

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. T. Vogt

**Retrospektive 8-Jahres-Analyse von Nagelbiopsien - Korrelation
klinischer und histologischer Daten**

Dissertation zum Erlangen des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von: Aline Schirra
geb. am: 01.07.1990 in Saarbrücken

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	5
1.1	Zusammenfassung	5
1.2	Summary	7
2	Einleitung	9
2.1	Nagelaufbau	11
2.2	Nagelfunktion	12
2.3	Klinische und histologische Merkmale der Nagelerkrankungen	13
2.4	Nagelprobengewinnung	25
2.4.1	Diagnostische Eingriffe am Nagel	25
2.4.2	Therapeutische Eingriffe am Nagel	29
2.5	Histologische Aufarbeitung des Nagelmaterials	33
2.6	Ziele und Fragestellung der Arbeit	35
3	Material und Methoden	37
3.1	Datenerhebung	37
3.2	Fallauswahl	37
3.3	Retrospektive Daten	39
3.4	Fallauswahl	45
4	Ergebnisse	46
4.1	Fallcharakteristika	46
4.1.1	Geschlecht	47
4.1.2	Alter	48
4.1.3	Wohnort	49
4.1.4	Art der Versorgung	50
4.2	Probenentnahme und Verarbeitung	52
4.2.1	Jahreszeitliche Verteilung	52
4.2.2	Histologisch untersuchtes Nagelmaterial	53
4.2.3	Verfahren der Probengewinnung	54
4.2.4	Makroskopie	54

4.2.5	Operationsdauer	56
4.2.6	Histopathologische Prozessierung und Befundung	57
4.2.7	Histologische Färbemethoden	59
4.3	Nagelerkrankungen	63
4.3.1	Gegenüberstellung und Vergleich klinischer Verdachts- und histologischer Diagnosen	63
4.3.2	Konkordanz von klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen bezogen auf die Nagelerkrankungen.....	66
4.3.3	Entwicklung von klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen über die betrachteten Jahre	69
4.3.4	Vergleich der histologischen Diagnosen bezogen auf das Geschlecht	71
4.3.5	Vergleich der histologischen Diagnosen bezogen auf drei Altersgruppen.....	74
4.4	Lokalisation der Nagelerkrankungen	77
4.4.1	Entwicklung der Lokalisation der Nagelerkrankungen über die betrachteten Jahre	80
4.4.2	Geschlechtsabhängige Unterschiede bezüglich der Lokalisation der Nagelerkrankungen.....	80
4.4.3	Altersabhängige Unterschiede bezüglich der Lokalisation der Nagelerkrankungen.....	81
4.4.4	Vergleich der histologischen Diagnosen bezogen auf die Lage der Nagelerkrankungen.....	82
4.4.5	Zusammenhang zwischen der Lokalisation und dem Vorliegen einer Übereinstimmung von klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen.....	84
4.4.6	Zusammenhang zwischen den angewandten Operationstechniken und der Lokalisation der Nagelerkrankungen	84
4.5	Individuelle Charakteristika der fünf wichtigsten Nagelerkrankungen	85
5	Diskussion	87
5.1	Einleitung.....	87
5.2	Demographische Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur	88
5.2.1	Geschlechterverteilung	88
5.2.2	Altersverteilung	89

5.2.3	Lokalisationsverteilung.....	90
5.3	Jahres- und saisonale Verteilung	91
5.4	Probenentnahme- und Verarbeitung	93
5.5	Treffsicherheit der klinischen Diagnosen.....	94
5.5.1	Diagnosegenauigkeit in Abhängigkeit von den untersuchten Faktoren (Geschlecht, Alter und Lokalisation)	95
5.6	Vergleich der vier wichtigsten Nagelerkrankungen mit der Literatur	96
5.6.1	Onychodystrophie	96
5.6.2	Onychomykose	98
5.6.3	Nagelpsoriasis	101
5.6.4	Subunguales Melanom	104
5.7	Schlussfolgerung und Ausblick.....	108
6	Verzeichnisse	109
6.1	Abkürzungsverzeichnis.....	109
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	110
6.3	Tabellenverzeichnis.....	113
6.4	Literaturverzeichnis	114
7	Eigene Publikationen	129
8	Danksagung.....	130

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Retrospektive 8-Jahres-Analyse von Nagelbiopsien - Korrelation klinischer und histologischer Daten

Hintergrund: Nagelerkrankungen sind nicht nur lästig und meist die Ursache für starke Beeinträchtigungen im Alltag; mitunter führen sie sogar zur gesellschaftlichen Isolation - eine Folge der mehr und mehr in den Vordergrund rückenden Bedeutung des äußeren Erscheinungsbildes einer Person. Immer wichtiger ist daher eine schnelle und vor allem korrekte Diagnose, um mit einer entsprechenden Therapie den gewünschten Effekt zu erreichen.

Ziel: Im Zusammenhang damit stellten sich Fragen, die mit dieser Arbeit abgeklärt und soweit als möglich beantwortet wurden:

- Wie hoch war die Trefferquote der richtigen klinischen Verdachtsdiagnose bei Nagelveränderungen?
- Hatten das Alter der Patienten, das Geschlecht oder auch die Lokalisation eventuell einen Einfluss auf die richtige Diagnose?
- Gab es Erkrankungen, die vorzugsweise bei einem bestimmten Geschlecht, Alter oder an einer bestimmten Lokalisation auftraten?

Material und Methoden: Zur Beantwortung dieser Fragen analysierte ich retrospektiv 639 Fälle aus insgesamt 739 dermatopathologischen Befunden von Nagelproben im Zeitraum 1. Januar 2006 bis 31. März 2014 - nach Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien. Neben der Korrelation zwischen klinischer und histologischer Diagnose ermittelte ich anhand der Befunde die Lokalisation der Nagelerkrankung sowie das Geschlecht und das Alter der Patienten.

Ergebnisse: Unter den 639 ausgewerteten Fällen waren 299 Frauen (46,79%) und 340 Männer (53,21%), ein Verhältnis von 1 zu 1,5. Das Durchschnittsalter betrug 50,86 Jahre (Minimum: 3 Monate; Maximum: 86 Jahre). Männer waren im Schnitt 3 Jahre älter als Frauen. Die meisten Nagelerkrankungen traten in den Sommer- (n=187; 29,50%) und Frühlingsmonaten (n=172; 27,13%) auf. Als beliebtestes Entnahmeverfahren kam das „Nail Clipping“ (n=418; 65,41%) zum Einsatz, wobei die meisten Nagelproben bei ambulanten Patienten (n=516; 80,75%) entnommen wurden. Die mittlere Dauer der histopathologischen Prozessierung und anschließenden Befundung der Nagelbiopsien betrug $3,16 \pm 1,9$ Tage. Die PAS-Färbung wurde als häufigste Spezialfärbung eingesetzt und sowohl S100 als auch HMB-45 waren die beliebtesten immunhistochemischen Färbungen. Klinisch wurden in der Mehrzahl Nagelinfektionen (n=495; 64,88%), maligne Tumore (n=81; 10,62%) und entzündliche

Dermatosen (n=47; 6,16%) vermutet. Histologisch ließen sich mehrheitlich Onychodystrophien (n=317; 39,48%), Nagelinfektionen (n=294; 36,61%) und Pigmentstörungen (n=54; 6,72%) nachweisen. In 54,15% (n=346) der Fälle irrten die Untersucher mit ihrer klinischen Verdachtsdiagnose; insbesondere Nagelinfektionen wurden in 59,83% (n=283) Fällen klinisch signifikant ($p=0,02^*$) fehldiagnostiziert. Andererseits entsprachen die klinischen Verdachtsdiagnosen bei Onychodystrophien in 84,38% (n=27), Nagelwachstums- in 97,06% (n=33) und Pigmentstörungen in 64,71% (n=22) der Fälle überwiegend der Histologie. Zudem konnte gezeigt werden, dass Nagelinfektionen (n=181; 61,56%), insbesondere Onychomykosen (n=115; 64,25%) signifikant häufiger bei Männern auftraten. Frauen hingegen litten signifikant häufiger an benignen Tumoren (n=16; 76,19%) wie dem subungualen Nävus (n=7; 87,50%). Bei männlichen Patienten gab es eine signifikant höhere Trefferquote der klinischen Verdachtsdiagnosen als bei weiblichen Patienten ($p=10^{-3*}$).

Schlussfolgerung und Ausblick: Abschließend kann festgestellt werden, dass es für den Kliniker noch immer nicht einfach ist, Nagelerkrankungen rein klinisch zu diagnostizieren. Für die richtige Diagnose und die daraus resultierende erfolgreiche Therapie ist die Nagelhistologie weiterhin der Goldstandard. Anzumerken ist, dass in dieser Studie die Ergebnisse der Nativpräparate und mykologischen Kulturen nicht berücksichtigt wurden. Es lässt sich demnach nicht die Qualität dieser Methoden zur Diagnose von Onychomykosen beurteilen. Zusätzlich wäre es interessant zu untersuchen, inwiefern die Treffsicherheit der richtigen Verdachtsdiagnose vom Wissens- und Erfahrungsgrad des Untersuchers abhängt.

1.2 Summary

Retrospective 8-years-analysis of nail biopsies for clinico-pathologic correlation

Background: Nail diseases are not only annoying and usually the cause of severe impairments in everyday life; sometimes they even lead to social isolation - a consequence of the more and more prominent importance of the external appearance of a person. It is therefore increasingly important to have a quick and, above all, correct diagnosis in order to achieve the desired effect with appropriate therapy.

Objective: In connection with this, questions arose, which were clarified with this work and answered as far as possible:

- How high was the hit rate of the correct clinical suspected diagnosis of nail changes?
- Did the age of the patient, the gender or the localization possibly influence the correct diagnosis?
- Were there any diseases that occurred preferentially at a particular sex, age or location?

Material and methods: To answer these questions, I retrospectively analyzed 639 cases from a total of 739 dermatopathological reports of nail samples in the period from January 1, 2006 to March 31, 2014 - after applying inclusion and exclusion criteria. In addition to the correlation between clinical and histological diagnosis, I determined the location of the nail disease as well as the sex and age of the patients on the basis of the expert opinions.

Results: Among the 639 cases evaluated, 299 were women (46,79%) and 340 men (53,21%), a ratio of 1 to 1,5. The average age was 50,86 years (minimum: 3 months, maximum: 86 years). On average, men were 3 years older than women. Most nail diseases occurred in the summer (n=187; 29,50%) and spring months (n=172; 27,13%). Nail clipping (n=418; 65,41%) was used as the most popular removal procedure, whereby most nail samples were taken from outpatients (n=516; 80,75%). The mean duration of histopathological processing and subsequent diagnosis of nail biopsies was $3,16 \pm 1,9$ days. PAS staining was used as the most common special staining and both S100 and HMB-45 were the most popular immunohistochemical stains. Clinically, the majority were suspected of having nail infections (n=495; 64,88%), malignant tumors (n=81; 10,62%) and inflammatory dermatoses (n=47; 6,16%). Histology revealed predominantly onychodystrophies (n=317; 39,48%), nail infections (n=294; 36,61%) and pigmentary disorders (n=54; 6,72%). In 54,15% (n=346) of the cases, the investigators erred in their clinical suspected diagnosis; in particular, nail infections were misdiagnosed in 59,83% (n=283) of cases clinically significant ($p=0,02^*$). On the other hand, the clinical suspected diagnoses in onychodystrophies were 84,38% (n=27), nail growth 97,06% (n=33), and pigmentary

disorders 64,71% (n=22) of cases predominantly of histology. In addition, it was shown that nail infections (n=181; 61,56%), in particular onychomycoses (n=115; 64,25%), occurred significantly more frequently in men. Women, on the other hand, were significantly more likely to suffer from benign tumors (n=16; 76,19%), such as the subungual nevus (n=7; 87,50%). In male patients, there was a significantly higher hit rate of the clinical suspected diagnoses than in female patients ($p=10^{-3*}$).

Conclusion and Outlook: In conclusion, it can be stated that it is still not easy for the clinician to clinically diagnose nail diseases. For the correct diagnosis and the resulting successful therapy, the nail histology continues to be the gold standard. It should be noted that this study did not take into account the results of native preparations and mycological cultures were not considered. It is therefore not possible to assess the quality of these methods for the diagnosis of onychomycoses. In addition, it would be interesting to investigate to what extent the accuracy of the correct suspected diagnosis depends on the level of knowledge and experience of the examiner.

2 Einleitung

Schöne und gepflegte Nägel sind in der heutigen Zeit ein Zeichen für Gesundheit, Jugend und Reinlichkeit. Der Kult um die Fingernägel reicht jedoch sehr viel weiter zurück. Es ist keine Erfindung der Neuzeit, denn bereits in der Antike galten gepflegte Nägel als Schönheitsideal. In China beispielsweise ließen sich reiche Leute die Fingernägel als Zeichen ihres gehobenen Standes lang wachsen [102]. Dies bedeutete, dass sie keine körperliche Arbeit für den Erwerb ihres Lebensunterhalts verrichten mussten. Heute rückt speziell bei Frauen der ästhetische Aspekt des Nagels immer mehr in den Vordergrund. Ob im Beruf oder privat, bei der Begrüßung fällt der erste Blick auf unsere Hände. Somit vermitteln ungepflegte Fingernägel schnell einen ungepflegten Gesamteindruck. Oftmals geht es allerdings weit über die Absicht eines gepflegten Erscheinungsbildes hinaus. Ausgefallene Farben und Muster sind Ausdruck von Freiheit und Individualität. Die Bedeutung als Statussymbol ist verloren gegangen und doch bekommen gepflegte Nägel mehr und mehr Aufmerksamkeit.

Infolgedessen hat die Anzahl der Nagelstudios in Deutschland in den letzten Jahren stark zugenommen. Jegliche Gesellschaftsschichten investieren gerne viel Zeit und Geld in schönere Finger- und Fußnägel. Während Nagelkosmetik traditionell für Frauen vorgesehen war, wächst der Markt für männliche Nagelpflegeprodukte und Maniküre rasant. Laut ZEIT stieg der Umsatz der Nagelstudios im Jahr 2007 um 20% [245]. Dieser Trend hat sich in den letzten Jahren weiter verstärkt und intensiviert. Im Jahr 2011 gaben US Verbraucher 6,6 Milliarden Dollar allein für Nagelstudiodienstleistungen aus, dabei waren weitere Nagelkosmetikprodukte aus Drogeriemärkten und Kaufhäusern nicht mit eingerechnet [139]. Obwohl Nagelkosmetik relativ sicher anwendbar ist, kann sie speziell bei mangelnder Hygiene zu Krankheiten, Verformungen des Nagels und allergischer bzw. irritativer Kontaktdermatitis führen.

Abgesehen vom kosmetischen Nutzen der Nägel haben diese auch eine biologisch-evolutionäre Funktion, die den Menschen erst zu dem machen was er ist. Das Greifen und Abtasten von Gegenständen wäre ohne Nägel in der Form, wie wir es kennen, nicht möglich. Sie bilden beim Greifen ein Widerlager für die tastenden Finger und ermöglichen so eine differenzierte Wahrnehmung von Druck. Auch die Feinfühligkeit unserer Fingerspitzen wird maßgeblich durch das Vorhandensein von Nägeln beeinflusst. Die Differenzierung, ob ein ertasteter Gegenstand hart oder weich ist, ist dank der Nägel leicht möglich. Ob zum Kratzen oder als Schutz der Fingerspitzen und Endphalangen, Nägel sind für uns Menschen unverzichtbar. Daher führen

Nagelerkrankungen mit Verlust der Nagelplatte oft zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Die medizinische Betrachtung der Nägel wurde in der Vergangenheit, trotz ihrer immensen Wichtigkeit, oftmals vernachlässigt. Denn die Fingernägel des Menschen sind auch ein Spiegel seiner Gesundheit. Wenn die Zeichen richtig erkannt und interpretiert werden, können assoziierte systemische Krankheiten erkannt und behandelt werden. Auch um zusätzliche Informationen bei vorbeugenden Behandlungen gewisser Erkrankungen zu erhalten, eignet sich eine gründliche Betrachtung und Analyse der Nägel. Diese können sowohl bei systemischen Erkrankungen als auch bei Hauterkrankungen charakteristisch verändert sein. Diese Veränderungen sind leider nicht wie bei anderen Erkrankungen auf eine definierte Anzahl von Ursachen beschränkt, vielmehr wirken viele verschiedene Stimuli auf sie ein und spiegeln somit ein komplexes Abbild unseres Körpers und unserer Gesundheit wieder. Der erste Forscher, der die Nagelstruktur genauer betrachtete war Rudolf Albert von Kölliker aus Würzburg. Dessen Handbuch aus dem Jahre 1852 gilt heute als eines der wichtigsten Werke der Medizin des 19. Jahrhunderts [263]. Leider ist trotz der Wichtigkeit das Interesse an Nägeln und ihrer Pathologie, innerhalb der Dermatologie nur wenig populär. Vor dem Hintergrund einer mannigfaltigen Morphologie und Differentialdiagnostik werden Nagelerkrankungen nur selten korrekt diagnostiziert und therapiert. Dennoch und gerade deswegen ist festzuhalten, dass Nägel sehr viel mehr über die Gesundheit eines Menschen aussagen als von den meisten vermutet wird und sollten infolgedessen wieder mehr in den Fokus der dermatologischen Forschung und Betrachtung rücken.



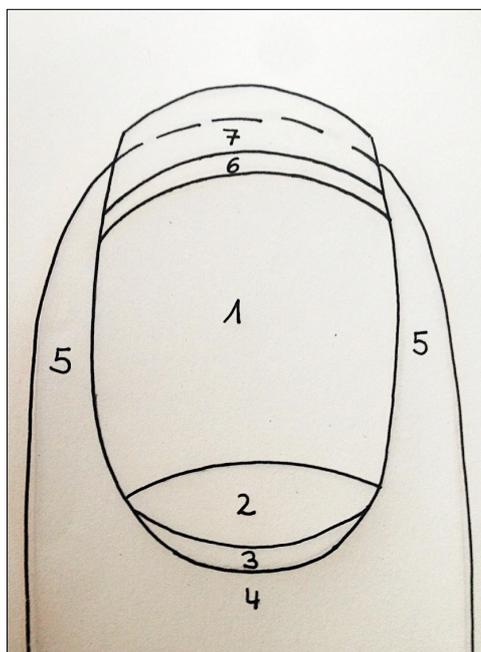
Abb. 2.1 Onychogrypose (Mit freundlicher Genehmigung von einer Patientin an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKS)

Abb. 2.2 Gepflegte Fingernägel (Mit freundlicher Genehmigung von Haarstudio Zorn e.K.)

2.1 Nagelaufbau

Eine der charakteristischen Eigenschaften von Primaten ist der Besitz von Finger- und Fußnägeln [49]. Sie sind vergleichbar zu den Krallen der meisten anderen Säugetiere. Anders als diese sind Nägel jedoch abgeflacht, fast gerade in ihrer Längsachse und quer gewölbt. Da nur wenige Dermatologen mit der Nagelstruktur und ihrer Pathologie vertraut sind, wird im Folgenden der Nagelaufbau anhand schematischer Abbildungen kurz erläutert.

Der Begriff der „Nageleinheit“ wurde 1963 von Zaias begründet. Die Nageleinheit setzt sich aus den vier Strukturen proximale Nagelfalz, Nagelmatrix, Nagelbett und Hyponychium zusammen, die alle zur Bildung des Nagels beitragen [274]. Diese Erkenntnis wurde von Drawber auf sechs Hauptbestandteile erweitert, welche zusammen die Nagelplatte produzieren, stützen, einrahmen und verankern. Hierzu gehört von proximal nach distal der proximale Nagelwall mit seinem zugehörigem Eponychium und seiner Kutikula, die lateralen Nagelwälle, die Nagelmatrix mit ihrer sichtbaren Lunula, die Nagelplatte selbst, das Nagelbett, das Hyponychium und zuletzt das onychodermale und onychocorneale Band [64].



1 = Nagelplatte mit darunter liegendem Nagelbett

2 = Nagelmatrix mit sichtbarer Lunula

3 = Kutikula

4 = proximaler Nagelfalz mit Eponychium

5 = laterale Nagelwälle

6 = onychocorneales Band

7 = onychodermales Band

Abb. 2.3 Schemazeichung: Nagelaufbau

Die Nagelplatte besteht zum größten Teil aus Keratin und überdeckt zu 15-25% die Nagelmatrix und zu 75-85% das Nagelbett und das Hyponychium [66].

Vom ventralen Boden des proximalen Nagelfalzes bis zur Lunula erstreckt sich die Nagelmatrix [167]. Zum größten Teil wird sie vom proximalen Nagelwall bedeckt und ist daher nur selten sichtbar. Lediglich ihr distaler Teil lässt sich als weißliche Lunula unter

normalen Umständen am Daumen, Zeige- und Mittelfinger sowie an der Großzehe erkennen. Unterteilt wird die Nagelmatrix bezüglich der durch sie produzierten Nagelplattenschichten in eine proximale und eine mittlere, distale Nagelmatrix [67, 167, 278].

Das Nagelbett reicht vom distalen Rand der Lunula bis zum Hyponychium und liegt unterhalb der Nagelplatte [66].

Nagelbett und Nagelmatrix weisen im physiologischen Zustand kein Stratum granulosum auf [174]. Des Weiteren enthalten sie als einzige Teile des Nagelapparates unter physiologischen Bedingungen Melanozyten.

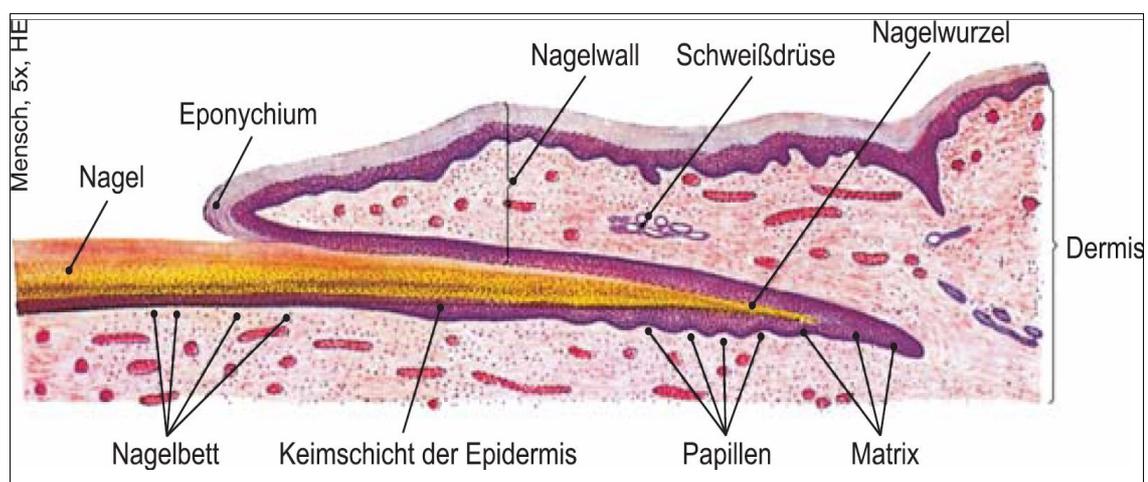


Abb. 2.4 Schemazeichnung: Nagelanatomie (Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, aus Weisch, Lehrbuch Histologie, 3. Auflage 2010 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München)

2.2 Nagelfunktion

Nägel sind spezialisierte Hautanhangsgebilde, die aufgrund ihrer festen durch das Keratin hervorgerufenen Konsistenz viele verschiedene Aufgaben erfüllen können [74]. Ihre Hauptaufgabe ist der Schutz der sehr empfindlichen Finger- und Zehenkuppen vor Verletzungen.

Zusätzlich erlauben sie das präzise und effiziente Greifen kleinerer Gegenstände [278]. Dabei wirken die Nägel der Daumen und Zeigefinger wie feine Pinzetten. Sie dienen auch als Temperaturregulatoren und erhöhen die Sinneswahrnehmung der Finger und Zehen, veranlasst durch die Komprimierung der sensorischen Sinnesorgane zwischen volarer Haut und Nagel [20].

Abgesehen davon sind sie offensichtlich nützliche Hilfen beim Kratzen und Putzen und können zur Verteidigung oder zum Angriff eingesetzt werden.

Die ästhetische und kosmetische Bedeutung des Nagels darf nicht unterschätzt werden; aus dem Aussehen und Zustand der Nägel können sogar Rückschlüsse über den sozialen Status einer Person gezogen werden [43].

2.3 Klinische und histologische Merkmale der Nagelerkrankungen

Nagelerkrankungen werden häufig in der täglichen Praxis beobachtet. Man unterscheidet allgemein entzündliche Dermatosen, Infektionen, Nagelwachstums- und Pigmentstörungen, benigne und maligne Tumore sowie Onychodystrophien. Letztere ist meist durch einen verzögerten Therapiebeginn hervorgerufen bei inkorrekt Diagnose. Tabellarisch erhält man im Folgenden einen kleinen Überblick über typische klinische und histologische Merkmale der in dieser Studie vorgekommenen Nagelerkrankungen.

Entzündliche Dermatosen am Nagel:

Zahlreiche Dermatosen können den Nagel mit einbeziehen und dort zu meist unspezifischen Nagelveränderungen in Form von beispielsweise Onycholysen oder Leukonychien führen. In der Regel treten die Nagelveränderungen im Anschluss an die Hautveränderungen auf. Dennoch lässt sich auch ein isoliertes Auftreten der Nagelveränderungen ohne charakteristische Hautveränderungen beobachten. Dies jedoch erschwert es dem Kliniker ungemein, eine korrekte Diagnose zu stellen.

Unter einer Paronychie (griechisch: para = neben, onychos = Nagel) versteht man eine Entzündung des lateralen oder proximalen Nagelwalls.

Prädisponierender Faktor kann unter anderem der Unguis incarnatus sein. Abhängig von der jeweiligen Dauer der Symptome, wird sie in eine akute und eine chronische Paronychie unterteilt.

Die akute Paronychie dauert bis zu sechs Wochen an und wird meist durch Staphylokokken verursacht, die im Rahmen kleiner Verletzungen des Nagelwalls eindringen. Dagegen ist die chronische Paronychie multifaktoriell bedingt. Im Folgenden sind nun kurz die wichtigsten klinischen und histologischen Merkmale tabellarisch dargestellt. (Tab. 2.1)

Erkrankung	Klinische Merkmale	Histologische Merkmale
Ekzem	Unregelmäßige Querfurchen Verdickte, raue Nagelplatte Onycholyse, Onychoschisis Chronische Paronychie Glanznägel bzw. Poliernägel [118]	Ausgeprägte Spongiose Lymphozytäre Exozytose Perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate Körnerschicht im Nagelbett Parakeratoseherde [174]
Psoriasis	Tüpfelnägel Onychorrhexis, Onycholyse Beau-Reilsche Querfurchen Leukonychien Lunulaerythem Ölflecken Splitterhämorrhagien [141]	<u>Nagelplatte:</u> Parakeratotischen Zellen Hyperkeratose <u>Nagelbett:</u> Infiltrate, Neutrophilenansammlung Hyperkeratose Fokale Hypergranulose Papillomatose, Spongiose Akanthose [141, 124]
Lichen ruber	<u>Nagelmatrix:</u> Onychorrhexis Trachyonychie, Anonychie Dorsales Pterygium <u>Nagelbett und Hyponychium:</u> Onycholyse Subunguale Hyperkeratose [137, 132]	<u>Nagelplatte:</u> Dichte Orthokeratose, Parakeratose <u>Nagelbettepithel, Hyponychium:</u> Diffuse Hypergranulose, Hyperkeratose Sägezahnartige Akanthose Zahlreiche zytoide Körperchen <u>Nagelbettdermis:</u> Lichenoide Infiltrate, Fibrose [140]
Paronychie	<u>Akute Paronychie:</u> Nur ein Finger bzw. Zeh Rötung, Schwellung, Schmerz <u>Chronische Paronychie:</u> Mehrere Finger bzw. Zehen Verlust der Kutikula Beau Linien, Onychomadese [42]	<u>Chronische Paronychie:</u> Lymphozytäre perivasale Infiltrate Nagelmatrix: fokale Hypergranulose Candida Paronychie: Sporen [148]

Tab. 2.1 Übersicht über die entzündlichen Dermatosen des Nagelorgans und ihre histomorphologischen Korrelate



Abb. 2.5 Ekzernägel (Mit freundlicher Genehmigung von einer Patientin an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKS)

Infektionen des Nagelorgans

Nagelinfektionen sind bei Erwachsenen häufig durch Pilze, seltener durch Bakterien verursacht. Vor allem Träger kosmetischer Nägel sind häufig davon betroffen [128]. Bei Kindern zeigt sich meist ein anderes Bild. Dort treten gehäuft virale Infektionen, im Sinne einer peri- oder subungualen Verruca vulgaris auf [221].

Als Onychomykose wird eine Nagelinfektion durch Pilze bezeichnet. Abhängig von der Invasion und dem Befallsmuster des Pilzerregers kann man klinisch und histologisch fünf Subtypen unterscheiden, diese spielen vor allem diagnostisch und therapeutisch eine große Rolle. Hierzu gehören die distolaterale subunguale Onychomykose (DSO), die proximale subunguale Onychomykose (PSO), die weiße oberflächliche Onychomykose (auch genannt Leukonychia trichophytica (WOO)), die totale dystrophische Onychomykose (TDO) und die Endonyx Onychomykose (EO) [22].

Tabelle 2.2 stellt die klassischen klinischen und histologischen Merkmale der jeweiligen Erkrankungen dar. (Tab. 2.2)

Erkrankung	Klinische Merkmale	Histologische Merkmale
Mykotische Infektion (Onychomykose)	<p><u>DSO:</u> Gelbliche, dystrophe Spikes, die von distal nach proximal verlaufen</p> <p><u>WOO:</u> Kleine, weißliche Flecken</p> <p><u>PSO:</u> Mit/ ohne Paronychie Proximal gelbbraune Nagelplatte</p> <p><u>TDO:</u> Aufgehobene Nagelstruktur [123, 22, 108]</p>	<p>Subunguale Hyperkeratose Parakeratose mit neutrophilen Infiltraten Spongiose des Nagelbettepithels Perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate Pilzhypen in Nagelplatte & subungualer Hyperkeratose [174]</p>
Bakterielle Infektion	<p>Paronychie Grüne Nagelplatte (Pseudomonas aeruginosa) [81]</p>	<p>Massenhaft Haufenkokken, Bakterienhäufchen</p>
Virale Infektion (Verruca vulgaris)	<p><u>Lateraler Nagelwall Hyponychium:</u> Hautfarbener Plaque mit zerklüfteter, hyperkeratotischer Oberfläche</p> <p><u>Ausbreitung aufs Nagelbett:</u> Nagelplattenabhebung, Onycholyse</p> <p><u>Proximalen Nagelwall:</u> Spaltbildung, Kutikulaverlust [204]</p>	<p>Papillomatose Epithelhyperplasie Koilozyten: Keratinozyten mit klarem Zytoplasma, unregelmäßigen Zellkernen [7]</p>

Tab. 2.2 Übersicht über die Infektionen des Nagelorgans und ihre histomorphologischen Korrelate



Abb. 2.6 Totale dystrophische Onychomykose (Mit freundlicher Genehmigung von einem Patienten an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm)

Nagelwachstumsstörungen:

Für Nagelwachstumswachstumsstörungen sind zahlreiche interne und externe Auslöser bekannt. Auch erbliche Anomalien konnten beobachtet werden [117]. Ihre Diagnose wird vorwiegend klinisch anhand ihres typischen Erscheinungsbildes gestellt. Dennoch ist eine histologische Untersuchung wichtig ist, um weitere Differentialdiagnosen vor allem Malignome ausschließen zu können. In der Histologie findet man meist eine normal konfigurierter Nagelplatte, in seltenen Fällen kann sie auch dystroph verändert sein.

Zu den Nagelwachstumsstörungen zählt man den Unguis incarnatus, die Onychogrypose, der Röhren- und der Zangennagel. Am bekanntesten ist der Unguis carnatus, auch genannt Onychocryptosis. Durch das seitliche Einwachsen des Nagelrandes in den Nagelwall ruft er eine ungemene Druckschmerzhaftigkeit für den Betroffenen hervor. Hauptursache ist ein anatomisches Missverhältnis zwischen der zu breiten Nagelplatte und einem zu schmalen Nagelbett. Weitere Faktoren können falsches beziehungsweise enges Schuhwerk oder ein inadäquates Kurzschneiden der Nagelplatte sein. Nach Mozena kann der Unguis incarnatus in vier klinische Stadien unterteilt werden [184]. Der Onychogrypose liegt eine ungewöhnliche Verhornungsstörung zugrunde. Besonders ältere Menschen mit arteriellen Durchblutungsstörungen oder Fußfehlstellungen sind von ihr betroffen [52]. Auch das Tragen zu enger Schuhe oder das seltene Schneiden der Nägel trägt maßgeblich zur Entwicklung einer Onychogrypose bei. Weiterhin konnten sie auch gehäuft im Rahmen einer Psoriasis oder Ichthyosis vulgaris beobachtet werden. Klinisch sind sie kaum zu übersehen. Geprägt durch ihre massiv verdickte und stark gewölbte Nagelplatte weisen sie nahezu ein krallenähnliches Aussehen auf. Zusätzlich sind sie oftmals gelbbraunlich verfärbt und die Patienten klagen nicht selten über Schmerzen.

Nagelerkrankungen, die eine ausgeprägte transversale Krümmung der Nagelplatte aufweisen, bezeichnet man als Röhren- beziehungsweise Zangennägel. Der Zangennagel ist hauptsächlich unter dem englischen Begriff „Pincer Nail“ bekannt. Bei ihm nimmt die Nagelplattenquerwölbung von proximal nach distal zu, wohingegen die Nagelplatte beim Röhrennagel gleichmäßig stark längs gebogen ist. Bei beiden kommt es im Verlauf zum Einwachsen der Nagelplatte in die seitliche Nagelfalte entsprechend des Unguis incarnatus und damit zur schmerzhaften Entzündung des periungualen Gewebes beziehungsweise des Nagelbettes.

Röhrennägel treten meist in Verbindung mit einer Heberden-Arthrose auf und Zangennägel konnten zum Teil bei der Einnahme von Betarezeptorenblockern wie Practolol und Acebutolol beobachtet werden [33, 106].



Abb. 2.7 Röhrennägel (Mit freundlicher Genehmigung von einer Patientin an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKS)

Pigmentstörungen des Nagels

Pathologische Farbveränderungen des Nagels sind häufig und werden auch als Dyschromie oder Chromonychie bezeichnet. Sie können sowohl an der Nageloberfläche, als auch in der Nagelsubstanz selbst oder im subungualen Gewebe auftreten und sich dabei klinisch fleckförmig, diffus oder streifig darstellen [20].

Man unterscheidet zwischen exogenen und endogenen Pigmentierungsstörungen. Exogene Faktoren sind beispielsweise lokale Traumen, Chemikalien wie Nagellacke oder bei Rauchern Zigaretten. Von einer endogenen Ursache geht man aus, wenn sich die Verfärbung parallel zur distalen Lunulagrenze abzeichnet. Auslöser endogener Pigmentierungsstörung sind beispielsweise systemische Erkrankungen wie der Morbus Addison oder die Einnahme von Medikamenten wie Minocyclin oder Chloroquin.

Zu den bekanntesten Chromonychien gehören die Leukonychie, die Melanonychie, die gelbe, rote und blaue Chromonychie. Dabei ist die Leukonychie die häufigste Erscheinungsform. Darunter ist eine Weißfärbung der Nagelplatte zu verstehen, welche wiederum in die Subtypen echte, scheinbare und Pseudoleukonychie unterteilt wird.

Die wahre Leukonychie ist meist durch einen Defekt in der Nagelmatrix hervorgerufen. Je nach Ausmaß und Befallsmuster wird sie in die folgenden fünf Subtypen unterteilt: totale Leukonychie, subtotale Leukonychie, quergestreifte Leukonychie, Leukonychia punctata und längsgestreifte Leukonychia striata. Während die totale Leukonychie im

Rahmen von Systemerkrankungen vorkommt, ist die Leukonychia punctata und die quergestreifte Leukonychie durch auf den Nagel einwirkende Mikrotraumen verursacht.

Der scheinbaren Leukonychie liegt meist eine Veränderung der Nagelbettdurchblutung bzw. des Nagelbettaufbaus zugrunde. Zu ihr zählt man die Halb-und-Halbnägel, welche gehäuft bei Patienten mit chronischer terminaler Niereninsuffizienz auftreten, aber auch der Terry-Nagel und die Muehrcke-Bänder sind ihr zugeordnet.

Liegt weder eine Störung der Nagelbettdurchblutung noch ein Nagelmatrixdefekt vor, spricht man von Pseudoleukonychie. Sie wird desöfteren bei Onychomykosen oder bei der Verwendung von Nagellacken beobachtet [177].

Unter einer Melanonychie versteht man eine braun-schwarze Nagelpigmentierung, die auf der Nagelplatte am häufigsten in Form einzelner oder mehrerer Längsstreifen in Erscheinung tritt. Diese wird dann als longitudinale Melanonychie bzw. Melanonychia striata bezeichnet. Sie können zum einen durch endogene Pigmente wie Blut oder Melanin entstehen oder durch Auflagerungen exogener Pigmente wie beispielsweise Schmutz, Nagellacke oder Tabak.

Die longitudinale Melanonychie gilt zusammen mit dem Hutchinson-Zeichen als wichtigstes Kriterium für die klinische Diagnose eines subungualen Melanoms. Häufig liegt ihr jedoch auch eine benigne melanozytäre Läsion zugrunde, wie beispielsweise ein Lentigo simplex oder Nävus. Alle drei Formen beruhen auf einer Melanozytenvermehrung im Bereich der Nagelmatrix, die zu einer zunehmenden Melanineinlagerung in der Nagelplatte führt.

Bei Dunkelhäutigen findet sich häufig eine physiologische longitudinale Melanonychie aufgrund einer verstärkten Aktivierung von Melanozyten in der Nagelmatrix. Die zahlreichen Ursachen der Melanonychie stellen für den Kliniker bei der Diagnosestellung eine große Herausforderung dar. In Tabelle 2.3 werden die wichtigsten klinischen und histologischen Eigenschaften, der am geläufigsten Differentialdiagnosen einer bräunlichen Nagelverfärbung aufgelistet.

Erkrankung	Klinische Merkmale	Histologische Merkmale
Exogenes Pigment	Braun-schwarze, diffuse Verfärbung der Nagelplatte	Ablagerung eines schwärzlichen Fremdpigments
Subunguales Hämatom	Blauschwarze, unregelmäßige Verfärbung der Nagelplatte Herauswachsen mit Nagelplatte	Ansammlungen von Erythrozyten, Hämosiderin, Plasma unter Nagelplatte [140]

Tab. 2.3 Übersicht über die Pigmentstörungen des Nagelorgans und ihre histomorphologischen Korrelate

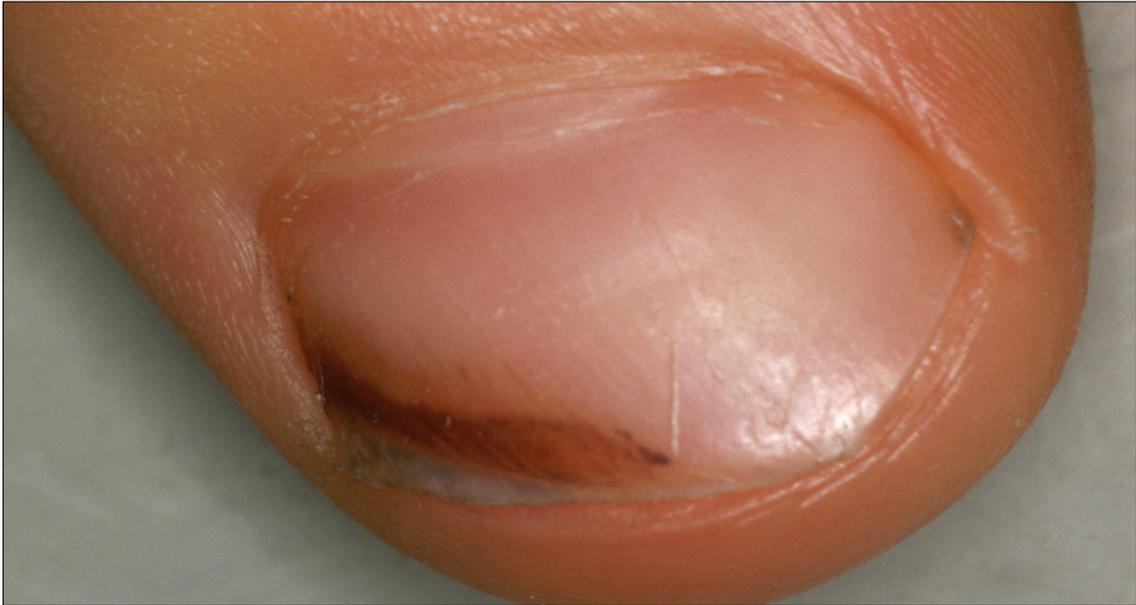


Abb. 2.8 Subunguales Hämatom (Mit freundlicher Genehmigung von einem Patienten an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKS)

Tumore des Nagelapparates

Zahlreiche benigne aber auch maligne Tumore können sowohl unter der Nagelplatte (subungual) als auch im umliegenden Gewebe (periungual) ihren Ausgang haben, die Nagelplatte selbst kann dabei vernachlässigt werden. Aufgrund des Wachstums und der Lage des Tumors kann es jedoch zu Veränderungen und Deformationen der Nagelplatte kommen bis hin zur vollständigen Zerstörung der Nagelplatte. Generell können alle Tumore der Haut auch an den Nägeln bzw. ihrer Umgebung auftreten, jedoch ist ihre Inzidenz weitaus geringer als die der Hauttumore. Nageltumore sind weitaus schwieriger richtig zu diagnostizieren als Hauttumore, besonders wenn sie unter der Nagelplatte wachsen und hier zu unspezifischen Nagelplattenveränderungen führen. Daher sollte jede verdächtige Nagelveränderung, die nicht abheilt oder sich zurückbildet einer histologischen Untersuchung mithilfe einer Biopsie unterzogen werden. Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen sowie die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) bieten apparative Hilfestellung bei der Ermittlung der richtigen Diagnose. Eine große Zahl der benignen und malignen Tumoren ist in den Tabellen 2.4 und 2.5 zusammengefasst.

Benigne Tumore des Nagels

In Tabelle 2.4 werden zunächst die benignen Nageltumore, hinsichtlich ihrer klinischen und histologischen Eigenschaften, näher beschrieben. Dabei ist zu bemerken, dass die Histopathologie subungualer bzw. periungualer Fibrome nicht von denen der erworbenen digitalen Fibrokeratome zu unterscheiden ist [140].

Erkrankung	Klinische Merkmale	Histologische Merkmale
Hämangiom	Rötlich verfärbt, durch Druck verlassende Nagelplatte Pseudo-Trommelschlägelfinger Blaurote, noduläre Läsion [208]	Epidermis & Stratum papillare: erhöhte Anzahl an Gefäßen/ Gefäßstrukturen ausgekleidet durch einschichtige Endothelzellen [6]
Fibrokeratome & Fibrome	Fadenförmige, haut- bis rosafarbene, schmerzlose Papeln mit keratotischer Oberfläche Periungual: Längsrinne der Nagelplatte Subungual: Abhebung der Nagelplatte, Onycholyse [21]	Tumorzentrum: dicke, eosinophile Kollagenfaserbündel entlang seiner Längsachse Sternförmige Fibroblasten, ohne elastische Fasern Hülle: Hyperkeratose, Akanthose [126, 140]
Subunguale Exostose	Schmerzhafte, langsam wachsende, straffe Knötchen Onycholyse Ulzerationen, Paronychien [62]	Reife, lamelläre Knochenbälkchen bedeckt von Faserknorpelkappe Faserknorpelkappe aus reifen, mehrkernigen Chondrozyten mit pleomorphen Kernen ohne Anaplasie [218]
Glomustumor	Schmerzhafte, Druck- und Temperaturempfindlichkeit Nagelplatte: blauer, runder Fleck Erythronychie [21, 116]	Scharf begrenzte Gefäßneubildung Leicht erhöhte Anzahl dilatierter Gefäßräume, umgeben von Zellen mit blassem, eosinophilem Zytoplasma [140]
Mukoide Dorsalzyste	Glattes, rosafarbenes, glasiges, komprimierbares Knötchen mit klarer, visköser Flüssigkeit Longitudinal eingekerbt & ausgedünnte Nagelplatte [193, 68]	Gut abgrenzbare Pseudozyste, umgeben von Kollagenfasern, gefüllt mit sternförmigen Fibroblasten in einer myxoiden Grundmasse Epidermis: Hyperkeratose & -plasie [140, 174, 7]
Granuloma pyogenicum	Schnell exophytisch wachsende, blau-violette rote Papel/ Knoten Erosive, krustige/ ulzerierende Oberfläche, die leicht blutet [209]	Gut begrenzte, multilobuläre Läsion Zahlreiche Kapillaren Vereinzelt entzündliche Infiltrate Dünne, erodierte Oberfläche [140]
Subunguale Lentigo simplex	Melanonychia striata Pseudo-Hutchinson-Zeichen: Dunkelfärbung durch Kutikula erkennbar	Zunahme einzelner aktiver Melanozyten in Nagelmatrix (mind. 10-31/mm), epidermale Hyperplasie [9, 205]
Subungualer Nävus	Klinisch gleich Lentigo simplex	Lentiginöse Proliferation atypischer Melanozyten, teils einzelnd & in Nestern entlang der dermoepidermalen Junctionszone Nester pigmentierter Naevuszellen [140]

Tab. 2.4 Übersicht über die benignen Tumore des Nagelorgans und ihre histomorphologischen Korrelate



Abb. 2.9 Periunguales Fibrom (Mit freundlicher Genehmigung von einer Patientin an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm)

Maligne Tumore des Nagels:

Maligne Tumore im Nagelbereich sind äußerst selten. Dabei wird am häufigsten der Morbus Bowen beobachtet [164]. Klinisch sind sowohl der Morbus Bowen als auch das Plattenepithelkarzinom sehr uncharakteristisch. Beim Morbus Bowen handelt es sich um ein Carcinoma in situ. Beide metastasieren im Gegensatz zum subungualen malignen Melanom nur selten und spät.

Das subunguale Melanom zählt zu den melanozytären malignen Tumoren. Klinisch lässt es sich anhand eines bräunlichen Längsstreifen, der sogenannten Melanonychia striata, sowie einer periungualen Braunfärbung, auch unter dem Hutchinson-Zeichen bekannt, erkennen.

Entsprechend dem malignen Melanom der Haut existiert für das subunguale Melanom eine angepasste ABCDEF-Regel von Levit et al. [166], die in Tabelle 2.5 näher erläutert ist. Diese Kriterien sind hilfreich für pigmentierte, nicht jedoch für amelanotische Melanome, welche vor allem vom Nagelbett ausgehen. Goldstandard ist auch bei dem sub-/ periungualen Malignomen die Histologie.

Erkrankung	Klinische Merkmale	Histologische Merkmale
Plattenepithelkarzinom	Hyperkeratotischer, ulzerierender, nässender Tumor Onycholyse, Onychodystrophie Abhebung der Nagelplatte [232]	Atypische Keratinozyten bis ins Stratum reticulare der Dermis Pseudohornperlen Dichte Infiltrate aus Lymphozyten, Histozyten [140]
Morbus Bowen	Erythemato-squamöser Plaque Leukonychie, Erythronychie [142, 24, 23]	Atypische Keratinozyten mit großen hyperchromatischen, pleomorphen Zellkernen in der gesamten Epidermis Parakeratose, Hyperkeratose, Akanthose, Hyperkeratose [140, 7]
Subunguales Melanom	A - Zwischen 50. & 70. Lebensjahr B - Brauner Längsstreifen (Breite > 3 mm; unregelmäßig, unscharf begrenzt; proximal breiter als distal) C – Breitenzunahme/ fortschreitende Nageldystrophie D - Daumen > Großzehe; nur ein Nagel E - Hutchinson-Zeichen F - Familien- /Eigenanamnese (Melanom, Dysplastisches Nävus-Syndrom) [166]	Proliferation atypischer Melanozyten (>58/mm) einzeln & in Nestern, pagetoide Ausbreitung Melaninpigment in Nagelplatte [140]

Tab. 2.5 Übersicht über die malignen Tumore des Nagelorgans und ihre histomorphologischen Korrelate



Abb. 2.10 Subunguales malignes Melanom (Mit freundlicher Genehmigung von einer Patientin an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKS)

Onychodystrophie:

Eine Nageldystrophie, auch Onychodystrophie genannt, ist ein weit verbreiteter, jedoch nicht scharf definierter Begriff. Jede der oben genannten Nagelerkrankungen kann im Verlauf ohne entsprechende Therapie zu einer Onychodystrophie führen. Unter einer Onychodystrophie versteht man allgemein eine Störung des Nagelwachstums.

Die medizinische Bezeichnung „Dystrophie“ abgeleitet aus dem Altgriechischen („dys“ „schlecht“, „trophein“), steht für die Veränderungen von Geweben beziehungsweise Organen, verursacht durch eine unzureichende oder mangelhafte Ernährung.

Meist beruht sie auf einer Schädigung der Nagelmatrix, wodurch es im Verlauf zu einer abnormalen Verhornung der Nagelplatte kommt. Dabei kann die Nagelmatrix primär verändert sein, beispielsweise durch endogene oder exogene Faktoren oder sekundär im Rahmen von anderen Nagelerkrankungen oder Systemerkrankungen. Auch Veränderungen im Nagelbett beziehungsweise in der Nagelumgebung können für die Entwicklung einer Onychodystrophie verantwortlich sein.

In der Histologie ist die ursprüngliche Nagelplattenschichtung teilweise oder vollständig aufgehoben [273]. Klinisch sind diese Veränderungen in der Regel als spröde mitunter verdickte Nagelplatten erkennbar [195].



Abb. 2.11 Onychodystrophien (Mit freundlicher Genehmigung von einem Patienten an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKS)

2.4 Nagelprobengewinnung

Operative Eingriffe am Nagel können sowohl zu diagnostischen Zwecken im Sinne einer Nagelbiopsie oder zur Therapie krankhafter Veränderungen erfolgen. Das hierbei gewonnene Nagelmaterial wird stets histologisch vom Dermatopathologen untersucht. Grundvoraussetzung für jegliche Eingriffe am Nagel ist die detaillierte Kenntnis über die spezifische Anatomie sowie Physiologie des Nagels und die Pathogenese der jeweiligen Erkrankung. Um eine korrekte histologische Diagnose stellen zu können, benötigt der Dermatopathologe klinische und anamnestische Angaben des Patienten sowie Entnahmeort, klinisches Erscheinungsbild und Verdachtsdiagnosen bzw. Differentialdiagnosen. Auch eine kleine Zeichnung mit einer gründlichen Darstellung der biopsierten Fläche bzw. des entnommenen Nagelmaterials selbst kann oftmals hilfreich für den Dermatopathologen sein.

Zur besseren Übersicht werden die diagnostischen bzw. therapeutischen Eingriffe am Nagel getrennt voneinander betrachtet.

2.4.1 Diagnostische Eingriffe am Nagel

In der Literatur werden zahlreiche Möglichkeiten der Nagelbiopsie beschrieben. Sie sind äußerst wertvoll bei der Diagnostik unklarer Nagelveränderungen. Bei der Wahl der geeigneten Biopsiemethode ist sowohl die Lokalisation als auch die Größe der jeweiligen Nagelveränderung relevant. Grundsätzlich wird das Gewebe entnommen, das dem Dermatopathologen am meisten Informationen über die zu bestimmende Erkrankung bietet. Hierfür stehen das Nagelbett, die Nagelplatte, die Nagelmatrix oder das Paronychium als Gewebe zur Auswahl.

Es gibt verschiedene Formen der Probenentnahme, die abhängig von den jeweiligen vier Nagelbereichen über spezielle Eigenschaften verfügen. In dieser Studie kamen an allen vier Geweben sowohl Stanz-, Shave- als auch spindelförmige Exzisions- bzw. Inzisionsbiopsien zum Einsatz. Lediglich im Nagelbett- bzw. Matrixbereich konnte Probenmaterial auch in Form einer Kürettage gewonnen werden. Zuletzt ist noch die longitudinale laterale Biopsie zu nennen. Sie wurde erstmals von Zaias 1967 beschrieben [276]. Durch sie lassen sich nicht nur Aussagen über das gesamte Nagelorgan machen, sondern sie bietet zudem einen umfassenden Überblick über aller Ereignisse die auf den Nagel in den letzten sechs Monaten eingewirkt haben [69]. Allgemein wird bei einer Inzisionsbiopsie nur ein Teil des veränderten Gewebes entnommen, wohingegen bei einer Exzisionsbiopsie der Befund vollständig herausgeschnitten wird. Demnach wird die Exzisionsbiopsie zusätzlich auch zu den

therapeutischen Eingriffen am Nagel gezählt. Im Folgenden werden die einzelnen Biopsientechniken abhängig von der jeweiligen Entnahmestelle näher erläutert.

Nagelplattenbiopsie:

Bei der Gewinnung von Nagelplattenmaterial zusammen mit dem daran befestigten subungualen Gewebe kommen wie bereits weiter oben erwähnt drei unterschiedliche Biopsiemethoden zum Einsatz [138].

Am schnellsten und am weitesten verbreitet ist das unter dem englischen Begriff bekannte „Nail Clipping“ [93]. Hierbei handelt es sich im Prinzip um eine Inzisions- bzw. Exzisionsbiopsie. Mit Hilfe einer Nagelknipserschere wird ein Nagelfragment mit einer Länge von 3-5 mm und einer Breite von mindestens 2 mm am freien distalen Ende abgeschnitten [93].

Etwas schwieriger gestaltet sich dagegen die Stanzbiopsie. Mittels einer 4-5 mm Rundstanze lässt sich eine Nagelscheibe aus dem jeweiligen betroffenen Bereich der Nagelplatte entnehmen. Ein vorheriges Aufweichen der Nagelplatte erleichtert beide Eingriffe ungemein.

Eine dritte, aber selten benutzte Technik der Nagelplattenprobengewinnung ist die Shavebiopsie. Dabei wird die Skapellklinge parallel zur Nageloberfläche geführt und durch leichte sägende Bewegungen löst sich eine Nagelschuppe ab. Diese Methode wird vor allem bei einer klinisch vermuteten superfiziellen Onychomykose eingesetzt. Im Unterschied zu den anderen Nagelbiopsien benötigt die Nagelplattenbiopsie keine Anästhesie.

Paronychiumbiopsie:

Paronychiumbiopsien können sowohl im Bereich des proximalen als auch der lateralen Nagelwälle erfolgen. Die Biopsietechniken, Stanz-, Shave- oder Exzisions- bzw. Inzisionsbiopsie entsprechen dabei weitestgehend denen an der übrigen Haut.

Nagelbett- und Nagelmatrixbiopsie:

Sowohl bei Biopsien aus dem Nagelbett als auch aus der Nagelmatrix, muss zunächst das darüberliegende Gewebe entfernt werden. Dies kann auf zwei unterschiedliche Weisen geschehen. Die über dem Nagelbett liegende Nagelplatte kann durch eine Nagelextraktion oder durch eine sogenannte Doppel-Stanzbiopsie entfernt werden. Bei Letzteren wird mit einer 5-6 mm durchmessenden Rundstanze zunächst ein „Deckel“ aus der Nagelplatte gehoben. Dieser kann nach dem Nagelbetteingriff wieder auf das Nagelbett zurück verlagert werden.

Das Freilegen der Nagelmatrix gestaltet sich im Prinzip ähnlich dem des Nagelbettes. Als einziger Unterschied muss zunächst die Nagelplatte selbst noch frei gelegt werden. Dafür wird der proximale Nagelwall an beiden Seiten inzidiert, zurückgeklappt und mit zwei Haken fixiert. Der Rest verläuft entsprechend wie am Nagelbett. Die Nagelplatte wird entweder teilweise entfernt oder mittels einer Stanze gefenstert, um so an die darunterliegende Nagelmatrix zu gelangen.

Aus beiden Bereichen können Stanzbiopsien mit einem für sie bestimmten Durchmesser entnommen werden. Dieser sollte im Nagelmatrixbereich nicht größer als 3 mm und im Nagelbettbereich nicht größer als 4 mm messen. So wird vor allem im Matrixbereich die mögliche Entwicklung eines Spaltnagels verhindert. Im Rahmen der Exzisionsbiopsien unterscheiden sich die beiden Bereiche hinsichtlich ihrer Orientierungsachsen. Generell ist die Exzisionsachse im Matrixbereich senkrecht und im Nagelbett parallel zur Längsachse bzw. zum Verlauf der Reteleisten ausgerichtet. Es sollte stets darauf geachtet werden, dass das entnommene Gewebestück markiert wird, so dass es anschließend im Labor in der richtigen Ausrichtung geschnitten werden kann. Exzisionsbiopsien im Matrixbereich sind besonders bei Läsionen indiziert, die breiter als 3 mm sind. Die Entnahmestelle wird abschließend mit einem resorbierbaren Faden der Stärke 6-0 vernäht [121]. Weiterhin kann sowohl im Matrix- als auch im Nagelbettbereich Kürettagen und Shavebiopsien durchgeführt werden.

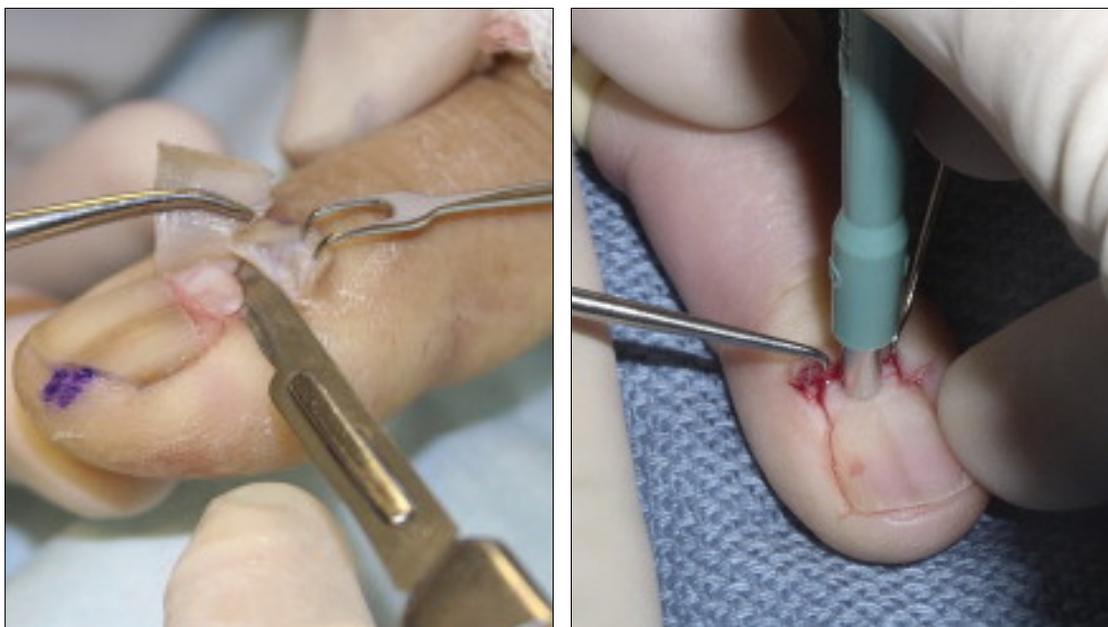


Abb. 2.12 Shavebiopsie Nagelmatrix (aus *J Am Acad Dermatol.*, Vol 56(5) Jellinek N, Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: Diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy, p.806, © 2007 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

Abb. 2.13 Stanzbiopsie Nagelmatrix (aus *J Am Acad Dermatol.*, Vol 56(5) Jellinek N, Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: Diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy, p.807, © 2007 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

Gesamtes Nagelorgan: proximaler Nagelfalz, Nagelbett, Nagelmatrix, Nagelplatte und Hyponychium

Trotz dass die longitudinale laterale Biopsie die umfangreichsten Informationen liefert, wird sie im Praxisalltag nur selten benutzt. Grund dafür ist das hohe potentielle Vernarbungsrisiko mit der Folge einer permanenten Nageldystrophie oder eines Spaltnagels, besonders wenn sie im Bereich der Nagelmatrix breiter als 3 mm ist [124]. Sie eignet sich besonders zur Diagnostik bei seitlich lokalisierten Pigmentstreifen oder entzündlichen Dermatosen wie der Psoriasis. Zunächst wird mit einem Skapell ein gerader Längsschnitt von der distalen dorsalen Gelenkfalte durch den proximalen Nagelwall, die Nagelplatte, die Matrix und das Nagelbett bis zum Hyponychium mit etwa 3 mm Abstand zum seitlichen Nagelrand vorgenommen. Dabei behält man stets Kontakt zur knöchernen Phalanx. Die Inzision sollte dabei nicht weiter als 3 mm vom seitlichen Nagelrand sein. Ein zweiter Schnitt beginnt ebenfalls an der distalen Gelenkfalte, verläuft entlang der seitlichen Nagelfurche parallel zum Ersten und trifft im Hyponychium auf den ersten Schnitt. Anschließend wird der lange schmale rechteckige Gewebekblock vorsichtig vom Knochen mit einer gebogenen Irisschere präpariert. Mit einer Rückstichnaht wird die Wunde primär am seitlichen Nagelwall verschlossen. Als Nahtmaterial werden Polypropylennähte (PDS 3/4-0) verwendet.



Abb. 2.14 Laterale longitudinale Biopsie (aus J Am Acad Dermatol., Vol 56(5) Jellinek N, Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: Diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy, p.808, © 2007 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

In der folgenden Tabelle werden die einzelnen Entnahmestellen mit ihren jeweiligen Biopsietechniken und ihren wichtigsten Indikationen nochmals zusammengefasst.

Verfahren	Biopsietechnik	Indikationen
Nagelplatte	1. „Nail Clipping“ 2. Stanzbiopsie 3. Shavebiopsie	Onychomykose [269] Psoriasis [171] Alopecia areata [160]
Nagelbett	1. Stanzbiopsie 2. Exzisionsbiopsie 3. Shavebiopsie 4. Kürettage	Subunguale Tumore Subunguales Hämatom Onychomykose
Nagelmatrix	1. Stanzbiopsie 2. Exzisionsbiopsie	Melanonychia striata Subunguales Hämatom Onychomykose
Paronychium	1. Stanzbiopsie 2. Exzisionsbiopsie 3. Shavebiopsie	Chronische Paronychie Periunguale Tumore Mukoide Dorsalzysten
Gesamtes Nagelorgan	Longitudinale laterale Biopsie	Melanonychia striata Psoriasis Lichen ruber (219)

Tab. 2.6 Übersicht über die Biopsieverfahren

2.4.2 Therapeutische Eingriffe am Nagel

Dem behandelnden Arzt stehen, abhängig von der jeweiligen Nagelerkrankung, eine Vielzahl von Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Dabei werden die chirurgischen Eingriffe oft bevorzugt. Da sich nur durch diese benigne und maligne Läsionen sicher und vollständig entfernen lassen. Auch beim Unguis incarnatus kann eine chirurgische Sanierung in Erwägung gezogen werden. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die konservative Therapie erfolglos verlief. Im Gegensatz zu den oben genannten Verfahren kann die Nagelextraktion sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eingesetzt werden.

Nagelextraktion

Unter einer Nagelextraktion versteht man im Allgemeinen die Entfernung der Nagelplatte. Diese kann abhängig von der Lage und dem Umfang der Nagelerkrankung entweder komplett oder nur teilweise entfernt werden. Wobei bei beiden Methoden stets darauf zu achten ist, dass die Nagelmatrix nicht beschädigt wird. Im Anschluss daran kann der Nagel wieder normal nachwachsen. Trotz dass sie ein häufig durchgeführtes und zugleich einfaches Verfahren darstellt, sind nur wenige Fälle bekannt, bei denen sie tatsächlich indiziert ist.

Als einleitende chirurgische Maßnahme erlaubt sie die genaue Untersuchung des darunterliegenden Nagelbettes sowie der Nagelmatrix. Gleichzeitig können Biopsien beziehungsweise Exzisionen von subungualen Tumoren in beiden Bereichen durchgeführt werden.

Weitere Anwendung findet die Nagelextraktion bei der therapeutischen Behandlung einer massiv ausgeprägten Onychomykose, einer Onychogrypose sowie bei einem traumatisch beschädigten Nagel. Wobei sie bei der Onychomykose keine Behandlung im eigentlichen Sinne darstellt. Vielmehr gelangen dadurch die topischen Antimykotika wesentlich leichter direkt an ihren eigentlichen Zielort, dem subungualen Gewebe. In diesem Bereich siedeln sich vorzugsweise Pilze an und sind durch die darüber liegende Nagelplatte vor Behandlungen geschützt [226].

Alles in allem ist die Nagelextraktion trotz ihrer leichten Durchführung nicht ganz komplikationslos. So können sich als Folge der Traumatisierung des Nagelbettes oder der Nagelmatrix Wachstumsstörungen und mögliche Infektionen ausbilden.

Es gibt zwei unterschiedliche Vorgehensweisen für die komplette Nagelextraktion, die häufiger eingesetzte Distale und das etwas schwierigere Verfahren von proximal. Bei der Ersteren wird zunächst mit einem flachen Metallspatel vorsichtig der proximale Nagelwall von der darunter liegenden Nagelplatte gelöst. Anschließend führt man den Spatel im Bereich des Hyponychiums unter die Nagelplatte ein. Durch vorsichtiges Hin- und Herschieben des Spatels lässt sich die Nagelplatte mäanderförmig vom darunterliegenden Nagelbett befreien. Dabei sollte die Spitze des Spatels stets in Richtung Nagelplatte zeigen, um das Nagelbett so wenig wie möglich zu beschädigen. Oft lässt sich jedoch, entsprechend der Nagelplattenstanze, das Nagelbettepithel nicht vollständig von der darüber liegenden Nagelplatte trennen. Wodurch das dünne Nagelbettepithel nach der Extraktion teilweise an der Nagelplattenunterfläche haften bleibt. Die weitere Trennung von der Matrix gestaltet sich allerdings wesentlich einfacher, da in diesem Bereich die Nagelmatrix weniger fest an die Nagelplatte gebunden ist. Zum Schluss wird die Nagelplatte unter Mitnahme der lateralen Matrixhörner mit Hilfe einer Extraktionszange vollständig entfernt. Weitaus seltener in der Praxis durchgeführt und dennoch weniger traumatisierend ist die proximale Nagelextraktion. Der Grund warum diese schonender ist, liegt an der Tatsache, dass die Lunula und damit die distale Matrix weniger fest als das Nagelbett an der Nagelplatte haftet. Weiterhin ist diese Methode der Extraktion besonders geeignet für Eingriffe im Bereich des proximalen Nageldrittels. Dabei kann die Nagelplatte auch nur partiell entfernt werden. Jedoch wird dabei auch mit der Ablösung des proximalen Nagelwalls von der Nagelplatte begonnen. Anschließend wird der Metallspatel

achtsam unter das proximale Ende der Nagelplatte eingebracht und durch behutsamen Druck wird die Nagelplatte von proximal disloziert. Möglichst ohne das Nagelbett oder die Matrix zu berühren, schiebt man den Metallspatel nach distal, bis er schließlich den distalen Rand der Nagelplatte erreicht hat. Diese Methode wird vor allem bei distaler Nageldystrophie bevorzugt, welche man häufig bei der distalen subungualen Onychomykose antrifft [233].

Keilresektion mit partieller Matrixektomie und partielle Nagelextraktion mit Chemokaustik

Ein häufiges Problem in der dermatologischen Praxis ist der eingewachsene Nagel, auch Unguis incarnatus genannt. Er stellt nicht nur ein kosmetisches Problem dar, sondern geht meist mit erheblichen Schmerzen bis hin zur kompletten Gehunfähigkeit einher. Umso entscheidender ist eine effektive sowie langfristig erfolgreiche Therapie. Abhängig von seinen drei klinischen Stadien hat man die Wahl zwischen einer konservativen oder chirurgischen Therapie. Ein frühes Stadium lässt sich meist noch gut konservativ mittels Nagelspangen, Kunststoff-Röhren zur Schienung der lateralen Nagelkante, Unterpolsterung und ergänzenden antiseptischen Lokalmaßnahmen behandeln [121]. Versagt jedoch die konservative Therapie beziehungsweise liegt bereits ein späteres Stadium vor, bleibt nur noch die operative Korrektur. Die ersten chirurgischen Therapieansätze zur Behandlung des eingewachsenen Nagels finden sich im frühen Mittelalter bei dem Gelehrten Paul Aegineta und dem bekannten arabischen Chirurgen Abu al-Qasim. Deren Therapiemethode bestand aus der Exzision des hypertrophen Gewebes und der zusätzlichen Anhebung des lateralen Nagelrandes [4]. Im Laufe der Zeit wurden zahlreiche Methoden von unterschiedlichen Autoren entwickelt. Die wohl bekannteste und bis heute noch oft praktizierte „Emmert Plastik“ wurde, anders als der Name vermuten lässt, nicht von Carl Emmert erstmals beschrieben, sondern von dem französischen Militärchirurgen Jean Baudens im Jahre 1850 [25]. Tatsächlich war Carl Emmert zu dem damaligen Zeitpunkt der größte Gegner dieser Methode und zog stattdessen die Weichteilexzision des seitlich bedeckenden Nagelrandes vor [86]. Das von Baudens entwickelte Verfahren dagegen beinhaltet die radikale keilförmige Exzision des lateralen und proximalen Nagelwalls sowie des eingewachsenen Nagelrandes und der dazugehörigen Nagelmatrix. Heutzutage spricht man auch von der Keilresektion mit partieller Matrixektomie. 1853 wandelte Gosselin die keilförmige in eine elliptische Exzision um [103]. Foote erkannte 1899 als Erster seiner Zeit, dass die radikale Exzision des periungualen Gewebes keinesfalls für den Erfolg der Behandlung erforderlich war. Er verglich die chirurgische Behandlung eines eingewachsenen Nagels mit der einer Weisheitszahnentfernung und begründete daraus seinen Standpunkt, dass es genüge den eingewachsenen Nagelteil

mit der dazugehörenden Nagelmatrix zu entfernen. So schrieb er treffenderweise: „Niemals würde jemand auf die Idee kommen, Teile der darüber liegenden Wange zusammen mit dem Weisheitszahn zu entfernen.“ Mit dieser Erkenntnis setzte er den ersten Baustein für die bis heute noch praktizierte segmentale Matrixhornresektion [96]. Jedoch stellte sich schnell heraus, dass die vollständige Entfernung des lateralen Matrixhorns sich mitunter schwieriger gestaltete als anfangs erwartet. Oftmals blieben Reste des Matrixhorns zurück, die in der Folge erneute Beschwerden als Nagelspicula verursachten [260].

Mit der Einführung der Phenolkaustik des lateralen Matrixhorns reduzierte sich schlagartig diese hohe Rezidivrate auf weniger als 1 bis 2%. Ein weiterer Vorteil der Chemokaustik war ihre einfache, kostengünstige und ambulante Durchführbarkeit. Zudem wirkte das verflüssigte Phenolum liquefactum anästhesierend und desinfizierend zugleich, was sich besonders in der postoperativen Phase bemerkbar machte. Nachteil der Phenolisation war jedoch ihre oft lange postoperative Sezernierung sowie eine hohe Infektionsrate. Auch barg Phenol die Gefahr, bei Resorption eine schwere Systemreaktion hervorzurufen, alternativ dazu wurde es schon bald durch die noch heute verwendete Trichloressigsäure ersetzt. Trichloressigsäure weist ein breites Einsatzspektrum in der Dermatologie auf. Durch ihre ätzende sowie gleichzeitig keratolytische Wirkung wird sie mitunter auch zur lokalen Behandlung von aktinischen Keratosen oder in der ästhetischen Medizin als Chemopeeling verwendet [248, 267]. Gegenüber Phenol wirkt sie zusätzlich auch noch proteindenaturierend. An der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum des Saarlandes bevorzugt man heutzutage zur Chemokaustik die weniger toxische Trichloressigsäure. Zunächst muss jedoch der seitlich eingewachsene Nagelplattenstreifen unter Mitnahme des lateralen Matrixhorns extrahiert werden. Anschließend reibt man für mehrere Minuten die durch die Teilextraktion entstandene Höhle (im Bereich des ursprünglich gelegenen Matrixhorns) mit einem in Trichloressigsäure getränkten Wattestäbchen ein. Optimal ist es, das Wattestäbchen nach außen zu drehen oder im Voraus für einen Wundrandschutz mit Leukomyacin in Augenvaseline zu sorgen. Der restliche Nagel sollte während der Kaustik möglichst fest auf das darunterliegende Nagelbett gepresst werden, damit keine Trichloressigsäure unter ihn gelangen kann. Weiterhin ist eine absolute Blutsperrung erforderlich, da es andernfalls zur vorzeitigen Inaktivierung von Trichloressigsäure durch Blutproteine kommt. Abschließend wird die Wunde mit einer Kochsalz Kopfsonde von überschüssiger Trichloressigsäure gereinigt und neutralisiert. Granulationen am seitlichen Nagelwall werden in der Regel nicht behandelt, da sie sich meist innerhalb weniger Tage von selbst zurückbilden. In seltenen Fällen können sie,

um sekundäre Infektionen zu vermeiden, auch reseziert oder kürettiert werden. Antibiotika sind nur bei zuvor bestehendem Infekt nötig.

Verfahren	Indikation	Methoden
Totale/ partielle Nagelextraktion	Onychomykose, Onychogrypose	1. Von distal 2. Von proximal
Modifizierte Emmert-Plastik	Unguis incarnatus, Röhrennagel, Zangennagel	1. Exzision des Matrixhorns 2. Chemische Kaustik

Tab. 2.7 Übersicht über die therapeutischen Eingriffe am Nagelapparat

Vollständige Exzision von malignen Tumoren des Nagelapparates:

Maligne Tumore des Nagels müssen in jedem Fall vollständig mit einem ausreichend großen Sicherheitsabstand exzidiert werden. Dabei bestimmt der jeweilige Tumor die Größe des Sicherheitsabstandes. Liegt man mit hoher Wahrscheinlichkeit ein malignes Melanom vor, wird das gesamte Nagelorgan auch ohne vorherige histologische Sicherung en-bloc reseziert.

2.5 Histologische Aufarbeitung des Nagelmaterials

Bevor das gewonnene Nagelmaterial unter dem Mikroskop untersucht und begutachtet werden kann, muss es zunächst verschiedene Bearbeitungsschritte durchlaufen. Nach der Entnahme wird das Gewebe umgehend in mit 4% Formalin gefüllten Behältern ins Labor geliefert. Die unmittelbar einsetzenden Autolyseprozesse werden dadurch vermieden: Formaldehyd wirkt gewebestabilisierend, die Methylenbrückenbildung sorgt dafür, dass sich Eiweiße miteinander verbinden. Dies erkannte bereits 1863 der deutsche Pathologe Carl Weigert, nachdem einer seiner Mitarbeiter davon berichtete, dass seine Haut sich nach dem Kontakt mit Formalin verhärtete.

Im Labor wird die Probe mit einer eindeutigen Histologienummer versehen und im SAP Datensystem der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie erfasst. Danach wird das Gewebe in spezielle Einbettkassetten, die mit der zugehörigen Histologienummer beschriftet sind, gegeben und über Nacht in den Autotechniken gelegt. (Firma: Sakura, Geräte name: Tissue-Tek VIP, Vacuum Infiltration Tissue Processor, Seriennummer: 60320232-0610). In diesem wird das Gewebe in aufsteigender Alkoholreihe entwässert, anschließend durch Xylol entfettet und zur Verbesserung der Haltbarkeit und Schneidefestigkeit in Paraffin eingebettet.

Die einzelnen Protokoll- bzw. Prozessschritte des Autotechnikonsprogramms sind in der folgenden Tabelle detailliert aufgeführt.

Substanz	Zeit	Temperatur	Zyklen
Formalin	1 h 30 min	45°C	1 x
Alkohol 70%	30 min	40°C	1 x
Alkohol 80%,	30 min	40°C	1 x
Alkohol 96%	30 min	40°C	1 x
Alkohol 96%	1 h	40°C	1 x
Alkohol 100%	30 min	40°C	1 x
Alkohol 100%	1 h	40°C	2 x
Xylol	1 h	40°	2 x
Paraffin	30 min	63°C	1x
Paraffin	1 h	63°C	3 x

Tab. 2.8 Protokoll des Autotechnikons

Nach dem Einbetten legt man das Gewebe an einer Ausblockstation (Firma Sakura, Gerätenamen: Tissue-Tek) mit der Schnittkante nach unten in Metallausblockkassetten und platziert darauf den beschrifteten Teil der Einbettkassette. Die Metallausblockkassette wird dabei abhängig von der jeweiligen Größe des Materials ausgewählt. Ganz und gar mit flüssigem Paraffin bedeckt lässt man sie auf einer Kühlstation vollständig aushärten. Danach kann der Paraffinblock leicht aus der Metallkassette entfernt und mit Hilfe eines Rotationsmikrotoms (Firma: Leica, Gerätenamen: Leica RM2235) in 5µm dicke Scheiben geschnitten werden.

Zur Streckung werden die Schnitte sofort in ein Wasserbad (Firma: MEDAX, Typ: 25900) gegeben und nach der Entfaltung auf mit Eiweißglycerin (Firma Morphisto, REF.: 1324700100) beschichteten Objektträgern (R. Langenbrinck, ca. 76x26mm / 3x1 inch) aufgefangen. Im Anschluss an die Trocknung der Präparate bei 65°C für 45 Minuten werden die Schnitte mit Xylol entparaffiniert, mit Aqua destillata gewässert und stehen dann für weitere gewünschte Färbungen bereit.

2.6 Ziele und Fragestellung der Arbeit

Die korrekte Diagnose von Nagelerkrankungen ist meist schwierig und kann daher viel Zeit erfordern. Für den Patienten führt dies oft zu einem langen Leidensweg. Nicht nur, dass Nagelveränderungen für diesen ein großes ästhetisches Problem darstellen, sind sie zudem in vielen Fällen mit Schmerzen verbunden. Der Wunsch nach einer zeitnahen und präzisen Behandlung ist daher evident.

Die klinische dermatologische Untersuchung ist dabei auch heute noch die bevorzugte primäre Diagnostikmethode. Merkmale verschiedener Nagelerkrankungen sind sich mitunter sehr ähnlich. Trotz zusätzlicher Hilfen wie etwa die direkte Mikroskopie von Nagelspänen und das Anlegen von mykologischen Kulturen sind Fehldiagnosen nicht immer zu vermeiden. Die Folge: es dauert oft viel zu lang, bis die Betroffenen eine wirksame Therapie bekommen. Letztendlich lässt sich die klinische Verdachtsdiagnose nur mit Hilfe einer Nagelprobe, dem Goldstandard der histologischen Untersuchung bestätigen – ein zeitaufwändiges und kostenintensives Verfahren, das zudem einen erfahrenden Dermatopathologen erfordert. Problematisch ist jedoch meist - mangels anatomischer Kenntnisse der Untersucher - eine inadäquate Probengewinnung und eine schlechte oder falsche Biopsietechnik.

Betrachtet man Untersuchungsergebnisse von Nagelerkrankungen genauer, kann oftmals beobachtet werden, dass klinische und histologische Diagnosen nicht übereinstimmen. Die primäre Frage, die ich mir in der vorliegenden Arbeit gestellt habe, lautet: Gibt es Merkmale, Entscheidungskriterien und damit auch Handlungsoptionen, die es dem Dermatologen erlauben, das Untersuchungsverfahren zu wählen, das sowohl hinsichtlich des Diagnoseaufwandes als auch des Therapieerfolges soweit als möglich ein gutes Ergebnis verspricht. Aufgabe dieser Studie war es, Patientendaten, die eine Nagelerkrankung aufwiesen, mit Hilfe dermatopathologischer Befunde sowie Operationsberichte retrospektiv zu erfassen, auszuwerten und klinisch-pathologisch zu korrelieren.

Insbesondere sollte Folgendes untersucht und abgeklärt werden:

1. Retrospektive Datenerhebung aller Nagelhistologien vom 01.01.2006 bis 31.03.2014.
2. Statistisch-demographische Beschreibung dieser Patientenkohorte am UKS im besagten Zeitraum.
3. Statistische Auswertung der diagnostischen Vorgänge im Labor bis zur Befundung, hierzugehörig Befundungsdauer und Färbungen.
4. Statistische Auswertung der Diagnosepräzision: Inwieweit stimmen die klinische Verdachtsdiagnose und die finale histomorphologische Diagnose überein?

-
5. Gibt es Nagelerkrankungen, bei denen die Übereinstimmung mehr oder weniger ausgeprägt ist?
 6. Beeinflussen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Lokalisation die korrekte klinische Diagnose?

Daneben wurde untersucht und ausgewertet:

7. Wie ist die Verteilung der jeweiligen Nagelerkrankungen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Lokalisation der Erkrankung?
8. Gibt es jahreszeitliche Zusammenhänge im Hinblick auf Nagelprobenentnahmen und Nagelerkrankungen?

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Gegenstand dieser Studie war die retrospektive 8-Jahres-Analyse aller Nagelproben, die im Zeitraum 1. Januar 2006 bis 31. März 2014 an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes aufgrund einer Nagelerkrankung beziehungsweise -veränderung klinisch und histologisch untersucht wurden. Die Verarbeitung der Nagelproben sowie deren Färbung erfolgte vorab durch medizinisch-technische Assistenten im dermatohistologischen Labor. Die Auswertung der histopathologischen Befunde wurde durch mich durchgeführt. Grundlage dafür bildeten zum größten Teil Daten aus dermatopathologischen Befunden, die anhand der Suchbegriffe „ONYCHO“ oder „NAGEL“ aus dem Klinikinformationssystem SAP des UKS gewonnen wurden.

Hierbei erhielt ich eine Liste aus 739 Befunden mit zusätzlich folgenden Daten:

- Patientename
- Datum der Gewebeentnahme
- Fallart
- 4-stellige Histologienummer

Mittels der Histologienummer hatte ich Zugriff auf die vollständigen dermatopathologischen Befunde, mit dem Patientennamen und dem Geburtsdatum, soweit sie vorlagen, auf zusätzliche Operationsberichte.

3.2 Fallauswahl

Beim Abgleich der Daten fand ich bei einigen Patienten mehrere dermatopathologische Befunde, die sich jeweils im Datum, der Art der Erkrankung oder dem betroffenen Nagel unterschieden. Jedoch schloss ich diese nicht aus, sondern betrachtete sie als neuen, eigenen Fall. Weiterhin wurden Befunde, bei denen es sich um Nachexzisionen handelte, nicht berücksichtigt; in solchen Fällen wurde die Diagnose bereits in einer vorherigen histologischen Untersuchung sichergestellt. Erkrankungen, die bereits in einer externen Biopsie gesichert wurden und bei denen in Homburg lediglich der therapeutische Eingriff erfolgte, schloss ich aus. Ebenfalls wurden Fälle nicht in die Auswertung aufgenommen, bei denen eine Probenentnahme aus dem Nagelbett bzw. der Nagelmatrix beabsichtigt war, um beispielsweise ein malignes Melanom zu bestätigen und zunächst, wie weiter oben näher beschrieben, die darüberliegende Nagelplatte entfernt werden musste. Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um

eine Onychodystrophie, die sehr wahrscheinlich durch die Lage des subungualen Tumors hervorgerufen wurde.

Nach Anwendung dieser Selektion verblieben noch 639 Nagelproben von 515 Patienten. Die in den folgenden Auswertungen ermittelten Häufigkeiten beziehen sich auf Fallzahlen und nicht auf die Anzahl der untersuchten Patienten. Nicht immer waren Werte für alle Parameter vorhanden, daraus ergaben sich je nach betrachtetem Merkmal abweichende Fallzahlen. Die Patientendaten wurden für die Auswertung anonymisiert. Ein Ethikvotum war aufgrund des retrospektiven Studienansatzes mit Anonymisierung der Daten an der Quelle nicht erforderlich.

Tabelle 3.1 gibt eine Übersicht der Aufnahme- und Ausschlusskriterien und die Abbildung 3.1 zeigt nochmals die Datenerhebung auf.

Aufnahmekriterien	Ausschlusskriterien
Gleicher Patient unterschiedliches: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Entnahmedatum ➤ Erkrankung ➤ Lokalisation 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nachexzisionen ➤ Externe histologische Untersuchung ➤ Nagelplattenentfernung bei subungualen Tumoren

Tab. 3.1 Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

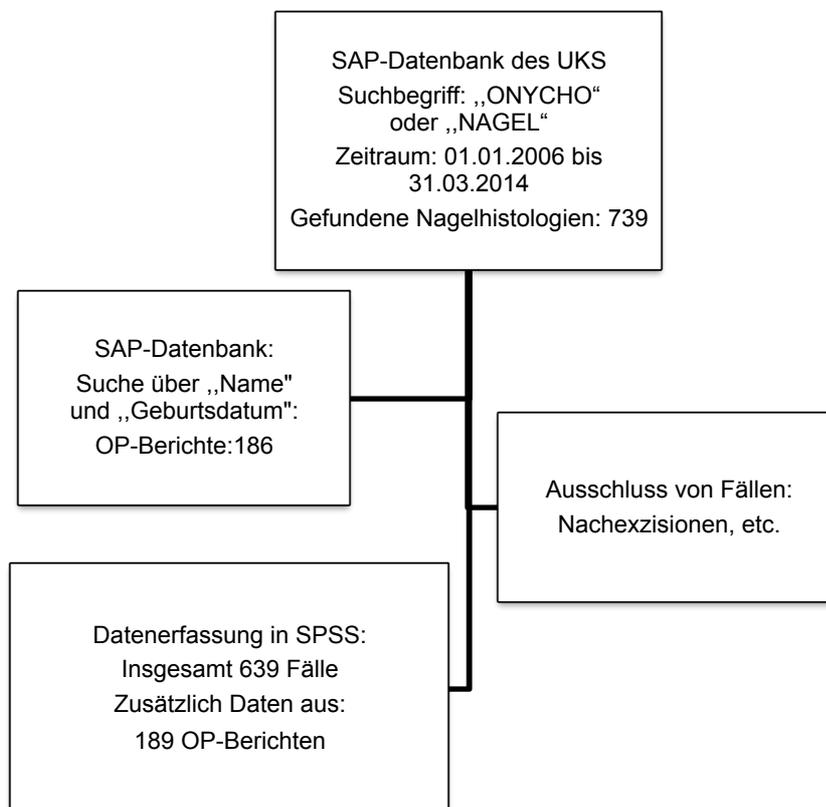


Abb. 3.1 Datenerhebung

3.3 Retrospektive Daten

Retrospektiv wurden aus den 639 ermittelten dermatopathologischen Befunden und den zusätzlichen 189 Operationsberichten folgende Parameter erhoben. Zur einfacheren statistischen Auswertung kodierte ich die Parameter mit einer bestimmten Nummer, die im Folgenden in Klammern dahinter aufgeführt ist.

3.3.1 Geschlecht

Das Geschlecht ließ sich anhand des Patientennamens bestimmen.

- Frauen (1)
- Männer (2)

3.3.2 Alter

Das Alter des Patienten errechnete sich durch die Angabe des Geburtsdatums und dem Datum der Gewebeentnahme und wurde in Jahren angegeben.

3.3.3 Wohnort

Beim Wohnort unterschied ich zunächst zwischen dem jeweiligen Herkunftsland des Patienten:

- Deutschland (1)
- Frankreich (2)
- Luxemburg (3)

Anschließend ermittelte ich zusätzlich bei den deutschen Staatsbürgern das jeweilige Bundesland.

- Saarland (1)
- Rheinland-Pfalz (2)
- Baden-Württemberg (3)
- Hessen (4)
- Bayern (5)

3.3.4 Art der Versorgung

Die Art der Versorgung beschreibt, ob es sich um eine ambulante, teilstationäre oder stationäre Aufnahme handelt. Eine stationäre Aufnahme lag vor, wenn der Patient

länger als 24 Stunden in der Klinik verblieb, eine teilstationäre bei einer Verweildauer von weniger als 24 Stunden.

- stationär (1)
- ambulant (2)
- teilstationär (3)

3.3.5 Lage der Nagelerkrankung

Zunächst wurde zwischen einem Befall der Finger- bzw. Fußnägel unterschieden.

- Hand (1)
- Fuß (2)

Anschließend erfasste ich das detaillierte Befallsmuster einzelner Finger- und Zehennägel.

- Rechter (1) und linker (6) Daumen
- Rechter (2) und linker (7) Zeigefinger
- Rechter (3) und linker (8) Mittelfinger
- Rechter (4) und linker (9) Ringfinger
- Rechter (5) und linker (10) Kleinfinger

- Rechte (11) und linke (16) Großzehe
- Rechte (12) und linke (17) 2. Zehe
- Rechte (13) und linke (18) 3. Zehe
- Rechte (14) und linke (19) 4. Zehe
- Rechte (15) und linke (20) Kleinzehe

3.3.6 Klinische und histologische Diagnosen

Zur besseren statistischen Auswertung unterteilte ich die zahlreichen klinisch und histologisch diagnostizierten Nagelerkrankungen in die folgenden sieben Erkrankungsgruppen zuzüglich der Gruppe des Normalbefundes. Allgemein lässt sich der Normalbefund histologisch anhand eines eosinophilen, homogenen Nagelmaterials erkennen.

1. Gruppe: Infektionen

- Mykotische Infektion (Onychomykose) (1)
- Bakterielle Infektion (2)
- Virale Infektion (Verruca vulgaris) (3)

2. Gruppe: Entzündliche Dermatosen

- Psoriasis (4)
- Ekzem (5)
- Lichen ruber (6)
- Paronychie (8)

3. Gruppe: Nagelwachstumsstörungen

- Onychogrypose (7)
- Unguis incarnatus (9)
- Röhrennagel (27)
- Zangennagel (28)

4. Gruppe: Benigne Tumore

- Hämangiom (10)
- Fibrokeratom (11)
- Fibrom (12)
- Subunguale Exostose (13)
- Glomustumor (14)
- Mukoide Dorsalzyste (15)
- Granuloma pyogenicum (16)
- Lentigo simplex (21)
- Nävus (22)

5. Gruppe: Maligne Tumore

5.1. melanozytär:

- Malignes Melanom (19)

5.2. epithelial:

- Plattenepithelkarzinom (17)
- Morbus Bowen (18)

6. Gruppe: Pigmentstörungen

- Hämatom (20)
- Exogenes Pigment (23)
- Melanonychia striata (24)

7. Gruppe: Onychodystrophie (25)

8. Gruppe: Normalbefund (26)

3.3.7 Übereinstimmung

Bei der Übereinstimmung verglich ich die klinische Verdachtsdiagnose mit der eigentlich histologischen Diagnose und wählte dabei zwischen:

- Stimmt überein (1)
- Stimmt nicht überein (2)

3.3.8 Entnahmetechnik

Wie weiter oben bereits näher erläutert, unterschied ich die folgenden Entnahmeverfahren:

- Stanzbiopsie (1)
- „Nail Clipping“ (2)
- Extraktion (3)
- Modifizierte Emmert Plastik (4)
- Exzision (5)
- Shavebiopsie (6)
- Kürettage (7)
- Longitudinale laterale Biopsie (8)

3.3.9 Histologisch untersuchtes Gewebe

Bei der histologischen Untersuchung ließen sich folgende Nagelgewebeanteile voneinander unterscheiden:

- Nagelplatte (1)
- Nagelplatte mit anhaftenden Nagelbettepithel (2)
- Nagelplatte mit anhaftenden Nagelmatrixepithel (3)
- Nagelbett (4)
- Nagelmatrix (5)
- Paronychium (6)
- Gesamtes Nagelorgan (7)

3.3.10 Größe der Gewebeprobe

Die Größe des entnommenen Nagelgewebes wurde in der Einheit Millimeter angegeben.

3.3.11 Operationsdauer

Die Operationszeit bezieht sich auf den Zeitraum zwischen Desinfektion inklusive sterilen Abdecken und der abschließenden Verbandanlage. Erfasst wurde sie stets in der Zeiteinheit Minuten.

3.3.12 Befundungsdauer

Die Befundungsdauer entspricht der Zeit zwischen Probeneingang im Labor und dem fertigen dermatopathologischen Befund, angegeben in Tagen.

3.3.13 Färbungen

Nachstehend werden die angewandten Färbemethoden kurz mit ihren jeweiligen Indikationen aufgeführt, wobei ich zwischen der Gruppe der Spezialfärbungen und der Gruppe der immunhistochemischen Antikörpern differenzierte.

1. Gruppe: Spezialfärbungen:

- **Periodic Acid Schiff (PAS) – Reaktion:** Mit ihrer Hilfe lassen sich kohlenhydrathaltige Strukturen wie beispielsweise Glykogen oder Mukopolysaccharide darstellen. Ebenso färbt sie Sporen und Hyphen purpurrot und ist demzufolge bei Verdacht auf eine Onychomykose indiziert [158].

- **Giemsa – Färbung:** Aufgrund ihrer Zusammensetzung aus drei unterschiedlichen Farbstoffen wird sie oft auch Azur-Eosin-Methylenblaulösung genannt. Zellkerne werden generell rot dargestellt, während sich das Zytoplasma bläulich färbt. Entsprechend der PAS-Färbung ist auch sie sehr beliebt, um Onychomykosen nachzuweisen bzw. auszuschließen [158].
- **Berliner-Blau – Reaktion (Eisen-Färbung):** Sie ist besonders geeignet, um den klinischen Verdacht eines subungualen Hämatoms zu bestätigen bzw. auszuschließen, da sie Hämosiderin (Eisen) blau färbt [158].
- **Fontana-Masson – Färbung:** Hiermit lassen sich Melaninpigmente und argentaffine Zellen nachweisen, in dem sie sich schwarz färben. Sie wird gerne bei Verdacht auf ein subunguales malignes Melanom in Anspruch genommen [158].
- **Alcianblau – Färbung:** Durch ihre Blaufärbung von Glykosaminoglykanen und sauren Mucinen wie beispielsweise Hyaluronsäure, ist sie besonders geeignet für den Nachweis subungualer Exostosen [158].
- **Ziehl-Neelsen – Färbung:** Benannt nach ihren Entdeckern Franz Ziehl und Friedrich Neelsen färbt sie säurefeste Bakterien rot und ist indiziert bei Verdacht auf eine durch Mykobakterien verursachte chronische Paronychie [158].

2. Gruppe: Antikörper zur immunhistologischen Differenzierung:

- **HMB-45:** Dieser monoklonale Antikörper reagiert mit einer antigenen Determinanten eines melanosomalen Proteins, dem gp100. Hierdurch lassen sich sowohl Melanome als auch junctionale Nävi nachweisen, jedoch keine desmoplastischen Melanome oder intradermale Nävi [196].
- **Melan A:** Dieser Antikörper färbt insbesondere maligne Melanome aber auch junctionale und intradermale Nävi, jedoch keine spindelzelligen oder desmoplastischen Melanome [196].
- **S100:** S100 ist ein beliebter immunhistochemischer Antikörper für die Melanomdiagnostik. Seine Sensitivität ist wesentlich besser als die von HMB-45 oder Melan A. Dagegen fällt seine Spezifität deutlich geringer aus, da er nicht nur Melanozyten erkennt sondern auch Chondrozyten, Langerhans-Zellen und Schwann-Zellen [196].
- **PNL2:** Dieser wurde früher zur Melanomdiagnostik verwendet, kommt aber zwischenzeitlich nicht mehr zum Einsatz [196].

- **MNF116:** Bei MNF116 handelt es sich um einen Panzytokeratin-Marker. Er eignet sich insbesondere zum Nachweis von Plattenepithelkarzinomen oder sarkomatoiden Karzinomen [41].
- **AE1/AE3:** Bei AE1/AE3 handelt es sich ebenfalls um einen Panzytokeratin-Marker, mit dem sich vor allem Plattenepithel- und Spindelzellkarzinome nachweisen lassen [41].
- **CD30:** Mit Hilfe dieses Antikörpers lassen sich kutane Lymphome mikroskopisch darstellen [41].
- **EMA:** EMA ist ein monoklonaler Antikörper, mit dessen Hilfe sich unter anderem epitheliale Tumore sowie glanduläre Epithelien detektieren lassen [41].

3.4 Fallauswahl

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Beratende Unterstützung für die Dissertation erhielt ich durch Herrn Prof. Dr. Wagenpfeil am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Medizinischen Fakultät des Saarlandes.

Zunächst wurden die erfassten Daten deskriptiv ausgewertet und grafisch dargestellt. Säulen-, Kreisdiagramme sowie absolute beziehungsweise relative Häufigkeiten dienten zur Beschreibung von nominalen Variablen, Histogramme und Boxplots dagegen mit dem arithmetischen Mittel, der Standardabweichung, dem Median, der Quartile, dem Minimum und Maximum bei stetigen Größen wie dem Alter. Unter dem arithmetischen Mittel ist der Mittelwert bzw. Durchschnitt zu verstehen.

Anschließend wurden zur Überprüfung von Zusammenhängen zwischen den einzelnen Variablen abhängig von den jeweiligen Skalenniveaus verschiedene statistische Tests durchgeführt. Für nominale Variablen war das anhand entsprechender Kreuztabellen der exakte Fisher-Test. Nur in Ausnahmefällen kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. Dieser setzt im Gegensatz zum exakten Fisher-Test einen Stichprobenumfang von jeweils mindestens fünf Werten voraus, ermöglicht dafür aber den Vergleich von mehr als nur zwei Gruppen. Bei normalverteilten stetigen Variablen verwendete man den t-Test für unverbundene Stichproben, andernfalls den nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test und den Kruskal-Wallis-Test. Die Normalverteilung der beobachteten Werte wurde anhand eines Histogramms hinreichend genau abgeschätzt. Bei allen statistischen Tests wurde ein 2-seitiger p-Wert $<0,05$ statistisch signifikant zugrunde gelegt und mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden im Zeitraum von 01.01.2006 bis 31.03.2014 an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes $n=43802$ Gewebeproben histologisch untersucht und in Form eines dermatopathologischen Befundes erfasst. Von diesen $n=43802$ Gewebeproben stammten $n=739$ vom Nagelapparat, wobei nur $n=639$ Nagelproben in die Auswertung eingeschlossen wurden (siehe Material und Methodenteil). Dies macht 1,69% der gesamten histologischen Befunde aus. Während des Beobachtungszeitraumes von acht Jahren erfolgten im Durchschnitt jährlich $n=92,38$ Nagelhistologien.

Tabelle 4.1 stellt die quantitative Entwicklung aller histologischen Untersuchungen in diesem Beobachtungszeitraum dar. Insgesamt ist eine Zunahme an histologischen Befunden in diesem Beobachtungszeitraum zu erkennen, mit $n=4159$ (9,50%) dermatopathologischen Befunden als Minimum im Jahre 2008 und mit $n=6500$ (14,84%) als Maximum im Jahre 2011. Der Beobachtungszeitraum endete 2014 bereits im März. Infolgedessen lagen für dieses Jahr lediglich $n=1457$ (3,33%) histologische Gewebeuntersuchungen vor.

Jahr	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Anzahl (n)	4663	4675	4159	4920	5579	6500	5739	6110	1457
Prozent (%)	10,65	10,67	9,50	11,23	12,74	14,84	13,10	13,95	3,33

Tab. 4.1 Absolute und prozentuale Häufigkeit aller dermatopathologischer Befunde von Nagel- und Hautbiopsien über die Jahre 2006 bis 2014

4.1 Fallcharakteristika

Insgesamt wurden wie bereits erwähnt $n=639$ Fälle von $n=515$ Patienten in die Auswertung einbezogen, bei $n=124$ Patienten (19,41%) lagen mehr als ein dermatopathologischer Befund vor. Unter einem Fall sind die von uns ausgewählten Befunde zu verstehen unter Berücksichtigung der bereits im Material und Methodenteil erwähnten Ein- und Ausschlusskriterien. Betrachtete man die Fälle über die jeweiligen Jahre, fiel deutlich auf, dass deren Anzahl nach 2010 von Jahr zu Jahr abnahm. Beispielsweise wurden 2012 nur noch $n=25$ Nagelhistologien (3,91%) durchgeführt, während 2006 noch $n=120$ Fälle (18,78%) vorlagen. Am wenigsten Fälle lagen im Jahr 2014 vor mit nur $n=5$ (0,78%). Die genaue Verteilung der Fälle über die Jahre ist der Abbildung 4.1 zu entnehmen.

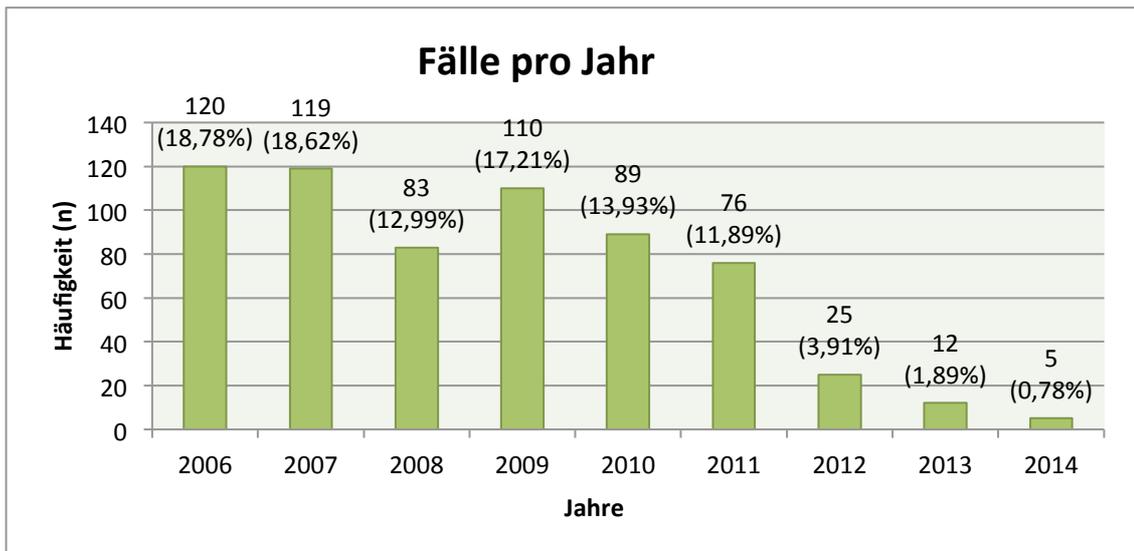


Abb. 4.1 Verteilung der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben) über die jeweiligen Jahren

4.1.1 Geschlecht

Unter den n=639 untersuchten Fällen waren n=299 (46,79%) weibliche und n=340 (53,21%) männliche Personen. Dies entspricht einem Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich von 1,13 zu 1. Die Abbildung 4.2 stellt die Verteilung nach Geschlecht in einem Kreisdiagramm dar.

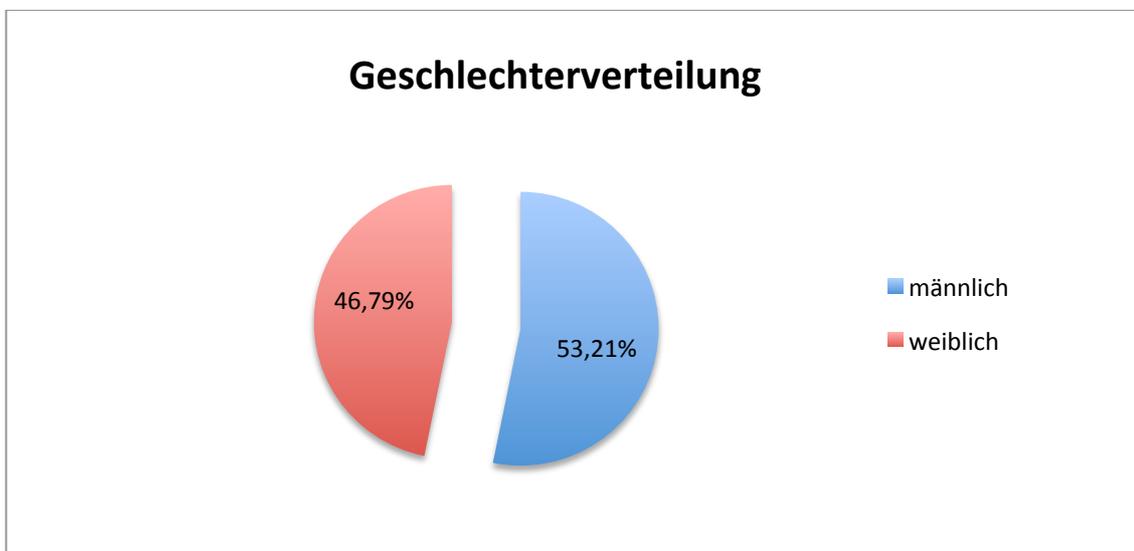


Abb. 4.2 Geschlechterverteilung der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben)

Anhand der Abbildung 4.3 lässt sich eine über die Jahre ungefähr gleich bleibende Geschlechterverteilung erkennen. In den Jahren 2008 (n=46 Fälle; 7,20%), 2009 (n=58

Fälle; 9,08%), 2012 (n=13 Fälle; 2,03%) und 2013 (n=8 Fälle; 1,26%) fand sich eine geringe Frauendominanz.

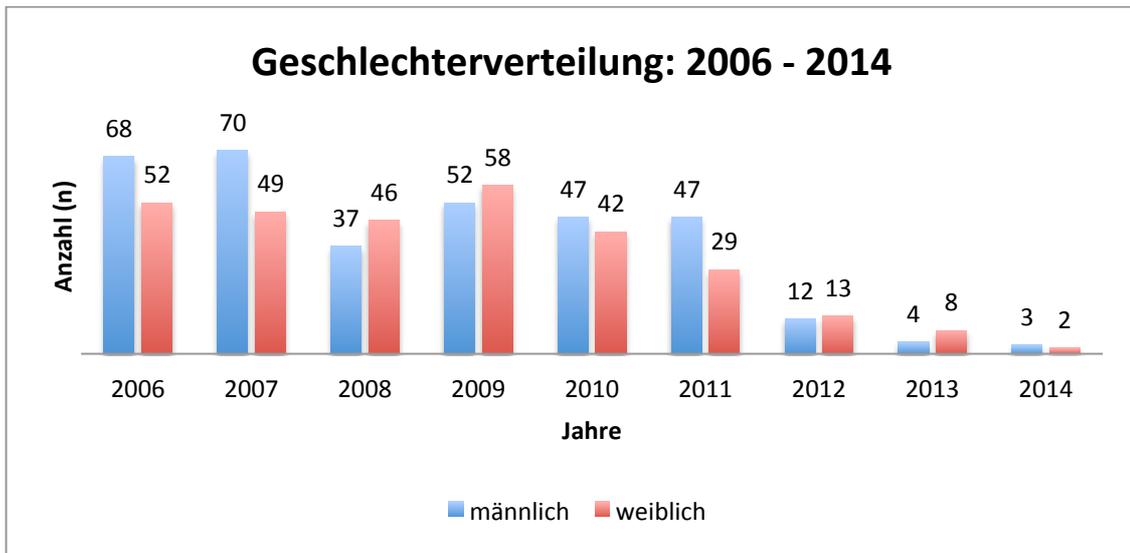


Abb. 4.3 Geschlechterverteilung der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben) über die jeweiligen Jahre

4.1.2 Alter

Die Altersverteilung zeigt eine Zunahme der Nagelerkrankungen mit steigendem Alter: der jüngste untersuchte Patient war 3 Monate (0,25 Jahre), der älteste 86 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Probenentnahme betrug das Durchschnittsalter der Patienten 50,86 Jahre (Median=53), wobei die Hälfte der Erkrankungen im Alter zwischen 39 und 66 auftraten. (Abb. 4.4)

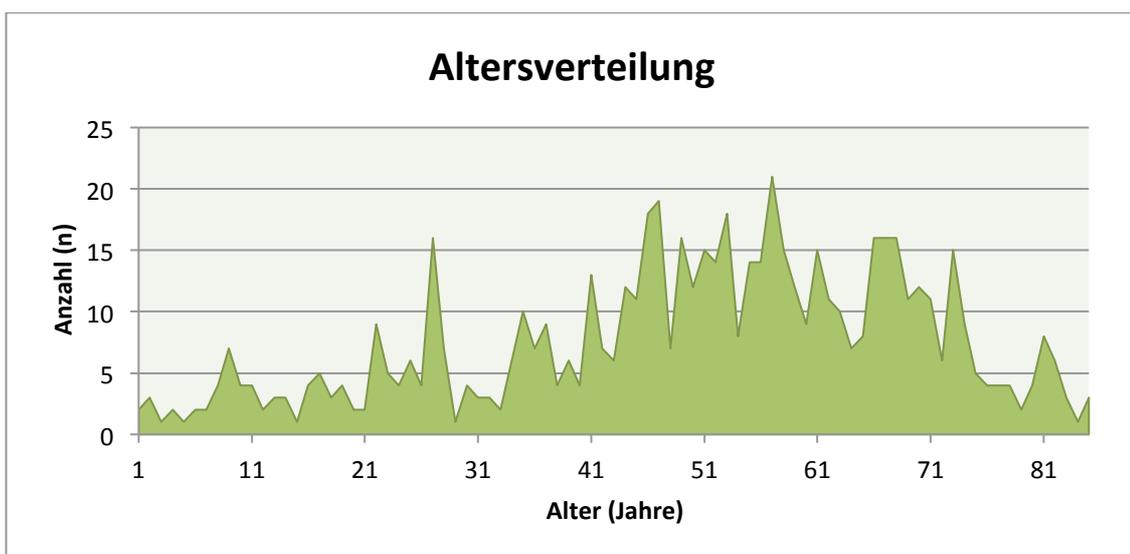


Abb. 4.4 Altersverteilung der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben)

Bezogen auf das Geschlecht der Patienten waren Männer durchschnittlich etwas älter, ihr mittleres Alter lag bei 52,46 Jahren (Median=56) mit einer Standardabweichung von 18,88 Jahren. Frauen waren im Mittel 49,04 Jahre alt (Median=51) mit einer Standardabweichung von 19,53 Jahren. (Abb. 4.5) Der Altersunterschied zwischen den beiden Geschlechtern war signifikant ($p=0,018^*$; Mann-Whitney-U-Test). Frauen waren bei Diagnosestellung im Durchschnitt 3,42 Jahre jünger. (Tab. 4.2)

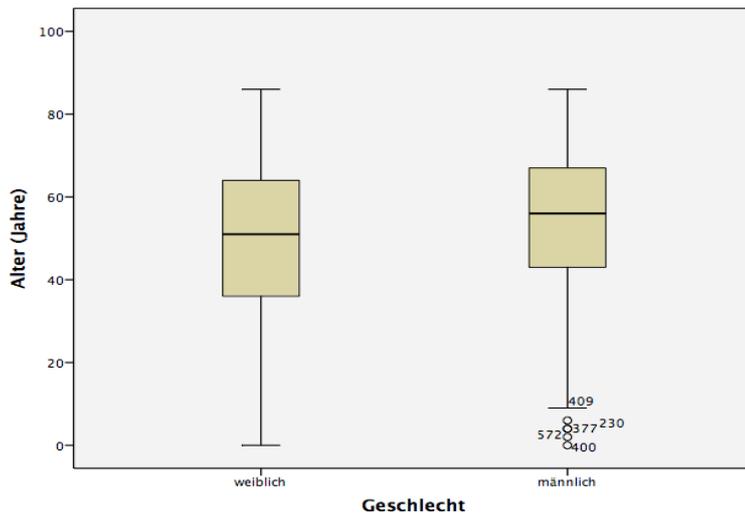


Abb. 4.5 Boxplot, Altersverteilung zwischen den Geschlechtern der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben)

Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben	Signifikanz
Vergleich zwischen Männern und Frauen bezüglich ihres medianen Alters	$p=0,018^*$

Tab. 4.2 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test bezüglich des geschlechterabhängigen Altersunterschieds. Es zeigte sich eine statistische Signifikanz mit $p=0,018^*$.

4.1.3 Wohnort

In den meisten Fällen $n=628$ (98,28%) kamen die Patienten aus Deutschland. Nur in $n=5$ Fällen (0,78%) wohnten sie in Luxemburg und in $n=6$ (0,94%) in Frankreich. (Abb. 4.6)

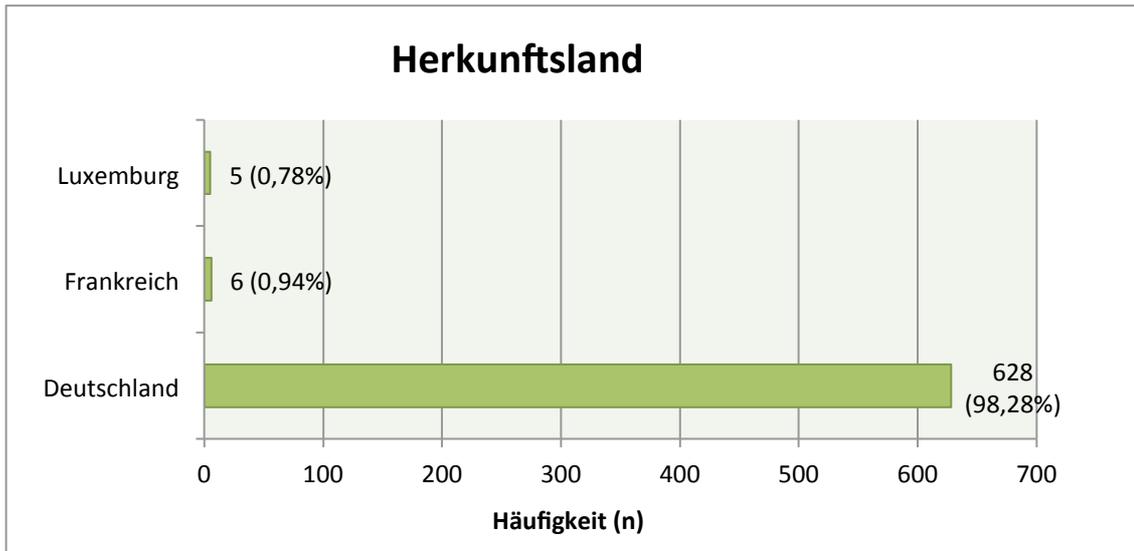


Abb. 4.6 Verteilung der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben) nach Herkunftsland

Von den n=628 Fällen (98,28%) aus Deutschland hatten n=338 (52,90%) ihren Wohnsitz im Saarland, n=283 (44,29%) in Rheinland-Pfalz, n=3 (0,47%) kamen aus Baden-Württemberg, n=3 (0,47%) aus Hessen und einer (0,16%) aus Bayern. (Abb. 4.7)

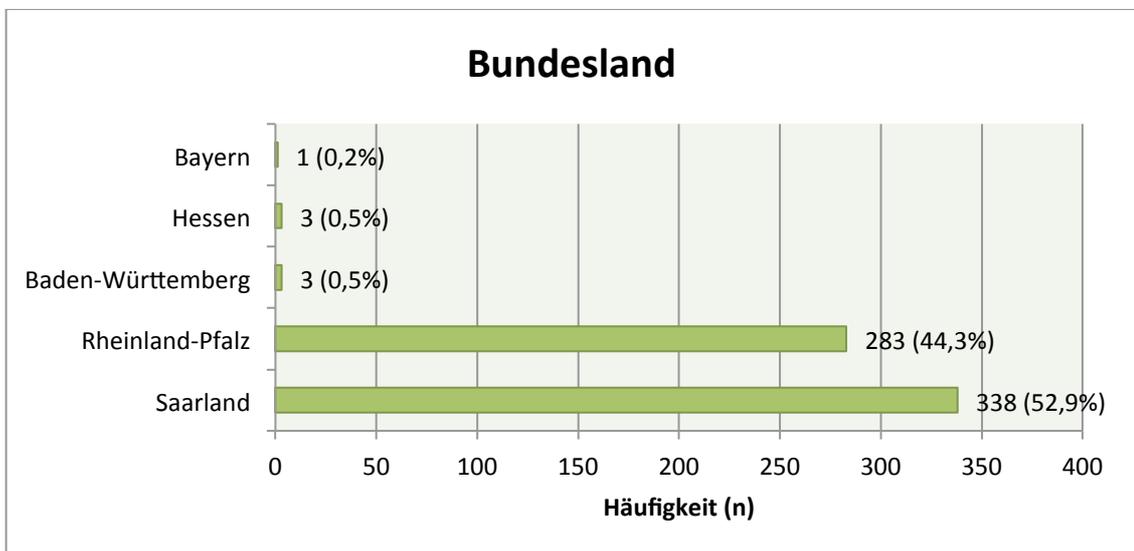


Abb. 4.7 Verteilung der n=628 Fälle aus Deutschland (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben) nach Bundesland

4.1.4 Art der Versorgung

Bei n=516 (80,75%) erfolgte eine ambulante Biopsie am Nagelapparat, während n=121 (18,94%) stationär und n=2 (0,31%) teilstationär aufgenommen wurden. Eine stationäre Aufnahme lag vor, wenn der Patient länger als 24 Stunden in der Klinik

verblieb, eine teilstationäre bei einer Verweildauer von weniger als 24 Stunden. (Abb. 4.8)

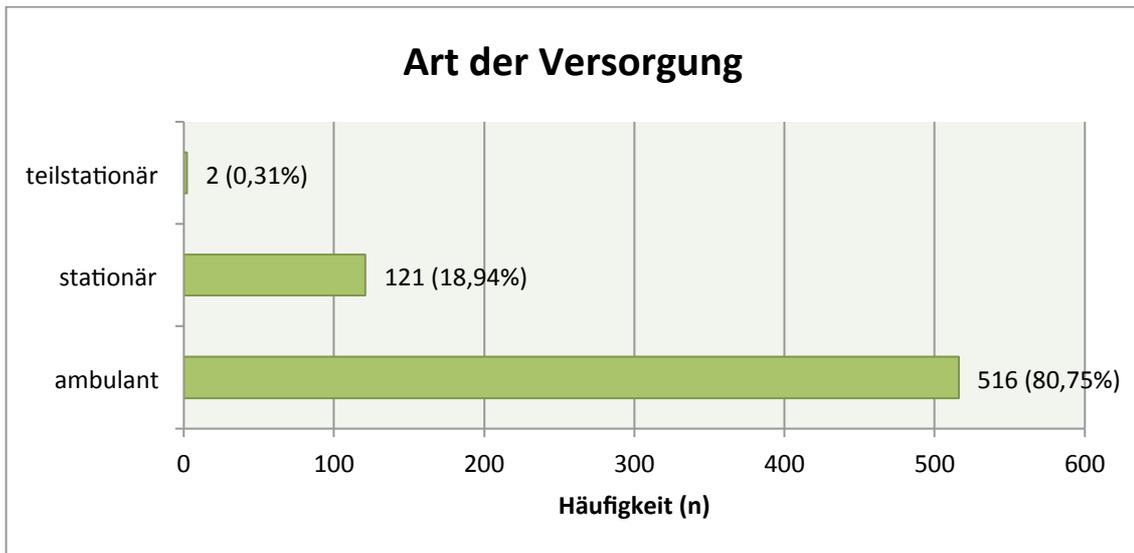


Abb. 4.8 Angaben zur Art der Versorgung nach Nagelapparatbiopsie

Betrachtete man das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Probenentnahme, zeigte sich, dass stationäre Patienten deutlich älter als Ambulante und Teilstationäre waren. Das mittlere Alter bei stationärer Aufnahme der Patienten betrug 58,45 Jahre (Standardabweichung=18,55), bei ambulanter Versorgung der Patienten 49,15 Jahre (Standardabweichung=19,00) und bei teilstationärer 34 Jahre (Standardabweichung=4,24). (Abb. 4.9)

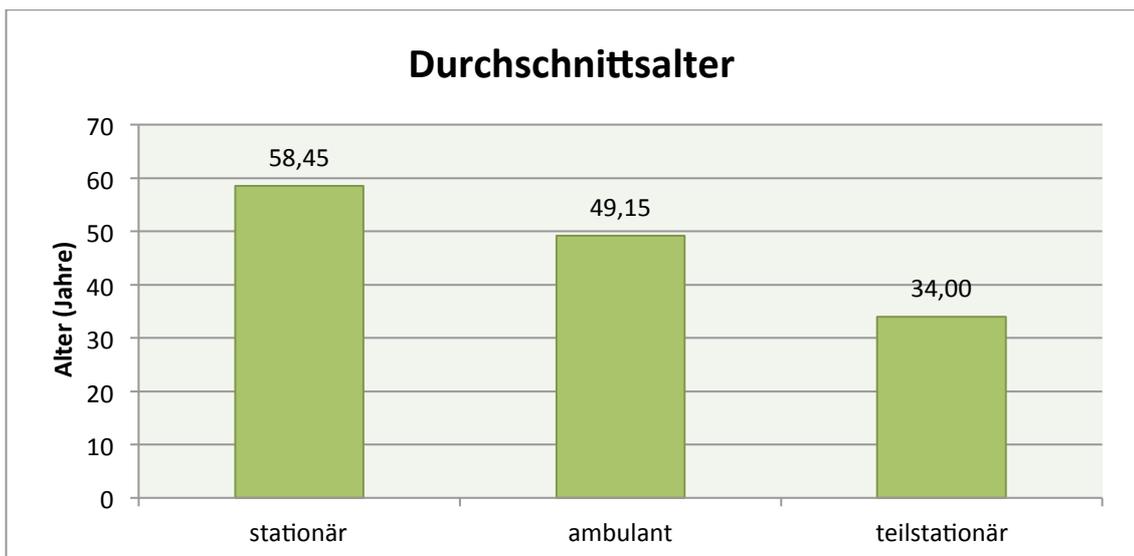


Abb. 4.9 Durchschnittliches Alter der Patienten bei den n=639 Fällen in Abhängigkeit von der Art der Versorgung nach Nagelapparatbiopsie

4.2 Probenentnahme und Verarbeitung

4.2.1 Jahreszeitliche Verteilung

Die retrospektive Analyse begann im Januar 2006 und endete im März 2014. Bei der jahreszeitlichen Verteilung der Probenentnahmen betrachtete man, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden, daher nur die Fälle aus den vollständigen Jahren 2006 bis 2013. Der Abbildung 4.10 ist zu entnehmen, dass die Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am UKS offensichtlich in den Frühlings- (März n=71 Fälle (11,20%), April n=46 Fälle (7,26%), Mai n=56 Fälle (8,83%)) und Sommermonaten (Juni n=56 Fälle (8,83%), Juli n=69 Fälle (10,88%), August n=61 Fälle (9,62%)) vermehrt aufgrund von Nagelveränderungen aufgesucht wurde verglichen mit den Wintermonaten (Dezember n=33 Fälle (5,21%), Januar n=52 Fälle (8,20%), Februar n=48 Fälle (7,57%)). Diese saisonalen Unterschiede erwiesen sich als statistisch signifikant ($p=0,008^*$; exakter Fisher-Test). Die jahreszeitliche Verteilung der Nagelerkrankungshäufigkeit zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p=0,231$; exakter Fisher-Test) in Abhängigkeit vom Geschlecht. Während beide Geschlechter ein Erkrankungsmaximum im Sommer (Männer: n=97 Fälle (28,52%); Frauen: n=89 Fälle (29,77%)) aufwiesen, wurden die wenigsten Erkrankungen bei Männern (n=67 Fälle (19,71%)) im Herbst beobachtet und bei den Frauen (n=54 Fälle (18,06%)) im Winter. Auch bei der Lokalisation: Hand, Fuß ($p=0,476$; exakter Fisher-Test) und dem Alter ($p=0,983$; Kruskal-Wallis-Test) konnten keine signifikanten Differenzen bezüglich dem saisonalen Muster nachgewiesen werden. Vergleichbar zum Geschlecht unterschieden sich Hände und Füße bezüglich ihres Befallsminimums. Hände (n=29 Fälle (17,26%)) wurden am seltensten im Winter von einer Nagelerkrankung heimgesucht und Füße (n=87 Fälle (20,52%)) im Herbst.

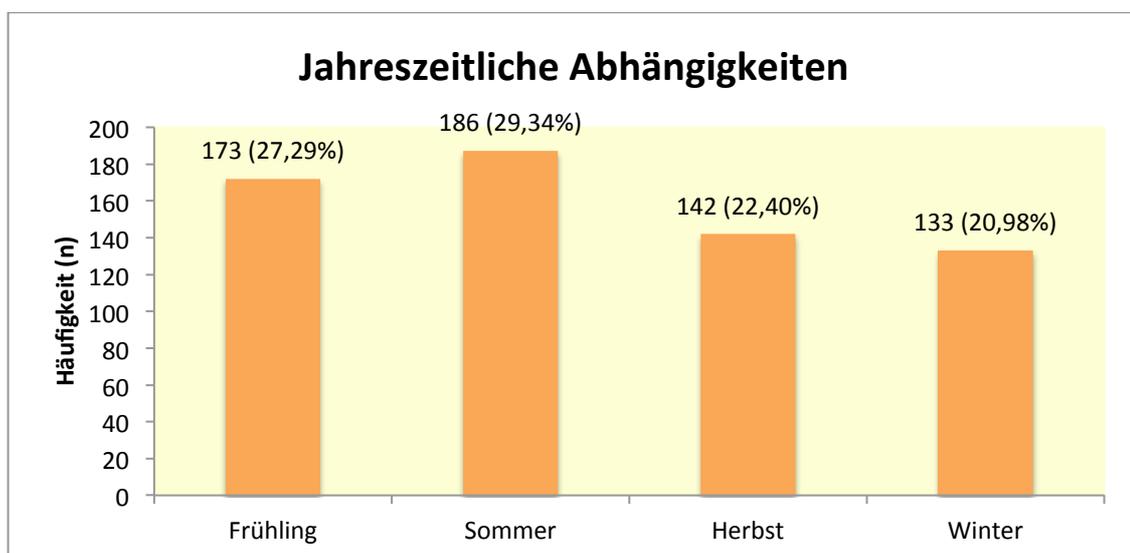


Abb. 4.10 Häufigkeiten der Probenentnahmen im Jahresverlauf

4.2.2 Histologisch untersuchtes Nagelmaterial

Am häufigsten wurde bei n=555 Fällen (86,85%) die Nagelplatte histologisch untersucht, gefolgt von der Nagelmatrix in n=44 Fällen (6,89%) und dem Nagelbett bei n=33 (5,19%). Probenentnahmen aus dem Paronychium erfolgten nur bei n=6 Fällen (0,94%) und vom gesamten Nagelapparat bei n=1 Fall (0,16%). (Abb. 4.11)

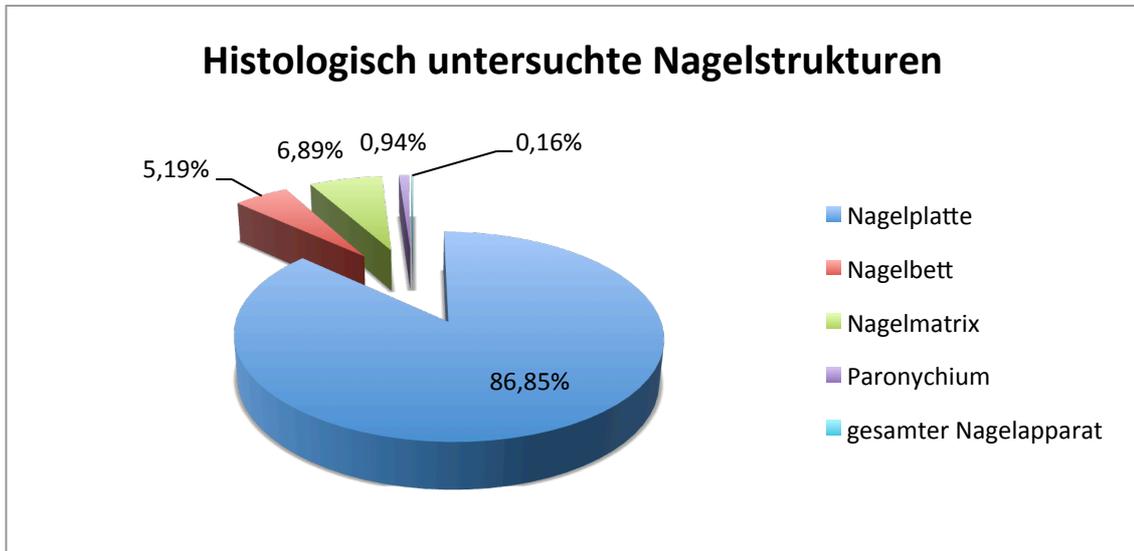


Abb. 4.11 Häufigkeiten der verschiedenen histologisch untersuchten Nagelstrukturen

Bei n=36 Fällen (5,63%) lag zusätzlich zur Nagelplatte auch Gewebe aus dem Nagelbett vor und in n=16 Fällen (2,50%) aus der Nagelmatrix. (Abb. 4.12)

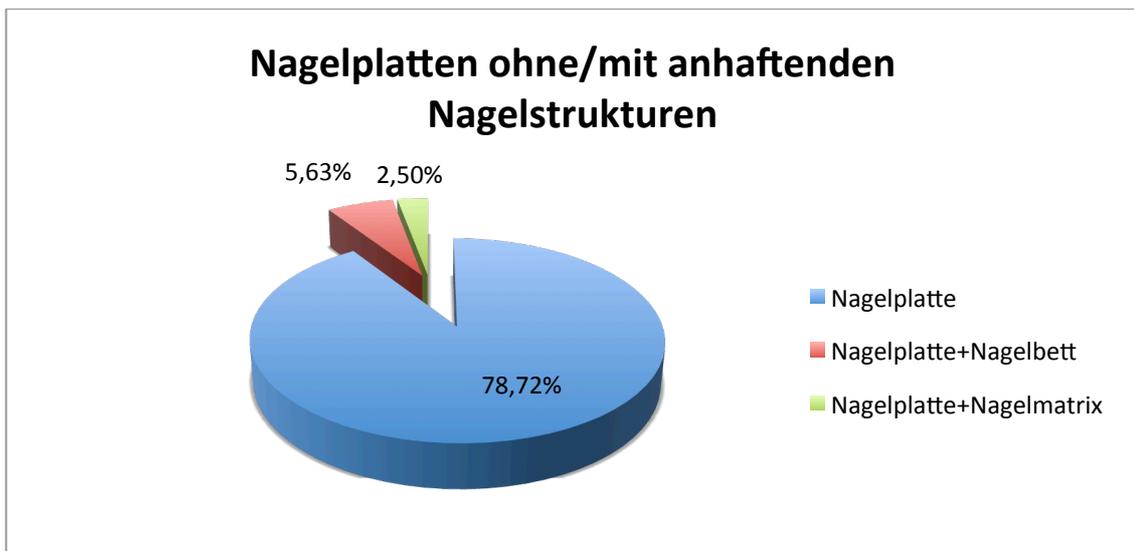


Abb. 4.12 Häufigkeiten von Nagelplatten mit zusätzlich anhaftenden Nagelstrukturen

4.2.3 Verfahren der Probengewinnung

Bei der Analyse der Entnahmeverfahren zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel beim „Nail Clipping“ mit n=418 Fällen (65,41%), gefolgt von der Stanzbiopsie mit n=99 (15,49%), der Extraktion mit n=65 (10,17%), der modifizierten Emmert Plastik mit n=27 (4,23%) und der Exzision mit n=20 (3,13%). Am seltensten in nur n=1 Fall (0,16%) wurde die longitudinale laterale Biopsie durchgeführt. Eine Übersicht über die genaue Verteilung der Entnahmeverfahren bietet Abbildung 4.13.

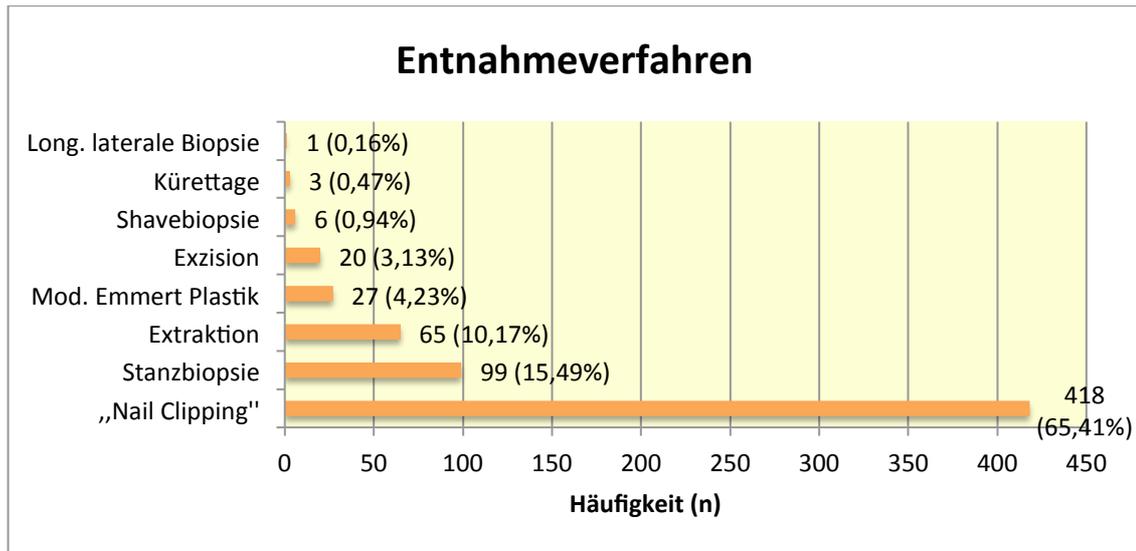


Abb. 4.13 Verteilung der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben) nach Entnahmeverfahren

4.2.4 Makroskopie

Die Größe des entnommenen Gewebes (Makroskopie) variierte zwischen 1 mm und 28 mm in der Länge. Daraus resultierte eine durchschnittliche Größe von 5,55 mm (Median=4,00) mit einer Standardabweichung von 4,51 mm. Wobei in n=44 Fällen (6,89%) fehlten diesbezüglich Angaben. Bei der Betrachtung der durchschnittlichen Probenlänge je nach Entnahmetechnik fand sich die längste Nagelprobe mit einer mittleren Länge von 12,98 mm bei der Nagelextraktion. Am kleinsten war das entnommene Gewebe im Rahmen der Kürettage mit einer Durchschnittslänge von 2,67 mm. (Abb. 4.14)

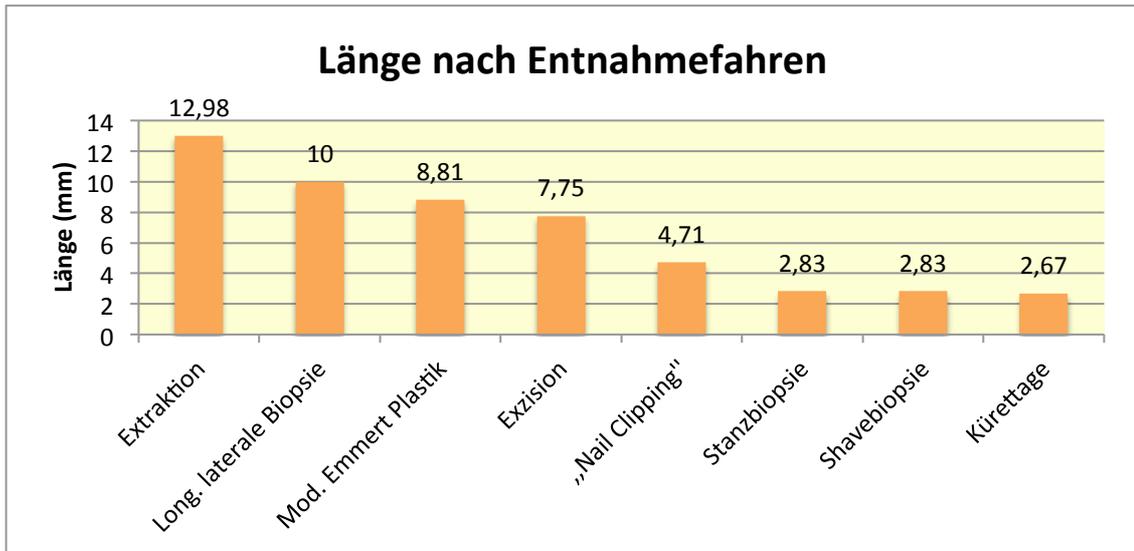


Abb. 4.14 Durchschnittliche Länge der Gewebeproben in Abhängigkeit vom Entnahmeverfahren

Bezüglich der Entnahmestelle war das Gewebe aus der Nagelmatrix durchschnittlich am kürzesten mit einer Länge von 2,86 mm. (Abb. 4.15)

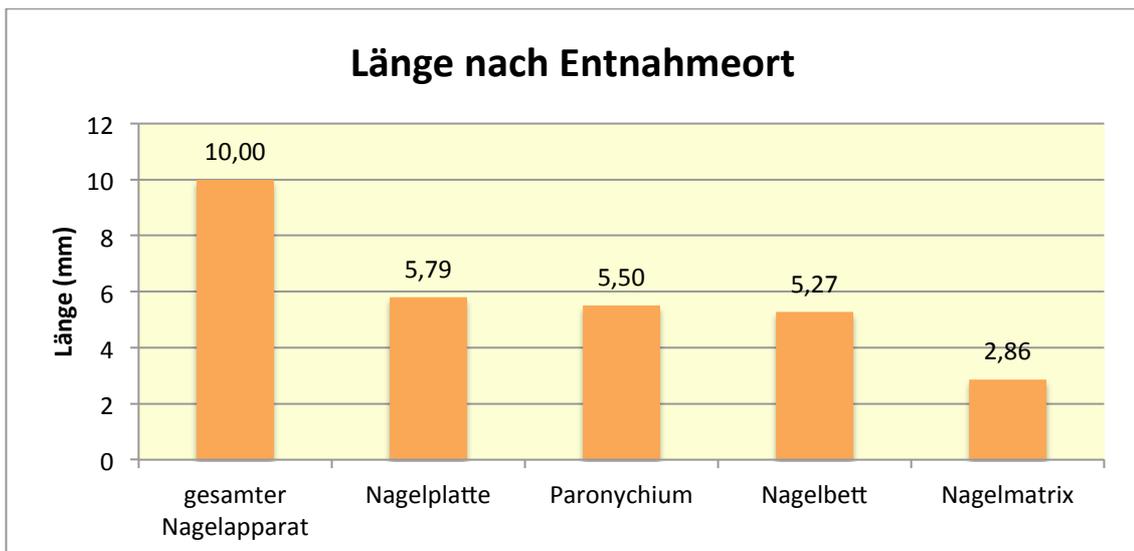


Abb. 4.15 Durchschnittliche Länge der Gewebeprobe in Abhängigkeit vom Entnahmeort

In n=401 Fällen (62,75%) wies das entnommene Gewebe eine Länge kleiner als 5 mm auf. Diese war bei beiden Geschlechtern die häufigste Probengröße. Je größer das entnommene Gewebe, desto kleiner war die Fallzahl. So fanden sich nur n=8 Fälle (1,25%) mit einer Länge größer als 20 mm. Bei 44 Fällen (6,89%) wurden diesbezüglich keine Angaben dokumentiert. (Tab. 4.3 und Abb. 4.16)

Größe	Häufigkeit	Prozent der Fälle
< 5 mm	401	62,75%
5-10 mm	130	20,34%
10-15 mm	40	6,26%
15-20 mm	16	2,52%
> 20 cm	8	1,25%
Keine Angabe	44	6,89%

Tab. 4.3 Angaben zur Größe des entnommenen Gewebes

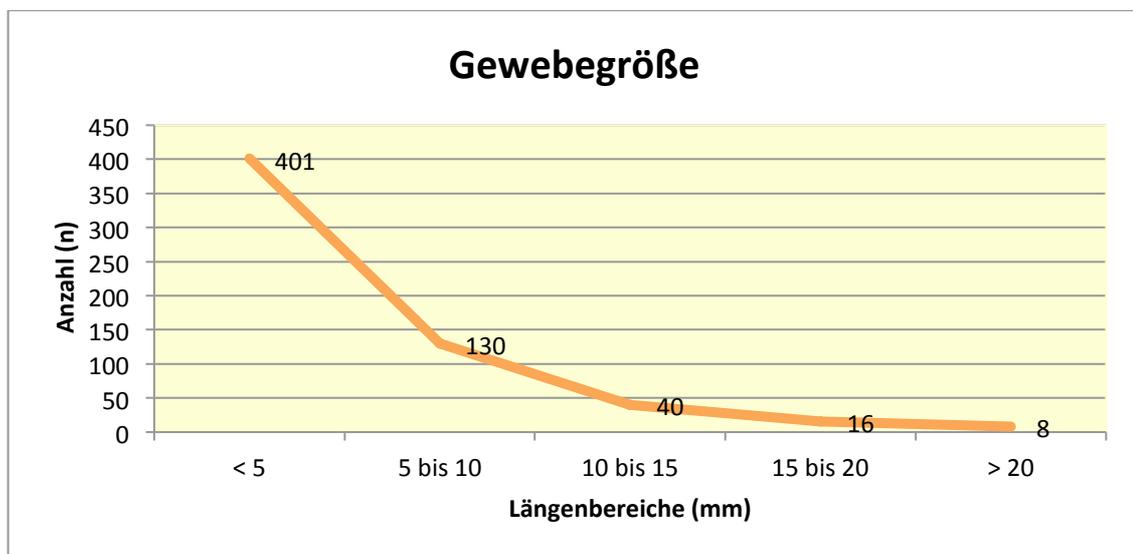


Abb. 4.16 Häufigkeiten der Gewebegröße

4.2.5 Operationsdauer

Da es sich beim „Nail Clipping“ wie weiter oben bereits beschrieben um das einfache Abschneiden des freien Nagelrandes handelt, konnten diese ohne Lokalanästhesie im Behandlungszimmer erfolgen. Daher liegen diesbezüglich keine Operationsberichte vor. Weiterhin wurden nicht alle Operationsberichte und somit Operationszeiten in die Auswertung mit aufgenommen, da teilweise mehrere diagnostische und therapeutische Eingriffe in einer Operation erfolgten und sich demnach die Operationsdauer nicht allein auf einen Nageleingriff bezog. Die mittlere Operationsdauer bei n=145 (22,69%) auswertbaren Operationsberichten betrug 26,06 Minuten (Median=25). Die längste Operation dauerte 65 Minuten an und die kürzeste 5 Minuten. Bei der Gegenüberstellung der jeweiligen Entnahmeverfahren und ihrer durchschnittlichen Operationsdauer zeigte sich, dass die Exzision und die longitudinale laterale Biopsie am längsten dauerten. Die anderen Entnahmetechniken wiesen ungefähr ähnliche durchschnittliche Operationsdauer auf.

Zwischen weiblichen und männlichen Patienten bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Operationsdauer. ($p=0,843$; t-Test bei unabhängige Stichproben) (Abb. 4.17)

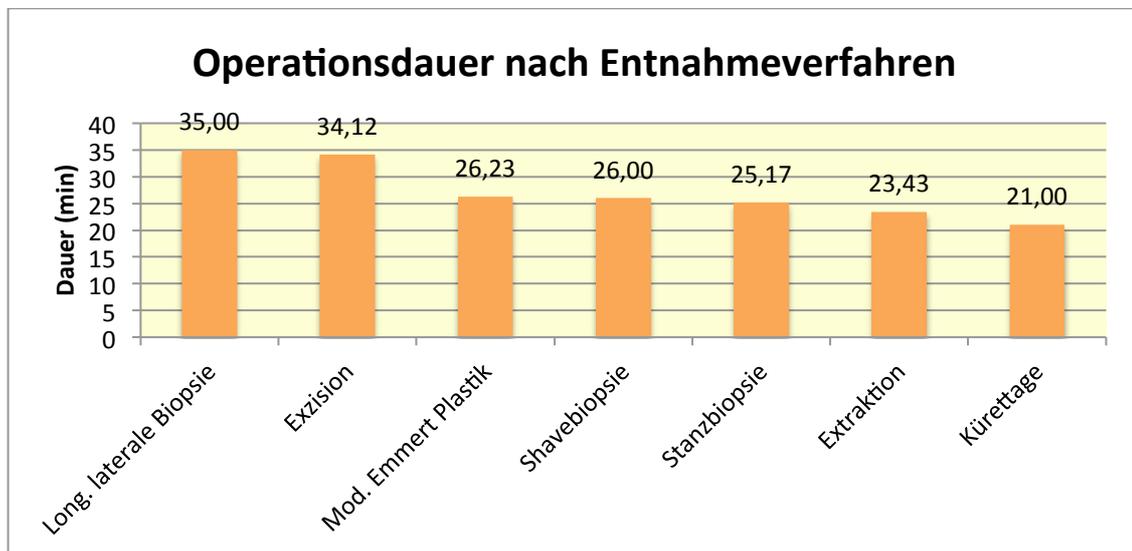


Abb. 4.17 Mittlere Operationsdauer in Abhängigkeit vom Entnahmeverfahren

4.2.6 Histopathologische Prozessierung und Befundung

Da bei $n=447$ Fällen (69,95%) das Ausgangsdatum des fertiggestellten dermatopathologischen Befundes nicht dokumentiert wurde, konnte nur bei $n=192$ Fällen (30,05%) die Bearbeitungsdauer bestimmt werden. Die histopathologische Prozessierung und Befundung (Zeitraum zwischen Probeneingang im Labor und Fertigstellung des dermatopathologischen Befundes) betrug durchschnittlich $3,16 \pm 1,9$ Tage (Median=2,00).

Die Häufigkeitsverteilung der Bearbeitungszeiten ist in Tab. 4.4 dargestellt: $n=98$ (15,34%) von 192 Befunden konnten innerhalb 1 bis 2 Tage nach Probeneingang fertig gestellt werden, $n=50$ (7,82%) innerhalb 3 bis 4 Tage. Nur ein Befund (0,16%) benötigte bis zur Fertigstellung 13 Tage. Bei $n=447$ (69,95%) Befunden lagen keine Angaben zur Bearbeitungsdauer vor.

Dauer (Tage)	Häufigkeit	Prozent
1 bis 2 Tage	98	15,34%
3 bis 4 Tage	50	7,82%
5 bis 6 Tage	39	10,80%
7 bis 8 Tage	2	0,31%
9 bis 10 Tage	1	0,16%
11 bis 12 Tage	1	0,16%
13 Tage	1	0,16%
Keine Angaben	447	69,95%

Tab. 4.4 Dauer der histopathologischen Prozessierung und Befundung

Betrachtete man die mediane Bearbeitungszeit eines dermatopathologischen Befundes bezüglich der Probengrößen stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Proben kleiner als 5 mm und den Proben, die größer als 20 mm waren. ($p=0,651$; Mann-Whitney-U-Test)

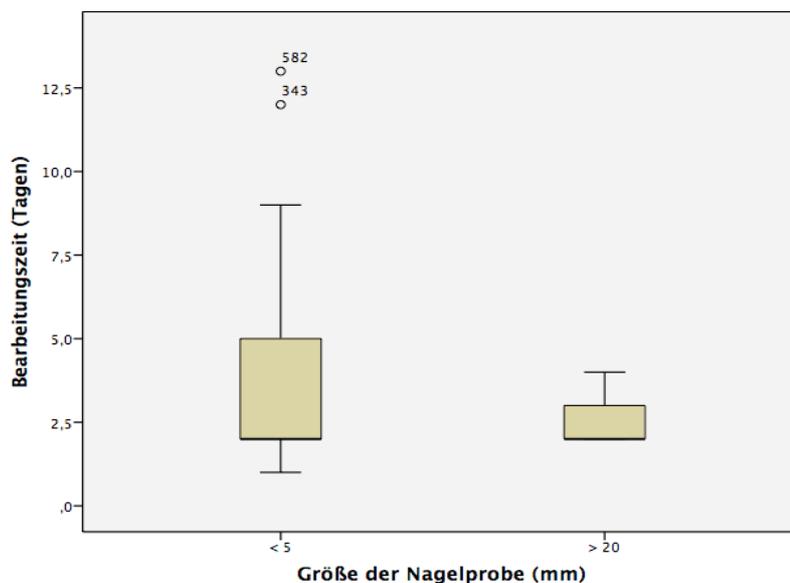


Abb. 4.18 Boxplot, Dauer der histopathologischen Prozessierung und Befundung in Bezug auf die Größe der Nagelprobe (Mittelwert)

Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben	Signifikanz
Vergleich zwischen der Probengröße und der medianen Bearbeitungsdauer	$p=0,651$

Tab. 4.5 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test bezüglich der größenabhängigen, medianen Bearbeitungsdauer. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz mit $p=0,651$.

Die durchschnittliche Prozessierungs- und Befundungsdauer war in den Jahren 2010 bis 2014 ungefähr gleich, das heißt sie variierte nicht ($p=0,30$; Kruskal-Wallis-Test).

4.2.7 Histologische Färbemethoden

N=623 Fälle (97,50%) wurden standardmäßig HE-gefärbt und bei n=16 Fällen (2,50%) fehlten hierzu Angaben. Eine zusätzliche Spezialfärbung wurde in n=504 Fällen (78,87%) angewandt. Bei n=46 Fällen (7,20%) erfolgten zwei und bei n=4 Fällen (0,63%) sogar drei Spezialfärbungen. Weiterhin fanden sich n=69 Fälle (10,80%), bei denen keine Spezialfärbungen benutzt wurden. (Abb. 4.19)

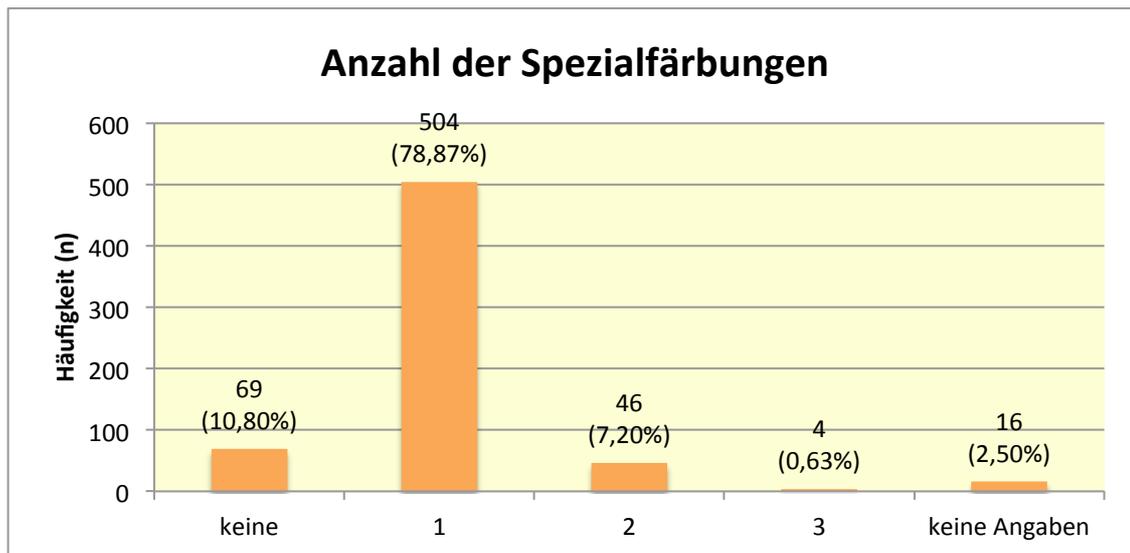


Abb. 4.19 Angaben zur Anzahl der eingesetzten Spezialfärbungen

Unter den sechs möglich durchführbaren Spezialfärbungen (PAS, Berliner-Blau, Giemsa, Fontana-Masson, Alcianblau und Ziehl-Neelsen) kam am häufigsten bei n=550 Fällen (90,31%) die PAS-Färbung zum Einsatz. N=34 Gewebeproben (5,58%) wurden nach Giemsa gefärbt und n=17 (2,79%) mit der Berliner-Färbung. Nur in n=6 Fällen (0,99%) machte man Gebrauch von der Fontana-Masson-Färbung. Zu den seltensten Spezialfärbungen gehörte, mit jeweils nur einem Fall (0,16%), die Ziehl-Neelsen- und die Alcianblau-Färbung. (Abb. 4.20)

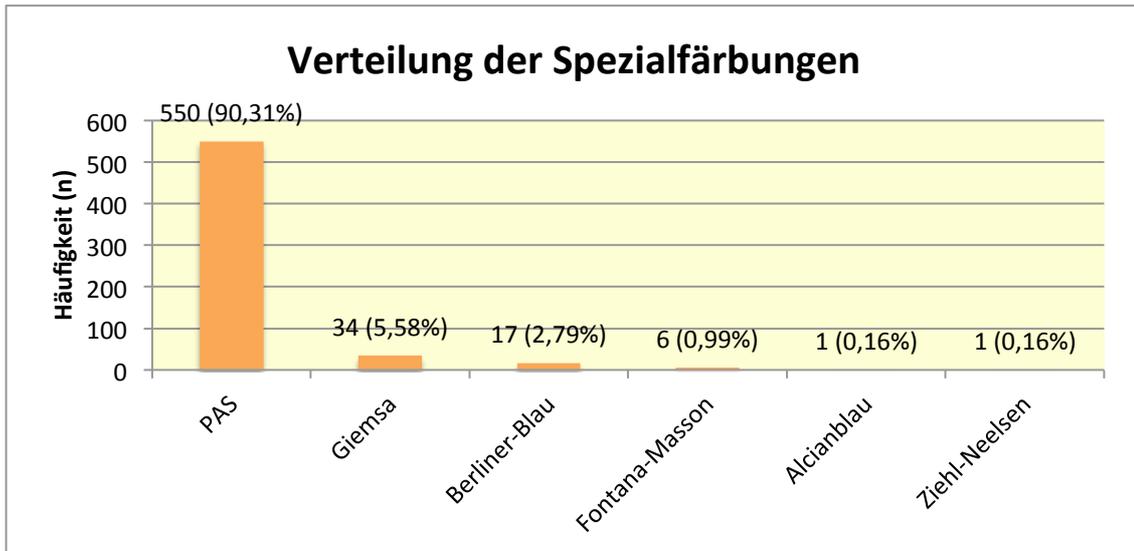


Abb. 4.20 Häufigkeiten der verschiedenen Spezialfärbungen

Immunhistochemische Färbungen wurden im Gegensatz zu den Spezialfärbungen weitaus seltener angewandt. Nur bei $n=51$ Nagelproben (7,89%) gebrauchte man sie und dann am häufigsten ($n=36$; 70,59%) in einer Kombination aus drei verschiedenen immunhistochemischen Färbungen. Nur in einem Fall (1,96%) gebrauchte man vier immunhistochemische Färbungen zusammen. In $n=16$ Fällen (2,50%) fehlten Angaben sowohl bezüglich der Spezial- als auch den immunhistochemischen Färbungen. (Abb. 4.21)

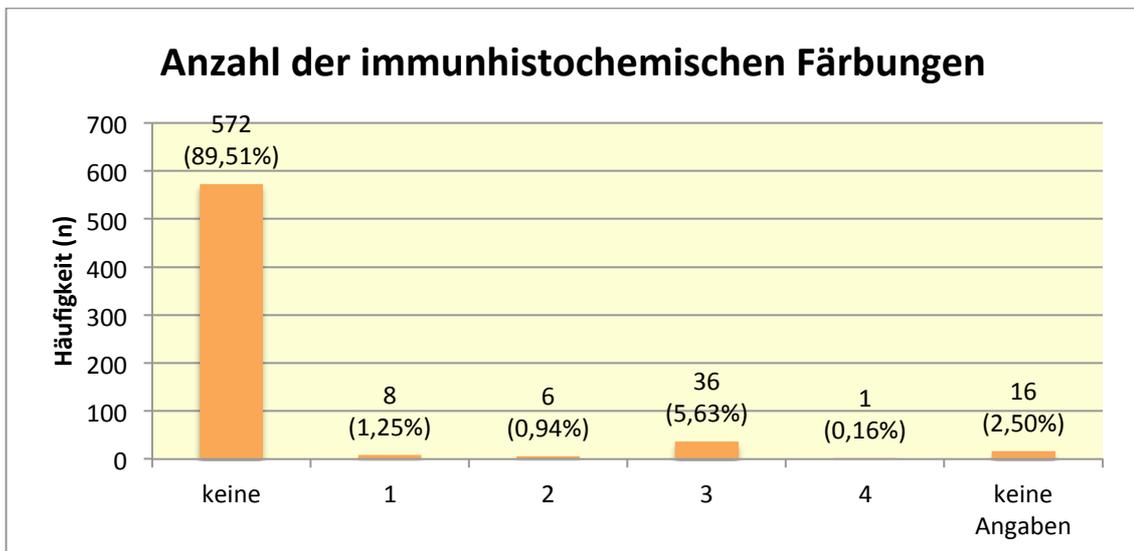


Abb. 4.21 Angaben zur Anzahl der eingesetzten immunhistochemischen Färbungen

Die bevorzugten immunhistochemischen Färbungen waren S100 und HMB-45, beide kamen bei n=43 Fällen (32,58%) zum Einsatz, dicht gefolgt von Melan A bei n=38 Fällen (28,79%). Während sich PNL2 noch in 3 Fällen (2,27%) und MNF116 in 2 Fällen (1,52%) fand, verzeichnete man jeweils nur in einem Fall (0,80%) EMA, Mouse Anti-Human Cytokeratins AE1/AE3 und CD30. (Abb. 4.22)

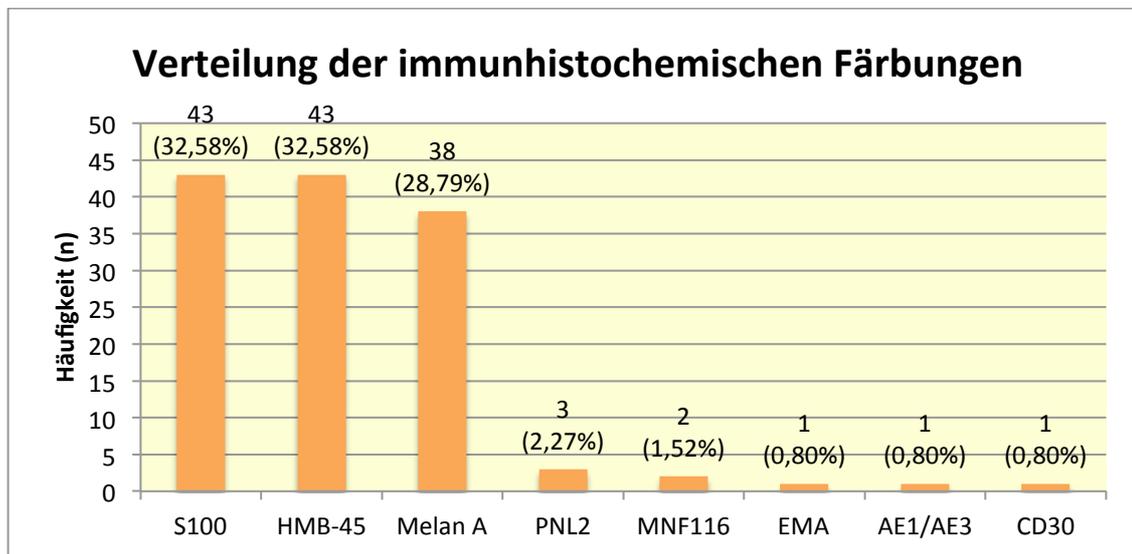


Abb. 4.22 Häufigkeiten der verschiedenen immunhistochemischen Färbungen

Zusammenhang zwischen der Verwendung von Spezial- bzw. immunhistochemischen Färbungen und histologisch untersuchtem Nagelmaterial.

Abbildung 4.23 und 4.24 geben einen Überblick über die Häufigkeiten der verwendeten Spezial- bzw. immunhistochemischen Färbungen in Abhängigkeit vom histologisch untersuchten Nagelmaterial. Kombinationen aus Nagelplatte und Nagelbett bzw. Nagelplatte und Nagelmatrix wurden bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da in diesen Fällen keine exakte Zuordnung zur Nagelplatte, Nagelbett oder Nagelmatrix möglich war.

Am häufigsten wurden Spezialfärbungen zur Färbung von Nagelplattenmaterial angewandt; bei n=443 Fällen (90,59%) wurde mindestens eine Spezialfärbung durchgeführt, bei n=37 Fällen (7,57%) sogar zwei. Eher selten kamen sie dagegen zur Färbung von Nagelmatrixmaterial zum Einsatz. Lediglich n=12 (27,91%) der insgesamt 43 Gewebeproben aus der Nagelmatrix wurden mit einer Spezialfärbung behandelt.

Genau umgekehrt verhielt es sich mit immunhistochemischen Färbungen. Diese wurden in n=27 Fällen (62,79%) bevorzugt bei Biopsien aus der Nagelmatrix benutzt, während sie beim Nagelplattengewebe kein einziges Mal zur Anwendung kamen. Sowohl die Unterschiede bei den Spezialfärbungen ($p=10^{-3*}$) als auch bei den

immunhistochemischen Färbungen ($p=10^{-3*}$) waren bezüglich des histologisch untersuchten Nagelgewebes nach exaktem Fisher-Test signifikant.

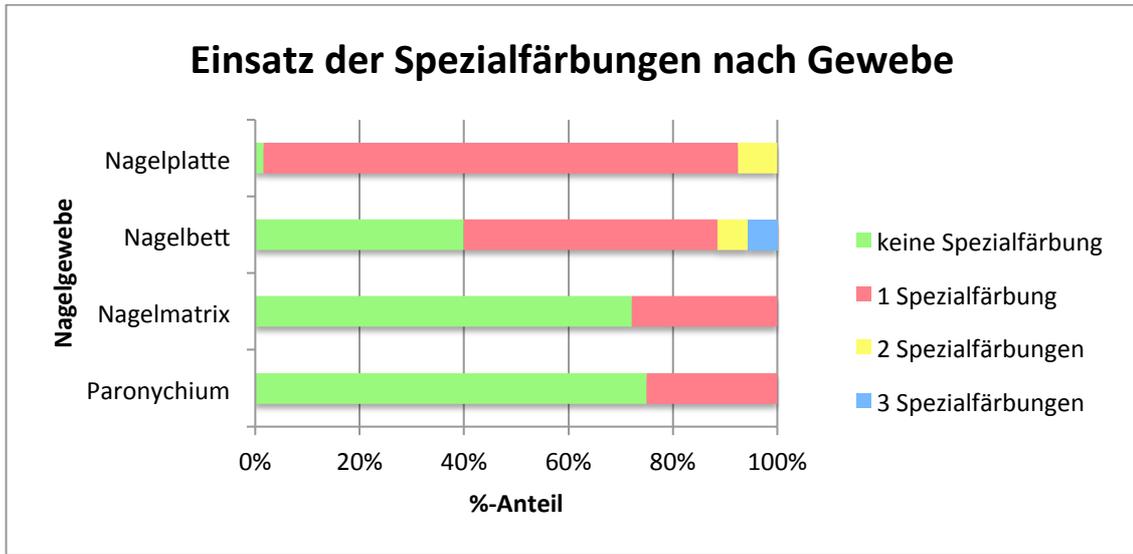


Abb. 4.23 Anzahl der benutzten Spezialfärbungen in Bezug auf das histologisch untersuchte Nagelgewebe

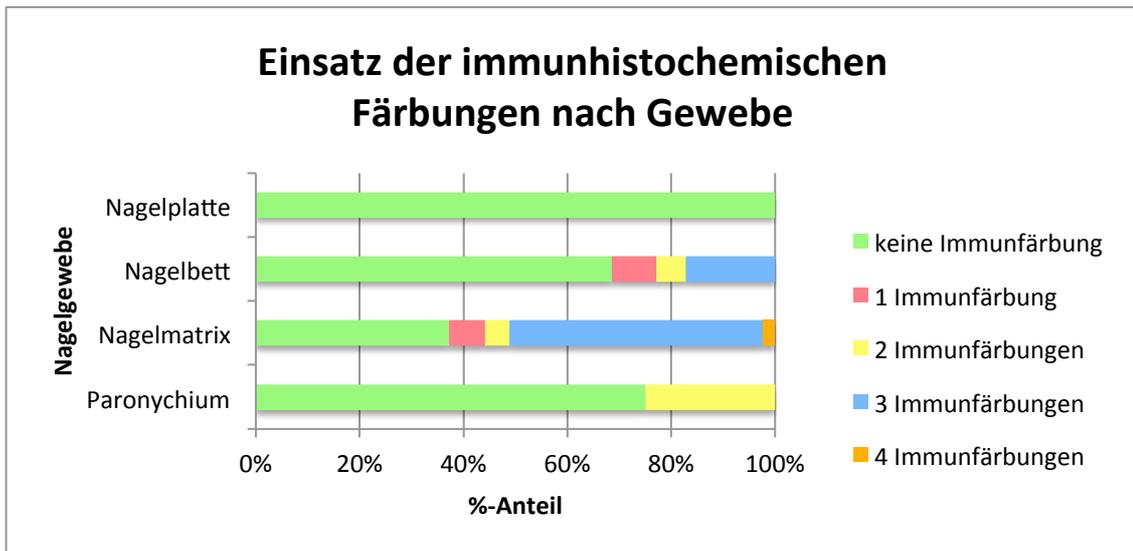


Abb. 4.24 Anzahl der benutzten immunhistochemischen Färbungen in Bezug auf das histologisch untersuchte Nagelgewebe

4.3 Nagelerkrankungen

4.3.1 Gegenüberstellung und Vergleich klinischer Verdachts- und histologischer Diagnosen

Zum Teil wurde sowohl klinisch differentialdiagnostisch als auch histologisch mehr als eine Diagnose gestellt, so dass man insgesamt auf eine größere Anzahl an diagnostizierten Nagelerkrankungen kam, als es tatsächlich Fälle gab. Die klinischen Verdachtsdiagnosen konnten entweder in der Histologie bestätigt oder durch eine abweichende Diagnose widerlegt werden. Weiterhin muss erwähnt werden, dass in Fällen, bei denen mehrere klinische Verdachtsdiagnosen angegeben waren, diejenige Diagnose gewählt wurde, die mit einer der histologischen Diagnosen übereinstimmte. Die übrigen histologischen Diagnosen sind somit sogenannte „Zufallsdiagnosen“.

In der Tabelle 4.6 sind die Häufigkeiten der klinischen Verdachtsdiagnosen und der histologisch diagnostizierten Nagelerkrankungen aufgeführt. Abbildung 4.25 zeigt für die zuvor erwähnten Diagnosen die zugehörigen Erkrankungsgruppen auf. Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die Onychomykose mit n=473 Fällen (61,99%) sehr viel häufiger zur histologischen Untersuchung eingeschickt wurde als alle anderen Nagelerkrankungen. Insgesamt wurden Infektionen mit n=495 Fällen (64,88%) am häufigsten klinisch diagnostiziert, wohingegen bei den histologischen Diagnosen die Onychodystrophie das Feld mit n=317 Fällen (39,48%) anführte, ohne dabei deren Ursache zu kennen. Bei Tumoren ging man in n=81 Fällen (10,62%) klinisch häufiger von einer Malignität aus als von einem benignen Geschehen in n=43 Fällen (5,64%). Bei den histologischen Diagnosen korrespondierten die Häufigkeiten benigner und maligner Tumore mit jeweils n=21 Fällen (2,62%). Unter den malignen Tumoren erwies sich sowohl klinisch als auch histologisch das maligne Melanom als häufigste Diagnose. Aufgrund seiner prognostischen Relevanz wurde es mit n=72 Fällen (9,44%) klinisch weitaus häufiger vermutet, als es tatsächlich histologisch in n=13 Fällen (1,62%) bestätigt werden konnte. Als Besonderheit unter den benignen Tumoren wurde der Glomustumor kein einziges Mal histologisch nachgewiesen, obwohl er klinisch mit n=7 Fällen (0,92%) die häufigste klinische Verdachtsdiagnose unter den benignen Tumoren war. Umgekehrt verhielt es sich mit der Lentigo simplex. An diese wurde klinisch nicht ein einziges Mal gedacht, dafür zeigte sie sich histologisch in n=3 Fällen (0,37%). Auffällig war auch, dass sich histologisch in n=35 Fällen (4,36%) der entnommenen Nagelproben normales Nagelgewebe (Normalbefund) offenbarte, während klinisch bei diesen stets von einer Nagelerkrankung ausgegangen wurde. Bei den Pigmentstörungen stand das subunguale Hämatom sowohl klinisch als auch histologisch an erster Stelle. In der Histologie präsentierte sich das Hämatom mit n=50 Fällen (6,23%) jedoch häufiger als klinisch mit n=25 Fällen (3,28%) anfangs

angenommen. Ähnliches galt für die Psoriasis. Sie führte sowohl als klinische Verdachts- als auch als histologische Diagnose die Gruppe der entzündlichen Dermatosen an. Allerdings wurde sie im Gegensatz zum subungualen Hämatom klinisch in n=38 Fällen (4,98%) häufiger vermutet, als tatsächlich histologisch in n=15 Fällen (1,87%) diagnostiziert.

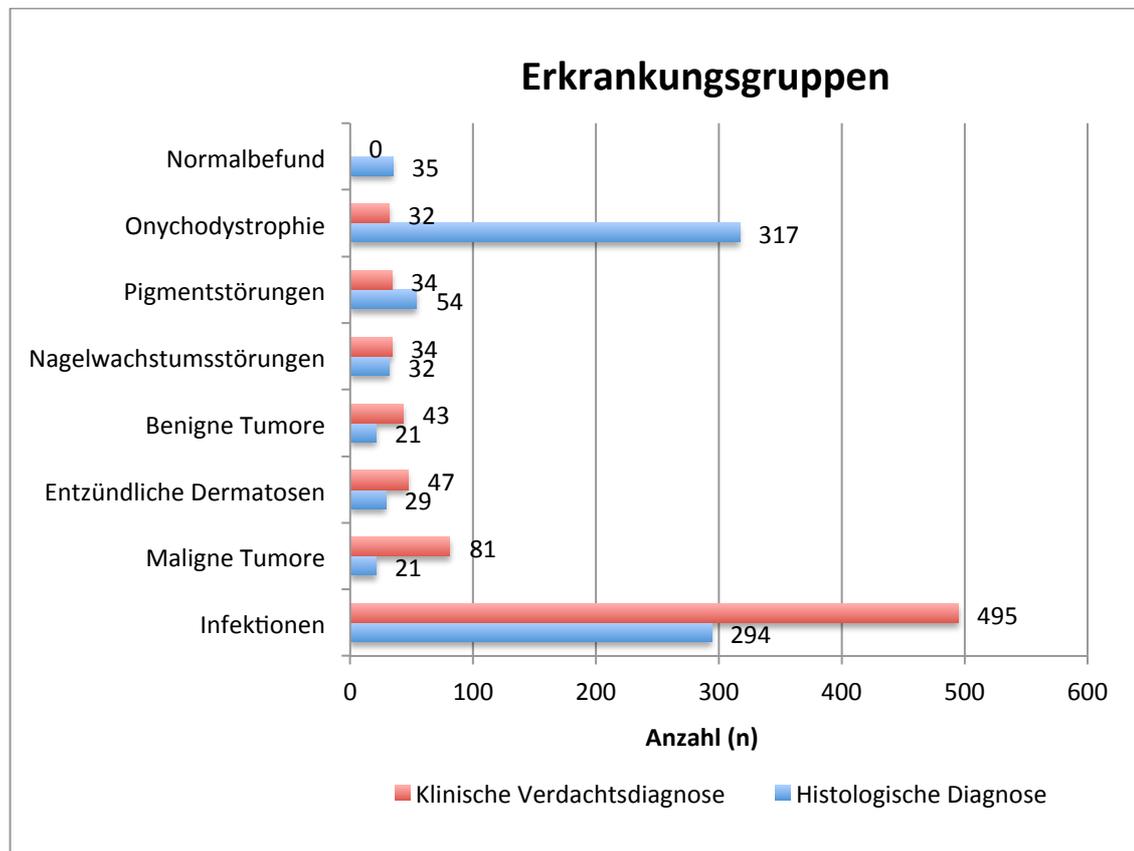


Abb. 4.25 Angaben zur Häufigkeit der klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in Bezug auf die Nagelerkrankungsgruppen

Nagelerkrankungen	Klinische Diagnosen		Histologische Diagnosen	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Infektionen	495	64,88	294	36,61
Mykotische Infektion	473	61,99	179	22,29
Bakterielle Infektion	12	1,57	107	13,33
Virale Infektion	10	1,31	8	1,00
Maligne Tumore	81	10,62	21	2,62
Malignes Melanom	72	9,44	13	1,62
Morbus Bowen	5	0,66	2	0,25
Plattenepithelkarzinom	4	0,52	6	0,75
Entzündliche Dermatosen	47	6,16	29	3,61
Psoriasis	38	4,98	15	1,87
Paronychie	4	0,52	7	0,87
Ekzem	3	0,39	6	0,75
Lichen ruber	2	0,26	1	0,12
Benigne Tumore	43	5,64	21	2,62
Nävus	20	2,62	8	1,00
Glomustumor	7	0,92	0	0
Mukoide Dorsalzyste	4	0,52	1	0,12
Fibrome	4	0,52	2	0,25
Subunguale Exostose	4	0,52	4	0,50
Granuloma pyogenicum	2	0,26	1	0,12
Fibrokeratom	1	0,13	1	0,12
Hämangiom	1	0,13	1	0,12
Lentigo simplex	0	0	3	0,37
Nagelwachstumsstörungen	34	4,46	32	3,99
Unguis incarnatus	25	3,28	24	2,99
Röhrennagel	4	0,52	4	0,50
Onychogrypose	4	0,52	3	0,37
Zangennagel	1	0,13	1	0,12
Pigmentstörungen	34	4,46	54	6,72
Hämatom	25	3,28	50	6,23
Exogenes Pigment	5	0,66	2	0,25
Melanonychie striata	4	0,52	2	0,25
Onychodystrophie	32	4,19	317	39,48
Normalbefund	0	0	35	4,36
Gesamt	763	100	803	100

Tab. 4.6 Angaben zur Häufigkeit der klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen

Bezüglich der Übereinstimmung zwischen klinischer Verdachts- und histologischer Diagnose lässt sich aus der Abbildung 4.26 ablesen, dass sich in n=346 Fällen (54,15%) die klinische Verdachtsdiagnose nicht durch die histologische Diagnose bestätigen ließ. Bei n=6 Fällen (0,94%) fand sich keine klinische Verdachtsdiagnose vor und dementsprechend konnte bei diesen auch keine Aussage über die Übereinstimmung getroffen werden.

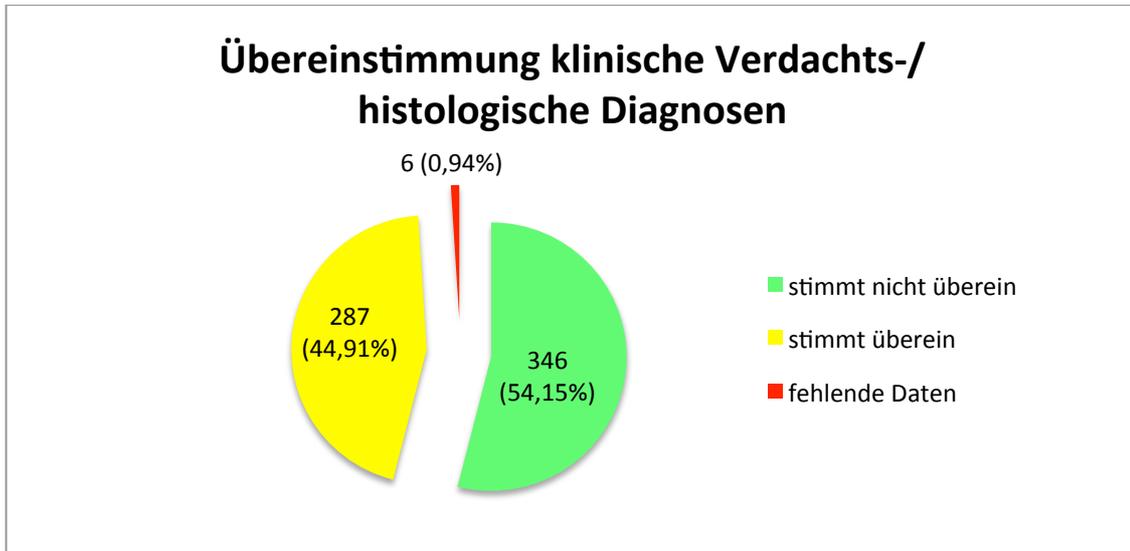


Abb. 4.26 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen

4.3.2 Konkordanz von klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen bezogen auf die Nagelerkrankungen

Bei der Analyse der klinischen Verdachtsdiagnosen und ihrer Korrelation mit den histologischen Diagnosen ließ sich beobachten, dass Nagelinfektionen ($p=0,02^*$), insbesondere Onychomykosen ($p=0,02^*$) mit n=273 Fällen (57,72%), signifikant häufiger fehldiagnostiziert wurden. Auch bei Verrucae vulgares lag in n=6 Fällen (60,00%) häufiger eine andere Diagnose vor als ursprünglich klinisch vermutet.

Anders verhielt es sich mit Onychodystrophien ($p=10^{-3^*}$), Nagelwachstums- ($p=10^{-3^*}$) insbesondere dem Unguis incarnatus ($p=10^{-3^*}$) und Pigmentstörungen ($p=0,021^*$) wie dem subungualen Hämatom ($p=0,023^*$). Diese Erkrankungen stimmten fast immer mit der histologischen Diagnose überein. Nur ein einziges Mal lag dem klinisch vermuteten Unguis incarnatus eine andere Erkrankung zu Grunde. Glaubte man hinter einer Pigmentstörung ein subunguales Hämatom zu erkennen, konnte dieses in den meisten Fällen (n=17; 68,00%) histologisch bestätigt werden.

Zu den öfter klinisch fehlinterpretierten Nagelerkrankungen gehörten die entzündlichen Dermatosen wie auch die benignen und malignen Tumoren. Insbesondere das maligne

Melanom wurde aus berechtigter Vorsicht klinisch sehr viel häufiger diagnostiziert als insgesamt histologisch bestätigt. Dagegen konnte das Plattenepithelkarzinom mit n=3 Fälle (75,00%) und der Morbus Bowen mit n=4 Fälle (80,00%) weitaus häufiger in der Histologie nachgewiesen werden als klinisch zunächst angenommen. Bei der Psoriasis war dies mit n=22 Fällen (57,89%) weitaus weniger der Fall.

Bei den benignen Tumoren fand sich insbesondere beim subungualen Nävus mit n=15 Fällen (75,00%) keine Übereinstimmung mit der Histologie. Ekzernägel und Hämangiome wurden überhaupt nicht richtig diagnostiziert.

Dagegen passten die Verdachtsdiagnosen Röhrennagel, Zangennagel, Onychogrypose, Fibrokeratom, Fibrom und subunugale Exostose stets mit der histologischen Diagnose zusammen.

Tab. 4.7 zeichnet die klinischen Verdachtsdiagnosen und Abbildung 4.27 die Erkrankungsgruppen bezüglich ihrer Übereinstimmung mit der histologischen Diagnose auf.

Erkrankung/ Gruppe	Stimmt nicht	Stimmt überein	Gesamt	Exakter Fisher-Test
Infektionen	283 (57,17%)	212 (42,83%)	495	0,02*
Mykotische Infektion	273 (57,72%)	200 (42,28%)	473	0,02*
Bakterielle Infektion	4 (33,33%)	8 (66,67%)	12	0,153
Virale Infektion	6 (60,00%)	4 (40,00%)	10	1
Maligne Tumore	47 (58,02%)	34 (41,98%)	81	0,551
Plattenepithelkarzinom	1 (25,00%)	3 (75,00%)	4	0,334
Morbus Bowen	1 (20,00%)	4 (80,00%)	5	0,182
Malignes Melanom	45 (62,50%)	27 (37,50%)	72	0,168
Entzündliche Dermatosen	28 (59,57%)	19 (40,43%)	47	0,543
Psoriasis	22 (57,89%)	16 (42,11%)	38	0,738
Ekzem	3 (100%)	0 (0%)	3	0,255
Lichen ruber	1 (50,00%)	1 (50,00%)	2	1
Paronychie	2 (50,00%)	2 (50,00%)	4	1
Benigne Tumore	26 (68,42%)	12 (31,58%)	38	0,093
Hämangiome	1 (100%)	0 (0%)	1	1
Fibrokeratom	0 (0%)	1 (100%)	1	0,453
Fibrome	0 (0%)	1 (100%)	1	0,453
Subunguale Exostose	0 (0%)	4 (100%)	4	0,041*
Mukoide Dorsalzyste	7 (100%)	0 (0%)	7	0,017*
Granuloma pyogenicum	3 (75,00%)	1 (25,00%)	4	0,630
Nävus	15 (75,00%)	5 (25,00%)	20	0,071
Lentigo simplex	3 (100%)	0 (0%)	3	0,014*
Nagelwachstumsstörungen	1 (2,94%)	33 (97,06%)	34	10^{-3*}
Unguis incarnatus	1 (4,00%)	24 (96,00%)	25	10 ^{-3*}
Röhrennagel	0 (0%)	4 (100%)	4	0,041*
Zangennagel	0 (0%)	1 (100%)	1	0,453
Onychogrypose	0 (0%)	4 (100%)	4	0,041*
Pigmentstörungen	12 (35,29%)	22 (64,71%)	34	0,021*
Hämatom	8 (32,00%)	17 (68,00%)	25	0,023*
Exogenes Pigment	3 (60,00%)	2 (40,00%)	5	1
Melanonychia striata	1 (25,00%)	3 (75,00%)	4	0,334
Onychodystrophie	5 (15,63%)	27 (84,38%)	32	10^{-3*}

Tab. 4.7 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in Bezug auf Nagelerkrankungen bzw. Erkrankungsgruppen

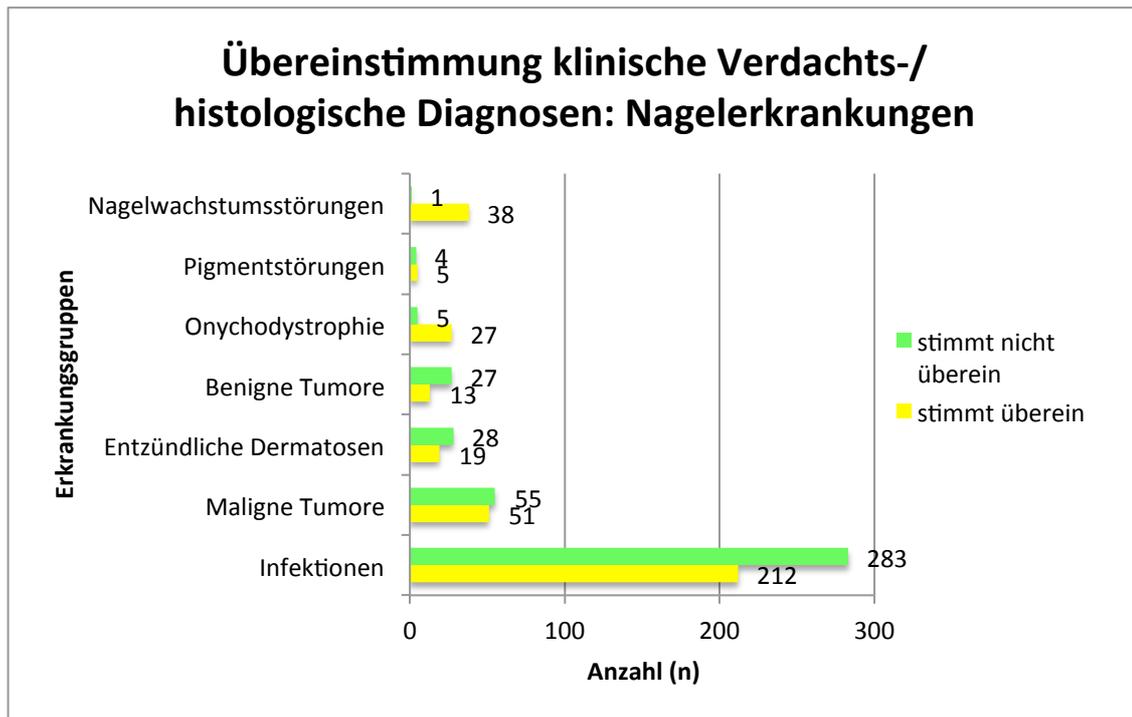


Abb. 4.27 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in Bezug auf Erkrankungsgruppen

4.3.3 Entwicklung von klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen über die betrachteten Jahre

Die Abbildung 4.28 und die Tabelle 4.8 veranschaulichen die Entwicklung der Nagelerkrankungen über die Jahre 2006 bis 2013. Nagelerkrankungen aus dem Jahr 2014 wurden hierbei aus Gründen der Unvollständigkeit nicht mehr berücksichtigt. Onychodystrophien wurden bis auf 2012 und 2013 fast gleichmäßig oft über den gesamten Betrachtungszeitraum hinweg histologisch diagnostiziert, mit den meisten Fällen ($n=69$; 21,97%) im Jahr 2007. Nagelinfektionen präsentieren sich ebenfalls relativ konstant über die Jahre. Allerdings zeigt sich ab 2011 ein deutlicher Rückgang von Nagelinfektionen. Daraus resultierend lagen die wenigsten Nagelinfektionen ($n=2$; 0,68%) im Jahr 2012 vor und die meisten 2009 mit $n=62$ Fällen (21,16%). Während sich 2013 in keiner einzigen Nagelbiopsie normales Nagelgewebe befand, konnte dieses jedoch mit $n=12$ Fällen (34,29%) 2012 sehr viel häufiger nachgewiesen werden. Bei den Nagelwachstumsstörungen konnte keine deutliche Zunahme beziehungsweise Abnahme über die Jahre festgestellt werden. Ihr Inzidenzgipfel trat mit $n=12$ Fällen (41,38%) im Jahr 2008 auf. Entzündliche Dermatosen wiesen ebenso wie die anderen Erkrankungen über die Jahre eine annähernd konstante Verteilung auf, wobei sie am häufigsten im Jahr 2006 mit $n=9$ Fällen (33,33%) vorkamen. 2012 wurde keine einzige entzündliche Dermatose histologisch diagnostiziert. Während benigne Tumore am häufigsten ($n=5$; 25,00%) 2012 histologisch festgestellt wurden, lag der

Häufigkeitsgipfel maligner Tumore im Jahr 2010 mit n=5 Fällen (23,81%). Pigmentstörungen traten vermehrt in den Jahren 2006 (n=10; 18,52%) und 2007 (n=12; 22,22%) auf.

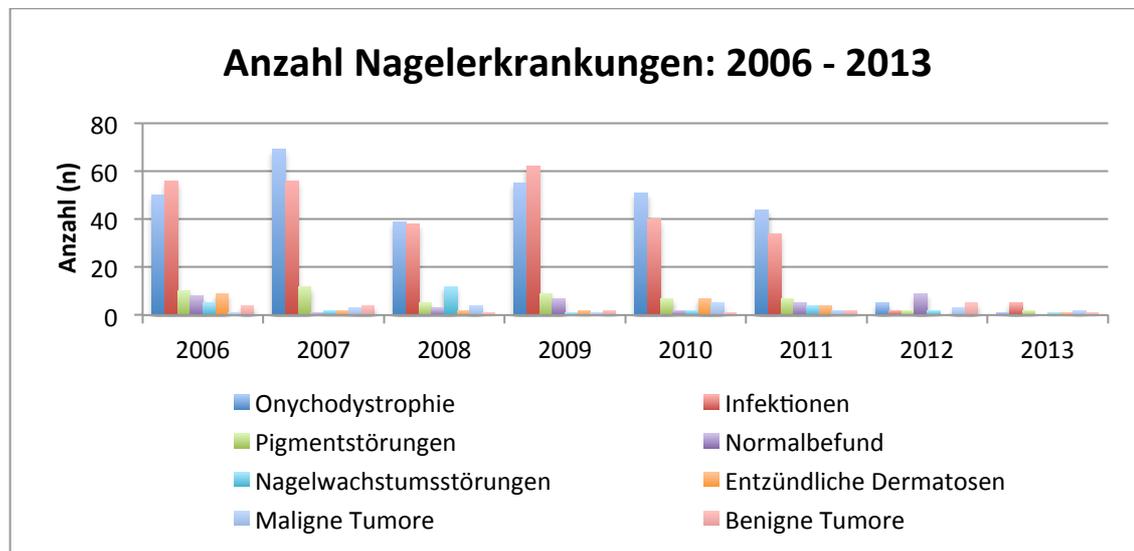


Abb. 4.28 Entwicklung der Nagelerkrankungen in den Jahren 2006 bis 2013

Erkrankungen	OD	I	PS	NB	WS	ED	MT	BT
2006	50 (15,92%)	56 (19,11%)	10 (18,52%)	8 (22,86%)	5 (17,24%)	9 (33,33%)	1 (4,76%)	4 (20,00%)
2007	69 (21,97%)	56 (19,11%)	12 (22,22%)	1 (2,86%)	2 (6,90%)	2 (7,41%)	3 (14,29%)	4 (20,00%)
2008	39 (12,42%)	38 (12,97%)	5 (9,26%)	3 (8,57%)	12 (41,38%)	2 (7,41%)	4 (19,05%)	1 (5,00%)
2009	55 (17,52%)	62 (21,16%)	9 (16,67%)	7 (20,00%)	1 (3,45%)	2 (7,41%)	1 (4,76%)	2 (10,00%)
2010	51 (16,24%)	40 (13,65%)	7 (12,96%)	2 (5,71%)	2 (6,90%)	7 (25,93%)	5 (23,81%)	1 (5,00%)
2011	44 (14,01%)	34 (11,60%)	7 (12,96%)	5 (14,29%)	4 (13,79%)	4 (14,81%)	2 (9,52%)	2 (10,00%)
2012	5 (1,59%)	2 (0,68%)	2 (3,70%)	9 (25,71%)	2 (6,90%)	0 (0%)	3 (14,29%)	5 (25,00%)
2013	1 (0,32%)	5 (1,71%)	2 (3,70%)	0 (0%)	1 (3,45%)	1 (3,70%)	2 (9,52%)	1 (5,00%)
Gesamt	314 (100%)	293 (100%)	54 (100%)	35 (100%)	29 (100%)	27 (100%)	21 (100%)	20 (100%)

Tab. 4.8 Entwicklung der Nagelerkrankungen im Beobachtungszeitraum 2006 bis 2013 (OD=Onychodystrophie; I=Infektionen; PS=Pigmentstörungen; NB=Normalbefund; WS=Wachstumsstörungen; ED=Entzündliche Dermatosen; MT=Maligne Tumore; BT=Benigne Tumore)

Betrachtet man die Übereinstimmung der klinischen Verdachtsdiagnose mit der histologischen Diagnose über die einzelnen Jahre, fällt auf, dass sowohl in den letzten beiden Jahren des Beobachtungszeitraums 2006 bis 2014 als auch 2006 und 2008 die beiden Diagnosen häufiger übereinstimmten als in den restlichen Jahren. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. ($p=0,06$; exakter Fisher-Test) (Abb.4.29)

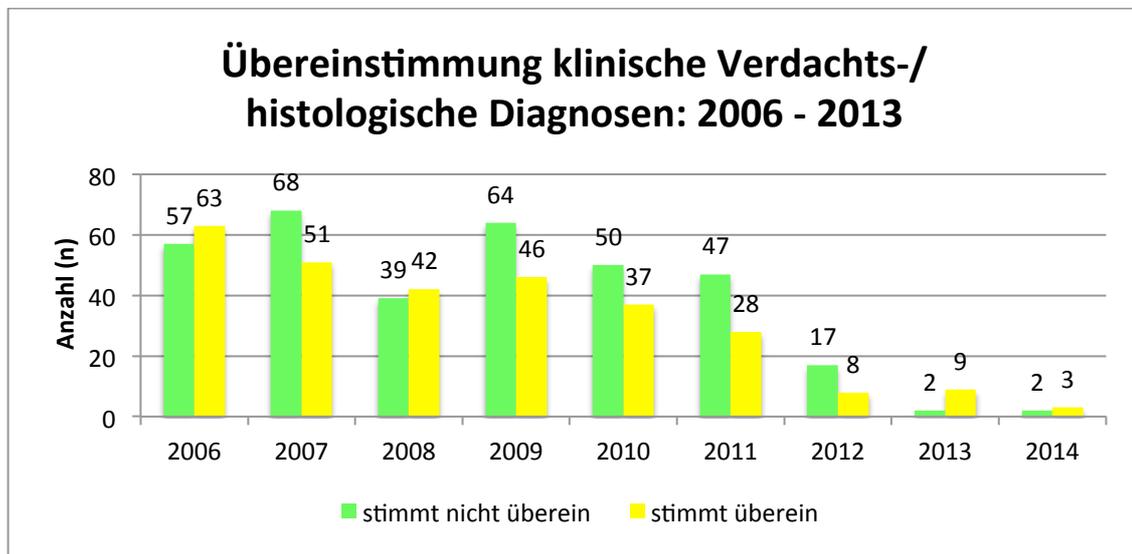


Abb. 4.29 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in den Jahren 2006 bis 2013

4.3.4 Vergleich der histologischen Diagnosen bezogen auf das Geschlecht

Tabelle 4.9 stellt die geschlechtsspezifischen Nagelerkrankungshäufigkeiten dar. Mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher prüfte ich auf signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

Zunächst verglich ich die jeweiligen Erkrankungsgruppen untereinander. Ich stellte dabei fest, dass sich lediglich Nagelinfektionen ($p=10^{-3*}$) und benigne Tumore ($p=0,007*$) in ihrer Manifestation zwischen beiden Geschlechtern signifikant unterschieden. Während Männer mit $n=181$ Fällen (61,56%) im Vergleich zu Frauen mit $n=113$ Fällen (38,44%) deutlich häufiger von einer Nagelinfektion heimgesucht wurden, fanden sich benigne Tumore vermehrt bei Frauen ($n=16$; 76,19%) als bei Männern ($n=5$; 23,81%). In der weiteren Subgruppenanalyse zeigte sich, dass mykotische Infektionen ($p=0,001*$) signifikant häufiger bei Männern auftraten, während der Nävus ($p=0,029*$) bei Frauen überwog.

Die häufigsten Nagelerkrankungen bei beiden Geschlechtern waren die Onychodystrophie (Frauen: $n=156$ Fälle (49,21%); Männer: $n=161$ Fälle (50,79%)), gefolgt von der Onychomykose (Frauen: $n=64$ Fälle (35,75%); Männer: $n=115$ Fälle (64,25%)).

Generell traten die meisten Nagelerkrankungen bevorzugt bei Männern auf. Hierzu gehörten die bakteriellen (n=60; 56,07%) und viralen (n=6; 75,00%) Infektionen, die Nagelwachstumsstörungen (n=19; 59,38%) insbesondere der *Unguis incarnatus* (n=17; 70,83%), die entzündlichen Dermatosen (n=17; 58,62%) hauptsächlich die Psoriasis (n=10; 66,67%) und die Paronychie (n=6; 85,71%), die subunguale Exostose (n=3; 75,00%) und die malignen Tumore (n=13; 61,90%), hierbei speziell das Plattenepithelkarzinom (n=5; 83,33%).

Frauen waren stattdessen, nicht signifikant, aber dennoch häufiger von Pigmentstörungen (n=31; 57,41%), Hämatomen (n=29; 58,00%), Onychogrypose (n=3; 100%), Ekzemenägeln (n=5; 83,33%), Nävi (n=7; 87,50%) und Lentigo simplex (n=3; 100%) betroffen. Die Onychogrypose (n=3; 100%), der Zangennagel (n=1; 100%), der Lichen ruber (n=1; 100%), die Lentigo simplex (n=3; 100%), das Hämangiom (n=1; 100%), das Fibrokeratom (n=1; 100%), die mukoide Dorsalzyste (n=1; 100%) und das Granuloma pyogenicum (n=1; 100%) fanden sich sogar ausschließlich bei Frauen.

Weiterhin ist der Tabelle zu entnehmen, dass Männer und Frauen an Fibromen (n=1; 50,00%), dem Morbus Bowen (n=1; 50,00%), einem exogenen Pigment (n=1; 50,00%), der Melanonychia striata (n=1; 50,00%), und den Röhrennägeln (n=1; 50,00%), gleich häufig erkrankt waren. Auch das maligne Melanom fand sich bei Frauen (n=6; 46,15%) und Männern (n=7; 53,85%) ungefähr gleich häufig. Normalbefunde lagen gering häufiger bei Frauen (n=19; 54,29%) als bei Männern (n=16; 45,71%) vor.

Erkrankung/ Gruppe	Frauen	Männer	Gesamt	Exakter Fisher-Test
Infektionen	113 (38,44%)	181 (61,56%)	294	10^{-3*}
Mykotische Infektion	64 (35,75%)	115 (64,25%)	179	10 ^{-3*}
Bakterielle Infektion	47 (43,93%)	60 (56,07%)	107	0,526
Virale Infektion	2 (25,00%)	6 (75,00%)	8	0,294
Maligne Tumore	8 (38,10%)	13 (61,90%)	21	0,507
Maligne Melanom	6 (46,15%)	7 (53,85%)	13	1
Plattenepithelkarzinom	1 (16,67%)	5 (83,33%)	6	0,222
Morbus Bowen	1 (50,00%)	1 (50,00%)	2	1
Entzündliche Dermatosen	12 (41,38%)	17 (58,62%)	29	0,574
Psoriasis	5 (33,33%)	10 (66,67%)	15	0,433
Paronychie	1 (14,29%)	6 (85,71%)	7	0,055
Ekzem	5 (83,33%)	1 (16,67%)	6	0,103
Lichen ruber	1 (100%)	0 (0%)	1	0,468
Benigne Tumore	16 (76,19%)	5 (23,81%)	21	0,007*
Nävus	7 (87,50%)	1 (12,50%)	8	0,029*
Subunguale Exostose	1 (25,00%)	3 (75,00%)	4	0,627
Lentigo simplex	3 (100%)	0 (0%)	3	0,102
Hämangiom	1 (100%)	0 (0%)	1	0,468
Fibrokeratom	1 (100%)	0 (0%)	1	0,468
Fibrom	1 (50,00%)	1 (50,00%)	2	1
Mukoide Dorsalzyste	1 (100%)	0 (0%)	1	0,468
Granuloma pyogenicum	1 (100%)	0 (0%)	1	0,468
Nagelwachstumsstörungen	13 (40,63%)	19 (59,38%)	32	0,586
Unguis incarnatus	7 (29,17%)	17 (70,83%)	24	0,095
Onychogrypose	3 (100%)	0 (0%)	3	0,101
Röhrennagel	2 (50,00%)	2 (50,00%)	4	1
Zangennagel	1 (100%)	0 (0%)	1	0,468
Pigmentstörungen	31 (57,41%)	23 (42,59%)	54	0,084
Hämatom	29 (58,00%)	21 (42,00%)	50	0,105
Exogenes Pigment	1 (50,00%)	1 (50,00%)	2	1
Melanonychia striata	1 (50,00%)	1 (50,00%)	2	1
Onychodystrophie	156 (49,21%)	161 (50,79%)	317	0,235
Normalbefund	19 (54,29%)	16 (45,71%)	35	0,388

Tab. 4.9 Übersicht über die histologischen Diagnosen in Bezug auf das Geschlecht

Anhand der Abbildung 4.30 lässt sich erkennen, dass bei den männlichen Patienten in n=175 Fällen (60,98%) häufiger eine Übereinstimmung zwischen klinischer und histologischer Diagnose vorlag, als bei den Frauen mit nur n=112 Fällen (39,02%). Dieser Unterschied erwies sich als signifikant. ($p=10^{-3*}$; exakter Fisher-Test)

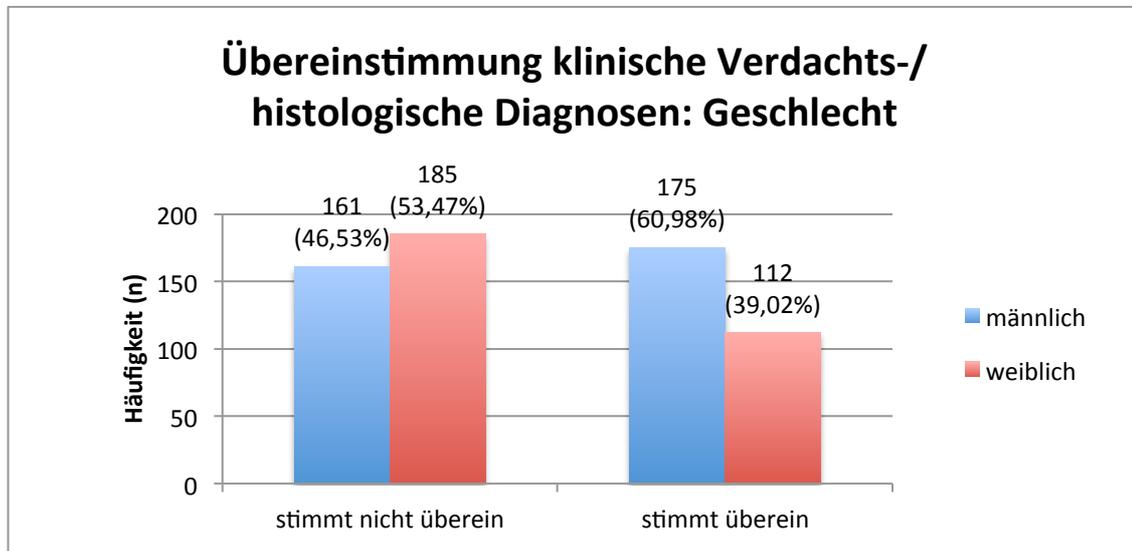


Abb. 4.30 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in Abhängigkeit vom Geschlecht

4.3.5 Vergleich der histologischen Diagnosen bezogen auf drei Altersgruppen

Um die histologisch diagnostizierten Nagelerkrankungen bezüglich des Alters vergleichen zu können, wurden die Fälle in drei Altersgruppen unterteilt. Allgemein traten Nagelerkrankungen gehäuft bei den 30 bis 60 Jährigen auf.

Bei der Gegenüberstellung der einzelnen Erkrankungsgruppen stellten sich sowohl bei den Nagelinfektionen ($p=10^{-3*}$) als auch bei den Nagelwachstumsstörungen ($p=10^{-3*}$) den entzündlichen Dermatosen ($p=0,025*$) und den benignen Tumoren ($p=0,003$) signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen heraus. So traten Nagelinfektionen mit n=162 Fällen (51,10%) deutlich häufiger bei den 30 bis 60 Jährigen auf im Vergleich zu den unter 30 Jährigen mit n=37 Fällen (12,59%) oder zu den über 60 Jährigen mit n=95 Fällen (32,31%). In der Altersgruppe der unter 30 Jährigen fanden sich stattdessen vermehrt Nagelwachstumsstörungen im Vergleich zu den anderen Altersgruppen. Entzündliche Dermatosen wurden vergleichsweise oft bei den unter 30 Jährigen und den 30 bis 60 Jährigen diagnostiziert; bei beiden Gruppen mit n=11 Fällen (37,93%) gegenüber der Gruppe mit den über 60 Jährigen. Benigne Tumore traten am seltensten bei den 30 bis 60 Jährigen (n=4; 19,05%) auf. Signifikante Altersunterschiede der Patienten bei der Diagnose zeigten sich zudem bei mykotischen ($p=10^{-3*}$) und bakteriellen ($p=0,001*$) Infektionen, der Paronychie

($p=0,015^*$), dem *Unguis incarnatus* ($p=10^{-3^*}$) und dem Nävus ($p=0,001^*$). Die Wahrscheinlichkeit an einer mykotischen oder bakteriellen Infektion zu erkranken war am höchsten in der Altersgruppe der 30 bis 60 Jährigen; so fanden sich in dieser Altersgruppe $n=91$ Fälle (50,84%) mit mykotischen Infektionen und $n=69$ Fälle (64,49%) mit bakteriellen Infektionen. Demgegenüber wurde die Paronychie mit $n=4$ Fällen (57,14%), der *Unguis incarnatus* mit $n=16$ Fällen (66,67%) und der subunguale Nävus mit $n=5$ Fällen (62,50%) vor allem bei den unter 30 Jährigen beobachtet. Bei den über 60 Jährigen fanden sich verhältnismäßig zu den anderen Altersgruppen häufiger maligne Tumore ($n=11$; 52,38%). Die Anzahl maligner Tumore nahm mit steigendem Alter stetig zu. So fand sich beispielsweise bei den malignen Tumoren das maligne Melanom am häufigsten mit $n=8$ Fällen (61,54%) in der Altersgruppe der über 60 Jährigen und der Morbus Bowen wurde sogar ausschließlich bei den über 60 Jährigen mit $n=2$ Fällen (100%) beobachtet. Sonst konnten keine signifikanten Abweichungen bezüglich der Altersverteilung der Erkrankungen nachgewiesen werden, lediglich einzelne Tendenzen waren zu erkennen. So nahm mit steigendem Alter die Häufigkeit viraler Infektionen und der Lentigo simplex zu. Im Gegensatz hierzu verhielt es sich mit der Psoriasis und der Paronychie. Diese traten vermehrt in jungen Jahren auf und waren mit Zunahme des Alters seltener. Die Abbildung 4.31 stellt das Durchschnittsalter der jeweiligen Erkrankungsgruppen dar und die Tabelle 4.10 zeigt die Verteilung der histologisch diagnostizierten Nagelerkrankungen bezogen auf die drei Altersgruppen.

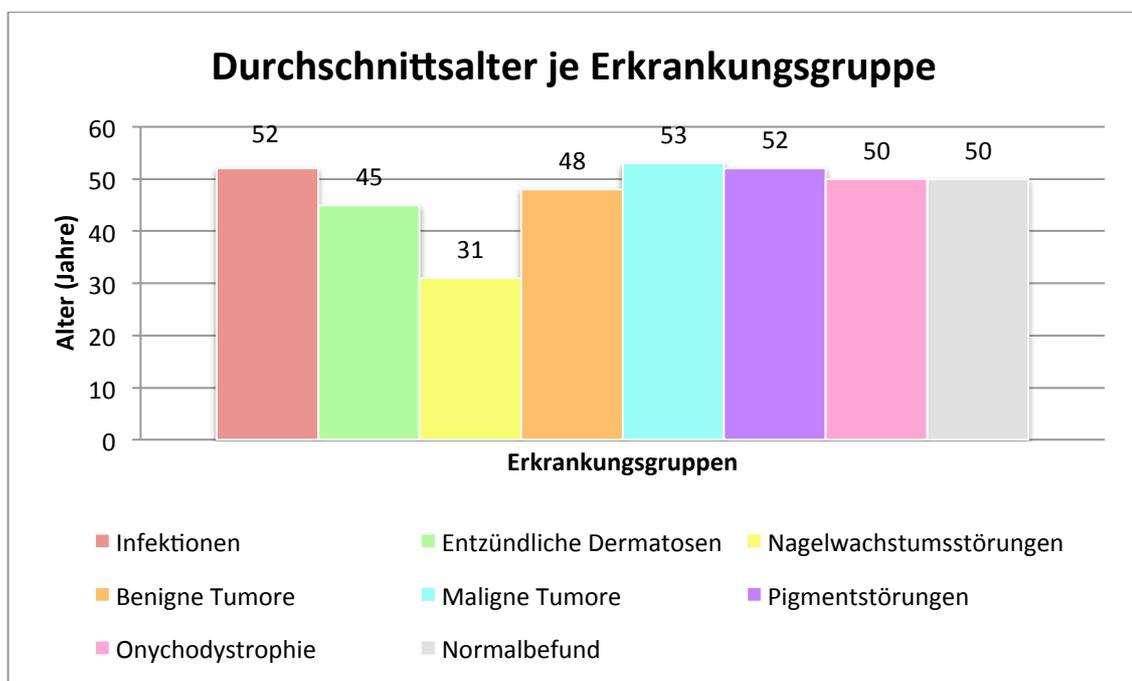


Abb. 4.31 Übersicht zum durchschnittlichen Alter der Probanden in Bezug auf Erkrankungsgruppen

Erkrankung/ Gruppe	0 - 30	30 - 60	> 60	Exakter Fisher-Test
Infektionen	37 (12,59%)	162 (55,10%)	95 (32,31%)	0.001*
Mykotische Infektion	16 (8,94%)	91 (50,84%)	72 (40,22%)	10 ^{-3*}
Bakterielle Infektion	19 (17,76%)	69 (64,49%)	19 (17,76%)	10 ^{-3*}
Virale Infektion	2 (25,00%)	2 (25,00%)	4 (50,00%)	0.283
Maligne Tumore	1 (4,76%)	9 (42,86%)	11 (52,38%)	0.110
Malignes Melanom	1 (7,69%)	4 (30,77%)	8 (61,54%)	0.125
Plattenepithelkarzinom	0 (0%)	5 (83,33%)	1 (16,67%)	0.331
Morbus Bowen	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0.145
Entzündliche Dermatosen	11 (37,93%)	11 (37,93%)	7 (24,14%)	0.038*
Psoriasis	6 (40,00%)	5 (33,33%)	4 (26,67%)	0.087
Paronychie	4 (57,14%)	3 (42,86%)	0 (0%)	0.015*
Ekzem	1 (16,67%)	3 (50,00%)	2 (33,33%)	1
Lichen ruber	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0,515
Benigne Tumore	9 (42,86%)	4 (19,05%)	8 (38,10%)	0.003*
Nävus	5 (62,50%)	0 (0%)	3 (37,50%)	0.001*
Subunguale Exostose	2 (50,00%)	1 (25,00%)	1 (25,00%)	0.24
Lentigo simplex	0 (0%)	1 (33,33%)	2 (66,67%)	0.586
Hämangiom	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0.177
Fibrokeratom	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
Fibrome	0 (0%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)	1
Mukoide Dorsalzyste	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0.177
Granuloma pyogenicum	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0,515
Nagelwachstumsstörungen	18 (56,25%)	10 (31,25%)	4 (12,50%)	10^{-3*}
Unguis incarnatus	16 (66,67%)	6 (25,00%)	2 (8,33%)	10 ^{-3*}
Onychogrypose	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	0.295
Röhrennagel	2 (50,00%)	1 (25,00%)	1 (25,00%)	0.24
Zangennagel	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0,515
Pigmentstörungen	6 (11,11%)	27 (50,00%)	21 (38,89%)	0.384
Hämatom	5 (10,00%)	25 (50,00%)	20 (40,00%)	0.304
Exogenes Pigment	0 (0%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)	1
Melanonychia striata	1 (50,00%)	1 (50,00%)	0 (0%)	0.436
Onychodystrophie	58 (18,29%)	162 (51,10%)	97 (30,60%)	0.235
Normalbefunde	8 (22,86%)	16 (45,71%)	11 (31,43%)	0.696

Tab. 4.10 Übersicht über histologische Diagnosen in Bezug auf drei Altersgruppen

Beim Vergleich der drei Altersgruppen und dem Vorliegen einer Übereinstimmung zwischen klinischer Verdachts- und histologischer Diagnose fand sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,597$; exakter Fisher-Test). Dennoch lässt sich anhand der Abbildung 4.32 erkennen, dass bei den 30 bis 60 Jährigen der Unterschied bezüglich der Übereinstimmung am Größten war vergleichsweise zu den anderen Altersgruppen.

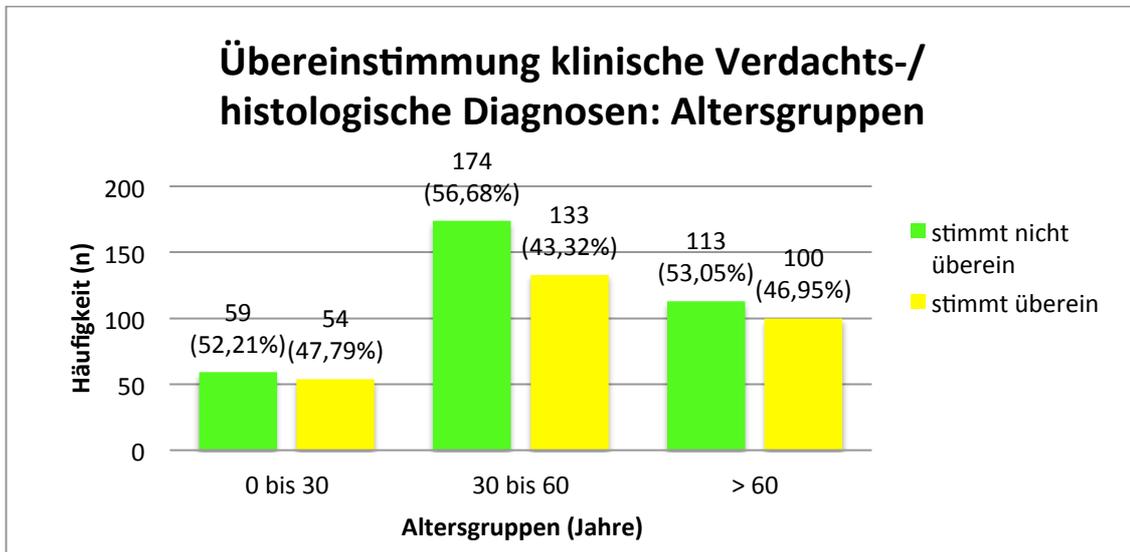


Abb. 4.32 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in Bezug auf drei Altersgruppen (0 - 30, 30 - 60 und > 60 Jahre)

4.4 Lokalisation der Nagelerkrankungen

Am häufigsten mit $n=424$ (66,35%) fanden sich Nagelveränderungen im Bereich der Füße, nur $n=168$ (26,29%) wiesen Veränderungen an den Fingernägeln auf. Bei $n=47$ (7,36%) wurden keine Angaben zur Lokalisation Hand oder Fuß dokumentiert. (Abb. 4.33)

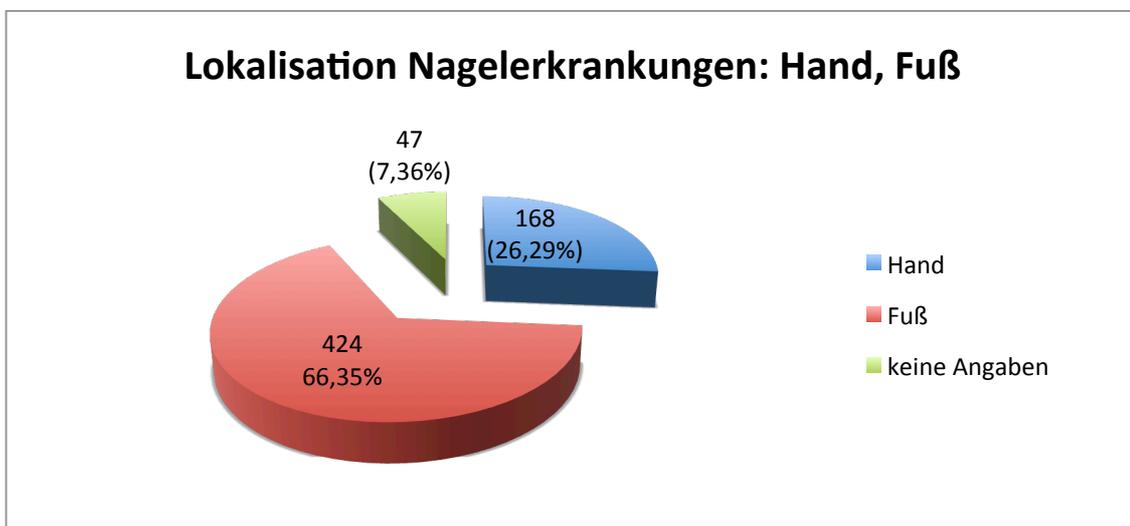


Abb. 4.33 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen (Hand, Fuß)

Zwischen der rechts- und linksseitigen Erkrankungsverteilung zeigten sich keinerlei Auffälligkeiten. Links und rechts wiesen annähernd die gleichen Häufigkeiten ($n=212$ (33,18%) beziehungsweise $n=205$ (32,08%)) auf. Nur bei $n=36$ Fällen (5,63%) und damit am seltensten fanden sich beidseits Nagelveränderungen. Keine Angaben diesbezüglich wurden in $n=186$ Fällen (29,11%) gemacht. (Abb. 4.34)

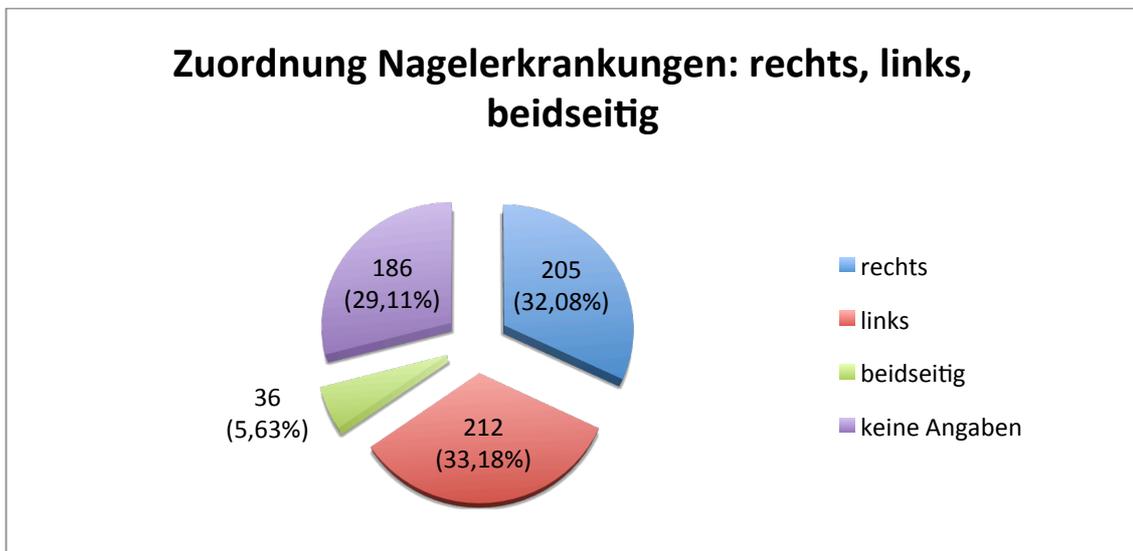


Abb. 4.34 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen (rechts, links, beidseitig)

Mit großem Abstand war am häufigsten mit $n=313$ Fällen (48,98%) der Daumen beziehungsweise die Großzehe betroffen. Die restlichen Finger beziehungsweise Zehen wiesen in etwa die gleiche Häufigkeit auf. Bei $n=155$ Fällen (24,27%) fehlten hierzu die Angaben. (Abb. 4.35)

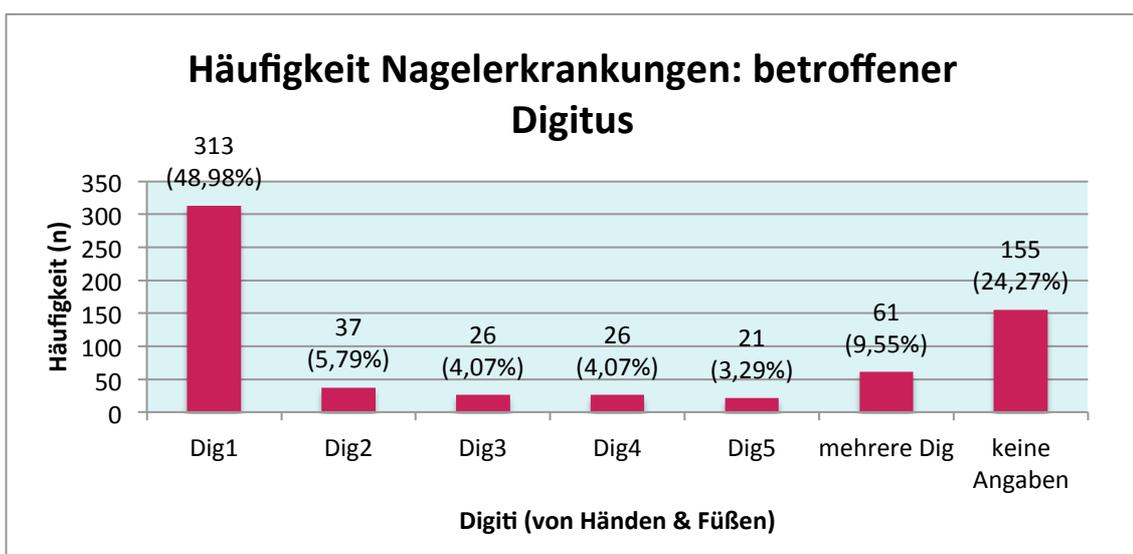


Abb. 4.35 Angaben zur Häufigkeit der Nagelerkrankungen in Bezug auf den betroffenen Digitus

Bei genauer Betrachtung der Hände fällt auf, dass die Nägel der rechten Hand minimal häufiger betroffen sind als die der Linken, an den Füßen erscheint dies jedoch genau anders herum. Eine Nagelveränderung an den Kleinfingern wurde jeweils nur in n=2 Fällen (0,31%) und somit am seltensten beobachtet werden. N=9 Fälle (1,41%) boten Veränderungen an beiden Händen. Entsprechend der Daumen beider Hände wiesen die Großzehen der Füße am häufigsten Nagelerkrankungen auf. (Abb. 4.36 und 4.37)

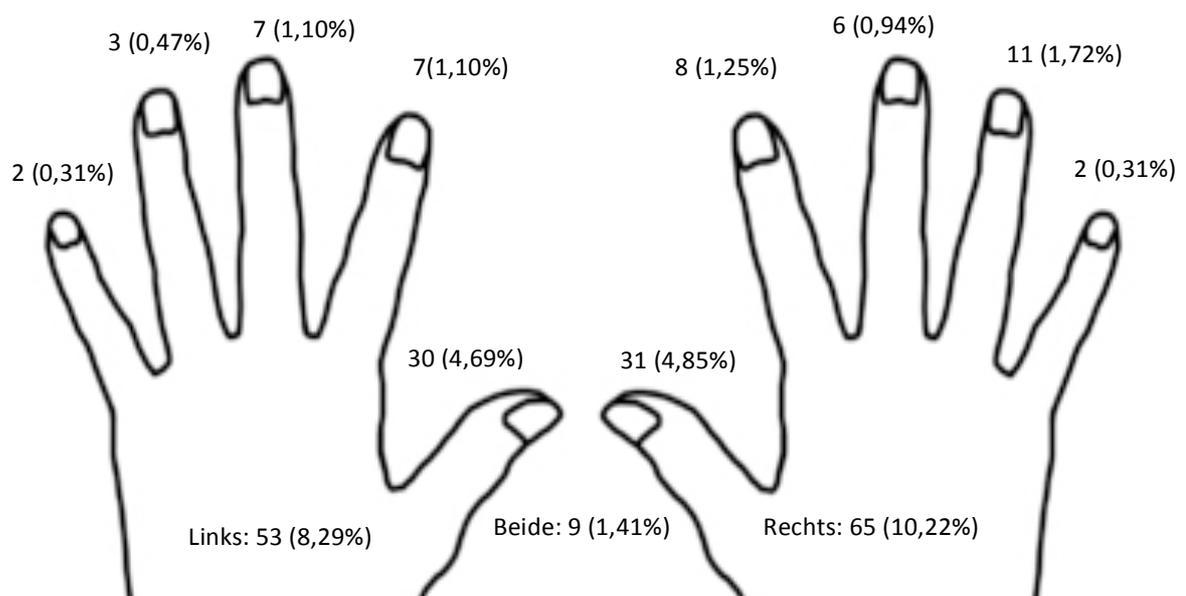


Abb. 4.36 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen an den Händen

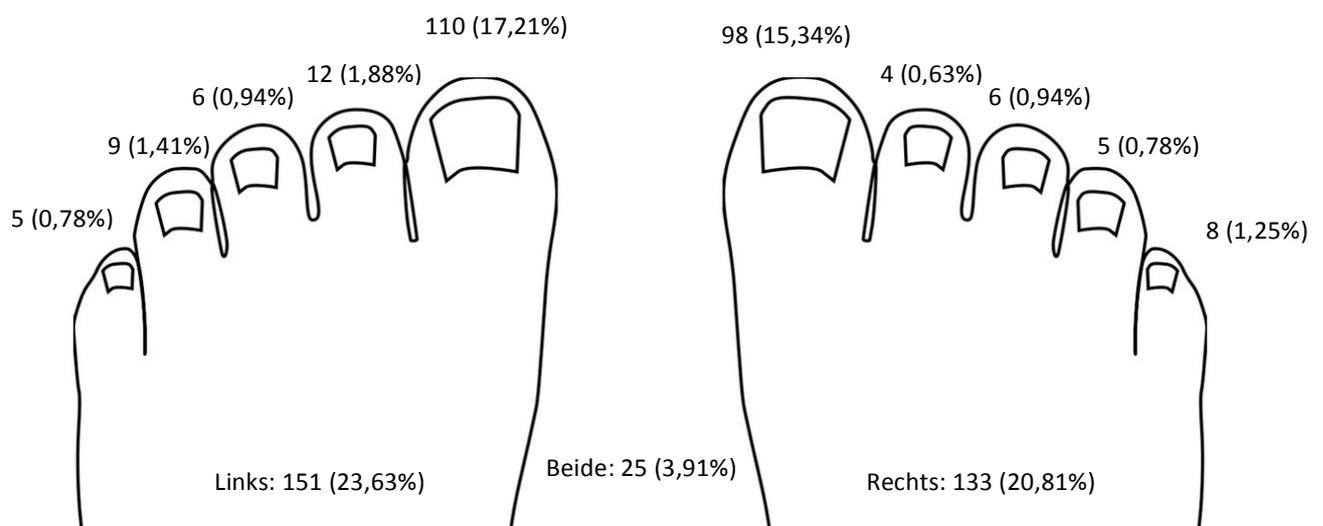


Abb. 4.37 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen an den Füßen

4.4.1 Entwicklung der Lokalisation der Nagelerkrankungen über die betrachteten Jahre

Bezogen auf die jeweiligen Jahre 2006 bis 2014 stellt man fest, dass lediglich 2013 Fingernägel geringfügig häufiger eine Nagelveränderung als Fußnägel aufwiesen. (Abb. 4.38)

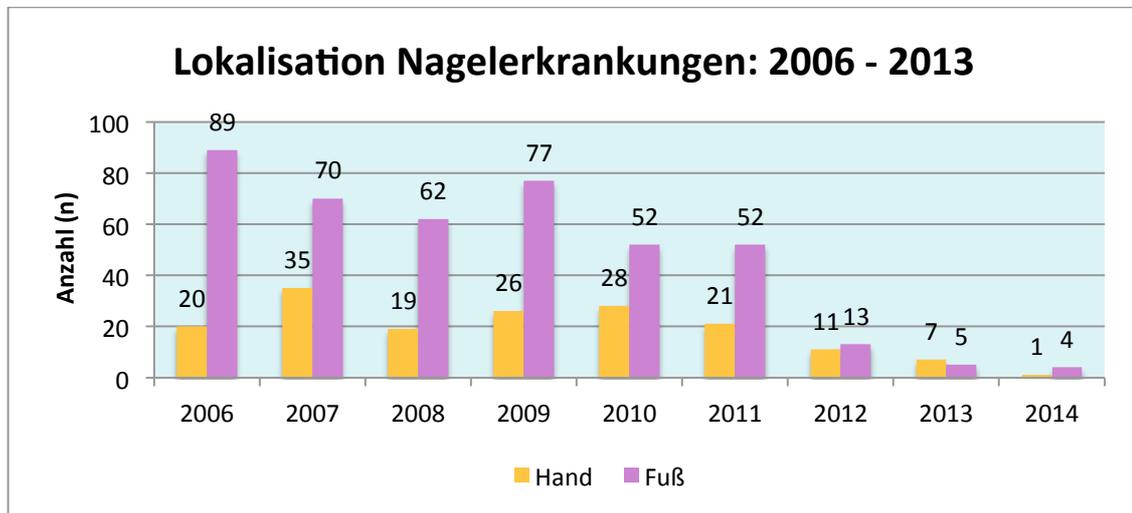


Abb. 4.38 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen in den Jahren 2006 bis 2013

4.4.2 Geschlechtsabhängige Unterschiede bezüglich der Lokalisation der Nagelerkrankungen

Anhand der Abbildung 4.39 lässt sich erkennen, dass bei beiden Geschlechtern am häufigsten die Fußnägel von Nagelerkrankungen bei Frauen in n=198 Fällen (46,70%) und bei Männern in n=226 Fällen (53,30%) betroffen sind. Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich der Lokalisation der Nagelerkrankung vor ($p=1$; exakter Fisher-Test).

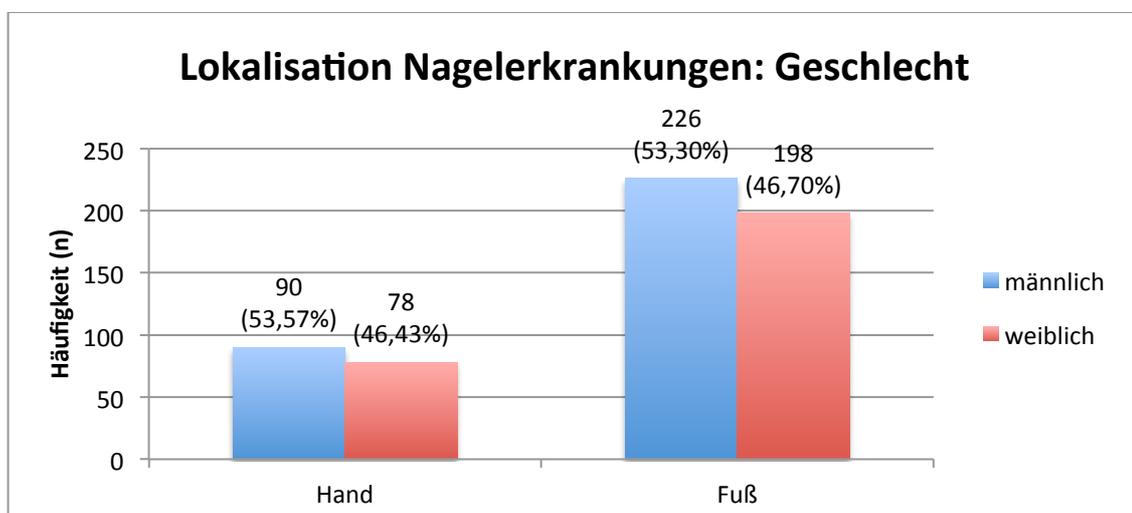


Abb. 4.39 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen nach Geschlecht

4.4.3 Altersabhängige Unterschiede bezüglich der Lokalisation der Nagelerkrankungen

Auch das Alter hat keine Auswirkung auf den Befall der Finger- und Fußnägel ($p=0,181$; Mann-White-U-Test). So fanden sich Nagelveränderungen an den Fingernägeln im Mittel bei 52,89 Jahren und an den Zehen im Durchschnitt im Alter von 50,19 Jahren. (Tab. 4.11 und Abb. 4.40)

Lokalisation	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
Hand	52,89	17,908	6	84	54
Fuß	50,19	19,716	0	86	53
Gesamt	50,95	19,244	0	86	53

Tab. 4.11 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen in Bezug auf das Alter

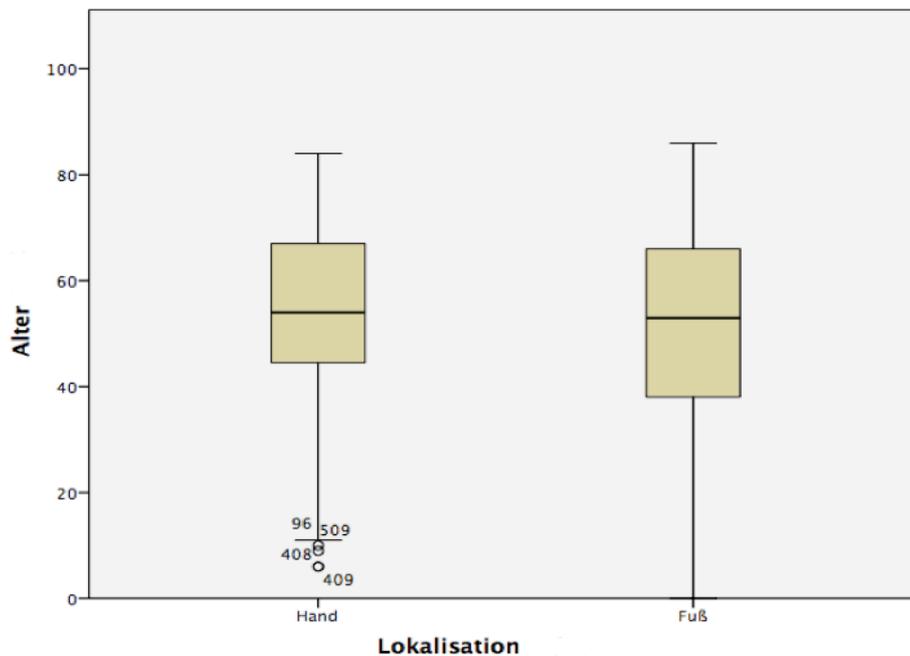


Abb. 4.40 Boxplot: Altersabhängige Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation der Nagelerkrankungen

4.4.4 Vergleich der histologischen Diagnosen bezogen auf die Lage der Nagelerkrankungen

Betrachtete man die Verteilung der histologischen Diagnosen hinsichtlich des Auftretens an Finger- bzw. Zehennägeln, dann zeigte sich, dass Nagelinfektionen ($p=0,028^*$), speziell Onychomykosen ($p=0,001^*$) und Nagelwachstumsstörungen ($p=0,002^*$), insbesondere der Unguis incarnatus ($p=10^{-3^*}$) signifikant häufiger Zehennagel als Fingernägel befielen. Im Vergleich dazu wurden benigne Tumore ($p=0,005^*$), insbesondere der Nävus ($p=0,001^*$) als auch maligne Tumore ($p=0,001^*$), wie etwa das maligne Melanom ($p=0,012^*$) signifikant öfter an den Fingernägeln identifiziert. Nicht signifikant, aber vergleichsweise häufiger waren Zehennägel von entzündlichen Dermatosen ($p=0,393$) mit $n=18$ Fällen (64,29%), Pigmentstörungen ($p=0,675$) mit $n=40$ Fällen (74,07%) und Onychodystrophien ($p=0,363$) mit $n=212$ Fällen (73,36%) betroffen. Während die Psoriasis Finger- und Zehennägel ($n=7$; 50,00%) gleich oft befiel, fanden sich der Ekzemnagel mit $n=5$ Fällen (83,33%) und die Paronychie mit $n=6$ Fällen (85,71%) bevorzugt an den Zehennägeln. Der Unguis incarnatus mit $n=24$ Fällen (100%), die Onychogrypose mit $n=3$ Fällen (100%) und die subunguale Exostose mit $n=4$ Fällen (100%) wurden ausschließlich an den Zehennägeln beobachtet. Demgegenüber traten Fibrome mit $n=2$ Fällen (100%) und exogene Pigmente ebenfalls mit $n=2$ Fällen (100%) einzig und allein an den Fingernägeln in Erscheinung. Gleich häufig erschienen an Finger- und Zehennägeln der Morbus Bowen und die Melanonychie striata jeweils mit einem Fall (50,00%). Normalbefunde wurden mit $n=18$ Fällen (54,55%) signifikant häufiger histologisch an den Zehennagel als an den Fingernägeln diagnostiziert ($p=0,03$). Tabelle 4.12 bietet einen Überblick über die Verteilung der histologischen Diagnosen und ihrer jeweiligen Lokalisation.

Erkrankung/ Gruppe	Hand	Fuß	Gesamt	Exakter Fisher-Test
Infektionen	63 (23,77%)	202 (76,23%)	265	0,028*
Mykotische Infektion	31 (18,90%)	133 (81,10%)	164	0,001*
Bakterielle Infektion	29 (31,18%)	64 (68,82%)	93	0,531
Virale Infektion	3 (37,50%)	5 (62,50%)	8	0,694
Maligne Tumore	13 (61,90%)	8 (38,10%)	21	0,001*
Malignes Melanom	8 (61,54%)	5 (38,46%)	13	0,012*
Plattenepithelkarzinom	4 (66,67%)	2 (33,33%)	6	0,057
Morbus Bowen	1 (50,00%)	1 (50,00%)	2	0,487
Entzündliche Dermatosen	10 (35,71%)	18 (64,29%)	28	0,393
Psoriasis	7 (50,00%)	7 (50,00%)	14	0,078
Paronychie	1 (14,29%)	6 (85,71%)	7	0,679
Ekzem	1 (16,67%)	5 (83,33%)	6	1
Lichen ruber	1 (100%)	0 (0%)	1	0,283
Benigne Tumore	11 (61,11%)	7 (38,89%)	18	0,005*
Nävus	7 (87,50%)	1 (12,50%)	8	0,001*
Subunguale Exostose	0 (0%)	4 (100%)	4	0,582
Fibrome	2 (100%)	0 (0%)	2	0,080
Hämangiome	1 (100%)	0 (0%)	1	0,284
Fibrokeratom	0 (0%)	1 (100%)	1	1
Mukoide Dorsalzyste	1 (100%)	0 (0%)	1	0,284
Granuloma pyogenicum	0 (0%)	1 (100%)	1	1
Lentigo simplex	2 (66,67%)	1 (33,33%)	3	0,109
Nagelwachstumsstörungen	2 (6,25%)	30 (93,75%)	32	0,002*
Unguis incarnatus	0 (0%)	24 (100%)	24	10 ^{-3*}
Röhrennagel	1 (25,00%)	3 (75,00%)	4	1
Onychogrypose	0 (0%)	3 (100%)	3	0,562
Zangennagel	1 (100%)	0 (0%)	1	0,284
Pigmentstörungen	14 (25,93%)	40 (74,07%)	54	0,675
Hämatom	11 (22,00%)	39 (78,00%)	50	0,329
Exogenes Pigment	2 (100%)	0 (0%)	2	0,080
Melanonychia striata	1 (50,00%)	1 (50,00%)	2	0,487
Onychodystrophie	77 (26,64%)	212 (73,36%)	289	0,363
Normalbefund	15 (45,45%)	18 (54,55%)	33	0,030*

Tab. 4.12 Verteilung der histologischen Diagnosen in Bezug auf die Lokalisation

4.4.5 Zusammenhang zwischen der Lokalisation und dem Vorliegen einer Übereinstimmung von klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen

Den Untersuchern fiel es nicht leicht, die richtige Diagnose zu stellen, weder an den Händen noch an den Füßen. An beiden Lokalisationen lag in mehr als der Hälfte der Fälle keine Übereinstimmung zwischen klinischer Verdachts- und histologischer Diagnose vor ($p=0,175$; exakter Fisher-Test). An den Fußnägeln zeigte sich dies in $n=220$ Fällen (52,51%), an den Fingernägeln in $n=98$ Fällen (58,68%). (Abb. 4.41)

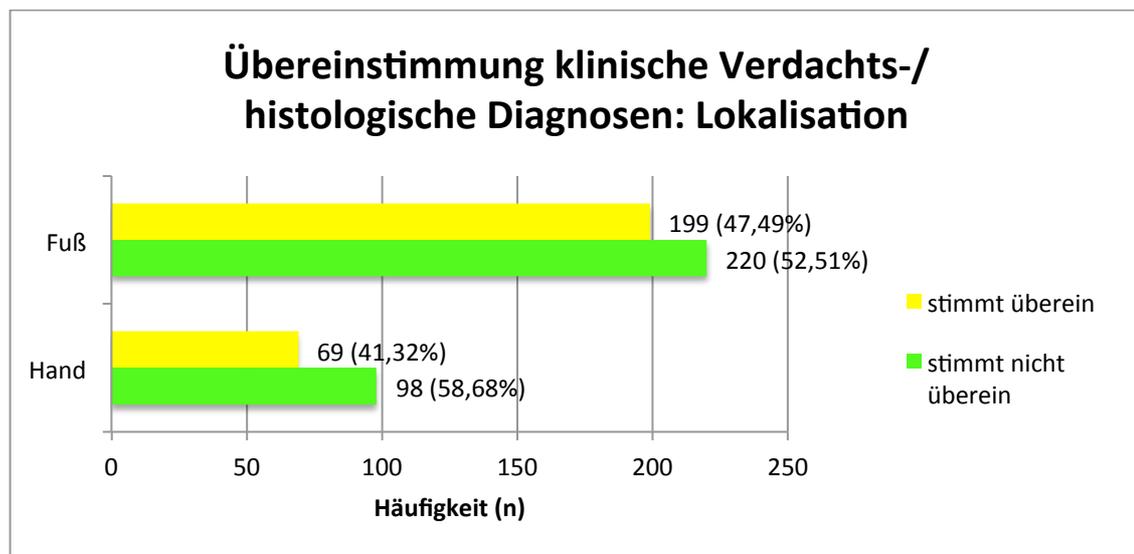


Abb. 4.41 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in Bezug zur Lokalisation der Nagelerkrankungen

4.4.6 Zusammenhang zwischen den angewandten Operationstechniken und der Lokalisation der Nagelerkrankungen

Bezüglich der Lokalisation der Nagelerkrankung und dem jeweiligen Operationsverfahren fanden sich signifikante Unterschiede ($p=10^{-3*}$). Während das „Nail Clipping“ ($n=283$; 75,87%), die modifizierte Emmert Plastik ($n=25$; 92,59%) und die Nagelextraktion ($n=52$; 80,00%) bevorzugt an den Fußnägeln angewandt wurde, kam die Exzisionsbiopsie ($n=12$; 60,00%) häufiger an den Fingernägeln zum Einsatz. Shavebiopsien wurden an Finger- und Fußnägeln ($n=3$; 50,00%) gleich häufig gebraucht. Stanzbiopsien führte man nur geringfügig häufiger an Fuß- ($n=51$; 52,58%) als an Fingernägeln ($n=46$; 47,42%) durch.

Abbildung 4.42 stellt grafisch die verschiedenen Operationstechniken in Abhängigkeit von der Lokalisation der Nagelerkrankungen dar.

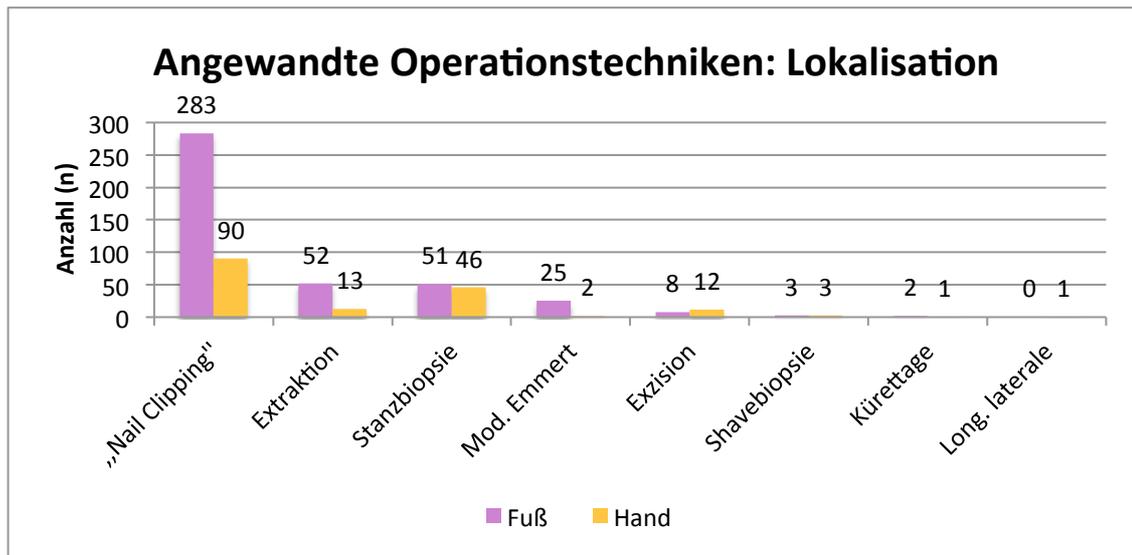


Abb. 4.42 Angewandte Operationstechniken in Bezug zur Lokalisation der Nagelerkrankungen

4.5 Individuelle Charakteristika der fünf wichtigsten Nagelerkrankungen

Zusammenfassend ließ sich anhand meiner retrospektiven Studie feststellen, dass Onychodystrophien (n=317; 39,48%) die Mehrzahl der histologisch diagnostizierten Nagelerkrankungen repräsentierten, dicht gefolgt von den Infektionen (n=294; 36,61%). Maligne (n=21; 2,62%) und benigne (n=21; 2,62%) Tumore bildeten zusammen die dritthäufigste Nagelerkrankungsgruppe und entzündliche Dermatosen (n=29; 3,61%) wurden am vierthäufigsten histologisch diagnostiziert. Der häufigste maligne Tumor war das maligne Melanom (n=13; 61,90%). Unter den benignen Tumoren fanden sich in der Mehrzahl der subunguale Nävus (n=8; 38,10%), unter den entzündlichen Dermatosen die Psoriasis (n=15; 51,72%) und bei den Nagelinfektionen waren es die Onychomykosen (n=179; 60,88%). Im Folgenden wird nur auf die einzelnen Erkrankungen eingegangen, nicht aber auf ihre zugehörigen Gruppen, da diese stets die gleichen Tendenzen aufwiesen wie ihre zugehörigen Erkrankungen.

Während die klinische Verdachtsdiagnose Onychomykose (n=273; 57,72%), malignes Melanom (n=45; 62,50%), Nävus (n=15; 75,00%) und Psoriasis (n=22; 57,89%) vornehmlich fehldiagnostiziert wurden, stimmte die Onychodystrophie (n=27; 84,38%) größtenteils mit der histologischen Diagnose überein. Außer bei der Onychomykose ($p=0,02^*$) und der Onychodystrophie ($p=10^{-3^*}$) erwiesen sich diese Unterschiede als statistisch nicht signifikant. Dabei taten sich die Untersucher insbesondere bei der Unterscheidung zwischen Onychomykose, Onychodystrophie und Psoriasis schwer. So wurde bei der Onychodystrophie am häufigsten klinisch zunächst von einer Onychomykose (n=243; 77,14%) ausgegangen und bei der klinischen Verdachtsdiagnose Onychomykose stellte sich am häufigsten histologisch eine

Onychodystrophie (n=255; 53,91%) heraus. Eine Psoriasis wurde klinisch meist auch als eine solche (n=10; 66,67%) erkannt. Bei der klinischen Verdachtsdiagnose Psoriasis ließ sich jedoch am häufigsten histologisch eine Onychodystrophie (n=19; 50,00%) nachweisen. Das maligne Melanom wurde klinisch häufig mit einem Nävus (n=2; 15,28%) verwechselt. Bei den klinisch diagnostizierten malignen Melanomen stellte sich letztendlich histologisch am häufigsten ein subunguales Hämatom (n=18; 25,00%) heraus. Der Nävus wurde klinisch meist als malignes Melanom (n=3; 37,50%) fehldiagnostiziert. Die klinische Verdachtsdiagnose subungualer Nävus offenbarte sich histologisch in der Mehrzahl der Fälle als subunguales Hämatom (n=4; 20,00%). Die Abgrenzung vom subungualen Melanom, Nävus und Hämatom stellte sich als sehr komplex dar.

Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung fiel auf, dass außer beim Nävus (12,50% vs. 87,50%) männliche Patienten deutlich häufiger an einer Onychomykose (64,25% vs. 35,75%), einer Onychodystrophie (50,79% vs. 49,21%) oder einer Psoriasis (66,67% vs. 33,33%) erkrankten als Frauen. Eine ungefähr gleiche Geschlechterverteilung ließ sich dagegen beim malignen Melanom beobachten; lediglich in einem Fall wurde es häufiger beim Mann (n=7; 53,85%) als bei der Frau (n=6; 46,15%) diagnostiziert. Nur bei der Onychomykose ($p=10^{-3*}$) und dem Nävus ($p=0,029^*$) waren diese geschlechtsspezifischen Unterschiede statistisch signifikant.

Bezogen auf die Altersverteilung zeigte sich, dass die Onychomykose (n=91; 50,84%) und die Onychodystrophie (n=162; 51,10%) am häufigsten bei den 30- bis 60-Jährigen anzutreffen waren, wohingegen die unter 30-Jährigen vermehrt an einer Psoriasis (n=6; 40,00%) oder einem Nävus (n=5; 62,50%) litten. Während die Psoriasis mit zunehmendem Alter seltener auftrat, wurde das maligne Melanom im höheren Lebensalter immer häufiger beobachtet. Dementsprechend lag das Maximum des malignen Melanoms (n=8; 61,54%) bei den über 60-Jährigen. Signifikante Unterschiede in den Altersgruppen ließen sich lediglich beim Nävus ($p=0,001^*$) und der Onychomykose ($p=10^{-3*}$) nachweisen.

Zur Lokalisation der Nagelerkrankungen konnte festgestellt werden, dass an Fußnägeln häufiger Onychomykosen (n=133; 81,10%) und Onychodystrophien (n=212; 73,36%) auftraten, hingegen an Fingernägeln vermehrt maligne Melanome (n=8; 61,54%) und Nävi (n=7; 87,50%). Außer bei der Onychomykose ($p=0,001^*$), dem malignen Melanom ($p=0,012^*$) und dem Nävus ($p=0,001^*$) waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant. Die Psoriasis konnte an Finger- und Fußnägeln (n=7; 50,00%) gleich häufig nachgewiesen werden.

5 Diskussion

5.1 Einleitung

Nagelveränderungen oder -erkrankungen werden heutzutage zunehmend häufiger in der klinischen und dermatologischen Praxis beobachtet [234]. Unter den zahlreichen Gründen dürfte vor allem die eingeschränkte Lebensqualität sowie die ungünstige Auswirkung auf soziale Kontakte dafür ausschlaggebend sein [250, 27]. Trotz ihrer Häufigkeit fällt es den meisten Ärzten und Dermatologen aber schwer, Nagelerkrankungen einzuordnen oder gar richtig klinisch zu diagnostizieren. Eine einzige Nagelerkrankung kann sich mit vielen unterschiedlichen Symptomen klinisch manifestieren; umgekehrt kann eine einzelne Nagelveränderung auf eine Fülle verschiedenster Erkrankungen am Nagel hinweisen.

Erleichterungen bei der Diagnostik von Nagelerkrankungen ergaben sich durch die Einführung der Nagelhistologie. Schon 1852 führte dazu Rudolf Albert von Kölliker in Würzburg die ersten Untersuchungen zur Nagelstruktur durch. Sein damals verfasstes Handbuch der Gewebelehre des Menschen gilt als eines der wichtigsten Werke der Medizin des 19. Jahrhunderts [263]. Von diesem Zeitpunkt an erhöhte sich das Interesse an Nägeln und deren pathologischen Veränderungen. Weitere Verbesserungen brachte der Einsatz der Nagelbiopsie [231]. Sie ist nicht schwierig durchzuführen, erfordert jedoch eine gründliche Kenntnis der Anatomie und Physiologie des Nagels, chirurgische Erfahrung sowie die Kooperationsbereitschaft des Patienten.

Geprägt durch Wissenschaftler wie Lewis [167], Achten [3] und Zaias [275] entwickelte auch Herr Prof. Dr. Zaun, Klinikdirektor der Dermatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes von 1980 bis 1996 großes Interesse an experimentellen und klinischen Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie unserer Nägel. Sein Name wurde sowohl im In- als auch im Ausland mit ektodermalen Anhangsgebilden in Zusammenhang gebracht. Seine Arbeit im Bereich der Nagelpathologie wurde anschließend von Herrn Prof. Dr. Tilgen weiter vorangetrieben und aktuell unter Herrn Prof. Dr. Vogt weitergeführt.

Die vorliegende retrospektive Studie sollte klären, in wie vielen Fällen die klinische Verdachtsdiagnose mit der histologischen Diagnose übereinstimmte und inwieweit es bestimmte Faktoren wie Alter, Geschlecht und Lokalisation gab, die häufiger mit einer richtigen klinischen Verdachtsdiagnose einhergingen. Hierfür wurden die Patientendaten von n=639 Nagelhistologien bezüglich Demographie,

Nagelerkrankungen sowie klinisch-pathologische Korrelation untersucht. Bisher wurde keine Studie zu dieser Thematik publiziert.

5.2 Demographische Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die retrospektive Analyse von Untersuchungsdaten über Nagelerkrankungen, die im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.03.2014 an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes aufgezeichnet worden waren. Ausgewertet wurden sowohl die klinischen Verdachtsdiagnosen als auch die histologischen Befunde über n=639 Nagelproben von n=515 Patienten.

Hauptziel der vorliegenden Studie war es zu ermitteln, in welchem Maße die klinischen Verdachtsdiagnosen mit den histologischen Befunden übereinstimmten und ob Faktoren wie Alter, Geschlecht und Lokalisation die korrekte klinische Diagnose beeinflussten. Zusätzlich wurde die Häufigkeitsverteilung der Nagelerkrankungen, sowohl deren geschlechts- und altersspezifischen Unterschiede als auch saisonalen Schwankungen zusammengestellt, um so den behandelnden Ärzten die Differentialdiagnostik in Zukunft zu erleichtern. Weiter sollte die Studie zur Gewinnung von Erkenntnissen über die Epidemiologie von Nagelerkrankungen beitragen.

Im Folgenden wurden die wesentlichen Ergebnisse meiner Arbeit zusammengefasst, diskutiert und mit denen der vorhandenen Literatur verglichen. Eine Studie über die Fragestellung zur Korrelation klinischer Verdachts- und histologischer Diagnosen bei Nagelerkrankungen ist meines Wissens nach und laut Datenbank PubMed bisher nicht publiziert worden, sodass ein Vergleich mit ähnlichen Arbeiten nur in Teilaspekten möglich war. Festzustellen ist, dass meine Studie mit n=639 Fällen ein vielfach größeres Kollektiv aufweist als bisherige Untersuchungen zu diesem Thema [109].

5.2.1 Geschlechterverteilung

In meinem Fallkollektiv überwogen die Männer mit 53,21% (n=340) gering gegenüber den Frauen mit 46,79% (n=299). Eine ähnliche Geschlechterverteilung lag auch in der Studie von Puri et al. vor, bei der der Männeranteil 52% und der Frauenteil 48% ausmachte [211].

Das Überwiegen des männlichen Geschlechts in diesen Studien ist vermutlich dadurch zu erklären, dass Frauen der Pflege ihrer Finger- und Zehennägel deutlich mehr Aufmerksamkeit schenken als Männer [220]. Raab beschreibt dies in seinem Buch über Nagelerkrankungen als „eine gewisse Unbekümmertheit der Männer gegenüber kosmetischen Nagelstörungen“ [213]. Ein weiterer Grund für das vermehrte Auftreten

von Nagelerkrankungen beim männlichem Geschlecht können rezidivierende Traumata und mechanischen Verletzungen der Nägel sein, welche durch Sportarten wie Fußball oder Berufe wie Kfz-Mechaniker hervorgerufen werden können [173, 183].

Demgegenüber war in einer klinisch-epidemiologischen Studie von Nageswaramma et al. über Nagelveränderungen bei Dermatosen mehr Frauen (56%) als Männer (44%) zu verzeichnen [186]. Diese Verteilung entsprach auch der prospektiven Studie von Le Bidre et al., bei der die Mehrzahl der Nagelerkrankungen bei Frauen (60,3%) vorlag [163]. Dieser weibliche Überhang spiegelt wieder, dass Frauen aufgrund ihres vermehrten Interesses, häufiger einen Arzt wegen einer Nagelveränderung aufsuchen als Männer [59]. Als möglicher Grund für die Geschlechterdifferenz zwischen den Studien ist die ungleiche Häufigkeitsverteilung der Nagelerkrankungen anzusehen.

5.2.2 Altersverteilung

Nagelerkrankungen treten, wie auch anhand der Altersspanne (von 3 Monaten bis 86 Jahre) in meiner Studie ersichtlich ist, in jedem Lebensalter auf.

Während bei meiner Untersuchung ein Erkrankungsgipfel (n=267; 41,78%) zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr zu verzeichnen war, lag dieser in den Arbeiten von Puri et. al (n=200; 40%) [211] und Nageswaramma et. al (n=80; 40%) [186] zwischen dem 20. und 40. Dieser Unterschied ist dadurch zu erklären, dass es sich bei diesen Studien, anders als in meiner, hauptsächlich um Nagelerkrankungen aus dem Formenkreis der entzündlichen Dermatosen handelte. Dagegen lag der Erkrankungsschwerpunkt in meiner Studie bei den infektiösen Nagelerkrankungen.

Ab dem 70. Lebensjahr kam es erneut zu einer Abnahme der Erkrankungshäufigkeit, was unter anderem durch die demographisch geringere Bevölkerungszahl im hohem Alter zu erklären ist. Der Anteil der unter 20 Jährigen war mit 8,92% entsprechend den Angaben von Puri et. al [211] und Nageswaramma et. al [186] eher gering. Als Erklärung für diese Prävalenzzunahme im höheren Lebensalter mögen sowohl das vermehrte Auftreten von Begleiterkrankungen wie beispielsweise einem Diabetes mellitus, einer chronisch venöse Insuffizienz oder Durchblutungsstörungen als auch die altersbedingten Fußfehlstellungen sein [246, 1, 47, 98, 58]. Dies deckt sich auch mit den Erkenntnissen des „Achilles-Projekts“, welches im Zeitraum von 1997 bis 1998 ungefähr 90000 Patienten auf das Vorliegen einer Fußkrankung untersuchte [39]. Hinzu kommt das Beweglichkeit im Alter zunehmend abnimmt und es damit den meisten älteren Menschen schwer fällt ihre Fußnägel regelmäßig zu Schneiden oder zu Pflegen [246, 19]. Das Durchschnittsalter meiner Patienten betrug 50,86 Jahre und war somit nur gering höher als der Altersdurchschnitt der Studie von Le Bidre. Männer waren gegenüber Frauen im Durchschnitt 3,42 Jahre älter [163].

5.2.3 Lokalisationsverteilung

Der überwiegende Anteil aller Nagelerkrankungen fand sich an den Fußnägeln mit $n=424$ (66,35%). Fingernägel waren hingegen nur in $n=168$ Fällen (26,29%) von einer Nagelerkrankung betroffen.

Eine Ursache für den häufigeren Befall der Fußnägel ist die erhöhte Prävalenz von Traumata und das Tragen von geschlossenen Schuhen verglichen mit den Händen [277]. Das geschlossene Schuhwerk ruft zudem ein feucht-warmes Milieu hervor, welches das Wachstum von Pilzen fördert. Ein weiterer Grund für den vermehrten Befall der Fußnägel sind Begleiterkrankungen wie arterielle Durchblutungsstörungen, endokrinologische Erkrankungen insbesondere der Diabetes mellitus sowie venöse oder lymphatische Abflussstörungen. Alle drei Erkrankungen rufen nicht nur Veränderungen an der Haut sondern auch an den Nägeln hervor und stellen zusätzliche Risikofaktoren für Onychomykosen beziehungsweise Onychodystrophien dar [114, 182, 185].

Das lokale Verteilungsmuster an den einzelnen Fingern- bzw. Zehennägeln deckte sich mit den Angaben der epidemiologischen Studie von Papini et al. Auch bei Papini et al. ließ sich eine abnehmende Häufigkeit, beginnend am Daumen- bzw. Großzehennagel nachweisen, wobei deren Untersuchung sich auf Onychomykosen beschränkte. Die erhöhte Prävalenz von Nagelerkrankungen am Daumen- und Großzehennagel ist vermutlich dadurch hervorgerufen, dass beide Stellen aufgrund ihrer vielfältigen Funktion, Lokalisation und Beweglichkeit prädisponiert für Traumata sind [201, 181, 108]. Der linke Fuß ($n=151$; 23,63%) war häufiger von Nagelerkrankungen betroffen als der Rechte ($n=133$; 20,81%). Papini et al. führten dies in ihrer Studie auf eine erhöhte Prävalenz der chronisch venösen Insuffizienz am linken Bein zurück. An den Händen waren hingegen häufiger die Fingernägel der rechten ($n=65$; 10,17%) als die der linken Hand ($n=53$; 8,29%) befallen. Was dadurch zu erklären ist, dass die meisten Patienten Rechtshänder sind [201].

Es ließen sich keine signifikanten geschlechter- ($p=1$) und altersspezifischen ($p=0,181$) Unterschiede bezüglich der Lokalisation feststellen. Bei beiden Geschlechtern wurde die Mehrzahl der Nagelerkrankungen an den Fußnägeln diagnostiziert. Gleiches galt für das Alter. Alle drei Altersgruppen wiesen die meisten Nagelerkrankungen an den Fußnägeln auf. Auch die Trefferquote an Fuß- und Fingernägel unterschied sich nicht signifikant voneinander ($p=0,175$). So stimmte bei Beiden in der Mehrheit der Fälle klinische und histologische Diagnose nicht überein. Ebenso zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen hinsichtlich der Lokalisation über Diagnosejahre.

5.3 Jahres- und saisonale Verteilung

Die meisten histologischen Nagelgewebsuntersuchungen und damit die Mehrzahl der Patienten, die sich aufgrund einer Nagelveränderung an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am UKS im Rahmen dieser Studie vorstellten, fanden sich im Zeitraum zwischen 2006 und 2010.

In den Jahren 2006 bis 2010 wurden durchschnittlich 104,20 Nagelerkrankungen pro Jahr registriert mit einem Minimum im Jahr 2008 (n=83; 15,93%) und einem Maximum im Jahr 2006 (n=120; 23,03%). Ab 2010 nahm die Anzahl der untersuchten Nagelerkrankungen, an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am UKS kontinuierlich ab. Die geringste Anzahl an Nagelhistologien wurde im Jahr 2014 (n=5; 0,78%) verzeichnet. Die deutlich geringe Anzahl an Nagelhistologien im Jahr 2014 lässt sich dadurch erklären, dass in diesem Jahr nur ein Teilzeitraum in die Datenauswertung aufgenommen wurde. Ein Grund für die abnehmende Prävalenz dermatopathologischer Befunde von histologischen Nagelgewebsuntersuchungen mag die Entwicklung neuer molekularbiologischer Nachweismethoden auf Grundlage der Polymerase-Kettenreaktion bei Verdacht auf Onychomykosen sein. Diese PCR-ELISA-Tests ermöglichen im Gegensatz zur histologischen Untersuchung innerhalb weniger Stunden die Identifizierung des Erregers. Es ist somit sehr wahrscheinlich, dass die neuen molekularen Techniken die konventionelle Nagelhistologie abgelöst haben. Diese Tests sind allerdings teurer und nicht in allen Kliniken verfügbar [29, 35, 200, 170]. Eine andere Begründung für die geringer werdende Anzahl von Nagelhistologien in den letzten Jahren mag präsumtiv die abnehmende Inzidenz an Nagelerkrankungen bzw. -veränderungen sein. Über die jahreszeitliche Verteilung von unterschiedlichen Nagelerkrankungen liegen keine weiteren Studien vor. Bisher existierten ausschließlich Studien, die die saisonale Häufung einer einzelnen Nagelerkrankung untersucht haben. Allein Onychomykosen sind im Hinblick auf ihr saisonales Auftreten gut beschrieben [135, 78].

Die saisonale Verteilung zeigte signifikante Unterschiede ($p=0,008^*$). Eine relative Häufung von Nagelerkrankungen war in den Frühlings- (n=173; 27,29%) und Sommermonaten (n=186; 29,34%) zu beobachten. Besonders auffallend war die sehr hohe Inzidenz des Monats März (n=71; 11,20%) und Juli (n=69; 10,88%). Ab Oktober (n=43; 6,78%) war ein deutlicher Rückgang der Erkrankungen zu erkennen. Am seltensten traten Nagelerkrankungen im Dezember (n=33; 5,21%) auf. In einer Studie von Borman und Johnson ergab sich ebenfalls eine erhöhte Inzidenz während des Monats Juli. Sie führten dies auf das häufige Tragen von Sandalen in dieser Zeit zurück [57]. Auch El-Kichaoi registrierte in seiner Studie aus dem Jahre 2006 die

Mehrzahl der Onychomykosefälle in den Frühlings- (n=265; 20,6%) und Sommermonaten (n=480; 37,3%). Allerdings untersuchte El-Kichaoi im Gegensatz zu meiner Arbeit die Prävalenz von Pilzerkrankungen im Gaza Streifen von 1998 bis 2001. Dazu gehörte unter anderem auch die Onychomykose. Er führte die Häufung in den Sommermonaten auf die besonders hohe Feuchtigkeit durch das starke Schwitzen der Füße in Kombination mit geschlossenem Schuhwerk zurück, welches einen idealen Nährboden für Dermatophyten darstellt [78]. Andere, hier aufgeführte Nagelerkrankungen bleiben allerdings in seiner Untersuchung außen vor. Ein weiterer Grund für das vermehrte Auftreten von Nagelveränderungen in dieser Zeit könnte das gehäufte Barfuß laufen und die immer öfteren Schwimmbadbesuche im Sommer sein, welche das Risiko für mykotische, bakterielle und virale Infektionen sowie für traumatische Ereignisse erhöhen. Häufiger Sport in den Sommermonaten erhöht ebenso das Risiko für traumatische Verletzungen der Nägel und der damit verbundene Nagelerkrankungen. Darüber hinaus fallen dem ein oder anderen verstärkt in den Frühlings- und Sommermonaten unschöne Zehennägelveränderungen auf mit der Folge zunehmender dermatologischer Arztbesuche.

Abweichende Ergebnisse mit höheren Onychomykoseinzidenzen in den Wintermonaten wurden ausschließlich in der Studie von Hwang et al. beschrieben [135]. Allerdings erwiesen sich diese Unterschiede als nicht signifikant. Als möglicher Erklärungsansatz für diese Verteilung können die kalten und feuchten Witterungsbedingungen sein, wodurch es zu einer Minderdurchblutung der Akren kommt. In Kombination mit Feuchtigkeit im geschlossenen Schuhwerk breiten sich Pilze freudig aus. Hinzu kommt, dass zu enges Schuhwerk Nagelverletzungen hervorruft. Diese These wurde auch durch die Studie von Miura et al. gestützt, in der die unterschiedlichen Fußtemperaturen bei älteren Patienten mit positivem und negativem Onychomykose-Befund untersucht wurden und die letztendlich zu dem Ergebnis kam, dass die mittlere Zehentemperatur bei den Patienten mit Onychomykose ($30.2 \pm 2.6^\circ\text{C}$) signifikant niedriger lag als bei denen ohne Pilznachweis ($32.8 \pm 3.2^\circ\text{C}$, $p=0,001$) [180]. Bei der Untersuchung des Alters bezüglich der saisonalen Verteilung fiel auf, dass alle drei Altersgruppen am häufigsten im Frühjahr und Sommer vertreten waren. Lediglich die Jahreszeit der minimalen Rate unterschied sich, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p=0,792$). Während die 30- bis 60-Jährigen (n=62; 20,13%) am seltensten in den Herbstmonaten in Erscheinung traten, fanden sich sowohl bei den unter 30- (n=20; 17,86%) als auch bei den über 60-Jährigen (n=42; 19,63%) die wenigsten registrierten Erkrankungsfälle in den Wintermonaten. Auch beim Geschlecht ($p=0,233$) und der Lokalisation ($p=0,476$) konnten keine saisonalen Unterschiede festgestellt werden.

5.4 Probenentnahme- und Verarbeitung

In mehr als der Hälfte der Fälle wurde das „Nail Clipping“ (n=418; 65,41%) als operatives Verfahren eingesetzt. Histologisch wurde demnach auch am häufigsten das Nagelplattengewebe (n=555; 86,85%) untersucht. Beim „Nail Clipping“ handelt es sich um ein nützliches, einfach durchzuführendes sowie kostengünstiges Verfahren zur Diagnostik von Nagelerkrankungen. Weiterhin bietet diese Methode eine hohe Sensitivität und liefert bereits innerhalb kürzester Zeit (zwei Tage) die ersten Ergebnisse. Des Weiteren weist es für den Patienten kaum Risiken auf und verursacht keine Schmerzen bei der Durchführung [28]. Wodurch es als favorisiertes Verfahren im ambulanten Bereich eingesetzt wird. So stammte auch der größte Teil der Nagelproben meiner Studie von ambulant behandelten Patienten (n=516, 80,75%). Demgegenüber benötigt beispielsweise die mykologische Kultur, als Goldstandard bei der Diagnostik von Onychomykosen, eine Bebrütungsdauer von mindestens drei Wochen [217, 269, 241]. Weiterhin ist das „Nail Clipping“ ein beliebtes Verfahren zur Diagnose von Onychomykosen. Wie bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte, bietet es eine deutlich höhere Nachweisrate als die mykologische Kultur und die Nativmikroskopie. Die erste Vergleichsstudie hierzu wurde 1948 durch Sagher beschrieben [227].

Auch zur Diagnose eines amelanotischen Melanoms hat es sich wie in der Studie Boni et al. als sehr nützlich erwiesen [32]. So ließen sich in dem entnommenen Nagelplattenstück histologisch, auf mehreren Ebenen, Melanozyten nachweisen, welche den Verdacht auf ein Melanom untermauerten. Da allein anhand dieser Befunde ein subungualer Nävus differentialdiagnostisch nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen war, wurde zur weiteren Diagnosesicherung eine Probe aus der distalen Nagelmatrix entnommen. Mit dieser und der nachfolgend durchgeführten S-100 Färbung konnte schließlich die Diagnose eines Melanoms in situ gestellt werden.

In meiner Studie betrug die durchschnittliche Probenlänge beim „Nail Clipping“ 4,71 mm. Dies entspricht weitestgehend der Empfehlung von Fillus Neto et al. Deren Ansicht nach sollten die Nagelfragmente eine Länge von 5 mm und eine Breite von 2 mm aufweisen [93].

Im Durchschnitt benötigte die histopathologische Prozessierung und Befundung (Zeitraum zwischen Probeneingang im Labor und Fertigstellung des dermatopathologischen Befundes) $3,16 \pm 1,9$ Tage (Median=2,0). Lediglich ein Befund (0,16%) wies eine Bearbeitungsdauer von 13 Tagen auf. Gründe für die teilweise langen Bearbeitungszeiten waren mitunter die zwischen Probeneingang und

Ausgangsdatum liegenden Wochenenden beziehungsweise notwendige Sonderfärbungen oder Immunhistologien.

Nach Aufarbeitung der Nagelproben erfolgte die Anwendung unterschiedlicher Färbemethoden. Dabei kam bei den Spezialfärbungen am häufigsten die PAS-Färbung zum Einsatz. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Onychomykose etwa die Hälfte aller pathologischen Nagelveränderungen ausmacht [79]. Demnach ist es auch nicht verwunderlich, dass man zunächst versuchte sie mittels dieser Färbung differentialdiagnostisch auszuschließen. Immunhistochemische Färbungen wurden wesentlich seltener angewandt als Spezialfärbungen. Grund hierfür ist ihre wesentlich teurere und aufwendigere Durchführung. Aufgrund ihrer höheren diagnostischen Präzision werden sie allerdings bei Tumoren ergänzend eingesetzt.

Führend bei den immunhistochemischen Färbungen waren die Antikörper S100, HMB-45 und Melan A. Bei allen drei handelt es sich um melanozytäre Marker, wobei S100 die höchste Sensitivität von ihnen aufweist. Melan A und HMB-45 besitzen dagegen eine höhere Spezifität - in dem sie die Proliferation von Melanozyten verdeutlichen, verifizieren sie die Diagnose eines Melanoms [154]. Als vierter Melanommarker wurde PNL2 in n=3 Fällen (2,27%) genutzt. PNL2 ist ein monoklonaler Mausantikörper, welcher einen nützlichen Zusatzmarker für den Nachweis von Melanomen darstellt. Heutzutage wird er allerdings aufgrund von Lieferschwierigkeiten nicht mehr eingesetzt.

Während des Beobachtungszeitraums 2010 bis 2014 war die durchschnittliche Prozessierungs- und Befundungsdauer in etwa konstant ($p=0,30$). Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Nagelproben jeweils von denselben Personen bearbeitet bzw. untersucht wurden.

5.5 Treffsicherheit der klinischen Diagnosen

Nur in 44,91% ($n=287$) lag eine Übereinstimmung zwischen klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen vor. Dies verdeutlicht, dass die Diagnose von Nagelerkrankungen aufgrund ihrer klinischen Vielfältigkeit oft schwierig ist insbesondere wenn es sich lediglich um eine einzige Nagelveränderung handelt. Die hieraus resultierenden Fehldiagnosen haben nicht nur zur Konsequenz, dass frühzeitige und notwendige Behandlungen schwerer Erkrankungen versäumt werden, sondern sie führen auch meist zu langwierigen, erfolglosen Therapien, welche mit hohen Kosten und unzufriedenen Patienten einhergehen [101]. Daher ist auch bei Nagelerkrankungen eine histopathologische Untersuchung als sinnvoll zu erachten. Auch Herbst et al. bezeichneten die Nagelhistologie neben dem Goldstandard der

Nativuntersuchung und der Pilzkultur, als eine einfache, schnelle und vor allem ausgesprochen sensitive Untersuchungsmethode bei der Diagnose von Onychomykosen. So konnte in ihrer Untersuchung bei n=32 Fällen histopathologisch eine Onychomykose nachgewiesen werden. Dagegen waren die durchgeführten Pilzkulturen nur in n=29 und die Nativuntersuchungen nur in n=14 Fällen positiv [131, 171]. Bei der Nagelpsoriasis wird laut einer Studie von Grover et al. eine histopathologische Untersuchung vor Therapiebeginn empfohlen, insbesondere wenn Hautveränderungen fehlen. Sie stellten in ihrer Studie über die diagnostische Bedeutung und Sicherheit von Nagelbiopsien bei Verdacht auf eine Nagelpsoriasis nur in 55% der Fälle eine klinisch-histologische Korrelation fest [109].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es bisher keine vergleichbare Studie gibt, die die Korrelation klinischer und histologischer Diagnosen verschiedener Nagelerkrankungen untersucht hat.

5.5.1 Diagnosegenauigkeit in Abhängigkeit von den untersuchten Faktoren (Geschlecht, Alter und Lokalisation)

Bei der Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die korrekte klinische Verdachtsdiagnose fiel auf, dass Nagelerkrankungen bei Männern in der Mehrheit der Fälle mit 60,98% (n=175) signifikant ($p=10^{-3*}$) richtig klinisch diagnostiziert wurden. Dagegen wurden Nagelerkrankungen bei Frauen (n=185; 53,47%) in der Regel fehldiagnostiziert. Gründe für diese geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Übereinstimmung sind unklar. Es ist möglich, dass Frauen mithilfe einer Reihe kosmetischer Tricks ihre Nagelerkrankungen so kaschieren können, dass nur noch wenige Nagelveränderungen für den Mediziner zu erkennen sind. Eine korrekte Diagnosestellung ist dadurch so gut wie unmöglich, da sich die noch vorhandenen Nagelveränderungen meist keinem spezifischen Krankheitsbild zuordnen lassen. Im Gegensatz dazu hatte weder das Alter der Patienten ($p=1$) noch die Lokalisation der Nagelerkrankung ($p=0,198$) einen Einfluss auf die Übereinstimmung zwischen klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen.

Bei Betrachtung der Trefferquote über den Beobachtungszeitraum 2006 bis 2014 fiel auf, dass in den letzten beiden Jahren (2013 und 2014) im Vergleich zu den Vorjahren häufiger richtige klinische Verdachtsdiagnosen gestellt wurden. Aufgrund der in diesen Jahren wesentlich geringen Fallzahlen sind die Unterschiede jedoch nicht signifikant ($p=0,06$). Die Studie von Fletcher et al. beschreibt die Diagnosegenauigkeit von fünf Dermatologen, zwei Mykologen, zwei Allgemeinmedizinerern und einem dermatologischen Assistenzarzt bezüglich bestimmter Merkmale von Nagelveränderungen am Beispiel der Onychomykose. Die Ärzte untersuchten neun

Patienten mit unterschiedlichen Nagelerkrankungen und gaben jeweils eine Diagnose ab. Die Auswertung ergab, dass nur bei drei der insgesamt 21 klinischen Zeichen eine hohe Übereinstimmungsrate vorlag. Allgemein wurden Onychomykosen von allen Medizern in der Studie klinisch richtig erkannt. Allerdings waren die von den Untersuchern ermittelten klinischen Hinweise für das Vorliegen einer Onychomykose teilweise sehr verschieden [95].

Eine hohe klinisch-pathologische Korrelation ist entscheidend für die Behandlung von Nagelerkrankungen. Bei Nagelveränderungen können verschiedenste Faktoren die korrekte Diagnose erschweren. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass sich viele Veränderungen am Nagelapparat klinisch gleichen. Vom praktischen Standpunkt aus, können infektiöse, entzündliche als auch neoplastische Prozesse bei den Differentialdiagnosen einer einzelnen Läsion vorhanden sein. Bei Hautveränderungen lösen Biopsien in der Regel ein solches Problem. Allerdings führt die Sorge vor Komplikationen wie beispielsweise die Nageldystrophie oder Schwierigkeit bei der praktischen Durchführung einer solchen oft zur Zurückhaltung. Darüber hinaus können auch Fehler bei der Probenentnahme auftreten. In meiner Studie war dies am Beispiel des Glomustumors zu beobachten. Obwohl diese Erkrankung in n=7 Fällen (0,92%) als klinische Verdachtsdiagnose vorlag, wurde sie kein einziges Mal histologisch nachgewiesen. Die Vermutung liegt nahe, dass hier Biopsietechniken gewählt wurden, die das Nagelbett oder die Nagelmatrix nicht mit erfassten. Gleichermaßen wurden in n=35 Fällen (4,36%) der entnommenen Nagelproben histologisch normales Nagelgewebe (Normalbefund) angezeigt. Auch in diesen Fällen ist davon auszugehen, dass ein falsches Biopsieverfahren angewandt wurde. Völlig komplikationslos ist das „Nail Clipping“. Dieses bietet eine hohe diagnostische Ausbeute.

5.6 Vergleich der vier wichtigsten Nagelerkrankungen mit der Literatur

5.6.1 Onychodystrophie

Die Onychodystrophie stellte mit n=317 Fällen (39,48%) die mit Abstand häufigste histologische Diagnose in meiner Arbeit dar. Ebenso konnte in der Literatur eine steigende dermatologische Nachfrage bei Patienten mit Onychodystrophien beobachtet werden. Generell ist festzustellen, dass Dermatologen zunehmend häufiger aufgrund einer Onychodystrophie aufgesucht werden [7]. Hierbei mag zu einem der ästhetische Aspekt der unschönen Nägel eine bedeutsame Rolle spielen. Aber auch Schmerzen und die damit verbundene funktionelle Beeinträchtigung können mögliche Gründe für den steigenden Bedarf an ärztlichen Rat sein. Neben der funktionellen

Beeinträchtigung ist für die Patienten meist jedoch viel belastender der ästhetische Aspekt der unschönen Nägel. Es ist davon auszugehen, dass die Onychodystrophie die Lebensqualität der Patienten mitunter stark beeinflusst. Sie wirkt sich zudem negativ auf die körperlichen und sozialen Funktionen der Patienten und deren emotionale Gesundheit aus. Da sich dystrophe Nägel meist nur schwer bis gar nicht schneiden lassen, sind die Patienten zusätzlich durch die Schmerzen beim Gehen eingeschränkt. Kommt es zu einer Beteiligung der Fingernägel, führt dies zu weiteren Beeinträchtigungen im Alltag, da das Greifen kleinster Objekte nicht mehr möglich ist. Ein weiterer Grund für den vermehrten Wunsch nach ärztlichem Fachwissen kann auch die höhere Inzidenz an Onychodystrophien sein.

Anhand der Ergebnisse meiner Studie konnte festgestellt werden, dass es sich bei der Onychodystrophie um eine Nagelerkrankung handelt, die bevorzugt bei Männern (n=161; 50,79%) im Alter zwischen 30 und 60 Jahren (n=162; 51,10%) auftrat. Onychodystrophien können sowohl angeboren als auch erworben sein [92]. Insbesondere im höheren Lebensalter sind sie eine häufige Begleiterscheinung von Systemerkrankungen wie dem Diabetes mellitus, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder der chronisch venösen Insuffizienz. Warum vor allem Männer an ihr leiden, konnte in meiner Studie nicht geklärt werden [239]. Möglicherweise ist das männliche Geschlecht infolge von Sportarten wie Fußball oder Berufen wie Bauarbeiter, Förster oder Feuerwehrmann einem erheblich größeren Risiko rezidivierender Traumatias ausgesetzt als Frauen [185]. Dies erklärt weiterführend auch das Befallsmuster der Onychodystrophie. Mit n=212 Fällen (73,36%) waren Fußnägel deutlich häufiger davon betroffen als Fingernägel (n=77; 26,64%).

Als häufig benutzter Begriff bezeichnet die Onychodystrophie allgemein die Zerstörung der Nagelplatte, hervorgerufen durch ein beeinträchtigtes Nagelwachstum [195]. Als mögliche Ursachen kommen sowohl infektiöse Erkrankungen wie beispielsweise Onychomykosen, entzündliche Dermatosen wie etwa die Nagelpsoriasis, allergische und toxische Kontaktekzeme, traumatische Ereignisse [259] oder Tumore im Bereich des Nagelapparates in Frage. Nicht zu vergessen sind zudem systemische Erkrankungen wie die zuvor erwähnte periphere arterielle Verschlusskrankheit [182, 90, 105, 272, 257, 273] oder die Einnahme von bestimmten Arzneimitteln [60, 33, 210].

Sowohl für Kliniker als auch Dermatologen ist es oft schwierig, allein anhand des klinischen Erscheinungsbildes eine Diagnose zu erstellen. Die histopathologische Untersuchung kann in zahlreichen Fällen helfen und zur Ursachenklärung und genauen Diagnose beitragen. In meiner Studie konnte in der Mehrheit der Fälle (n=19; 59,38%) keine Ursache für die Onychodystrophie gefunden werden, lediglich

dystrophes Nagelgewebe ließ sich histologisch erkennen. Differentialdiagnostisch sollte jedoch stets eine Onychomykose oder eine Nagelpsoriasis in Betracht gezogen werden, da beide zu den häufigsten Nagelerkrankungen gehören [237, 7]. So wurde auch in meiner Studie die Onychodystrophie zunächst klinisch für eine Onychomykose (n=243; 77,14%) oder eine Nagelpsoriasis (n=13; 4,13%) gehalten, was letztlich Fehldiagnosen bedeuteten. Weiterhin kann sich klinisch auch ein akrolentiginöses Melanom in Form einer Onychodystrophie bemerkbar machen und sollte daher stets als Differentialdiagnose berücksichtigt werden. So publizierte Blum 2012 im Hautarzt den Fall einer 68-jährigen Patientin, die wegen einer Onychomykose des linken Daumennagels über ein Jahr eine antimykotische Lokal- und Systemtherapie erhalten hatte. Da sich der Nagel im Verlauf zunehmend dystroph erwies, entnahm man eine Probeexzision, deren histologische Diagnose ein akrolentiginöses Melanom zeigte. Nebenbefundlich lag am selben Nagel eine zuvor mykologisch gesicherte Onychomykose vor, welche die wesentliche Ursache des erkrankten Nagels kaschierte [31]. Dieses Beispiel verdeutlicht erneut, wie wichtig die histopathologische Untersuchung für die richtige Diagnose bei Nagelerkrankungen ist, insbesondere bei denen, die zuvor mittels Mykologie nachgewiesen wurden.

Abschließend lässt sich jedoch sagen, dass bei der klinischen Verdachtsdiagnose Onychodystrophie eine klinische Trefferquote von 84,38% (n=27) erreicht werden konnte.

5.6.2 Onychomykose

Die Onychomykose war mit n=179 Fällen (22,29%) die zweithäufigste Nagelerkrankung in meiner Studie. Auch bei der Gruppe der infektiösen Nagelerkrankungen lag sie an vorderster Stelle - im Gegensatz zu den Ergebnissen der klinisch-epidemiologischen Studie von Nageswaramma et al., bei der die Mehrheit der 200 untersuchten Patienten eine Paronychie (34%) aufwies [186].

Bekanntermaßen werden etwa die Hälfte aller pathologischen Nagelveränderungen durch Onychomykosen verursacht [88, 190, 169, 83]. Noch vor dem zweiten Weltkrieg dagegen war die Onychomykose eine eher selten gesehene Erkrankung [44]. Ab 1950 zeigte sich dann ein stetiger Anstieg, heutzutage variiert ihre Prävalenz weltweit zwischen 2 und 8% [113, 189, 84, 244]. Geografische, klimatische aber auch bevölkerungsbezogene Unterschiede sind meist die Ursache für die in der Literatur gefundene große Spannweite der Prävalenzdaten. Hinzu kommt, dass nicht alle an einer Onychomykose erkrankten Patienten medizinische Hilfe beanspruchen [80]. Aktuell leiden nach der prospektiven „Foot-Check-Studie“, die im Rahmen des europäischen Achilles-Projektes für Deutschland durchgeführt wurde, 12,4% aller

Deutschen an einer Onychomykose [2]. Vergleichbar zu meiner Studie und den Ergebnissen von Le Bidre et al. [163] und Puri et al. [211] konnte die Onychomykose nur noch in der Arbeit von Karim et al. [143] als häufigste Diagnose pathologisch veränderter Nägel nachgewiesen werden.

Männliche Patienten wiesen in meiner Untersuchung ein signifikant höheres Risiko ($p=10^{-3*}$) für Onychomykosen auf als weibliche. Eine vergleichbare Verteilung findet sich in den Studien von Neupane et al. [191], Walling et al. [265], Heikkila et al. [129] und Grover et al. [108]. Auch in der oben bereits erwähnten „Foot-Check-Studie“ erkrankten männlichen Patienten häufiger an Nagelpilzinfektionen [2]. Der höhere Männeranteil in Sportarten und Berufen, bei denen Füße und Fußnägel besonders beansprucht werden, kann als mögliche Begründung für das gehäufte Auftreten angesehen werden [10, 87]. Weiterhin postulierten Gupta und seine Kollegen den unterschiedlichen Hormonhaushalt von Männern und Frauen - Einflussfaktor bei der Abwehrfähigkeit gegenüber Pilzinfektionen - als mögliche Ursache für die geschlechtsspezifische Differenz [111, 50]. Da Männer eher mit plantarer Hyperhidrosis kämpfen, unterstützt dies zusätzlich die Entwicklung von Onychomykosen. Nach dem Sport nutzen Männer häufiger Gemeinschaftsduschen; auch das wird als mögliche Ursache in Erwägung gezogen [39, 73].

Im Gegensatz dazu fand sich bei Frauen ein erhöhtes Risiko für Candida Nagelinfektionen gemäß den Studien von Chi et al. [46] und Ioannidou et al. [136]. Zurückzuführen ist dies möglicherweise auf die stärkere Beteiligung der Frauen an den Haushaltsarbeiten. Deren Nägel sind durch den ständigen Wasserkontakt der Hände und die dabei entstehenden Mikroverletzungen prädisponiert für Infektionen mit Candida [114, 12, 99]. Zusätzlich stellen künstliche Fingernägel bei Frauen ein erhöhtes Infektionsrisiko mit Candida dar [240, 26].

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der Onychomykose mit dem Alter steigt [256, 243, 111]. Entsprechend den Ergebnissen von Reisberger et al. [217], Papini et al. [201] und Gupta et al. [114] wurde auch in meiner Untersuchung eine signifikante Häufung der Onychomykosefälle im Alter zwischen 30 und 60 ($p=10^{-3*}$) festgestellt. Die steigende Infektionsrate mit dem Alter lässt sich in diversen Studien durch den Zuwachs an prädisponierenden Faktoren belegen. Demnach werden Begleiterkrankungen wie der Diabetes mellitus oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit im Alter verstärkt beobachtet [45]. Aber auch das verlangsamte Nagelwachstum [197, 115], der verminderte Immunstatus und die Schwierigkeiten beim Pflegen und Schneiden der Nägel [17] können das vermehrte Auftreten von Onychomykosen im Alter begünstigen. Deo et al. [72] stellten zudem in ihrer

Querschnittsstudie über die Inzidenz von dermatologischen Erkrankungen in Altersheimen fest, dass die Onychomykose (n=42, 47,7%) nicht nur die häufigste Nagelerkrankung darstellte, sondern auch die meist diagnostizierte dermatologische Erkrankung in Altersheimen war. Im Vergleich dazu war die Zahl der unter 30 Jährigen mit 8,94% relativ niedrig. Ab dem 60. Lebensjahr nahm die Erkrankungshäufigkeit (n=72; 40,22%) in meiner Studie im Gegensatz zu anderen Arbeiten wieder geringfügig ab [266]. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Patientenzahlen bei dieser Untersuchung trotz des demographischen Wandels ab dem 60. Lebensjahr rückläufig waren [56, 168, 265, 201]. Nicht zuletzt ist zu erwähnen, dass das Alter den Dispositionsfaktoren der Onychomykose zugeordnet wird.

Grundsätzlich kann die Onychomykose sowohl an den Finger- als auch an den Fußnägeln auftreten. Wobei in meiner Arbeit der Befall der Fußnägel mit n=133 Fällen (81,10%) statistisch signifikant ($p=0,001^*$) überwog. Diese Verteilung deckte sich mit zahlreichen vorhergehenden Studien. So konnten beispielsweise auch Papini et al. [201] in ihrer 2012 durchgeführten Querschnittstudie einen Überhang der Fußnägel in 83% der Fälle nachweisen. Während in einer spanischen Studie aus dem Jahre 1992 das Verhältnis der befallenen Fuß- zu Fingernägel 4:1 betrug [229], berichteten Gupta et al. in ihrer in Kanada durchgeführten Untersuchung von einer noch größeren Differenz mit 10,1:1 [110]. Möglicherweise ist der häufigere Fußnagelbefall auf das Tragen geschlossener Schuhe und das damit verbundene erhöhte Risiko für traumatische Ereignisse beispielsweise beim Sport zurückzuführen [187, 147, 82]. Zusätzlich herrschen in Schuhen durch die erschwerte Abgabe von Feuchtigkeit und Wärme optimale Lebensbedingungen für Pilze. Ein weiterer Grund für dieses Verteilungsmuster mag das, verglichen mit den Fingernägeln, langsamere Wachstum der Fußnägel mit nur einem Millimeter pro Monat sein. Hierdurch können sich Pilzinfektionen wesentlich leichter etablieren [111]. Unsere Fingernägel werden dagegen vermehrt von Candida Infektionen heimgesucht und finden sich wie weiter oben bereits beschrieben häufiger bei Frauen als bei Männern [7, 191]. Diese Beobachtung konnten auch Rigopoulos et al. [223], Gupta et al. [114] und Asifa et al. [12] machen.

Analog zur Onychodystrophie ähneln zahlreiche Nagelerkrankungen der Onychomykose. Die größte Herausforderung für den Kliniker stellt dabei die Abgrenzung zur Nagelpsoriasis dar. Nicht nur das sie beide eine hohe Prävalenz aufweisen, auch präsentieren sie sich mit einer subungualen Hyperkeratose und einer Nagelplattenveränderung. Erschwerend kommt hinzu, dass die Nagelpsoriasis, wie bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte, für Pilzinfektionen prädisponiert ist [224, 14]. Ein möglicher Grund dafür ist die gestörte

Nagelmorphologie. Mit deren Veränderung geht der Verlust der natürlichen Schutz- und Abwehrbarrierefunktion und folglich eine erhöhte Anfälligkeit für Pilzinfektionen einher [251, 165, 112, 8]. Dennoch wurde die Nagelpsoriasis (n=6; 1,27%) im Unterschied zu den Angaben in der Literatur nur selten mit der Onychomykose verwechselt. Viel häufiger und damit ausschlaggebend für die geringe klinische Treffsicherheit war die Abgrenzung zur Onychodystrophie und den bakteriellen Infektionen. So zeigten sich hinter n=473 (61,99%) klinisch vermuteten Onychomykosen in der Histologie n=255 (53,91%) Onychodystrophien und in n=10 (2,11%) Fällen ließ sich histologisch eine bakterielle Infektion nachweisen. In keiner der bisher veröffentlichten Studien zu dieser Thematik, konnte eine solch geringe Übereinstimmungsrate wie in meiner Arbeit (n=200; 42,28%) festgestellt werden. So ermittelten Goto et al. [104] in ihrer aktuellen multizentrischen Querschnittsstudie aus dem Jahre 2017 eine klinische Diagnosegenauigkeit von 63,1%. Dies entsprach weitestgehend der Trefferquote von Tsunemi et al. [258] mit 67,7% aus dem Jahre 2015. Des Weiteren konnten Tsunemi et al. [258] aufzeigen, dass Dermatologen mit weniger als einem Jahr Erfahrung eine geringere klinische Diagnosesicherheit aufwiesen als Dermatologen mit mehr Erfahrung.

Alles in allem zeigten alle drei Arbeiten eine relativ hohe klinische Fehldiagnosenrate bei der Onychomykose im Vergleich zur Mykologie und der histopathologischen Untersuchung auf [108, 222, 7, 176]. Um Fehldiagnosen bei Onychomykosen zu vermeiden, sind daher weiterführende Diagnoseverfahren erforderlich. Hierbei weist die Histologie die höchste Sensitivität und Spezifität auf [217, 241, 262].

5.6.3 Nagelpsoriasis

Neben ihres hohen Verwechslungspotentials zur Onychomykose ist die Nagelpsoriasis eine häufige und besonders belastende Manifestation der Psoriasis, da sie als Vorbote für schwere und lange Krankheitsverläufe gilt. So konnte in einer Studie mit 661 Psoriasis-Patienten nachgewiesen werden, dass diejenigen mit einer Nagelbeteiligung von einem höheren PASI-Score (12,82 vs. 8,22), einen Body Mass Index über 30 (31,6% vs. 23,9%) und dem vermehrte Auftreten einer Psoriasis-Arthritis (29,7% vs. 11,5%) begleitet waren [11]. Zudem beeinträchtigt sie sowohl physisch als auch psychisch die Lebensqualität der Patienten. In einer 1996 veröffentlichten Studie konnte festgestellt werden, dass 51,8% der befragten Patienten mit Nagelpsoriasis an Schmerzen litten und 58,9% in ihren täglichen Aktivitäten einschränkt waren [71]. Obendrein führen die vorhandenen Therapiemöglichkeiten nur selten zum erhofften Erfolg [159].

Als chronisch-entzündliche, nicht kontagiöse Dermatose wird die Prävalenz der Psoriasis weltweit auf 2-3% geschätzt [235]. Man geht davon aus, dass bei etwa der Hälfte die Nägel mitbetroffen sind [18, 11, 14]. Ein isolierter Nagelbefall wird nur bei 5-10% der Patienten beobachtet [141, 65, 247, 253, 161]. Die Lebenszeitprävalenz ist hoch; bei ca. 90% aller Psoriatiker treten mindestens einmal im Laufe der Erkrankung Nagelveränderungen auf [13, 150, 77]. Van der Velden et al. [261] schätzen den Zeitraum zwischen Beginn der Hautläsionen und Feststellung der Nagelveränderungen auf 9 bis 11,5 Jahre. Gleichzeitig liegt bei fast 80% der Patienten mit Nagelpsoriasis eine Psoriasisarthritis vor [162, 85, 268]. Die Nagelpsoriasis kann somit dazu beitragen eine Psoriasisarthritis frühzeitig zu diagnostizieren, insbesondere wenn Hautläsionen fehlen [76]. Den Zusammenhang zwischen Nagelpsoriasis und Gelenkbeteiligung führt man auf die enge anatomische Nachbarschaft der beiden Strukturen zurück [270, 13, 175, 36, 268].

In meiner Untersuchung war die Nagelpsoriasis die viert häufigste, histologische Diagnose bei Nagelveränderungen (n=15; 1,87%) und stellte mit 51,72% in Übereinstimmung zur Literatur die häufigste aller entzündlichen Dermatosen am Nagelapparat dar [174].

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung der Nagelpsoriasis finden sich unterschiedliche Aussagen in der Literatur. Während Kyriakou et al. [157] in ihrer von September 2009 bis Juni 2011 durchgeführten Querschnittsstudie eine erhöhte Prävalenz der Nagelpsoriasis bei Frauen feststellten, fand sich in den Untersuchungen von Augustin et al. [14], Brazzelli et al. [36] und Armesto et al. [11] diese beim männlichen Geschlecht. Letzteres konnte durch die eigenen Daten bestätigt werden, mit 66,67% (n=10) erkrankten mehr männliche Patienten an einer Nagelpsoriasis als Frauen mit 33,33% (n=5). Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,433$). Reich et al. führten die höhere Prävalenz bei den Männern auf das größere Körpergewicht zurück [216]. Obwohl zahlreiche Studien von einer Dominanz des männlichen Geschlechts berichten [14], besteht laut Salomon et al. [230] und Al-Mutairi et al. [5] kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Nagelpsoriasis. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass bei Berufen wie Kfz-Mechaniker, Handwerker oder Schreiner, die bevorzugt von Männern ausgeübt werden, rezidivierende Verletzungen an der Nagelmatrix auftreten, die durch das sogenannte Köbner Phänomen die Nagelläsionen induzieren [61]. Unterstützt wird diese Theorie durch die Ergebnisse von Ghosal et al. [100], die in ihrer Studie feststellten, dass die Häufigkeit der Nagelpsoriasis bei Patienten mit Köbner-Phänomen deutlich höher lag (56% vs. 29,33%).

Zur Abhängigkeit vom Alter der an Nagelpsoriasis Erkrankten, liegen nur wenige sowie meist abweichende Daten in der Literatur vor. Generell ist davon auszugehen, dass die Nagelpsoriasis wie die kutane Psoriasis in jedem Alter auftreten kann [71]. Jedoch gibt es Autoren, die in Übereinstimmung zu meinen Ergebnissen auf einen frühen Erkrankungsbeginn hinweisen [252, 150]. In meiner Studie waren die meisten Patienten vor dem 30. Lebensjahr (n=6; 40,00%) von einer Nagelpsoriasis betroffen. Auch Grover et al. [109] berichteten 2005 von einer Mehrheit der Patienten in der Altersgruppe der 10 bis 20 Jährigen. Während bei uns mit steigendem Alter die Prävalenz der Nagelpsoriasis abnahm, erkrankten in der Untersuchung von Calvert et al. [40] vermehrt ältere Patienten an ihr. Salomon et al. [230] führten die Ergebnisse von Calvert et al. [40] auf die im Alter zunehmenden Begleiterkrankungen wie die arterielle Verschlusskrankheit und die periphere Neuropathie zurück.

Die Nagelpsoriasis fand sich in meiner Studie gleich häufig an Finger- (n=7; 50,00%) und Zehennägeln (n=7; 50,00%). In der Literatur dagegen lag ein leichtes Übergewicht beim Befall der Fingernägel vor [40, 236, 216, 141]. Nicht außer Acht zu lassen ist, dass die meisten Studien ausschließlich Fingernägel auf das Vorliegen einer Nagelpsoriasis untersucht haben [11, 149]. Hinzu kommt, dass Nagelanomalien an den Händen den davon Betroffenen mehr ins Auge fallen und sie veranlassen eher einen Arzt aufzusuchen.

Der Vergleich von histologischen und klinischen Diagnosen zeigt, dass die Nagelpsoriasis in den meisten Fällen nicht erkannt (n=22; 57,89%) werden konnte. Klinischerseits wurde sie am häufigsten mit einer Onychomikose (n=3; 20,00%) verwechselt und bestätigte damit die Angaben der Literatur. Das mag damit zu tun haben, dass beide Erkrankungen ein ähnliches Erscheinungsbild zeigen und zu den häufigsten Nagelerkrankungen gezählt werden [153]. Zusätzlich werden die Differenzierung und damit die exakte Diagnosestellung dadurch behindert, dass bei ca. 4,6-30% der Patienten mit Nagelpsoriasis eine sekundäre Pilzinfektion vorliegt [188]. Hilfestellung bei der klinischen Abgrenzung von Nagelpsoriasis und Onychomykose bietet potentiell die unterschiedliche Alters- und Lokalisationsverteilung. Während die Onychomykose vorzugsweise die Zehennägel befällt, findet sich die Nagelpsoriasis häufiger an den Fingernägeln. Entsprechend nimmt die Prävalenz der Onychomykose mit steigendem Alter zu, wogegen die Nagelpsoriasis vermehrt bei jüngeren Patienten auftritt. Fehlen allerdings gleichzeitig Hautläsionen und stellt die Nageldystrophie das einzige klinische Merkmal dar, ist die klinische Diagnose auch für den erfahrensten Dermatologen problematisch und es sollte eine Nagelbiopsie durchgeführt werden [214]. Aber auch histologisch war eine endgültige Differenzierung nicht immer möglich. In den meisten Fällen (n=19; 50,00%) verbarg sich hinter der klinisch diagnostizierten

Nagelpsoriasis eine Nageldystrophie – welcher ebenso gut eine Onychomykose oder andere Ursache zu Grunde liegen konnte.

Abschließend lässt sich anhand meiner und der bisher veröffentlichten Ergebnisse feststellen, dass es dem Dermatologen weiterhin größte Schwierigkeiten bereitet, die Nagelpsoriasis von der Onychomykose zu unterscheiden.

5.6.4 Subunguales Melanom

Für die Prognose eines malignen Melanoms kommt der frühzeitigen, klinischen Erkennung eine entscheidende Bedeutung zu. Jedem braun verfärbten Nagel muss diagnostisch nachgegangen werden, da sich möglicherweise ein subunguales Melanom dahinter verbergen könnte. Aufgrund seiner charakteristischen Histologie wird das subunguale Melanom den akrolentiginösen Melanomen zugeordnet [91, 51]. Erkannt und beschrieben wurde das subunguale Melanom erstmalig 1834 von Boyer [34], dem damaligen Chirurgen von Napoleon. Anhand des Kleinfingers eines 58-jährigen Patienten konnte Boyer die Beobachtung eines schmerzhaften, entzündeten Knötchens machen, das zuvor auf einem seit 28 Jahren bestehenden, pigmentierten Längsstreifen entstanden war. 52 Jahre später führte Hutchinson erstmalig eine detaillierte klinische Charakterisierung des Melanoms am Nagelapparat durch und forderte aufgrund dessen verheerenden Folgen, eine frühzeitige Amputation [134].

Seit 1980 ist die Inzidenz des kutanen Melanoms weltweit steigend [144, 38, 125, 172]. Trotz der 2008 deutschlandweit eingeführten gesetzlichen Hautkrebsvorsorge konnte ich in meiner Studie beim subungualen Melanom über die Jahre 2006 bis 2013 keine Zunahme der Neuerkrankungsrate ermitteln. Eine ähnliche Beobachtung machten auch Banfield et al. in ihrer bevölkerungsbasierten Studie, in der im Zeitraum 1984 bis 1993 ebenfalls kein Inzidenzanstieg des Nagelmelanoms festzustellen war [16]. Möglicherweise lässt sich dies durch die weiterhin fehlende Routine und Erfahrung der meisten Dermatologen im Umgang mit Nagelerkrankungen begründen. Während beim kutanen Melanom die zahlreichen Gesundheitskampagnen das öffentliche Bewusstsein gestärkt haben, besteht beim subungualen Melanom noch ein starker Nachholbedarf über das Wissen zu diesem Subtyp.

Aufgrund der oft zu späten Diagnose, ist ihre Prognose und die damit verbundene Überlebensrate im Vergleich zu kutanen Melanomen weitaus schlechter [133]. Als seltene Variante des kutanen Melanoms wird die Prävalenz des subungualen Melanoms in der Allgemeinbevölkerung auf 0,7% bis 3,5% geschätzt [166, 63, 238]. Afro-Amerikaner [215], Chinesen und auch Japaner erkranken wesentlich häufiger an einem Nagelmelanom als Kaukasier [254]. Abhängig vom geografischen Gebiet und der jeweiligen Bevölkerungsgruppe schwankt die Neuerkrankungsrate mitunter sehr.

So wurde in Australien eine Inzidenz von 0,31% aller kutanen Melanome festgestellt [212], in England betrug sie 1,4% [16] und in Schottland waren es 2,8% [30]. Allgemein ist festzuhalten, dass die Neuerkrankungsrate bei Nichtkaukasiern deutlich höher liegt. Unter anderem beträgt sie bei Japanern 23%, bei Chinesen 17% und bei Afro-Amerikanern 25% aller Melanome [145, 54, 48].

Auch in meiner Studie war das subunguale Melanom mit einem Anteil von 1,62% (n=13) aller histologisch diagnostizierten Nagelerkrankungen eher selten vertreten. Bei den malignen Tumoren war das subunguale Melanom mit 61,90% (n=13) analog zu den Angaben von Haneke [120] am häufigsten vorzufinden.

Zur Geschlechterverteilung finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Während einige Autoren eine erhöhte Prävalenz beim weiblichen Geschlecht beobachten konnten [203, 89, 53], zeigten meine Ergebnisse für das subunguale Melanom eine nahezu gleiche Verteilung bei beiden Geschlechtern (Frauen: n=6 (46,15%); Männer: n=7 (53,85%)) und bestätigten damit die Studien von Banfield et al. [16], Nguyen et al. [192] und Haneke [119]. Andere wiederum postulierten in ihren Untersuchungen eine vermehrte Erkrankungshäufigkeit bei den männlichen Patienten [179]. Auch beim kutanen Melanom konnte im weltweiten Vergleich eine Präferenz beim männlichen Geschlecht beobachtet werden. Begründet wurde dies durch die gesündere und vor allem risikoärmere Lebensweise der Frauen, als Folge ihrer mütterlichen Vorbildfunktion [130].

Das subunguale Melanom tritt bevorzugt im höheren Lebensalter auf. Entsprechend den bisher veröffentlichten Daten waren in meiner Studie 61,54% (n=8) der Fälle der Altersgruppe, der über 60-Jährigen zu zuordnen [89, 264, 249]. Melanome an anderen Körperstellen treten schon früher auf. Möglicherweise hat der Zeitpunkt der Diagnosestellung, der beim subungualen Melanom meist später erfolgt, Auswirkungen auf die beobachtete Altersverteilung [16, 255, 119]. Während die Sonnenexposition als wichtigster Risikofaktor für das kutane Melanom gilt, ist sie für die Entstehung von Nagelmelanomen aufgrund der UV-Undurchlässigkeit der Nagelplatte nicht verantwortlich [181]. Die Pigmentierung dunkelhäutiger Patienten scheint keinen Einfluss auf das subunguale Melanom zu haben, im Gegensatz zur Schutzfunktion beim kutanen Melanom [255]. Dagegen wird ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von subungualen Melanomen und einem vorherigen Trauma von Patienten berichtet [225].

Statistisch (p=0,012) am häufigsten fand ich das subunguale Melanom an den Fingernägeln (n=8; 61,54%). Dies deckte sich mit früheren Beobachtungen anderer Autoren [206, 152, 89, 179, 119]. Wie zuvor beschrieben, spielt die UV-Exposition bei

der Entwicklung eines Nagelmelanoms keine Rolle. Der Mehrbefall der Fingernägel ist demnach auch nicht durch die übermäßige Sonneneinstrahlung an den Händen zu erklären. Vielmehr kann davon ausgegangen werden, dass sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher Dunkelverfärbungen der Fingernägel eher bemerkt werden als Farbveränderungen an den Zehennägeln, welche zumeist durch geschlossenes Schuhwerk gut versteckt sind. In zahlreichen Studien waren am häufigsten der Daumen und die Großzehe von einem Nagelmelanom betroffen. Ich habe dies in meiner Studie nicht untersucht. Dies ist zum einem auf den größeren Matrixanteil an beiden Stellen zurückzuführen [15]. Zum anderen sind beide aufgrund ihrer Größe und Lokalisation vorzugsweise chronischen Verletzungen ausgesetzt. Die traumatischen Verletzungen bewirken zum einem, dass die Patienten diesem Nagel mehr Beachtung schenken und zum anderen wird angenommen, dass während des Heilungsprozesses bestimmte Zytokine und Wachstumsfaktoren freigesetzt werden, welche eine Proliferation und Differenzierung der Melanomzellen bewirken [181, 194, 228].

Trotz der gut beschriebenen und den meisten Klinikern bekannten ABCDEF-Regeln [166] für das subunguale Melanom, stellt ihre Diagnose nach wie vor eine große Herausforderung für Dermatologen und Ärzte anderer Fachdisziplinen dar. Aufgrund ihrer Seltenheit, meist gut versteckten Lage und verwirrenden Ähnlichkeit zu anderen Nagelerkrankungen, werden sie oft zu spät oder gar fehldiagnostiziert [107, 271]. So lagen die Untersucher bei der Gegenüberstellung von klinischer und histologischer Diagnose beim subungualen Melanom in 62,5% mit ihrer Diagnose falsch. Dieses Ergebnis entspricht in etwa denen aus früheren Untersuchungen von Pack et al. [199] mit 61%, Krige et al. [155] mit 40% und Metzger et al. [178] mit 52%. Im Gegensatz dazu erzielten kutane Melanome in der Regel eine geringe Fehldiagnosenrate von 12-16% [75, 156, 198].

In Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur waren in meiner Studie die drei häufigsten Fehldiagnosen zum Nagelmelanom das subunguale Hämatom [37, 97], der subunguale Nävus [202] und die Onychomykose [70, 94]. Vor allem die Unterscheidung zwischen subungualen Melanom und Hämatom bereitete den Untersuchern große Schwierigkeiten [119]. So wurde in n=18 Fällen (25,00%) vom Pathologen ein subunguales Hämatom in der feingeweblichen Untersuchung nachgewiesen statt dem klinisch vermuteten Nagelmelanom. Auch in der Literatur wird über diese Problematik geschildert. Kann sich der Patient an ein vorangegangenes Trauma nicht erinnern, bleiben als einzige klinische Unterscheidungsmerkmale Farbe, Lage und Länge der Pigmentierung. Subunguale Hämatome sind dadurch geprägt, dass sie im Laufe der Zeit ihre Farbe ändern, mit der Nagelplatte herauswachsen und nie bis zum distalen Nagelrand reichen. Im Gegensatz dazu bleibt der bräunliche

Längsstreifen beim Nagelmelanom weitestgehend konstant und endet stets am distalen Nagelrand. Des Weiteren ist das subunguale Hämatom aufgrund rezidivierender Sportverletzungen oder zu engem Schuhwerk häufiger an den Fußnägeln anzutreffen als das Nagelmelanom. Auch in meiner Studie konnte ich diesen Sachverhalt feststellen.

Eine weitere häufige Differentialdiagnose zum subungualen Melanom stellte im Einklang mit der Literatur der subunguale Nävus dar. Auch dieser ist nahezu unmöglich klinisch vom Nagelmelanom zu unterscheiden und erfordert daher immer eine histopathologische Untersuchung. Die insgesamt selten vorkommenden subungualen Nävi wurden in den meisten Fällen klinisch vermeintlich für ein subunguales Melanom gehalten. Gleichermäßen stellten sich $n=2$ (15,38%) histologisch nachgewiesene Nagelmelanome klinisch zunächst als subunguale Nävi dar. Während subunguale Nävi bevorzugt bei den unter 30-Jährigen ($n=5$, 62,50%) vorzufinden waren, nahm die Inzidenz des Nagelmelanoms mit dem Alter zu. Somit kann diese unterschiedliche Altersverteilung bei der Diagnosestellung äußerst hilfreich sein [242].

Auch Onychomykosen können aufgrund Melanin produzierender Pilzarten, die einen bräunlichen Streifen auf der Nagelplatte hervorrufen, leicht mit subungualen Melanomen klinisch verwechselt werden [94]. In meiner Arbeit wurden bei $n=7$ (9,72%) klinisch vermuteten Nagelmelanomen letztendlich histologisch Onychomykosen nachgewiesen. Existiert eine Onychomykose parallel zu einem Nagelmelanom ist eine mykologische Untersuchung nicht ausreichend, da das Nagelmelanom in dieser nicht festgestellt werden kann. Daher ist es analog dem Fallbericht von Boni et al. [32] ratsam, ja sogar notwendig, eine weiterführende histopathologische Untersuchung zu veranlassen. Die verständliche Angst ein potentiell tödliches Nagelmelanom zu übersehen, führte wohl dazu, dass mit $n=72$ Fällen (9,44%) dieses klinisch weitaus häufiger vermutet, als es tatsächlich histologisch in $n=13$ Fällen (1,62%) bestätigt wurde. Diese klinische Überdiagnose führte zu der schlechten Trefferquote, hatte aber den positiven Effekt, dass die meisten Nagelmelanome tatsächlich erkannt wurden. Erschwerend kommt hinzu, dass mit 25% amelanotische Melanome am Nagel häufiger als an anderen Körperstellen beobachtet werden. Klinisch können sie aufgrund der fehlenden Pigmentierung einem Granuloma pyogenicum, einem Unguis incarnatus oder mykobakteriellen Infektionen ähnlich sehen [151, 127, 55].

5.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Abschließend ist festzuhalten, dass bei Nagelveränderungen in jedem zweiten Fall (54%) die klinische Verdachtsdiagnose nicht mit der histologischen Diagnose übereinstimmte. Trotz der Zunahme der Konsultationen fällt es Ärzten nach wie vor schwer, Nagelerkrankungen allein anhand ihres klinischen Erscheinungsbildes zu diagnostizieren. Ursache hierfür ist insbesondere die große Vielfalt an Erkrankungen am Nagelapparat bei nur geringer Auswahl an klinischen Merkmalen. Hinzu kommt, dass aufgrund fehlender Routine und der Sorge vor postoperativen Komplikationen, die meisten Dermatologen hinsichtlich diagnostischer dermatochirurgischer Nageleingriffe zurückhaltend sind. Die Nagelhistologie bleibt demnach weiterhin der Goldstandard bei der richtigen Diagnose und der hieraus resultierenden erfolgreichen Therapie von Nagelerkrankungen. Als Teil der Routineuntersuchung sollte sie im dermatologischen Praxisalltag verstärkt Anwendung finden. Zur Gewinnung der Nagelproben eignet sich hierzu am besten das „Nail Clipping“, da es neben seiner einfachen Handhabung für den Patienten als risikoarm und schmerzfrei gilt.

Darüber hinaus sollte in Zukunft eine stetige Verbesserung der klinischen und dermatochirurgischen Ausbildung angestrebt werden, um die bestmögliche Behandlung für Patienten mit Nagelerkrankungen sicherzustellen.

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive, monozentrische Datenerhebung handelt, ist ihre Aussagekraft aufgrund unvollständiger sowie fehlender Informationen limitiert. Hinzu kommt, dass in der Mehrheit der Fälle Angaben zu Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahmen oder mykologischen Zusatzuntersuchungen nicht vorlagen. Daher sind kontrollierte Studien mit standardisierten, klinischen Untersuchungen sowie definierte Vorgaben zur histologischen Prozessierung erforderlich. Zusätzlich wären Untersuchungen interessant, die die Treffsicherheit in Abhängigkeit vom Wissens- und Erfahrungsstand der Befunder zum Thema hätten.

6 Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BT	Benigne Tumore
DSO	Distolaterale subunguale Onychomykose
ED	Entzündliche Dermatosen
e. K.	eingetragener Kaufmann/ eingetragene Kauffrau
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	Epitheliales Membranantigen
EO	Endonyx Onychomykose
HE	Hämatoxylin-Eosin
HMB-45	Human melanoma black 45
I	Infektionen
Kfz	Kraftfahrzeug
Mind.	Mindestens
MT	Maligne Tumore
NB	Normalbefund
OD	Onychodystrophie
OP	Operation
PAS	Periodic Acid Schiff
PCR	polymerase chain reaction
PS	Pigmentstörungen
PSO	Proximale subunguale Onychomykose
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
Tab.	Tabelle
TDO	Totale dystrophische Onychomykose
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
US	United States
Uv	ultraviolett
vs.	versus
WOO	Weißer oberflächliche Onychomykose
WS	Wachstumsstörungen

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1 Onychogrypose (Mit freundlicher Genehmigung von einer Patientin an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKS)	10
Abb. 2.2 Gepflegte Fingernägel (Mit freundlicher Genehmigung von Haarstudio Zorn e.K.).	10
Abb. 2.3 Schemazeichnung: Nagelaufbau.....	11
Abb. 2.4 Schemazeichnung: Nagelanatomie (Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, aus Welsch, Lehrbuch Histologie, 3. Auflage 2010 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München)	12
Abb. 2.5 Ekzernägel (Mit freundlicher Genehmigung von einer Patientin an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKS)	15
Abb. 2.6 Totale dystrophische Onychomykose (Mit freundlicher Genehmigung von einem Patienten an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm)	16
Abb. 2.7 Röhrennägel (Mit freundlicher Genehmigung von einer Patientin an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKS)	18
Abb. 2.8 Subunguales Hämatom (Mit freundlicher Genehmigung von einem Patienten an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKS).....	20
Abb. 2.9 Periunguales Fibrom (Mit freundlicher Genehmigung von einer Patientin an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm)	22
Abb. 2.10 Subunguales malignes Melanom (Mit freundlicher Genehmigung von einer Patientin an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKS)	23
Abb. 2.11 Onychodystrophien (Mit freundlicher Genehmigung von einem Patienten an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKS).....	24
Abb. 2.12 Shavebiopsie Nagelmatrix (aus J Am Acad Dermatol., Vol 56(5) Jellinek N, Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: Diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy, p.806, © 2007 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)	27
Abb. 2.13 Stanzbiopsie Nagelmatrix (aus J Am Acad Dermatol., Vol 56(5) Jellinek N, Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: Diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy, p.807, © 2007 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)	27
Abb. 2.14 Laterale longitudinale Biopsie (aus J Am Acad Dermatol., Vol 56(5) Jellinek N, Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: Diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy, p.808, © 2007 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)	28
Abb. 3.1 Datenerhebung	38
Abb. 4.1 Verteilung der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben) über die jeweiligen Jahren.....	47

Abb. 4.2 Geschlechterverteilung der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben)	47
Abb. 4.3 Geschlechterverteilung der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben) über die jeweiligen Jahre	48
Abb. 4.4 Altersverteilung der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben)	48
Abb. 4.5 Boxplot, Altersverteilung zwischen den Geschlechtern der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben).....	49
Abb. 4.6 Verteilung der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben) nach Herkunftsland	50
Abb. 4.7 Verteilung der n=628 Fälle aus Deutschland (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben) nach Bundesland	50
Abb. 4.8 Angaben zur Art der Versorgung nach Nagelapparatbiopsie	51
Abb. 4.9 Durchschnittliches Alter der Patienten bei den n=639 Fällen in Abhängigkeit von der Art der Versorgung nach Nagelapparatbiopsie	51
Abb. 4.10 Häufigkeiten der Probenentnahmen im Jahresverlauf.....	52
Abb. 4.11 Häufigkeiten der verschiedenen histologisch untersuchten Nagelstrukturen	53
Abb. 4.12 Häufigkeiten von Nagelplatten mit zusätzlich anhaftenden Nagelstrukturen.....	53
Abb. 4.13 Verteilung der n=639 Fälle (verwertbare dermatopathologische Befunde von Nagelproben) nach Entnahmeverfahren	54
Abb. 4.14 Durchschnittliche Länge der Gewebeproben in Abhängigkeit vom Entnahmeverfahren.....	55
Abb. 4.15 Durchschnittliche Länge der Gewebeprobe in Abhängigkeit vom Entnahmeort....	55
Abb. 4.16 Häufigkeiten der Gewebegröße.....	56
Abb. 4.17 Mittlere Operationsdauer in Abhängigkeit vom Entnahmeverfahren	57
Abb. 4.18 Boxplot, Dauer der histopathologischen Prozessierung und Befundung in Bezug auf die Größe der Nagelprobe (Mittelwert).....	58
Abb. 4.19 Angaben zur Anzahl der eingesetzten Spezialfärbungen.....	59
Abb. 4.20 Häufigkeiten der verschiedenen Spezialfärbungen	60
Abb. 4.21 Angaben zur Anzahl der eingesetzten immunhistochemischen Färbungen.....	60
Abb. 4.22 Häufigkeiten der verschiedenen immunhistochemischen Färbungen	61
Abb. 4.23 Anzahl der benutzten Spezialfärbungen in Bezug auf das histologisch untersuchte Nagelgewebe	62
Abb. 4.24 Anzahl der benutzten immunhistochemischen Färbungen in Bezug auf das histologisch untersuchte Nagelgewebe.....	62
Abb. 4.25 Angaben zur Häufigkeit der klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in Bezug auf die Nagelerkrankungsgruppen.....	64

Abb. 4.26 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen.....	66
Abb. 4.27 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in Bezug auf Erkrankungsgruppen.....	69
Abb. 4.28 Entwicklung der Nagelerkrankungen in den Jahren 2006 bis 2013.....	70
Abb. 4.29 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in den Jahren 2006 bis 2013.....	71
Abb. 4.30 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	74
Abb. 4.31 Übersicht zum durchschnittlichen Alter der Probanden in Bezug auf Erkrankungsgruppen.....	75
Abb. 4.32 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in Bezug auf drei Altersgruppen (0 - 30, 30 - 60 und > 60 Jahre).....	77
Abb. 4.33 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen (Hand, Fuß)	77
Abb. 4.34 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen (rechts, links, beidseitig)	78
Abb. 4.35 Angaben zur Häufigkeit der Nagelerkrankungen in Bezug auf den betroffenen Digitus	78
Abb. 4.36 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen an den Händen	79
Abb. 4.37 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen an den Füßen	79
Abb. 4.38 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen in den Jahren 2006 bis 2013 ..	80
Abb. 4.39 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen nach Geschlecht.....	80
Abb. 4.40 Boxplot: Altersabhängige Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation der Nagelerkrankungen.....	81
Abb. 4.41 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in Bezug zur Lokalisation der Nagelerkrankungen	84
Abb. 4.42 Angewandte Operationstechniken in Bezug zur Lokalisation der Nagelerkrankungen.....	85

6.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1 Übersicht über die entzündlichen Dermatosen des Nagelorgans und ihre histomorphologischen Korrelate.....	14
Tab. 2.2 Übersicht über die Infektionen des Nagelorgans und ihre histomorphologischen Korrelate.....	16
Tab. 2.3 Übersicht über die Pigmentstörungen des Nagelorgans und ihre histomorphologischen Korrelate.....	19
Tab. 2.4 Übersicht über die benignen Tumore des Nagelorgans und ihre histomorphologischen Korrelate.....	21
Tab. 2.5 Übersicht über die malignen Tumore des Nagelorgans und ihre histomorphologischen Korrelate.....	23
Tab. 2.6 Übersicht über die Biopsieverfahren.....	29
Tab. 2.7 Übersicht über die therapeutischen Eingriffe am Nagelapparat	33
Tab. 2.8 Protokoll des Autotechnikons	34
Tab. 3.1 Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien	38
Tab. 4.1 Absolute und prozentuale Häufigkeit aller dermatopathologischer Befunde von Nagel- und Hautbiopsien über die Jahre 2006 bis 2014	46
Tab. 4.2 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test bezüglich des geschlechterabhängigen Altersunterschieds. Es zeigte sich eine statistische Signifikanz mit $p=0,018^*$	49
Tab. 4.3 Angaben zur Größe des entnommenen Gewebes	56
Tab. 4.4 Dauer der histopathologischen Prozessierung und Befundung.....	58
Tab. 4.5 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test bezüglich der größenabhängigen, medianen Bearbeitungsdauer. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz mit $p=0,651$	58
Tab. 4.6 Angaben zur Häufigkeit der klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen..	65
Tab. 4.7 Übereinstimmung zwischen den klinischen Verdachts- und histologischen Diagnosen in Bezug auf Nagelerkrankungen bzw. Erkrankungsgruppen.....	68
Tab. 4.8 Entwicklung der Nagelerkrankungen im Beobachtungszeitraum 2006 bis 2013 (OD=Onychodystrophie; I=Infektionen; PS=Pigmentstörungen; NB=Normalbefund; WS=Wachstumsstörungen; ED=Entzündliche Dermatosen; MT=Maligne Tumore; BT=Benigne Tumore).....	70
Tab. 4.9 Übersicht über die histologischen Diagnosen in Bezug auf das Geschlecht.....	73
Tab. 4.10 Übersicht über histologische Diagnosen in Bezug auf drei Altersgruppen	76
Tab. 4.11 Angaben zur Lokalisation der Nagelerkrankungen in Bezug auf das Alter.....	81
Tab. 4.12 Verteilung der histologischen Diagnosen in Bezug auf die Lokalisation.....	83

6.4 Literaturverzeichnis

1. Abdullah L, Abbas O (2011) Common nail changes and disorders in older people: Diagnosis and management. *Can Fam Physician* 57:173-181
2. Abeck D, Haneke E, Nolting S, Reinel D, Seebacher C (2000) Onychomykose: Aktuelle Daten zu Epidemiologie, Erregerspektrum, Risikofaktoren sowie Beeinflussung der Lebensqualität. *Dtsch Arztebl International* 97:1984
3. Achten G (1963) L'ongle normal et pathologique. *Dermatology* 126:229-245
4. Aegineta P (1528) *Medici optimi, libri IV* (Venedig, *Caput XXXXV. Aldus*)
5. Al-Mutairi N, Manchanda Y, Nour-Eldin O (2007) Nail changes in childhood psoriasis: a study from Kuwait. *Pediatr Dermatol* 24:7-10
6. Allen PW, Enzinger FM (1972) Hemangioma of skeletal muscle. An analysis of 89 cases. *Cancer* 29:8-22
7. Allevato MA (2010) Diseases mimicking onychomycosis. *Clin Dermatol* 28:164-177
8. Altunay ZT, Ilkit M, Denli Y (2009) [Investigation of tinea pedis and toenail onychomycosis prevalence in patients with psoriasis]. *Mikrobiyol Bul* 43:439-447
9. Amin B, Nehal KS, Jungbluth AA, Zaidi B, Brady MS, Coit DC, Zhou Q, Busam KJ (2008) Histologic distinction between subungual lentigo and melanoma. *Am J Surg Pathol* 32:835-843
10. Araújo AJGd, Bastos OMP, Souza MAJ, Oliveira JCd (2003) Ocorrência de onicomicose em pacientes atendidos em consultórios dermatológicos da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 78:299-308
11. Armesto S, Esteve A, Coto-Segura P, Drake M, Galache C, Martinez-Borra J, Santos-Juanes J (2011) [Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients]. *Actas Dermosifiliogr* 102:365-372
12. Asifa N, Farhath K (2017) Current mycological profile of onychomycosis in Kashmir valley: A hospital-based study. *J Lab Physicians* 9:190-194
13. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K (2008) Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology* 216:366-372
14. Augustin M, Reich K, Blome C, Schafer I, Laass A, Radtke MA (2010) Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol* 163:580-585
15. Banfield CC, Dawber RP (1999) Nail melanoma: a review of the literature with recommendations to improve patient management. *Br J Dermatol* 141:628-632
16. Banfield CC, Redburn JC, Dawber RP (1998) The incidence and prognosis of nail apparatus melanoma. A retrospective study of 105 patients in four English regions. *Br J Dermatol* 139:276-279
17. Baran R (1982) Nail care in the "golden years" of life. *Curr Med Res Opin* 7:95-97
18. Baran R (2010) The burden of nail psoriasis: an introduction. *Dermatology* 221 Suppl 1:1-5
19. Baran R (2011) The nail in the elderly. *Clin Dermatol* 29:54-60
20. Baran R, Dawber R (2001) Physical science. In: Diseases of the nail and its management. Baran R, Dawber R, Hanecke E, eds. (London, *Blackwell Science*), pp. 85-103

21. Baran R, Haneke E, Drape J, Zook E (2001) Tumors of the nail and adjacent tissues. In: Diseases of the nails and their management. Baran R, Dawber R, de Berker D, Haneke E, Tosti A, eds. (Oxford, England, *Blackwell Science*), pp. 515–601
22. Baran R, Hay RJ, Tosti A, Haneke E (1998) A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol* 139:567-571
23. Baran R, Perrin C (2000) Longitudinal erythronychia with distal subungual keratosis: onychopapilloma of the nail bed and Bowen's disease. *Br J Dermatol* 143:132-135
24. Baran R, Richert B (2006) Common nail tumors. *Dermatol Clin* 24:297-311
25. Baudens J (1850) Ongle incarné (par J Moulard) *La Gazette de l'hôpital* 20:article 306
26. Bayerl C, Starostzik C (2014) [Artificial nails: the cavities contain lively budding candida (interview by Christine Starostzik)]. *MMW Fortschr Med* 156:7
27. Belyayeva E, Gregoriou S, Chalikias J, Kontochristopoulos G, Koumantaki E, Makris M, Koti I, Katoulis A, Katsambas A, Rigopoulos D (2013) The impact of nail disorders on quality of life. *Eur J Dermatol* 23:366-371
28. Bertanha L, Chiacchio ND (2016) Nail clipping in onychomycosis. *An Bras Dermatol* 91:688-690
29. Binstock JM (2007) Molecular biology techniques for identifying dermatophytes and their possible use in diagnosing onychomycosis in human toenail: a review. *J Am Podiatr Med Assoc* 97:134-144
30. Blessing K, Kernohan NM, Park KG (1991) Subungual malignant melanoma: clinicopathological features of 100 cases. *Histopathology* 19:425-429
31. Blum A (2012) [Onychomycosis with onychodystrophy or acrolentiginous melanoma with onychomycosis and onychodystrophy?]. *Hautarzt* 63:341-343
32. Boni A, Chu EY, Rubin AI (2015) Routine nail clipping leads to the diagnosis of amelanotic nail unit melanoma in a young construction worker. *J Cutan Pathol* 42:505-509
33. Bostanci S, Ekmekci P, Akyol A, Peksari Y, Gurgey E (2004) Pincer nail deformity: inherited and caused by a beta-blocker. *Int J Dermatol* 43:316-318
34. Boyer A (1834) Fungus hematode du petit doigt. *Gaz Med Paris*:212
35. Brasch J, Beck-Jendroschek V, Gläser R (2011) Fast and sensitive detection of *Trichophyton rubrum* in superficial tinea and onychomycosis by use of a direct polymerase chain reaction assay. *Mycoses* 54:e313-e317
36. Brazzelli V, Carugno A, Alborghetti A, Grasso V, Cananzi R, Fornara L, De Silvestri A, Borroni G (2012) Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26:1354-1359
37. Bristow IR, Acland K (2008) Acral lentiginous melanoma of the foot and ankle: A case series and review of the literature. *J Foot Ankle Res* 1:11
38. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C (2005) Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer* 103:616-624
39. Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, Haneke E, Hay R, Katsambas A, Roseeuw D, van de Kerkhof P, van Aelst R, Marynissen G (2003) High

- prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. *Mycoses* 46:496-505
40. Calvert HT, Smith MA, Wells RS (1963) Psoriasis and the Nails. *Br J Dermatol* 75:415-418
 41. Cerroni L, Garbe C, Metzger D, Kutzner H, Kerl H (2016) *Histopathologie der Haut, Springer Berlin Heidelberg*
 42. Chang P (2015) Diagnosis using the proximal and lateral nail folds. *Dermatol Clin* 33:207-241
 43. Chang RM, Hare AQ, Rich P (2007) Treating cosmetically induced nail problems. *Dermatol Ther* 20:54-59
 44. Charif MA, Elewski BE (1997) A historical perspective on onychomycosis. *Dermatol Ther* 3:43-45
 45. Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S (2015) Diabetes mellitus in elderly. *Indian J Endocrinol Metab* 19:744-752
 46. Chi CC, Wang SH, Chou MC (2005) The causative pathogens of onychomycosis in southern Taiwan. *Mycoses* 48:413-420
 47. Choi BC, Shi F (2001) Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey. *Diabetologia* 44:1221-1231
 48. Clark W, Bernardino E, Reed R, Kopf A (1978) Acral lentiginous melanomas including melanomas of mucous membranes. In: Human Melanomas: The benign and Malignant Lesions and their Precursors. Clark W, Mastrangelo M, Goldman L, eds. (New York, Grune & Stratton), pp. 109-124
 49. Clark WELG (1936) The Problem of the Claw in Primates. *Proceedings of the Zoological Society of London* 106:1-24
 50. Clemons KV, Schar G, Stover EP, Feldman D, Stevens DA (1988) Dermatophyte-hormone relationships: characterization of progesterone-binding specificity and growth inhibition in the genera *Trichophyton* and *Microsporum*. *J Clin Microbiol* 26:2110-2115
 51. Cohen P, Hofmann M, Sterry W, Schwartz R (2008) Melanoma. In: Skin Cancer: Recognition and Management. Schwartz R, ed. (Oxford, UK, Blackwell Publishing), pp. 152-199
 52. Cohen PR, Scher RK (1992) Geriatric nail disorders: diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 26:521-531
 53. Cohen T, Busam KJ, Patel A, Brady MS (2008) Subungual melanoma: management considerations. *Am J Surg* 195:244-248
 54. Collins RJ (1984) Melanoma in the Chinese of Hong Kong. Emphasis on volar and subungual sites. *Cancer* 54:1482-1488
 55. Colver GB, Millard PR, Dawber RP (1986) Atypical malignant melanoma of the nail apparatus. *Br J Dermatol* 114:389-392
 56. Cozzani E, Agnoletti AF, Speziari S, Schiavetti I, Zotti M, Persi A, Drago F, Parodi A (2016) Epidemiological study of onychomycosis in older adults with onychodystrophy. *Geriatr Gerontol Int* 16:486-491
 57. Croker R, Goldacre B (2017) Prescription data for open toe sandals syndrome. *BMJ* 356:j194
 58. Czerniecki JM, Harrington RM, Wyss CR, Sangeorzan BJ, Matsen FA, 3rd (1990) The effects of age and peripheral vascular disease on the circulatory and mechanical response of skin to loading. *Am J Phys Med Rehabil* 69:302-306

59. Dahdah MJ, Scher RK (2006) Nail diseases related to nail cosmetics. *Dermatol Clin* 24:233-239, vii
60. Daniel CR, 3rd, Scher RK (1984) Nail changes secondary to systemic drugs or ingestants. *J Am Acad Dermatol* 10:250-258
61. Daniel CR, 3rd, Tosti A, Iorizzo M, Piraccini BM (2006) The nail and Koebner-like phenomenon. *Int J Dermatol* 45:1372-1373
62. Daragad MS, Srinivas SD, Varghese J (2014) Exostosis masquerading as a subungual wart. *Indian Dermatol Online J* 5:92-93
63. Dasgupta T, Brasfield R (1965) Subungual Melanoma: 25-Year Review of Cases. *Ann Surg* 161:545-552
64. Dawber R, Baran R (1984) Structure, embryology, comparative anatomy and physiology of the nail. In: Diseases of the Nails and Their Management. Dawber R, Baran R, eds. (Oxford, *Blackwell Scientific Publications*)
65. de Berker D (2009) Management of psoriatic nail disease. *Semin Cutan Med Surg* 28:39-43
66. de Berker D (2013) Nail anatomy. *Clin Dermatol* 31:509-515
67. de Berker D, Angus B (1996) Proliferative compartments in the normal nail unit. *Br J Dermatol* 135:555-559
68. de Berker D, Goettman S, Baran R (2002) Subungual myxoid cysts: clinical manifestations and response to therapy. *J Am Acad Dermatol* 46:394-398
69. de Berker DA (2001) Lateral longitudinal nail biopsy. *Australas J Dermatol* 42:142-144
70. De Giorgi V, Sestini S, Massi D, Panelos J, Papi F, Dini M, Lotti T (2007) Subungual melanoma: a particularly invasive "onychomycosis". *J Am Geriatr Soc* 55:2094-2096
71. de Jong EM, Seegers BA, Gulink MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC (1996) Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology* 193:300-303
72. Deo MS, Kerse N, Vandal AC, Jarrett P (2015) Dermatological disease in the older age group: a cross-sectional study in aged care facilities. *BMJ Open* 5:e009941
73. Detandt M, Nolard N (1995) Fungal contamination of the floors of swimming pools, particularly subtropical swimming paradises. *Mycoses* 38:509-513
74. Ditre CM, Howe NR (1992) Surgical anatomy of the nail unit. *J Dermatol Surg Oncol* 18:665-671
75. Dunkley MP, Morris AM (1991) Cutaneous malignant melanoma: audit of the diagnostic process. *Ann R Coll Surg Engl* 73:248-252
76. Eastmond CJ, Wright V (1979) The nail dystrophy of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 38:226-228
77. Edwards F, de Berker D (2009) Nail psoriasis: clinical presentation and best practice recommendations. *Drugs* 69:2351-2361
78. El Kichaoui A (2006) Prevalence and Seasonal Variation of Fungal Diseases Among Inhabitants of Parts of Gaza-Palestine, (Vol 2)
79. Elewski B, Charif M, Daniel R (1990) Onychomycosis. In: Nails: Therapy, Diagnosis, Surgery. Scher R, Daniel C, eds. (Philadelphia, *WB Saunders*), pp. 155-158

80. Elewski BE (1996) Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 35:S6-9
81. Elewski BE (1997) Bacterial infection in a patient with onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 37:493-494
82. Elewski BE (1998) Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Microbiol Rev* 11:415-429
83. Elewski BE (2000) Onychomycosis. Treatment, quality of life, and economic issues. *Am J Clin Dermatol* 1:19-26
84. Elewski BE, Charif MA (1997) Prevalence of onychomycosis in patients attending a dermatology clinic in northeastern Ohio for other conditions. *Arch Dermatol* 133:1172-1173
85. Elkayam O, Ophir J, Yaron M, Caspi D (2000) Psoriatic arthritis: interrelationships between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution. *Clin Rheumatol* 19:301-305
86. Emmert C (1884) Zur Operation des eingewachsenen Nagels. *Zbl Chir* 39:641-642
87. Erbagci Z, Tuncel A, Zer Y, Balci I (2005) A prospective epidemiologic survey on the prevalence of onychomycosis and dermatophytosis in male boarding school residents. *Mycopathologia* 159:347-352
88. Faergemann J, Baran R (2003) Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol* 149 Suppl 65:1-4
89. Fanti PA, Dika E, Misciali C, Vaccari S, Barisani A, Piraccini BM, Cavin G, Maibach HI, Patrizi A (2013) Nail apparatus melanoma: is trauma a coincidence? Is this peculiar tumor a real acral melanoma? *Cutan Ocul Toxicol* 32:150-153
90. Fawcett RS, Linford S, Stulberg DL (2004) Nail abnormalities: clues to systemic disease. *Am Fam Physician* 69:1417-1424
91. Feibleman CE, Stoll H, Maize JC (1980) Melanomas of the palm, sole, and nailbed: a clinicopathologic study. *Cancer* 46:2492-2504
92. Feinmesser M, Zelig S (1961) Congenital deafness associated with onychodystrophy. *Arch Otolaryngol* 74:507-508
93. Fillus Neto J, Tchornobay AM (2009) How the nail clipping helps the dermatologist. *An Bras Dermatol* 84:173-176
94. Finch J, Arenas R, Baran R (2012) Fungal melanonychia. *J Am Acad Dermatol* 66:830-841
95. Fletcher CL, Hay RJ, Smeeton NC (2003) Observer agreement in recording the clinical signs of nail disease and the accuracy of a clinical diagnosis of fungal and non-fungal nail disease. *Br J Dermatol* 148:558-562
96. Foote E (1899) Ingrowing nail: a comparison of methods of operation. *Medical News* 74:article 200
97. Fountain JA (1990) Recognition of subungual hematoma as an imitator of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol* 23:773-774
98. Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ (2001) Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology* 52 Suppl 1:S5-15.
99. Gelotar P, Vachhani S, Patel B, Makwana N (2013) The prevalence of fungi in fingernail onychomycosis. *J Clin Diagn Res* 7:250-252

100. Ghosal A, Gangopadhyay D, Chanda M, Das N (2004) Study of nail changes in psoriasis. *Indian J Dermatol* 49:18–21
101. Goettmann S (2014) [Key messages in nail disease]. *Presse Med* 43:1267-1278
102. Gonzalez-Serva A (1997) Structure and function. In: Nails: therapy, diagnosis, surgery. Scher R, C Daniel, eds. (Philadelphia, *WB Saunders*), pp. 11-30
103. Gosselin (1853) Sur l'ongle incarné. *Gaz Hebed Med Chir* 1
104. Goto T, Nakagami G, Takehara K, Nakamura T, Kawashima M, Tsunemi Y, Sanada H (2017) Examining the accuracy of visual diagnosis of tinea pedis and tinea unguium in aged care facilities. *J Wound Care* 26:179-183
105. Gregoriou S, Argyriou G, Larios G, Rigopoulos D (2008) Nail disorders and systemic disease: what the nails tell us. *J Fam Pract* 57:509-514
106. Greiner D, Schöfer H, Milbradt R (1998) Reversible transverse overcurvature of the nails (pincer nails) after treatment with a B-blocker. *J Am Acad Dermatol* 39:486-487
107. Grin CM, Kopf AW, Welkovich B, Bart RS, Levenstein MJ (1990) Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 126:763-766
108. Grover C, Reddy BS, Chaturvedi KU (2003) Onychomycosis and the diagnostic significance of nail biopsy. *J Dermatol* 30:116-122
109. Grover C, Reddy BS, Uma Chaturvedi K (2005) Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *Br J Dermatol* 153:1153-1158
110. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Macdonald P, Cooper EA, Summerbell RC (2000) Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol* 43:244-248
111. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Watteel GN, Summerbell RC (1997) Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada--a multicenter survey of 2001 patients. *Int J Dermatol* 36:783-787
112. Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, Elewski BE, Daniel CR, 3rd, Watteel GN, Summerbell RC (1997) A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol* 136:786-789
113. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH (2017) Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J Cutan Med Surg* 21:525-539
114. Gupta M, Sharma NL, Kanga AK, Mahajan VK, Tegta GR (2007) Onychomycosis: Clinico-mycologic study of 130 patients from Himachal Pradesh, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 73:389-392
115. Hamilton JB, Terada H, Mestler GE (1955) Studies of growth throughout the lifespan in Japanese: growth and size of nails and their relationship to age, sex, heredity, and other factors. *J Gerontol* 10:401-415
116. Hamm H (2005) Erkrankungen der Nägel. In *Dermatologie und Venereologie*, Braun Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf H, Landthaler M, eds. (Heidelberg, *Springer*), pp. 945-971
117. Haneke E (1992) Etiopathogénie et traitement de l'hypercourbure transversale de l'ongle du gros orteil. *J Méd Esthét* 19:123–127
118. Haneke E (2009) Non-infectious inflammatory disorders of the nail apparatus. *J Dtsch Dermatol Ges* 7:787-797

119. Haneke E (2012) Ungual melanoma - controversies in diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 25:510-524
120. Haneke E (2013) Nail surgery. *Clin Dermatol* 31:516-525
121. Haneke E (2015) Anatomy of the nail unit and the nail biopsy. *Semin Cutan Med Surg* 34:95-100
122. Haneke E, Arai H (2001) Mechanische Therapie von Nagelerkrankungen: Polsterung, Pflasterzug, Röhrchen, Spangen, Kunstnägel. In Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie: Vorträge und Dia-Klinik der 17. Fortbildungswoche 2000 Fortbildungswoche für Praktische Dermatologie und Venerologie e.V. c/o Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie Ludwig-Maximilians-Universität München in Verbindung mit dem Berufsverband, Plewig G, Degitz K, eds. (Berlin, Heidelberg, *Springer Berlin Heidelberg*), pp. 250-253
123. Haneke E, Roseeuw D (1999) The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features. *Int J Dermatol* 38 Suppl 2:7-12
124. Hanno R, Mathes BM, Krull EA (1986) Longitudinal nail biopsy in evaluation of acquired nail dystrophies. *J Am Acad Dermatol* 14:803-809
125. Harman KE, Fuller LC, Salisbury JR, Higgins EM, du Vivier AW (2004) Trends in the presentation of cutaneous malignant melanoma over three decades at King's College Hospital, London. *Clin Exp Dermatol* 29:563-566
126. Hayashi K, Matori S, Kariya Y, Sonosaki T, Yamaguchi S, Hagiwara K, Uezato H, Takahashi K (2016) Dermoscopic observation of acquired digital fibrokeratoma developed on the dorsum of the fourth left toe. *J Dermatol* 43:107-108
127. Hayes IM, Thompson JF, Quinn MJ (1995) Malignant melanoma of the toenail apparatus. *J Am Coll Surg* 180:583-588
128. Hedderwick SA, McNeil SA, Lyons MJ, Kauffman CA (2000) Pathogenic organisms associated with artificial fingernails worn by healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:505-509
129. Heikkila H, Stubb S (1995) The prevalence of onychomycosis in Finland. *Br J Dermatol* 133:699-703
130. Hengge UR, Becker JC (2006) Malignes Melanom: Standards und Innovationen in Diagnostik und Therapie; mit 35 Tabellen, *Deutscher Ärzte-Verlag*
131. Herbst RA, Brinkmeier T, Frosch PJ (2003) [Histological diagnosis of onychomycosis]. *J Dtsch Dermatol Ges* 1:177-180
132. Holzberg M (2006) Common nail disorders. *Dermatol Clin* 24:349-354
133. Hudson DA, Krige JE, Strover RM, King HS (1990) Subungual melanoma of the hand. *J Hand Surg Br* 15:288-290
134. Hutchinson J (1886) Melanosis often not black: melanotic whitlow. *Br Med J* 1:491
135. Hwang SM, Suh MK, Ha GY (2012) Onychomycosis due to nondermatophytic molds. *Ann Dermatol* 24:175-180
136. Ioannidou DJ, Maraki S, Krasagakis SK, Tosca A, Tselentis Y (2006) The epidemiology of onychomycoses in Crete, Greece, between 1992 and 2001. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:170-174
137. James WD, Berger TG, Elston DM, Odom RB (2006) Andrews' diseases of the skin : clinical dermatology (Philadelphia, *Saunders Elsevier*)

138. Jeelani S, Ahmed QM, Lanker AM, Hassan I, Jeelani N, Fazili T (2015) Histopathological examination of nail clippings using PAS staining (HPE-PAS): gold standard in diagnosis of Onychomycosis. *Mycoses* 58:27-32
139. Jefferson J, Rich P (2012) Update on nail cosmetics. *Dermatol Ther* 25:481-490
140. Jerasutus S (2005) Histopathology. In: Nails: Diagnosis, therapy, surgery. Scher R, Daniel C, eds. (Philadelphia, *Elsevier Saunders*), pp. 37-70
141. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY (2007) Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 57:1-27
142. Kaiser JF, Proctor-Shipman L (1994) Squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) mimicking subungual verruca vulgaris. *J Fam Pract* 39:384-387
143. Karim A, Sadeque S, Khan M, Hasan M, Al-Azad M, Siraj M, Kabir M, Begum S (2015) A Study of Nail Changes in Various Dermatoses. *AFMC Bangladesh Vol* 11, No 1 38-44
144. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW (2008) Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 44:1345-1389
145. Kato T, Suetake T, Sugiyama Y, Tabata N, Tagami H (1996) Epidemiology and prognosis of subungual melanoma in 34 Japanese patients. *Br J Dermatol* 134:383-387
146. Kaur G, Gupta V, Bansal P (2007) Innate antioxidant activity of some traditional formulations. *Indian Journal of Dermatology* 52:39-42
147. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P (2007) A five-year survey of onychomycosis in New Delhi, India: Epidemiological and laboratory aspects. *Indian J Dermatol* 52:39-42
148. Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH (2003) Histopathologie der Haut. *Dtsch Arztebl International* 100:A-2940
149. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Bastiaens MT, Plusje LG, Baran RL, Pasch MC (2014) Scoring nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 70:1061-1066
150. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC (2013) Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol* 169:314-319
151. Koch SE, Lange JR (2000) Amelanotic melanoma: the great masquerader. *J Am Acad Dermatol* 42:731-734
152. Koga H, Saida T, Uhara H (2011) Key point in dermoscopic differentiation between early nail apparatus melanoma and benign longitudinal melanonychia. *J Dermatol* 38:45-52
153. Kouskoukis CE, Scher RK, Ackerman AB (1983) What histologic finding distinguishes onychomycosis and psoriasis? *Am J Dermatopathol* 5:501-503
154. Kovich OI, Soldano AC (2007) Clinical pathologic correlations for diagnosis and treatment of nail disorders. *Dermatol Ther* 20:11-16
155. Krige JE, Hudson DA, Johnson CA, King HS, Chetty R (1995) Subungual melanoma. *S Afr J Surg* 33:10-14
156. Krige JE, Isaacs S, Hudson DA, King HS, Strover RM, Johnson CA: Delay in the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. A prospective study in 250 patients. *Cancer* 1991, 68:2064-2068

157. Kyriakou, A., Patsatsi, A., & Sotiriadis, D. (2011). Detailed analysis of specific nail psoriasis features and their correlations with clinical parameters: a cross-sectional study. *Dermatology*, 223(3), 222-229
158. Lang G (2012) Histotechnik: Praxislehrbuch für die Biomedizinische Analytik, *Springer Vienna*
159. Langley RG, Dauden E (2010) Treatment and management of psoriasis with nail involvement: a focus on biologic therapy. *Dermatology* 221 Suppl 1:29-42
160. Laporte M, Andre J, Stouffs-Vanhoof F, Achten G (1988) Nail changes in alopecia areata: light and electron microscopy. *Arch Dermatol Res* 280 Suppl:S85-89
161. Lavaroni G, Kokelj F, Pauluzzi P, Trevisan G (1994) The nails in psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 186:113
162. Lawry M (2007) Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Ther* 20:60-67
163. Le Bidre E, Pasquier Y, Esteve E (2013) [Diseases seen during a hospital consultation of nail diseases: prospective study]. *Presse Med* 42:e16-20
164. Lecerf P, Richert B, Theunis A, Andre J (2013) A retrospective study of squamous cell carcinoma of the nail unit diagnosed in a Belgian general hospital over a 15-year period. *J Am Acad Dermatol* 69:253-261
165. Leibovici V, Hershko K, Ingber A, Westerman M, Leviatan-Strauss N, Hochberg M (2008) Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients in Israel. *Acta Derm Venereol* 88:31-33
166. Levit EK, Kagen MH, Scher RK, Grossman M, Altman E (2000) The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol* 42:269-274
167. Lewis BL (1954) Microscopic studies of fetal and mature nail and surrounding soft tissue. *AMA Arch Derm Syphilol* 70:733-747
168. Loo DS (2007) Onychomycosis in the elderly : drug treatment options. *Drugs Aging* 24:293-302
169. Lopes JO, Alves SH, Mari CR, Oliveira LT, Brum LM, Westphalen JB, Furian FW, Altermann MJ (1999) A ten-year survey of onychomycosis in the central region of the rio grande do sul, brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 41:147-149
170. Luk NM, Hui M, Cheng TS, Tang LS, Ho KM (2012) Evaluation of PCR for the diagnosis of dermatophytes in nail specimens from patients with suspected onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 37:230-234
171. Machler BC, Kirsner RS, Elgart GW (1998) Routine histologic examination for the diagnosis of onychomycosis: an evaluation of sensitivity and specificity. *Cutis* 61:217-219
172. MacKie RM, Hole D (1992) Audit of public education campaign to encourage earlier detection of malignant melanoma. *BMJ* 304:1012-1015
173. Mantoura A, Bryant H (1989) Nail disorders due to trauma and other acquired conditions of the nail. *Clin Podiatr Med Surg* 6:347-354
174. Martin B (2013) Nail histopathology. *Actas Dermosifiliogr* 104:564-578
175. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M (2009) The nail as a musculoskeletal appendage--implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology* 218:97-102
176. Meisel C (2003) [Differential diagnosis of nail diseases. Fungi do not necessarily have to be present]. *MMW Fortschr Med* 145:43-46

177. Mendiratta V, Jain A (2011) Nail dyschromias. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 77:652-658
178. Metzger S, Ellwanger U, Stroebel W, Schiebel U, Rassner G, Fierlbeck G (1998) Extent and consequences of physician delay in the diagnosis of acral melanoma. *Melanoma Res* 8:181-186
179. Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH (1985) Subungual malignant melanoma: a disease entity separate from other forms of cutaneous melanoma. *Australas J Dermatol* 26:61-64
180. Miura Y, Takehara K, Nakagami G, Amemiya A, Kanazawa T, Kimura N, Kishi C, Koyano Y, Tamai N, Nakamura T, Kawashima M, Tsunemi Y, Sanada H (2015) Screening for tinea unguium by thermography in older adults with subungual hyperkeratosis. *Geriatr Gerontol Int* 15:991-996
181. Mohrle M, Hafner HM (2002) Is subungual melanoma related to trauma? *Dermatology* 204:259-261
182. Moreno-Coutino G, Fernandez-Martinez R, Sanchez-Moreno EC, Lozano-Platonoff A, Rodriguez-Salinas CI, Rosas-Gonzalez A, Sanchez-Mojica CA, Arenas R (2016) Onychodystrophy: A possible marker for peripheral artery disease. *J Vasc Nurs* 34:24-26
183. Mortimer PS, Dawber RP (1985) Trauma to the nail unit including occupational sports injuries. *Dermatol Clin* 3:415-420
184. Mozena JD (2002) The Mozena Classification System and treatment algorithm for ingrown hallux nails. *J Am Podiatr Med Assoc* 92:131-135
185. Mutluoglu M, Uzun G, Karabacak E (2012) Toenail onychodystrophy of the diabetic foot. *BMJ Case Rep* 2012
186. Nageswaramma S, Swarna Kumari G, Vani T, Ragini P, Rupa Glory G (2016) A clinico-epidemiological study of nail changes in various dermatoses. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 15:1-6
187. Nandedkar-Thomas MA, Scher RK (2005) An update on disorders of the nails. *J Am Acad Dermatol* 52:877-887
188. Natarajan V, Nath AK, Thappa DM, Singh R, Verma SK (2010) Coexistence of onychomycosis in psoriatic nails: a descriptive study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 76:723
189. Nelson M, Martin A, Heffernan M (2003) Superficial Fungal Infections: Dermatophytosis, Onychomycosis, Tinea nigra, Piedra. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine., Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Stephen I, eds. (New York, *Mc Graw-Hill Medical Publishing Division*), pp. 1989-2005
190. Nenoff P, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ (2012) [Fungal nail infections--an update: Part 1--Prevalence, epidemiology, predisposing conditions, and differential diagnosis]. *Hautarzt* 63:30-38
191. Neupane S, Pokhrel DB, Pokhrel BM (2009) Onychomycosis: a clinico-epidemiological study. *Nepal Med Coll J* 11:92-95
192. Nguyen JT, Bakri K, Nguyen EC, Johnson CH, Moran SL (2013) Surgical management of subungual melanoma: mayo clinic experience of 124 cases. *Ann Plast Surg* 71:346-354
193. Norton L (1997) Tumors. In: Nails: Therapy, Diagnosis, Surgery. Scher R, Daniel R, eds. (Philadelphia, *WB Saunders*)

194. O'Toole EA, Stephens R, Young MM, Tanner A, Barnes L (1995) Subungual melanoma: a relation to direct injury? *J Am Acad Dermatol* 33:525-528
195. Oppel T, Korting HC (2003) Onychodystrophy and its management. *Ger Med Sci* 1:Doc02
196. Ordonez NG (2014) Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update. *Hum Pathol* 45:191-205
197. Orentreich N, Markofsky J, Vogelmann JH (1979) The effect of aging on the rate of linear nail growth. *J Invest Dermatol* 73:126-130
198. Osborne JE, Bourke JF, Graham-Brown RA, Hutchinson PE (1999) False negative clinical diagnoses of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 140:902-908
199. Pack GT, Oropeza R (1967) Subungual melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 124:571-582
200. Pankewitz F, Nenoff P, Uhrlaß S, Bezold G, Winter I, Gräser Y (2013) Development of a novel polymerase chain reaction–enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Trichophyton rubrum* onychomycosis. *British Journal of Dermatology* 168:1236-1242
201. Papini M, Piraccini BM, Difonzo E, Brunoro A (2015) Epidemiology of onychomycosis in Italy: prevalence data and risk factor identification. *Mycoses* 58:659-664
202. Patel GA, Ragi G, Krysicki J, Schwartz RA (2008) Subungual melanoma: a deceptive disorder. *Acta Dermatovenerol Croat* 16:236-242
203. Paul E, Kleiner H, Bodeker RH (1992) [Epidemiology and prognosis of subungual melanoma]. *Hautarzt* 43:286-290
204. Perez M, Engel G (2014) Enlarging, painful nodule under the toenail. *Am Fam Physician* 89:793-794
205. Perrin C (2013) Tumors of the nail unit. A review. Part I: acquired localized longitudinal melanonychia and erythronychia. *Am J Dermatopathol* 35:621-636
206. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savle S, Balme B, Thomas L (2006) Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol* 155:561-569
207. Piraccini BM, Alessandrini A (2013) Drug-related nail disease. *Clin Dermatol* 31:618-626
208. Piraccini BM, Antonucci A, Rech G, Iorizzo M, Neri I, Patrizi A, Tosti A (2005) Congenital pseudoclubbing of a fingernail caused by subungual hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 53:S123-126
209. Piraccini BM, Bellavista S, Misciali C, Tosti A, de Berker D, Richert B (2010) Periungual and subungual pyogenic granuloma. *Br J Dermatol* 163:941-953
210. Piraccini BM, Iorizzo M, Tosti A (2003) Drug-induced nail abnormalities. *Am J Clin Dermatol* 4:31-37
211. Puri N, Kaur T (2012) A study of nail changes in various dermatosis in punjab, india. *Our Dermatol Online* 3(3):164-170
212. Quinn MJ, Thompson JE, Crotty K, McCarthy WH, Coates AS (1996) Subungual melanoma of the hand. *J Hand Surg Am* 21:506-511
213. Raab W (2011) Nagelerkrankungen in der dermatologischen Praxis. *Springer Verlag*

214. Radtke MA, Beikert FC, Augustin M (2013) Nail psoriasis - a treatment challenge. *J Dtsch Dermatol Ges* 11:203-219; quiz 220
215. Rahman Z, Taylor SC (2001) Malignant melanoma in African Americans. *Cutis* 67:403-406
216. Reich K (2009) Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23 Suppl 1:15-2
217. Reisberger EM, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM (2003) Histopathological diagnosis of onychomycosis by periodic acid-Schiff-stained nail clippings. *Br J Dermatol* 148:749-754
218. Resnick D, Kyriakos M, Greenway G (1995) Tumors and tumor-like lesions of bone: imaging and pathology of specific lesions. In: Diagnosis of bone and joint disorders. Resnick D, ed. (Philadelphia, *WB Saunders Company*), pp. 3628-3938
219. Rich P (1992) Nail biopsy. Indications and methods. *J Dermatol Surg Oncol* 18:673-682
220. Rich P (2006) Nail cosmetics. *Dermatol Clin* 24:393-399
221. Richert B, Andre J (2011) Nail disorders in children: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 12:101-112
222. Richert B, Cappelletti ML, Andre J (2011) [Differential diagnosis of onychomycosis]. *Rev Med Brux* 32:219-223
223. Rigopoulos D, Katsiboulas V, Koumantaki E, Emmanouil P, Papanicolaou A, Katsambas A (1998) Epidemiology of onychomycosis in southern Greece. *Int J Dermatol* 37:925-928
224. Rigopoulos D, Papanagiotou V, Daniel R, 3rd, Piraccini BM (2017) Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. *Mycoses* 60:6-10
225. Roberts AH (1984) Subungual melanoma following a single injury. *J Hand Surg Br* 9:328-330
226. Rollman O (1982) Treatment of onychomycosis by partial nail avulsion and topical miconazole. *Dermatologica* 165:54-61
227. Sagher F (1948) Histologic examinations of fungous infections of the nails. *J Invest Dermatol* 11:337-357
228. Saida T (1992) Heterogeneity of the site of origin of malignant melanoma in unguis areas: 'subungual' malignant melanoma may be a misnomer. *Br J Dermatol* 126:529
229. Sais G, Jucgla A, Peyri J (1995) Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 132:758-761
230. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A (2003) Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 7:317-321
231. Sánchez P, Camacho F (1991) Diagnóstico en patología ungueal. Capilaroscopia. Otras técnicas de exploración en onicología. Selección del paciente para biopsia y cirugía ungueal. *Monogr Dermatol* 5:281
232. Sbai MA, Balti W, Boussen M, Sallemi S, Chatti S, Tebib M (2009) [Lateral nail squamous cell carcinoma: case report]. *Tunis Med* 87:86-88
233. Scher RK (1981) Surgical avulsion of nail plates by a proximal to distal technique. *J Dermatol Surg Oncol* 7:296-297

234. Scher RK (2007) Nail disorders--one of dermatology's last frontiers. *Dermatol Ther* 20:1-2
235. Schon MP, Boehncke WH (2005) Psoriasis. *N Engl J Med* 352:1899-1912
236. Schons KR, Beber AA, Beck Mde O, Monticielo OA (2015) Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: prevalence and clinical features. *An Bras Dermatol* 90:314-319
237. Seebacher C (1998) [Diagnosis, differential diagnosis and therapy of onychomycosis]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 92:187-190
238. Shaw JH, Koea JB (1988) Acral (volar-subungual) melanoma in Auckland, New Zealand. *Br J Surg* 75:69-72
239. Shemer A, Nathansohn N, Kaplan B, Trau H (2008) Toenail abnormalities and onychomycosis in chronic venous insufficiency of the legs: should we treat? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22:279-282
240. Shemer A, Trau H, Davidovici B, Grunwald MH, Amichai B (2008) Onychomycosis due to artificial nails. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22:998-1000
241. Shenoy MM, Teerthanath S, Karnaker VK, Girisha BS, Krishna Prasad MS, Pinto J (2008) Comparison of potassium hydroxide mount and mycological culture with histopathologic examination using periodic acid-Schiff staining of the nail clippings in the diagnosis of onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 74:226-229
242. Shukla VK, Hughes LE (1992) How common are benign subungual naevi? *Eur J Surg Oncol* 18:249-250
243. Sigurgeirsson B, Steingrimsson O (2004) Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18:48-51
244. Sigurgeirsson B, Steingrimsson O, Sveinsdottir S (2002) Prevalence of onychomycosis in Iceland: a population-based study. *Acta Derm Venereol* 82:467-469
245. Simon J (2008) Wir hier unten. *DIE ZEIT online* 2
246. Singh G, Haneef NS, Uday A (2005) Nail changes and disorders among the elderly. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 71:386-392
247. Soy M, Karaca N, Umit EU, Bes C, Piskin S (2008) Joint and nail involvement in Turkish patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 29:223-225
248. Stockfleth E TD, Hauschild A et al. Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X. *Deutsche Dermatologische Gesellschaft*. Unter Mitarbeit von: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD), Gesellschaft für Dermatopharmazie (GD). 2011b)
249. Sureda N, Phan A, Poulalhon N, Balme B, Dalle S, Thomas L (2011) Conservative surgical management of subungual (matrix derived) melanoma: report of seven cases and literature review. *Br J Dermatol* 165:852-858
250. Szepletowski JC, Reich A, National Quality of Life in Dermatology G (2009) Stigmatisation in onychomycosis patients: a population-based study. *Mycoses* 52:343-349.
251. Szepletowski JC, Salomon J (2007) Do fungi play a role in psoriatic nails? *Mycoses* 50:437-442
252. Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H, Japanese Society For Psoriasis R (2011) Analysis of psoriasis patients registered with the

- Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. *J Dermatol* 38:1125-1129
253. Tan ES, Chong WS, Tey HL (2012) Nail psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol* 13:375-388
254. Tan KB, Moncrieff M, Thompson JF, McCarthy SW, Shaw HM, Quinn MJ, Li LX, Crotty KA, Stretch JR, Scolyer RA (2007) Subungual melanoma: a study of 124 cases highlighting features of early lesions, potential pitfalls in diagnosis, and guidelines for histologic reporting. *Am J Surg Pathol* 31:1902-1912
255. Thai KE, Young R, Sinclair RD (2001) Nail apparatus melanoma. *Australas J Dermatol* 42:71-81; quiz 82-73
256. Tosti A, Hay R, Arenas-Guzman R (2005) Patients at risk of onychomycosis--risk factor identification and active prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19 Suppl 1:13-16
257. Tosti A, Iorizzo M, Piraccini BM, Starace M (2006) The nail in systemic diseases. *Dermatol Clin* 24:341-347
258. Tsunemi Y, Takehara K, Oe M, Sanada H, Kawashima M (2015) Diagnostic accuracy of tinea unguium based on clinical observation. *J Dermatol* 42:221-222
259. Tully AS, Traves KP, Studdiford JS (2012) Evaluation of nail abnormalities. *Am Fam Physician* 85:779-787
260. van der Ham AC, Hackeng CA, Yo TI (1990) The treatment of ingrowing toenails. A randomised comparison of wedge excision and phenol cauterisation. *J Bone Joint Surg Br* 72:507-509
261. van der Velden HM, Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC (2013) Fingernail psoriasis reconsidered: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 69:245-252
262. Velasquez-Agudelo V, Cardona-Arias JA (2017) Meta-analysis of the utility of culture, biopsy, and direct KOH examination for the diagnosis of onychomycosis. *BMC Infect Dis* 17:166
263. von KOELLIKER A, BUSK G, Huxley TH, Society S (1853) Manual of Human Histology: Sydenham Society
264. Wagner A, Garrido I, Ferron G, Chevreau C, Lafosse JM, Grolleau JL, Chavoïn JP (2007) Subungual melanoma: for a conservative approach on the thumb scale. *Ann Plast Surg* 59:344-348
265. Walling HW, Sniezek PJ (2007) Distribution of toenail dystrophy predicts histologic diagnosis of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 56:945-948
266. Westerberg DP, Voyack MJ (2013) Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 88:762-770
267. Wiest LG, Habig J (2015) [Chemical peel treatments in dermatology]. *Hautarzt* 66:744-747
268. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP (2004) Extended report: nail disease in psoriatic arthritis—clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology* 43:790-794
269. Wilsmann-Theis D, Sareika F, Bieber T, Schmid-Wendtner MH, Wenzel J (2011) New reasons for histopathological nail-clipping examination in the diagnosis of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25:235-237

-
270. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM (2009) Incidence and Clinical Predictors of Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Population-Based Study. *Arthritis and rheumatism* 61:233-239
 271. Witteiler DD, Cockerell CJ (1991) Histologic features and sensitivity of diagnosis of clinically unsuspected cutaneous melanoma. *Am J Dermatopathol* 13:551-556
 272. Zaiac M, Daniel C (2002) Nails in systemic disease. *Dermatol Ther* 15(2):99-106
 273. Zaiac MN, Walker A (2013) Nail abnormalities associated with systemic pathologies. *Clin Dermatol* 31:627-649.
 274. Zaias N (1963) Embryology of the human nail. *Arch Dermatol* 87:37-53
 275. Zaias N (1965) THE REGENERATION OF THE PRIMATE NAIL STUDIES OF THE SQUIRREL MONKEY, SSAIMIRI. *J Invest Dermatol* 44:107-113
 276. Zaias N (1967) The longitudinal nail biopsy. *J Invest Dermatol* 49:406-408
 277. Zaias N, Escovar SX, Zaiac MN (2015) Finger and toenail onycholysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:848-853
 278. Zook EG (2003) Anatomy and physiology of the perionychium. *Clinical Anatomy* 16:1-8

7 Eigene Publikationen

Die folgenden veröffentlichten Publikationen weisen Teile der Ergebnisse meiner Dissertation auf.

- A. Schirra, S. Wagenpfeil, T. Vogt, C.S.L. Müller. Retrospective 8-years-analysis of nail biopsies for clinico-pathologic correlation. Aktuelle Dermatologie. In Press.
- A. Schirra, S. Wagenpfeil, T. Vogt, C.S.L. Müller. Retrospektive 8-Jahres-Analyse von Nageleingriffen – Korrelation klinischer und histologischer Daten. Präsentiert auf der 33. Jahrestagung der DGD, 20.-22. Oktober 2017, Mannheim.

8 Danksagung

Mein größter Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. C. Müller, nicht nur für dieses spannendes Promotionsthema, sondern vor allem für Ihr überaus großes und andauerndes Engagement. Eine solch liebevolle und hoch motivierte Betreuerin wünscht sich jeder.

Von Herzen danke ich meinem Freund Carlo Herrmann, der zu jeder Zeit ein Ohr für meine Sorgen und Bedenken hatte. Ohne seine Unterstützung wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen geliebten Eltern; meiner Mutter für die unerlässliche Geduld in den oft nicht ganz einfachen Phasen mit mir und meinem Vater, der trotz diesem ihm unbekanntem Thema sich größte Mühe beim Korrekturlesen gegeben hat.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. S. Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Medizinischen Fakultät des Saarlandes.