

Aus den Ergebnissen der Patienten mit der Diagnose OFG ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

- Patienten mit der Erkrankung OFG haben häufiger Diabetes mellitus (p-Wert=0,008) verglichen mit der Kontrollgruppe

Bei Patienten mit der Diagnose NL lässt sich nachstehendes ableiten:

- Patienten mit der Erkrankung NL leiden häufiger an der Diagnose Diabetes mellitus (p-Wert=0) verglichen mit der Kontrollgruppe
- Patienten mit der Erkrankung NL haben häufiger Untergewicht verglichen mit der Kontrollgruppe. Patienten der Kontrollgruppe sind häufiger präadipös mit einem BMI von 25-29,99 kg/m<sup>2</sup> (p-Wert=0,012)

	GA	OFG	NL
Diabetes	<b>p-Wert = 0,012</b>	<b>p-Wert = 0,008</b>	<b>p-Wert = 0</b>
BMI	Nicht signifikant	Nicht signifikant	<b>p-Wert = 0,012</b>
Raucherstatus	Nicht Signifikant	Nicht signifikant	Nicht signifikant
Hämatologische Erkrankungen	<b>p-Wert = 0,017</b>	Nicht signifikant	Nicht signifikant

**Tabelle 74: Zusammenfassung der Signifikanzen**

## 5 Diskussion

In zahlreichen Publikationen wurden GA und NL zahlenmäßig häufiger bei dem weiblichen Geschlecht beobachtet. Unter anderem wurde eben genanntes von *PEGGY R. CYR et al.* (4) für das GA und von *JOCKENHOFER et al.* (37) für die NL beschrieben. Die vorgelegte Studie beweist, dass es sich hierbei um gynäkotrope Krankheitsbilder handelt. In der Gruppe des GA mit n=138 waren n=98 (71,1%) weiblich und nur n=40 (28,9%) männlich. Deutlicher war die Verteilung des Geschlechts jedoch bei der NL. Von n=16 Patienten waren n=15 Frauen (93,75%) und lediglich n=1 ein Mann (6,25%).

Eine in Montreal durchgeführte Studie von *EL-HAKIM et.al* untersuchte eine Gruppe von sechs Patienten mit der Diagnose einer OFG. Dabei handelte es sich um fünf Frauen und einen Mann (65). Die von uns untersuchten Patienten mit OFG weisen eine umgekehrte Geschlechtsverteilung auf: n=4 (80%) sind Männer und n=1 (20%) eine Frau. Ob ein Geschlecht häufiger betroffen ist als das andere, wird in diversen Veröffentlichungen nicht genannt. Die häufige Assoziation von OFG mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (57), lässt uns auf die Geschlechtsverteilung in dieser Erkrankungsgruppe blicken. Man sieht, dass Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind (Quelle 2: ([www.unispital-basel.ch](http://www.unispital-basel.ch))). Wieso in unserer Studie mehr Männer erkrankten ist unklar. Die Epidemiologie lässt also Raum für Spekulationen über einen möglichen Einfluss des Wohnortes und der Lebensbedingungen auf den unterschiedlichen Kontinenten.

Je nach Subtyp, tritt das GA in verschiedenen Altersklassen auf und kann auch alle Altersklassen betreffen (4). Die Altersgruppe, die am häufigsten vertreten ist, ist die Gruppe der 60-69-Jährigen (n=38, 27,5%). Im Kindesalter häufig vorkommend sind das subcutane GA (12) und das disseminierte GA, welches durch zwei Altersgipfel charakterisiert ist: Kinder < 10 Jahren und Erwachsene >40 Jahren (11, 15). Das subcutane GA und das GA perforans waren in unserem Patientenkollektiv nicht eruierbar. Die Ausprägung des GA war wie folgt verteilt: n=71 lokalisiert (52,21%) und n=65 generalisiert bzw. disseminiert (47,79%), also nahezu gleich verteilt. Laut *NOPPER et al.* ist die lokalisierte Form mit 75% die häufigste Form (9). Die Verteilung in unserer Studie, wird durch die Betrachtung der Entnahmestelle der Biopsie verständlicher. Die häufigste Entnahmestelle waren der Körperstamm/die Schultern mit n=46 (33,58%), gefolgt von den unteren Extremitäten mit n=35 (25,55%) und der oberen Extremitäten mit n=25 (18,25%). Die disseminierte Form des GA tritt

überwiegend am Rumpf, am Nacken und an den Extremitäten auf (11, 15). Ein andere mögliche Erklärung für die erhöhte Anzahl disseminierter Erkrankungsfälle ist die Tatsache, dass Patienten sich im Telefoninterview schwer an die Ausprägung erinnern und eher dazu neigen, die gesundheitlichen Beschwerden zu aggravierern und somit einen stärkeren Befall anzugeben, als dieser womöglich auftrat.

Ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 30-40 Jahren ist für die NL typisch (66). In unserer Studie zeichneten sich zwei Altersgruppen ab: zwischen 20-29 Jahren und zwischen 60-69 Jahren mit jeweils n=4 Patienten (25%). Die Entnahmestelle der Biopsie war ausschließlich an der unteren Extremität (100%). Dies entspricht der Verteilung der meisten Publika. *MARCOVAL et al.* untersuchten 35 Patienten mit der Diagnose einer NL. Lediglich eine Person zeigte eine andere Hautmanifestation als prätibial (66). Andere seltene Manifestationsorte sind Läsionen im Gesicht, an der behaarten Kopfhaut, am Rumpf, in der Leiste und an der oberen Extremität (67). Zwei Patienten unserer Studie waren in der Altersgruppe von 10-19 Jahren. Im Kindes- und Teenageralter sind atypische Manifestationen der NL möglich, wie zum Beispiel in einem Case Report von *ÖZKUR et al.* beschrieben (68). Es wird ein Fall eines 14-jährigen Mädchens beschrieben. Das Mädchen litt nicht an Diabetes mellitus und stellte sich mit einer 7x5 cm großen, erythematösen Läsion interskapulär vor.

Die Patienten mit der Diagnose OFG am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg waren im Alter zwischen 40 und 79 Jahren. Eine der größten Studien über die OFG wurde von *MCCARTAN et al.* durchgeführt. Dabei wurden 119 Patienten eingeschlossen. Die Altersspanne war zwischen 5 und 84 Jahren; das Durchschnittsalter betrug 28 Jahre (69). In diversen Veröffentlichungen werden auch Fälle von Kindern beschrieben, die sich mit Zahnfleischentzündungen und abdominellen Beschwerden vorstellen (70). In einer klinischen Studie von *LAZZERINI et al.* wurden 173 Patienten unter 18 Jahren hinsichtlich der Assoziation zu Morbus Crohn untersucht. Die OFG zeigt eine variable Klinik, jedoch stehen bei über 90% der Patienten schmerzlose Lippenschwellungen im Vordergrund. Unter anderem können auch Zahnfleischschwellungen und Ulzerationen auftreten (58, 61). Die Probenentnahmen an unserem Patientenkollektiv wurden ausnahmslos im Mund vorgenommen (100%).

Diabetes mellitus zählt zu den modernen epidemiologischen Erkrankungen, von der 463 Millionen Menschen weltweit betroffen sind. Schätzungsweise wird diese Zahl bis 2045 etwa 700 Millionen betragen (Quelle 3: ([www.idf.org](http://www.idf.org))). Die zunehmende

Urbanisierung mit Ernährungsumstellungen, verminderter körperlicher Aktivität und Veränderungen in anderen Lebensgewohnheiten sowie die zunehmende Adipositasrate tragen zur höheren Prävalenz von Diabetes mellitus bei. Neben den schweren Nieren-, Gefäß- und Augenkomplikationen kann die Haut ebenfalls beeinträchtigt werden (71). In der heutigen Literatur werden schätzungsweise bei 30-90% der Diabetiker Hautmanifestationen in irgendeiner Form und Ausprägung beschrieben (72). Bei allen drei granulomatösen Dermatosen unserer Studie konnte eine statistische Signifikanz in Bezug auf die Assoziation zu Diabetes mellitus festgestellt werden (GA: p-Wert=0,012; NL: p-Wert= 0; OFG: p-Wert= 0,008). In der Gruppe des GA (Gesamt n=103) hatten fünf Patienten einen Typ 1 Diabetes mellitus, 17 Patienten einen Typ 2 Diabetes mellitus und sechs Patienten einen latenten Diabetes mellitus. Damit wird die Hypothese bestätigt, dass das GA bei der Grunddiagnose Diabetes mellitus häufiger auftritt. In welcher Reihenfolge die Erkrankungen auftreten, wurde in dieser Arbeit nicht beleuchtet.

Der BMI wurde als Risikoindikator für Krankheiten entwickelt. Mit steigendem BMI steigt auch das Risiko für viele Krankheiten. Einige häufige Erkrankungen in Zusammenhang mit Übergewicht und Adipositas sind: vorzeitiger Tod, Herz-/Kreislauferkrankungen, Bluthochdruck, Arthrose, einige Krebsarten und Diabetes mellitus (Quelle 1: ([www.euro.who.int](http://www.euro.who.int), 2020)). Ein Zusammenhang zwischen einem zu hohen BMI und GA konnte nicht bestätigt werden (p-Wert= 0,307). Ein erhöhtes Körpergewicht hat somit keinen Einfluss auf die Entstehung des GA.

Häufig wird auch von der *Necrobiosis lipoidica diabetorum* gesprochen (73). Trotzdem sollte man vorsichtig bei der Namenswahl sein, da die NL ebenfalls bis zu einem Drittel bei nicht diabetischen Patienten vorkommt (74, 75).

Im Februar 2019 wurde eine Studie durch Hashemi *et al.* publiziert, in der ebenfalls die Assoziation zwischen Diabetes mellitus und NL bestätigt wurde (76). In der multizentrischen retrospektiven Studie wurden 236 Patienten auf verschiedene epidemiologische Daten sowie Nebendiagnosen untersucht. Mehr als die Hälfte litt neben der NL ebenfalls an Diabetes mellitus. Interessant ist, dass häufiger die jüngeren Patienten und die Frauen an einem Diabetes erkrankt sind; passend zu unserem Ergebnis der Studie. Von 10 Patienten mit der Diagnose NL (Gesamt n=16) erhielten wir die Information über das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Davon hatten fünf Patienten (50%) einen Typ 2 Diabetes mellitus, vier Patienten (40%) einen Typ 1 Diabetes mellitus und ein Patient litt nicht unter der Stoffwechselkrankheit. MARCOVAL *et al.* untersuchte im Zeitraum von 1987-2013 in einem Krankenhaus in

Barcelona 35 Patienten mit NL. 23 Patienten hatten einen Diabetes mellitus: 13 davon einen Typ 2 Diabetes mellitus und 10 Patienten einen Typ 1 Diabetes mellitus. Es wurde herausgearbeitet, dass 20 Patienten den Diabetes mellitus vor dem Auftreten von NL entwickelten; bei zwei der Patienten wurde NL und die Stoffwechselerkrankung gleichzeitig beobachtet. Keiner der Patienten, die vorher negativ waren, entwickelten im Follow-up die Erkrankung (66). In der vorgelegten Promotion konnte der Zeitpunkt des Auftretens von NL in Abhängigkeit zum Diagnosezeitpunkt eines Diabetes mellitus nicht erhoben werden.

Obwohl die Ätiologie noch nicht vollständig geklärt ist, wird als häufigste Ursache die Mikroangiopathie vermutet. Diese ist gekennzeichnet durch eine Wandverdickung der Blutgefäße, vor allem in der tiefen Dermis, sowie eine Fibrosierung und eine endotheliale Proliferation, welche im weiteren Stadium einen Gefäßverschluss herbeiführen können (77). In immunfluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen wurde ebenfalls eine Ablagerung von Fibrin, C3 und IgM an der dermo-epidermalen Junktionszone beobachtet (78).

Heutzutage ist auch bekannt, dass ein Typ 2 Diabetes mit Fettleibigkeit assoziiert ist. In der vorliegenden retrospektiven Studie kam man, entgegen unserer Erwartung, zu dem Ergebnis, dass die Patienten mit der Diagnose NL im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe signifikant häufiger untergewichtig und Patienten der Kontrollgruppe signifikant häufiger präadipös waren (p-Wert= 0,012). Interessant ist eine Studie von Bozkurt *et al.* bei der es nach bariatrischen Operationen zu einer Remission der NL und des Diabetes mellitus kommen könnte (79), woraus sich schließen lässt, dass eine Gewichtsreduktion enorm wichtig in der Behandlung und Therapie der NL sind.

Betrachtet man nur die Gruppe der OFG in Bezug auf Diabetes mellitus, gibt es wenig Literatur, die diesen Zusammenhang beschreibt. Mit einem p-Wert von 0,008 besteht zwischen unserem Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe eine statistische Signifikanz. Von n=5 Patienten hatten zwei Patienten einen Typ 2 Diabetes mellitus und ein Patient einen latenten Diabetes mellitus. Das Körpergewicht hatte keinen Einfluss auf das bevorzugte Auftreten der Dermatose.

Das größte vermeidbare Gesundheitsrisiko in Deutschland ist das Rauchen. Etwa 120.000 Menschen in Deutschland sterben jährlich an den Folgen des Tabakkonsums. Es rauchen circa 23,8% der Männer und Frauen ab 18 Jahren (Quelle 4: ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de))). Umso interessanter war es für uns zu untersuchen, ob der Nikotinkonsum einen Einfluss auf die Entstehung granulomatöser

Hauterkrankungen hat. Dazu wurde bisher wenig geforscht. Das Rauchen begünstigt eine Mikroangiopathie, die auch in der Pathogenese der Dermatosen beschrieben wurde. Dennoch konnte in unserer Studie keine statistische Signifikanz hinsichtlich des Nikotinkonsums und der Erkrankungen gezeigt werden (GA: p-Wert= 0,516, NL: p-Wert=0,289, OFG: p-Wert=0,290).

Ein kausaler Bezug zwischen GA und malignen Lymphomen der Haut bzw. nodalen Lymphomen im Sinne einer Paraneoplasie ist derzeit noch nicht sicher geklärt. Allgemein werden schon seit längerer Zeit pathologische Korrelationen zwischen chronischen Entzündungen der Haut und systemischen Neoplasien diskutiert. Erstmals postulierte 1863 Rudolph Virchow die Existenz einer gegenseitigen Abhängigkeit zwischen dem Auftreten einer chronischen Entzündung, die sich als lymphoretikuläre Infiltrate manifestieren kann, und der Entwicklung von Neoplasien. Ein Zusammenspiel von Entzündung, intrinsischer Immundysfunktion, Hormonen, Zytokinen und Interleukinen, angiogenetischen Faktoren und epigenetischen Veränderungen wird postuliert (80). Vielfach wurde berichtet, dass diese inflammatorischen Dermatosen der Entwicklung von Malignomen Monate bis Jahre vorausgehen können (80).

Definitionsgemäß werden paraneoplastische Syndrome nicht direkt vom Tumor oder seinen Metastasen hervorgerufen, sie werden vielmehr indirekt durch die oben genannten Mechanismen induziert (81). Auf diese Weise können unterschiedliche nephrologische, neurologische, dermatologische, endokrinologische und hämatologische Krankheitsbilder hervorgerufen werden. Im Kontrast zur Definition der paraneoplastischen Dermatosen durch Curth in 1976 wird es durch McLean 1993 wie folgt definiert: Die Dermatose tritt immer nach der Malignomdiagnose auf und Dermatose und Neoplasie zeigen einen parallelen Verlauf (82, 83).

Diese Definition lässt sich in der Praxis nur schwierig umsetzen, da weder klinisch noch anamnestisch derlei genaue Angaben gemacht werden. Zudem gehen Hauterscheinungen oft dem Tumor voraus. Es ist jedoch vorstellbar, dass das Erreichen einer gewissen Tumormasse eine notwendige Voraussetzung ist, damit die oben genannten Mediatorsubstanzen oder hormonartig wirkende Polypeptide freigesetzt werden und ihre Wirkung entfalten können.

Li *et al.* erforschten die Verbindung zwischen dem GA und malignen Neoplasien anhand von 16 Fällen, die in 14 Fallstudien und zwei Korrelationsstudien von 1966 bis

2001 in der Medline database dokumentiert wurden (18). Es wurde herausgearbeitet, dass die Lymphome mit 56% den größten Anteil an Neoplasien darstellten (9/16 Patienten) und unter den Lymphomen das Hodgkin-Lymphom am häufigsten vorkam (6/10 Patienten). Die meisten Patienten wiesen klinisch ungewöhnliche Merkmale des GA auf, wenn man ein spätes Erkrankungsalter oder ein atypisches klinisches Bild betrachtet. Unter den 16 Patienten waren die häufigsten klinischen Formen die lokalisierte Form (acht Patienten) oder die generalisierte Form (sechs Patienten). Die Verteilung der Ausprägung des Homburger Patientenkollektivs: 52,21% hatten eine generalisierte Form und etwa 47,79% eine lokalisierte Form.

Das Erkrankungsalter für Granuloma anulare variierte zwischen 25 und 85 Jahren, das mittlere Alter betrug 54. Die Geschlechtsverteilung zeigte keine Präferenz. Ungefähr die Hälfte der entnommenen Biopsien zeigte ein typisches Bild mit nekrobiotischen Veränderungen, umgeben von palisadenförmig angeordneten Histiozyten und Muzineinlagerungen. Bei den meisten Patienten wurde das GA nach der Lymphomdiagnose gestellt: bei acht Patienten danach, bei fünf davor und bei drei gleichzeitig. Es gab keine statistische Signifikanz bezüglich klinischer Formen des GA, zwischen Lymphomen und anderen Neoplasien, histologischen Mustern, dem Alter, Geschlecht und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Eine statistische Signifikanz konnte jedoch bei den Patienten mit einem atypischen klinischen Bild bezüglich des Erkrankungsalters nachgewiesen werden (mittleres Alter von 68 versus 48;  $p=0,02$ ).

Es liegen zwei Korrelationsstudien (14,19) vor, denen zwar beiden der Nachweis einer ursächlichen Verbindung zwischen GA und malignen Lymphomen nicht gelang, die jedoch interessante Beobachtungen machen konnten (7, 84). Dabski *et al.* bezogen sich in ihrer Studie auf Daten von 100 Patienten mit generalisiertem GA, die innerhalb eines Zeitraums von 20 Jahren (1966-1986) gesammelt wurden und von denen 14 Patienten Neoplasien aufwiesen (7). Die Zeitspanne zwischen der Diagnose des GA und der Krebsentstehung schwankte von 14 Jahre vor bis 25 Jahre nach Diagnosestellung einer Neoplasie. In der anderen Korrelationsstudie, durchgeführt von Barksdale *et al.*, wurden 12.415 Patienten mit malignen Lymphomen für den Zeitraum von 1976-1992 erfasst (84). Davon hatten 13 Patienten ein GA. Von diesen 13 Patienten in dieser Studie hatten mehrere eine untypische Klinik. Es konnten schmerzhafteste Verläufe, untypische Körperlokalisationen (Palmae, Plantae, Gesicht) oder beides bei sieben von 13 Patienten beobachtet werden. Erwähnenswert ist

außerdem, dass bei fünf von diesen sieben Patienten mit atypischer Klinik das GA vor dem Lymphom entstanden war.

Zudem konnte festgehalten werden, dass bei Patienten mit einem atypischen klinischen Bild die Zeit zwischen der Diagnose eines GA und eines Lymphoms kürzer war als in der Gruppe der Patienten mit typischer Klinik (84).

Barksdale *et al.* stellten verschiedene Hypothesen bezüglich der Entstehung von Granulomen bei Neoplasien auf. Sie postulierten, dass Granulomentstehung als eine Antwort des Patienten auf den Tumor aufgefasst werden und daher als Anzeichen einer positiven Prognose gegenüber Patienten mit Tumoren gleicher Art und gleichem Stadium ohne Granulomgenese gewertet werden kann (84).

Möglich ist aber auch, dass eine granulomatöse Entzündungsreaktion im Zusammenhang mit einem malignen Lymphom eine zufällige Beobachtung oder eine Abweichung der Immunantwort bei Patienten mit einem gestörten Immunsystem darstellt. Die erste Theorie wird zusätzlich von Cohen unterstützt, der auch den Begriff „Malignität-assoziiertes GA“ prägt (85).

Die Arbeitsgruppe von Bassi *et al* spekulierte auf ein noch nicht identifiziertes Tumorantigen, welches die Entstehung von GA als immunologische Reaktion stimuliert (86). Kawakami *et al.* favorisierten auch die protektive Rolle des GA bei einem 70-jährigen Patienten, in dessen betroffener Haut sich CD3+, CD4+, CD5+ und CD25+ Zellen nachweisen ließen, während sein Blut DNA des humanen T- Zell Leukämie Virus Typ I (HTLV-1) aufwies, womit die Diagnose einer adulten T-Zell Leukämie gestellt werden konnte (17). Die GA-artigen Hautläsionen wurden in diesem Fall als immunologische Hypersensitivität gegen die Tumorzellen oder persistierende HTLV-1-Antigene postuliert. Die Autoren diskutieren zwei Arten von kutanen, nicht infektiösen Granulomen, die mit malignen Lymphomen assoziiert sind. Beim ersten Typen zeigen sich granulomatöse Infiltrate zusammen mit neoplastischen Zellen des malignen Lymphoms innerhalb der Hautläsionen, während der zweite aus GA-ähnlichen Prozessen oder Sarkoid-ähnlichen Granulomen besteht, die eine unspezifische Manifestation des zugrundeliegenden Lymphoms darstellen (87).

Hautläsionen mit nicht infektiösen epitheloiden granulomatösen Veränderungen wurden bereits bei Patienten mit T-Zell-Leukämie beobachtet und als eine protektive Reaktion des Patienten gegen das Fortschreiten der T-Zell-Leukämie gewertet (88, 89).

In der Literatur finden sich mehrere Hinweise für eine Assoziation von GA mit primär kutanen T-Zell-Lymphomen; Berichte für eine Assoziation mit kutanen B-Zell-

Lymphomen sind weitaus seltener (90-94). In der vorliegenden Dissertationsarbeit hatten von 159 Patienten neun Patienten eine hämatologische Erkrankung. Darunter zu finden waren zwei Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie, drei Patienten mit einem B-Zell-Lymphom, zwei Patienten mit einem T-Zell-Lymphom und jeweils ein Patient mit einem Myelodysplastischen Syndrom und einer Polycythämia vera. Grundsätzlich lässt sich aus unserer Studie keine Entität zusammenfassen, die in Überzahl auftritt.

Passend zu der bereits oben geschilderten Überlegung über GA als einen zugrundeliegenden immunologischen Prozess bei Lymphomen, beschreiben Sokumbi *et al.* und Fullen *et al.* jeweils Patientenfälle, bei denen sich histologisch gleichzeitig GA-ähnliche Zonen aber auch neoplastische B-Zell-Infiltrate zeigen (92, 93).

Auch wenn es unklar bleibt, ob die Hautläsionen einen primären neoplastischen Prozess mit einer sekundären granulomatösen Entzündung in Form eines Granuloma anulare darstellen oder ob die Hautläsionen vielmehr ein GA mit einer sekundären Rekrutierung von neoplastischen B-Zellen als Teil einer Zellantwort präsentieren, befürwortet die Gruppe von Sokumbi *et al.* dieses Phänomen evtl. zukünftig in Staging und Therapie einzubeziehen.

Wanat *et al.*, Sokumbi *et al.* und Kovich *et al.* berichten insgesamt über 4 verschiedene Patienten mit GA und kutanen B-Zell-Lymphomen/ B-Zell-Leukämien, deren Gemeinsamkeit es ist, dass die Dermatose sich refraktär zu den üblichen therapeutischen Ansätzen zeigte, eine allmähliche Ausbreitung erfuhr und bei 2 von 4 Patienten durch einen ausgeprägten Pruritus begleitet wurde (90, 92, 94).

Martin *et al.* berichteten 2009 über eine 77-jährige Patientin mit einem EBV-assoziierten B-Zell-Lymphom in der Vorgeschichte, die im Verlauf ein GA entwickelte (95). Aufgrund der zunehmenden Ausbreitung der Dermatose und bei Abwesenheit von anderen GA-assoziierten Erkrankungen wie Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen etc. leitete der zuständige Onkologe die Suche nach einem B-Zell-Lymphom-Rezidiv oder anderen Neoplasien ein, wobei die Diagnose eines angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphoms gestellt werden konnte. Die Autoren schlagen vor, diese Vorgehensweise auch für die Zukunft bei Abwesenheit von bekannten GA-assoziierten Phänomenen beizubehalten. Die Assoziation zu EBV entdeckte auch Tabata *et al.* 2018 bei einem 73-jährigen Mann, der an einem Hodgkin-Lymphom erkrankt ist. Zunächst wurde die Hautveränderung, die sich überwiegend am unteren Rücken und in der Flanke befand, biopsiert und fälschlicherweise als Morphea diagnostiziert. Nach verstärkter FDG-Aufnahme während einer PET-Untersuchung wurde eine erneute,

tiefer Biopsie durchgeführt und die Diagnose eines subkutanen GA gestellt. Den Autoren zufolge beleuchtet dieser Fall die Wichtigkeit der Tiefe der Hautbiopsie, einer FDG-PET-Untersuchung und einer wahrscheinlichen Assoziation des GA mit hämatologischen Erkrankungen (96).

2012 berichten Koochek *et al.* über die Koexistenz des GA und Mycosis fungoides im gleichen Patienten (97). Wie schwer es sein kann, eine Mycosis fungoides und GA klinisch voneinander abzugrenzen, zeigt 2012 auch Mizuno *et al.* und berichten über eine 62-jährige Patientin, bei der eine CD8 positive, granulomatöse Mucosis fungoides über Jahre ein generalisiertes GA imitierte (98). Die Autoren vertreten die Meinung, dass bei einem refraktären generalisiertem GA die Möglichkeit eines zugrundeliegenden Lymphoms in Betracht gezogen werden sollte und empfehlen eine detailliertere Inspektion und wiederholte Hautbiopsien (98).

Die histologische Unterscheidung der kutanen T-Zell-Lymphome von reaktiven granulomatösen Erkrankungen wie Sarkoidose und GA kann aufgrund histologischer Limitationen insbesondere an kleinen oberflächlichen Biopsien schwierig sein. Pfaltz *et al.* analysierten die Reorganisation der T-Zell-Rezeptor-Gene bei Sarkoidose und GA, um die Detektion klonaler T-Zellen als möglichen diagnostischen Marker zwischen GA und Sarkoidose gegenüber kutanen T-Zell-Lymphomen zu bewerten (99). Eine monoklonale T-Zellpopulation konnte in keinem Fall von Sarkoidose in nur 13% der Fälle von GA gezeigt werden. Demgegenüber wurde bei kutanen T-Zell-Lymphomen bei 94% der Patienten ein neoplastischer T-Zell-Klon nachgewiesen (99). Die Analyse der T-Zell-Klonalität stellt somit ein nützliches Tool zur Differenzierung von Sarkoidose und GA gegenüber granulomatösen kutanen T-Zell-Lymphomen dar.

Zusammenfassend lässt sich Folgendes zu der Assoziation zwischen GA und hämatologischen Erkrankungen schlussfolgern:

Es besteht eine Assoziation zwischen GA und hämatologischen Erkrankungen wie malignen Lymphomen. Daher erscheint es sinnvoll, auf dieses bereits mehrfach beobachtete Phänomen aufmerksam zu machen.

Resümierend lässt sich sagen, dass verschiedene Hypothesen zu einer möglichen Verbindung existieren. Mehrere Autoren vertreten die Meinung, dass die Entstehung von GA in Verbindung mit malignen Lymphomen als immunologische Reaktion gewertet werden kann und somit eine protektive Funktion aufweist. Die Gegner dieser

Hypothese argumentieren vor allem mit der langen Latenzzeit bis zum Auftreten eines Lymphoms.

Anhand des von uns untersuchten Patientenkollektivs möchten wir folgende Kriterien vorschlagen, die als Warnsignale für das Vorliegen einer zugrundeliegenden Neoplasie bei gesichertem GA in Frage kommen und evaluiert bzw. ausgeschlossen werden sollten:

- symptomatische Läsionen (Juckreiz, Schmerz)
- disseminierte oder generalisierte klinische Formen
- zunehmende Ausbreitung
- Patientenalter > 50 Jahre
- fehlendes Ansprechen auf die dermatologische Therapie
- Fehlen typischer GA-assoziiierter Erkrankungen

Insgesamt muss postuliert werden, dass bei jeglichen untypischen Verläufen, Befallsmustern, Alter und Beschwerden erneute klinische Inspektionen sowie wiederholte Biopsien hilfreich sein könnten.

Im Gegensatz zu der Assoziation zwischen GA und hämatologischen Erkrankungen, berichtet Mangold *et al.* von einem paraneoplastischen GA, das innerhalb von sechs Monaten nach der Diagnose einer soliden Tumorerkrankung auftritt. Im Gegensatz zum klassischen GA tritt das paraneoplastische GA häufiger generalisiert auf, ist therapierefraktär und kennzeichnet sich durch perivaskuläre inflammatorische Zellinfiltrate. Beobachtet wurde auch die Verbesserung des Hautbefundes unter der Therapie der Grunderkrankung (100).

Die auftretenden Läsionen sind oft selbst-limitierend, können aber durchaus erneut auftreten (101). Unter den Komplikationen sind Ulzerationen und Infektionen zu nennen. Im schlimmsten Fall kann die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen begünstigt werden (102, 103).

Abschließend wäre hier die Empfehlung auszusprechen, jeden Patienten mit granulomatösen Dermatosen-ähnlichen Hautveränderungen, wie in der Einleitung beschrieben, auf Diabetes mellitus zu screenen, indem man die Blutglucose und den

HbA1c-Wert bestimmt. Sollten diese gegen einen Diabetes mellitus sprechen scheint eine erneute Kontrolle in einem bestimmten Zeitraum sinnvoll. Besteht der Verdacht auf die Zuckerstoffwechselkrankheit, sollte eine strenge Diät eingehalten werden, sowie auf eine intensivierete Blutzuckerkontrolle mit regelmäßigem Spritzen von Insulin geachtet werden.

Bei übergewichtigen Patienten sind eine Ernährungsberatung, ein gesunder Lebensstil und die Motivation zu Bewegung ratsam. So könnte in Zukunft die Anzahl an Typ 2 Diabetikern gesenkt und somit auch die einhergehenden Hautveränderungen verhindert werden.

Viel häufiger ist die Assoziation der OFG mit einer chronischen entzündlichen Darmerkrankung (57). Die Therapie der Wahl bei einer CED sind Glukokortikoide, welche die Zuckerstoffwechsellage verändern können. Somit kann sich ein latenter Diabetes mellitus in einen manifesten Diabetes umwandeln oder die Krankheit aufflammen lassen.

Des Weiteren sollte man beim Auftreten einer OFG unbekannter Ätiologie an systemische Stoffwechselkrankheiten denken. Eine Blutentnahme, die Veränderungen des Hämoglobinwertes, des Serumeisens, des Transferrins, Ferritins oder des Vitamin B12-Spiegels zeigt, könnte einen Hinweis auf eine CED geben. Goldstandard in der Diagnose einer CED ist die Bestimmung des Calprotectins im Stuhl und die bioptische Sicherung mittels Endoskopie.

Um eine Sarkoidose oder Tuberkulose auszuschließen, ist es sinnvoll, auf eine erhöhte Blutkörperchengeschwindigkeit und das CRP zu achten. Zusätzlich empfohlen wird ein Röntgenbild des Thorax (57, 104).

Zwischen der NL sowie OFG und hämatologischen Erkrankungen besteht keine statistische Signifikanz.

## **5.1 Limitationen der Studie**

Hervorzuheben ist die Datenlage, die aufgrund des ausgewählten retrospektiven Studiendesigns, limitiert war. Die Akten der ausgewählten Patienten wurden teilweise lückenhaft geführt, was größtenteils daran lag, dass die meisten Patienten nur ambulant vorstellig oder nach der Biopsie nicht mehr in dermatologischer Behandlung

am Universitätsklinikum waren. Außerdem zu beachten ist hierbei ebenfalls die Erinnerungsverzerrung (=Recall Bias). Die Patienten haben ihre Krankheit teilweise schon vergessen oder können sich nur fälschlicherweise daran erinnern. Ausdrücklich erwähnen sollte man ebenfalls die unterschiedlich große Anzahl an Patienten der einzelnen granulomatösen Entitäten, die man immer mit der gleichen Anzahl an Kontrollpersonen verglichen hat.

## 5.2 Konklusionen der Studie

Die in der Einleitung formulierten Fragen können nun wie folgt beantwortet werden:

*(1) Ist ein bestimmtes Geschlecht öfter von granulomatösen Erkrankungen betroffen und gibt es einen entsprechenden Altersgipfel?*

Beim GA sind bei einem Patientenkollektiv im Zeitraum von 2006 bis 2017 von 139 Patienten 40 Patienten (29%) männlich und 98 Patientinnen (71%) weiblich. Die Gruppe der NL besteht aus 15 Patientinnen (93,75%) und aus lediglich einem Patienten (6,25%). Vier Männer (80%) und eine Frau (20%) repräsentieren die Gruppe der OFG.

So lässt sich schlussfolgern, dass mehr Frauen als Männer an GA und NL erkranken, wohingegen mehr Männer als Frauen an OFG leiden.

Circa die Hälfte (49,2%) der Patienten mit GA sind in einem Alter zwischen 50 und 69 Jahren. Zwei Altersgipfel, von 20-29 Jahren und von 60-69 Jahren, sind bei der NL zu beobachten. Betroffene der OFG sind zwischen 40 und 79 Jahren alt.

*(2) Gibt es eine Körperregion oder eine Körperhälfte, die öfter von den Erkrankungen betroffen ist?*

Die meisten Biopsien bei Patienten mit GA wurden am Körperstamm, an den Schultern und an der unteren sowie oberen Extremität entnommen. In nur etwa 22% der Fälle stammt die Biopsie von den Akren. Die Verteilung der Körperseite ist ausgeglichen,

wobei der Trend in Richtung der rechten Körperseite geht. Ähnlich verhält es sich mit dem Ausprägungsgrad, wobei eine generalisierte Ausprägung öfter auftrat als eine lokalisierte. Patienten mit NL wurden ausschließlich an der unteren Extremität, eher linksseitig, biopsiert. Die Ausprägung war überwiegend lokalisiert. Die Probeentnahmen in der Gruppe der OFG waren ausschließlich im Kopf-Halsbereich.

*(3) Spielen Komorbiditäten und die Pharmakotherapie für die Ätiologie und den Verlauf der Erkrankung eine Rolle?*

Aufgrund von stark auseinanderweichenden Fallzahlen, kann man in unserer Studie nur spekulieren. Definitive Aussagen lassen sich nicht tätigen.

*(4) Treten die Krankheiten der Gruppe der granulomatösen Dermatosen gehäuft bei Diabetikern auf?*

Mit teilweise höchstsignifikanten p-Werten (GA p-Wert 0,012, OFG p-Wert 0,008, NL p-Wert 0) lässt sich ein Zusammenhang zwischen den granulomatösen Erkrankungen und dem Auftreten von Diabetes feststellen.

*(5) Besteht tatsächlich ein Zusammenhang zwischen den Krankheitsentitäten und einem zu hohen Body-Mass-Index?*

Eine Korrelation zwischen BMI und einer granulomatösen Erkrankung konnte nur bei der NL gesichert werden (p-Wert 0,012). Ein signifikanter Unterschied ergibt sich in den BMI Kategorien <18,5 und 25-29,99 kg/m<sup>2</sup>. In der Gruppe der Patienten mit NL waren signifikant mehr Patienten untergewichtig, wohingegen in der Kontrollgruppe signifikant mehr Patienten präadipös waren.

*(6) Korreliert das Auftreten von granulomatösen Erkrankungen mit hämatologischen Erkrankungen und malignen Neoplasien?*

Das Auftreten von hämatologischen Erkrankungen steht nur beim GA im Vordergrund (p-Wert 0,017). Darunter findet man überwiegend maligne Neoplasien. Patienten mit NL oder OFG erkranken gemäß unserer Studie nicht häufiger an hämatologischen Erkrankungen oder malignen Neoplasien als die Allgemeinbevölkerung.

*(7) Ist ein Stoffwechsel- und/oder Tumorscreening gerechtfertigt?*

Unserer Studie bestätigt die Hypothese, dass granulomatöse Hauterkrankungen gehäuft mit der Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus einhergehen. Somit ist meiner Meinung nach ein Stoffwechselscreening in allen Fällen indiziert. Ein Tumorscreening ist bei Patienten mit der Diagnose GA gerechtfertigt.

# Anhang

## 5.3 Patienteninformation

### Patienteninformation

#### Titel der Studie

**Überprüfung der Assoziation granulomatöser Erkrankungen der Haut mit hämatologischen Malignomen und Korrelation zu Body-Mass-Index und Stoffwechselerkrankungen**

Sehr geehrter Patient,

verschiedene Erkrankungen der Haut, hierunter auf das Granuloma anulare und die Necrobiosis lipoidica, unter der auch Sie leiden, werden durch Stoffwechselerkrankungen und auch Erkrankungen des Blutes ausgelöst oder auch verschlechtert. Um dies zu untersuchen, wurde eine Doktorarbeit ins Leben gerufen. Ziel dieser Arbeit ist eine Wissensgewinnung und dadurch deutlich verbesserte Versorgungsqualität von hautkranken Patienten. Hierzu werden Krankenblätter ausgewertet und Telefoninterviews geführt, um nach Details wie Körpergröße, Körpergewicht und Nikotingenuss sowie weiteren Faktoren zu fragen, die nicht in den Krankenblättern dokumentiert wurden.

Die Grundsätze des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht werden beachtet und erfüllt.

Ihre Daten werden vertraulich und anonym behandelt.

Beachten Sie bitte diesbezüglich die beiliegende Datenschutzerklärung.

Wenn Sie einverstanden sind, an der Befragung teilzunehmen, dürfen wir Sie bitten, die beiliegende Einwilligungserklärung und Datenschutzerklärung auszufüllen und zu unterschreiben und beide Formulare unter Angabe Ihrer Telefonnummer an uns zurückzugeben. Wir werden uns dann mit Ihnen telefonisch in Verbindung setzen und einen Termin für das Telefoninterview vereinbaren.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Prof. Dr. med. Cornelia Müller

Oberärztin der Hautklinik

Bitte um Rücksendung aller Formulare an:

**Prof. Dr. Cornelia Müller**

**Universitäts-Hautklinik**

**Kirrberger Strasse 100**

**66421 Homburg**

**Oder Fax an: 06841 16 13816**

## 5.4 Einwilligungserklärung

# Einwilligungserklärung

### Titel der Studie

**Überprüfung der Assoziation granulomatöser Erkrankungen der Haut mit hämatologischen Malignomen und Korrelation zu Body-Mass-Index und Stoffwechselerkrankungen**

Ich, \_\_\_\_\_ (Vorname, Name)

bin mit der Teilnahme an der Studie mit o.g. Titel einverstanden. Ich habe die Patienteninformation und die Datenschutzerklärung gelesen und verstanden.

Ich bin einverstanden, telefonisch kontaktiert zu werden.

Meine Telefonnummer lautet: \_\_\_\_\_

Ort \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Unterschrift des Studienteilnehmers \_\_\_\_\_

**Prof. Dr. Cornelia Müller**

**Universitäts-Hautklinik**

**Kirrberger Strasse 100**

**66421 Homburg**

**Oder Fax an: 06841 16 13816**

## 5.5 Datenschutzerklärung

# Datenschutzerklärung

### **Überprüfung der Assoziation granulomatöser Erkrankungen der Haut mit hämatologischen Malignomen und Korrelation zu Body-Mass-Index und Stoffwechselerkrankungen**

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern in der Universitäts- Hautklinik, 66421 Homburg/ Saar aufgezeichnet werden. Diese, im Zuge der Studie erhobenen Daten, werden nicht weitergegeben.

2) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist widerruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, werden meine Daten gelöscht.

## Anhang

---

3) Ich habe das Recht, Auskunft (einschließlich unentgeltlicher Überlassung einer Kopie) der mich betreffenden personenbezogenen Daten zu erhalten sowie ggf. deren Berichtigung oder Löschung zu verlangen.

4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Studiendaten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden.

---

Name, Datum, Unterschrift Patient/ Studienteilnehmer

---

Name, Datum, Unterschrift Studienleiterin

**Prof. Dr. Cornelia Müller**

**Universitäts-Hautklinik**

**Kirrberger Strasse 100**

**66421 Homburg**

**Oder Fax an: 06841 16 13816**



## Literaturverzeichnis

1. Little EG. Granuloma annulare. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1908;1(Dermatol Sect):95-163.
2. Wang J, Khachemoune A. Granuloma Annulare: A Focused Review of Therapeutic Options. American journal of clinical dermatology. 2018;19(3):333-44.
3. Kresbach H, editor Variationsbreite des Granuloma annulare 1987; Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
4. Cyr PR. Diagnosis and management of granuloma annulare. American family physician. 2006;74(10):1729-34.
5. Friedman SJ, Winkelmann RK. Familial granuloma annulare. Report of two cases and review of the literature. Journal of the American Academy of Dermatology. 1987;16(3 Pt 1):600-5.
6. McLelland J, Young S, Marks JM, Lawrence CM. Seasonally recurrent granuloma annulare of the elbows. Clin Exp Dermatol. 1991;16(2):129-30.
7. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients. Journal of the American Academy of Dermatology. 1989;20(1):39-47.
8. Thornsberry LA, English JCJAJoCD. Etiology, Diagnosis, and Therapeutic Management of Granuloma Annulare: An Update. 2013;14(4):279-90.
9. Nopper A, Markus R, Esterly N. When it's not ringworm: annular lesions of childhood. Pediatric annals. 1998;27(3):136-48.
10. Smith MD, Downie JB, DiCostanzo D. Granuloma annulare. International journal of dermatology. 1997;36(5):326-33.
11. Acharya U. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with oral fumaric acid esters. International journal of dermatology. 2013;52(5):633-4.
12. Davids JR, Kolman BH, Billman GF, Krous HF. Subcutaneous granuloma annulare: recognition and treatment. Journal of pediatric orthopedics. 1993;13(5):582-6.
13. Fang KS, Lawry M, Haas A. Papules on the hands. Granuloma annulare. Archives of dermatology. 2001;137(12):1647-52.
14. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: histopathology and immunopathology. Systematic review of 100 cases and comparison with localized granuloma annulare. Journal of the American Academy of Dermatology. 1989;20(1):28-39.

15. Thornsberry LA, English JC, 3rd. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(4):279-90.
16. Weber HO, Borelli C, Rocken M, Schaller M. Treatment of disseminated granuloma annulare with low-dose fumaric acid. *Acta dermato-venereologica.* 2009;89(3):295-8.
17. Kawakami T, Kawanabe T, Soma Y. Granuloma annulare-like skin lesions as an initial manifestation in a Japanese patient with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2009;60(5):848-52.
18. Li A, Hogan DJ, Sanusi ID, Smoller BR. Granuloma annulare and malignant neoplasms. *The American Journal of dermatopathology.* 2003;25(2):113-6.
19. Toro JR, Chu P, Yen TS, LeBoit PE. Granuloma annulare and human immunodeficiency virus infection. *Archives of dermatology.* 1999;135(11):1341-6.
20. Maschio M, Marigliano M, Sabbion A, Morandi A, Schena D, Colato C, et al. A rare case of granuloma annulare in a 5-year-old child with type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis. *The American Journal of dermatopathology.* 2013;35(3):385-7.
21. Bansal M, Pandey SS, Manchanda K. Generalized papular granuloma annulare. *Indian dermatology online journal.* 2012;3(1):74-6.
22. Ohata C, Shirabe H, Takagi K, Kawatsu T. Granuloma annulare in herpes zoster scars. *The Journal of dermatology.* 2000;27(3):166-9.
23. Wu W, Robinson-Bostom L, Kokkotou E, Jung HY, Kroumpouzos G. Dyslipidemia in granuloma annulare: a case-control study. *Archives of dermatology.* 2012;148(10):1131-6.
24. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, Zioga A, Drosos AA. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Annals of the rheumatic diseases.* 2008;67(4):567-70.
25. Gohman-Yahr M. Disseminated granuloma annulare and intranasal calcitonin. *International journal of dermatology.* 1993;32(2):150.
26. Lim AC, Hart K, Murrell D. A granuloma annulare-like eruption associated with the use of amlodipine. *The Australasian journal of dermatology.* 2002;43(1):24-7.
27. Kowalick LJDH. Granuloma anulare. 2005;56(11):1071-83.
28. Sparrow G, Abell E. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica treated by jet injector. *Br J Dermatol.* 1975;93(1):85-9.
29. Jain S, Stephens CJ. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2004;150(5):1042-3.

30. Rigopoulos D, Prantsidis A, Christofidou E, Ioannides D, Gregoriou S, Katsambas A. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of disseminated granuloma annulare. *Br J Dermatol.* 2005;152(6):1364-5.
31. Butsch F, Weidenthaler-Barth B, von Stebut EJDH. Granuloma annulare. 2015;66(11):867-77.
32. Meissner M, Valesky EM, Kippenberger S, Kaufmann R. Dimethyl fumarate - only an anti-psoriatic medication? *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2012;10(11):793-801.
33. Mahmood T, Mansouri B, Menter A. Successful treatment of generalized granuloma annulare with adalimumab. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(5):537-9.
34. Sand FL, Thomsen SF. Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a dermatological university department: retrospective evaluation of 118 patients. *Dermatol Ther.* 2015;28(3):158-65.
35. Oppenheim M. Eigentümlich disseminierte degeneration des bindegewebes der haut bei einem diabetiker. *Z Hautkr.* 1929;32:179.
36. Peckruhn M, Tittelbach J, Elsner P. Update: Treatment of necrobiosis lipoidica. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2017;15(2):151-7.
37. Jockenhofer F, Kroger K, Klode J, Renner R, Erfurt-Berge C, Dissemond J. Cofactors and comorbidities of necrobiosis lipoidica: analysis of the German DRG data from 2012. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG.* 2016;14(3):277-84.
38. Sibbald C, Reid S, Alavi A. Necrobiosis Lipoidica. *Dermatologic clinics.* 2015;33(3):343-60.
39. Magro CM, Crowson AN, Regauer S. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica tissue reactions as a manifestation of systemic disease. *Hum Pathol.* 1996;27(1):50-6.
40. Marchetti F, Gerarduzzi T, Longo F, Faleschini E, Ventura A, Tonini G. Maturity-onset diabetes of the young with necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Pediatric dermatology.* 2006;23(3):247-50.
41. Uva L, Freitas J, Soares de Almeida L, Vasques H, Moura C, Miguel D, et al. Squamous cell carcinoma arising in ulcerated necrobiosis lipoidica diabetorum. *International wound journal.* 2015;12(6):741-3.
42. Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabetorum. A clinical and pathological investigation of 171 cases. *Archives of dermatology.* 1966;93(3):272-81.

43. Richardson AS, Hossler EW. Necrobiosis lipoidica diabeticorum. *Cutis*. 2015;95(5):252, 65-6.
44. Röckl H, Lechner W, editors. *Necrobiosis lipoidica* 1987; Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
45. Grillo E, Rodriguez-Munoz D, Gonzalez-Garcia A, Jaen P. *Necrobiosis lipoidica*. *Australian family physician*. 2014;43(3):129-30.
46. Oumeish OY. Skin disorders in patients with diabetes. *Clin Dermatol*. 2008;26(3):235-42.
47. Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchell DN, MacDonald DG, Scully C, Cochran K, et al. Oro-facial granulomatosis--a clinical and pathological analysis. *The Quarterly journal of medicine*. 1985;54(213):101-13.
48. Sanderson J, Nunes C, Escudier M, Barnard K, Shirlaw P, Odell E, et al. Oro-facial granulomatosis: Crohn's disease or a new inflammatory bowel disease? *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(9):840-6.
49. Goto A, Kume A, Aiba I, Yasuda T, Murakami N. [A case of typical Melkersson-Rosenthal syndrome with possible autosomal dominant inheritance]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*. 1999;39(10):1020-4.
50. Smeets E, Fryns JP, Van den Berghe H. Melkersson-Rosenthal syndrome and de novo autosomal t(9;21)(p11;p11) translocation. *Clinical genetics*. 1994;45(6):323-4.
51. Gibson J, Wray D. Human leucocyte antigen typing in orofacial granulomatosis. *Br J Dermatol*. 2000;143(5):1119-21.
52. Wray D, Rees SR, Gibson J, Forsyth A. The role of allergy in oral mucosal diseases. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2000;93(8):507-11.
53. Apaydin R, Bahadir S, Kaklikkaya N, Bilen N, Bayramgurler D. Possible role of Mycobacterium tuberculosis complex in Melkersson-Rosenthal syndrome demonstrated with Gen-Probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test. *The Australasian journal of dermatology*. 2004;45(2):94-9.
54. Müller SJH, Pathology N. *Non-infectious Granulomatous Lesions of the Orofacial Region*. 2019.
55. Fitzpatrick L, Healy CM, McCartan BE, Flint SR, McCreary CE, Rogers S. Patch testing for food-associated allergies in orofacial granulomatosis. 2011;40(1):10-3.
56. Troiano G, Dioguardi M, Giannatempo G, Laino L, Testa NF, Cocchi R, et al. Orofacial granulomatosis: clinical signs of different pathologies. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2015;24(2):117-22.
57. Al-Hamad A, Porter S, Fedele S. Orofacial Granulomatosis. *Dermatologic clinics*. 2015;33(3):433-46.

58. Al Johani KA, Moles DR, Hodgson TA, Porter SR, Fedele S. Orofacial granulomatosis: clinical features and long-term outcome of therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(4):611-20.
59. Campbell H, Escudier M, Patel P, Nunes C, Elliott TR, Barnard K, et al. Distinguishing orofacial granulomatosis from crohn's disease: two separate disease entities? *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(10):2109-15.
60. Sciubba JJ, Said-Al-Naief N. Orofacial granulomatosis: presentation, pathology and management of 13 cases. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2003;32(10):576-85.
61. Zhang W, Wang J, Yu X, Wang W. Orofacial granulomatosis: A case report of three cases may be caused by apical periodontitis. *Medicine*. 2017;96(39):e8102.
62. Hornstein O, Schuermann H, editors. Das sogenannte Melkersson-Rosenthal-Syndrom 1962; Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
63. Critchlow WA, Chang DJH, Pathology N. Cheilitis Granulomatosa: A Review. 2014;8(2):209-13.
64. Rogers III RS. Granulomatous Cheilitis, Melkersson-Rosenthal Syndrome, and Orofacial Granulomatosis. *Archives of dermatology*. 2000;136(12):1557-8.
65. El-Hakim M, Chauvin P. Orofacial granulomatosis presenting as persistent lip swelling: review of 6 new cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2004;62(9):1114-7.
66. Marcoval J, Gomez-Armayones S, Valenti-Medina F, Bonfill-Orti M, Martinez-Molina L. Necrobiosis lipoidica: a descriptive study of 35 cases. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2015;106(5):402-7.
67. Reid SD, Ladizinski B, Lee K, Baibergenova A, Alavi A. Update on necrobiosis lipoidica: a review of etiology, diagnosis, and treatment options. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(5):783-91.
68. Ozkur E, Hascicek SO, Altunay IK. Atypical presentation of necrobiosis lipoidica in a pediatric patient. *Pediatric dermatology*. 2019;36(1):e31-e3.
69. McCartan BE, Healy CM, McCreary CE, Flint SR, Rogers S, Toner ME. Characteristics of patients with orofacial granulomatosis. *Oral diseases*. 2011;17(7):696-704.
70. Marttala A, Sihvonen E, Kantola S, Ylostalo P, Tervonen T. Diagnosis and Treatment of Orofacial Granulomatosis. *Journal of dentistry for children (Chicago, Ill)*. 2018;85(2):83-7.

71. Mendes AL, Miot HA, Haddad VJ. Diabetes mellitus and the skin. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017;92(1):8-20.
72. Mistry BD, Alavi A, Ali S, Mistry N. A systematic review of the relationship between glycemic control and necrobiosis lipoidica diabetorum in patients with diabetes mellitus. *International journal of dermatology*. 2017;56(12):1319-27.
73. Lefkovits Y, Adler A. Fatal squamous cell carcinoma from necrobiosis lipoidica diabetorum in a diabetic patient. *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports*. 2019;2019.
74. Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, Shraga I, Karp M, Sprecher E, et al. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes care*. 1998;21(4):506-9.
75. Garza-Elizondo MA, Diaz-Jouanen E, Franco-Casique JJ, Alarcon-Segovia D. Joint contractures and scleroderma-like skin changes in the hands of insulin-dependent juvenile diabetics. *The Journal of rheumatology*. 1983;10(5):797-800.
76. Hashemi DA, Brown-Joel ZO, Tkachenko E, Nelson CA, Noe MH, Imadojemu S, et al. Clinical Features and Comorbidities of Patients With Necrobiosis Lipoidica With or Without Diabetes. *JAMA Dermatol*. 2019.
77. Lepe K, Salazar FJ. *Necrobiosis Lipoidica*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
StatPearls Publishing LLC.; 2019.
78. Quimby SR, Muller SA, Schroeter AL. The cutaneous immunopathology of necrobiosis lipoidica diabetorum. *Archives of dermatology*. 1988;124(9):1364-71.
79. Bozkurt S, Coskun H, Kadioglu H, Memmi N, Cipe G, Ersoy YE, et al. Remission of ulcerated necrobiosis lipoidica diabetorum after bariatric surgery. *Case reports in dermatological medicine*. 2013;2013:352579.
80. Alexandrescu DT, Riordan NH, Ichim TE, Kauffman CL, Kabigting F, Dutton CT, et al. On the missing link between inflammation and cancer. *Dermatol Online J*. 2011;17(1):10.
81. Boudin G. [Paraneoplastic syndromes. Introductory note]. *Annales de medecine interne*. 1970;121(1):49-50.
82. McLean DI. Toward a definition of cutaneous paraneoplastic syndrome. *Clin Dermatol*. 1993;11(1):11-3.
83. Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma. In: Andrade R. GSL, Popkin G.L., Rees T.D., editor. *Cancer of the skin*: Philadelphia. WB Saunders; 1976.

84. Barksdale SK, Perniciaro C, Halling KC, Strickler JG. Granuloma annulare in patients with malignant lymphoma: clinicopathologic study of thirteen new cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;31(1):42-8.
85. Cohen PR. Granuloma annulare associated with malignancy. *Southern medical journal*. 1997;90(10):1056-9.
86. Bassi A, Scarfi F, Galeone M, Arunachalam M, Difonzo E. Generalized granuloma annulare and non-Hodgkin's lymphoma. *Acta dermato-venereologica*. 2013;93(4):484-5.
87. Rongioletti F, Cerroni L, Massone C, Basso M, Ciambellotti A, Rebora A. Different histologic patterns of cutaneous granulomas in systemic lymphoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;51(4):600-5.
88. Setoyama M, Kerdel FA, Byrnes JJ, Kanzaki T. Granuloma annulare associated with Hodgkin's disease. *International journal of dermatology*. 1997;36(6):445-8.
89. Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M, Motoji T, Mizoguchi H. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Dermatology*. 2003;206(2):157-60.
90. Kovich O, Burgin S. Generalized granuloma annulare. *Dermatol Online J*. 2005;11(4):23.
91. Shindo M, Yoshida Y, Yamamoto O. Granuloma annulare detected by positron emission tomography with computed tomography in a diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Dermatol*. 2009;19(2):174-5.
92. Sokumbi O, Gibson LE, Comfere NI, Peters MS. Granuloma annulare-like eruption associated with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Cutan Pathol*. 2012;39(11):996-1003.
93. Fullen DR, Jacobson SN, Valdez R, Novice FM, Lowe L. Granuloma annulare-like infiltrates with concomitant cutaneous involvement by B-cell non-Hodgkin's lymphoma: report of a case. *The American Journal of dermatopathology*. 2003;25(1):57-61.
94. Wanat KA, Elenitsas R, Kim EJ, Rosenbach M. Granuloma annulare associated with cutaneous marginal zone lymphoma: a case linking a hematologic malignancy with granulomatous dermatitis. *The American Journal of dermatopathology*. 2012;34(8):844-6.
95. Martin JE, Wagner AJ, Murphy GF, Pinkus GS, Wang LC. Granuloma annulare heralding angioimmunoblastic T-cell lymphoma in a patient with a history of epstein-barr virus-associated B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(31):e168-71.

96. Tabata MM, Novoa RA, Martires KJ. Paraneoplastic granulomatous dermatitis in a patient with Hodgkin's disease: a diagnostic pitfall. *BMJ case reports*. 2018;2018.
97. Koochek A, Fink-Puches R, Cerroni L. Coexistence of patch stage mycosis fungoides and interstitial granuloma annulare in the same patient: a pitfall in the clinicopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *The American Journal of dermatopathology*. 2012;34(2):198-202.
98. Mizuno K, Suzuki A, Kato N, Isei T, Okamoto H. CD8-positive granulomatous mycosis fungoides mimicking generalized granuloma annulare. *The Journal of dermatology*. 2012;39(12):1068-9.
99. Pfaltz K, Kerl K, Palmedo G, Kutzner H, Kempf W. Clonality in sarcoidosis, granuloma annulare, and granulomatous mycosis fungoides. *The American Journal of dermatopathology*. 2011;33(7):659-62.
100. Mangold AR, Cumsky HJL, Costello CM, Xie DY, Buras MR, Nelson SA, et al. Clinical and histopathologic features of paraneoplastic granuloma annulare in association with solid organ malignancies: A case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(5):913-20.e1.
101. Sibbald RG, Landolt SJ, Toth D. Skin and diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1996;25(2):463-72.
102. Gullo D, Latina A, Tomaselli L, Arpi ML, Squatrito S, Curatolo S, et al. Healing of chronic necrobiosis lipoidica lesions in a Type 1 diabetic patient after pancreas-kidney transplantation: A case report. 2007;30(3):259-62.
103. Imtiaz KE, Khaleeli AA. Squamous cell carcinoma developing in necrobiosis lipoidica. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2001;18(4):325-8.
104. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L. The multiform and variable patterns of onset of orofacial granulomatosis. 2003;32(4):200-5.

## Quellenverzeichnis

1. World Health Organization URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (Stand: 19.01.20)
2. Unispital Basel Fortbildung URL: [https://www.unispital-basel.ch/fileadmin/unispitalbaselch/Bereiche/Medizin/Asim/Fortbildungen/Archiv\\_Fortbildungen/2017/Morbus\\_Crohn\\_und\\_Arbeitsf%C3%A4higkeit\\_asim\\_final\\_mit\\_Korrektur.pdf](https://www.unispital-basel.ch/fileadmin/unispitalbaselch/Bereiche/Medizin/Asim/Fortbildungen/Archiv_Fortbildungen/2017/Morbus_Crohn_und_Arbeitsf%C3%A4higkeit_asim_final_mit_Korrektur.pdf) (Stand: 15.02.20)
3. IDF Diabetes Atlas URL: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html> (Stand: 16.02.20)
4. Bundesgesundheitsministerium Deutschland URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html> (Stand: 16.02.20)
5. "Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie", Springer Science and Business Media LLC, 1987

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die zum Gelingen und zur Fertigstellung dieser Promotionsarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Cornelia S. L. Müller für die Überlassung des interessanten Themas, für das Vertrauen und für die andauernde Betreuung in jeglicher Hinsicht. Ihre fachlich kompetente Beratung, ihre Geduld und die stets motivierenden und aufmunternden Worte haben einen Großteil zum Abschließen der Arbeit beigetragen.

Ferner danke Ich Herrn Prof. Dr. med. Thomas Vogt für die Möglichkeit in seiner Abteilung zu promovieren.

Für die statistische Beratung bedanke ich mich bei Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Medizinischen Fakultät des Saarlandes.

Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes für die freundliche Zusammenarbeit bedanken.

Ein besonderes Dankeschön geht an meine Eltern, meine Geschwister und meine Freunde für ihren unerschütterlichen Glauben in mich, während des gesamten Studiums. Vielen Dank, dass ich immer auf euch zählen kann und ihr mir in jeder Lebenslage den Rücken stärkt. Ich liebe euch!