

Diplomarbeit

Granuloma anulare

Klinisch-pathologisches Spektrum und therapeutische Optionen

eingereicht von

Patricia Kronfuß

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Regina Fink-Puches

Ao.Univ.-Prof. Dr. med. univ. Lorenzo Cerroni

Graz, 14.07.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14.07.2022

Kronfuß Patricia eh.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------|
| Inhaltsverzeichnis..... | III |
| Abkürzungen und deren Erklärung..... | V |
| Abbildungsverzeichnis..... | VI |
| Tabellenverzeichnis..... | VIII |
| Zusammenfassung..... | IX |
| Abstract..... | XI |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Allgemeines zum Granuloma anulare | 1 |
| 1.2 Ätiologie | 1 |
| 1.3 Epidemiologie | 6 |
| 1.4 Klinik | 7 |
| 1.4.1 Das lokalisierte Granuloma anulare..... | 7 |
| 1.4.2 Das disseminierte Granuloma anulare | 8 |
| 1.4.3 Das subkutane Granuloma anulare | 9 |
| 1.4.4 Das perforierende Granuloma anulare | 10 |
| 1.5 Differentialdiagnosen | 11 |
| 1.6 Diagnostik | 13 |
| 1.6.1 Histologie..... | 13 |
| 1.7 Therapeutische Optionen..... | 14 |
| 1.7.1 Lokalthherapie | 15 |
| 1.7.2 Systemtherapie..... | 16 |
| 1.7.3 Phototherapie | 17 |
| 1.8 Fallbeispiele | 18 |
| 1.8.1 Fall 1..... | 18 |
| 1.8.2 Fall 2..... | 20 |
| 1.8.3 Fall 3..... | 21 |
| 1.8.4 Fall 4..... | 23 |

| | | |
|-------|---|----|
| 1.8.5 | Fall 5..... | 25 |
| 2 | Material und Methoden..... | 27 |
| 2.1 | Studiendesign | 27 |
| 2.2 | Patient*innenkollektiv | 27 |
| 2.3 | Datenerhebung und Statistik..... | 27 |
| 2.4 | Literaturrecherche | 29 |
| 3 | Ergebnisse | 30 |
| 3.1 | Studienpopulation und Patient*innenprofil | 30 |
| 3.2 | Klinisches Spektrum..... | 33 |
| 3.2.1 | Lokalisation | 33 |
| 3.2.2 | Verteilung | 34 |
| 3.3 | Therapie und Outcome | 35 |
| 3.4 | Statistische Tests..... | 38 |
| 3.4.1 | Zusammenhang zwischen Alter und Verteilung | 38 |
| 3.4.2 | Zusammenhang zwischen Alter und Outcome | 40 |
| 3.4.3 | Zusammenhang zwischen Alter und Lokalisation..... | 41 |
| 4 | Diskussion..... | 43 |
| | Literaturverzeichnis | 49 |

Abkürzungen und deren Erklärung

| | |
|------------------------------|------|
| Anzahl | n |
| Granuloma anulare | GA |
| Minimale Erythemdosis | MED |
| Minimale phototoxische Dosis | MPD |
| Mittelwert | M |
| Mycosis fungoides | MF |
| Odds Ratio | OR |
| Psoralen + UVA | PUVA |
| Standardabweichung | SD |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: lokalisiertes GA am rechten Ellbogen mit vereinzelt, gering erythematösen Papeln in angedeuteter Ringstruktur (Foto: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie) | 8 |
| Abbildung 2: a) randbetonte erythematöse disseminierte Läsionen b) disseminiertes GA am Stamm (Fotos: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)..... | 9 |
| Abbildung 3: subkutanes GA mit sichtbaren Nodulae am rechten Vorfuß eines Kindes (Foto: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)..... | 10 |
| Abbildung 4: a) randbetonte, erythematöse Plaque am Oberarm rechts vor Therapie b) sowie am Oberarm links vor Therapie (Fotos: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)..... | 19 |
| Abbildung 5: a) Läsion am Oberarm rechts nach Therapie mit Diproforte® Gel (Betamethason) b) Läsion am Oberarm links nach Therapie mit Aldara® 5% Creme (Imiquimod) (Fotos: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)..... | 20 |
| Abbildung 6: a) Nahaufnahme der Läsionen am rechten proximalen Oberschenkel b) multiple gering erythematöse Plaques an den proximalen unteren Extremitäten (Fotos: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie) . | 21 |
| Abbildung 7: kutan- subkutanes GA am dorsalen Penisschaft mit Markierung der Lokalisation der Gewebeentnahme (Foto: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)..... | 22 |
| Abbildung 8: kutan-subkutanes GA am ventralen Penisschaft (Foto: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)..... | 23 |
| Abbildung 9: a) disseminierte, rot-bräunliche Maculae am Stamm ventral b) und am Stamm lateral (Fotos: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)..... | 24 |
| Abbildung 10: a) Stamm ventral nach Phototherapie b) Stamm lateral nach Phototherapie (Foto: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)..... | 25 |
| Abbildung 11: Kreisdiagramm zur Geschlechterverteilung innerhalb der untersuchten Population..... | 30 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 13: Aufteilung in Altersgruppen mit den jeweiligen relativen Häufigkeiten | 32 |
| Abbildung 14: relative Häufigkeiten der Erkrankungen der Patient*innen | 33 |
| Abbildung 15: relative Häufigkeiten bezüglich der Lokalisation der bearbeiteten Stichprobe | 34 |
| Abbildung 16: Auflistung und Häufigkeiten der patient*innenenspezifischen Therapien | 35 |
| Abbildung 17: Auflistung einzelner Therapieoptionen | 36 |
| Abbildung 18: Beziehung zwischen Outcome und Verteilung | 38 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Verteilung des Alters bezogen auf das Geschlecht | 31 |
| Tabelle 2: Häufigkeiten der Verteilung des GA..... | 34 |
| Tabelle 3: Darstellung der Zusammensetzung der verarbeiteten Fälle | 36 |
| Tabelle 4: deskriptive Statistik zum Outcome im Zusammenhang mit der Verteilung | 37 |
| Tabelle 5: deskriptive Statistik zu Verteilung und Alter..... | 39 |
| Tabelle 6: Ergebnisse des Welch-Test bezüglich Alter und Verteilung (insgesamt) | 39 |
| Tabelle 7: Ergebnisse Games-Howell-Test bezüglich Alter und Verteilung (paarweiser Vergleich) | 39 |
| Tabelle 8: deskriptive Statistik zu Outcome und Alter | 40 |
| Tabelle 9: Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Test bezüglich Alter und Outcome (insgesamt)..... | 40 |
| Tabelle 10: Ergebnisse des Bonferroni-Dunn-Test bezüglich Alter und Outcome (paarweiser Vergleich) | 41 |
| Tabelle 11: Ergebnisse Welch-Test bezüglich Alter und Lokalisation "Stamm vorn und hinten" | 41 |
| Tabelle 12: Ergebnisse Welch-Test bezüglich Alter und Lokalisation "obere Extremität ohne Hände" | 42 |
| Tabelle 13: Ergebnisse Welch-Test bezüglich Alter und Lokalisation "untere Extremität ohne Füße" | 42 |
| Tabelle 14: Ergebnisse Welch-Test bezüglich Alter und Lokalisation "Hände".... | 42 |
| Tabelle 15: Ergebnisse Welch-Test bezüglich Alter und Lokalisation "Füße" | 42 |

Zusammenfassung

Einleitung: Das Granuloma anulare ist eine granulomatöse Erkrankung, welche von benignem und nicht infektiösem Ursprung ist. Die Auslöser sind bis heute noch nicht identifiziert, jedoch stehen unter anderem Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie, Infektionskrankheiten, Pathologien der Schilddrüse oder Karzinome immer wieder im Fokus der Forschung. Erythematöse, ringförmig angeordnete Plaques sind charakteristisch und namensgebend für das Granuloma anulare, welches sich als lokalisierte, disseminierte, subkutane oder perforierende Variante präsentieren kann. Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt, jedoch kann bei Unklarheiten eine histologische Untersuchung zur Unterstützung herangezogen werden. Obwohl das Granuloma anulare gutartig und in der Regel symptomlos ist, wünschen viele Patient*innen eine Therapie, welche als Lokal-, System- oder Phototherapie angeboten wird.

Material und Methoden: retrospektiv wurden zwischen Jänner 2005 bis Jänner 2020 617 Patient*innendaten an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz ausgewertet. Ziel der Arbeit ist es einen Überblick über Alter, Geschlecht, Klinik, Outcome und Therapie zu geben.

Ergebnisse: Die untersuchte Population besteht zu 70,3% ($n=434$) aus Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 44,9 Jahren ($SD=21,3$) und zu 29,7% ($n=183$) aus Männern mit einem mittleren Alter von 42,3 Jahren ($SD=24,1$). Am häufigsten präsentiert sich das Granuloma anulare mit 42,5% ($n=262$) an der "unteren Extremität ohne Füße" und mit einer multifokalen Verteilung (42,6%; $n=263$). Die Patient*innen wurden am häufigsten mit einer lokalen Therapie (72,4%; $n=458$) behandelt. Von insgesamt 398 dokumentierten Fällen zeigt sich bei 160 Teilnehmer*innen (40,2%) ein gleichbleibender Befund. Es ergeben sich insgesamt signifikante Unterschiede zwischen Alter und Verteilung ($p=.012$), zwischen Alter und Outcome ($p=.004$) und zwischen Alter und Lokalisation [$p_{(\text{Stamm vorne und hinten})}<.001$; $p_{(\text{obere Extremität ohne Hände})}<.001$; $p_{(\text{untere Extremität ohne Füße})}=.024$; $p_{(\text{Hände})}=.017$; $p_{(\text{Füße})}<.001$].

Diskussion: Die Arbeit gibt eine überblicksmäßige Darstellung der genannten Parameter mit deren Häufigkeiten. Die Personen mit einer disseminierten Verteilung sind signifikant älter als jene mit einem lokalisierten oder multifokalen Befall [$p_{(\text{disseminiert-lokalisiert})}<.001$]; $p_{(\text{disseminiert-multifokal})}<.001$]. Die Teilnehmerinnen mit den

Lokalisationen "Stamm vorn und hinten" ($p < .001$), "obere Extremität ohne Hände" ($p < .001$) und "Hände" ($p = .017$) sind ebenso signifikant älter und jene mit Läsionen an der unteren Extremität ohne Füße ($p = .024$) sowie an den Füßen ($p < .001$) sind signifikant jünger als die Proband*innen die an der jeweiligen Stelle nicht betroffen sind. Die Patient*innen mit gleichbleibendem Befund sind signifikant jünger als jene, bei denen eine teilweise Besserung eingetreten ist ($p = .006$). Dadurch, dass einige Aspekte der Erkrankung zum Beispiel in Bezug auf Ätiologie oder Therapie noch nicht geklärt und in dieser Arbeit nur überblicksmäßig diskutiert wurden, benötigt es weitere, große, kontrollierte Studien, um weitere Erkenntnisse zu erlangen.

Abstract

Introduction: Granuloma anulare is a granulomatous disease of the skin of benign and inflammatory origin. The triggers have not yet been identified, but numerous diseases such as diabetes mellitus, hyperlipidemia, thyroid diseases and carcinoma are in the focus of research. Erythematous, annular plaques are characteristic for granuloma anulare, which presents as localized, disseminated, subcutaneous or perforating subtypes. The diagnosis is usually made clinically, but histologic examination may be used to assist in cases of ambiguity. Although granuloma anulare is benign and usually asymptomatic, many patients desire therapy, which is offered as local, systemic or phototherapy.

Material and Methods: between January 2005 and January 2020 the data of 617 patients were analyzed retrospectively at the Department of Dermatology and Venereology (University Hospital of Graz). The aim of the study is to provide an overview of age, gender, clinic, outcome and therapy.

Results: 70,3% ($n=434$) of the analyzed population consist of women with an average age of 44,9 years ($SD=21,3$) and 29,7% ($n=183$) are composed of men with a mean age of 42,3 years ($SD=24,1$). Granuloma anulare presents most frequently on the "lower extremity without feet" 42,5% ($n=262$) and with a multifocal distribution (42,6%; $n=263$). The patients most commonly received a local therapy (72,4%; $n=458$). Out of a total of 398 documented cases, 160 participants show persistent findings (40,2%). Significant differences between age and distribution ($p=.012$), between age and outcome ($p=.004$) and between age and localization [$p_{(\text{trunk})}<.001$; $p_{(\text{upper extremity without hands})}<.001$; $p_{(\text{lower extremity without feet})}=.024$; $p_{(\text{hand})}=.017$; $p_{(\text{feet})}<.001$] can be seen.

Discussion: The thesis provides an overview of the parameters mentioned and their relative as well as absolute frequencies. Those with a disseminated distribution are significantly older than those with a localized or multifocal infestation [$p_{(\text{disseminated-localized})}<.001$]; $p_{(\text{disseminated-multifocal})}<.001$]. The participants with the localization "trunk" ($p<.001$), "upper extremity without hands" ($p<.001$) und "hands" ($p=.017$) are significantly older and those with lesions on the "lower extremity without feet" ($p=.024$) and the "feet" ($p<.001$) are significantly younger than the subjects who are not affected at the respective location. The patients with persistent findings are significantly younger than those with partial improvement ($p=.006$). Due

to the fact that some aspects of the disease, for example in terms of etiology or therapy, have not yet been clarified and have only been discussed in an overview in this thesis, other, large, controlled studies are needed to gain further insights.

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zum Granuloma anulare

Das Granuloma anulare (GA) ist eine gutartige, granulomatöse und meist selbstlimitierende Erkrankung der Haut mit einer großen klinischen Variabilität und unklarer Ätiologie. Es tritt generalisiert bzw. disseminiert oder lokalisiert mit weiteren zahlreichen Subtypen wie zum Beispiel der subkutanen und perforierenden Variante auf. Die lokalisierte Form stellt die häufigste dar (1). Der Ausdruck GA lässt etymologisch auf die Klinik schließen. Hierbei handelt es sich um ringförmig angeordnete, erythematöse Papeln, welche in dieser Form vor allem beim klassischen, lokalisierten Typ auftreten (2). Trotz des oftmals spontan regredienten Verlaufs des GA konsultieren die Patient*innen Dermatolog*innen, um verschiedene Therapieoptionen in Anspruch zu nehmen. Gründe hierfür sind einerseits der kosmetische Aspekt, andererseits Rezidive oder ein ausgeprägter Befall wie zum Beispiel beim generalisierten Typ (3).

Ziel dieser Arbeit ist es, das Patient*innenkollektiv, welches mit der Diagnose "Granuloma anulare" an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in einem Zeitraum von Jänner 2005 bis Jänner 2020 vorstellig wurde, in Hinblick auf Alters- und Geschlechtsverteilung zu untersuchen. Zusätzlich wird auf das klinische Spektrum sowie auf mögliche Auslöser in Bezug auf assoziierte Erkrankungen eingegangen und schließlich werden noch kurz die therapeutischen Optionen und deren Outcome besprochen.

1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des Granuloma anulare ist weitgehend unbekannt. Es gibt jedoch Hypothesen, dass die Entstehung des GA in Zusammenhang mit zugrunde liegenden Erkrankungen auftritt. Hyperlipidämie und Diabetes Mellitus, aber auch Karzinome, Erkrankungen der Schilddrüse oder Infektionskrankheiten stehen als potenzielle Auslöser in den Studien immer wieder im Vordergrund (1,2). Der Zusammenhang zwischen jenen Erkrankungen und dem Auftreten eines GA bleibt aber weiterhin umstritten. In einer Studie von 2014, bei der 500 an Diabetes mellitus

Typ I erkrankte Südasiaten rekrutiert wurden, konnte lediglich bei einem Teilnehmer bzw. einer Teilnehmerin ein GA nachgewiesen werden (0,2%) (4). Eine Fall-Kontroll-Studie von Nebesio et al. mit 126 Patient*innen mit Diabetes Mellitus Typ II kam ebenso zu der Schlussfolgerung, dass es keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten jener beiden Erkrankungen gibt (5). Umgekehrt konnten bei einer iranischen Studie bei den an GA Erkrankten durchschnittlich signifikant höhere Nüchternblutzuckerwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden. Bei 6 von 28 Patient*innen mit histologisch bestätigtem GA wurde ein wiederholt erhöhter Nüchternblutzucker über 126mg/dl und folglich ein Diabetes Mellitus diagnostiziert (21,4%) (6). Eine neuere Studie von Almazan et al. mit einer Kohorte von 82 Proband*innen bestätigt ebenso die Annahme, dass es eine Assoziation zwischen GA und Diabetes mellitus gibt (OR=5,27) (7). Diese Auflistung soll aufzeigen, dass der Zusammenhang trotz zahlreicher Studien noch immer umstritten ist und man zu keinem Konsens diesbezüglich gekommen ist.

Weiters konnte in einer Fall-Kontroll-Studie aus Amerika von 2021 bei 62% der 177 Patient*innen mit GA eine Hyperlipidämie festgestellt werden, während der Anteil in der Kontrollgruppe bei 50% lag. Die Odds Ratio (OR) von 1,62 unterstützt die Hypothese, dass eine Assoziation zwischen Hyperlipidämie und dem Auftreten eines GA wahrscheinlich ist (8). Diese These wird durch zwei Fälle einer 62-jährigen und einer 43-jährigen Frau bekräftigt. Beide Patientinnen präsentierten sich mit einem generalisiertem GA, welches hauptsächlich am Stamm bzw. am Stamm und an den oberen und unteren Extremitäten zu finden war. Bei beiden Probandinnen wurde neben erhöhten Nüchternblutzuckerwerten (142mg/dl) bzw. einem erhöhten HbA1c (6,2%) im Sinne eines Prädiabetes laborchemisch eine Hyperlipidämie festgestellt, woraufhin ihnen Lipidsenker verordnet wurden. Nach zwei bzw. drei Monaten und nach Besserung der genannten Laborparameter remittierten die Läsionen in beiden Fällen. Allerdings muss zusätzlich erwähnt werden, dass die 43-Jährige bei erhöhten Nüchternblutzuckerwerten ergänzend eine Therapie mit Glimepirid und Metformin startete (9,10). Eine Studie von Wu et al. mit 140 an GA erkrankten Teilnehmer*innen verweist ebenso auf den Zusammenhang zur Dyslipidämie, welche vor allem beim generalisierten Typ als Trigger zu betrachten ist. Bei 79,3% der Patient*innen wurde eine Dyslipidämie laborchemisch nachgewiesen, wohingegen nur 51,9% der Kontrollgruppe betroffen waren (11).

Eine retrospektive taiwanesische Studie von 2016 erhärtete diese These hingegen nicht. Bei 44 Proband*innen konnte keine erhöhte Inzidenz festgestellt werden (12). Bisher konnte ebenso kein sicherer Zusammenhang zwischen GA und Karzinomen gefunden werden. In einer Studie von 2019 präsentierten sich 6 von 60 Patient*innen mit histologisch verifiziertem generalisiertem GA und 28 von 300 Teilnehmer*innen in der Kontrollgruppe mit Karzinomen. Dieses Ergebnis erwies sich als nicht signifikant und lieferte in der Studie keinen Anhaltspunkt, dass Karzinome ursächlich für das GA gewesen sein könnten (13). Diese Erkenntnis wurde von einer retrospektiven Kohortenstudie von Barbieri et al., bei der 5137 an GA Erkrankte und eine auf das Alter und Geschlecht abgestimmte Kontrollgruppe mit 51 169 Testpersonen teilnahmen, bestätigt. Es bestand keine Assoziation zwischen GA und soliden Tumoren (14). Es wurden jedoch auch Fälle, welche potenziell eine Beziehung zwischen GA und soliden Tumoren aufwiesen, beschrieben. Folglich wird in Einzelfällen über Zusammenhänge zu einem gastrointestinalen Stromatumor (GIST) (15), einem Adenokarzinom der Zervix (16) oder einem Adenokarzinom der Lunge (17), bei denen es erst nach Resektion des Karzinoms bzw. nach Chemotherapie innerhalb von Wochen zu einer Abheilung der zuvor als therapierefraktär beschriebenen GA kam, berichtet (15–17). In einer weiteren Studie von King et al. konnte eine Assoziation zwischen GA und Non-Hodgkin Lymphomen gefunden werden. Die 72-jährige Patientin präsentierte sich vor dem Wiederauftreten ihres Marginalzonenlymphom mit einem generalisierten GA, welches auf ein topisches Kortison zwar ansprach, jedoch nicht zur Abheilung führte. Mit der anschließenden Chemotherapie verschwanden die granulomatösen Läsionen schlussendlich. Dies könnte auf eine Verbindung hinweisen. Laut Autor*innen sollte daher bei Patient*innen, die sich nach einer schweren hämatologischen Erkrankung in Remission befinden, bei Auftreten eines GA an ein potenzielles Rezidiv geachtet werden (18). Insgesamt sei es sinnvoll bei therapierefraktärem und stark ausgedehntem generalisiertem GA an ein mögliches malignes Geschehen zu denken und die Betroffenen bei Verdacht dahingehend screenen zu lassen (15).

In Bezug auf die Schilddrüse gibt es ebenso eine widersprüchliche Datenlage. Eine Studie von 2017 mit 28 Patient*innen mit bestätigtem GA sowie 41 Kontrollteilnehmer*rinnen zeigte keinen signifikanten Unterschied in den TSH Werten zwischen den beiden Gruppen (6). Eine weitere Studie von Vázquez-López

et al. untersuchte ebenso die Beziehung zwischen GA und Erkrankungen der Schilddrüse. Für die Publikation wurden 24 erkrankte Probandinnen und eine Kontrollgruppe von 100 auf das Alter abgestimmte Frauen rekrutiert. Bei den Patientinnen mit lokalem, diagnostizierten GA zeigte sich im Vergleich ein erhöhtes Auftreten von Autoimmunthyreoiditiden, weshalb von einer signifikanten Korrelation berichtet werden konnte. Aufgrund der kleinen Fallzahl werden noch weitere Studien zur Bestätigung dieser These benötigt. Nichtsdestotrotz erachten es die Autor*innen als sinnvoll, vor allem Patientinnen mit GA laborchemisch auf eine Autoimmunthyreoiditis zu untersuchen (19).

Es wird postuliert, dass Infektionskrankheiten ebenso eine Rolle als Trigger spielen könnten. Die Datenlage ist jedoch dünn. 1999 wurden 34 HIV-positive Patient*innen, von denen 20 die Kriterien für AIDS erfüllten, mit bioptisch bestätigtem GA auf einen Zusammenhang überprüft. Die Autor*innen stellten fest, dass die generalisierte Variante mit einem Anteil von 59% häufiger bei den der Proband*innen auftrat als die lokalisierte. Zusätzlich konnte in dieser Studie kein Anhalt für eine EBV-Infektion als direkte Kausalität gefunden werden (20). In einer weiteren Studie von 2011 ging man davon aus, dass ein HIV-assoziiertes GA in allen Stadien der Erkrankung, jedoch mit einer geringgradig erhöhten Häufung bei Patient*innen mit AIDS, auftreten kann. Im Fall eines 45-Jährigen, der sich mit einer CD4-Anzahl von 34 Zellen/mm³ und rezidivierenden Herpes Zoster Infektionen präsentierte, war das Auftreten des generalisierten GA der erste starke Hinweis auf eine HIV-Infektion bzw. auf AIDS (21). Eine neuere Studie von Tambe et al. untermauert den Zusammenhang zwischen HIV und GA, jedoch beschreiben die Autor*innen den seltenen Fall eines 62-Jährigen mit einem histologisch bestätigtem subkutanen GA. Es wurden andere mögliche Auslöser weitgehend ausgeschlossen. Laut Paper seien die subkutanen Schwellungen durch die Gabe von Chloroquin rückläufig gewesen (22).

Hepatitis C wurde ebenso als Trigger diskutiert, weswegen in einer Fallpräsentation eine 65-jährige Patientin mit einem seit Jahren bestehenden, generalisierten Ausschlag untersucht wurde. Im Krankenhaus wurden einige Blutuntersuchungen durchgeführt und eine chronische Hepatitis C Infektion mit leicht erhöhten Leberenzymen festgestellt. Eine anschließende Biopsie ergab die Diagnose eines GA. Sie erhielt eine Therapie mit Interferon-Alpha, woraufhin sich die Leberenzyme normalisierten. Innerhalb von drei Monaten konnte man eine Regredienz des

generalisierten GA und innerhalb von sechs Monaten eine Abheilung beobachten, was laut Verfasser*innen den Verdacht auf einen Zusammenhang erweckte (23). Neueste Untersuchungen vermuten, dass auch SARS-CoV-2 einen Auslöser darstellen könnte. Eine 53-jährige präsentierte sich mit Anosmie, Dysgeusie und Cephalaea. Diese klinischen Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion wurden durch einen PCR Test bestätigt. Bei weiteren Laboruntersuchung auf Viren und Bakterien konnten lediglich positive IgM und IgG Antikörper gegen das Parvovirus B19 gefunden werden. Da die Patientin aber keinerlei spezifische Symptome diesbezüglich aufwies und eine akute Infektion aufgrund der langen Persistenz der Antikörper mit dem Parvovirus nicht zwingend vorliegen muss, war es laut Autor*innen plausibel, dass der nahe zeitliche Verlauf der verifizierten Coronavirusinfektion ein lokalisiertes GA hervorgerufen hatte. Die Hautbiopsie wurde anschließend immunhistochemisch gefärbt und mit zwei Kontrollbiopsien verglichen. Hier konnten zwischen den drei Proben keine wesentlichen histopathologischen Unterschiede gefunden werden. Zusätzlich versuchte man die RNA des Virus aus der Hautprobe zu extrahieren und nachzuweisen. Dies war ebenso erfolglos. Gründe hierfür könnten die fehlende Spezifität gegen das neuartige Coronavirus sein oder das Faktum, dass das GA nicht direkt durch das Virus, sondern durch Aktivierung des Immunsystems inklusive nachfolgender Immunkaskaden verursacht wird (24,25).

Das Bakterium *Borrelia burgdorferi*, welches die Lyme Borreliose auslöst, steht ebenso im Verdacht eine Auswirkung auf die Bildung eines GA zu haben. In der Publikation von Hyde et al. wird der Fall eines Mannes beschrieben, der sich mit zahlreichen erythematösen, symptomlosen Plaques am Stamm sowie an den oberen und unteren Extremitäten präsentiert. Zeitgleich traten Symptome wie Myalgie, Nachtschweiß und Fieber auf. Die Klinik in Kombination mit der Histopathologie ergaben das Bild eines generalisierten, interstitiellen GA. Zusätzlich wurde serologisch eine Lyme-Borreliose bei positiven IgM- und IgG-Antikörpern bestätigt. Der Patient wurde auf Doxycylin eingestellt und nahm dieses für einen Monat ein. Im Verlauf zeigte sich eine rückläufige Tendenz der Läsionen bzw. eine Abheilung nach zwei Wochen unter Therapie, was möglicherweise Rückschlüsse auf einen Zusammenhang geben könnte (26). Es ist zu berücksichtigen, dass die ausgewählten Studien in Bezug auf die Infektionskrankheiten als Trigger entweder

sehr klein oder sogar Einzelfälle sind, welche durch groß angelegte Studien erst überprüft werden müssen, um eine zuverlässige Aussage tätigen zu können.

1.3 Epidemiologie

Laut Leasure et al. liegt die Prävalenz des GA unter den Patient*innen, welche die Diagnosestellung beim niedergelassenen Dermatologen bzw. bei der niedergelassenen Dermatologin erhielten, bei 0,1%-0,4% pro Jahr. Im Rahmen einer retrospektiven Studie beläuft sich die Prävalenz auf 0,19%-0,24%. In einer US-amerikanischen Querschnittstudie von 2021 wurden 203 813 Bürger und Bürgerinnen miteinbezogen, von denen 180 Personen der über 18-Jährigen mit GA zu finden waren. Die Teilnehmer*innen wurden in zwei Gruppen ("weiß" und "nicht-weiß") eingeteilt. Die Prävalenz in der Gruppe der "Weißen" überwog mit 0,14% im Vergleich zu den "nicht-weißen" Patient*innen (0,03%). Die Gesamtprävalenz lag bei 0,09%. Bei der Altersverteilung konnte man einen Peak in der Gruppe der 65-bis 74-Jährigen erkennen sowie eine Dominanz des weiblichen Geschlechtes (4:1) (27). Im Gegensatz dazu zog eine weitere Studie von Muhlemann und Williams (28), welche ebenso Kinder und Jugendliche miteinbezog, den Schluss, dass die Erkrankung vor allem innerhalb der ersten drei Dekaden des Lebens erstmalig auftritt. Bei der Geschlechterverteilung kamen die Autor*innen zu einem ähnlichen Ergebnis wie in der Publikation von Leasure et al. Eine weitere Studie von Patrizi et al. zeigt ein bevorzugtes Auftreten der lokalisierten Variante innerhalb der ersten drei Lebensjahrzehnte (29). In der Publikation von Friedman-Birnbaum kristallisiert sich beim lokalisierten GA ein durchschnittliches Alter von 37,1 Jahren und beim generalisierten ein mittleres Alter von 54,0 Jahren heraus (30). Die lokalisierte Variante präsentierte sich bei 93% und die generalisierte bei 7%. Am häufigsten war die obere Extremität betroffen, wobei 130 von 557 Personen multiple granulomatöse Effloreszenzen aufwiesen (28). Bei einer weiteren Studie von Muhlbauer wurde dokumentiert, dass das lokalisierte GA bei der Hälfte der 208 Teilnehmer*innen, bevorzugt an der oberen Extremität, auftrat (ca. bei 60%). 15% der Betroffenen litten an der generalisierten Variante und ungefähr 40% hatten rezidivierende Verläufe. Die meisten lokalisierten Läsionen traten innerhalb der ersten drei Lebensjahrzehnte auf, wohingegen sich der generalisierte Subtyp gehäuft in der vierten bis siebten Dekade, aber auch bei Kindern unter 10 Jahren

manifestierte (31). Eine koreanische Studie von 2009 zeigte ebenso eine zweigipflige Altersverteilung mit einer Kumulation im ersten und ab dem fünften Lebensjahrzehnt (32). Der subkutane Typ präsentiert sich laut Studie von Endo et al. vor allem bei Kindern unter fünf Jahren, jedoch gibt es auch gelegentlich Fälle bei Erwachsenen zwischen 40 und 60 Jahren (33). In Bezug auf den seltenen perforierenden Subtyp ist die Datenlage dünn. Laut Literatur trat dieser in bis zu fünf Prozent der Fälle auf, wovon lediglich neun Prozent als lokalisierte und der restliche Anteil als generalisierte Variante erschienen. Sowohl Kinder als auch Erwachsene waren davon betroffen (31,34). Eine weitere Publikation konstatierte hingegen, dass diese Form häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auftrat (35). Bei 50% der Patient*innen remittierte das lokalisierte GA innerhalb von zwei Jahren, beim generalisierten Typ dauerte es unter anderem wegen der häufig auftretenden Therapieresistenz bis zu 10 Jahre (36,37).

1.4 Klinik

1.4.1 Das lokalisierte Granuloma anulare

Die klassische lokalisierte Variante tritt mit 75% der Fälle am häufigsten auf. Es präsentiert sich in der Regel als ringförmig angeordnete, fleischfarbene bis erythematöse derbe Effloreszenz mit einer zentralen Einsenkung und einem wallartigen Rand. Prädilektionsstellen sind vor allem Hände und Füße. Die Anzahl der Läsionen beschränkt sich auf maximal 10 Herde und die Läsion selbst misst in der Regel weniger als 5 cm. Es kann jedoch auch zu größeren Läsionen kommen, welche dann als Granuloma anulare giganteum beschrieben werden. Bei der Hälfte der Patient*innen heilen die Effloreszenzen in den ersten beiden Jahren nach Erstauftreten folgenlos ab (35,36,38,39). Der sogenannte "patch-type" des Granuloma anulare ist eine seltene Variante. Diesbezüglich gibt es eine Studie von 2020, bei der 23 Patient*innen, welche im Durchschnitt circa 60 Jahre alt und mit 83% überwiegend weiblich waren, eingeschlossen wurden. Die Maculae weisen einen rötlich bis blassen violetten Farbton gelegentlich mit peripherer Betonung auf und traten am häufigsten an der unteren Extremität und am unteren Abdomen, jedoch auch am Thoraxbereich auf. Dieser Typ ist in den meisten Fällen

asymptomatisch, kann vereinzelt aber auch mit Juckreiz und Brennen einhergehen (40).



Abbildung 1: lokalisiertes GA am rechten Ellbogen mit vereinzelt, gering erythematösen Papeln in angedeuteter Ringstruktur (Foto: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)

1.4.2 Das disseminierte Granuloma anulare

Das GA disseminatum wird in der englischen Literatur oft als generalisiertes GA bezeichnet. Im deutschsprachigen Raum wird jedoch der Begriff des disseminierten GA dem generalisierten vorgezogen bzw. gleichgesetzt. Das disseminierte GA ist durch das Vorhandensein von mehr als 10 Läsionen charakterisiert (38,41). Die Erscheinung der Effloreszenzen reicht von Maculae und Nodulae über Papeln bzw. Plaques, welche zu Ringstrukturen konfluieren können und in der Regel asymptomatisch sind. Die Farbe variiert zwischen fleischfarben, rötlich, bräunlich oder sogar bläulich. Die einzelnen Läsionen sind mit 0,5 bis 2 cm im Durchschnitt kleiner als bei der lokalisierten Form. Es tritt bevorzugt am Stamm, aber auch an den oberen und unteren Extremitäten auf. Äußerst selten ist es an Handinnenflächen, Fußsohlen und am Kopfbereich vorzufinden. Die Abheilung ist bei dieser Variante im Gegensatz zum lokalisierten GA langwieriger und oft mit Rezidiven verbunden (31,38,42).

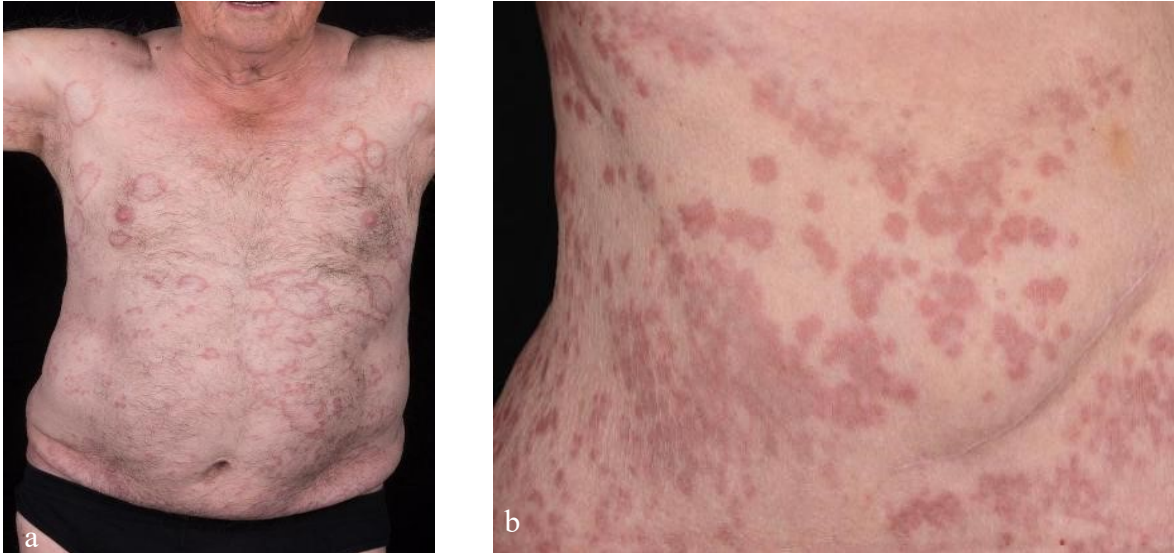


Abbildung 2: a) randbetonte erythematöse disseminierte Läsionen b) disseminiertes GA am Stamm (Fotos: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)

1.4.3 Das subkutane Granuloma anulare

Der seltenere subkutane Typ kommt überwiegend bei Kindern unter fünf Jahren und vorzugsweise bei Mädchen vor. Die Nodulae treten bevorzugt prätibial bzw. an der unteren Extremität, aber auch am Gesäß und Kopf sowie an der distalen oberen Extremität oder am Genitale auf. Klinisch präsentieren sich die Läsionen meist als asymptomatische und derbe, subkutan bzw. tief dermal gelegene Knoten, welche zwischen 0,6 und 3,5 cm variieren (43,44).

Im Fall eines fünfjährigen Mädchens zeigten sich 13 rötlich-violette Knoten mit einer Größe von 0,5 bis 2,5 cm am rechten Fuß. Die Eltern der Patientin hatten bereits in der Vorgeschichte erythematöse Plaques an derselben Stelle beschrieben. Das subkutane GA wurde histologisch bestätigt und anschließend observiert. Nach sechs Monaten heilten die Knoten spontan ab und traten bei den regelmäßigen Kontrollen noch einmal auf und heilten erneut spontan ab (33). Eine weitere Publikation von Grogg und Nascimento kam zu ähnlichen Ergebnissen. Die subkutane Form trat mit circa 62% mehrheitlich beim weiblichen Geschlecht und einem Durchschnittsalter von 4,6 Jahren auf. Prädilektionsstellen waren ebenso die untere und obere Extremität, Hand oder Kopf, an denen sich schmerzlose Knoten bildeten (45).



Abbildung 3: subkutanes GA mit sichtbaren Nodulae am rechten Vorfuß eines Kindes (Foto: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)

1.4.4 Das perforierende Granuloma anulare

Diese äußerst seltene Variante kommt laut Literatur vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen vor. Es tritt entweder als lokalisierte Form mit Effloreszenzen an der oberen und unteren Extremität bzw. an den Hüften oder als generalisierte Form an Extremitäten und Stamm auf. Die Läsionen können sich gruppiert als genabelte Papeln mit Schuppen oder mit zentraler Ulzeration und folglich entstehender Kruste oder mit einer zentralen Hyperkeratose präsentieren. Die Effloreszenzen erscheinen fleischfarben bis rötlich mit einer Größe von 1 bis 5 mm. Zusätzlich verspürt ein Viertel der Patient*innen Juckreiz. Eine spontane Remission kann nach mehreren Monaten bzw. Jahren erfolgen (31,35,38,42).

In einem Fall präsentierte sich ein 34-jähriger Chinese mit seit über 10 Jahren bestehenden Papeln, welche sich bereits auf Extremitäten und Stamm ausgebreitet hatten. Zuvor begannen die Läsionen an den distalen oberen Extremitäten und breiteten sich im Verlauf weiter aus. Die ursprünglichen Läsionen an den Händen heilten innerhalb von mehreren Wochen ab und hinterließen kleine Narben. Die bestehenden Läsionen präsentierten sich als anuläre, hautfarbene, harte Papeln mit zentraler Kruste oder Schuppung und einer Größe von einigen Millimetern. Histologisch konnte ein perforierendes GA bestätigt werden. Die Effloreszenzen verschwanden binnen drei Monaten unter Lokaltherapie (46).

1.5 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch kommen einige Erkrankungen, welche anuläre Läsionen bilden, in Frage. Hilfreich für die Abgrenzung zu anderen Krankheiten im klinischen Setting ist die Beurteilung einer epidermalen Beteiligung wie zum Beispiel Schuppung oder Vesikel, welche in der Regel beim GA nicht vorzufinden sind (36). Mögliche Differentialdiagnosen sind die Tinea corporis, Pityriasis rosea, verschiedene Ekzeme, Erythema migrans und viele weitere Dermatosen (38,42).

Die Tinea corporis wird durch Dermatophyten verursacht und erscheint als scharf begrenzte, erythematöse, randbetonte, meist schuppige Plaque. Die Läsionen können einzeln oder multipel auftreten und erreichen in der Regel eine Größe von 1 bis 5 cm. Das klinische Bild geht meistens mit Pruritus einher. Das GA hingegen ist in den meisten Fällen asymptomatisch und zeichnet sich nicht durch eine epidermale Beteiligung wie zum Beispiel Schuppung aus. Um die Diagnose bei Unklarheiten zu sichern, können die abgetragenen Hautschuppen, nachdem sie mit Kaliumhydroxid behandelt wurden, mikroskopisch untersucht werden. Es kann ebenso eine Kultur angelegt werden, dies ist bei einer Tinea corporis aber meistens nicht notwendig (47).

Die Plaque-Psoriasis und die Psoriasis pustulosa können ebenso ringförmige Läsionen bilden. Die Plaque Psoriasis ist durch erythematöse, scharf begrenzte, oft juckende Plaques mit silbrig bis weißlich glänzenden Schuppen und die anuläre pustulöse Psoriasis durch Strukturen mit meist geringer Symptomatik sowie pustulösem Randwall und epidermaler Desquamation charakterisiert. Die Diagnose erfolgt meistens klinisch, bei Unklarheiten kann eine Biopsie durchgeführt werden (48–50). Um die potenzielle Ähnlichkeit der beiden Erkrankungsbilder zu veranschaulichen, veröffentlichte Jacob et al. den Fall eines 67-jährigen Mannes, der sich mit einer größenprogredienten, asymmetrischen, rosa bis hautfarbenen Plaque vorstellte. Die Läsion war an der linken oberen Extremität lokalisiert und zeigte Schuppen- und Krustenbildung. Das klinische Bild ließ eine entzündliche Erkrankung, zu der unter anderem die Psoriasis zählt, vermuten. Aus diesem Grund wurde er mit 0,1% Triamcinolon behandelt, worunter sich die Läsion jedoch vergrößerte. Daraufhin wurde eine Hautprobe entnommen, welche in der histologischen Untersuchung schlussendlich die Diagnose eines GA perforans ergab (51).

Pityriasis rosea ist eine Erkrankung, welche durch das Herpes-Virus-6 und -7 ausgelöst wird. In 90% der Fälle zeigt sich ein einzelnes Primärmedaillon am Stamm, das durch randbetonte Schuppung und Rötung gekennzeichnet ist. Nach maximal zwei Wochen bilden sich zahlreiche weitere, jedoch kleinere Läsionen entlang der Hautspannungslinien am Stamm und eventuell an den Extremitäten. Juckreiz ist bei der Hälfte der Betroffenen vorzufinden. Zusätzliche Unterscheidungsmerkmale sind potenzielle Begleitsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit oder Fieber, welche ca. in zwei Drittel der Fälle vor oder während des Ausschlags auftreten. Sollte eine eindeutige klinische Diagnose nicht möglich sein, kann diese durch eine Biopsie bestätigt werden (48,52).

Eine weitere Differentialdiagnose stellt das Erythema migrans, das erste Stadium der Lyme-Borreliose, dar. Es präsentiert sich in der typischen Variante als rundes bis ovales randbetontes, regelmäßig begrenztes Erythem, das zumindest 5 cm misst und sich im Verlauf weiter ausdehnt. 80% der Patient*innen klagen über Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber, Schüttelfrost oder Kopfschmerzen. Um die Diagnose zu sichern und weitere Differentialdiagnosen auszuschließen, kann neben einer gezielten Anamnese ein serologischer Nachweis der Antikörper gegen Borrelien durchgeführt oder eine Kultur des Erregers angelegt werden (48,53).

Weiters ist das GA von einer Necrobiosis lipoidica abzugrenzen. Diese seltene granulomatöse Erkrankung präsentiert sich als runde bis ovale, bräunliche bis gelbe, sich ausdehnende Plaque mit zentraler Atrophie und einem rötlichen Randwall. Ähnlich wie beim GA können die Läsionen einzeln oder multipel und in einem Viertel der Fälle mit der Komplikation der Ulzeration auftreten. Die Läsionen bilden sich gehäuft beidseitig bevorzugt prätibial und stehen mit Diabetes Mellitus im Zusammenhang. Die Diagnose wird meist klinisch bzw. durch klinisch-pathologische Korrelation gestellt, da sich histologisch große Ähnlichkeiten der Krankheitsbilder zeigen (38,54).

Mycosis fungoides (MF) ist ein kutanes T-Zell Lymphom, welches ein breites klinisches Spektrum aufweisen kann. Es gibt verschiedene Varianten der Erkrankung unter anderem die hyper- oder hypopigmentierte, die psoriasiforme oder granulomatöse MF, welche klinisch viele Dermatosen imitieren können. Die Patient*innen präsentieren sich bei der klassischen MF in den verschiedenen Stadien mit Maculae, Plaques, Tumoren und eventuell mit Erythrodermie. Die Diagnostik der Erkrankung kann sich als schwierig erweisen und setzt sich aus dem

klinischen Bild, den Ergebnissen der Histopathologie und der Immunpathologie sowie den molekularbiologischen Untersuchungen zusammen. Eine kleine Studie von fünf Personen von Su et al. zeigte die histopathologische Ähnlichkeit zwischen einer interstitiellen MF und einem interstitiellen GA (55,56).

1.6 Diagnostik

1.6.1 Histologie

Die Diagnose des GA ist häufig eine klinische, jedoch gibt es unklare Fälle, in denen eine histologische Untersuchung notwendig wird. Es handelt sich um einen granulomatösen und chronisch-entzündlichen Prozess, dessen wesentliches histopathologisches Merkmal Palisadengranulome mit zentralen nekrobiotischen Anteilen, welche sich als Degeneration des kollagenen Bindegewebes darstellen, sind. Beim klassischen GA sind Histiozyten und Lymphozyten in der Dermis palisadenförmig um die Nekrobiose angeordnet. Im Zentrum findet man vermehrte Muzinansammlungen, welche durch Spezialfärbungen wie zum Beispiel Alcianblau besonders hervorgehoben werden können. Weiters können auch noch vereinzelt andere Zelltypen wie zum Beispiel mehrkernige Riesenzellen, neutrophile oder eosinophile Granulozyten vorkommen. Im übrigen, angrenzenden Bindegewebe finden sich in der Regel keine weiteren pathologischen Auffälligkeiten (35,38,42). Bei der interstitiellen Variante fehlen hingegen die Nekrobioseherde. Die histiozytären Zellen sind im Bindegewebe interstitiell zwischen den Kollagenfasern inklusive verstärkter Muzinbildung verteilt. (38,42). In einer Studie von Ronen et al. wurde die interstitielle im Vergleich zur klassischen Variante histologisch bei 97 Patient*innen untersucht. Bei 28 Fällen zeigte sich das typische Muster der Palisadengranulome sowie mehrkernige Riesenzellen und Lymphozyten. Bei 69 wurde ein interstitielles GA mit einer weitgehend unauffälligen Dermis, die sich lediglich mit einer gering erhöhten Zellzahl bestehend aus mononukleären Zellen präsentierte sowie das Fehlen der beim klassischen Typ auftretenden Granulome und der mehrkernigen Riesenzellen beschrieben. Muzin wurde hingegen, anders als bei Butsch et al. (38) vermerkt, kaum vorgefunden. Die Autor*innen verweisen ebenso auf das Vorliegen von Charakteristika beider Typen bei 21 Stenzen sowie Anteile des Musters der interstitiellen Variante am Rande einiger Stenzen des klassischen GA (3).

Beim subkutanen Typ kann man ebenso Palisadengranulome mit einem zentralen Nekrobioseareal, welches größer als beim klassischen Typ ist, sowie Riesenzellen finden. Die Granulome sind in der tiefen Dermis oder sogar in der Subkutis lokalisiert. In der Publikation von Requena et al. wird von einer erhöhten Muzinansammlung im Zentrum gesprochen. Diese Erkenntnis könnte bei der Abgrenzung des histologisch ähnlich aufgebauten Rheumaknotens hilfreich sein, da dieser eher durch vermehrtes Fibrin als Muzin auffällt (44). In einer Studie von Patterson et al. wird dies bekräftigt. Alle neun Patient*innen mit subkutanem GA wiesen eine Muzinbildung auf. Im Gegensatz dazu, traf dies nur bei einer von 11 Personen mit Rheumaknoten zu (57).

Beim perforierenden Subtyp befinden sich die Granulome oberflächlich in der Dermis und an die Epidermis angrenzend. Diese durchbrechend wird das degenerierte Material nach außen ausgesondert (34). Differentialdiagnostisch wäre an weitere perforierende Erkrankungen wie zum Beispiel die reaktive perforierende Kollagenose oder die perforierende Follikulitis zu denken. Diese sind histopathologisch vor allem durch die beim perforierenden GA vorzufindenden, dermalen Palisadengranulome unterscheidbar. Da nicht in jedem Schnitt Granulome zu finden sind, ist eine Begutachtung in Stufenserien unabdingbar, um eine korrekte Diagnosestellung zu gewährleisten (51).

Eine weitere wichtige Differentialdiagnose repräsentiert die *Necrobiosis lipoidica*. Bei dieser Erkrankung reichen die Palisadengranulome von der gesamten Dermis bis zur Subkutis mit potenzieller Beteiligung der Epidermis. Das degenerierte Kollagen ist jedoch ausgeprägter und im Vergleich nicht immer eindeutig abgegrenzt. Fibrose, Fetteinlagerungen oder Muzinansammlungen, wobei diese laut Weidenthaler-Barth (42) im Unterschied zum GA meist fehlen, können vorhanden sein (54).

1.7 Therapeutische Optionen

Trotz der potenziellen spontanen Remissionsrate gibt es Patient*innen, die eine Therapie in Anspruch nehmen wollen. Dabei sollten die Betroffenen über die Benignität der Erkrankung aufgeklärt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewogen werden (2,38). Insgesamt gibt es keine großen angelegten Studien bezüglich der verschiedenen Therapieoptionen, sondern nur kleinere Studien oder Einzelfälle,

weswegen keine aussagekräftige, verallgemeinerte Information über die Wirksamkeit der einzelnen Medikamente getätigt werden kann (36).

1.7.1 Lokaltherapie

Die lokale Therapie kommt vor allem bei lokalisierten und vereinzelt Läsionen zum Einsatz. Bei disseminierten bzw. generalisierten Varianten führt dies selten zu einem erfolgreichen Ansprechen. Die Behandlung erfolgt mit topischem oder intraläsionell verabreichtem Kortison. Topisch stehen verschiedene Klassen mit unterschiedlicher Potenz zur Verfügung, meist wird jedoch ein hochdosiertes Glukokortikoid verwendet. Das betroffene Areal wird nach externer Applikation zusätzlich mit einem Okklusivverband abgedeckt. Triamcinolon ist für gewöhnlich die am häufigsten eingesetzte Substanz bei intraläsioneller Gabe und wird in den indurierten Randwall injiziert. (38,58,59). Eine weitere Option bietet die Kryochirurgie, bei der verschiedene Gefrierverfahren zum Einsatz kommen, um eine Zerstörung pathologischer Zellveränderungen zu erzielen. Bei 31 Patient*innen wurde eine Kontaktkryochirurgie mittels Stickoxydul für maximal 20 Sekunden angewandt und erreichte bei 90% der Behandelten ein positives Ergebnis. Diese Therapie ist für Läsionen, die kleiner als 4 cm sind oder für Teilbereiche größerer Effloreszenzen (60).

Weiters können Calcineurininhibitoren eingesetzt werden. Bei einer Studie von Harth und Linse applizierten vier Patient*innen mit therapieresistentem oder progressivem, disseminierten GA für acht Wochen zweimal täglich Tacrolimus 0,1%. Bei drei Proband*innen kam es am Ende des Beobachtungszeitraumes zu einer minimalen Verbesserung der Läsionen. Bei einem Teilnehmer bzw. bei einer Teilnehmerin zeigte sich ein Rückgang des infiltrierenden Prozesses. Die Autor*innen sind zu dem Entschluss gekommen, dass Tacrolimus aufgrund der spezifischen immunmodulierenden Wirkweise hauptsächlich bei frühen Stadien eingesetzt werden sollte, um gute Erfolge zu erzielen (61). Bei einer unkontrollierten Fallstudie von Rigopoulos et al. wurde ein 37-jähriger Mann mit therapieresistentem und progressivem disseminierten GA mit Pimecrolimus 1% für drei Monate behandelt und sechs Monate lang beobachtet. Die Therapie zeigte nach drei Monaten eine deutliche Verbesserung der Läsionen sowie das Fehlen von Rezidiven nach einem sechsmonatigen Update (62).

1.7.2 Systemtherapie

Die Systemtherapie dient in erster Linie vor allem Patient*innen mit einem disseminierten Verlauf. Eine Wahl wäre die systemische Kortisontherapie mit einer Initialdosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht. Im Verlauf ist eine Reduktion der Dosierung vorgesehen, da die Medikation über einige Monate verabreicht wird und das Auftreten von Nebenwirkungen unter höherdosierten Gaben wahrscheinlicher ist (38). Laut Wang und Khachemoune ist die Therapie mit oralen Kortikoiden bei generalisierten Subtypen mit längeren Therapieintervallen eher ungünstig (63).

Die antibiotische Therapie mittels Dapson stellt eine weitere Option dar. Bei einer täglichen Einnahme von 100 bis 200 mg befinden sich die Patient*innen im therapeutischen Bereich (38). Zu den Nebenwirkungen zählen zum Beispiel gastrointestinale Beschwerden, Myelodepression oder Methämoglobinämie, was wiederum weitere Symptome wie zum Beispiel Kopfschmerzen, Schwindel oder Müdigkeit (64) auslösen kann. Diese können so ausgeprägt bzw. beeinträchtigend sein, dass eine Fortsetzen der Therapie nicht möglich ist und dies einen limitierenden Faktor in der Therapie mit Dapson darstellen könnte (65).

Orales Isotretinoin erweist sich in mehreren kleinen Studien bzw. Fallpräsentationen mit insgesamt 16 Teilnehmer*innen als potenzielle Therapieoption. Nachdem die Proband*innen täglich 0,5 bis 1 mg Isotretinoin pro Kilogramm Körpergewicht für einige Monate einnahmen, wurden bei Vereinzelteten bereits nach vier Wochen erste positive Entwicklungen sichtbar. Am Ende des Behandlungszeitraumes verschwanden Rötungen und Indurationen. Im anschließenden Beobachtungsintervall zeigten sich bei einem Viertel Rezidive. Zusätzlich traten während der Einnahme unerwünschte Wirkungen wie ausgetrocknete Schleimhäute, Cheilitis oder erhöhte Blutfettwerte auf (66).

Fumarsäureester wirken immunmodulierend bzw. immunsuppressiv und werden vor allem bei der Psoriasis vulgaris eingesetzt. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen soll das Medikament schrittweise gesteigert werden, anstatt mit der Zieldosis sofort zu starten, um vor allem unerwünschte gastrointestinale Begleiterscheinungen zu vermeiden. Darüber hinaus können eine Lymphozytopenie oder eine Eosinophilie auftreten, weswegen engmaschige Kontrollen erforderlich sind. Fumarsäureester kommen nicht als erste Wahl zum Einsatz. Die Dauer der Therapie ist für durchschnittlich zwei bis drei Monate

vorhergesehen, jedoch kann eine Weiterführung der Therapie in ausgewählten Fällen deutlich länger andauern (63). Bei einer unkontrollierten Einzelfalluntersuchung präsentiert sich ein 40-jähriger Mann mit disseminierten GA und Therapieversagen unter topischen Kortikoiden und Psoralen plus UVA. Ihm wurden zu Beginn 30mg pro Tag mit einer langsamen Dosissteigerung innerhalb der folgenden Wochen verabreicht. Laborkontrollen wurden regelmäßig durchgeführt; die Therapie wurde gut vertragen. Nach drei Wochen wurde eine beginnende Verbesserung bemerkbar und nach 12 Wochen konnte bei der klinischen Untersuchung eine deutliche Besserung mit fast vollständiger Abheilung festgestellt werden (67).

1.7.3 Phototherapie

Als gängiges Verfahren für das disseminierte GA steht vor allem eine Behandlung mittels Psoralen plus UVA (PUVA) zur Verfügung, jedoch werden auch Therapien mit UVA oder UVB angewandt. Bei der PUVA gibt es verschiedene Formen der Aufnahme des 8-Methoxypsoralens. In der Publikation von Cunningham et al. wurde das Psoralen zweimal wöchentlich entweder peroral mit einer Dosis von 0,6 mg pro Kilogramm zwei Stunden vor der UVA Bestrahlung oder für 10 Minuten extern über die Haut in einem Wasserbad (2,6 mg pro Liter) aufgenommen. Als Vergleichsgruppe dienten Teilnehmer*innen, welche dreimal pro Woche eine Schmalspektrum-UVB Therapie (UVB 311-nm Therapie) erhielten. Die insgesamt 20 Proband*innen wurden vor Beginn bezüglich minimaler phototoxischer Dosis (MPD) bzw. minimaler Erythemdosis (MED) ausgetestet. Nach 15 Sitzungen PUVA Therapien zeigten 8 von 12 Personen Abheilung bzw. Restläsionen und nach 12 Sitzungen Schmalspektrum-UVB wiesen 7 von 10 Personen eine Abheilung auf. Zwei der teilnehmenden Personen erhielten beide Therapien (68). In einer weiteren Studie von Browne et al. konnten bei 33 Patient*innen mittels PUVA ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Der Behandlungszeitraum erstreckte sich insgesamt über 13 Jahre mit mehreren Sitzungen, da es bei einigen Teilnehmer*innen zu Rezidiven kam. Auch hier wurden die orale PUVA und die Bade-PUVA als Verfahren gewählt. Bei der Hälfte wurde eine Abheilung und bei knapp weniger als einem Fünftel (16%) wurde eine starke Besserung der Symptome verzeichnet. Das Follow-up konnte mit 19 Proband*innen über mehrere Jahre durchgeführt werden.

Es kam bei knapp zwei Drittel innerhalb von 24 Monaten zu Rezidiven, was den Verdacht nahelegt, dass diese Form der Therapie eine rein symptomorientierte ist. Zwei Personen blieben bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes komplett beschwerdefrei (69). Es besteht die Möglichkeit, Psoralen als Creme auf einzelne Läsionen aufzutragen, um mittels Phototherapie lokalisierte Varianten behandeln zu können. In einer Studie von Grundmann-Kollmann et al. wurden fünf Teilnehmer*innen über acht Wochen viermal pro Woche behandelt. Innerhalb von einem Monat kam es bei einem Probanden bzw. bei einer Probandin zu einer erheblichen Besserung der Läsion und beim Rest zur Abheilung (70).

Die Behandlung mit UVA führt zu ähnlichen Ergebnissen wie eine Therapie mit PUVA. Die Ergebnisse einer Studie, bei der vier Teilnehmende mit einem "Patch-type" GA eine UVA-Therapie erhielten, zeigten bei der Hälfte eine komplette und bei der anderen Hälfte eine inkomplette Remission, wovon eine bzw. einer einen rezidivierenden Verlauf aufwies (2,71).

1.8 Fallbeispiele

1.8.1 Fall 1

Eine 57-jährige Patientin stellt sich in der dermatologischen Ambulanz wegen seit über einem Jahr bestehenden Hautveränderungen an beiden Oberarmen vor. Sie habe bereits im Vorjahr eine lokale Therapie mit einer Kortison-Creme, deren Name nicht erinnerlich ist, erhalten, diese sei jedoch wirkungslos gewesen. Seit dem Auftreten seien keine neuen Effloreszenzen hinzugekommen. Die Patientin verneint Juckreiz oder Schmerzen, sowie rezente Infekte oder Traumata im Bereich der Läsion. Laut Patientin seien keine Vorerkrankungen oder Allergien bekannt. Keine Einnahme von Dauermedikamenten.

Der klinische Befund zeigt zwei ca. münzgroße, leicht erythematöse Plaques mit einem papillomatösen Saum am Rand.

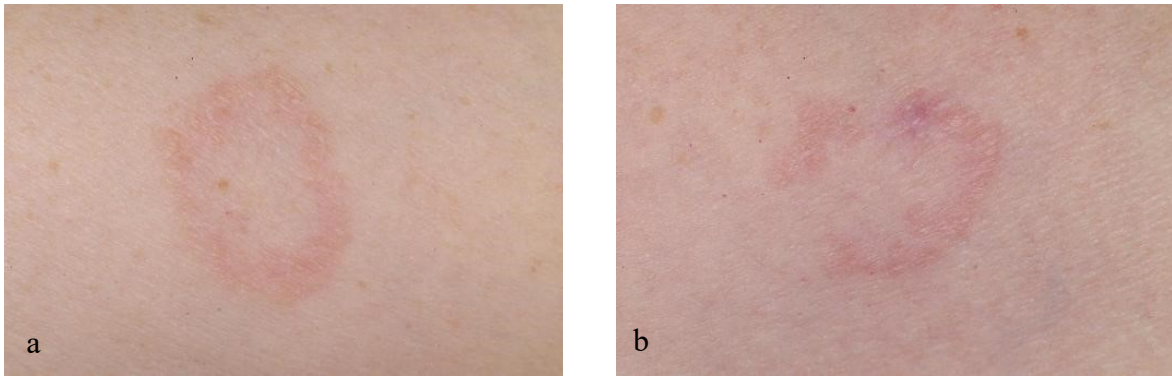


Abbildung 4: a) randbetonte, erythematöse Plaque am Oberarm rechts vor Therapie b) sowie am Oberarm links vor Therapie (Fotos: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)

Für die Sicherung der Diagnose wird eine Stanze der Läsion am linken Oberarm entnommen und zeigt histopathologisch das Bild eines GA. Die Patientin wird über die Harmlosigkeit der Erkrankung aufgeklärt, wünscht aber dennoch aus kosmetischen Gründen eine Therapie. Daraufhin wird ihr ein Therapieversuch mit Aldara® 5%-Creme (Imiquimod) vorgeschlagen. Diese soll an drei Tagen der Woche dünn auf die Läsion aufgetragen werden. Nach vier Wochen kommt die Patientin zur Kontrolle, bei der noch keine wesentliche Besserung eingetreten ist. Es wird ihr nun vorgeschlagen, dass sie am rechten Oberarm Diproforte® Gel (Betamethason) zweimal täglich auftragen soll. Ein erneuter Kontrolltermin wird in weiteren vier Wochen vereinbart.

Beim Follow-up kann am rechten Oberarm eine Verbesserung, am linken Oberarm hingegen eine Persistenz der Läsion verzeichnet werden. Die Therapie wird bis zum nächsten Kontrolltermin beibehalten. Nach einem Monat zeigt sich eine deutliche Besserung der Läsion am rechten Oberarm. Der klinische Befund zeigt eine diskret gerötete Macula ohne palpables Infiltrat. Links ist der Befund gleich wie zu Beginn der Behandlung. Aufgrund dessen wird der Patientin eine weiterführende Behandlung mit dem Diproforte® Gel (Betamethason) für weitere zwei Wochen empfohlen. Aldara®5% Creme (Imiquimod) kann abgesetzt werden. Weitere Kontrollen werden für den niedergelassenen Bereich empfohlen.

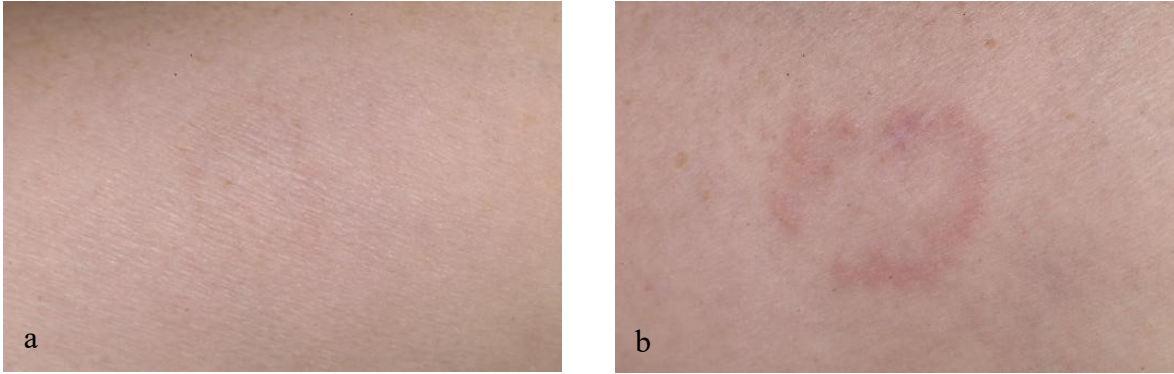


Abbildung 5: a) Läsion am Oberarm rechts nach Therapie mit Diproforte® Gel (Betamethason) b) Läsion am Oberarm links nach Therapie mit Aldara® 5% Creme (Imiquimod) (Fotos: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)

1.8.2 Fall 2

Ein fünfjähriger Junge kommt in Begleitung seiner Eltern in die dermatologische Ambulanz. Der Bub habe seit ca. zwei Jahren bestehende Hautveränderung an beiden Oberschenkeln sowie gluteal. Er sei laut Eltern gesund, habe keine Allergien, keine Grunderkrankungen oder Dauermedikamente, die er regelmäßig einnehmen müsse. Juckreiz, Schmerzen und Infekte werden verneint.

Der dermatologische Befund zeigt multiple ringförmige 2 bis 3 cm große, nicht juckende, indolente, scharf begrenzte gering gerötete Plaques an den proximalen unteren Extremitäten.



Abbildung 6: a) Nahaufnahme der Läsionen am rechten proximalen Oberschenkel b) multiple gering erythematöse Plaques an den proximalen unteren Extremitäten (Fotos: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)

Bei dem Jungen wird eine Stanze entnommen. Histologisch zeigen sich in Stufenserien in der mittleren bis tiefen retikulären Dermis Histiozyten interstitiell angeordnet sowie Degeneration des Bindegewebes und Muzinablagerungen. Die Eltern werden über die Erkrankung aufgeklärt und ein Therapieversuch mit einer Elocon® Creme (Mometasonfuroat) einmal täglich für zwei Wochen inklusive schrittweiser Ausschleichung empfohlen. Den Eltern wird ebenso angeraten beim Hausarzt bzw. bei der Hausärztin eine Laborkontrolle inklusive Blutbild, Leber-, Nieren-, Blutfett- sowie Blutzuckerwerte durchzuführen, um potenzielle Grunderkrankungen ausschließen zu können. Die weitere Kontrolle erfolgt beim niedergelassenen Dermatologen bzw. bei der niedergelassenen Dermatologin. Bei Verschlechterung oder Persistenz kann eine Vorstellung in der Lichtambulanz zur Einleitung einer Lichttherapie (PUVA) erfolgen.

1.8.3 Fall 3

Der 23-jährige Patient wird in der Ambulanz für Geschlechtskrankheiten vorstellig. Er habe seit ca. drei Wochen viele kleine und große Knoten am Penischaft bemerkt. Die Knoten bereiten keine Schmerzen, es seien auch kein Fluor oder

Dysurie aufgefallen. Eine Manipulation des Genitales sowie Geschlechtskrankheiten in der Vorgeschichte werden vom Patienten verneint. Solche Knoten seien bereits in der Vergangenheit zweimal aufgetreten, jedoch beide Male wieder spontan remittiert. Beim ersten Mal trat die Hautveränderung vor ca. einem Jahr im Bereich der Vorhaut als ca. 5 mm großer Knoten auf, welcher sich nach ungefähr zwei Monaten spontan zurückbildete. Einige Wochen später traten die Knoten an einer anderen Stelle am Penis erneut auf und remittierten ebenso wieder spontan. Der Patient habe seit eineinhalb Jahren eine fixe Partnerin und sonst keine weiteren sexuellen Kontakte. Der letzte ungeschützte Geschlechtsverkehr erfolgte zwei Wochen vor Vorstellung. Die Partnerin sei jedoch beschwerdefrei. Anamnestisch seien dem Mann keine Vorerkrankungen oder Allergien bekannt. Er nehme keine Dauermedikamente ein.

Der dermatologische Befund zeigt am ventralen und dorsalen Penischaft multiple erythematöse Papeln, welche teilweise gelb-rötlich imponieren und vereinzelt subkutane Knoten bis zu 1 cm im Durchmesser. Druckschmerz wird verneint. Die inguinalen Lymphknoten sind leicht vergrößert und druckdolent. Die zervikalen sowie axillären Lymphknoten sind unauffällig und die Mundschleimhaut ist bland.



Abbildung 7: kutan- subkutanes GA am dorsalen Penischaft mit Markierung der Lokalisation der Gewebeentnahme (Foto: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)



Abbildung 8: kutan-subkutanes GA am ventralen Penischaft (Foto: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)

Laborchemisch wird der Patient auf Syphilis, HIV, Hepatitis A, B und C untersucht. Die Parameter sind zum Zeitpunkt negativ. Zusätzlich wird eine Hautstanze durchgeführt. Histologisch zeigen sich Palisadengranulome, welche in Zusammenschau mit der Klinik die Diagnose eines teils kutanen, teils subkutanen GA ergeben. Von einer Therapie wird vorerst aufgrund der Möglichkeit einer Spontanheilung Abstand genommen. Beim Kontrolltermin nach drei Wochen zeigt sich bereits eine Regression der Läsionen, weshalb das GA weiterhin observiert bzw. bei Bedarf im niedergelassenen Bereich kontrolliert wird.

1.8.4 Fall 4

Die 62-jährige Patientin stellt sich in der Ambulanz wegen einer Verschlechterung ihrer bestehenden Hautveränderungen vor. Sie gibt an, dass sich die Läsionen seit einem Jahr vermehrt haben. Die Hautveränderungen begannen vor über 10 Jahren im Bereich des Ellenbogens und breiteten sich im Laufe der Jahre langsam auf den Körper aus. Damals wurde bereits die Diagnose eines disseminierten GA gestellt. Bei der Patientin wurde neun Monate zuvor eine chronische Borreliose diagnostiziert, woraufhin sie sechs Monate lang eine Kombination aus Minostad, Anaerobex und Resochin einnahm. Weiters ist bei der Patientin eine Hypothyreose bekannt. Zur Substitution wird Euthyrox täglich eingenommen. Es sind keine Allergien bekannt. Klinisch zeigen sich disseminierte, rot-bräunliche Maculae am Stamm sowie an den oberen und unteren Extremitäten.



Abbildung 9: a) disseminierte, rot-bräunliche Maculae am Stamm ventral b) und am Stamm lateral (Fotos: LKH- Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)

Histologisch zeigen sich in der Dermis eine fokale Vermehrung von Histozyten mit einigen multinukleären Riesenzellen und Palisadengranulome. Auffallend ist eine Elastophagozytose. Eine Färbung auf Elastica zeigt einen Verlust der elastischen Fasern in der mittleren Dermis. Somit ergibt sich histologisch das Bild eines GA, welches klinisch aufgrund der Anzahl der Läsionen als disseminierte Variante eingestuft wird. Aufgrund der disseminierten Hautveränderungen wird der Patientin eine Lichttherapie (orale PUVA) nach erfolgter MPD Testung empfohlen. Nach Abschluss der 30 Sitzungen zeigen sich die fleckigen Erytheme in Regression. Beim Kontrolltermin nach vier Wochen berichtet die Patientin von Rezidiven am Oberschenkel, den Flanken und Leisten. Hier zeigen sich disseminierte aggregierte erythematöse Papeln. Die Patientin wünscht vorerst jedoch keine weitere Therapie und werde sich bei weiterer Verschlechterung erneut in der Ambulanz vorstellen.



Abbildung 10: a) Stamm ventral nach Phototherapie b) Stamm lateral nach Phototherapie (Foto: LKH-Univ.-Klinikum Graz, Abteilung für Dermatologie und Venerologie)

1.8.5 Fall 5

Der 67-jährige Patient wird aufgrund einer Hautveränderung hinter dem linken Ohr vorstellig. Die Läsion sei ihm vor zwei Monaten aufgefallen und nimmt an, es wäre durch seine Lesebrille ausgelöst worden. Juckreiz oder Blutungen werden nicht angegeben. Der Patient leidet an erhöhten Leberwerten bei Zustand nach Hepatitis B mit 14 Jahren und Diabetes Mellitus Typ II. Die Medikamentennamen sind nicht erinnerlich. Allergien sind keine bekannt.

Klinisch zeigt sich retroaurikulär links eine schuppige, derbe Plaque, welche 3 cm im Durchmesser misst. In der histopathologischen Auswertung zeigen sich bei einer oberflächlichen Abtragungsbiopsie im Bereich der vorhandenen Dermis Palisadengranulome, stellenweise mit zentraler Nekrose. Therapeutisch erhält der Patient vorerst eine Nerisona® Creme (Diflucortolon), welche er zweimal täglich für eine Woche lang auf die Effloreszenz auftragen soll. Beim Kontrolltermin nach vier Wochen berichtet der Patient zunächst von einer Besserung, im Verlauf jedoch von einer erneuten Verschlechterung mit vermehrter Schuppung. Zusätzlich sei es zu vermehrten Läsionen gekommen mit anamnestisch beschriebener Pustelbildung im Cavum conchae.

Bei der dermatologischen Untersuchung finden sich im Nacken zwei aneinandergrenzende hautfarbene Papeln, teils mit zentraler Exulzeration.

Retroaurikulär links ist die vom Patienten beschriebene Schuppung vorzufinden. Im Cavum conchae sind beidseitig schuppene Läsionen mit blutiger Krustenauflagerung, temporal rechts eine exulzerierte, hautfarbene Papel und retroaurikulär rechts eine exulzerierte Plaque mit Schuppung zu sehen. Im Zuge dessen wurde im Nacken erneut eine Stanze entnommen, welche ebenso Palisadengranulome mit zentraler Nekrose zeigen. In Zusammenschau der Befunde wird die Diagnose eines GA perforans gestellt. Bis zur nächsten Kontrolle soll der Patient weiterhin Nerisona® Creme (Diflucortolon) einmal täglich auf die übrigen betroffenen Hautstellen auftragen. Beim Follow-up zeigt sich insgesamt eine positive Entwicklung. Die Läsionen an den Ohren, im Nacken und an der Schläfe sind abgeheilt bzw. regredient. Derzeit zeigen sich klinisch im Nacken und retroaurikulär links eine papulöse indurierte Plaque, welche zentral eingesunken sind. Cavum conchae und Schläfe rechts beidseitig unauffällig. In die bestehenden Hautveränderungen wurde Volon A® (Triamcinolon) instilliert und in Kombination mit der Nerisona® Creme (Diflucortolon) zeigte sich bei der weiteren Kontrolle einen Monat später ein deutlicher Rückgang der Läsionen. Es wird empfohlen auf die Effloreszenzen weiterhin für vier Wochen Nerisona® (Diflucortolon) einmal täglich für eine Woche und anschließend jeden zweiten Tag aufzutragen, woraufhin sich nur noch eine leicht indurierte und eingesunkene Plaque retroaurikulär und eine Hyperpigmentierung im Nacken zeigen. Bei Bedarf kann eine weitere Kontrolle im niedergelassenen Bereich erfolgen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Diplomarbeit um ein retrospektives, monozentrisches Studiendesign. Hierfür wurden alle Daten der Patient*innen, welche mit der Diagnose "Granuloma anulare" im Verwaltungssystem des Landeskrankenhauses(LKH)-Universitätsklinikum Graz an der Abteilung für Dermatologie und Venerologie aufschienen, gefiltert und analysiert.

2.2 Patient*innenkollektiv

Für die Studie wurden unter den Schlagworten "granuloma anulare" und "granuloma annulare" 1231 Patient*innen im Informationssystem MEDOCS des LKH-Universitätsklinikum Graz an der Abteilung für Dermatologie und Venerologie auffindig gemacht. Voraussetzung für die Teilnahme war eine klinisch und/oder histologisch gesicherte Diagnose eines GA. Aufgrund von nicht gesicherten Befunden mussten 614 Teilnehmer*innen ausgeschlossen werden. Somit beläuft sich die endgültige Anzahl auf 617 Patient*innen, welche sich zwischen Jänner 2005 bis Jänner 2020 wegen ebendieser Diagnose im Universitätsklinikum an der Abteilung für Dermatologie und Venerologie in Konsultation begaben bzw. sich in Behandlung befanden. Für die Datenerhebung wurden Männer sowie (gebärfähige) Frauen, im Alter von 0 bis 99 Jahren eingeschlossen. Da in dieser Diplomarbeit die Häufigkeitsverteilung in den jeweiligen Altersgruppen untersucht wird, ist es wichtig nicht nur Erwachsene, sondern auch Minderjährige in der Studie zu berücksichtigen. Es gibt bei jenen mit diagnostiziertem GA folglich keine relevanten Ausschlusskriterien.

2.3 Datenerhebung und Statistik

Die Datenerhebung erfolgte am LKH-Universitätsklinikum Graz an der Abteilung für Dermatologie und Venerologie im Verwaltungssystem der Klinik (MEDOCS). Die für die Studie relevanten Patient*innen wurden vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation gefiltert und mit der Patient*innennummer pseudonymisiert, um sie im System aufzufinden und bearbeiten zu können. Lediglich die Betreuerin und die Diplomandin hatten Zugriff auf diesen Datensatz.

Anschließend wurden die Daten durch fortlaufende Nummerierung der Fälle von 1 bis 617 anonymisiert. In einer Excel-Tabelle wurden folgende Unterpunkte aufgereiht:

- Alter in Jahren (0-12, 13-18, 19-30, 31-65, >65)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Lokalisation (Kopf/Hals, Stamm ventral und dorsal, obere Extremität ohne Hände, untere Extremität ohne Füße, Hände, Füße)
- Verteilung (lokalisiert, multifokal, disseminiert)
- Assoziierte Erkrankungen (Diabetes Mellitus, Herz-Kreislaufsystem, Karzinome, Hyperlipidämie, weitere Dermatosen, Schilddrüse, Necrobiosis lipoidica, sonstige Erkrankungen)
- Therapie (lokal, Lichttherapie, systemisch, keine Therapie)
- Outcome (vollständige Abheilung, teilweise Besserung, gleichbleibend, Spontanheilung)

Zur Lokaltherapie zählen jegliche topische Behandlungen zum Beispiel mit kortisonhaltigen oder immunmodulierenden Substanzen (Imiquimod), welche extern auf die Haut appliziert werden sowie Steroidinjektionen. Unter systemischer Therapie werden jegliche Behandlungen, welche peroral eingenommen werden zusammengefasst. Darunter fallen zum Beispiel Behandlungen mit Fumarsäure, Dapson, oralen Retinoiden oder systemischem Kortison. Zur Lichttherapie zählt die Therapie mit (peroraler und Bade-)PUVA, UVA1 und NB-UVB.

Bei der Einteilung der Unterpunkte "lokalisiert" und "multifokal" ist anzumerken, dass unter "lokalisiert" alle Fälle, bei denen die Läsionen auf einen der Bereiche, welche unter "Lokalisation" aufgelistet wurden, zählen. Sobald zwei Bereiche befallen waren, wurde diese unter "multifokal" zusammengefasst. Eine Ausnahme stellt jedoch der "Stamm ventral und dorsal" dar. Hier wurden auch Fälle unter "multifokal" zusammengefasst, wenn der Stamm von mehreren, jedoch maximal 10 Läsionen, befallen war.

Die bearbeiteten Daten wurden in IBM SPSS Statistics ausgewertet und es wurde deskriptive Statistik verwendet, um die Parameter darzustellen.

2.4 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurden Quellen aus dem Internet herangezogen. Hierfür wurde überwiegend die medizinische Datenbank PubMed und ergänzend Literatur über GoogleScholar benutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation und Patient*innenprofil

Insgesamt wurden 617 Teilnehmer*innen in die Studie miteingeschlossen. Davon sind 70,3% weiblich ($n=434$) und 29,7% männlich ($n=183$) (Abbildung 11). Das durchschnittliche Alter bei der weiblichen Gruppe beträgt 44,9 Jahre mit einer Standardabweichung von 21,3 Jahren und bei der männlichen Gruppe 42,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 24,1 Jahren. Im Boxplot kann man die Maxima der Proband*innen von 95 Jahren bei den Frauen bzw. von 78 Jahren bei den Männern ablesen. Die jüngsten Teilnehmer*innen sind zum Zeitpunkt des Erstauftrittes ein Jahr alt. Weitere Daten sind aus der Tabelle zu entnehmen (Tabelle 1).

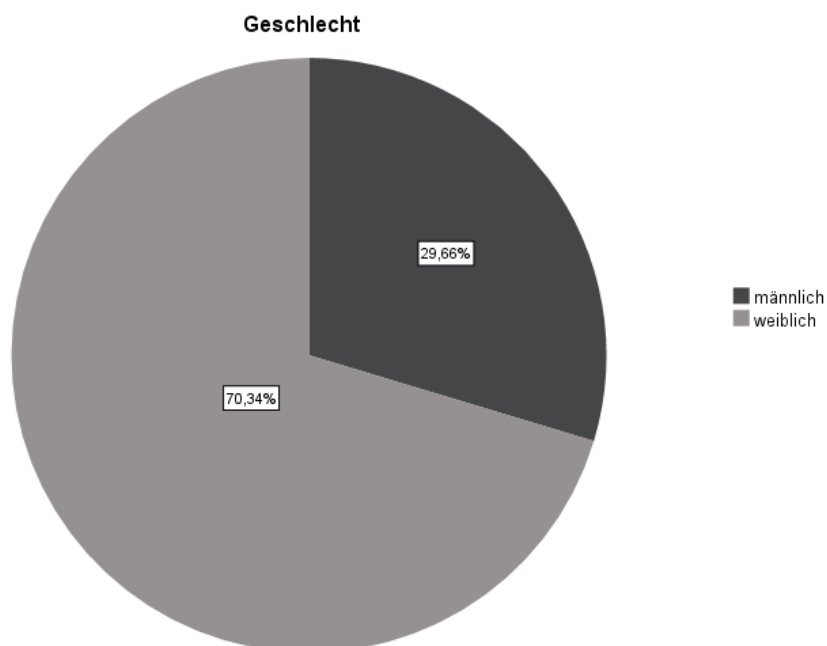


Abbildung 11: Kreisdiagramm zur Geschlechterverteilung innerhalb der untersuchten Population

| | | Geschlecht | | Gesamt |
|-----------------|--------------------|------------|-------|--------|
| | | m | w | |
| Alter in Jahren | Anzahl | 183 | 434 | 617 |
| | Mittelwert | 42,26 | 44,90 | 44,12 |
| | Standardabweichung | 24,06 | 21,32 | 22,18 |
| | Minimum | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| | Perzentil 25 | 21,00 | 30,00 | 28,00 |
| | Median | 48,00 | 51,00 | 50,00 |
| | Perzentil 75 | 62,00 | 61,00 | 61,00 |
| | Maximum | 78,00 | 95,00 | 95,00 |

Tabelle 1: Verteilung des Alters bezogen auf das Geschlecht

Das Balkendiagramm in Abbildung 13 spiegelt die Verteilung der Fälle in den verschiedenen Altersgruppen wider. Es zeigt einen Peak in der Gruppe der 31 bis 65-Jährigen. Mit 55,6% ($n=343$) ist diese Einheit am stärksten vertreten. Die Altersgruppe der über 65-Jährigen setzt sich aus 104 Proband*innen zusammen und stellt mit 16,9% die zweitgrößte Fraktion dar, dicht gefolgt von dem Lager der Kinder bis 12 Jahre; dieses umfasst 14,4% ($n=89$) des Kollektivs. Gemeinsam mit den 13 bis 18-Jährigen bilden sie einen kumulierten Anteil von 18,3% ($n=113$), sodass sie gemeinsam als Lager der unter 19-Jährigen den zweitgrößten Sektor repräsentieren. Die 19 bis 30-Jährigen erreichen 9,2% ($n=57$).

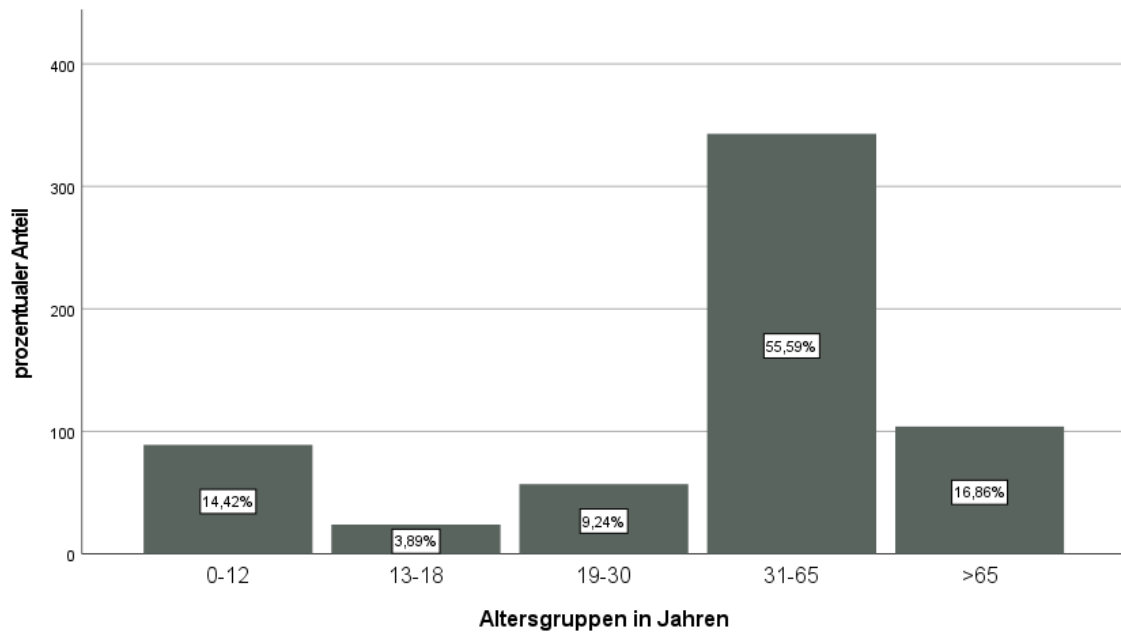


Abbildung 12: Aufteilung in Altersgruppen mit den jeweiligen relativen Häufigkeiten

In Abbildung 14 sind die Grunderkrankungen der Patient*innen aufgelistet. Der Diabetes Mellitus (Typ I und Typ II) ist mit 12,1% ($n=74$) vertreten. Unter "Schilddrüse" sind jegliche Krankheiten, welche die Glandula thyreoidea betreffen zusammengefasst. Hierzu zählen zum Beispiel Struma nodosa, Hypo- sowie Hyperthyreose oder (Teil-) Resektionen der Schilddrüse. Diese Gruppe macht insgesamt 16,2% ($n=100$) der zugrundeliegenden Erkrankungen aus. Herz-Kreislaufkrankungen (17,3%; $n=107$), Hyperlipidämien (7,0%; $n=43$), Karzinome (5,0%; $n=31$) und Necrobiosis lipoidica (1,3%; $n=8$) sind in Abbildung 13 ebenso aufgelistet. 13,0% ($n=80$) litten zum Untersuchungszeitpunkt an anderen Hauterkrankungen. Unter "weitere" sind jegliche Erkrankungen zusammengefasst, die in keine der oben genannten Kategorien fallen. Diese Gruppe bildet mit einem Anteil von 27,6% ($n=170$) die Größte (siehe Abbildung 13).

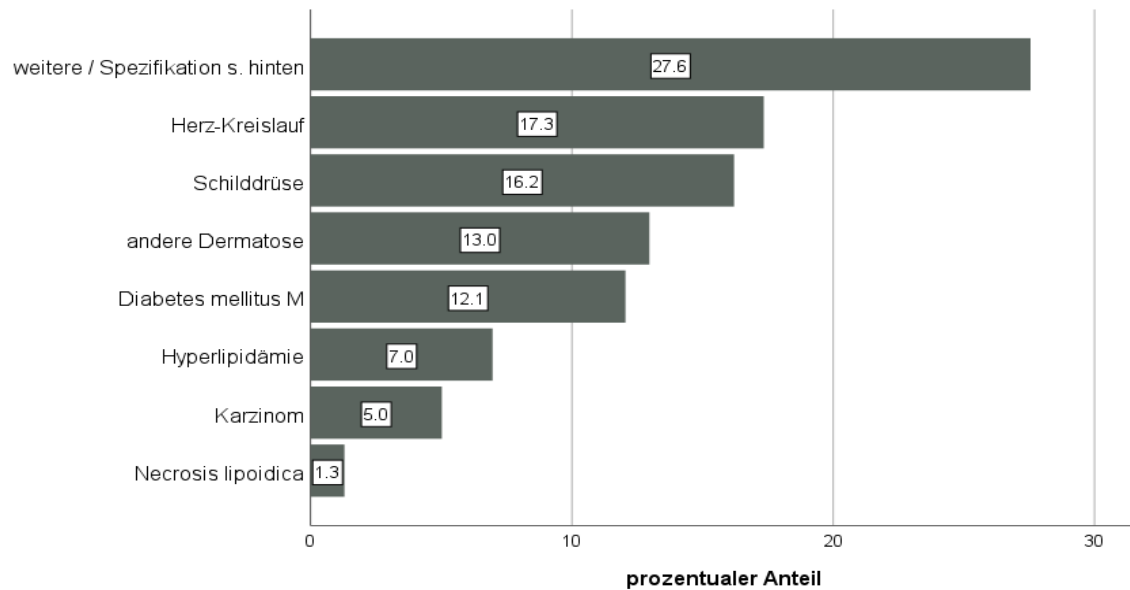


Abbildung 13: relative Häufigkeiten der Erkrankungen der Patient*innen

3.2 Klinisches Spektrum

3.2.1 Lokalisation

Die häufigste Lokalisation der Läsionen stellt die untere Extremität ohne Füße mit 42,5% ($n=262$), gefolgt von der oberen Extremität ohne Hände mit 34,8% ($n=215$), anschließend vom Stamm vorne und hinten mit 31,4% ($n=194$), von den Händen mit 28,0% ($n=173$), von den Füßen mit 15,7% ($n=97$), von Kopf/Hals mit 7,0% ($n=43$) und schlussendlich vom Genitale mit 0,5% ($n=3$) dar (Abbildung 13). Somit stellen die Extremitäten mit einem kumulierten Prozentsatz von 77,3% die am häufigsten befallenen Areale dar.

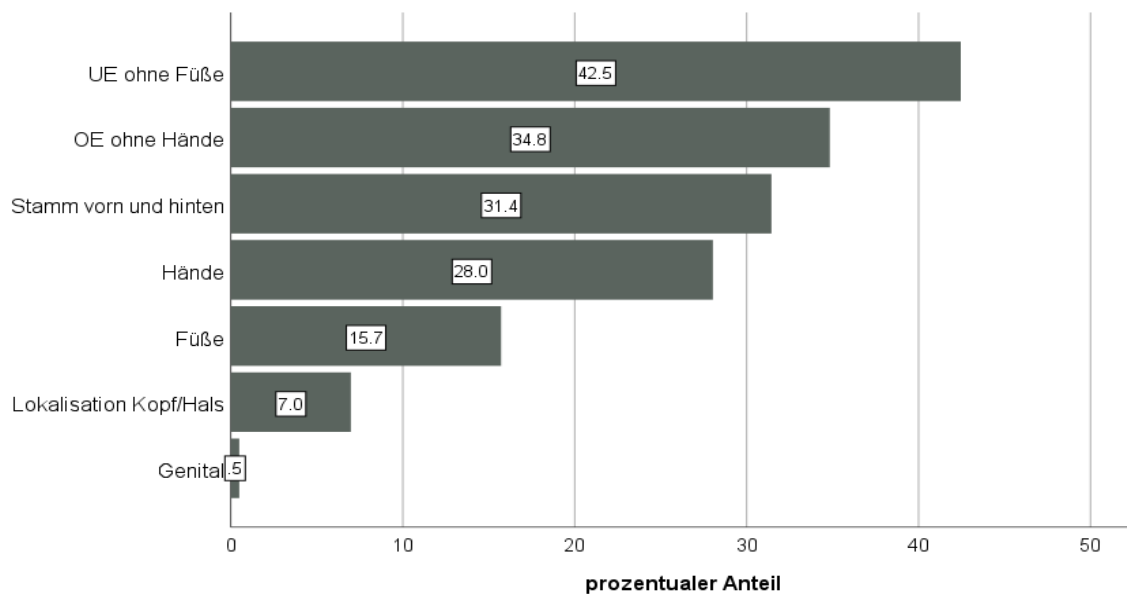


Abbildung 14: relative Häufigkeiten bezüglich der Lokalisation der bearbeiteten Stichprobe

3.2.2 Verteilung

Die Verteilung der Läsionen wird in “lokalisiert“, “multifokal“ und “disseminiert“ untergliedert und setzt sich wie folgt zusammen: die Gruppe der multifokalen Herde bildet mit 42,6% ($n=263$) den größten Anteil, gefolgt von den lokalisierten Effloreszenzen mit 35,3% ($n=218$). Das Schlusslicht bildet die disseminierte Variante mit 22,0% ($n=136$). Der kumulierte Anteil der ersten beiden Gruppen macht einen Anteil von 77,9% aus (Tabelle 1).

Verteilung

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|---------------------------|------------|---------|---------------------|------------------------|
| Gültig | lokalisiert | 218 | 35,3 | 35,3 | 35,3 |
| | multifokal (bis 10 Herde) | 263 | 42,6 | 42,6 | 78,0 |
| | disseminiert | 136 | 22,0 | 22,0 | 100,0 |
| | Gesamt | 617 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 2: Häufigkeiten der Verteilung des GA

3.3 Therapie und Outcome

Insgesamt stehen die Daten von 517 Teilnehmer*innen bezüglich der Therapie zur Verfügung. Bei 100 Proband*innen (16,0%) konnten im MEDOCS keine Angaben zur Therapie gefunden werden, weswegen jene in diesem Abschnitt von der Statistik ausgeschlossen werden mussten.

Im untenstehenden Balkendiagramm (Abbildung 16) sind die verschiedenen Mono- und Kombinationstherapien dargestellt. Ein Teil der Proband*innen erhielt im Behandlungszeitraum nur eine, die Übrigen hingegen mehrere Therapiemaßnahmen. Diese Grafik listet die Häufigkeiten zu diesen patient*innenenspezifischen Therapieschemata auf. Die meisten Patient*innen erhielten lediglich eine Lokalthherapie und repräsentieren den größten Anteil mit 70,6% ($n=365$). 8,7% ($n=45$) erhielten anschließend an die Lokal- eine Phototherapie. Eine Lokal- gefolgt von einer Systemtherapie wurde bei 5,2% ($n=27$) angewandt und eine Kombination aus allen drei Formen kam bei 4,1% ($n=21$) zum Einsatz. Eine alleinige Phototherapie wurde bei 3,9% ($n=20$), eine alleinige Systemtherapie bei 0,6% ($n=3$) und eine Kombination beider Varianten bei 0,4% ($n=2$) durchgeführt. Ein observierendes Vorgehen wurde bei 6,6% ($n=34$) gewählt; diese Personen erhielten keine Therapie (siehe Abbildung 16).

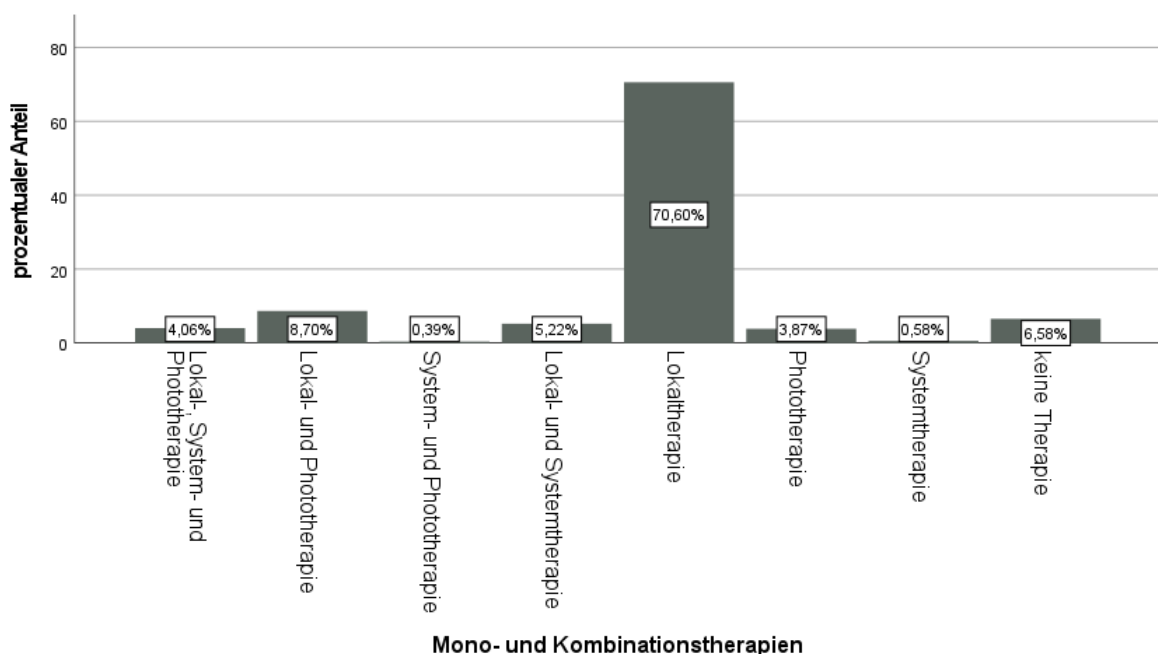


Abbildung 15: Auflistung und Häufigkeiten der patient*innenenspezifischen Therapien

In der nachfolgenden Grafik (Abbildung 17) wird thematisiert, wie häufig die einzelnen Therapieformen insgesamt verordnet wurden ($n=633$). Hier führt ebenso die Kategorie "Lokaltherapie" mit 72,4% ($n=458$). Mit großem Abstand folgen nach Häufigkeit absteigend die Phototherapie mit 13,9% ($n=88$), die Systemtherapie mit 8,4% ($n=53$) und die Observanz mit 5,4% ($n=34$).

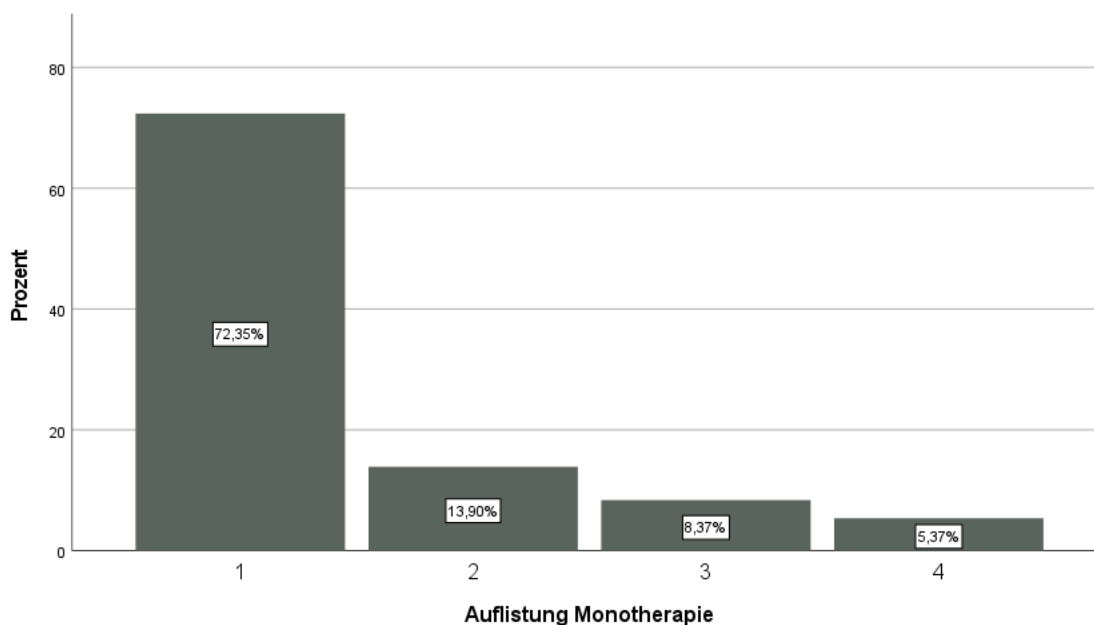


Abbildung 16: Auflistung einzelner Therapieoptionen

Für die Auswertung des Outcomes konnten die Daten von 398 Proband*innen herangezogen werden. Aufgrund mangelnder Information in den für die retrospektive Studie vorliegenden Patient*innenakten, konnten bei 219 Personen diesbezüglich keine Aussagen getätigt werden, weswegen jene bei der Datenverarbeitung exkludiert werden mussten (Tabelle 2).

Verarbeitete Fälle

| | Fälle | | Fehlend | | Gesamt | |
|---------|-------|---------|---------|---------|--------|---------|
| | N | Prozent | N | Prozent | N | Prozent |
| Outcome | 398 | 64,5% | 219 | 35,5% | 617 | 100,0% |

Tabelle 3: Darstellung der Zusammensetzung der verarbeiteten Fälle

Allgemein kann bei 160 der insgesamt 398 Teilnehmer*innen (40,2%) eine Persistenz der Läsionen beobachtet werden. Bei 36,9% ($n=147$) wird eine partielle Besserung der Herde verzeichnet. Zu einer vollständigen Abheilung kommt es bei 21,9% ($n=87$) und bei weiteren vier Personen (1%) kann eine Spontanheilung festgestellt werden, was einen kumulierten Prozentsatz von 22,9% ausmacht. Anschließend erfolgt die Darstellung der Ergebnisse des Outcomes in Bezug auf die Verteilung. Beim lokalisierten GA tritt mit 42,7% ($n=53$) am häufigsten ein gleichbleibender Befund ein. Eine Besserung wird im Verlauf bei 29,0% ($n=36$) und eine vollständige Abheilung bei 27,4% ($n=34$) inklusive einer Spontanheilung (0,8%) verzeichnet. Das disseminierte GA ist bezüglich des Outcomes in absteigender Reihenfolge gleich sortiert; die im Vergleich zur lokalisierten Verteilung leicht differierenden Prozentsätze sind aus Tabelle 4 zu entnehmen. Die multifokale Verteilung zeigt in der Sektion "teilweise Besserung" ihren Peak und führt mit 42,2% ($n=70$) an. Die Teilnehmer*innen in der Gruppe "gleichbleibend" bilden einen Anteil von 35,5% ($n=59$), gefolgt von denjenigen, die eine vollständige Abheilung (21,1%; $n=35$) bzw. eine Spontanheilung (1,2%; $n=2$) erzielten (Tabelle 4).

Verteilung * Outcome Kreuztabelle

| | | | Outcome | | | | |
|------------|---------------------------|-----------------|--------------|-----------|----------|----------|--------|
| | | | vollständige | tlw. | gleich- | Spontan- | |
| | | | Abheilung | Besserung | bleibend | heilung | Gesamt |
| Verteilung | lokalisiert | Anzahl | 34 | 36 | 53 | 1 | 124 |
| | | % innerhalb von | 27,4% | 29,0% | 42,7% | 0,8% | 100,0% |
| | | Verteilung | | | | | |
| | multifokal (bis 10 Herde) | Anzahl | 35 | 70 | 59 | 2 | 166 |
| | | % innerhalb von | 21,1% | 42,2% | 35,5% | 1,2% | 100,0% |
| | | Verteilung | | | | | |
| | disseminiert | Anzahl | 18 | 41 | 48 | 1 | 108 |
| | | % innerhalb von | 16,7% | 38,0% | 44,4% | 0,9% | 100,0% |
| | | Verteilung | | | | | |
| Gesamt | | Anzahl | 87 | 147 | 160 | 4 | 398 |
| | | % innerhalb von | 21,9% | 36,9% | 40,2% | 1,0% | 100,0% |
| | | Verteilung | | | | | |

Tabelle 4: deskriptive Statistik zum Outcome im Zusammenhang mit der Verteilung

Zur besseren Veranschaulichung wurden die Daten aus der Tabelle 3 in ein Balkendiagramm übertragen (Abbildung 18).

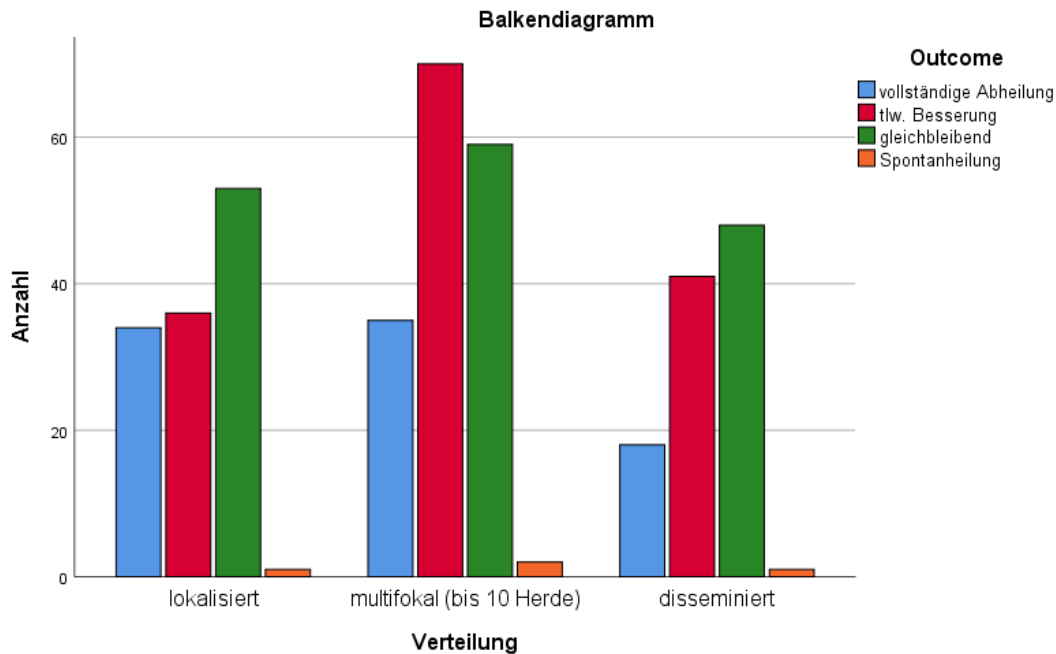


Abbildung 17: Beziehung zwischen Outcome und Verteilung

3.4 Statistische Tests

3.4.1 Zusammenhang zwischen Alter und Verteilung

In diesem Abschnitt soll erörtert werden, ob das Alter der untersuchten Population Auswirkungen auf die Verteilung hat und ob es je nach Alter unterschiedliche Verteilungsmuster gibt.

Dafür wird zuerst eine deskriptive Statistik der Verteilung und des Alters durchgeführt (Tabelle 5). Das Durchschnittsalter bei der lokalisierten Variante beträgt 39,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 22,4 Jahren ($n=218$; $M=39,3$; $SD=22,4$). Das mittlere Alter in der Kategorie "multifokal" beläuft sich auf 43,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 22,7 Jahren ($n=263$; $M=43,5$; $SD=22,7$) und die Betroffenen mit der disseminierten Form sind im Schnitt 53,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 17,8 Jahren ($n=136$, $M=53,1$; $SD=17,8$) alt. Für die 617 Personen ergibt das einen Mittelwert von 44,1 Jahren mit einer Standardabweichung von 22,2 Jahren ($M=44,1$; $SD=22,2$).

Alter in Jahren

| | N | Mittelwert | SD | SE | 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts | | Minimum | Maximum |
|---------------------------------|-----|------------|----------|---------|---|------------|---------|---------|
| | | | | | Untergrenze | Obergrenze | | |
| lokalisiert | 218 | 39.2844 | 22.43273 | 1.51934 | 36.2899 | 42.2789 | 1.00 | 86.00 |
| multifokal (bis 10 Herde) | 263 | 43.4981 | 22.69746 | 1.39959 | 40.7422 | 46.2540 | 1.00 | 95.00 |
| disseminiert | 136 | 53.0515 | 17.81897 | 1.52796 | 50.0296 | 56.0733 | 2.00 | 82.00 |
| Gesamt | 617 | 44.1151 | 22.18169 | .89300 | 42.3614 | 45.8688 | 1.00 | 95.00 |

Tabelle 5: deskriptive Statistik zu Verteilung und Alter

Anschließend wird aufgrund der Varianzhomogenität (Levene-Test p-Wert: .002) ein Welch-Test durchgeführt, um die Gruppen (insgesamt) auf Unterschiede zu untersuchen (Tabelle 6).

Alter in Jahren

| | Statistik | df1 | df2 | p-Wert |
|-------|-----------|-----|--------|--------|
| Welch | 5.171 | 3 | 14.756 | 0.012 |

Tabelle 6: Ergebnisse des Welch-Test bezüglich Alter und Verteilung (insgesamt)

Der Welch-Test ergibt, dass es insgesamt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gibt ($p=.012$). Anschließend wird der Games-Howell-Test durchgeführt, um paarweise Vergleiche vorzunehmen (Tabelle 7).

| | | Mittelwertdifferenz (I-J) | SE | p-Wert |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|--------|
| lokalisiert | multifokal (bis 10 Herde) | -4.2137 | 2.06573 | 0.104 |
| | disseminiert | -13.7671 | 2.15478 | <.001 |
| multifokal (bis 10 Herde) | lokalisiert | 4.2137 | 2.06573 | 0.104 |
| | disseminiert | -9.55337 | 2.07208 | <.001 |
| disseminiert | lokalisiert | 13.76707 | 2.15478 | <.001 |
| | multifokal (bis 10 Herde) | 9.55337 | 2.07208 | <.001 |

Tabelle 7: Ergebnisse Games-Howell-Test bezüglich Alter und Verteilung (paarweiser Vergleich)

Es zeigt sich für alle Paare ein signifikanter Unterschied ($p=.001$), außer zwischen "lokalisiert" und "multifokal" ($p=.104$)

3.4.2 Zusammenhang zwischen Alter und Outcome

Es soll untersucht werden, ob das Alter Einflüsse auf den Outcome des GA hat und ob es je nach Alter Unterschiede im Outcome gibt. In Tabelle 8 sieht man die Auswertung der deskriptiven Statistik. Die gesamte Anzahl der untersuchten Patient*innen beträgt 398 ($M=45,6$; $SD=20,8$). 87 Teilnehmer*innen fallen in die Kategorie "vollständige Abheilung". Das mittlere Alter beträgt hier 44,3 Jahre ($M=44,3$; $SD=19,8$). Für die Daten der Gruppen "teilweise Besserung" ($n=147$; $M=50,7$; $SD=18,5$), "gleichbleibend" ($n=160$; $M=42,0$; $SD=22,5$) und "Spontanheilung" ($n=4$, $M=31,3$; $SD=20,5$) sind aus Tabelle 8 zu entnehmen.

| Alter in Jahren | N | Mittelwert | | | 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts | | | |
|------------------------|-----|------------|---------|---------|--|------------|---------|---------|
| | | t | SD | SE | Untergrenze | Obergrenze | Minimum | Maximum |
| vollständige Abheilung | 87 | 44.3448 | 19.8428 | 2.12738 | 40.1157 | 48.5739 | 2.00 | 75.00 |
| tlw. Besserung | 147 | 50.6531 | 18.4768 | 1.52394 | 47.6412 | 53.6649 | 1.00 | 82.00 |
| gleichbleibend | 160 | 42.0250 | 22.5374 | 1.78174 | 38.5061 | 45.5439 | 2.00 | 80.00 |
| Spontanheilung | 4 | 31.2500 | 20.5000 | 10.2500 | -1.3701 | 63.8701 | 10.00 | 59.00 |
| Gesamt | 398 | 45.6106 | 20.8440 | 1.04482 | 43.5565 | 47.6646 | 1.00 | 82.00 |

Tabelle 8: deskriptive Statistik zu Outcome und Alter

Folglich wird der nicht parametrische Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, da die Fallzahl in der Sektion "Spontanheilung" sehr klein ist. Dieser zeigt einen signifikanten Gesamtunterschied ($p=.004$) (Tabelle 9).

Kruskal-Wallis-Test

| | |
|---------------|--------|
| Gesamtzahl | 398 |
| Teststatistik | 13.436 |
| Freiheitsgrad | 3 |
| p-Wert | 0.004 |

Tabelle 9: Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Test bezüglich Alter und Outcome (insgesamt)

Für eine genauere Untersuchung, werden jeweils zwei Untergruppen miteinander verglichen. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Kategorien “gleichbleibend“ und “teilweise Besserung“ ($p=.006$) (Tabelle 10).

| Paarweise Vergleiche von Outcome | | | | |
|---------------------------------------|---------------|--------|-----------------------|---------|
| Sample 1-Sample 2 | Teststatistik | SE | Standardteststatistik | p-value |
| Spontanheilung-gleichbleibend | 59.444 | 58.221 | 1.021 | 1 |
| Spontanheilung-vollständige Abheilung | 66.823 | 58.814 | 1.136 | 1 |
| Spontanheilung-tlw. Besserung | 102.535 | 58.284 | 1.759 | 0.471 |
| gleichbleibend-vollständige Abheilung | 7.38 | 15.321 | 0.482 | 1 |
| gleichbleibend-tlw. Besserung | 43.091 | 13.14 | 3.279 | 0.006 |
| vollständige Abheilung-tlw. Besserung | -35.712 | 15.557 | -2.295 | 0.13 |

Tabelle 10: Ergebnisse des Bonferroni-Dunn-Test bezüglich Alter und Outcome (paarweiser Vergleich)

3.4.3 Zusammenhang zwischen Alter und Lokalisation

Es soll die Hypothese, ob es je nach Alter Unterschiede bezüglich der Lokalisationen gibt, untersucht werden. Die ausgewählten Lokalisationen werden mittels Welch-Test untersucht. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zwischen den Proband*innen, welche am Stamm betroffen waren und jenen die keine Läsionen am Stamm aufwiesen [$p<.001$; $M_{(ja)}=54,0$ Jahre bei $n=194$; $M_{(nein)}= 39,6$ Jahre bei $n=423$] (Tabelle 11).

| | Stamm vorn und hinten | N | Mean | SD | SE |
|-----------------|-----------------------|-----|---------|----------|---------|
| Alter in Jahren | nein | 423 | 39.6005 | 22.3075 | 1.08463 |
| | ja | 194 | 53.9588 | 18.44635 | 1.32437 |

$t(447)=-8.388, p<.001$

Tabelle 11: Ergebnisse Welch-Test bezüglich Alter und Lokalisation “Stamm vorn und hinten“

Ähnlich verhält es sich bei den Ergebnissen für Gruppe “obere Extremität ohne Hände“ [$p<.001$; $M_{(ja)}=49,1$ Jahre bei $n=215$; $M_{(nein)}=41,4$ Jahre bei $n=402$] (Tabelle 12) und für die Kategorie “untere Extremität ohne Füße“ [$p=.024$; $M_{(ja)}=41,7$ Jahre bei $n=262$; $M_{(nein)}=45,9$ Jahre bei $n=355$] (Tabelle 13).

| | OE ohne Hände | N | Mean | SD | SE |
|-----------------|---------------|-----|---------|----------|---------|
| Alter in Jahren | nein | 402 | 41.4353 | 23.43383 | 1.16877 |
| | ja | 215 | 49.1256 | 18.67048 | 1.27332 |

t(527)=-4.449, p<.001

Tabelle 12: Ergebnisse Welch-Test bezüglich Alter und Lokalisation "obere Extremität ohne Hände"

| | UE ohne Füße | N | Mean | SD | SE |
|-----------------|--------------|-----|---------|----------|---------|
| Alter in Jahren | nein | 355 | 45.8789 | 21.07344 | 1.11846 |
| | ja | 262 | 41.7252 | 23.43003 | 1.44751 |

t(527)=2.271, p=.024

Tabelle 13: Ergebnisse Welch-Test bezüglich Alter und Lokalisation "untere Extremität ohne Füße"

Die Untergliederungen "Hände" [$p=.017$; $M_{(ja)}=47,2$ Jahre bei $n=173$; $M_{(nein)}=42,9$ Jahre bei $n=444$] (Tabelle 14) und "Füße" [$p<.001$; $M_{(ja)}=28,3$ Jahre bei $n=97$; $M_{(nein)}=47,1$ Jahre bei $n=520$] (Tabelle 15) weisen ebenso eine Signifikanz bezüglich des Zusammenhangs zwischen Alter und Lokalisation auf.

| | Hände | N | Mean | SD | SE |
|-----------------|-------|-----|---------|----------|--------|
| Alter in Jahren | nein | 444 | 42.9122 | 23.42076 | 1.1115 |
| | ja | 173 | 47.2023 | 18.33124 | 1.3937 |

t(398)=-2.407, p=.017

Tabelle 14: Ergebnisse Welch-Test bezüglich Alter und Lokalisation "Hände"

| | Füße | N | Mean | SD | SE |
|-----------------|------|-----|---------|----------|---------|
| Alter in Jahren | nein | 520 | 47.0712 | 20.90341 | 0.91668 |
| | ja | 97 | 28.268 | 22.22213 | 2.25632 |

t(130)=7.721, p<.001

Tabelle 15: Ergebnisse Welch-Test bezüglich Alter und Lokalisation "Füße"

4 Diskussion

Ziel der Arbeit ist es, einen Überblick über mögliche Auslöser, Verteilung des Geschlechtes und des Alters, klinisches Spektrum, Therapie und Outcome zu geben. Dazu wurden die Daten von insgesamt 617 Patient*innen an der Abteilung für Dermatologie und Venerologie des LKH-Universitätsklinikum Graz in einem Zeitraum von 15 Jahren erhoben, bearbeitet und analysiert.

Wie bei Leasure et al. und Muhlemann und Williams (27,28) ist in dieser Studie eine Dominanz des weiblichen Geschlechtes mit einer Quote von 2,4:1 vorzufinden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Muhlemann und Williams (28), konnte bei dieser Studie kein Peak innerhalb der ersten drei Lebensdekaden gefunden werden. Das Ergebnis könnte darauf zurückgehen, dass einige Patient*innen zuerst die niedergelassenen Dermatolog*innen als erste Anlaufstelle aufsuchen. Aufgrund der Benignität der Erkrankung (42) und bei geringer Ausprägung der Läsionen besteht oft nicht der Bedarf sich diesbezüglich, vor allem mit Kindern, in einem Krankenhaus behandeln zu lassen und dieses erst aufzusuchen, wenn die Behandlungsoptionen im niedergelassenen Bereich ausgeschöpft sind bzw. weiterer Abklärungsbedarf besteht. Laut Friedmann-Birnbaum liegt das mittlere Alter der lokalisierten Variante bei 37,1 Jahren und bei der disseminierten Form bei 54,0 Jahren (30). Dies steht mit den Ergebnissen unserer Studie im Konsens (lokalisiert: 37,1 Jahre; disseminiert: 53,1 Jahre).

Die weltweite Prävalenz für Diabetes Mellitus beträgt im Jahr 2017 8,5% (72). Beim untersuchten Kollektiv, welches mit GA diagnostiziert worden ist, leiden 12,1% unter der Erkrankung, wodurch die Studienpopulation im Vergleich eine geringgradig erhöhte Häufung aufweist. Erkrankungen der Schilddrüse treten mit insgesamt 16,2% in der Studienpopulation häufiger als Diabetes Mellitus auf. Dadurch, dass es hauptsächlich Studien zur Prävalenz ausgewählter Pathologien der Schilddrüse gibt, ist es schwierig einen adäquaten Vergleich über die Gesamtheit aller Schilddrüsenerkrankungen zu finden. Einzelne Publikationen, wie zum Beispiel von Nordmann et al., bei der 9,8% von 61 Patient*innen (37) oder die Studie von Yousaf et al., bei der 24,6% von 407 Proband*innen mit GA (39) von einer Schilddrüsenerkrankung betroffen waren, geben einzelne Richtwerte, die jedoch zu keiner allgemeinen Aussage herangezogen werden können. Die Hyperlipidämie ist mit 7,0% als möglicher assoziierter Faktor zu vernachlässigen. In einer

Veröffentlichung von Leasure et al. ist bei 62% der untersuchten US-Amerikaner*innen ($n=177$) eine Hyperlipidämie festgestellt worden, was gegenüber der Kontrollgruppe (50%) einen signifikanten Unterschied darstellte (8). Laut Samantha Karr sind ca. 53% der Erwachsenen in den USA von erhöhten Cholesterinwerten betroffen (73). Obwohl die Epidemiologie der USA bezüglich des Vorhandenseins der Hyperlipidämie in der österreichischen Population nicht eins-zu-eins zu übertragen ist, dient sie als Anhaltspunkt.

Insgesamt fallen 42,6% der Fälle unter "multifokal", 35,5% unter "lokalisiert" und 22,0% unter "disseminiert". In der Literatur wird grundsätzlich in die zwei häufigsten Formen, nämlich in eine lokalisierte und bei Vorhandensein von mehr als mehr als 10 Läsionen in eine disseminierte Form, unterteilt (37,39). Für eine bessere Veranschaulichung bzw. einen besseren Vergleich mit bestehenden Publikationen kann man die Kategorien "multifokal" und "lokalisiert" zu einer einzigen Untergruppe der lokalisierten Variante, in der alle Fälle bis maximal 10 Läsionen inbegriffen sind, zusammenlegen. Laut Piette und Rosenbach beträgt der Anteil des lokalisierten GA ca. 75% aller Fälle (35), was ungefähr dem kumulierten Anteil der beiden Untergruppen (77,9%) unserer Studie entspricht.

Wenn man das Alter je nach Verteilung betrachtet, zeigen sich untereinander signifikante Unterschiede. Somit kann die Forschungsfrage, ob ein Zusammenhang zwischen den beiden Faktoren vorliegt, positiv beantwortet werden. Bei der lokalisierten Variante sind die Betroffenen bei Erstdiagnose im Schnitt 39,3 Jahre, bei der multifokalen 43,5 Jahre und bei der disseminierten Verteilung 53,1 Jahre alt. Zwischen "lokalisiert" und "disseminiert" zeigt sich eine signifikante Mittelwertdifferenz von 13,8 Jahren ($p<.001$). Die Personen mit der disseminierten Variante sind signifikant älter als jene mit der lokalisierten. Zwischen "multifokal" und "disseminiert" zeigt sich mit einer Differenz von 9,6 Jahren ebenso eine Signifikanz ($p<.001$) und weist daraufhin, dass die Proband*innen mit dem disseminierten Verteilungsmuster im Schnitt um knapp 10 Jahre älter sind. Zwischen den Paaren "lokalisiert" und "multifokal" besteht kein signifikanter Unterschied. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Einteilung bzw. Definition der beiden Gruppen bieten. Unter "multifokal" werden alle Patient*innen, bei denen das GA mehr als eine der aufgelisteten Lokalisationen befällt, zusammengefasst. Das bedeutet nun aber auch, dass viele der klinisch als lokalisiert eingestuften Fälle

unter "multifokal" fielen, da zum Beispiel jeweils eine Läsion an "Hand" und "Fuß" zu finden war.

Weiters wurde die Hypothese, ob es einen Zusammenhang zwischen Alter und Lokalisation gibt, untersucht. Diese konnte in den ausgewählten Kategorien bestätigt werden. Bei denjenigen, die an "Stamm vorne und hinten" befallen waren, gab es im Vergleich zu denen, die an anderen Stellen Läsionen aufwiesen, einen signifikanten Altersunterschied von 14,4 Jahren ($p < .001$). Die Betroffenen waren zum Zeitpunkt der im Krankenhaus erteilten Diagnose im Schnitt 54,0 Jahre alt. In Zusammenschau mit dem Faktum, dass in dieser Studie das durchschnittliche Alter bei den Betroffenen mit einer disseminierten Verteilung im Mittel 53,1 Jahre beträgt, wird die Theorie, dass die disseminierte Variante bevorzugt am Stamm (38) innerhalb des sechsten Lebensjahrzehnt auftritt (30), unterstützt. Die Teilnehmer*innen der Untergruppe "Füße" sind mit durchschnittlich 28,3 Jahren um 18,8 Jahre signifikant jünger ($p < .001$) als Betroffene mit Läsionen an einer anderen Lokalisation. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten das laut Patrizi et al. gehäufte Auftreten der lokalisierten Variante in den ersten drei Lebensdekaden (29) sein. Zusätzlich kann die Erkrankung beim lokalisierten Typ nicht nur bevorzugt an den Händen, sondern auch an den Füßen (38) auftreten, sodass die Betroffenen zwischen 1 und 30 Jahren in der untersuchten Population überproportional häufig an den Füßen betroffen sind und somit das Durchschnittsalter in dieser Kategorie erheblich senken.

In dieser Studie wurde die Lokalthherapie mit Abstand am häufigsten verordnet. Da bei Personen, die lokalisierte bzw. vereinzelte Läsionen aufweisen, häufig lokale Therapien mit topisch appliziertem oder intraläsionell injiziertem Kortison zum Einsatz kommen (38,58,59) und sich in dieser Studie die Verteilung der "lokalisierten" sowie der "multifokalen" Fälle mit maximal 10 Läsionen auf 77,9% beläuft, erklärt dies die häufige Verordnung der Lokalthherapie. Weiters wurde häufiger eine Phototherapie als eine Systemtherapie durchgeführt. Obwohl eine Observanz der Effloreszenzen aufgrund der spontanen Remissionsrate präferiert werden sollte (38), wurde nur bei 34 Personen eine abwartende Haltung eingenommen und keine Therapie verordnet. Ein Therapiewunsch könnte einerseits durch belastende Faktoren wie rezidivierende Verläufe, einen ausgedehnten Befall oder den kosmetischen Aspekt bedingt sein (3). Andererseits besteht die Möglichkeit, dass einige Patient*innen das Krankenhaus erst aufsuchen, nachdem

sie bereits Dermatolog*innen im niedergelassenen Bereich konsultiert haben. Dadurch könnte bereits eine Filterung des Patient*innenklientels stattfinden. Infolgedessen würde der Anteil, der im Rahmen der abwartenden Haltung im niedergelassenen Bereich eine Spontanheilung erfahren bzw. beobachtet hat, bei der untersuchten Krankenhauspopulation zu einem gewissen Prozentsatz wegfallen.

Insgesamt blieben die Läsionen am häufigsten persistent, gefolgt von einer teilweisen Besserung. Bei knapp über einem Fünftel der Patient*innen wurde eine vollständige Abheilung beobachtet. Lediglich bei der Gruppe "multifokal" kam es am häufigsten zu einer teilweisen Besserung unter den Proband*innen. Dadurch, dass viele der Teilnehmer*innen bei gutem Therapieansprechen die Kontrolltermine in einer niedergelassenen dermatologischen Praxis fortsetzten, konnte nicht die volle Anzahl an vollständigen Abheilungen erfasst werden, da diese im MEDOCS nicht als solche dokumentiert wurden. Die hohe Anzahl an unveränderten Läsionen bietet mehrere Erklärungsmöglichkeiten. Einerseits könnte dies daran liegen, dass die disseminierte Variante häufig zu chronischen oder therapieresistenten Verläufen neigt (59) und dies folglich zu einer Persistenz führt. Weiters erhalten die Proband*innen trotz Benignität der Erkrankung (3) beispielsweise aufgrund eines stark ausgeprägten Befalls zum Teil Therapien mit einem großen Nebenwirkungsprofil, wie dies beispielsweise bei Dapson der Fall sein kann (64,65), weswegen diese möglicherweise abgebrochen werden müssen und im Dokumentationssystem ebenso als "gleichbleibend" verzeichnet würden. Andererseits wäre es möglich, dass Patient*innen eine für die Ausprägung der Läsionen inadäquate Therapie erhielten (zum Beispiel topische Externa anstatt systemischer Therapien bei einem disseminierten Befall), weil eine Eskalationstherapie seitens der Betroffenen nicht erwünscht wurde und aufgrund dessen keine Besserung dokumentiert werden konnte.

Bei der Untersuchung, ob es einen Zusammenhang zwischen Alter und Outcome gibt, zeigt sich ein signifikanter Altersunterschied von fast 9 Jahren in den Kategorien "gleichbleibend" und "teilweise Besserung" ($p=.006$). Die Betroffenen in der Untergruppe "gleichbleibend" sind mit durchschnittlich 42,0 Jahren signifikant jünger.

Bei der Interpretation der Resultate müssen einige Limitationen berücksichtigt werden. Dadurch, dass die Daten nur aus einem Zentrum retrospektiv erhoben worden sind, konnten lediglich Patient*innen, die im genannten Zeitraum im Krankenhaus vorstellig wurden, berücksichtigt werden. Dadurch kam es zu einer unvollständigen Beurteilung in einigen Gesichtspunkten der untersuchten Parameter. Für das Outcome wäre beispielsweise eine Zusammenarbeit mit niedergelassenen Dermatolog*innen vom Vorteil gewesen, um ein ganzheitliches Bild über den Verlauf bzw. das Ergebnis der Therapie geben zu können. Zusätzlich könnten dadurch auch Aussagen zur Prävalenz des GA in der Steiermark getätigt werden.

Weitere Limitationen sind im Hinblick auf mögliche Trigger bzw. Auslöser des GA zu finden. In MEDOCS wurden die Grunderkrankungen der Teilnehmer*innen oft nicht erfasst bzw. dokumentiert, was zu einer lückenhaften Datenerfassung führte und somit möglicherweise nicht die tatsächlichen Häufigkeiten widerspiegelt.

Ziel dieser Arbeit ist die überblicksmäßige Darstellung der genannten Parameter und nicht eine detaillierte Darlegung der einzelnen Größen, da dies den Rahmen der Diplomarbeit sprengen würde.

Ein Anreiz für zukünftige Studien wäre die Durchführung weiterer Studien unter zusätzlicher Einbeziehung niedergelassener dermatologischer Praxen, um einen besseren Überblick über die Altersverteilung zu bekommen. Dies würde auch weitere Aufschlüsse über die Prävalenz geben.

Von weiteren Studien bezüglich des Ursprunges des GA würde ebenso die Identifikation der auslösenden bzw. ursächlichen Faktoren profitieren, da hinsichtlich der Ätiologie noch große Uneinigkeit bzw. Unwissen herrscht (1).

Insgesamt liegen noch keine größeren, randomisierten kontrollierten Studien bezüglich der verschiedenen Therapieoptionen vor, weswegen keine zuverlässigen Aussagen hinsichtlich der Wirksamkeit der einzelnen Therapien getätigt werden können (36,38). Vor allem neuere Therapien mit Biologika, wie zum Beispiel den TNF-Alpha-Inhibitoren, welche derzeit nur off-label eingesetzt werden, sollen dem Anschein nach bei chronischen bzw. therapieresistenten Formen Abhilfe schaffen (36,38,63), weswegen eine eigens dafür angelegte Studie weitere Aufschlüsse geben könnte.

Abschließend soll betont werden, dass das GA eine benigne und oft selbstlimitierende Erkrankung unklarer Ätiologie (1) ist, welche in begründeten Fällen und unter Nutzen-Risiko-Abwägung mit den verschiedenen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen behandelt werden kann (38). Die Tatsache, dass es häufig zur spontanen Remission (36) kommt, sollte in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

Literaturverzeichnis

1. Schmieder SJ, Harper CD, Schmieder GJ. Granuloma Annulare. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 10. April 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459377/>
2. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. September 2016;75(3):467–79.
3. Ronen S, Rothschild M, Suster S. The interstitial variant of granuloma annulare: Clinicopathologic study of 69 cases with a comparison with conventional granuloma annulare. *J Cutan Pathol*. Juli 2019;46(7):471–8.
4. Sawatkar GU, Kanwar AJ, Dogra S, Bhadada SK, Dayal D. Spectrum of cutaneous manifestations of type 1 diabetes mellitus in 500 south Asian patients. *Br J Dermatol*. Dezember 2014;171(6):1402–6.
5. Nebesio CL, Lewis C, Chuang TY. Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus: LACK OF ASSOCIATION BETWEEN GA and TYPE 2 DM. *Br J Dermatol*. Januar 2002;146(1):122–4.
6. Alirezai P, Farshchian M. Granuloma annulare: relationship to diabetes mellitus, thyroid disorders and tuberculin skin test. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. April 2017;Volume 10:141–5.
7. Almazan E, Roh YS, Belzberg M, Qin CX, Williams K, Choi J, u. a. Comorbidities Associated with Granuloma Annulare: A Cross-Sectional, Case-Control Study. *Medicines*. 28. August 2020;7(9):53.
8. Leasure AC, Damsky W, Cohen JM. Comorbidities associated with granuloma annulare: A case-control study in the All of Us research program. *J Am Acad Dermatol*. Juli 2021;S0190962221021836.
9. Watanabe S, Tanaka M, Kobayashi K, Sawada M, Ishizaki S, Tsurui K, u. a. Remission of generalized erythematous granuloma annulare after improvement of hyperlipidemia and review of the Japanese literature. *Dermatol Pract Concept*. 31. Januar 2014;4(1):97–100.
10. Virath R, Mehta S, Balai M, Meena M, Gupta LK. Eruptive Xanthoma and Granuloma Annulare in Association with Metabolic Disorder. *Indian J Dermatol*. 2021;66(2):199–201.
11. Wu W, Robinson-Bostom L, Kokkotou E, Jung HY, Kroumpouzou G. Dyslipidemia in Granuloma Annulare: A Case-Control Study. *Arch Dermatol* [Internet]. 1. Oktober 2012 [zitiert 11. Mai 2022];148(10). Verfügbar unter: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2012.1381>
12. Cheng YW, Tsai WC, Chuang FC, Chern E, Lee CH, Sung CH, u. a. A retrospective analysis of 44 patients with granuloma annulare during an 11-year period from a tertiary medical center in south Taiwan. *Dermatol Sin*. September 2016;34(3):121–5.
13. Gabaldón VH, Haro-González-Vico V. Lack of an association between generalized granuloma annulare and malignancy: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. Juni 2019;80(6):1799–800.
14. Barbieri JS, Rosenbach M, Rodriguez O, Margolis DJ. Granuloma annulare is not associated with solid-organ malignancies: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. Mai 2021;S0190962221009865.
15. Chiu MLS, Tang MBY. Generalized granuloma annulare associated with

- gastrointestinal stromal tumour: case report and review of clinical features and management. *Clin Exp Dermatol*. Juli 2008;33(4):469–71.
16. Vassileva S, Krasteva M, Marina S, Tsankov N. Widespread Granuloma Annulare and Cervical Adenocarcinoma. *Int J Dermatol*. November 1992;31(11):819–819.
 17. Cohen PR. Granuloma Annulare Associated With Malignancy: *South Med J*. Oktober 1997;90(10):1056–9.
 18. King SA, Masood S, Youngberg GA, Brown E, Leicht SS. Generalized granuloma annulare heralding relapse of non-Hodgkin lymphoma. *JAAD Case Rep*. 24. April 2020;6(6):534–6.
 19. Vázquez-López F, Pereiro M, Haces JAM, López MAG, Sánchez TS, Coto TF, u. a. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis in adult women: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. April 2003;48(4):517–20.
 20. Toro JR, Chu P, Yen TSB, LeBoit PE. Granuloma Annulare and Human Immunodeficiency Virus Infection. *Arch Dermatol [Internet]*. 1. November 1999 [zitiert 17. Mai 2022];135(11). Verfügbar unter: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.135.11.1341>
 21. Choudhary S, Shukla S, Singhal K, Koley S. Generalized granuloma annulare - A rare cutaneous marker of AIDS. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2011;32(2):137.
 22. Tambe S, Zambare U, Nayak C. Subcutaneous granuloma annulare in an HIV-positive patient. *Int J STD AIDS*. Februar 2019;30(2):206–8.
 23. Granel a B, Serratrice a J, Rey a J, Bouvier b C, Weiller-Merli a C, Disdier a P, u. a. Chronic hepatitis C virus infection associated with a generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. November 2000;43(5):918–9.
 24. Monte-Serrano J, García-Gil MF, García-García M, Casas-Flecha I, Matovelle-Ochoa C, Ara-Martín M. Granuloma annulare triggered by SARS-CoV -2 infection: Immunohistochemical staining. *Dermatol Ther [Internet]*. Mai 2021 [zitiert 17. Mai 2022];34(3). Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14897>
 25. García-Gil MF, Monte Serrano J, García García M, Matovelle Ochoa C, Ara-Martín M. Granuloma annulare triggered by SARS-CoV-2 infection. The first reported case. *J Dermatol [Internet]*. Januar 2021 [zitiert 17. Mai 2022];48(1). Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.15594>
 26. Hyde J, Plaza JA, Kaffenberger J. Interstitial granuloma annulare triggered by Lyme disease. *Dermatol Online J [Internet]*. 2021 [zitiert 14. Juni 2022];27(5). Verfügbar unter: <https://escholarship.org/uc/item/73x0k1ds>
 27. Leasure AC, Damsky W, Cohen JM. Prevalence of granuloma annulare in the United States: a cross-sectional study in the *All of Us* Research Program. *Int J Dermatol*. 7. August 2021;ijd.15832.
 28. Muhlemann MF, Williams DRR. Localized granuloma annulare is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Dermatol*. September 1984;111(3):325–9.
 29. Patrizi A, Gurioli C, Neri I. Childhood granuloma annulare: A review. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 3. Oktober 2014;149.
 30. Friedman-Birnbaum R. Generalized and Localized Granuloma Annulare. *Int*

- J Dermatol. Juli 1986;25(6):364–6.
31. Muhlbauer JE. Granuloma annulare. J Am Acad Dermatol. September 1980;3(3):217–30.
 32. Yun JH, Lee JY, Kim MK, Seo YJ, Kim MH, Cho KH, u. a. Clinical and Pathological Features of Generalized Granuloma Annulare with Their Correlation: A Retrospective Multicenter Study in Korea. Ann Dermatol. 2009;21(2):113.
 33. Endo Y, Sekiguchi A, Motegi S, Ishikawa O. Subcutaneous granuloma annulare on the heel: A case report and review of the Japanese published work. J Dermatol. Juni 2020;47(6):677–9.
 34. Penas P, Jones-Caballero M, Fraga J, Sanchez-Perez J, Garcia-Diez A. Perforating granuloma annulare. Int J Dermatol. Mai 1997;36(5):340–8.
 35. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare. J Am Acad Dermatol. September 2016;75(3):457–65.
 36. Cyr PR. Diagnosis and Management of Granuloma Annulare. Am Fam Physician. 15. November 2006;74(10):1729–34.
 37. Nordmann TM, Kim JR, Dummer R, Anzengruber F. A Monocentric, Retrospective Analysis of 61 Patients with Generalized Granuloma Annulare. Dermatol Basel Switz. 13. Mai 2020;236(4):369–74.
 38. Butsch F, Weidenthaler-Barth B, von Stebut E. Granuloma anulare. Hautarzt. November 2015;66(11):867–77.
 39. Yousaf A, Boustany OJ, Gerbo M, Waris S, Davis S, Fang W, u. a. Localized Versus Generalized Granuloma Annulare: A Retrospective Review of 407 Patients. J Cutan Med Surg. Juli 2021;25(4):384–9.
 40. Khanna U, North JP. Patch-type granuloma annulare: An institution-based study of 23 cases. J Cutan Pathol. September 2020;47(9):785–93.
 41. Joshi TP, Duvic M. Granuloma Annulare: An Updated Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment Options. Am J Clin Dermatol. 1. Januar 2022;23(1):37–50.
 42. Weidenthaler-Barth B. Klinisches und histologisches Spektrum der Palisadengranulome: Granuloma anulare, Necrobiosis lipoidica, Rheumaknoten und nekrobiotisches Xanthogranulom. Hautarzt. Juli 2017;68(7):536–41.
 43. Reyes-Baraona F, Hasbún P, González S, Zegpi MS. Subcutaneous granuloma annulare: a case report. Rev Chil Pediatr. 2017;88(5):652–5.
 44. Requena L, Fernández-Figueras MT. Subcutaneous Granuloma Annulare. Semin Cutan Med Surg. Juni 2007;26(2):96–9.
 45. Grogg KL, Nascimento AG. Subcutaneous Granuloma Annulare in Childhood: Clinicopathologic Features in 34 Cases. Pediatrics. 1. März 2001;107(3):e42–e42.
 46. Zhong W, Shao Y, Ye T, Li J, Yu B, Dou X. Perforating granuloma annulare: a case report and literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol. Juli 2016;30(7):1246–7.
 47. Ely JW, Rosenfeld S, Stone MS. Diagnosis and Management of Tinea Infections. Am Fam Physician. 15. November 2014;90(10):702–11.
 48. Traves KP, Savage K, Studdiford JS. Annular Lesions: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 1. September 2018;98(5):283–91.
 49. Genovese G, Moltrasio C, Cassano N, Maronese CA, Vena GA, Marzano AV. Pustular Psoriasis: From Pathophysiology to Treatment. Biomedicines. 23. November 2021;9(12):1746.

50. Weigle N, McBANE S. Psoriasis. *Am Fam Physician*. 1. Mai 2013;87(9):626–33.
51. Jacob JS, Krenek G, Tschen J. Perforating Granuloma Annulare Mimicking Psoriasis. *Cureus*. 12(8):e9983.
52. Villalon-Gomez JM. Pityriasis Rosea: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 1. Januar 2018;97(1):38–44.
53. Nadelman RB. Erythema Migrans. *Infect Dis Clin North Am*. Juni 2015;29(2):211–39.
54. Peyrí J, Moreno A, Marcoval J. Necrobiosis Lipoidica. *Semin Cutan Med Surg*. Juni 2007;26(2):87–9.
55. Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: A great imitator. *Clin Dermatol*. Mai 2019;37(3):255–67.
56. Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. Februar 2019;33(1):103–20.
57. Patterson JW. Rheumatoid Nodule and Subcutaneous Granuloma Annulare: A Comparative Histologic Study. *Am J Dermatopathol*. Februar 1988;10(1):1–8.
58. Thornsberry LA, English JC. Etiology, Diagnosis, and Therapeutic Management of Granuloma Annulare: An Update. *Am J Clin Dermatol*. August 2013;14(4):279–90.
59. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Treatment of generalized granuloma annulare - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. August 2015;29(8):1467–80.
60. Zouboulis CC. Kryochirurgie in der Dermatologie. *Hautarzt*. November 2015;66(11):834–48.
61. Harth W, Linse R. Topical tacrolimus in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol*. April 2004;150(4):792–4.
62. 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*. Juni 2005;152(6):1364–5.
63. Wang J, Khachemoune A. Granuloma Annulare: A Focused Review of Therapeutic Options. *Am J Clin Dermatol*. 1. Juni 2018;19(3):333–44.
64. Barclay JA, Ziemba SE, Ibrahim RB. Dapsone-Induced Methemoglobinemia: a Primer for Clinicians. *Ann Pharmacother*. September 2011;45(9):1103–15.
65. Hrin ML, Bashyam AM, Feldman SR, Huang WW. Oral dapsone for the treatment of generalized granuloma annulare: A retrospective case series. *J Am Acad Dermatol*. April 2022;86(4):911–4.
66. Chu S, Michelle L, Ekelem C, Sung CT, Rojek N, Mesinkovska NA. Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. *Arch Dermatol Res*. August 2021;313(6):391–430.
67. Wollina U. Granuloma annulare disseminatum responding to fumaric acid esters. *Dermatol Online J [Internet]*. 1. Dezember 2008 [zitiert 20. Juni 2022];14(12). Verfügbar unter: <https://escholarship.org/uc/item/41r194b9>
68. Cunningham L, Kirby B, Lally A, Collins P. The efficacy of PUVA and narrowband UVB phototherapy in the management of generalised granuloma annulare. *J Dermatol Treat*. 3. März 2016;27(2):136–9.
69. Browne F, Turner D, Goulden V. Psoralen and ultraviolet A in the treatment of granuloma annulare: PUVA in the treatment of granuloma annulare.

- Photodermatol Photoimmunol Photomed. April 2011;27(2):81–4.
70. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf FR, Zollner TM, Tegeder I, Kaufmann R, Podda M. Cream psoralen plus ultraviolet A therapy for granuloma annulare. *Br J Dermatol*. Mai 2001;144(5):996–9.
71. Aichelburg MC, Pinkowicz A, Schuster C, Volc-Platzer B, Tanew A. Patch granuloma annulare: clinicopathological characteristics and response to phototherapy. *Br J Dermatol*. Juli 2019;181(1):198–9.
72. *Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease* | SpringerLink [Internet]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-019-1107-y>
73. Samantha Karr P. *Epidemiology and Management of Hyperlipidemia*. *Suppl Featur Publ* [Internet]. 21. Juni 2017 [zitiert 4. Juli 2022];23(9). Verfügbar unter: <https://www.ajmc.com/view/epidemiology-and-management-of-hyperlipidemia-article>