CME-FORTBILDUNGSBEITRAG | CME ARTICLE

Anna Gabriel[1, 2], Georg Stary[1, 2, 3]

Sarkoidose der Haut im Zeitalter der Präzisionsmedizin

[1] Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
[2] CeMM – Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien, Österreich
[3] Christian-Doppler-Labor für chronisch-entzündliche Hauterkrankungen, Wien, Österreich

Korrespondierender Autor: Georg Stary (georg.stary@meduniwien.ac.at)

Zusammenfassung

Die Sarkoidose ist eine systemische entzündliche Erkrankung unbekannter Ursache aus dem Formenkreis der granulomatösen Erkrankungen. Charakteristisch ist die Bildung nicht-verkäsender Granulome in betroffenen Organen, die langfristig zu Fibrose und Organfunktionsstörungen führen können. Am häufigsten manifestiert sich die Erkrankung in der Lunge, gefolgt von Lymphknoten und Haut.

Die kutane Sarkoidose zeichnet sich durch ein breites Spektrum klinischer Erscheinungsformen und heterogener Krankheitsverläufe aus. Hautveränderungen können einer systemischen Erkrankung vorausgehen, parallel auftreten oder sich erst im späteren Verlauf entwickeln. Aufgrund dieser klinischen Vielfalt sowie der ausgeprägten interindividuellen Unterschiede im Therapieansprechen stellt die Behandlung der kutanen Sarkoidose weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar.

Glukokortikoide gelten nach wie vor als Standardtherapie, ihre langfristige Anwendung ist jedoch durch Nebenwirkungen limitiert, und die klinische Wirksamkeit ist oft variabel. Im Gegensatz zu anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen stehen bislang nur wenige gezielte Therapieoptionen zur Verfügung. Fortschritte in der translationalen Sarkoidoseforschung und moderne Einzelzell- sowie räumliche Omics-Technologien haben in den letzten Jahren neue Einblicke in die zugrunde liegenden immunologischen und stromalen Mechanismen ermöglicht. Daraus ergeben sich neue therapeutische Ansätze, insbesondere durch die gezielte Modulation des mTOR- sowie des JAK/STAT-Signalwegs. Ein vertieftes Verständnis der molekularen Krankheitsmechanismen wird entscheidend dazu beitragen, zukünftig präzisere und wirksamere Therapiestrategien für die kutane Sarkoidose zu entwickeln.

Schlüsselwörter: Hautsarkoidose, Pathomechanismen, Diagnose, Behandlung

1.0 Einleitung

Sarkoidose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung unbekannter Ursache, die zur Gruppe der systemischen granulomatösen Erkrankungen gehört. Charakteristisch ist die Bildung nicht-verkäsender Granulome in betroffenen Organen, die im Verlauf zu persistierender Entzündung, Gewebsumbau und irreversibler Fibrose führen können. Prinzipiell kann nahezu jedes Organsystem betroffen sein, am häufigsten jedoch die Lunge (ca. 95 % der Fälle), gefolgt von der Haut (ca. 30 %). Insbesondere eine progressive pulmonale, kardiale oder neurologische Sarkoidose ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Etwa 10–40 % der Patienten entwickeln eine chronisch progrediente pulmonale Erkrankung; die 5-Jahres-Mortalität wird auf etwa 7 % geschätzt, wobei in der Mehrzahl der Fälle die Sarkoidose selbst – insbesondere die pulmonale Manifestation – ursächlich ist [1]. Andere Organmanifestationen, etwa der Augen, Leber oder Nieren, tragen vor allem zur Krankheitslast und Einschränkung der Lebensqualität bei.

Die kutane Sarkoidose weist ein äußerst heterogenes klinisches Erscheinungsbild auf und kann sowohl spontan selbstlimitierend als auch chronisch progredient verlaufen. Hautmanifestationen können systemischen Organbeteiligungen vorausgehen, gleichzeitig auftreten oder sich erst im späteren Krankheitsverlauf entwickeln. Neben funktionellen Beschwerden wie Juckreiz oder Schmerzen führt insbesondere die sichtbare Hautbeteiligung häufig zu erheblicher psychosozialer Belastung. Aufgrund ihrer klinischen Vielseitigkeit stellt die kutane Sarkoidose diagnostisch wie therapeutisch eine Herausforderung dar und ist nicht selten mit einer verzögerten Diagnosestellung verbunden.

Diese Übersichtsarbeit fasst den aktuellen Kenntnisstand zu klinischen Manifestationen, Pathogenese und Therapieoptionen der kutanen Sarkoidose zusammen und diskutiert neue molekulare Erkenntnisse sowie innovative therapeutische Ansätze im Kontext einer zunehmend präzisionsmedizinisch orientierten Dermatologie.

2.0 Epidemiologie

Sarkoidose ist eine systemische Erkrankung, die weltweit verbreitet ist, wobei die Prävalenz von der geografischen Lage, der ethnischen Zugehörigkeit, dem Geschlecht und dem Alter der Patienten variiert. Die Inzidenz der Löfgren- und Nicht-Löfgren-Sarkoidose beträgt in Ostasien 0,5–1,3/100.000, verglichen mit 8–11/100.000 in den USA und 0,3– 11,5/100.000 in Europa [2]. In Nordamerika weisen Afroamerikaner eine deutlich höhere Inzidenz auf als ihre kaukasischen Mitbürger. Dieser Unterschied in der ethnischen Herkunft wurde auch in einer Studie aus Frankreich nachgewiesen, in der Personen nordafrikanischer Abstammung eine deutlich höhere Inzidenz aufwiesen als Personen europäischer Abstammung [3]. Insgesamt weisen Patienten afrikanischer Abstammung eine höhere Inzidenz der kutanen Sarkoidose auf als andere Bevölkerungsgruppen. Darüber hinaus neigen sie dazu, kutane Manifestationen der Sarkoidose in jüngerem Alter zu entwickeln. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt in allen Bevölkerungsgruppen bei männlichen Patienten zwischen 30 und 50 Jahren und bei Frauen zwischen 50 und 60 Jahren. Das Alter der Krankheitsmanifestation kann jedoch je nach ethnischer Zugehörigkeit variieren [4]. Auch Kinder können von der Erkrankung betroffen sein. Die geschätzte Inzidenz ist bei Kindern mit 0,6–1,02/100.000 geringer, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 11–13 Jahren [5].

3.0 Ätiologie und Risikofaktoren

Die genaue Ursache der Erkrankung ist nach wie vor unbekannt. Allerdings wurden genetische Veranlagungen, Umwelteinflüsse und immunologische Mechanismen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko in Verbindung gebracht. Es wird angenommen, dass nicht identifizierte Antigene bei genetisch prädisponierten Personen eine granulomatöse Entzündungsreaktion auslösen. Im Laufe der Zeit wurden mehrere Umweltfaktoren identifiziert, die mit dem Ausbruch der Erkrankung in Zusammenhang stehen, darunter die Exposition gegenüber Schimmelpilzen, dem Hautbakterium *Propionibacterium acnes* und Pestiziden. Bestimmte Berufsgruppen, wie Feuerwehrleute und Metallarbeiter, wiesen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Sarkoidose auf [6]. Ein bemerkenswertes Beispiel ist die Häufung von Sarkoidosefällen unter Sozialarbeitern und Menschen, die in der Nähe des World Trade Centers leben, sowie unter Arbeitern, die nach dem Terroranschlag auf das World Trade Center Schadstoffen ausgesetzt waren [7, 8].

Es gibt auch Hinweise auf eine starke genetische Komponente der Erkrankung. Zu den Beobachtungen zählen familiäre Häufungen, Unterschiede in der Inzidenz je nach ethnischem Hintergrund und Korrelationen zwischen bestimmten genetischen Loci und dem Auftreten und Schweregrad der Erkrankung. Personen mit einer positiven Familienanamnese haben ein zwei- bis viermal höheres Risiko, das mit der Anzahl der betroffenen Verwandten weiter zunimmt [9].

4.0 Systemische Manifestationen im Zusammenhang mit kutaner Sarkoidose

Die kutane Sarkoidose kann als Erkrankung eines einzelnen Organs auftreten, manifestiert sich jedoch häufiger als Erkrankung mehrerer Organe. Bei Patienten mit kutaner Sarkoidose liegt die Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen oder thorakalen Beteiligung (d. h. Lunge und intrathorakale Lymphknoten) je nach Kohorte, Screening-Methoden und verwendeten Diagnosekriterien zwischen etwa 50 % und 95 %, wobei diese Organe am häufigsten betroffen sind. Eine extrapulmonale Beteiligung der Sarkoidose kann praktisch jedes Organ betreffen. Neben der Lunge und den Lymphknoten gehören zu den häufigsten betroffenen Organen in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit die Haut, die Augen, die Gelenke, die Leber, das Nervensystem, die Nieren, das Herz, der Magen-Darm-Trakt und die blutbildenden Organe [10]. Dementsprechend ist nach Diagnosestellung einer kutanen Sarkoidose eine umfassende diagnostische Abklärung unerlässlich, um eine mögliche Beteiligung weiterer Organe zu beurteilen. Hautläsionen können sowohl die früheste klinische Manifestation darstellen, als auch im späteren Krankheitsverlauf auftreten. Dementsprechend ist die frühzeitige Erkennung einer kutanen Sarkoidose mit zeitnaher Einleitung geeigneter diagnostischer Untersuchungen etwaiger weiterer Systembeteiligung von entscheidender Bedeutung. Darüber hinaus kann das rechtzeitige Erkennen kutaner Anzeichen eine frühere Intervention ermöglichen und letztlich die gesamte Behandlung der Erkrankung verbessern.

5.0 Pathomechanismen

5.1 Überblick

Granulome sind kompakte Entzündungsaggregate, die aus Immun- und Strukturzellen bestehen. Sie enthalten typischerweise reife Makrophagen im Zentrum, die von vereinzelten T-Zellen umgeben sind, wobei Fibroblasten die gesamte Struktur einkapseln. Evolutionär dienen Granulome dazu, Krankheitserreger lokal einzudämmen, ihre Ausbreitung zu verhindern und eine effiziente Eliminierung durch das Immunsystem zu ermöglichen, wie dies bei Tuberkulose oder Bilharziose der Fall ist. Im Gegensatz dazu wurde bei nicht-infektiösen Granulomen wie Sarkoidose kein externer oder interner Auslöser identifiziert, und die anhaltende Entzündung führt zu Gewebezerstörung und Organfunktionsstörungen [11].

Obwohl die auslösenden Faktoren nach wie vor unbekannt sind, wurden verschiedene Umwelteinflüsse wie Schimmelpilze, Insektizide, Baumaterialien, Mykobakterien, insbesondere unlösliche mykobakterielle Antigene, oder das auf der Haut vorkommende *Propionibacterium acnes* mit dem Auftreten der Krankheit in Verbindung gebracht [12]. Darüber hinaus spielt auch die genetische Veranlagung eine Rolle, wobei Varianten immunbezogener Gene eine Prädisposition für die Erkrankung darstellen. Interessanterweise deuten die häufige Koexistenz von genetischen Varianten und Umwelteinflüssen auf eine multifaktorielle Pathogenese hin [13,14].

Daher wird angenommen, dass die Erkrankung durch eine Kombination aus Umweltfaktoren, genetischen Faktoren und einem Ungleichgewicht im Immunsystem ausgelöst wird [Abb. 1]. Es wird vermutet, dass eine beeinträchtigte Antigenclearance durch Makrophagen zu deren Aktivierung, der Rekrutierung anderer Immunzellen und in der Folge zu einer anhaltenden granulomatösen Entzündung führen kann [15].

5.2 Molekulare Mechanismen

Die auslösenden zellulären Faktoren, die zur Granulombildung führen, sind nach wie vor unbekannt. Proinflammatorische Makrophagen gelten jedoch als zentrale Mitwirker (Abb. 1). Aktiviert durch Zytokine wie INF-gamma, TNF-alpha, GM-CSF, IL-12 und IL-23 regulieren sie Adhäsionsmoleküle hoch, aggregieren und bilden Epithelzellen mit ineinandergreifenden Zellmembranen, die das kompakte Zentrum der Granulome bilden. Letztendlich können Epithelzellen zu mehrkernigen Riesenzellen verschmelzen, welche ein histologisches Kennzeichen der Sarkoidose darstellen [16, 17]. Die Funktion von Riesenzellen bei Sarkoidose ist zwar noch unklar, sie könnten jedoch eine erhöhte phagozytische Kapazität aufweisen [18]. Hinweise aus einer Lungentransplantation mit geschlechtsunterschiedlichem Spender und Empfänger bei einem Patienten mit refraktärer Lungensarkoidose deuten darauf hin, dass Granulome größtenteils aus Zellen des Empfängers bestehen, was die Bedeutung der Rekrutierung peripherer Immunzellen aus dem Blut für die Granulombildung unterstreicht [19].

Bei chronischen Erkrankungen können Makrophagen unter dem Einfluss von IL-13 zu einem M2-ähnlichen Phänotyp wechseln, was die Gewebeumgestaltung und spätere fibrotische Prozesse unterstützt [16, 20]. Eine wachsende Zahl von Veröffentlichungen deutet auf eine Hyperaktivierung der Proteinkinase mTOR (mammalian target of rapamycin) bei Sarkoidose hin. Die Aktivierung ihres Komplexes mTORC1, eines der beiden Hauptkomplexe des Enzyms mTOR und ein potenter Repressor der Autophagie, treibt die Granulombildung an und hält sie aufrecht [21]. In einem Mausmodell induziert die spezifische Aktivierung von mTOR in myeloiden Zellen eine sarkoidoseähnliche Granulombildung in mehreren Organen [22], und bei der menschlichen Sarkoidose wird eine hohe mTOR-Aktivität in Granulomen und Granulom-assoziierten Makrophagen beobachtet [20, 21]. Dies treibt wahrscheinlich die Makrophagenproliferation, eine verminderte Apoptose und eine metabolische Umprogrammierung an, die eine anhaltende granulomatöse Entzündung fördern [22, 25, 26]. Sarkoidale Makrophagen weisen einen gewissen hypermetabolischen Zustand auf und regulieren gleichzeitig die oxidative Phosphorylierung, Glykolyse, den Cholesterinstoffwechsel und die Fettsäureoxidation – die an der Energieerzeugung, Entzündung und dem Überleben der Zellen beteiligt sind – sowie den Pentosephosphatweg, der die Bildung von Riesenzellen unterstützen kann, nach oben [15, 22, 23, 24].

Neben Makrophagen spielen T-Zellen eine entscheidende Rolle. Th17.1-Zellen sammeln sich in Granulomen an, wo sie INF-gamma, GM-CSF, TNF-alpha und IL-17 produzieren (Abb. 1). Sie exprimieren Th1-Rezeptoren (CXCR3, CCR5, IL-12R und IL-18R) und Transkriptionsfaktoren (STAT1, STAT3, RORγt und TBX21), die die Interferonproduktion und die Makrophagenaktivierung vorantreiben. Interessanterweise sezernieren diese Granulom-assoziierten Th17.1-Zellen Lymphotoxin-beta (LTB) [17, 28], ein Zytokin, das bei entzündlichen oder neoplastischen Erkrankungen durch Aktivierung von Fibroblasten und Förderung der Angiogenese tertiäre lymphoide Strukturen induziert und dadurch zusätzliche Immunzellen aus dem Blut rekrutiert [29]. Granulome weisen somit strukturelle und funktionelle Ähnlichkeiten mit tertiären lymphatischen Organen auf – organisierten Aggregaten von Immunzellen, die in nicht-lymphatischen Geweben als Reaktion auf chronische Entzündungen oder Krebs entstehen. Bei der Sarkoidose können sie jedoch den Entzündungsprozess nicht auflösen und führen stattdessen zu einem anhaltenden Fortschreiten der Erkrankung [17].

Strukturelle Zellen tragen ebenfalls erheblich zur chronischen Entzündung bei, indem sie die angeborene und adaptive Immunität unterstützen [30]. Dies spiegelt sich auch in den neuesten molekularen Analysen von Sarkoidose-Gewebe wider [17, 28]. Fibroblasten kapseln Granulome ein und erfüllen dabei eine doppelte Funktion: i) Sie produzieren extrazelluläre Matrixkomponenten wie Kollagen und Fibronektin, die bei anhaltenden Entzündungen zu Gewebefibrose führen können, und ii) sie wirken als Immunmodulatoren, indem sie Zytokine und Chemokine wie CCL19, den Liganden von CCR7 auf T-Zellen und aktivierten Makrophagen, sezernieren (Abb. 1).

Fibroblasten sind somit wichtige Mediatoren der räumlichen Verteilung der Immunzellen im Granulom. Diese spezifische

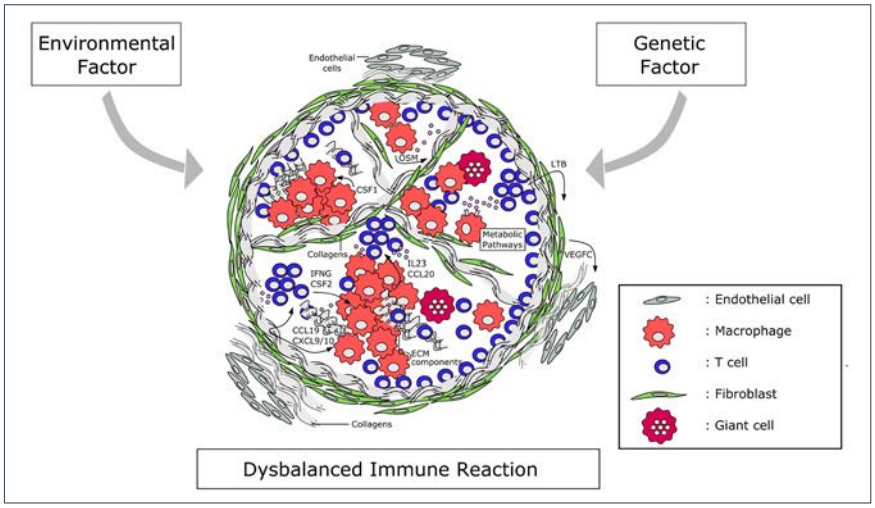


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Pathomechanismen, die an der Sarkoidoseerkrankung beteiligt sind.

Zytokin-Signatur und Granulomarchitektur verstärkt die Hypothese, dass sarkoidole Granulome eine Ähnlichkeit zu abnormen tertiären lymphatischen Organen besitzen [17].

Obwohl Hautläsionen bei Sarkoidose jahrelang bestehen bleiben können, kann die granulomatöse Entzündung auch spontan als selbstlimitierende Form abklingen. Dies wird vermutlich durch eine lokale Verschiebung des Gleichgewichts zwischen regulatorischen T-Zellen (Treg) und Th17.1-Zellen zugunsten der Tregs verursacht, wodurch die Immunhomöostase wiederhergestellt wird [16].

6.0 Klinische Manifestation der kutanen Sarkoidose

Die kutane Sarkoidose kann in chronischer Form auftreten, die durch wiederkehrende oder persistierende Läsionen gekennzeichnet ist, oder in akuter/selbstlimitierender Form, die spontan abklingen kann. Das klinische Spektrum ist sehr variabel, wodurch die Diagnose oft erschwert wird. Letztendlich erfordert die Bestätigung der Diagnose eine histopathologische Untersuchung von Hautbiopsien.

Häufige klinische Varianten der kutanen Sarkoidose sind die papulöse, knotige, subkutane und plaqueartige Sarkoidose sowie der Lupus pernio und die medikamenteninduzierte Sarkoidose. Seltener sind Manifestationen an Schleimhäuten, Haaren oder Nägeln, oder Varianten die psoriasiformen, verrukösen, ichthyosiformen, erythrodermischen oder ulzerativen Dermatosen ähneln können. Darüber hinaus gibt es sogenannte „Sarkoidose-assoziierte Syndrome“ mit unspezifische Läsionen, die aus der systemischen Immunantwort resultieren, wie das Löfgren-Syndrom, das Heerfordt-Syndrom oder das Blau-Syndrom [31].

6.1 Papulöse und noduläre Sarkoidose

Papeln (Abb. 2A) und Knötchen (Abb. 2B, O) sind die häufigsten Formen der kutanen Sarkoidose. Sie manifestieren sich als feste, livide, bräunlich-rote, hautfarbene oder hypopigmentierte Läsionen, die entweder gruppiert oder verstreut auftreten, typischerweise ohne epidermale Komponente. Diese Hautläsionen können auf bestimmte Regionen beschränkt sein oder die gesamte Körperoberfläche betreffen. Auch größere verhärtete Knötchen können auftreten, insbesondere an den Ellenbogen [31, 32].

6.2 Subkutane Sarkoidose (Abb. 2C)

Diese Variante manifestiert sich als feste, runde bis ovale, bewegliche Knötchen oder verhärtete Knötchen mit Granulomen in der Subkutis. Die Läsionen befinden sich typischerweise am Rumpf und an den Extremitäten und können hyperpigmentiert, erythematös, livide oder hautfarben sein [31, 32].

6.3 Plaques bei Sarkoidose

Plaques (Abb. 2D–F) erscheinen als livide bis rotbraune oder hautfarbene, scharf abgegrenzte, runde bis ovale Läsionen, die kompakt bis verhärtet sind und unterschiedlich stark



Abbildung 2. Varianten der kutanen Sarkoidose. **A)** papulöse Sarkoidose, **B)** knotige Sarkoidose, **C)** subkutane Sarkoidose, **D–F)** Plaquesarkoidose, **G)** Lupus pernio

Fortsetzung Abbildung 2 ►



Abbildung 2. *(Fortsetzung)* Varianten der kutanen Sarkoidose. **H, J)** Tätowierungs-assoziierte Sarkoidose, **I)** Narben-assoziierte Sarkoidose, **K)** Psoriasis-ähnliche Sarkoidose, **L)** Alopezie-Sarkoidose, **M)** Erythrodermische Sarkoidose, **N)** Angiolupid-Sarkoidose, **O)** Noduläre Sarkoidose.

erhaben und schuppig sein können. Sie treten am häufigsten am Rumpf, Rücken, Gesicht, Schultern und Armen auf [31, 32].

6.4 Lupus pernio

Lupus pernio (Abb. 2G) ist eine entstellende Unterform der Plaque-Sarkoidose und manifestiert sich als glänzende, schuppige, livide bis erythematöse Plaques auf der Nase oder im zentralen Bereich des Gesichts. Er tritt häufiger bei Frauen mit dunklerer Haut auf und ist oft mit einer therapieresistenten systemischen Erkrankung verbunden, die eine systemische Immunsuppression erfordert, beispielsweise mit Glukokortikoiden und TNF-alpha-Hemmern. Eine Beteiligung der Lunge und der Nasennebenhöhlen sollte sorgfältig überwacht werden, da dies häufiger als bei anderen kutanen Manifestationen in Kombination auftreten kann [31–33]. Die Angiolupid-Sarkoidose (Abb. 2N) ist eine klinische Variante des Lupus pernio mit ausgeprägter Telangiektasiebildung, die die entzündlichen Läsionen im mittleren Gesichtsbereich überlagert.

6.5 Ichthyosiforme, atrophe, ulzerierte Sarkoidose

Die ichthyosiforme Sarkoidose ist eine sehr seltene Form der kutanen Sarkoidose und manifestiert sich in polygonalen, bräunlich-weißen, schuppigen Läsionen mit Fissuren, typischerweise an den unteren Extremitäten [34]. Atrophe Plaques mit Ulzerationen können als weitere seltene Manifestation auftreten [35].

6.6 Sarkoidose der Schleimhäute

Papeln, Plaques, Knötchen, lokale Ödeme oder Lichenifikationen können die Mund- und Genitalschleimhäute befallen [36, 37].

6.7 Haar-/nagelassoziierte Sarkoidose

Auf der Kopfhaut kann die Sarkoidose als vernarbende (Abb. 2L) oder nicht vernarbende Alopezie auftreten [38], während Nagelbeteiligungen in Form von Dystrophie oder Dactylitis auftreten können [39, 40]. Aufgrund der vielfälti-

gen klinischen Erscheinung einer Nagelbeteiligung, im Sinne einer Onychodystrophie, Atrophie oder Nagelverlust, sollte eine histologische Untersuchung, die Sarkoidgranulome der Nagelmatrix nachweist, unbedingt durchgeführt werden [41].

6.8 Erythrodermische Sarkoidose (Abb. 2M)

Erythrodermische Manifestationen sind durch große, verhärtete, bräunliche, rötliche oder livide konfluente Plaques gekennzeichnet. Diese weisen oft eine feine oberflächliche bis grobe Schuppung auf [42].

6.9 Tätowierungsnarben und traumatisch bedingte kutane Sarkoidose

Hautläsionen bei Sarkoidose können an Stellen mit Tätowierungen (Abb. 2H, J), Narben (Abb. 2I) oder Traumata als schmerzhafte, juckende, verfärbte Papeln oder Knötchen auftreten. Diese Veränderungen treten manchmal erst Jahre nach dem auslösenden Ereignis auf und können sich anschließend auf andere Hautbereiche und sogar andere Organe ausbreiten. Die Narben-Sarkoidose kann hypertrophe Narben, Keloidbildung oder Fremdkörperreaktionen imitieren. Biopsie und histopathologische Bestätigung sind nach wie vor entscheidend für die Unterscheidung dieser Entitäten [43, 44].

6.10 Arzneimittelinduzierte Granulombildung vom Sarkoidose-Typ

Bestimmte Medikamente – darunter TNF-alpha-Hemmer, Checkpoint-Hemmer, Interferone und antiretrovirale Therapien – können sarkoidoseähnliche granulomatöse Reaktionen auf der Haut oder in den Lymphknoten hervorrufen. Diese Läsionen bessern sich oft erst nach Absetzen des auslösenden Wirkstoffs [45, 46].

Andere seltene, selbsterklärende Manifestationen sind psoriasiforme (Abb. 2K), verruköse, perforierende, disseminierte lichenoide oder Morphea-ähnliche Sarkoidose [31, 32].

6.11 Unspezifische Hautläsionen und Sarkoidose-Syndrome

Das Löfgren-Syndrom, auch als akute Sarkoidose bezeichnet, ist durch das Dreigespann aus Erythema nodosum, bilateraler Lymphadenopathie und Polyarthralgie gekennzeichnet, häufig begleitet von Fieber. Das Erythema nodosum manifestiert sich typischerweise als empfindliche, bläulich- bräunliche subkutane Knötchen an den Schienbeinen und geht häufig mit Fieber, Gelenkschmerzen, Schwellungen und Beinödemen einher. Histologisch zeigt es in der Regel eine septale Pannikulitis ohne Sarkoidgranulome. Somit stellt das Erythema nodosum eine unspezifische Hautläsion bei Sarkoidose dar, die bei bis zu 25 % der Patienten auftritt. Es spiegelt eher eine reaktive Pannikulitis als echte granulomatöse Sarkoidläsionen wider. Im Gegensatz dazu wurde in einer japanischen Kohorte eine Variante namens Erythema nodosum-ähnliche Sarkoidose beschrieben, die hingegen eine spezifische kutane Manifestation der Sarkoidose darstellt [47]. Obwohl die Histologie des Erythema nodosum selbst nicht diagnostisch für Sarkoidose ist, werden typischerweise Sarkoidgranulome in den bilateralen Hiluslymphknoten nachgewiesen, welche die Diagnose stützten. Dennoch wird die Diagnose oft klinisch gestellt, ohne dass eine Lymphknotenbiopsie erforderlich ist. Das Löfgren-Syndrom verläuft in der Regel selbstlimitierend und heilt spontan aus.

Das Heerfordt-Syndrom ist eine seltene Erkrankung, die durch die klassische Trias aus Schwellung der Ohrspeicheldrüse, einer Fazialisparese und einer Uveitis (Entzündung des Auges) gekennzeichnet ist und häufig mit leichtem Fieber einhergeht.

Ein weiteres seltenes Sarkoidose-Syndrom, das sich in der frühen Kindheit manifestiert, ist das Blau-Syndrom. Es handelt sich um eine autosomal-dominante genetische Entzündungserkrankung, die durch eine Mutation im NOD2-Gen (CARD15) verursacht wird. Klinisch ist es durch die Trias aus granulomatöser Arthritis, Uveitis und Dermatitis gekennzeichnet und wird als angeborener Fehler des Immunsystems klassifiziert. Unbehandelt kann diese Erkrankung zu Gelenkdeformationen und Erblindung führen [5, 31].

7.0 Begleitende Symptome

Über die Hauterscheinungen und die Beteiligung anderer Organe hinaus leiden Patienten mit Sarkoidose häufig unter unspezifischen Symptomen, insbesondere während akuter Schübe der Erkrankung. Dazu gehören ausgeprägte Ermüdungserscheinungen, diffuse Schmerzen, Schwäche, kognitive Beeinträchtigungen (verminderte Konzentrations- und Gedächtnisleistung), Schlafstörungen, Gewichtsveränderungen, Fieber, Hyperkalzämie und Vitamin-D-Mangel sowie Symptome im Zusammenhang mit einer „small Fiber-Neuropathie". Dabei handelt es sich um eine spezielle Form der Polyneuropathie der kleinen vegetativen und sensorischen Nervenfasern, die Symptome wie Parästhesien und Allodynie, Hyperhidrose, Sicca-Symptome oder Durchfall verursachen kann [48].

8.0 Differentialdiagnosen

Aufgrund ihres variablen Erscheinungsbildes und der vielen Differentialdiagnosen stellt die kutane Sarkoidose eine diagnostische Herausforderung dar. Der wichtigste Schritt besteht darin, infektiöse Ursachen und durch Fremdkörper ausgelöste granulomatöse Reaktionen auszuschließen. Weitere Differentialdiagnosen hängen vom klinischen Phänotyp ab. Tab. 1 gibt einen Überblick über einige Differentialdiagnosen in Abhängigkeit vom klinischen Erscheinungsbild [32, 49, 50].

Tabelle 1. Mögliche Differentialdiagnosen in Abhängigkeit von der Hautmanifestation der Sarkoidose.

Hautmanifestationen	Differentialdiagnosen
Papulös, knotig	Granuloma annulare, kutane Crohn-Krankheit, granulomatöse Rosazea, Xanthelasmen, Syphilis, Lichen planus, Adenoma sebaceum, Trichoepitheliom
Subkutan	Tuberkulose, Epidermoidzysten, Lipome, rheumatoide Knötchen, Erythema induratum
Plaques	Psoriasis, Lupus vulgaris, Lupus erythematodes, Lepra, Nekrobiosis lipoidica, Morphea, Leishmaniose, Lichen planus, nummuläres Ekzem, kutanes T-Zell-Lymphom, B-Zell-Lymphom, Kaposi-Sarkom, sekundäre Syphilis, gyratisches Erythem
Lupus pernio	Lupus erythematodes, Pseudolymphom, Eosinophilia faciei, Rosacea, Rhinophym
Ichthyosiform, atrophisch, ulzerativ	Nekrobiose lipoidica, oberflächlich ulzerativ, rheumatoide Nekrobiose, nekrobiotische Xanthogranulome, Lepra, Syphilis, Leishmaniose, Kryptokokkose
Erythrodermisch	Sézary-Syndrom, Mycosis fungoides, medikamentös induzierte Erythrodermie
Tätowierung, Narbe	Granulomatöse Fremdkörperreaktion, Keloid
Kopfhaut	Idiopathische Alopezie, Lupus erythematodes, Lichen planopilaris, Pseudopelade, Alopecia neoplastica

9.0 Diagnose

Die Diagnose einer Sarkoidose basiert auf der Kombination aus klinischen Befunden, Laboruntersuchungen, Bildgebung und Histopathologie. Eine detaillierte Anamnese, insbesondere hinsichtlich der Exposition gegenüber potenziell schädlichen Substanzen, sollte ebenfalls erhoben werden. Darüber hinaus müssen mögliche Organmanifestationen systematisch untersucht werden.

9.1 Labortests

Typische Laboranomalien sind erhöhte Kalziumwerte, verminderte Vitamin-D-Werte und erhöhte ACE-Werte, die durch aktivierte Makrophagen produziert werden. Bei Patienten, die ACE-Hemmer einnehmen, kann dieser Wert fälschlicherweise niedrig sein. Weitere Serummarker sind Neopterin, das von aktivierten Immunzellen nach Exposition gegenüber Interferon-gamma produziert wird, und löslicher IL2R (sIL2R/sCD25). Diese beiden Marker können im Rahmen einer Virusinfektion fälschlicherweise erhöht sein. Um eine zusätzliche Organbeteiligung abzuklären, sollten ein großes Blutbild, eine Blutchemie sowie Leber- und Nierenfunktionsparameter erhoben werden. Um eine infektiöse Genese auszuschließen, werden diagnostische Tests wie ein Interferon-Gamma-Freisetzungstest (IGRA) (z. B. QuantiFERON-TB-Test für *Mycobacterium tuberculosis*) und eine breitbandige bakterielle PCR aus Biopsiegewebe empfohlen.

9.2 Bildgebung und weitere Diagnostik

Über die dermatologische Untersuchung hinaus sollte eine erweiterte Diagnostik Aufschluss über eine systemische Organbeteiligung geben. Bei Patienten mit kutaner Sarkoidose werden Lungenfunktionstests und eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs als Erstuntersuchungen empfohlen, da diese restriktive Lungenveränderungen oder eine beidseitige hiläre Lymphadenopathie aufzeigen können. In frühen Stadien der Lungenbeteiligung bietet die Thorax-CT eine höhere Sensitivität bei der Detektion sarkoidosespezifischer Veränderungen. Darüber hinaus werden eine Schädel-CT, eine Herz-MRT und eine augenärztliche Untersuchung empfohlen. Je nach klinischem Verdacht können zusätzliche diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden.

9.3 Histopathologie

Die endgültige Diagnose erfordert eine histologische Bestätigung. Zu den klassischen Befunden zählen nicht-verkäsende Granulome im betroffenen Gewebe (Abb. 3), die aus Epithelzellen bestehen, das Fehlen oder nur ein spärlicher Ring lymphozytischer Infiltrate um Granulome herum, sogenannte „nackte“ Granulome, sowie einige mehrkernige Riesenzellen vom Langhans-Typ oder vom Fremdkörpertyp [32]. Gelegentlich können Asteroiden und Schumann-Körperchen gefunden werden. Aktuelle Daten haben gezeigt, dass die lineare konfokale optische Kohärenztomographie (LC-OCT) ein vielversprechendes nicht-invasives Diagnosewerkzeug sei, um Granulome in Bereichen zu identifizieren, in denen eine Biopsie schwierig ist, wie beispielsweise im Gesicht [51].

10.0 Therapie

Die Behandlung der kutanen Sarkoidose hängt vom klinischen Schweregrad, der Organbeteiligung, dem Risiko irreversibler Organschäden und der individuellen Belastung des Patienten ab. Das am stärksten betroffene Organ sollte immer die höchste therapeutische Priorität erhalten. In Fällen, in denen die Hautbeteiligung überwiegt, sollte die Therapie mit lokalen Maßnahmen beginnen. Wenn das Ansprechen unzureichend ist, kann ein immunmodulierendes Mittel hinzugefügt und eine systemische immunsuppressive Therapie in Betracht gezogen werden (Abb. 4). Nach Beginn der Therapie sollte diese mindestens drei Monate lang fort-

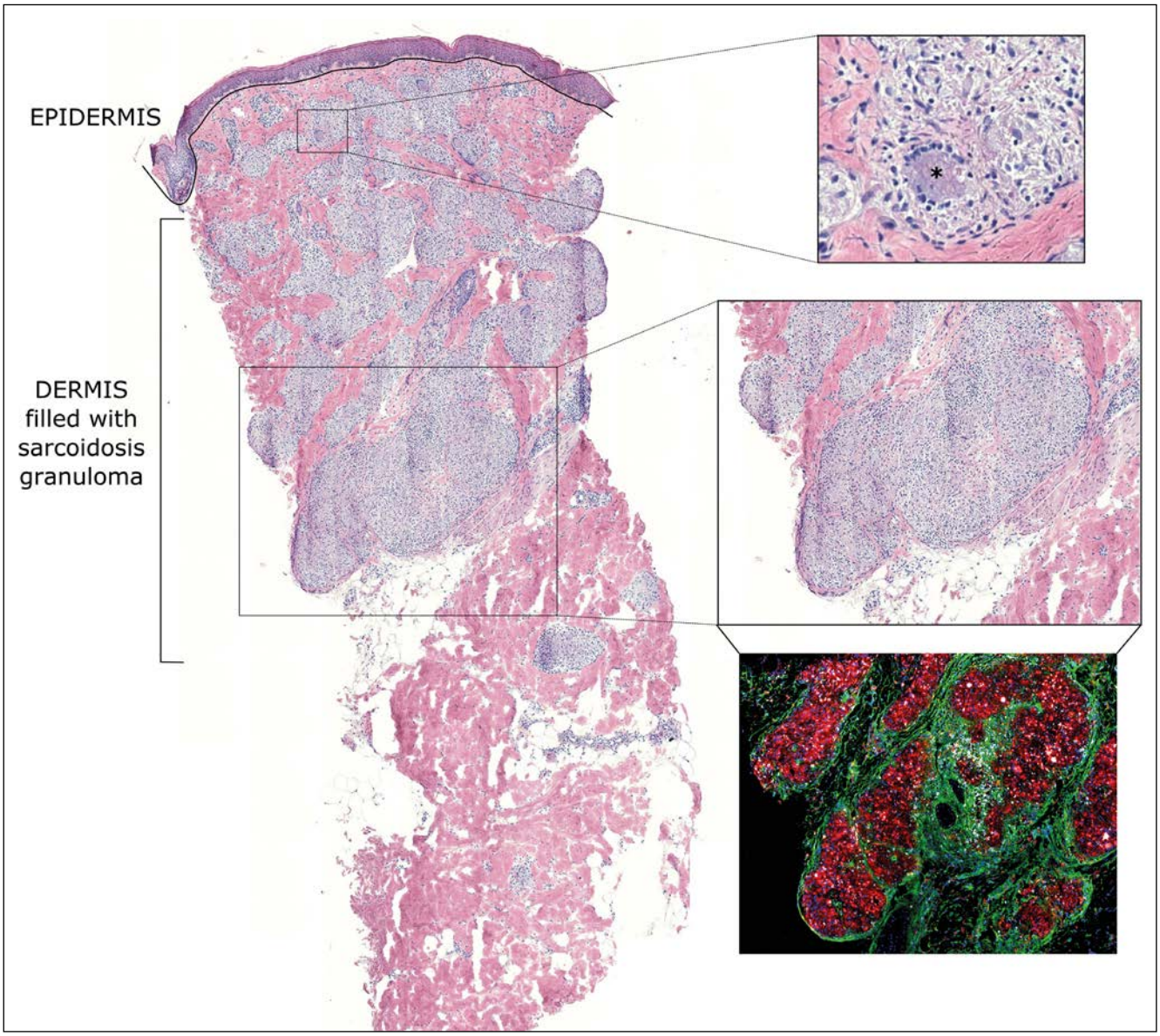


Abbildung 3. Histopathologie einer Hautsarkoidose bei einem Beispielpatienten. Links: Übersicht über eine H&E-Färbung der Sarkoidosehaut; oben rechts: Vergrößerung einer Riesenzelle – mit einem Stern markiert; Mitte rechts: Vergrößerung eines Sarkoidose-Granuloms; unten rechts: passende Immunfluoreszenzfärbung; grün: Fibroblasten; rot: Makrophagen; weiß: T-Zellen.

gesetzt werden, bevor eine Neubewertung erfolgt [32, 52]. Angesichts der häufigen spontanen Rückbildung der Erkrankung sollte dem Therapiebeginn bei kutaner Sarkoidose immer eine sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung vorausgehen. Eine Behandlung kann jedoch in Fällen mit kosmetisch entstellenden, ulzerierten, ausgedehnten oder schnell fortschreitenden Läsionen erforderlich werden [41].

10.1 Lokale Therapie

Bei Hautsarkoidose ohne Organbeteiligung, die einer Behandlung bedarf, ist eine topische Therapie mit hochwirksamen Kortikosteroiden die erste Wahl und kann zweimal täglich angewendet werden. Alternativ können bei lokal begrenzten Formen der Erkrankung Steroide in einer Dosis von 5–40 mg/ml intrakutan angewendet werden [32]. Als steroidsparende Alternative hat sich die topische Anwendung von Tacrolimus zweimal täglich über mehrere Wochen als wirksam erwiesen [53].

Alternativ gibt es Berichte über die Verwendung von 5-Fluorouracil, topischen Retinoiden, Phototherapie, topischem Allopurinol, photodynamischer Therapie und Lasertherapie.

Ein aktueller Fallbericht beschreibt die wirksame Behandlung der nodulären Sarkoidose durch intraläsionale Verabreichung eines TNF-alpha-Inhibitors oder Anwendung des topischen JAK-Inhibitors Ruxolitinib. Diese Anwendungen sind jedoch nicht zugelassen und basieren auf begrenzten Erkenntnissen (Tab. 2) [54–56].

Tabelle 2. Mögliche Therapien für die kutane Sarkoidose und aktueller Evidenzgrad für ihre Anwendung gemäß den neuesten ERS-Leitlinien zur Behandlung der Sarkoidose [52]. (1): Aktuelle Praxis; (2): geringer Evidenzgrad; (3): sehr geringer Evidenzgrad; (ne): nicht erfasst.

Lokale Therapie	Systemische Therapie
Topische Steroide (1)	Glukokortikoide (2)
Intrakutane Steroide (1)	Tetracycline (ne)
Topisches Tacrolimus (ne)	Hydroxychloroquin (1)
5-Fluorouracil (ne)	Phosphodiesterasehemmer (ne)
Topische Retinoide (ne)	Methotrexat (2)
Phototherapie (ne)	TNF-Hemmer (3)
Photodynamische Therapie (ne)	Sirolimus (ne)
Lasertherapie (ne)	Tofacitinib (ne)

10.2 Systemische Therapie

Eine systemische Therapie ist bei schweren Formen der kutanen Sarkoidose oder in Fällen mit Beteiligung anderer Organe, die einer Behandlung bedürfen, angezeigt. Zu den verfügbaren systemischen Optionen gehören immunmodulatorische Medikamente wie Tetracycline, Hydroxychloroquin oder Phosphodiesterasehemmer sowie Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Methotrexat und TNF-alpha-Hemmer [57].

10.3 Glukokortikoide

Systemische Glukokortikoide sind nach wie vor die Erstlinientherapie bei pulmonaler Sarkoidose und wirken gut und schnell bei Hautbefall. Sie wirken schnell, sind jedoch aufgrund ihres breiten Nebenwirkungsprofils nur begrenzt einsetzbar. Nach Ausschleichen oder Absetzen kommt es häufig zu Rückfällen. Eine Kombinationstherapie mit anderen immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Medikamenten kann zu einer anhaltenden Krankheitskontrolle beitragen und eine Reduzierung der Glukokortikoid-Dosis ermöglichen [52].

10.4 Tetracycline

Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe können als immunmodulatorische systemische Therapie bei kutaner Sarkoidose eingesetzt werden. Die Verwendung von Doxycyclin in einer Dosierung von 200 mg täglich wird empfohlen, da Minocyclin Hyperpigmentierung und ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen verursachen kann [58].

10.5 Hydroxychloroquin

Hydroxychloroquin ist als Monotherapie oder in Kombination mit Doxycyclin bei kutaner Sarkoidose wirksam. Klinische Studien sprechen für Dosierungen von 2–3 mg/kg täglich [59]. Aufgrund des Risikos einer Retinopathie müssen die Patienten regelmäßig augenärztlich überwacht werden [60]. Wenn möglich, kann Hydroxychloroquin mit einer UVA1-Phototherapie kombiniert werden [61].

10.6 Phosphodiesterase-Hemmer

Der PDE4-Hemmer Apremilast hat sich in vereinzelten Fällen von chronischer, therapieresistenter kutaner Sarkoidose als vorteilhaft erwiesen [62].

10.7 Methotrexat

Methotrexat ist eine etablierte Option für therapieresistente Formen der Sarkoidose, insbesondere bei Lupus pernio oder ausgedehnter Plaque-Erkrankung. Die typische Dosierung liegt zwischen 7,5 mg und 25 mg pro Woche, wobei die subkutane Verabreichung bevorzugt wird, um die systemische Toxizität zu reduzieren. Aufgrund des Risikos einer Hepatotoxizität ist eine engmaschige Überwachung erforderlich. Methotrexat zeigt auch Wirksamkeit bei sarkoidoseassoziierter Uveitis [63].

10.8 TNF-alpha-Hemmer

TNF-alpha-Hemmer sind bei therapieresistenter Sarkoidose indiziert, insbesondere bei Lupus pernio oder ausgeprägten ulzerativen Formen. Die empfohlene Dosierung umfasst 40 mg Adalimumab wöchentlich oder 5 mg/kg Körpergewicht Infliximab in variablen Intervallen [64]. Darüber hinaus können immunmodulatorische oder immunsuppressive Wirkstoffe mit TNF-alpha-Hemmern kombiniert werden.

Paradoxerweise können TNF-alpha-Hemmer sarkoidoseähnliche granulomatöse Reaktionen hervorrufen, deren Mechanismus noch unklar ist. Daher müssen Patienten während der Therapie engmaschig überwacht werden [57].

10.9 Neue Behandlungsmethoden

Eine kürzlich durchgeführte klinische Studie hat den therapeutischen Erfolg der Hemmung des JAK/STAT-Signalweges gezeigt. Tofacitinib 5 mg zweimal täglich war bei 10 Patienten mit steroidresistenter kutaner Sarkoidose wirksam. Ähnliche Ergebnisse bei Patienten mit Granuloma annulare deuten auf eine breitere Anwendbarkeit bei nicht-infektiösen granulomatösen Hauterkrankungen hin [23, 28, 65]. Eine weitere vielversprechende neue Behandlungsmethode sind mTOR-Inhibitoren.

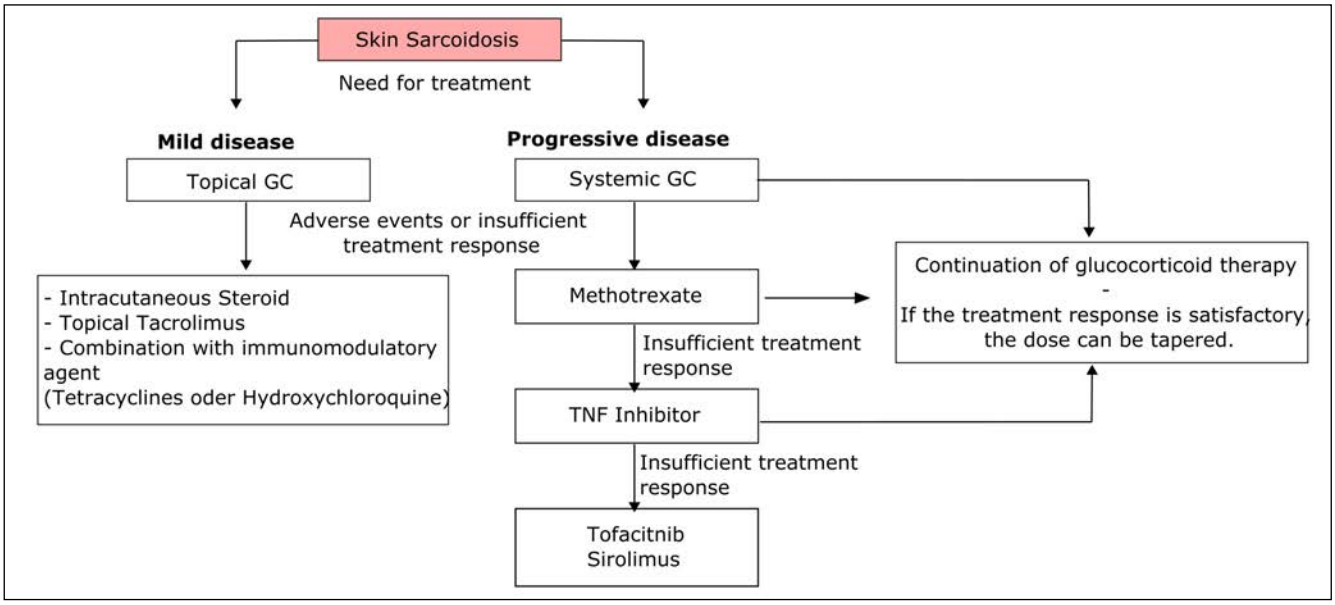


Abbildung 4. Therapiealgorithmus der kutanen Sarkoidose. GC: Glukokortikoide.

Sirolimus, ein selektiver mTORC1-Inhibitor, stellt die Autophagie und die Makrophagenfunktion wieder her und bietet damit einen gezielten therapeutischen Ansatz. mTOR wurde mit Sarkoidose-assoziierten myeloischen Zellen in Verbindung gebracht [17, 22], und eine klinische Studie zeigte, dass eine viermonatige systemische Behandlung mit dem mTOR-Inhibitor Sirolimus bei 7 von 10 Patienten zu einer langanhaltenden Heilung der kutanen Sarkoidose führt. Die Wirkung der Behandlung hielt nach Beendigung der Therapie mindestens 2 Jahre an [66]. Diese Therapien stellen vielversprechende steroidsparende Alternativen dar, jedoch sind größere Studien erforderlich, um ihre Wirksamkeit und Sicherheit zu bestätigen.

Tofacitinib und Sirolimus wurden kürzlich auch zur systemischen Behandlung von Sarkoidose eingesetzt, bei der verschiedene Organe wie Herz, Kehlkopf und Lunge betroffen sind [28, 67–72]. Beide Wirkstoffe haben sich als wirksam erwiesen. In einem aktuellen Fallbericht wurde jedoch ein Patient beschrieben, der unter der Behandlung mit Tofacitinib einen Rückfall erlitt, nach zwölfmonatiger Behandlung mit Sirolimus jedoch eine vollständige Remission erreichte [73]. Dies lässt die Möglichkeit zu, dass es unterschiedliche Subtypen der Erkrankung gibt: einige sind eher JAK/STAT-induziert und sprechen daher auf eine JAK-Hemmung an, andere sind eher mTOR- induziert und sprechen besser auf mTOR-Inhibitoren an. Um dies zu bestätigen, sind weitere Studien erforderlich, die klinische Ergebnisse mit molekularen Analysen kombinieren.

11.0 Prognose

Die kutane Sarkoidose kann bei einigen Patienten spontan abklingen, verläuft jedoch häufiger chronisch, was aufgrund lokaler und systemischer Symptome sowie des Stigmas sichtbarer Hautläsionen und sozialer Ausgrenzung zu einer erheblichen körperlichen und psychischen Belastung führt.

Die Prognose ist weitgehend vom Ausmaß der systemischen Organbeteiligung abhängig. Diese unterstreicht die Bedeutung regelmäßiger individueller multidisziplinärer Nachuntersuchungen, abhängig von den klinischen Symptomen des einzelnen Patienten.

Fortgeschrittene Verlaufsformen der Sarkoidose, die die Lunge, das Herz oder das Nervensystem betreffen, sind mit einem höheren Mortalitätsrisiko verbunden. Im Gegensatz dazu trägt eine Beteiligung der Augen, Nieren oder Leber in erster Linie zu einer erhöhten Morbidität und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität bei.

Es gibt vereinzelte Berichte, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen anhaltender sarkoidaler Entzündung und der Entwicklung von Neoplasien hindeuten, aber die derzeitigen Erkenntnisse sind noch nicht schlüssig [74].

12.0 Schlussfolgerung

Die kutane Sarkoidose ist eine klinisch heterogene Manifestation aus der Gruppe der granulomatösen Erkrankungen mit potenziell multisystemischer Organbeteiligung, die nach wie vor erhebliche diagnostische und therapeutische Herausforderungen mit sich bringt. Aufgrund ihres breiten Spektrums an klinischen Erscheinungsformen erfordert sie eine histopathologische Bestätigung und eine sorgfältige Abklärung von möglichen Differentialdiagnosen. Zwar sind konventionelle Therapien wie Glukokortikoide nach wie vor die Standardbehandlung, doch ihr Risiko-Nutzen-Profil macht deutlich, dass gezieltere, steroidsparende Optionen erforderlich sind. Jüngste Fortschritte im Verständnis der Immunpathogenese der Sarkoidose haben den Weg für neue therapeutische Strategien geebnet, darunter JAK/STAT- und mTOR-Inhibitoren, die in frühen Studien vielversprechende Ergebnisse zeigen.

In Zukunft soll ein integrativer Ansatz, der klinische, histologische und molekulare Erkenntnisse systematisch verknüpft, von zentraler Bedeutung für die Optimierung der Patientenversorgung sein. Der Fokus künftiger Forschungsarbeiten sollte auf der Identifizierung prädiktiver Biomarker, der weiteren Aufklärung des Zusammenspiels genetischer und umweltbedingter Faktoren sowie der Entwicklung personalisierter Therapiestrategien liegen, die sowohl die kutane Manifesatation als auch die systemische Krankheitslast adäquat berücksichtigen.

Danksagungen

Diese Arbeit wurde auch vom Bundesministerium für Wirtschaft, Energie und Tourismus Österreichs und der Nationalen Stiftung für Forschung, Technologie und Entwicklung Österreichs für das Christian-Doppler-Labor für chronisch-entzündliche Hauterkrankungen unterstützt.

Weitere Informationen

Interessenkonflikt
Die Autoren haben erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Ethische Erklärungen
Alle Patienten haben der Verwendung ihrer klinischen Fotos zugestimmt.

Einsatz von KI
Es wurde keine Verwendung von KI gemeldet.

Finanzierung
Diese Arbeit wurde vom FWF Österreichischen Wissenschaftsfonds [PAT 8019123] und der LEO Foundation [LF-OC-24-001518] sowie durch einen Zuschuss der Ann Theodore Foundation Breakthrough Sarcoidosis Initiative finanziert.

Beiträge der Autoren
AG erstellte die Abbildungen. AG und GS verfassten das Manuskript.

Verfügbarkeit der Daten
Alle Daten, die die Ergebnisse dieser Studie stützen, sind im Haupttext verfügbar.

Literatur

Siehe Originalarbeit in:

Sk'n deep

Gabriel A, Stary G (2026) Cutaneous sarcoidosis in the precision medicine era. SKINdeep 2: e176139. https://doi.org/10.1553/skindeep.2026.176139

https://doi.org/10.61783/oegdv11204

Sprechstunde für kutane Sarkoidose
Univ.-Prof. Georg Stary, Dr. Anna Gabriel und Dr. Luisa Thébault bieten montagnachmittags an der Universitätsklinik für Dermatologie eine Sprechstunde für Patientinnen und Patienten mit kutaner Sarkoidose an. Im Rahmen der Sprechstunde werden eine umfassende Diagnostik sowie moderne Therapieoptionen angeboten. Zuweisungen können per E-Mail an sarkoidose-dermatologie@meduniwien.ac.at erfolgen.

Geplante Folgestudie
Darüber hinaus ist eine Folgestudie zur systemischen mTOR-Hemmung bei kutaner Sarkoidose geplant. Hierfür werden insbesondere Patientinnen und Patienten mit kutaner Beteiligung gesucht, bei denen eine vorherige Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden keine ausreichende Wirkung gezeigt hat. Vorgesehen ist eine viermonatige Behandlung mit dem systemischen mTOR-Inhibitor Sirolimus.

Hier geht's direkt zum Artikel in SKINdeep. | Click here to read the article in SKINdeep:

Danksagung:

Die Herausgeber von Sk'n danken Frau Anna Gabriel und Herrn Georg Stary für die Durchsicht des übersetzten Originalartikels aus Sk'n deep sowie der mithilfe von KI erstellten CME-Fragen. Ein besonderer Dank ergeht zudem an Martin Laimer aus Salzburg für die Unterstützung bei der DFP-Approbation dieses Beitrags.

Acknowledgments:

The editors of Sk'n would like to thank Ms. Anna Gabriel and Mr. Georg Stary for reviewing the translated original article from Sk'n deep as well as the CME questions generated using AI. Special thanks also go to Martin Laimer from Salzburg for his support in obtaining DFP approval for this article.