

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Vogt

Die Rolle der Histologie im Vergleich zum bisherigen Goldstandard der Diagnostik der Onychomykose

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von:

Moritz Helfen

geb. am: 02.02.1995 in Wadern

Tag der Promotion: 09.12.2020

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Cornelia S. L. Müller

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. physiol. C. Meier

In Dankbarkeit meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Zusammenfassung..... | 7 |
| 1.1 | Zusammenfassung – Deutsch..... | 7 |
| 1.2 | Zusammenfassung – Englisch – Abstract..... | 8 |
| 2 | Einleitung | 9 |
| 2.1 | Definition der Onychomykose..... | 9 |
| 2.2 | Aufbau und Funktion des Nagels..... | 9 |
| 2.3 | Hintergrund | 10 |
| 2.3.1 | Epidemiologie..... | 10 |
| 2.3.2 | Ätiologie und Pathogenese..... | 11 |
| 2.4 | Erreger der Onychomykose..... | 12 |
| 2.5 | Formen der Onychomykose | 13 |
| 2.6 | Differenzialdiagnosen der Onychomykose | 14 |
| 2.7 | Diagnostik der Onychomykose | 15 |
| 2.7.1 | Hauptverfahren zur Diagnostik der Onychomykose..... | 16 |
| 2.7.2 | Weitere Verfahren zur Diagnostik der Onychomykose | 17 |
| 2.8 | Therapie der Onychomykose | 17 |
| 2.9 | Fragestellung der Arbeit | 19 |
| 3 | Material und Methoden..... | 20 |
| 3.1 | Dermatohistologische Datenbank..... | 20 |
| 3.2 | Mykologische Datenbank | 20 |
| 3.3 | Abgleich der Datenbanken | 20 |
| 3.3.1 | Kodierung der Werte | 21 |
| 3.3.2 | Fallauswahl | 23 |
| 3.4 | Statistische Auswertung | 23 |
| 3.5 | Methodik der Diagnoseverfahren..... | 24 |
| 3.5.1 | Klinische Inspektion, Anamnese und Materialentnahme..... | 24 |
| 3.5.2 | Histologische Untersuchung des Nagelmaterials..... | 24 |
| 3.5.3 | Mykologische Untersuchung des Nagelmaterials | 27 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4 | Ergebnisse | 29 |
| 4.1 | Fallübersicht | 29 |
| 4.2 | Anzahl der Durchführungen der Diagnoseverfahren | 30 |
| 4.3 | Geschlechterverteilung der Patienten mit Onychomykose | 31 |
| 4.4 | Altersverteilung der Patienten mit Onychomykose | 33 |
| 4.5 | Lokalisation der Nagelproben mit Onychomykose | 34 |
| 4.6 | Erreger der Onychomykose | 36 |
| 4.6.1 | Erreger der Onychomykose – gruppiert nach dem DHS-System | 36 |
| 4.6.2 | Erreger der Onychomykose – Differenzierung der einzelnen Pilzspezies | 37 |
| 4.6.3 | Erreger der Onychomykose – Verteilung der Spezies nach Lokalisation | 38 |
| 4.7 | Vergleich der drei Diagnoseverfahren | 39 |
| 4.7.1 | Vergleich der Kombinationen der Resultate der Diagnoseverfahren | 40 |
| 4.7.2 | Positiver Pilznachweis in nur einem der drei Diagnoseverfahren | 41 |
| 4.7.3 | Positive Ergebnisse pro Verfahren | 42 |
| 4.7.4 | Goldstandard negativ | 43 |
| 4.7.5 | Sensitivität | 43 |
| 4.7.6 | Negativer prädiktiver Wert | 44 |
| 4.7.7 | Spezifität | 45 |
| 4.7.8 | Positiver prädiktiver Wert | 46 |
| 5 | Diskussion | 47 |
| 5.1 | Diskussion der Methoden | 47 |
| 5.1.1 | Diskussion der Diagnostik | 47 |
| 5.1.2 | Diskussion der statistischen Analyse | 49 |
| 5.2 | Diskussion der Geschlechterverteilung der Onychomykosefälle | 50 |
| 5.3 | Diskussion der Altersverteilung der Onychomykosefälle | 51 |
| 5.4 | Diskussion der Lokalisation der Onychomykosefälle | 52 |
| 5.5 | Diskussion der Erreger der Onychomykose | 53 |
| 5.6 | Ergebnisse im Vergleich zu ähnlichen Studien | 55 |
| 5.7 | Fazit | 65 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 67 |

| | | |
|-----|---|----|
| 7 | Anhang..... | 75 |
| 7.1 | Abbildungsverzeichnis..... | 75 |
| 7.2 | Tabellenverzeichnis..... | 76 |
| 7.3 | Abkürzungsverzeichnis | 76 |
| 7.4 | Angemeldetes Leitlinienvorhaben..... | 77 |
| 7.5 | Hinweis zur geschlechtsneutralen Formulierung | 77 |
| 8 | Danksagung | 78 |

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung – Deutsch

Die Onychomykose ist eine in der gesamten Bevölkerung verbreitete chronische Erkrankung, die die Finger- sowie die Zehennägel betreffen kann und unbehandelt zu deren Destruktion führt. Darüber hinaus ist eine Ausbreitung auf der Haut sowie auf weitere Nägel möglich. Vor diesem Hintergrund wird der präzisen Diagnostik eine große Bedeutung beigemessen. Sie stellt die Grundlage für eine erfolgreiche Therapie und somit auch für die Eindämmung der Erkrankung dar. Die aktuelle AWMF-Leitlinie zur Onychomykose definiert das Nativpräparat und die kulturelle Anzucht als den Goldstandard der Diagnostik. Neben diesen beiden Verfahren wird die mikroskopische Beurteilung gefärbter Schnittpräparate zur Diagnostik von Nagelmykosen eingesetzt. Dieses Verfahren wird in der Regel jedoch deutlich seltener durchgeführt.

In der hier vorliegenden Studie wurden diese drei Diagnoseverfahren hinsichtlich ihrer Aussagekraft miteinander verglichen. Zusätzlich wurden beispielsweise Daten zum Erregerspektrum und zur Verteilung der Onychomykose auf Finger- und Zehennägel erhoben. Insgesamt wurden in diese an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführte retrospektive Studie 1.359 Nagelproben, die im Zeitraum von 2013 bis 2017 mittels mindestens eines der drei diagnostischen Verfahren untersucht wurden, aufgenommen. 205 Nagelproben wurden mittels aller drei Verfahren untersucht und zur Berechnung der Sensitivität sowie des negativen Vorhersagewerts (NPV) der einzelnen Verfahren herangezogen. Die histologische Untersuchung lag sowohl bei der Sensitivität als auch beim negativen Vorhersagewert an erster Stelle. So konnte für die Histologie eine Sensitivität von 80,7% ermittelt werden, während Nativpräparat und Kultur mit 72,3% beziehungsweise 53% dahinter rangierten.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass eine zusätzliche Durchführung der mikroskopischen Beurteilung HE- und PAS-gefärbter Schnittpräparate aufgrund ihrer diagnostischen Aussagekraft zur Komplementierung des bisherigen Goldstandards herangezogen werden sollte. Nur durch die Kombination der drei Verfahren Nativpräparat, Kultur und Histologie, die jeweils individuelle Vorteile bieten, kann eine möglichst präzise Diagnostik und damit eine effektive Therapie und Eindämmung der Onychomykose gewährleistet werden.

1.2 Zusammenfassung – Englisch – Abstract

The role of histology in comparison with the present gold standard of diagnostics of onychomycosis

Onychomycosis is a chronic disease spread throughout the population. It can affect the fingernails and toenails and, if left untreated, leads to their destruction. In addition, a spread on the skin as well as on other nails is possible. Consequently, great importance is attached to precise diagnostics. It is the basis for a successful therapy and thus also for the containment of the disease. The current AWMF guideline on onychomycosis defines direct potassium hydroxide examination and fungal culture as the gold standard of diagnostics. In addition to these two methods, histological examination of stained preparations is used for the diagnosis of nail mycoses. However, this procedure is usually carried out much less frequently.

In this study, these three diagnostic methods were compared with regard to their validity. Furthermore, data on the pathogen spectrum and the distribution of onychomycosis on fingernails and toenails were collected. In total, 1359 nail samples examined between 2013 and 2017 were included in this retrospective study conducted at the Department for Dermatology, Venereology and Allergology of the Saarland University Medical Center. The nail samples were examined using at least one of the three diagnostic methods. 205 nail samples were examined using all three methods and used to calculate the sensitivity and negative predictive value (NPV) of each method. The histological examination ranked first in both sensitivity and negative predictive value. A sensitivity of 80.7% could be determined for histology, while native preparation and culture ranked behind with 72.3% and 53%, respectively.

From the results of this work it can be concluded that an additional microscopic evaluation of HE- and PAS-stained preparations should be used to complement the previous gold standard due to its diagnostic significance. Only the combination of the three procedures native preparation, culture and histology, which each offer individual advantages, can guarantee the most precise possible diagnosis and thus an effective therapy and containment of the onychomycosis.

2 Einleitung

2.1 Definition der Onychomykose

Bis zu 50% aller Nagelerkrankungen sind auf Onychomykose zurückzuführen (Ghannoum et al., 2000). Die Onychomykose ist eine chronische Pilzinfektion, die sowohl die Finger- als auch die Zehennägel betreffen kann und keine Tendenz zur Selbstheilung aufweist (Reinel, 2004). Bei einer Infektion der Nägel mit Dermatophyten wird auch von einer Tinea unguium gesprochen (Reinel, 2004). Eine Nagelpilzinfektion führt meist zuerst zum Verlust der Transparenz des Nagels, der sich im weiteren Verlauf dann verfärben kann. Weiterhin kommt es zu Verdickungen und zur Ausbildung subunguärer Keratosen, die Ablösungen der Nagelplatte vom Nagelbett verursachen können (Abeck et al., 1996; Westerberg und Voyack, 2013).

2.2 Aufbau und Funktion des Nagels

Es ist wichtig, die physiologische Funktion und Anatomie der Nägel des Menschen zu kennen, um sie im Falle einer Erkrankung wiederherstellen beziehungsweise erhalten zu können. Somit wird der Diagnostik von Nagelerkrankungen eine sehr große Bedeutung beigemessen, um möglichst schnell eine korrekte Diagnose stellen und im Anschluss eine Erfolg versprechende Therapie einleiten zu können. Nägel sind keratinisierte Hautanhangsgebilde. Sie tragen neben ihrer Schutzfunktion unterstützend zum Tastempfinden bei und spielen nicht zuletzt auch eine Rolle in Bezug auf die Ästhetik. Der Nagel besteht aus Nagelplatte, Nagelbett, Hyponychium, Paronychium, Kutikula und Nagelmatrix. Die transparente Nagelplatte weist eine Dicke von etwa 0,6 mm an den Fingernägeln und von ungefähr 1,5 mm an den Zehennägeln auf (Fritsch und Schwarz, 2018a). Das Hyponychium verbindet als epitheliale Verschiebeschicht Nagelplatte und Nagelbett miteinander. Das Nagelbett selbst ist wiederum mit dem Periost der Endphalanx des jeweiligen Fingers beziehungsweise der jeweiligen Zehe verwachsen. Es besteht aus gefäß- und nervenreichem Bindegewebe und dient damit der Versorgung des Nagels. Das Gewebe, welches die Nagelplatte lateral sowie proximal einfasst, wird als Paronychium (Nagelwall) bezeichnet. An seinem proximalen Teil geht der Nagelwall in die Kutikula (Nagelhäutchen) über. Diese dient dem Schutz der Nagelmatrix gegenüber äußeren Einflüssen wie beispielsweise Keimen oder Schmutz. Die unter dem Nagelhäutchen liegende Nagelmatrix ist schließlich für die Bildung des Nagels verantwortlich. Die Geschwindigkeit des Nagelwachstums unterscheidet sich individuell geringfügig, kann im Schnitt jedoch mit etwa 0,5 bis 1,2 mm pro Woche angegeben werden. Außerdem wachsen die Fingernägel

ungefähr doppelt so schnell wie die Zehennägel und mit steigendem Alter sinkt generell die Wachstumsgeschwindigkeit aller Nägel (Fritsch und Schwarz, 2018a).

2.3 Hintergrund

2.3.1 Epidemiologie

Seit 1950 sind sowohl die Prävalenz für Tinea pedis als auch für Onychomykose stark angestiegen (Haneke, 1999). In den 1970er-Jahren wurde im Rahmen einer groß angelegten Studie (NHANES I) in den USA eine Prävalenz von 2,18% für Nagelpilzinfektionen festgestellt („Prevalence, morbidity and cost of dermatological diseases“, 1979, zitiert nach Ghannoum et al., 2000). In den Jahren 1997 und 1998 wurde in drei größeren Studien schon eine höhere Prävalenz für Onychomykose ermittelt. In Nordamerika lag sie bei 13,8% (Ghannoum et al., 2000). In Deutschland wurde im Rahmen der „Foot-Check-Studie“ eine Prävalenz von 12,4% ermittelt (Abeck et al., 2000). Das länderübergreifend ausgelegte „Achilles-Projekt“ lieferte sogar vorläufige Ergebnisse von 23% und 26% für die beiden europäischen Gruppen der Studie (Haneke und Roseeuw, 1999). In einer aktuellen Übersichtsarbeit zur Onychomykose wird die weltweite Prävalenz basierend auf der Auswertung sechs epidemiologischer Studien mit 5,5% angegeben (Lipner und Scher, 2019).

Die Prävalenz von Nagelpilzinfektionen steigt zudem mit zunehmendem Alter an (Abeck et al., 1996; Gupta et al., 1997b). Tosti et al. (2005) führten als Gründe für die mit dem Alter steigende Prävalenz beispielsweise das bei älteren Patienten häufigere Auftreten von Erkrankungen wie Diabetes mellitus und die allgemein schlechtere Durchblutung in der Peripherie auf. Darüber hinaus begründeten sie den oben aufgeführten Zusammenhang zwischen Alter und Prävalenz mit dem gegenüber der jüngeren Bevölkerung schwächeren Immunsystem sowie auch dem aufgrund mangelnder Beweglichkeit selteneren Schneiden der Zehennägel, die somit eine größere Angriffsfläche für die Pilze bieten (Tosti et al., 2005). Des Weiteren muss auch durch das stetig steigende Durchschnittsalter der Gesellschaft von einer Zunahme der Inzidenz der Onychomykose ausgegangen werden (Nenoff et al., 2012a). Analog dazu, dass die Prävalenz der Onychomykose mit dem Alter ansteigt, ist sie bei Kindern eher niedrig. So kamen Gupta et al. (1997a) bei einer Studie in Kanada und den USA durch die Untersuchung von 2.500 Patienten unter 18 Jahren auf eine Prävalenz von 0,44% für Infektionen mit Nagelpilz. Außerdem konnten sie feststellen, dass die Prävalenz in verschiedenen Studien aus unterschiedlichen Ländern für Kinder und Heranwachsende zwischen 0% und 2,6% betrug (Gupta et al., 1997a). Dies bestätigt ebenfalls das seltenere Vorkommen von Nagelpilz bei jüngeren Personen. Als mögliche Gründe hierfür werden das

Ausbleiben von gehäuften Traumata der Füße sowie das schnellere Nagelwachstum bei Kindern, das durch einen sogenannten „wash-out-effect“ Pilzinfektionen vorbeugen könnte, genannt (Philpot und Shuttleworth, 1989).

Mehrere Studien zeigen, dass Männer ein höheres Risiko als Frauen aufweisen, an Nagelpilzinfektionen zu erkranken. So war beispielsweise bei den vorläufigen Ergebnissen beim „Achilles-Projekt“ in den beiden europäischen Gruppen die Prävalenz einer Pilzinfektion der Zehennägel jeweils für männliche Teilnehmer der Studie höher als für weibliche (Haneke und Roseeuw, 1999). Aus einer in Kanada mit 15.000 Patienten durchgeführten Untersuchung resultierte eine für Männer 2,4-mal höhere Wahrscheinlichkeit an Nagelpilz erkrankt zu sein als für Frauen (Gupta et al., 2000). Auch bei der deutschen „Foot-Check-Studie“ kam man zum Ergebnis, dass Männer ein höheres Risiko haben, an Onychomykose zu erkranken, als Frauen (Abeck et al., 2000). Es wird angenommen, dass die Prävalenz für Männer, speziell an Onychomykose der Zehennägel zu erkranken, höher ist, da sie häufiger Gebrauch von Gemeinschaftsduschen machen, so zum Beispiel nach dem Sport (Nsanze et al., 1995). An Hand der Ergebnisse des „Achilles-Projekts“ konnte zudem auch herausgefunden werden, dass Sport generell das Risiko an Onychomykose zu erkranken erhöht (Caputo et al., 2001).

Die Lokalisation der Nagelpilzinfektionen betreffend, ist eine klare Tendenz zu erkennen. Zehennägel sind deutlich häufiger betroffen als Fingernägel. So wurde bei einer Befragung in Spanien ein Verhältnis von 4:1 zugunsten der Onychomykose an Zehennägeln festgestellt (Sais et al., 1995). Gupta et al. (2000) kamen bei ihrer Studie in Kanada auf ein Verhältnis von 19:1. Diese Tendenz lässt sich unter anderem auf das langsamere Wachstum der Zehennägel sowie deren häufig feuchte Umgebung in Schuhen oder Socken zurückführen (Westerberg und Voyack, 2013).

2.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Onychomykose ist eine Infektionserkrankung multifaktorieller Genese. Neben der reinen Anwesenheit eines Erregers müssen gleichzeitig die Nagelmykose begünstigende Faktoren vorliegen, damit es zu einer Infektion kommen kann (Reinel, 2004). Zu diesen prädisponierenden Faktoren gehören das Rauchen, Durchblutungsstörungen, wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit und die chronisch-venöse Insuffizienz, Diabetes mellitus und kleine Läsionen der Nägel, zum Beispiel durch Sport (Thomas et al., 2010; Nenoff et al., 2012a). Ferner zählen Thomas et al. (2010) in ihrer Auflistung der die Onychomykose begünstigenden Begleitumstände die Immunsuppression beziehungsweise die Immundefizienz (medikamentös oder durch Erkrankungen wie zum Beispiel AIDS bedingt), die Nutzung öffentlicher Badeanstalten sowie auch das Tragen geschlossenen

Schuhwerks dazu. Oftmals ist die Onychomykose außerdem mit einer bereits bestehenden Tinea pedis vergesellschaftet (Elewski, 2000; Nenoff et al., 2012a). Darüber hinaus konnten Anhaltspunkte für eine autosomal-dominante Vererbung der Veranlagung, an Nagelpilzinfektionen zu erkranken, festgestellt werden (Zaias et al., 1996).

Hinsichtlich des Krankheitsverlaufs der Onychomykose und dessen Auswirkungen auf die Lebensqualität wurde in einer systematischen Überprüfung der vorhandenen Literatur herausgefunden, dass die Lebensqualität durch Nagelmykosen negativ beeinflusst wird (Gupta und Mays, 2018). Dies konnte auch durch die Ergebnisse des „Achilles-Projekts“ belegt werden. Die befragten Teilnehmer begründeten die negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität unter anderem mit Schmerzen, Beschwerden beim Gehen und nicht zuletzt mit Beschämung (Katsambas et al., 2005). In den Jahren 2006 und 2007 wurde in Polen eine Studie zur Untersuchung der Stigmatisierung von Patienten mit Nagelmykosen durchgeführt. Es konnte festgestellt werden, dass sich die Patienten mit Onychomykose der Fingernägel stärker stigmatisiert fühlten als jene mit Onychomykose der Zehennägel und dass die Therapie der Onychomykose zu einer signifikanten Minderung des Gefühls der Stigmatisierung führte (Szepietowski und Reich, 2009). Ebenfalls den Verlauf der Erkrankung betreffend, ist es wichtig zu wissen, dass die Pilzinfektion auf andere Bereiche des eigenen Körpers und auch auf andere Personen übertragen werden kann (Haneke, 1999). Schließlich zieht die Onychomykose häufig auch weitere Folgeerkrankungen nach sich. So kann es zu bakteriellen Infektionen, wie beispielsweise einem Erysipel, kommen (Nenoff et al., 2012a).

2.4 Erreger der Onychomykose

Pilze gehören zu den Eukaryonten und haben somit einen Zellkern. Darüber hinaus besitzen sie weitere Organellen und werden im Gegensatz zu menschlichen Zellen von einer Zellwand umgeben (Kothe, 2014). Diese Zellwand besteht aus Glukanen und Chitin. Pilze ernähren sich von organischen Substanzen und sind somit heterotroph (Hofmann und Köberle, 2016). Die meisten Pilze sind fakultativ pathogen, sodass sie den opportunistischen Erregern zugerechnet werden.

Pilzinfektionen oberflächlicher Hautschichten sowie der Haare und der Nägel bezeichnet man als Dermatomykosen. Die für Nagelmykosen klinisch relevanten Pilze werden nach dem DHS-System in drei Gruppen eingeteilt: Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze. Diese Einteilung erfolgt nach klinisch-therapeutischen Gesichtspunkten (Mayser, 2018).

Die zu den Fadenpilzen gehörenden Dermatophyten machen, wie mehrere Studien zeigen, den größten Anteil der die Onychomykose verursachenden Pilze aus (Abeck et al., 1996;

Mügge et al., 2006). Sie werden wiederum in drei Gattungen unterteilt: Trichophyton-Spezies, Microsporum-Spezies und Epidermophyton-Spezies. Dermatophyten besitzen Keratinasen zum Abbau menschlichen Keratins, wodurch sie keratinisierte Strukturen wie Haut, Haare und Nägel befallen können (Peschke und Hamm, 2017). Da sie bei 37°C nicht wachsen können, können sie auch keine Systemmykosen verursachen (Fritsch und Schwarz, 2018b).

Hefen zählen zu den Sprosspilzen, da sie sich durch Sprossung vermehren. Sie können neben Infektionen im Bereich der Schleimhäute und der Hautfalten, wo ein feucht-warmes Milieu vorherrscht, auch Mykosen der inneren Organe verursachen (Hofmann und Köberle, 2016). Außerdem können Hefen auch als Erreger von Nagelmykosen auftauchen. Wie Mügge et al. (2006) in ihrer Analyse von über 5.000 Nagelproben zeigten, sind neben den Candida-Spezies vor allem die Trichosporon-Spezies von Bedeutung, wenn es um Infektionen der Nägel mit Hefen geht.

Schimmelpilze kommen in der Regel als Anflugkeime vor. So verursachen sie bei intakter Immunabwehr und Haut in der Regel keine Infektionen. Kommt es jedoch zu Störungen des Immunsystems oder Schädigungen der Haut, können sie Mykosen verursachen (Hofmann und Köberle, 2016). Als Erreger der Onychomykose wird ihnen eine zunehmend größere Bedeutung beigemessen (Nenoff und Tietz, 2012).

2.5 Formen der Onychomykose

Bei der Betrachtung der Erscheinungsformen der Onychomykose lassen sich verschiedene Typen unterscheiden. Die AWMF-Leitlinie der „Deutschen Dermatologischen Gesellschaft“ und der „Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft“ unterscheidet unter therapeutischen Aspekten zwischen fünf verschiedenen Formen der Onychomykose (Seebacher et al., 2007).

Die distolaterale subunguale Onychomykose ist die am häufigsten auftretende Form (Abeck et al., 1996). Hier geht die Infektion von der umgebenden Haut des Nagels aus. Von dort aus breitet die Mykose sich über das Hyponychium und schließlich über die Unterseite der Nagelplatte weiter nach proximal bis zur Nagelmatrix aus. Die subunguale Hyperkeratose führt schließlich distal zu einer Anhebung der Nagelplatte. Zudem kommt es zu einer gelblichen Verfärbung des Nagels.

Die proximale subunguale Onychomykose hat ihren Ursprung in der Haut des proximalen Nagelwalls, von wo sie sich bis zur Nagelmatrix ausbreitet. Dort kommt es zum Eindringen der Infektion in die Nagelplatte und zur weiteren Ausbreitung nach distal. Klinisch imponiert sie ebenfalls mit einer Gelbverfärbung des Nagels. Die proximale weiße subunguale

Onychomykose, eine Variante der proximalen subungualen Onychomykose, wird vor allem bei HIV-positiven Patienten beobachtet (Weismann et al., 1988; Nenoff et al., 2012a).

Bei der weißen superfiziellen Onychomykose (*Leukonychia trichophytica*) kommt es zu einem oberflächlichen Eindringen der Pilze in die Nagelplatte. Klinisch manifestiert sich dieser Typ in Form von punktförmigen oder flächigen weißen Stellen auf der Nageloberfläche. In aktueller Literatur wird berichtet, dass in den meisten Fällen *T. rubrum* als ursächlicher Erreger dieser Form der Onychomykose ausgemacht werden konnte (Baran et al., 2007; Moreno-Coutiño et al., 2010).

Die dystropische Onychomykose ist durch schwere Nageldystrophien gekennzeichnet. Sie kann sich sekundär entwickeln und das Endstadium aller subungualen Formen der Onychomykose darstellen (Abeck et al., 1996). Allerdings kann sie auch primär im Rahmen einer chronischen mukokutanen Kandidose entstehen (Abeck et al., 1996; Traidl-Hoffmann et al., 2010).

Die *Onychia et Paronychia candidosa* ist eine durch *Candida*-Spezies hervorgerufene Nagelpilzinfektion. Bei dieser Form liegt eine chronische Infektion des proximalen und des lateralen Nagelwalles vor. Diese resultiert bei längerer Dauer in einer Schädigung der Nagelmatrix. Klinisch sind häufig Querrillen der Nagelplatte zu erkennen.

Neben diesen fünf Erscheinungsformen der Onychomykose führen Nenoff et al. (2012a) mit der schwarzen superfiziellen Onychomykose und der endonychialen Onychomykose zwei weitere Varianten auf. Die schwarze superfizielle Onychomykose stellt eine Sonderform der weißen superfiziellen Onychomykose dar (Nenoff et al., 2012a). Ihr klinisches Erscheinungsbild ähnelt dem der Infektionen der Nägel mit *T. rubrum*, wobei diese Variante jedoch durch den zur Gruppe der Schimmelpilze gehörenden *Hendersonula toruloidea* verursacht wird (Hay und Moore, 1984). Bei der endonychialen Onychomykose, die meist durch *T. soudanense* hervorgerufen wird, kommt es bei Ausbleiben von Onycholyse und Hyperkeratose zu einer milchigen Verfärbung der Nägel (Tosti et al., 1999).

2.6 Differenzialdiagnosen der Onychomykose

Viele verschiedene Hauterkrankungen können sich in Veränderungen der Nägel, die dem klinischen Bild der Onychomykose ähnlich sind, äußern (Reinel, 2004). Dies hat zur Folge, dass die alleinige klinische Inspektion beziehungsweise die Blickdiagnose nicht ausreichen, um tatsächlich einen Pilz als Verursacher der Nagelveränderung verantwortlich zu machen, sodass weitere diagnostische Maßnahmen notwendig sind (Abeck et al., 1996). Folgende Erkrankungen verursachen solche dem klinischen Bild der Onychomykose ähnelnden Nagelveränderungen und kommen somit als Differenzialdiagnose in Frage (Abeck et al.,

1996; Elewski, 1998; Reinel, 2004; Seebacher et al., 2007; Tietz und Nenoff, 2012; Mayser, 2018):

- Nagelpsoriasis
- Lichen ruber
- bakterielle Infektionen der Nägel
- Ekzernägel
- durch Traumata bedingte Onychodystrophien
- Yellow-Nail-Syndrom
- Onychogryphose
- Zwanzig-Nägel-Dystrophie (twenty-nail-dystrophy)
- Onychorrhexis
- idiopathische Onycholyse
- Tumoren der Nägel
- medikamentös bedingte Nageldystrophien (z.B. durch Chemotherapeutika, Herz-Kreislauf-Medikamente, L-Thyroxin)
- arterielle oder venöse Durchblutungsstörungen
- erbliche Nagelerkrankungen (z.B. im Rahmen von Syndromen)

Im Falle einer Nagelpsoriasis ist es sogar so, dass sie der Onychomykose nicht nur sehr ähnelt, sondern deren Entstehung auch noch begünstigt (Abeck et al., 1996).

2.7 Diagnostik der Onychomykose

Der Diagnostik von Nagelpilzinfektionen wird eine große Bedeutung beigemessen. Sie stellt zusammen mit der klinischen Inspektion die Grundlage für eine folgerichtige Therapie dar und soll so die Nebenwirkungen und die Kosten der antimykotischen Therapie möglichst gering halten (Nenoff et al., 2012b). Neben der Durchführung entsprechender diagnostischer Verfahren spielt auch die Erfahrung des behandelnden Arztes eine wichtige Rolle, um die Behandlungsdauer sowie die Kosten für die Krankenkassen nicht unnötig in die Höhe zu treiben (Korting, 2003). Laut der deutschen Leitlinie für Onychomykose stellt die Kombination aus Nativpräparat und Pilzkultur den Goldstandard der Diagnostik von Nagelmykosen dar (Seebacher et al., 2007). Neben diesen beiden Verfahren wird die mikroskopische Beurteilung PAS-gefärbter Nagelpräparate zu den Hauptverfahren gezählt. Darüber hinaus gibt es noch weitere Verfahren, die ebenfalls zur Diagnostik von Nagelmykosen einsetzbar sind.

2.7.1 Hauptverfahren zur Diagnostik der Onychomykose

Die histologische Untersuchung HE- beziehungsweise PAS-gefärbter Schnitte ist ein häufig angewandtes Verfahren zur Diagnose von Nagelpilzinfektionen. Durch Verwendung immunhistochemischer Färbemethoden ist es möglich, dieses Verfahren dahingehend zu erweitern, dass Elemente der nachzuweisenden Pilze mit Hilfe von Antikörpern detektiert werden können.

Zur gängigen mykologischen Diagnostik gehört die mikroskopische Untersuchung eines Nativpräparats. Hierbei wird ein unfixiertes Nagelpräparat mit 10 bis 15% Kalilauge versetzt, in einer feuchten Kammer inkubiert und im Anschluss mikroskopiert. Um das Präparat sofort mikroskopieren zu können, kann man statt Kalilauge 20%ige Tetraethylammoniumhydroxid-Lösung (TEAH) verwenden, die die Pilze jedoch nach einer gewissen Zeit zerstört (Mayser, 2018). Alternativ kann das Präparat leicht erwärmt werden, um die Mazerationszeit zu verkürzen. Durch Färbungen wie Chlorazol Black oder Methylenblau kann eine stärkere Kontrastierung der Pilzzellen erreicht werden (Mayser, 2018). Außerdem kann man zur Kalilauge fluoreszierende Farbstoffe wie Akridinorange, Calcofluor oder Blankophor geben, um bei anschließender Betrachtung mit dem Fluoreszenzmikroskop eine bessere Sichtbarkeit der Pilzelemente zu erreichen (Nenoff et al., 2012b).

Neben dem Nativpräparat zählt auch die Analyse von Pilzkulturen anhand makro- und mikromorphologischer Kriterien zur mykologischen Diagnostik. Sie erlaubt es, die genaue Pilzspezies zu identifizieren sowie eine Aussage über deren Lebensfähigkeit zu treffen (Lipner und Scher, 2019). Gemäß der AWMF-Leitlinie für Onychomykose eignen sich Sabouraud-Glucose-Agar mit 2% oder 4% Glucose, Kimmig-Agar sowie Mycosel-Agar als Nährböden (Seebacher et al., 2007). Da Stickstoff und Kohlenstoff für das Pilzwachstum essenziell sind, enthalten diese Nährmedien Glucose als Kohlenstoffquelle sowie das stickstoffhaltige Pepton (Nenoff und Krüger, 2012). Liefert die Betrachtung der auf diesen Nährböden gewachsenen Kulturen kein eindeutiges Ergebnis, besteht die Möglichkeit, spezielle Nährmedien zum Nachweis einer Spezies einzusetzen. So lässt sich beispielsweise *T. rubrum* auf Kartoffel-Glucose-Agar durch Bildung von rotem Pigment von *T. interdigitale* unterscheiden (Borelli et al., 2008). Ein weiteres Beispiel zur Differenzierung von Dermatophyten stellt der Harnstoff-Agar dar. Urease bildende Stämme spalten auf diesem Nährmedium Harnstoff in Ammoniak und Kohlenstoffdioxid, was zur Alkalisierung des Mediums und damit zur Farbänderung führt. *T. interdigitale* weist hier im Gegensatz zu *T. rubrum* und den meisten *T. soudanense*-Stämmen Urease-Aktivität auf (Robert und Pihet, 2008). Nährmedien, die der Einordnung von Hefen, speziell der von *Candida*, dienen, gibt es ebenso. Hier bieten sich neben Reis-Agar (Ksoll und Sorhage, 2011) auch chromogene Nährmedien wie der CandiSelect 4-Agar (Nenoff, 2013) an, die dann auf die

charakteristischen Strukturen beziehungsweise Färbungen der einzelnen Spezies hin untersucht werden.

2.7.2 Weitere Verfahren zur Diagnostik der Onychomykose

Neben diesen drei hauptsächlich angewendeten Methoden zur Diagnostik der Onychomykose kommen weitere diagnostische Verfahren in Frage.

So steht mit der PCR eine schnellere, aber auch teurere Möglichkeit zur Identifikation der Pilzspezies zur Verfügung, die jedoch im Gegensatz zur Pilzkultur keine Aussage über die Lebensfähigkeit der Pilze trifft (Gupta und Simpson, 2013).

Zudem zählen Lipner und Scher (2019) die Konfokalmikroskopie und die optische Kohärenztomografie zu den Verfahren, die in Zukunft Bedeutung für die Diagnose der Onychomykose erlangen könnten, momentan jedoch noch zu unpräzise und zu teuer sind.

Weitere, seltener eingesetzte Diagnoseverfahren für Nagelmykosen sind die MALDI-TOF-Massenspektrometrie sowie die Durchflusszytometrie. So ist die MALDI-TOF-Massenspektrometrie beispielsweise in der Lage, anhand von Nagelproteinen zwischen Nagelmykosen und nichtpilzlichen Nagelerkrankungen zu unterscheiden, ohne dass dabei für den reinen Nachweis beziehungsweise Ausschluss einer Onychomykose Pilzmaterial benötigt wird (Pföhler et al., 2009). Nachteilig ist jedoch, dass eine direkte Differenzierung einzelner Pilzspezies aus den entnommenen Nagelproben nicht möglich ist (Schubert und Wieser, 2010). Hierzu ist zuerst die Anzucht der Erreger per Kultur nötig, sodass es durch die Summierung der Kosten beider Verfahren zu einer zusätzlichen Kostensteigerung kommt (Pföhler et al., 2009).

2.8 Therapie der Onychomykose

Die Onychomykose ist eine Erkrankung, die es aufgrund ihrer möglichen Ausbreitung auf weitere Nägel oder andere Stellen der Haut immer zu behandeln gilt (Tietz und Nenoff, 2012). Noch bis Anfang der 1990er-Jahre galten Nagelmykosen bei der Mehrheit der Fälle als unheilbar (Korting, 2003). Therapeutisch kommen neben der Entfernung der infizierten Stellen der Nägel sowohl systemische als auch topische Antimykotika in Frage. Generell werden je nach Form der Onychomykose unterschiedliche Therapiekonzepte empfohlen. Bei der weißen superfiziellen Onychomykose und der distolateralen subungualen Onychomykose wird, sofern die Nagelmatrix nicht befallen ist, eine alleinige Lokalthherapie empfohlen (Seebacher et al., 2007). Mayser (2007) erweitert die Indikation der lokalen Therapie noch um das Kriterium, dass neben den bereits genannten Merkmalen nur weniger als 50% des Nagels vom Pilzbefall betroffen sein dürfen. Als Vorteil der topischen

Antimykotika ist zu werten, dass es weder zu unerwünschten systemischen Nebenwirkungen noch zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten kommt (Abeck et al., 1996). Bei allen anderen Formen der Onychomykose sowie im Falle einer Pilzinfektion von mehr als 50% des Nagels oder bei Beteiligung der Nagelmatrix sind eine systemische Therapie oder eine Kombinationstherapie indiziert (Lecha et al., 2005). Die Auswahl des systemisch wirkenden Medikaments richtet sich dabei nach dem in der Kultur detektierten Erreger (Seebacher et al., 2007). Dabei sollte immer die weitere Medikation der Patienten beachtet werden, da es durch die Inhibition von Cytochrom-P450-Enzymen, die unter anderem für den Metabolismus von Medikamenten im Körper verantwortlich sind, durch bestimmte systemisch wirksame Antimykotika zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln kommen kann (Hofmann und Köberle, 2016). Darüber hinaus können bei allen systemischen Antimykotika unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten (Seebacher et al., 2007). Die systemische Therapie der Onychomykose bringt allerdings den Vorteil mit sich, dass sie auch zur Heilung von häufig parallel vorliegenden Hautmykosen, zum Beispiel einer Tinea pedis, beiträgt (Tietz und Nenoff, 2012). Empfohlen wird heutzutage meist eine Kombination aus topischer und systemischer Therapie. Neben gesteigerten Heilungsraten führt die Kombinationstherapie zur Senkung der Behandlungsdauer und des Risikos unerwünschter Nebenwirkungen sowie auch zur Reduzierung der Kosten (Baran und Kaoukhov, 2005; Lecha et al., 2005; Hofmann und Köberle, 2016). Tietz und Nenoff (2012) behaupten sogar, eine topische antimykotische Therapie sei immer vonnöten, da alleinige systemische Medikation nicht alle Erreger erreichen könne. Zusätzlich zur Medikation tragen weitere Maßnahmen zu einer erfolgreichen Therapie der Onychomykose bei. Eine Entfernung der infizierten Nagelbereiche ist vor allem bei verdickten Nägeln oder beispielsweise bei Vorliegen eines Dermatophytoms sinnvoll, da die lokal wirksamen Medikamente so die Infektion effektiver erreichen können (Lecha et al., 2005; Tietz und Nenoff, 2012). Die chirurgische Nagelextraktion gilt mittlerweile als obsolet, da sie Schmerzen verursacht und zudem Arbeitsunfähigkeit nach sich zieht (Seebacher et al., 2007; Tietz und Nenoff, 2012). Stattdessen kann der Nagel der AWMF-Leitlinie für Onychomykose folgend mittels 20%iger oder 40%iger Harnstoffsalbe abgetragen werden (Seebacher et al., 2007). Dieser Salbe kann beispielsweise Bifonazol, ein antimykotisch wirksamer Arzneistoff, beigemischt sein, sodass vom abgetragenen Nagelmaterial keine Infektionsgefahr mehr ausgeht (Thomas et al., 2010; Tietz und Nenoff, 2012). Des Weiteren sollten Schuhe und Socken während der Zeit der Behandlung stets desinfiziert werden (Mayser, 2007; Seebacher et al., 2007). Weitere präventive Maßnahmen zur Vorbeugung eines Rezidivs stellen die prophylaktische Applikation topischer Antimykotika über die normale Behandlungsdauer hinaus sowie das Kurzhalten der Nägel dar (Thomas et al., 2010). Die Onychomykose sollte prinzipiell so lange medikamentös therapiert werden, bis die betroffenen Nägel vollständig gesund

nachgewachsen sind (Seebacher et al., 2007; Tietz und Nenoff, 2012). Schließlich ist die Compliance der Patienten neben all diesen Maßnahmen ein sehr wichtiger Faktor für eine erfolgreiche Therapie (Gupta und Daniel, 1998).

2.9 Fragestellung der Arbeit

Die aktuelle Leitlinie der Onychomykose definiert die Kombination aus Pilzkultur und Nativpräparat als den Goldstandard der Diagnostik von Nagelmykosen (Seebacher et al., 2007). An der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes wird neben diesen Verfahren in manchen Fällen bei klinischem Verdacht auf Onychomykose zusätzlich zu den beiden genannten Verfahren oder als alleiniges Diagnoseverfahren die histologische Untersuchung HE- und PAS-gefärbter Schnittpräparate angeordnet. Daher werden in der vorliegenden Arbeit die drei am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführten Diagnoseverfahren der Onychomykose hinsichtlich ihrer Aussagekraft miteinander verglichen. Besonderes Augenmerk gilt dabei der Histologie, da geklärt werden soll, inwiefern es sinnvoll erscheint, die histologische Untersuchung der Nägel standardmäßig in allen Fällen zur Komplementierung des bisherigen Goldstandards heranzuziehen.

3 Material und Methoden

Gegenstand dieser Arbeit ist die retrospektive 5-Jahres-Analyse aller Nagelproben, die im Zeitraum vom 1. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2017 mittels mindestens eines der drei zu vergleichenden Diagnoseverfahren für Onychomykose untersucht wurden. Die Nagelproben stammen alle von Patienten, die in der Privatambulanz, der Hochschul-Ambulanz sowie auf den verschiedenen Stationen der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes untersucht wurden. Alle entnommenen und untersuchten Proben wurden in den folgenden zwei Datenbanksystemen erfasst und dokumentiert:

1. in der Histologie-Datenbank
2. in der Mykologie-Datenbank

3.1 Dermatohistologische Datenbank

Alle histologischen Untersuchungen der Abteilung Dermatopathologie der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes sind im Klinikinformationssystem SAP erfasst. Dieses wurde anhand der Begriffe „Onychomykose“ und „Onychodystrophie“ für den Zeitraum vom 1. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2017 durchsucht. Mittels des Begriffs „Onychomykose“ wurden 110 und mittels „Onychodystrophie“ weitere 263 Dokumente für den genannten Zeitraum gefunden. Diese enthielten den vollständigen dermatopathologischen Befund, den Namen und das Geburtsdatum des Patienten sowie die Lokalisation und das Entnahmedatum der Probe.

3.2 Mykologische Datenbank

Im mykologischen Labor werden alle durchgeführten Diagnoseverfahren sowie deren Ergebnisse handschriftlich in Büchern niedergeschrieben. Dabei handelt es sich um mykologische Untersuchungen von Präparaten jeglicher Art wie beispielsweise Rachenabstriche, Stuhlproben, Wundabstriche und Nagelproben. Zusätzlich dazu wird immer der Name und das Geburtsdatum des Patienten sowie die Lokalisation und das Entnahmedatum der Probe verzeichnet. So habe ich auch hier nur die innerhalb des festgelegten Zeitraums von 5 Jahren erfassten Nagelproben berücksichtigt.

3.3 Abgleich der Datenbanken

Die Daten aus den beiden Verzeichnissen wurden zunächst in jeweils getrennten Tabellen mit dem Programm Microsoft Excel 2010 (Version 14.0) erfasst und miteinander verglichen.

Zusätzlich erfolgte im Sinne einer Rückwärtssuche im SAP-System der Klinik eine Suche nach den in der mykologischen Datenbank erfassten Fällen. Mittels dieser Nachforschung konnten weitere histologisch untersuchte Fälle erfasst werden, welche nicht durch die Suchbegriffe „Onychomykose“ und „Onychodystrophie“ ermittelt werden konnten. Um den Prozess des Datenabgleichs zu vereinfachen, kodierte ich die einzelnen Werte der verschiedenen Variablen mit Zahlen. Dies ist im Folgenden aufgeführt.

3.3.1 Kodierung der Werte

3.3.1.1 Geschlecht

Das Geschlecht konnte mit Hilfe des Patientennamens bestimmt werden.

- weiblich (1)
- männlich (2)

3.3.1.2 Alter

Das Alter konnte anhand des Geburtsdatums des Patienten sowie des Entnahmedatums des Nagelmaterials errechnet werden.

3.3.1.3 Dekaden

Zur besseren Veranschaulichung der Daten wurden die Patienten nach Berechnung des Alters in Gruppen nach Dekaden eingeteilt.

- 0-10 Jahre (0)
- 11-20 Jahre (1)
- 21-30 Jahre (2)
- 31-40 Jahre (3)
- 41-50 Jahre (4)
- 51-60 Jahre (5)
- 61-70 Jahre (6)
- 71-80 Jahre (7)
- 81-90 Jahre (8)
- 91-100 Jahre (9)

3.3.1.4 Entnahmeort

Bei der Lokalisation der Nagelproben wurde zwischen Finger- und Fußnägeln unterschieden, wenn die Daten Angaben dazu enthielten.

- Fingernagel (1)

- Fußnagel (2)
- keine genaue Angabe (3)

3.3.1.5 Testergebnisse

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung, des Nativpräparats und der Kultur wurden alle gleich kodiert.

- negativ (0)
- positiv (1)

3.3.1.6 Pilzart

Die Pilze, die in der Kultur diagnostiziert wurden, wurden nach dem DHS-System eingeteilt.

- Dermatophyt (1)
- Schimmel (2)
- Hefe (3)
- Hefe + Dermatophyt (4)
- Hefe + Schimmel (5)

3.3.1.7 Pilzspezies

Die verschiedenen Pilzspezies wurden, sofern genau beurteilbar, ebenfalls kodiert.

- Trichophyton rubrum (1)
- Trichophyton mentagrophytes (2)
- Trichophyton soudanense (4)
- Trichophyton tonsurans (5)
- Trichophyton interdigitale (6)
- Candida albicans (7)
- Candida tropicalis (8)
- Candida parakrusei (9)
- Candida glabrata (10)
- Candida species (alle weiteren Candida-Spezies) (11)
- Trichosporon species (3)
- Aureobasidium pullulans (12)
- Scopulariopsis brevicaulis (13)
- Hefe + Dermatophyt (14)
- Hefe + Schimmel (15)

3.3.2 Fallauswahl

Aufgenommen in die Analyse wurden alle Nagelproben, die mittels mindestens eines der drei zu betrachtenden Verfahren zur Diagnose von Onychomykose untersucht wurden. Wurden die Proben mit mehreren Diagnoseverfahren geprüft, habe ich die Daten zu einem Fall zusammengeführt. Anhand von Name, Vorname, Entnahmeort und Datum wurde sichergestellt, dass keine der Proben doppelt in die Auswertung mitaufgenommen wurde. Patienten, für die mehrere histologische beziehungsweise mykologische Befunde vorlagen, die sich jedoch hinsichtlich der Lokalisation oder des Datums unterschieden, wurden nicht ausgeschlossen, sondern als eigener Fall gewertet. Nach dieser Zusammenführung verblieben noch 1359 Nagelproben, bei denen mindestens eines der drei Diagnoseverfahren Nativpräparat, Pilzkultur und histologische Untersuchung auf Anordnung von den Ärzten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt wurde. Die Zahl der Proben, die mittels aller drei Diagnoseverfahren untersucht wurden, belief sich auf 205. Sämtliche patientenbezogenen Daten wurden für das weitere Vorgehen anonymisiert. Aus diesem Grund sowie wegen der retrospektiven Vorgehensweise in meiner Arbeit entfiel ein Ethikvotum.

3.4 Statistische Auswertung

Die mit Microsoft Excel 2010 erfassten und zusammengeführten, anonymisierten Daten habe ich in das Statistikprogramm IBM SPSS (Version 25) überführt. Mit diesem erfolgte die statistische Auswertung. Unterstützend beraten wurde ich dabei von Frau Wagenpfeil sowie von Herrn Prof. Dr. Wagenpfeil am Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik der Universität des Saarlandes. Zunächst erfolgten die deskriptive Auswertung und die grafische Darstellung der erfassten Daten. Dies führte ich in einigen Ausnahmefällen aus Gründen der besseren Veranschaulichung mit Hilfe von Microsoft Excel 2010 durch. Nominalskalierte Variablen wurden neben verschiedenen Diagrammen auch durch prozentuale und absolute Häufigkeiten beschrieben. Das Alter als quantitative Variable hingegen wurde zusätzlich durch das arithmetische Mittel näher beschrieben. Anschließend wurden die Sensitivität und der negative prädiktive Wert berechnet. Zur Berechnung der Spezifität sowie des positiven prädiktiven Werts wurde eine Kontrollgruppe herangezogen. Hier erhielt ich von mir persönlich bekannten Probanden Proben von klinisch gesund aussehenden Nägeln. Diese wurden als histologisches Schnittpräparat in HE- und PAS-Färbung sowie als Nativpräparat und mit Hilfe kultureller Anzucht untersucht. Die Kontrollgruppe bestand aus 60 Fällen und setzte sich zu gleichen Teilen aus weiblichen und männlichen Probanden sowie auch zu gleichen Teilen aus Proben von Finger- und

Fußnägeln zusammen. Dadurch, dass alle Probanden mir persönlich bekannt sind und deren Daten anonymisiert wurden, war ein Ethikvotum nicht erforderlich.

3.5 Methodik der Diagnoseverfahren

Um die in die Analyse aufgenommenen Fälle miteinander vergleichen zu können, muss sichergestellt sein, dass die drei zu untersuchenden Diagnoseverfahren immer nach einem einheitlichen Schema durchgeführt werden. Im Folgenden werden die jeweiligen Abläufe an der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des Universitätsklinikums des Saarlandes näher erläutert.

3.5.1 Klinische Inspektion, Anamnese und Materialentnahme

Die klinische Inspektion des Nagels sowie die Anamnese stellen die Basis auf dem Weg zur Diagnosestellung der Onychomykose dar. Jedoch resultiert nur etwa die Hälfte aller Nagelerkrankungen aus Pilzinfektionen (Ghannoum et al., 2000). Aufgrund dessen wird dem Einsatz von angemessenen labordiagnostischen Verfahren essenzielle Bedeutung beigemessen. Dennoch weist die klinische Inspektion eine hohe Spezifität und Sensitivität auf, wie die Ergebnisse des Achilles-Projekts gezeigt haben (Burzykowski et al., 2003). So wird auf dieser Grundlage die Entscheidung zur Entnahme von Nagelmaterial gefällt. Generell sollte für alle Diagnoseverfahren immer genügend Material durch die Ärzte der Klinik entnommen werden, da die Chance einer richtigen Diagnose mit der Menge an Entnahmematerial steigt (Ellis, 1999). Daher werden an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in der Regel einfach die verdächtigen Nägel geschnitten beziehungsweise „geklipst“. Die so gewonnenen „Nail-Clipping-Präparate“ werden dann ins Labor geschickt.

3.5.2 Histologische Untersuchung des Nagelmaterials

Erst nach dem Durchlaufen verschiedener Arbeitsschritte können die entnommenen Nagelproben mikroskopisch begutachtet werden. Die Herstellung dieser histologischen Präparate erfolgte durch die medizinisch-technischen Assistentinnen (MTA) sowie die biologisch-technischen Assistentinnen (BTA) im dermatopathologischen Labor der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Der genaue Ablauf wird im Folgenden näher erläutert. Im Anschluss an die Entnahme wird das Nagelmaterial in mit 10 ml neutral gepufferter 4%iger Formaldehyd-Lösung gefüllte Behälter gegeben und ins klinikeigene Labor geschickt. Formaldehyd ist ein proteinvertetzendes Fixiermittel und wirkt somit der unmittelbar nach Gewebeentnahme einsetzenden Autolyse entgegen (Lang, 2013). Jede Probe wird im Klinikinformationssystem SAP erfasst und mit

einer eigenen Labornummer versehen. Anschließend wird das Nagelgewebe in spezielle, mit der zugehörigen Nummer beschriftete Einbettkassetten (Universal Einbettkassetten weiß, Firma: Engelbrecht Medizin- und Labortechnik) überführt, die über Nacht im Autotechnikon (Firma: Sakura, Geräte name: Tissue-TEK VIP, Vacuum Infiltration Tissue Processor, Model VIP 6-E2, Seriennummer: 60320232-0610) verbleiben, wo eine sukzessive Entwässerung der Gewebe mit Alkohol in steigender Konzentration (aufsteigende Alkoholreihe) und die Entfettung durch Xylol erfolgt. Zuletzt wird darin das Gewebe von Paraffin durchtränkt, um eine verbesserte Schneidefestigkeit und Haltbarkeit zu erreichen.

Eine detaillierte Auflistung der Prozesse, die im Autotechnikon ablaufen, findet sich in Tabelle 1.

| Substanz | Zeit in min | Temperatur in °C | Anzahl der Zyklen |
|---------------|-------------|------------------|-------------------|
| Formalin | 90 | 45 | 1 |
| Alkohol 70 % | 30 | 40 | 1 |
| Alkohol 80 % | 30 | 40 | 1 |
| Alkohol 96 % | 30 | 40 | 1 |
| Alkohol 96 % | 60 | 40 | 1 |
| Alkohol 100 % | 30 | 40 | 1 |
| Alkohol 100 % | 60 | 40 | 2 |
| Xylol | 60 | 40 | 2 |
| Paraffin | 30 | 63 | 1 |
| Paraffin | 60 | 63 | 3 |

Tabelle 1: Protokoll des Autotechnikons (Schirra, 2018)

Aus dem Gerät entnommen, werden die Proben an einer Ausblockstation (Firma: Sakura, Geräte name: Tissue-Tek TEC) in Metallausblockkassetten, die zuvor mit etwas flüssigem Paraffin gefüllt wurden, gelegt. Zur besseren Anhaftung des Gewebes wird die Kassette kurz auf einen Kühlblock gestellt, bevor anschließend die Proben komplett mit Paraffin bedeckt werden. Als Deckel dient der untere Teil der Einbettkassette mit der Beschriftung, wodurch ein Vertausch der Proben verhindert wird. Durch die vollständige Abkühlung auf einer Kälteplatte härtet das Paraffin aus, sodass ein Block entsteht. Der die Nagelprobe enthaltende Paraffinblock wird aus der Ausblockkassette entfernt. Nun können mit dem Mikrotom (Firma: Leica, Geräte name: Leica RM2235) 5 µm dünne Schnitte angefertigt werden. Durch Nutzung eines Wasserbades, auf dessen Oberfläche die Schnitte gelegt werden, strecken sich diese und können auf die kurz zuvor mit Eiweiß-Glycerin (Eiweiß-Glycerin für die Mikroskopie, Firma: ROTH, Cat. No. P049.1) benetzten Objektträger (Super Frost Plus Objektträger 25x75x1 mm, Firma: R. Langenbrinck, Cat. No. 03-0060) gezogen werden. Das Eiweiß-Glycerin dient zur besseren Anhaftung der sonst während der Färbung

leicht vom Objektträger abschwimmenden Proben. Nach einer Trocknungszeit von etwa 30 Minuten bei 60 °C erfolgen die gewünschten Färbungen wie Hämatoxylin-Eosin und PAS.

Der Ablauf dieser beiden Färbungen wird im Folgenden beschrieben.

| HE-Färbung | PAS-Reaktion |
|---|---|
| Schnitte entparaffinieren: Xylol (4-mal 3 min) | |
| Schnitte rehydrieren (absteigende Alkoholreihe): 100% Isopropanol (3-mal 3 min) 70% Isopropanol (1-mal 3 min) destilliertes Wasser (1-mal 3 min) | |
| Schnitte färben mit Hämalaulösung nach Mayer (3 min) | Schnitte oxidieren mit Perjodsäure 1% (10 min) |
| Schnitte mit fließendem Leitungswasser bläuen (15 min) | Schnitte mit destilliertem Wasser spülen (3-mal 2 min) |
| Schnitte mit Eosin-Lösung färben (Zusatz von Eisessig → Abbruch des Bläuens → Erleichterung der Kontrastfärbung) (1 min) | Schnitte mit Schiffs Reagenz färben (15 min) |
| Schnitte mit destilliertem Wasser spülen | Schnitte mit fließendem Leitungswasser spülen (15 min) |
| | Schnitte mit Hämalaulösung nach Mayer gegenfärben (4-6 mal tauchen) |
| | Schnitte mit fließendem Leitungswasser bläuen (15 min) |
| Schnitte dehydrieren (aufsteigende Alkoholreihe): 70% Isopropanol (1-mal 3 min) 100% Isopropanol (4-mal 3 min) Xylol (4-mal 3 min) | |
| Schnitte eindecken mit Entellan (Entellan new, Firma: Merck, Cat. No. 1.07961.0500) (zum Schutz des Präparats → längere Haltbarkeit) | |

Tabelle 2: Färbeprotokoll für HE-Färbung und PAS-Reaktion

Die Untersuchung der gefärbten Präparate am Mikroskop sowie die anschließende Diagnosestellung erfolgten durch den Klinikdirektor Herrn Professor Vogt sowie die Oberärztin Frau Professor Müller.

3.5.3 Mykologische Untersuchung des Nagelmaterials

Die Aufarbeitung der entnommenen Nagelproben für die mykologischen Diagnoseverfahren sowie die Diagnostik selbst erfolgte durch die Mitarbeiter des mykologischen Labors der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Von der Nagelunterseite der zu untersuchenden Nagelproben sollte für die beiden Verfahren der mykologischen Diagnostik durch vorsichtiges Kratzen mit einer Skalpellklinge Material abgetragen werden. So können die Chemikalien beim Nativpräparat das Gewebe besser mazerieren. Zudem können die Erreger aus feinspänigen Proben leichter auf den Nährböden wachsen, sodass die Kultur eine größere Ausbeute liefert.

3.5.3.1 Nativpräparat

Unter einem Nativpräparat versteht man ein unfixiertes Gewebepräparat, welches lebenden Zellen oder einer frisch entnommenen Gewebeprobe entstammt. Es bietet eine schnelle Möglichkeit festzustellen, ob eine Onychomykose vorliegt oder nicht. Jedoch kann in der Regel keine Aussage darüber getroffen werden, um welche Pilzspezies oder –gattung es sich handelt (Mayser, 2018). Im klinikeigenen mykologischen Labor werden die zu untersuchenden Nagelproben zunächst auf einen Objektträger überführt und mit einem Deckgläschen bedeckt. Dann wird mit einer Pipette 15%ige Kalilauge unter das Deckgläschen geträufelt. Dadurch werden die keratinhaltigen Strukturen des Nagelgewebes aufgeschlossen und erscheinen somit bei der späteren mikroskopischen Betrachtung transparent, während das Chitin der Pilze erhalten und damit gut sichtbar bleibt. Um ein Austrocknen des Gewebes zu verhindern, wird es nun für 10 bis 30 Minuten in einer „feuchten Kammer“ inkubiert. Schließlich können die Nagelpräparate mit hundert- bis vierhundertfacher Vergrößerung lichtmikroskopisch analysiert werden. Ein Charakteristikum für eine Onychomykose stellt der Nachweis von Hyphen beziehungsweise Sporen dar.

3.5.3.2 Kulturelle Anzucht

Neben den Nativpräparaten zählt zur mykologischen Diagnostik, wie bereits eingangs erwähnt, auch die kulturelle Anzucht von Pilzen. Diese kann im Gegensatz zur Mikroskopie nicht nur eine Aussage darüber treffen, ob eine Mykose vorliegt, sondern auch die Frage nach der Erregerspezies beantworten. Folglich kann festgestellt werden, ob es sich um humanpathogene Pilze handelt, die somit eine Therapie notwendig machen. Zur Anzucht von Pilzen wird an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes Sabouraud-Glucose-Agar mit 4% Glucose verwendet. Dieser weist einen recht niedrigen pH-Wert auf ($\text{pH } 5,6 \pm 0,2$), um so den Pilzen einen Selektionsvorteil gegenüber Bakterien zu verschaffen. Oft enthalten die Nährmedien zur Verstärkung der antibakteriellen Wirkung Antibiotika (Borelli et al., 2008). Dem im

mykologischen Labor der dermatologischen Klinik des Universitätsklinikum des Saarlandes verwendeten Agar sind Streptomycin und Penicillin zugesetzt. Um das Wachstum der eventuell als Anflugkeime vorhandenen Schimmelpilze und der als möglicher Teil der Hautflora auftretenden Hefen zu hemmen, wird dem Agar Cycloheximid zugesetzt. Da dieses translationshemmende Antibiotikum das Wachstum der Schimmelpilze sowie mit Ausnahme von *Candida albicans* auch das der Hefen hemmt, sollten von jeder Probe zwei Kulturen – eine mit und eine ohne Cycloheximid – angefertigt werden, sodass auch ein Befall der Nägel mit fakultativ pathogenen Hefen und/oder pathogenen Schimmelpilzen diagnostiziert werden kann (Borelli et al., 2008). Im mykologischen Labor wird das zu untersuchende Nagelgewebe mit Hilfe einer Pinzette in das Nährmedium eingebracht. Dabei wird in der Regel versucht, die Agarplatte an möglichst vielen Stellen mit dem zu untersuchenden Material zu inokulieren und dieses leicht in den Agar hineinzudrücken. Dabei sollte beachtet werden, dass die Kulturplatte niemals vollständig, sondern nur am Rand, geöffnet wird, um so Verunreinigungen mit Pilzen oder Bakterien zu vermeiden. Nach Verschließen der Agarschalen werden diese bei Raumtemperatur über mindestens 3 Wochen inkubiert und mehrmals makroskopisch auf Pilzwachstum kontrolliert. Bei Sichtbarkeit einer Kolonie wird mittels Tesafilm ein sogenanntes Abklatschpräparat auf einen vorher mit Lactophenolblaulösung betropften Objektträger übertragen. Dieses Präparat kann dann mikroskopisch untersucht werden. So kann anhand makro- und mikromorphologischer Kriterien wie der Größe, der Wachstumsgeschwindigkeit, der Beschaffenheit und der Farbe der Kolonie sowie der Form von Hyphen und Sporen und der Ausbildung von Makro- und Mikrokonidien differenziert werden, um welche Spezies es sich handelt. Generell erfordern die makroskopische und die mikroskopische Speziesidentifizierung viel Erfahrung, sodass die daraus resultierenden Diagnosen untersucherabhängig sind.

4 Ergebnisse

In der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wurden 1359 Fälle, die mittels mindestens eines diagnostischen Verfahrens für Onychomykose untersucht wurden, analysiert. Da jedoch nur 205 Proben mittels aller drei Testverfahren untersucht wurden, werden im Folgenden sowohl für die Gesamtzahl der Fälle als auch für diejenigen, die mittels aller Diagnoseverfahren untersucht wurden, deskriptive Statistiken aufgezeigt, sofern dies sinnvoll erscheint. Wie in bereits vorliegenden Studien wurde auch hier die Definition des Pilznachweises so gewählt, dass eine Onychomykose vorliegt, wenn neben dem klinischen Verdacht mindestens eines der drei Verfahren histologische Untersuchung, Nativpräparat und kulturelle Anzucht ein positives Resultat zeigt (Lawry et al., 2000; Karimzadegan-Nia et al., 2007).

4.1 Fallübersicht

Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen auf, wie viele Nagelproben anteilig an den Gesamtfällen sowie an den Fällen, die von allen drei diagnostischen Verfahren untersucht wurden, per definitionem positiv beziehungsweise negativ für eine Onychomykose sind.

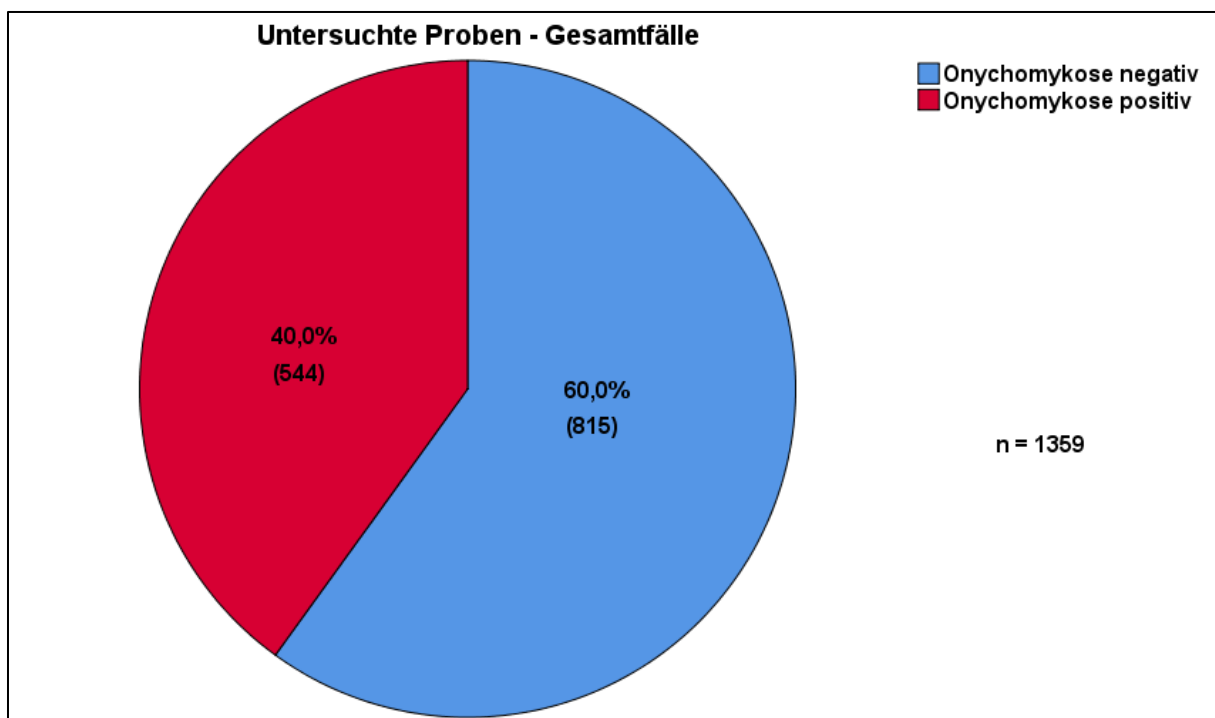


Abbildung 1: Prozentuale Darstellung des Pilznachweises – Gesamtfälle

Bei 544 der 1359 in die Untersuchung aufgenommenen Proben konnte die klinische Verdachtsdiagnose Onychomykose bestätigt werden. Die restlichen 815 Fälle zeigten in keinem der drei diagnostischen Verfahren einen positiven Pilznachweis.

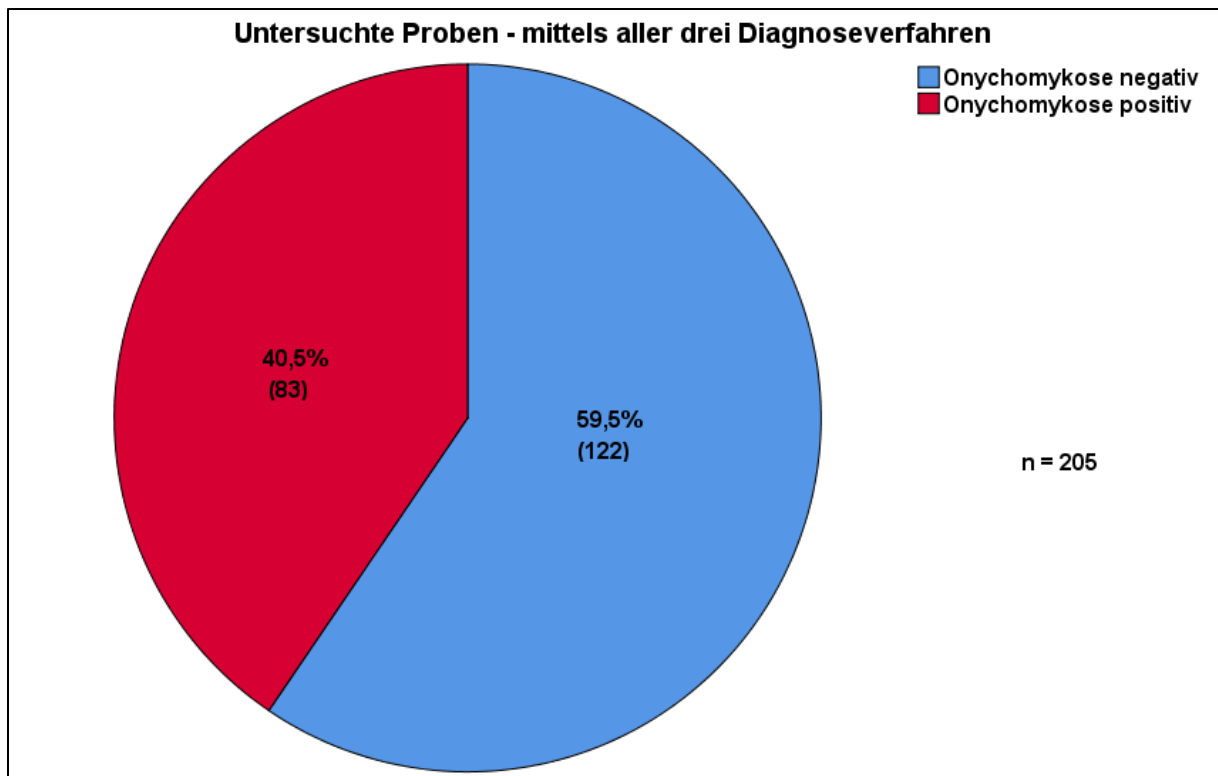


Abbildung 2: Prozentuale Darstellung des Pilznachweises – mittels aller drei Diagnoseverfahren untersuchte Proben

Auch hier überwiegen die Proben mit negativem Pilznachweis mit 122 Fällen gegenüber den Onychomykose positiven 83 Fällen.

4.2 Anzahl der Durchführungen der Diagnoseverfahren

Auch wenn die Anzahl der Durchführungen pro Verfahren nichts zum qualitativen Vergleich derer untereinander beiträgt, gibt diese Information Aufschluss darüber, welche Diagnoseverfahren in den Jahren 2013 bis 2017 am häufigsten angeordnet wurden und lässt je nach späterem Ergebnis des Verfahrensvergleichs Rückschlüsse auf eine eventuelle Änderung des Prinzips der ärztlichen Anordnung der einzelnen diagnostischen Verfahren bei Verdacht auf eine Onychomykose zu. Bisher ordneten die Ärzte die einzelnen Diagnoseverfahren, beziehungsweise deren Kombinationen, nicht nach einem bestimmten Prinzip an, sodass die Zahlen wie folgt verteilt waren.

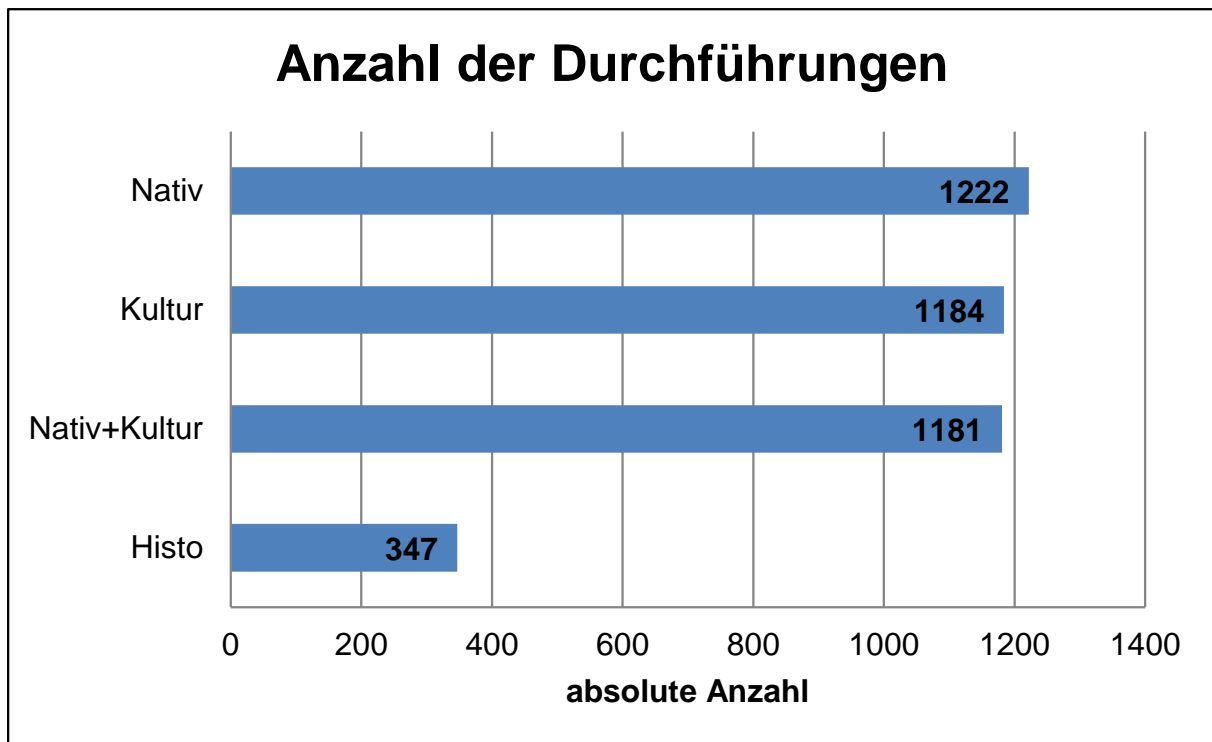


Abbildung 3: Anzahl der Durchführungen pro Diagnoseverfahren

In diesem Balkendiagramm ist deutlich zu erkennen, dass die histologische Überprüfung der Nagelproben wesentlich seltener als die anderen beiden Verfahren durchgeführt wurde. Da das Nativpräparat und die kulturelle Anzucht von möglichen Erregern in der Regel gemeinsam als mykologische Diagnostik angeordnet werden, zeigen sich hier auch nur geringe Unterschiede in der Anzahl der beiden Verfahren. So wurde in lediglich drei Fällen kein Nativpräparat befundet, wenn ein Kulturbefund vorlag. Umgekehrt waren es 41 fehlende Kulturbefunde, wenn ein Nativpräparat vorlag.

4.3 Geschlechterverteilung der Patienten mit Onychomykose

Die beiden folgenden Abbildungen zeigen das Geschlechterverhältnis der Patienten, bei denen mittels mindestens eines diagnostischen Verfahrens eine Onychomykose nachgewiesen werden konnte. Abbildung 4 bezieht sich auf alle Fälle und Abbildung 5 nur auf die Proben, die von allen drei Verfahren untersucht wurden.

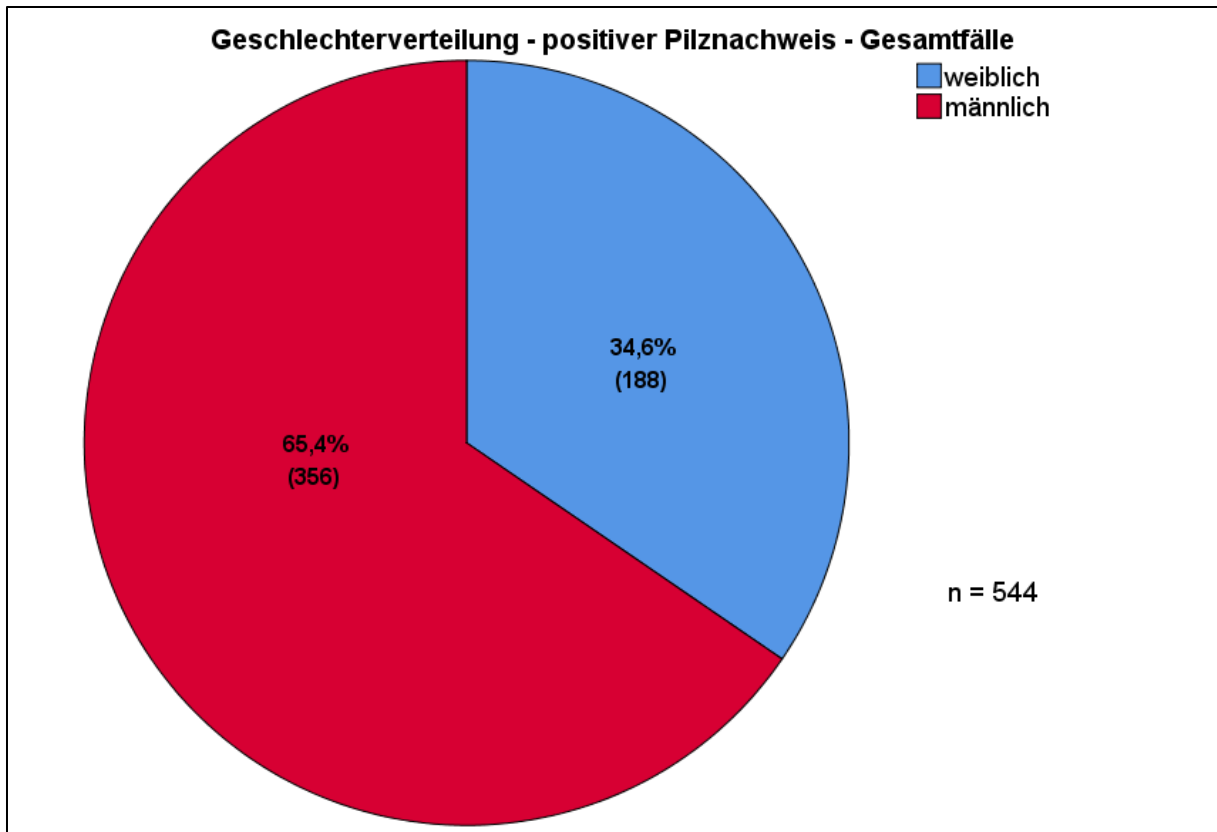


Abbildung 4: Geschlechterverteilung der Patienten mit positivem Pilznachweis – Gesamtfälle

Mit 356 Proben stammen beinahe zwei Drittel der Gesamtfälle von männlichen Patienten. Somit stammt nur etwas mehr als ein Drittel der Nagelproben (188 Fälle) von weiblichen Patienten.

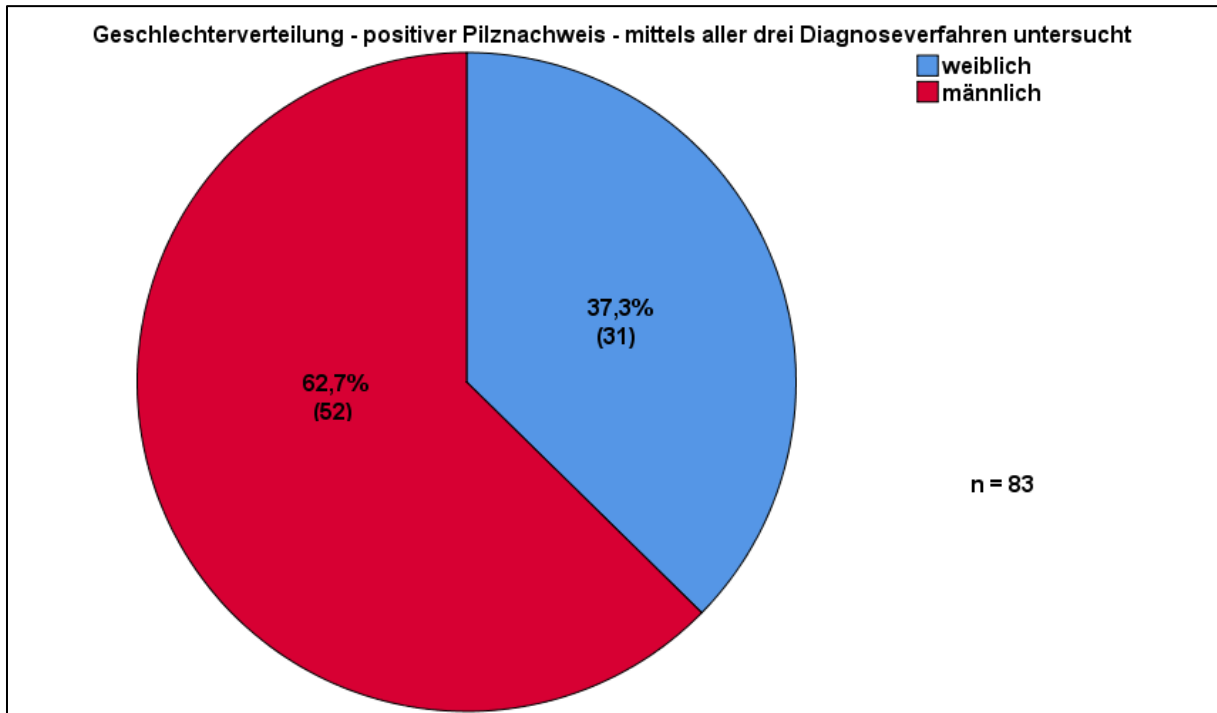


Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Patienten mit positivem Pilznachweis – mittels aller drei Diagnoseverfahren untersuchte Proben

Hier zeigt sich eine ähnliche Geschlechterverteilung wie in Abbildung 4. Während 52 Proben von männlichen Patienten per Definition positiv für eine Onychomykose waren, waren es nur 31 Proben von weiblichen Patienten.

4.4 Altersverteilung der Patienten mit Onychomykose

Zur besseren Veranschaulichung wurde das Alter der Patienten mit positivem Onychomykose-Befund in Gruppen nach Dekaden eingeteilt.

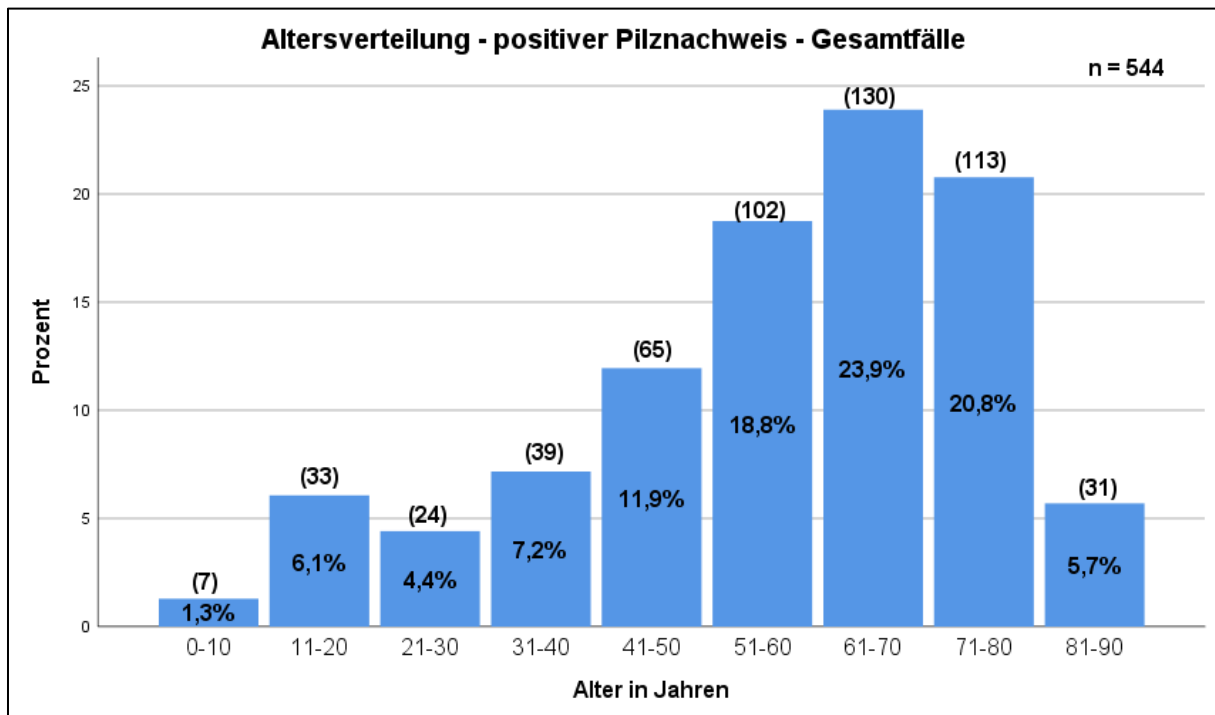


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten mit positivem Pilznachweis – Gesamtfälle

Das mittlere Alter der Patienten mit positivem Pilznachweis beträgt hier 56,8 Jahre. Darüber hinaus zeigt das Säulendiagramm, dass in der Altersspanne von 41 bis 80 Jahren mit insgesamt über 75% die meisten Patienten mit einer Onychomykose auftreten. Dementsprechend tritt eine Onychomykose in den ersten vierzig Lebensjahren sowie im Alter von 81 bis 90 Jahren deutlich seltener auf. Fast ein Viertel der Patienten mit positivem Pilznachweis war zum Zeitpunkt der Probenentnahme zwischen 61 und 70 Jahre alt und stellt somit die am häufigsten vertretene Altersgruppe dar.

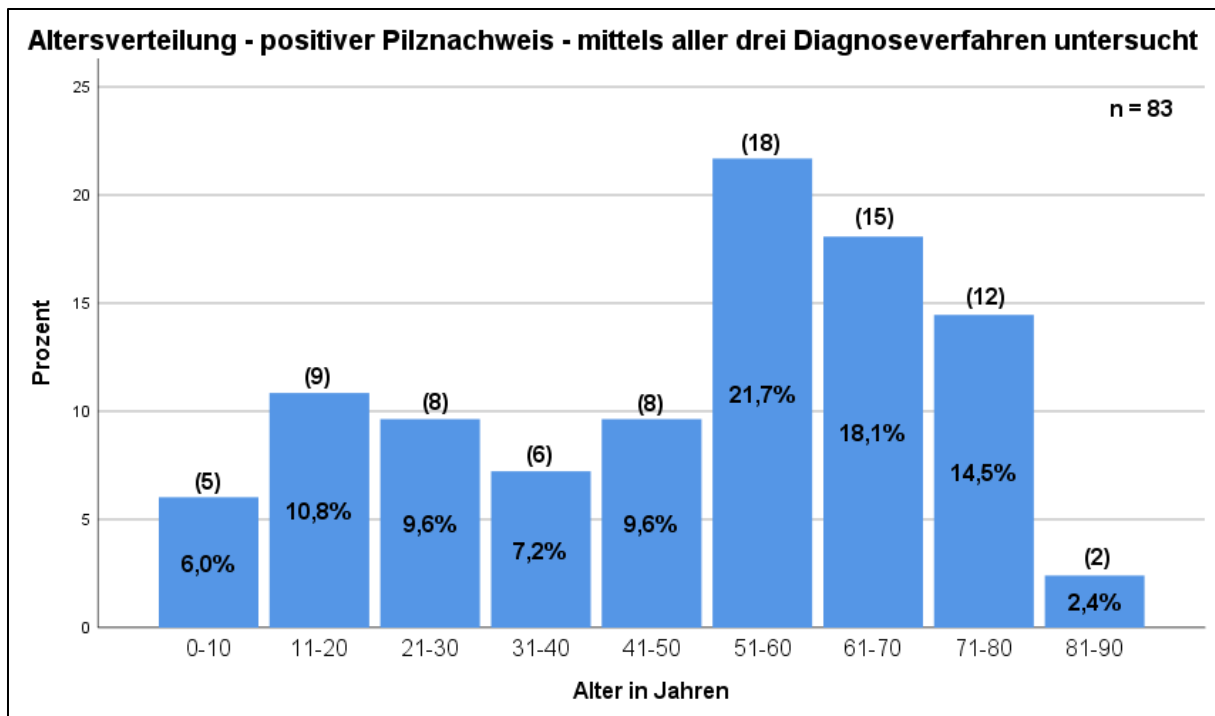


Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten mit positivem Pilznachweis – mittels aller drei Diagnoseverfahren untersuchte Proben

In der Gruppe der Patienten mit positivem Pilznachweis, deren Proben alle drei diagnostischen Verfahren durchliefen, beträgt das mittlere Alter 48,5 Jahre. Die am stärksten vertretene Gruppe stellen hier die 51- bis 60-jährigen dar. Mit annähernd zwei Dritteln (63,9%) taucht auch hier eine Onychomykose sehr häufig im Alter zwischen 41 bis 80 Jahren auf. Ebenfalls aus diesem Diagramm ersichtlich ist, dass die Patienten zwischen 81 und 90 Jahren den geringsten Anteil ausmachen.

4.5 Lokalisation der Nagelproben mit Onychomykose

Abbildung 8 zeigt für alle Patienten mit positivem Pilznachweis die Verteilung der Nagelproben mit nachgewiesener Onychomykose nach ihrem Entnahmeort. Abbildung 9 bezieht sich dabei nur auf die Proben, die mittels aller drei diagnostischen Verfahren auf Onychomykose untersucht wurden und positive Befunde in mindestens einem der Verfahren aufwiesen. Unter „keine genaue Angabe“ sind alle Proben gelistet, bei denen bei der Auswertung der Daten nicht ersichtlich war, ob das entnommene Material von Finger- oder Zehennägeln stammt.

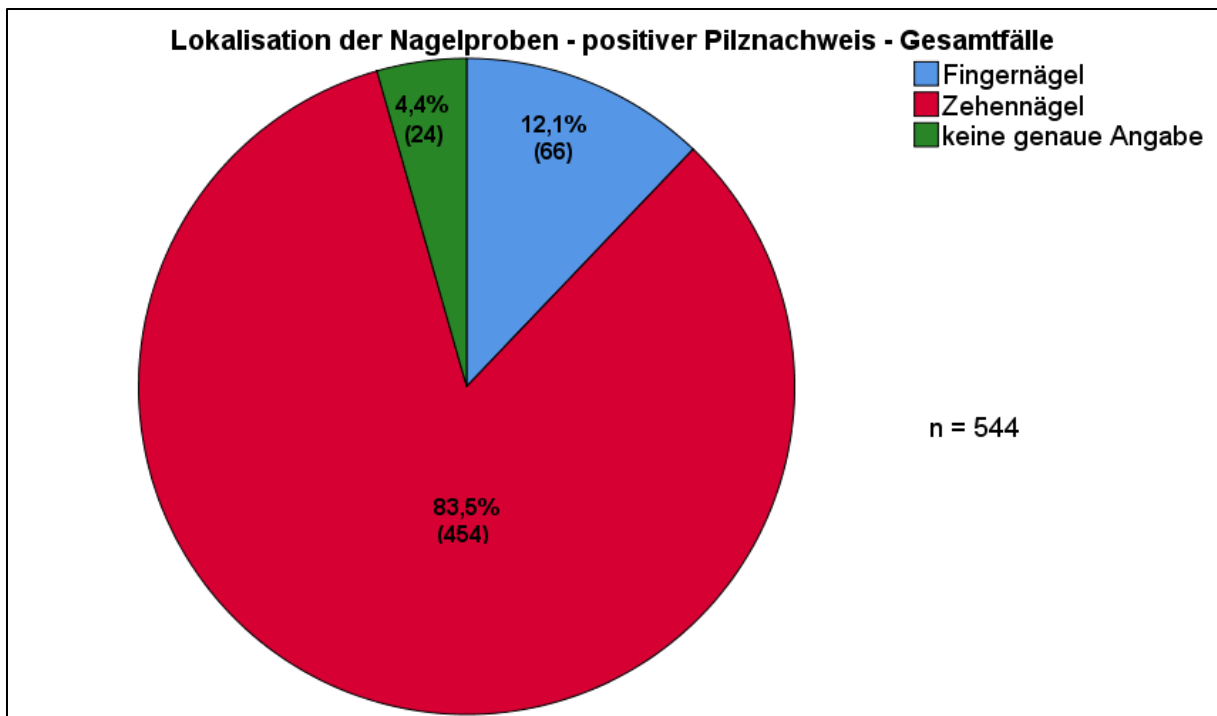


Abbildung 8: Verteilung der Nagelproben mit positivem Pilznachweis nach ihrem Entnahmeort – Gesamtfälle

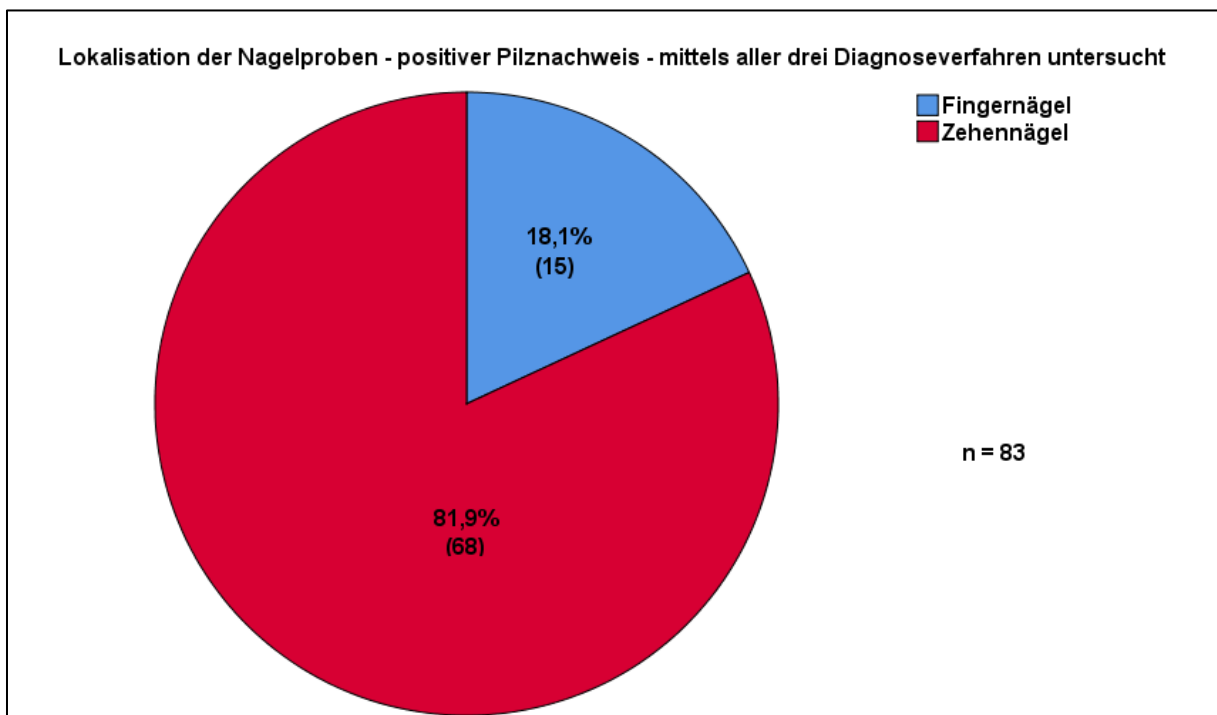


Abbildung 9: Verteilung der Nagelproben mit positivem Pilznachweis nach ihrem Entnahmeort – mittels aller drei Diagnoseverfahren untersuchte Proben

Beide Diagramme lassen erkennen, dass jeweils mehr als 80% der Onychomykose positiven Proben von Zehennägeln stammen. Somit stammen in beiden Fällen nur weniger als ein Fünftel der Nagelproben von Fingern.

4.6 Erreger der Onychomykose

4.6.1 Erreger der Onychomykose – gruppiert nach dem DHS-System

Von den insgesamt 544 Fällen mit nachgewiesener Onychomykose lieferte die Pilzkultur in 316 Fällen ein Ergebnis, das eine eindeutige Zuordnung der Erreger in Gruppen nach dem DHS-Schema zuließ.

Bei gleichzeitigem Auftreten von Pilzen verschiedener Gruppen, ordnete ich diese den kombinierten Kategorien „Hefe + Dermatophyt“ beziehungsweise „Hefe + Schimmelpilz“ zu.

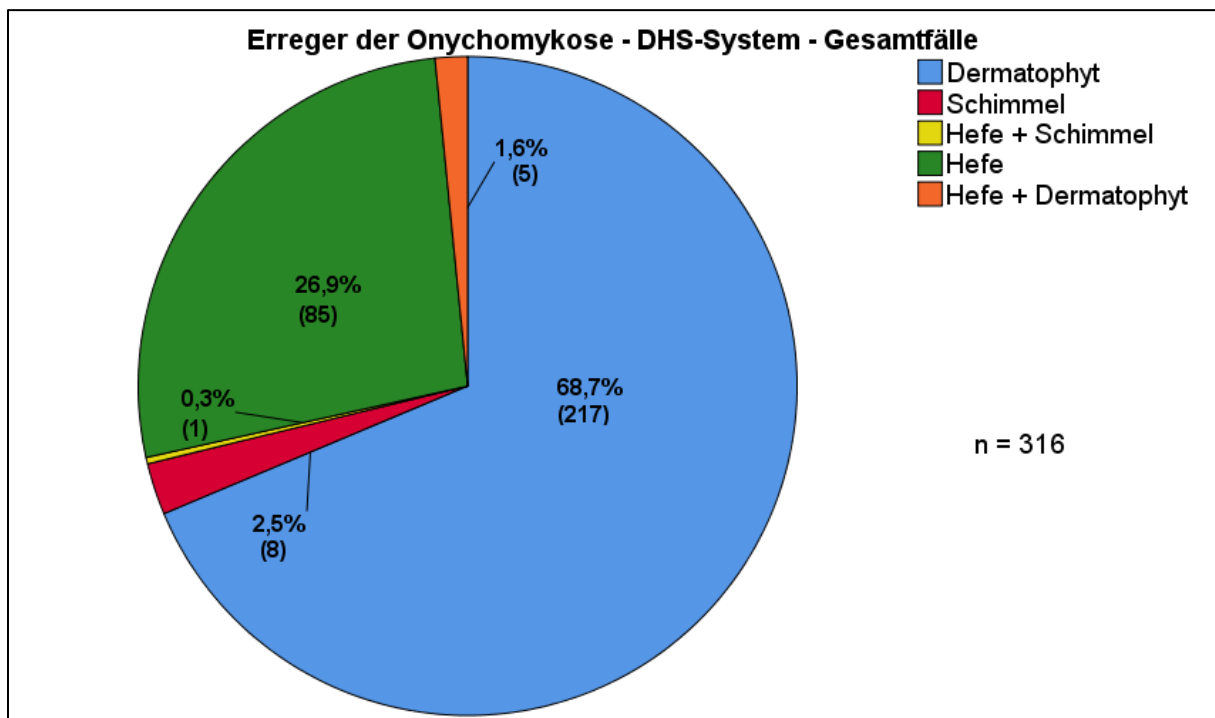


Abbildung 10: Erreger der Onychomykose – eingeordnet in das DHS-System – Gesamtfälle

Bei den Onychomykose positiven Nagelproben, die mittels aller drei Verfahren untersucht wurden, konnte durch die kulturelle Anzucht in 44 von 83 Fällen ein Pilz einer einzelnen Kategorie oder aber einer Kombination zweier Kategorien des DHS-Systems zugeordnet werden.

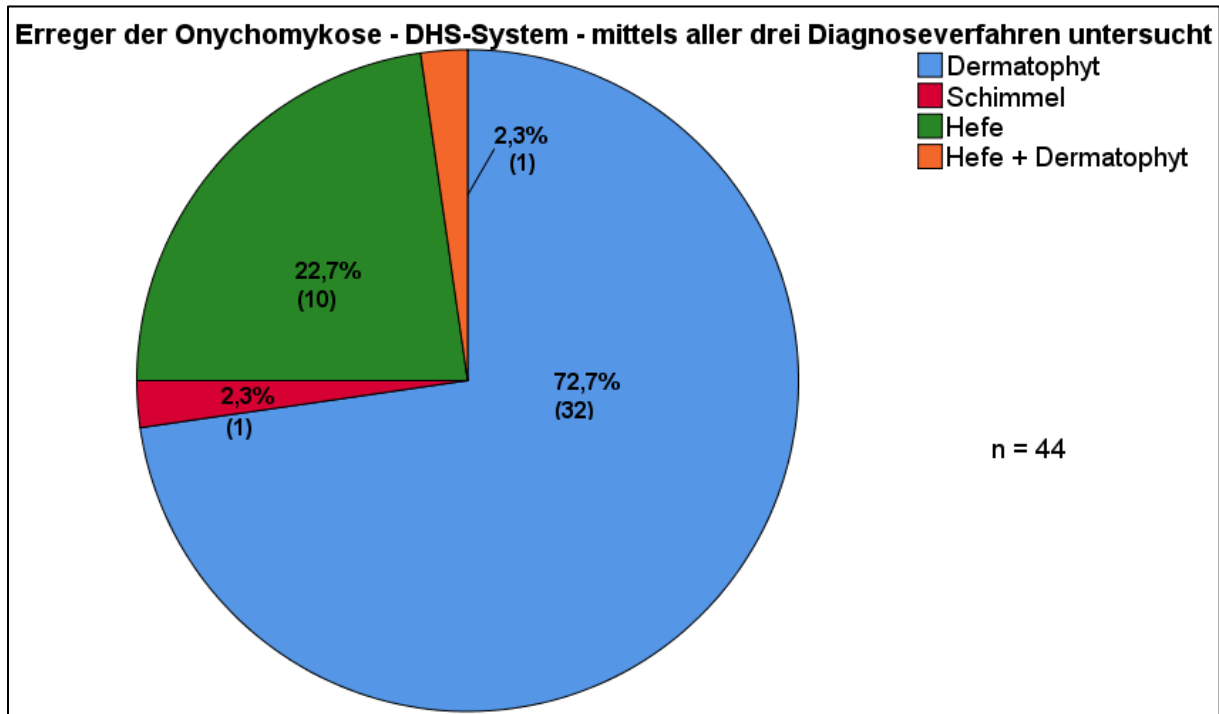


Abbildung 11: Erreger der Onychomykose – eingeordnet in das DHS-System - mittels aller drei Diagnoseverfahren untersuchte Proben

Wie aus Abbildung 10 und Abbildung 11 ersichtlich wird, machen die Dermatophyten den größten Anteil der Erreger der Onychomykose aus. Hefen wurden deutlich seltener als Erreger ausgemacht und Schimmelpilze traten insgesamt nur acht Mal auf.

4.6.2 Erreger der Onychomykose – Differenzierung der einzelnen Pilzspezies

Für die detailliertere Aufschlüsselung der Erreger wurden auch die einzelnen Pilzspezies in der Kultur erfasst und dokumentiert. Diese Übersicht wird im Folgenden jedoch nicht für die Gruppe der Proben, die alle drei diagnostischen Verfahren durchliefen, dargestellt. Da in nur 43 Fällen dieser Gruppe eine genaue Pilzspezies diagnostiziert werden konnte, würde diese Grafik keinen repräsentativen Überblick über die Häufigkeit des Nachweises der verschiedenen Spezies liefern. Von den insgesamt 544 Nagelproben, die einen positiven Pilznachweis aufwiesen, konnte 310 Proben per Kulturbefund eine Pilzspezies zugeordnet werden.

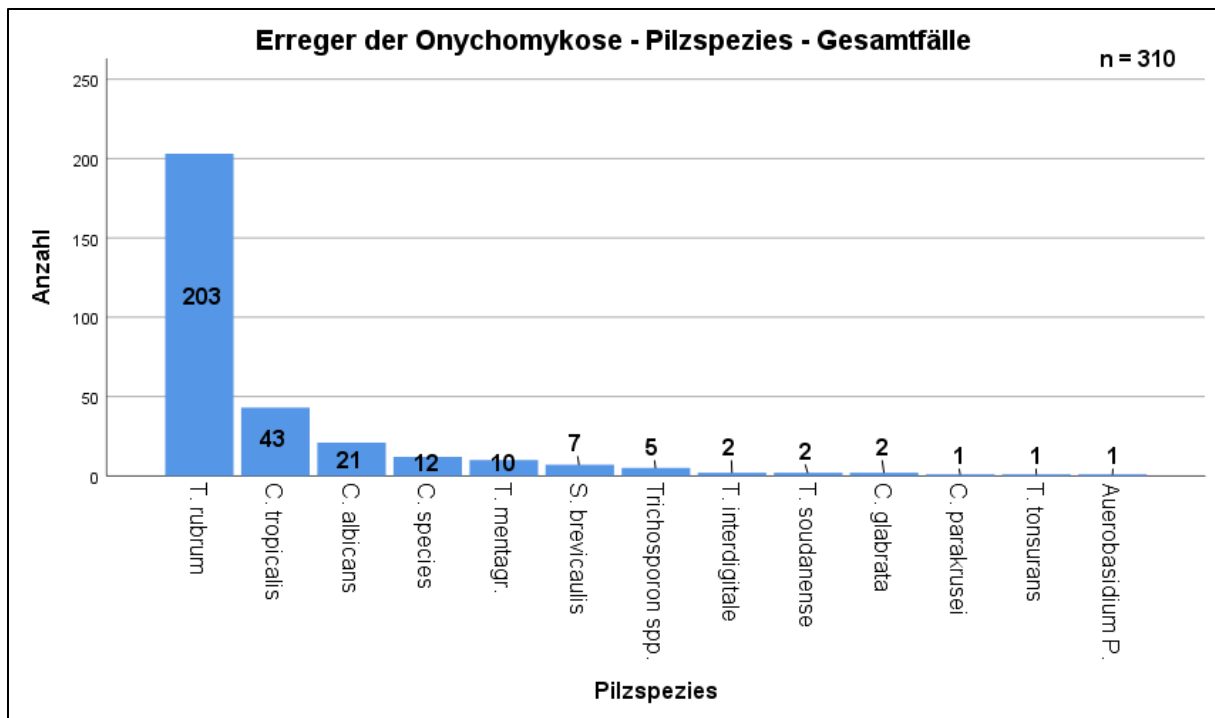


Abbildung 12: Erreger der Onychomykose – verschiedene Pilzspezies – Gesamtfälle

Von allen Erregern kommt *T. rubrum* in beinahe zwei Drittel (65,5%) aller Fälle und somit am häufigsten vor. An zweiter Stelle rangiert *C. tropicalis* aus der Gruppe der Hefen mit annähernd 14%. Dieser wird gefolgt von *C. albicans*, der 6,8% der nachgewiesenen Erreger ausmacht. Alle weiteren Pilzspezies haben mit jeweils weniger als 5% geringere Anteile an den insgesamt nachgewiesenen Erregern. Nennenswert ist, dass aus der Gruppe der Schimmelpilze bis auf eine Ausnahme nur *S. brevicaulis* diagnostiziert wurde.

4.6.3 Erreger der Onychomykose – Verteilung der Spezies nach Lokalisation

Bei der Verteilung der einzelnen Pilzspezies auf Finger- und Fußnägel werden, wie schon bei der Darstellung der Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Erregerspezies, alle Nagelproben betrachtet, die mittels mindestens eines Verfahrens auf Onychomykose untersucht wurden und gleichzeitig im Kulturbefund die Identifikation einer Pilzspezies zuließen. Auch hier entfällt eine gesonderte Darstellung jener Proben, die mittels aller drei Diagnoseverfahren analysiert wurden. Von den 310 Proben mit positivem Pilznachweis, in denen ein definierter Erreger dokumentiert ist, entfielen 249 auf die Zehennägel und 48 auf die Fingernägel. So war in 13 Fällen mit identifizierter Pilzspezies nicht dokumentiert, ob es sich um Nägel von den Händen oder den Füßen handelte, sodass in der folgenden Abbildung die prozentuale Aufteilung von insgesamt 297 Nagelproben dargestellt wird.

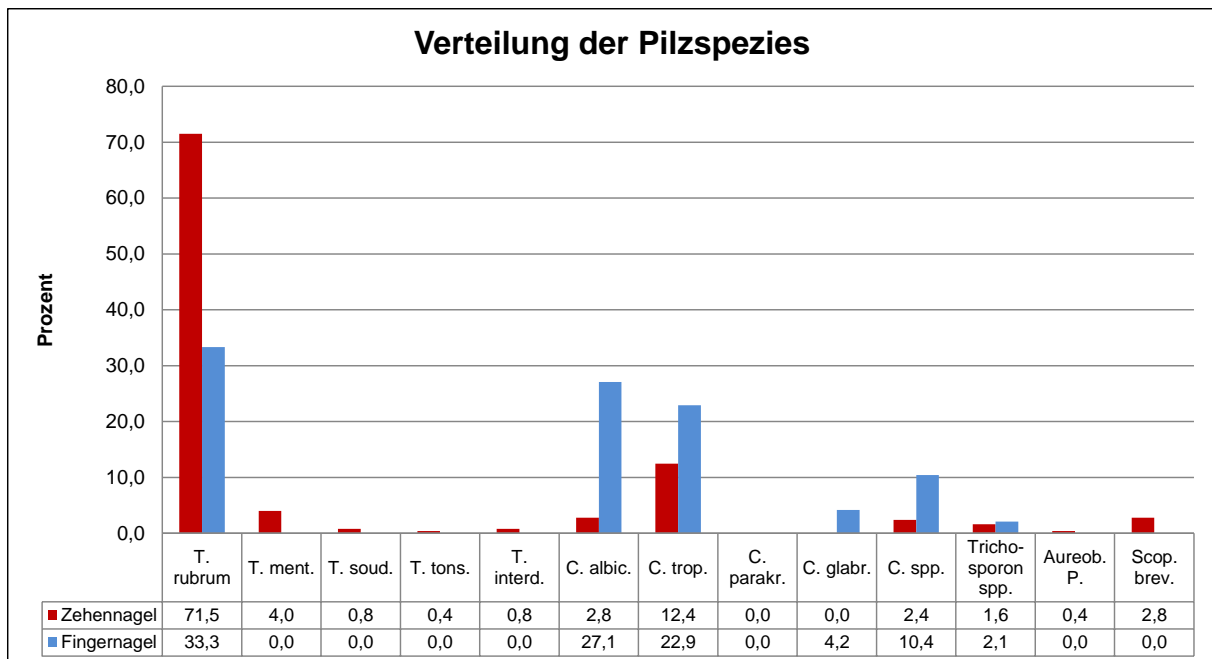


Abbildung 13: Verteilung der Pilzspezies nach Lokalisation

Wie das Säulendiagramm in Abbildung 13 zeigt, machen die Dermatophyten mit 193 Fällen fast 80% der an den Füßen nachgewiesenen Erreger aus, wobei *T. rubrum* mit insgesamt 71,5% der nachgewiesenen Pilze den größten Anteil dazu beiträgt. Mit großem Abstand gefolgt wird er von *C. tropicalis*, der in 12,4% der 249 Proben von Zehennägeln nachgewiesen werden konnte. *Scopulariopsis brevicaulis* wurde insgesamt 7 Mal diagnostiziert und war somit der am häufigsten vorkommende Vertreter aus der Gruppe der Schimmelpilze. Alle 7 Proben stammten vom Fuß und machen damit 2,8% der an Zehennägeln aufgetretenen Erreger aus.

An den Händen rangiert *T. rubrum* mit einem Anteil von einem Drittel ebenfalls an erster Stelle, dicht gefolgt von *C. albicans* mit 27,1% und *C. tropicalis* mit 22,9%. So machen die Hefen mit insgesamt 66,7% (32 von 48 Fällen) den Hauptanteil der an den Fingernägeln nachgewiesenen Pilze aus. An den Fingernägeln wurden im Gegensatz zu den Zehennägeln keine Schimmelpilze diagnostiziert.

4.7 Vergleich der drei Diagnoseverfahren

Im Folgenden handelt es sich um Gegenüberstellungen der Histologie, des Nativpräparats und der Pilzkultur, um die einzelnen Verfahren miteinander vergleichen zu können. Daher werden vor allem die Fälle betrachtet, bei denen die Nagelproben mittels aller drei Diagnoseverfahren untersucht wurden. Wie vorstehend bereits erläutert, wurde das Vorliegen der Onychomykose so definiert, dass mindestens eines der drei Verfahren einen positiven Pilznachweis liefern muss. Von den insgesamt 205 Fällen, die mittels aller

diagnostischen Verfahren analysiert wurden, lag in 83 Fällen eine Onychomykose vor, und bei 122 Proben lieferten alle drei Testverfahren ein negatives Ergebnis.

4.7.1 Vergleich der Kombinationen der Resultate der Diagnoseverfahren

Die untenstehende Tabelle stellt die möglichen Kombinationen der Ergebnisse der einzelnen Verfahren dar. Sieben verschiedene Kombinationen liefern per Definition den Nachweis für das Vorliegen einer Onychomykose. Lediglich wenn alle Verfahren ein negatives Resultat aufweisen, wird die Probe als negativ für Onychomykose gewertet. So erscheint jeder der 205 Fälle in der Tabelle nur einmal. Dementsprechend ergibt die Summe der jeweiligen Anzahl der einzelnen Kombinationsmöglichkeiten die Gesamtzahl der Proben, die mittels aller drei Diagnoseverfahren untersucht wurden.

| Kodierung | Bedeutung | Anzahl des Auftretens |
|-----------|--|---------------------------|
| 1 1 1 | Histologie, Nativ & Kultur: positiv | 28 |
| 1 1 0 | Histologie & Nativ: positiv | 21 |
| 1 0 1 | Histologie & Kultur: positiv | 7 |
| 0 1 1 | Nativ & Kultur: positiv | 4 |
| 1 0 0 | Histologie: positiv | 11 |
| 0 1 0 | Nativ: positiv | 7 |
| 0 0 1 | Kultur: positiv | 5 |
| 0 0 0 | Histologie, Nativ & Kultur: negativ | 122 |
| | | Gesamtzahl: 205 |

Tabelle 3: Kodierung der Resultate der diagnostischen Verfahren

Abbildung 14 zeigt, wie häufig die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten mit einem per definitionem positiven Pilznachweis als Resultat jeweils auftraten.

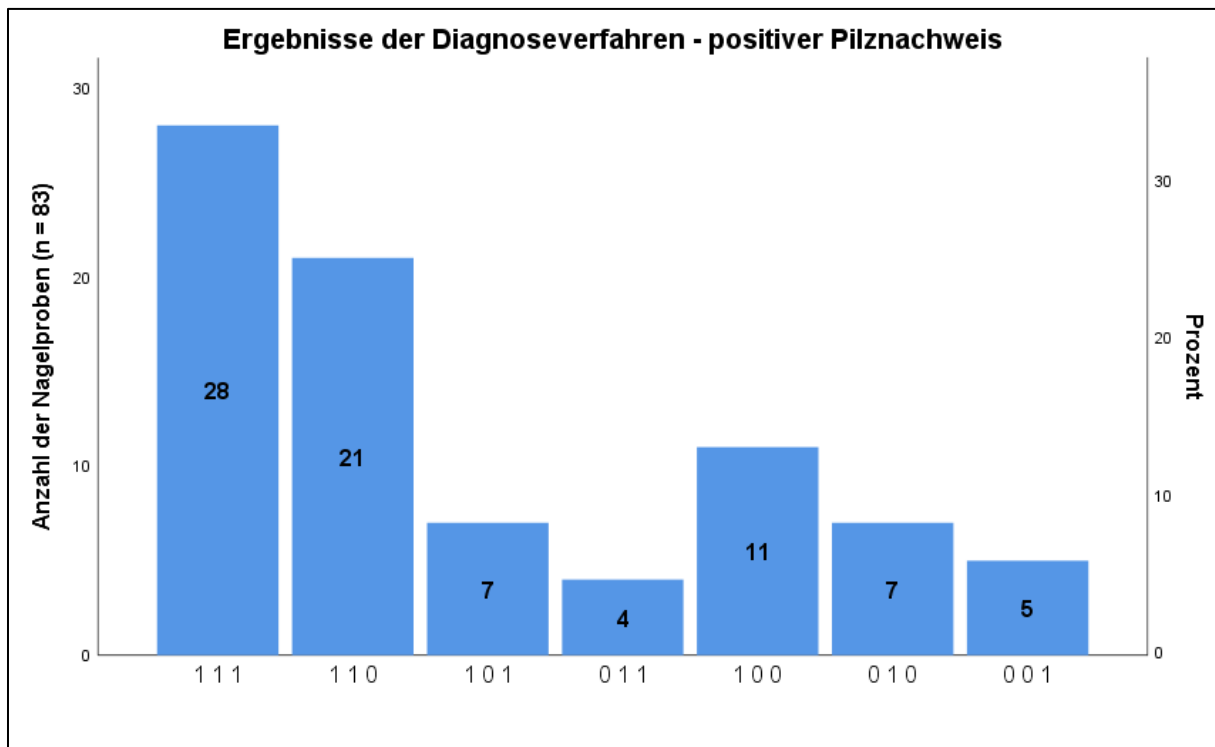


Abbildung 14: Vergleich der drei Diagnoseverfahren – Ergebnisse mit einem positiven Pilznachweis

Mehr als die Hälfte (59%) der 83 Fälle von Onychomykose konnten durch die Kombination aller drei Verfahren und durch die Histologie kombiniert mit dem Nativpräparat diagnostiziert werden. Bei etwa 13% der Nagelproben, die Träger der Onychomykose waren, konnte allein durch die mikroskopische Beurteilung der histologischen Präparate die Diagnose gestellt werden. Die restlichen vier Kombinationsmöglichkeiten führten in den verbleibenden annähernd 28% der Nagelpilz positiven Proben zum Nachweis der Onychomykose.

4.7.2 Positiver Pilznachweis in nur einem der drei Diagnoseverfahren

Die folgende Abbildung soll grafisch noch einmal die Fälle hervorheben, in denen die Diagnose Onychomykose nur durch ein positives Ergebnis in lediglich einem von drei diagnostischen Verfahren gestellt werden konnte. In diesen 23 Fällen wies also jeweils ein Verfahren einen positiven Befund auf, während die anderen beiden Verfahren negative Befunde lieferten. So kann veranschaulicht werden, welche mit Onychomykose infizierten Nagelproben nicht als Onychomykose positiv gewertet worden wären, wenn das jeweilige Diagnoseverfahren nicht durchgeführt worden wäre.

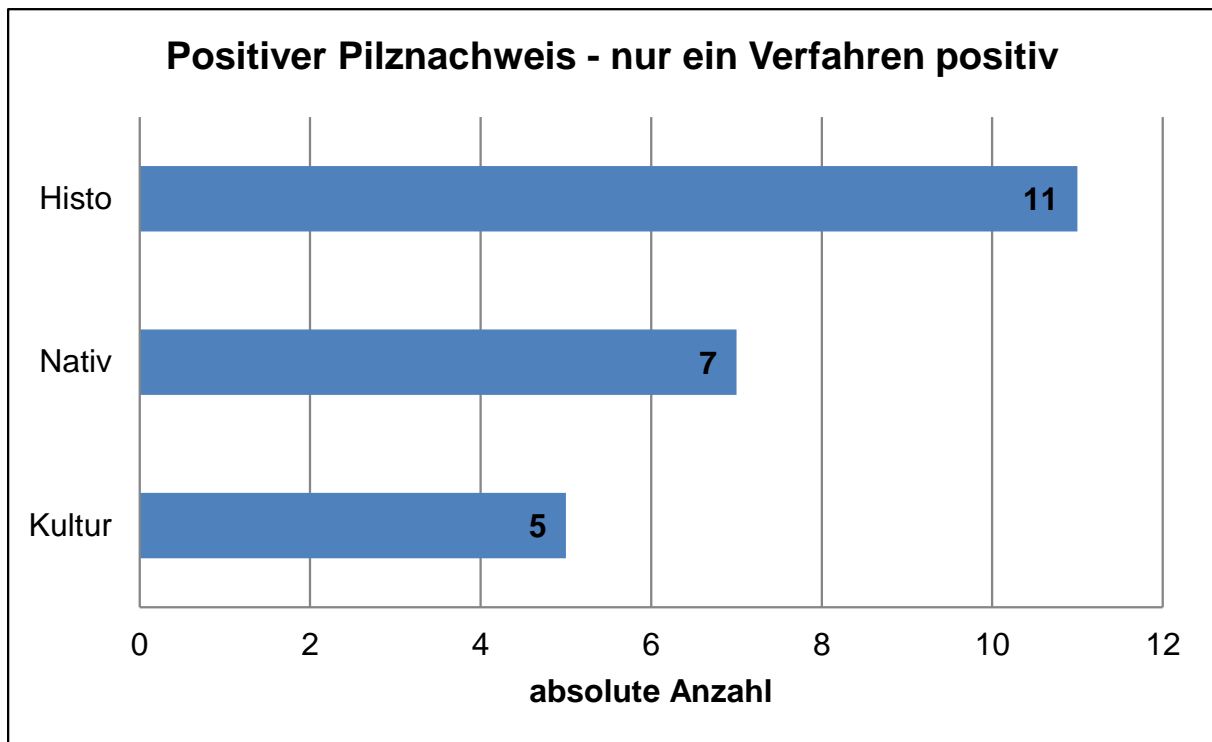


Abbildung 15: Fälle mit positivem Pilznachweis – lediglich von einem Verfahren diagnostiziert

Auch wenn die Fallzahlen hier eher gering sind und die Anzahlen der einzelnen Fälle dadurch recht nah beieinander liegen, lässt sich eine Tendenz erkennen. In 11 von 23 Fällen konnte für beinahe die Hälfte der mit Nagelpilz infizierten Proben, die nur von einem der drei Verfahren erkannt wurden, die Diagnose mittels der histologischen Präparate gestellt werden. Das Nativpräparat lieferte nur sieben und die Kultur lediglich fünf positive Befunde, wenn die anderen beiden Verfahren jeweils negativ ausfielen.

4.7.3 Positive Ergebnisse pro Verfahren

Im Nachfolgenden werden die positiven Ergebnisse der drei Verfahren Histologie, Nativpräparat und Kulturbefund separat aufgegliedert. Die positiven Ergebnisse pro Verfahren werden, unabhängig davon, ob kein weiteres beziehungsweise ein oder zwei weitere Verfahren für die jeweilige Nagelprobe positiv waren, aufaddiert. Dies hat zur Folge, dass die Fälle, für die zwei oder drei der Diagnoseverfahren eine Onychomykose nachwiesen, doppelt vorkommen. Daher ergibt die Summe aller positiven Resultate nicht die Gesamtzahl der Fälle mit positivem Pilznachweis, sondern die Anzahl aller positiven Ergebnisse, die durch drei Verfahren in 83 Fällen zusammengetragen werden konnte. In dieser Studie beträgt diese Anzahl 171. Zur besseren Veranschaulichung wird den positiven Ergebnissen der drei einzelnen Verfahren die Gesamtzahl der Nagelproben mit positivem Pilznachweis vergleichend gegenübergestellt.

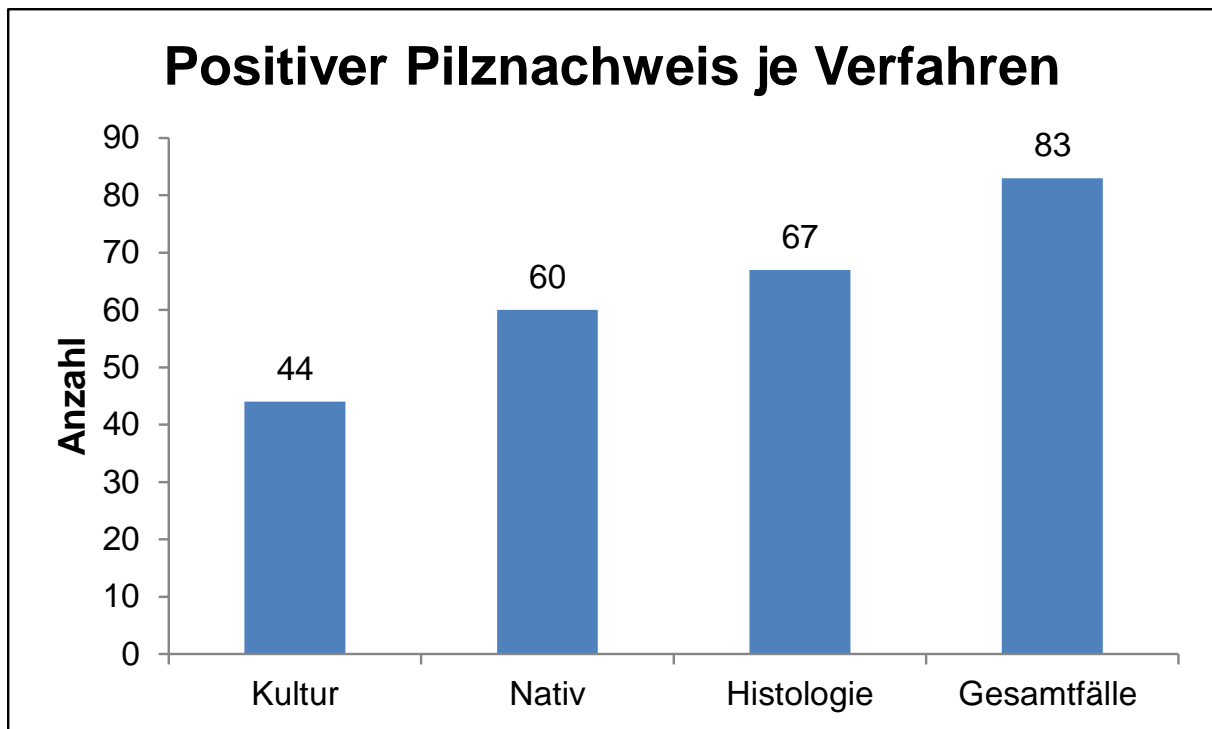


Abbildung 16: Verfahrensspezifisch positive Ergebnisse

Mehr als 80% der 83 Onychomykose positiven Fälle konnten durch die mikroskopische Beurteilung histologischer Präparate erkannt werden. Das Nativpräparat brachte in annähernd drei Vierteln (72%) und die Kultur in etwas mehr als der Hälfte (53%) der Fälle ein positives Ergebnis hervor.

4.7.4 Goldstandard negativ

Gemäß dem Ziel der vorliegenden Arbeit, besonderes Augenmerk auf die histologische Untersuchung der Nagelpräparate zu legen, um sie gegebenenfalls zur Komplementierung des Goldstandards heranzuziehen, wurden jene Fälle betrachtet, bei denen keine histologische Untersuchung durchgeführt wurde, während die beiden Verfahren des Goldstandards der Diagnostik ein negatives Ergebnis lieferten. In 557 der 1359 in die Analyse aufgenommenen Fälle lieferten bei der alleinigen Durchführung der Verfahren des aktuellen Goldstandards der Diagnostik sowohl Kultur als auch Nativpräparat ein negatives Ergebnis, während für diese Fälle keine histologischen Schnittpräparate hergestellt und befundet wurden.

4.7.5 Sensitivität

Die Sensitivität eines Diagnoseverfahrens gibt an, wie viele der erkrankten Personen auch tatsächlich als krank erkannt werden (Holling und Gediga, 2011). Berechnen lässt sie sich aus dem Quotienten aus den richtig positiven Testergebnissen und der Summe aus den richtig positiven und den falsch negativen Testergebnissen. Die klinische Verdachtsdiagnose

gepaart mit mindestens einem positiven Ergebnis aus einem der drei diagnostischen Verfahren wurden hier wie schon bei Lawry et al. (2000) und bei Karimzadegan-Nia et al. (2007) als Kriterien zur Diagnosestellung der Onychomykose und somit auch als Goldstandard für die Berechnung der Sensitivität herangezogen. Das folgende Balkendiagramm stellt die Sensitivität für die einzelnen Verfahren sowie für die möglichen Kombinationen derer dar.

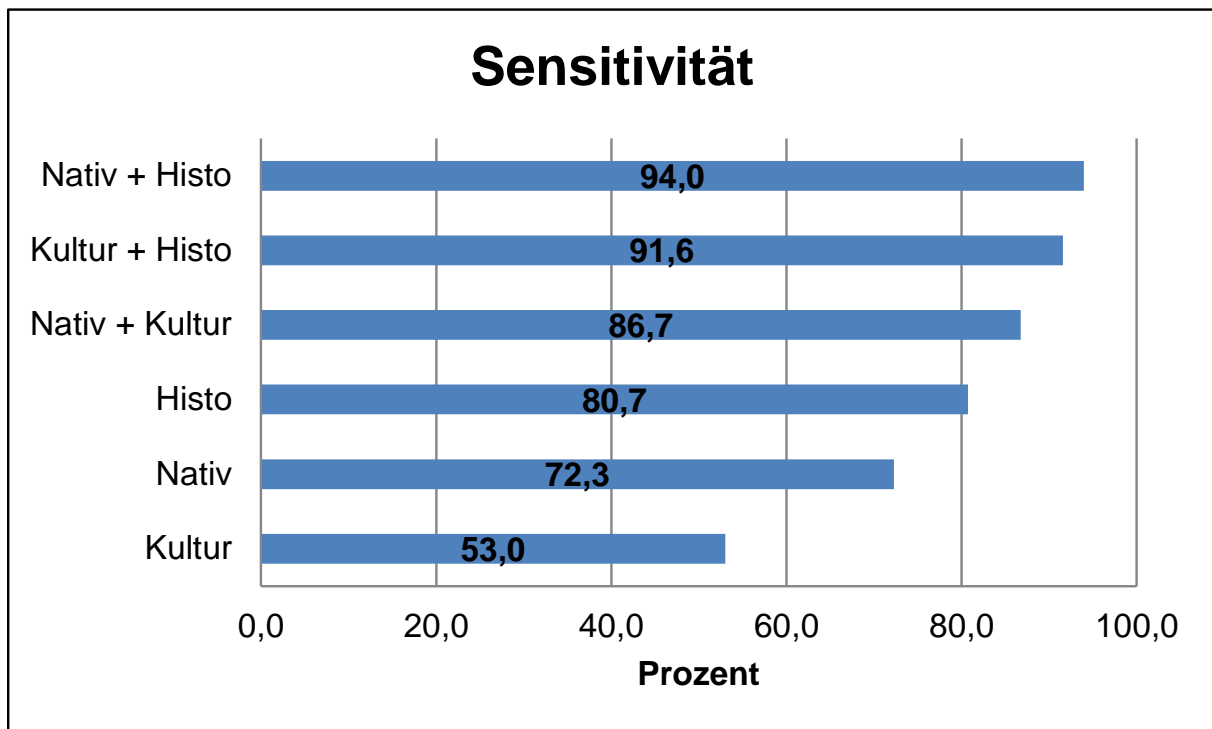


Abbildung 17: Sensitivität der Diagnoseverfahren

Von allen Möglichkeiten erreichte man durch die Kombination von Nativpräparat und der mikroskopischen Beurteilung der histologischen Präparate die höchste Sensitivität. So konnten 78 (94%) der mit Onychomykose infizierten 83 Nagelproben auch tatsächlich als Träger der Onychomykose erkannt werden. Bei der Durchführung eines einzelnen Verfahrens rangiert die Histologie mit 80,7% an erster Stelle und folgt somit mit nur geringem Abstand auf die Kombination aus Nativpräparat und kultureller Anzucht (86,7%). Bei alleiniger Testung der Nagelproben mittels Nativpräparat beträgt die Sensitivität etwa 72% und mittels Kulturbefund nur 53%.

4.7.6 Negativer prädiktiver Wert

Der negative prädiktive Wert (NPV) beschreibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient mit einem negativen Testergebnis auch tatsächlich gesund ist (Bender und Lange, 2007). Berechnet wird er aus dem Quotienten der richtig negativen Ergebnisse und der Summe der richtig negativen und der falsch negativen Ergebnisse. In der folgenden Abbildung erfolgt die

grafische Darstellung des negativen Vorhersagewerts (NPV) für die einzelnen Verfahren sowie für deren mögliche Kombinationen.

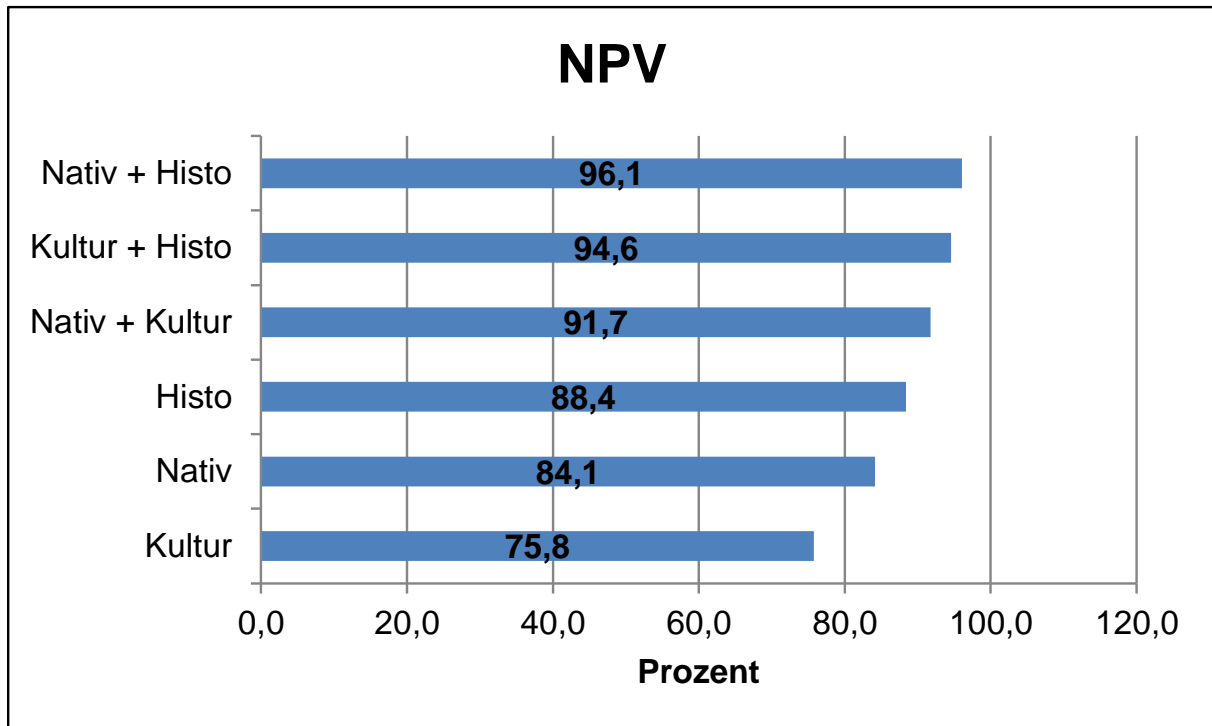


Abbildung 18: Negativer prädiktiver Wert der Diagnoseverfahren

Fallen sowohl das Ergebnis der histologischen Untersuchung als auch das des Nativpräparats der Nagelprobe negativ aus, ist die Probe in 96,1% der Fälle nicht mit Onychomykose infiziert. Bei Durchführung eines einzelnen Verfahrens hat auch hier die Histologie analog zur Sensitivität den höchsten negativen prädiktiven Wert. Bei einem negativen histologischen Befund beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass die Nagelprobe Träger der Onychomykose ist nur 11,6%, während sie bei einem negativem Kulturbefund fast 25% beträgt, sodass also beinahe jeder Vierte mit negativem Ergebnis in der Kultur mit Onychomykose infiziert ist.

4.7.7 Spezifität

Die Spezifität eines Diagnoseverfahrens beschreibt die Wahrscheinlichkeit, wie viele gesunde Personen auch tatsächlich als gesund erkannt werden (Holling und Gediga, 2011). Berechnen lässt sie sich aus dem Quotienten aus den richtig negativen Testergebnissen und der Summe aus den richtig negativen und den falsch positiven Testergebnissen. Da jedoch in dieser Studie als Kriterium zur Diagnosestellung der Onychomykose die klinische Verdachtsdiagnose gepaart mit einem positiven Ergebnis in mindestens einem der drei untersuchten Verfahren herangezogen wurde und der Goldstandard somit alle drei Verfahren beinhaltet, können keine falsch positiven Ergebnisse vorliegen. Aus diesem Grund kann mit den vorliegenden Fällen weder die Spezifität noch der positive prädiktive Wert der einzelnen

Verfahren sinnvoll bestimmt werden. Zur Berechnung dieser beiden Parameter wurde eine Kontrollgruppe herangezogen. Diese setzte sich zu gleicher Anzahl aus weiblichen und männlichen Probanden sowie auch zu gleicher Zahl aus klinisch gesund aussehenden Proben von Finger- und Zehennägeln zusammen. Diese Nagelproben wurden mittels aller drei zu untersuchenden diagnostischen Verfahren Histologie, Nativpräparat und Kultur analysiert. Da in allen 60 Fällen alle drei Testverfahren negativ ausfielen und damit das klinische Bild bestätigten, ergibt sich für jedes einzelne Verfahren und somit auch für deren Kombinationen eine Spezifität von 100%. Dies bedeutet also, dass nicht mit Onychomykose infizierte Proben mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% auch von allen drei diagnostischen Verfahren als gesund erkannt werden.

4.7.8 Positiver prädiktiver Wert

Der positive prädiktive Wert (PPV) beschreibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient mit einem positiven Testergebnis auch tatsächlich erkrankt ist (Bender und Lange, 2007). Wie obenstehend bereits erwähnt, wurde auch dieser Wert unter Zuhilfenahme der Kontrollgruppe bestimmt. Wie sich an Hand der folgenden Formel zur Berechnung des PPV erkennen lässt, nimmt dieser immer den Wert 1 an, wenn die Spezifität 100% beziehungsweise 1 beträgt:

$$PPV = \frac{\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz}}{(\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz}) + (1 - \text{Spezifität}) \times (1 - \text{Prävalenz})} \quad (\text{Bender und Lange, 2007})$$

Da die Spezifität für alle drei Verfahren 100% beträgt, beträgt auch der positive Vorhersagewert (PPV) für alle drei Verfahren sowie deren Kombinationen 100%. Ein positives Testergebnis in einem der drei Diagnoseverfahren bedeutet also, dass die Nagelprobe mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% Träger der Onychomykose ist.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Diskussion der Diagnostik

Im Folgenden werden die untersuchten diagnostischen Verfahren diskutiert. Die Diagnostik der Onychomykose ist von enormer Bedeutung, da die Therapie der Nagelmykosen mögliche unerwünschte Nebenwirkungen mit sich bringt (Weinberg et al., 2005). Aus diesem Grund sollte einer antimykotischen Therapie immer eine möglichst präzise Diagnostik vorausgehen. Neben den medizinischen Gründen ist dies auch aus forensischen und aus wirtschaftlichen Gründen notwendig (Nenoff et al., 2012b). Allerdings hat eine größere internationale Studie gezeigt, dass viele Ärzte gar keine diagnostischen Maßnahmen anordnen (Effendy et al., 2005). Um eine einheitliche Vorgehensweise bei Vorliegen von Nagelpilzinfektionen zu ermöglichen, haben die „Deutsche Dermatologische Gesellschaft“ und die „Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft“ eine Leitlinie für Onychomykose erarbeitet. Diese definiert das Nativpräparat und die Pilzkultur als den Goldstandard der Diagnostik (Seebacher et al., 2007). Jedoch bringen diese beiden Verfahren einige Nachteile mit sich.

So ist die Kultur beispielsweise sehr zeitaufwendig. Zudem kann es durch Kontamination mit apathogenen Pilzen der Hautflora oder Kontaminanten aus dem Labor bei der Kultur zu falsch-positiven Ergebnissen kommen (Haghani et al., 2013). So wurden in manchen Studien – wie auch bei mir – beim Auftreten von Hefen oder Schimmelpilzen in der Kultur keine weiteren Kulturen angefertigt, um durch erneutes Wachstum zu bestätigen, dass es sich um einen pathogenen Pilz beziehungsweise einen Erreger der Onychomykose handelt. Im Falle meiner Arbeit war darüber hinaus aus den erfassten Daten nicht ersichtlich, ob es sich bei den detektierten Pilzen um Kontaminanten oder Erreger der Nagelmykosen handelte. Lawry et al. (2000) und Gianni et al. (2001) zum Beispiel ließen in ihren Untersuchungen bei Vorliegen von Hefen oder Schimmelpilzen in der Kultur eine zweite Pilzkultur auf einem weiteren Nährmedium anfertigen, um falsch-positive Ergebnisse möglichst gänzlich ausschließen zu können. Falsch-negative Ergebnisse resultieren bei der kulturellen Anzucht zum Beispiel aus bereits erfolgter antimykotischer Behandlung. Es besteht die Möglichkeit, dass der antimykotische Wirkstoff mit auf den Nährboden gelangt und dort zur Inhibition des Pilzwachstums führt, die ein negatives Ergebnis der Kultur nach sich zieht, obwohl in vivo eine Pilzinfektion vorliegt. Weiterhin führen Nagelproben, die ausschließlich nicht-lebensfähige Pilze enthalten, sowie Nagelproben, die distal des Pilzwachstums entnommen wurden, zu falsch-negativen Ergebnissen in der Kultur (Mehregan und Gee, 1999).

Das Nativpräparat und dessen mikroskopische Analyse gelten als sehr stark untersucherabhängig. Auch hier kann es zum Auftreten falsch-negativer Ergebnisse kommen, da nicht unbedingt in jeder Nagelprobe eines von Onychomykose betroffenen Nagels Pilze enthalten sein müssen. Zu falsch-positiven Ergebnissen kommt es beispielsweise durch Fehlinterpretation von Baumwollfasern oder Luftblasen, die unter dem Mikroskop fälschlicherweise für Pilzstrukturen gehalten werden können (Elewski, 1998; Reisberger et al., 2003).

Aufgrund dieser Nachteile wurde in meiner Arbeit ein besonderes Augenmerk auf die histologische Untersuchung Onychomykose verdächtiger Nägel gelegt. Diese soll laut der Leitlinie für Onychomykose nur bei klinischem Verdacht und negativem Ergebnis der beiden anderen Verfahren durchgeführt werden (Seebacher et al., 2007). Diese orientierende Vorgabe aus der Leitlinie spiegelt sich in der Anzahl der Durchführungen der einzelnen Verfahren an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes wider. 1.359 Fälle wurden in meine Untersuchung aufgenommen. Eine histologische Untersuchung erfolgte in nur 347 Fällen. Mehr als dreimal so häufig wurden das Nativpräparat (1.222-mal) und die Kultur (1.184-mal) zur Diagnostik herangezogen. Dabei bietet die Histologie mehrere Vorteile. Sie ermöglicht den Nachweis der Invasivität eines Pilzes (Herbst et al., 2003; Jeelani et al., 2015). So können die invasiven Pilze, die Nagelmykosen verursachen, von jenen unterschieden werden, die nur eine Kontamination darstellen (Reisberger et al., 2003). Des Weiteren können durch die mikroskopische Analyse der histologischen Schnittpräparate auch weitere Krankheiten diagnostiziert werden, falls es sich bei der Ursache des klinisch veränderten Nagels nicht um eine Onychomykose handelt (Weinberg et al., 2003; Weinberg et al., 2005). Außerdem können histologische Präparate als Referenz für zukünftige Untersuchungen dienen (Shenoy et al., 2008). So kann beispielsweise die Effizienz der Antimykotika beziehungsweise der Therapieerfolg durch eine erneute Probenentnahme mit anschließender histologischer Untersuchung nach der Therapie bewertet werden (Gianni et al., 2001). Vor allem bei bereits erfolgter antimykotischer Therapie räumen Wilsmann-Theis et al. (2011) sowie Jeelani et al. (2015) der mikroskopischen Untersuchung histologisch gefärbter Schnittpräparate Vorteile gegenüber der kulturellen Anzucht und dem Nativpräparat ein. In meiner eigenen Studie konnte eine gesonderte Betrachtung der bereits antimykotisch behandelten Patienten nicht erfolgen, da die von mir ausgewerteten Datenbanken nicht ausreichend Aufschluss darüber gaben, ob eine antimykotische Therapie bereits begonnen wurde beziehungsweise schon im Voraus erfolgt war. Ein für die Histologie nachteiliger Umstand gegenüber der Kultur ist, dass sie keine genaue Identifizierung der Pilzspezies erlaubt (Nenoff et al., 2012b; Jung et al., 2015).

5.1.2 Diskussion der statistischen Analyse

Für die Datenauswertung der 1359 in die hier vorliegende Arbeit aufgenommenen Fälle wurde als Kriterium für die Diagnose der Onychomykose festgelegt, dass ein positives Resultat in mindestens einem der drei untersuchten Diagnoseverfahren gepaart mit dem klinischen Verdacht auf Onychomykose vorliegen muss. Dieses Kriterium wurde zuvor bereits in einigen Studien mit vergleichbarem Aufbau gewählt (Lawry et al., 2000; Reisberger et al., 2003; Hsiao et al., 2007; Karimzadegan-Nia et al., 2007; Wilsmann-Theis et al., 2011). Zur Bestimmung der Sensitivität sowie des negativen prädiktiven Werts der einzelnen Verfahren orientierte ich mich ebenfalls an bereits veröffentlichten Studien und wählte wie beispielsweise Lawry et al. (2000), Karimzadegan-Nia et al. (2007) und Wilsmann-Theis et al. (2011) das bereits erläuterte Kriterium für die Diagnose einer Nagelmykose als Goldstandard für die statistische Analyse. Somit wurden alle drei untersuchten diagnostischen Verfahren in den Goldstandard miteinbezogen. Dies hat zur Folge, dass eine Berechnung der Spezifität und des positiven prädiktiven Werts nicht möglich war, da laut der hier herangezogenen Definition für das Vorliegen einer Onychomykose keine falsch-positiven Ergebnisse für die einzelnen Verfahren auftreten können. Aus diesem Grund zog ich eine Kontrollgruppe mit klinisch gesund erscheinenden Nägeln zur Berechnung der Spezifität sowie des PPV heran.

In weiteren vergleichbaren Studien, die verschiedene Methoden zur Diagnostik der Onychomykose untersuchten, wurde ein diagnostisches Verfahren als Goldstandard für die statistische Auswertung gewählt und die anderen Verfahren in Bezug dazu gesetzt. Weinberg et al. (2003) wählten mit Calcofluor-White gefärbte Präparate, die unter dem Fluoreszenzmikroskop betrachtet wurden, als Goldstandard, während Haghani et al. (2013) und Blake et al. (2015) die untersuchten Verfahren in Bezug zur Kultur setzten. Hajar et al. (2016) definierten wiederum die Kultur zusammen mit dem Nativpräparat als Goldstandard für die statistische Analyse. Diese Herangehensweise an die statistische Analyse beziehungsweise den Vergleich der zu untersuchenden Diagnoseverfahren erlaubt es, dass sowohl die Sensitivität und der NPV als auch die Spezifität und der PPV berechnet werden können. Nachteilig ist bei dieser Methode allerdings, dass für das als Goldstandard definierte Verfahren keiner dieser Parameter rechnerisch bestimmt werden kann. Eine in der vergleichbaren wissenschaftlichen Literatur sehr selten gewählte Methode zur statistischen Analyse des Vergleichs verschiedener Diagnoseverfahren für Onychomykose wählten Karaman et al. (2019). Sie führten eine latente Klassenanalyse durch. Mit Hilfe dieser statistischen Methode berechneten sie die Sensitivität, den NPV, die Spezifität und den PPV. Somit mussten sie im Gegensatz zu den meisten vergleichbaren Studien weder auf die

Berechnung der Spezifität sowie des PPV noch auf die Bestimmung der statistischen Parameter für ein als Goldstandard definiertes Diagnoseverfahren verzichten.

5.2 Diskussion der Geschlechterverteilung der Onychomykosefälle

In meiner Studie, die insgesamt 1359 Fälle umfasste, konnte in 544 Fällen eine Nagelmykose diagnostiziert werden. Von diesen 544 Fällen waren 356 und somit fast zwei Drittel der an Onychomykose Erkrankten männlich. Lediglich in 188 Fällen war in der hier vorliegenden Arbeit eine weibliche Person von Onychomykose betroffen.

Mehrere kleinere Studien, die – wie auch meine Arbeit – vor allem das Ziel verfolgten, verschiedene Diagnoseverfahren miteinander zu vergleichen, erfassten ebenfalls die Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer mit positivem Pilznachweis. Dabei kamen sie zu unterschiedlichen Ergebnissen. Blake et al. (2015) untersuchten Zehennägel von 108 Patienten und stellten fest, dass der Prozentsatz der von Nagelmykosen betroffenen Patienten unter den männlichen höher als unter den weiblichen Studienteilnehmern war. Karimzadegan-Nia et al. (2007) hingegen kamen zu einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis der 47 Patienten mit positivem Pilznachweis. Bei den beiden letzten Untersuchungen ist die Fallzahl jedoch so gering, dass sie wenig aussagekräftig sind und somit keine Rückschlüsse auf eine größere Population zulassen. Eine etwas größere vergleichbar aufgebaute Studie, die am Universitätsklinikum in Bonn durchgeführt wurde, kann mit 1.146 untersuchten Nagelproben schon als aussagekräftiger gewertet werden. Von den 631 Onychomykose positiven Proben stammten bei dieser Untersuchung 68% von Männern und 32% von Frauen (Sareika, 2010). Aufgrund der insgesamt eher geringeren Fallzahlen der meiner Arbeit ähnlichen Untersuchungen betrachtete ich zusätzlich größere weniger spezifische Studien, die sich mit der generellen Erhebung von Daten zur Onychomykose auseinandersetzen. So konnte bei der Auswertung der vorläufigen Ergebnisse des länderübergreifenden „Achilles-Projekts“ für die beiden europäischen Gruppen der Studie ein höherer Anteil an Männern als an Frauen, die an Nagelmykosen erkrankt waren, ermittelt werden (Haneke und Roseeuw, 1999). Ebenso resultierte aus der in Deutschland durchgeführten „Foot-Check-Studie“, dass die Wahrscheinlichkeit, an einer Nagelmykose zu erkranken für Männer höher ist als für Frauen (Abeck et al., 2000). Auch Gupta et al. (2000) erhoben bei ihrer Studie mit 15.000 Patienten Daten zur Geschlechterverteilung. Von den 1.199 Fällen mit mykologisch nachgewiesener Nagelpilzinfektion entfielen 769 (64,1%) auf männliche und 430 (35,9%) auf weibliche Patienten. Auf eine etwas geringere Differenz zwischen den beiden Geschlechtern kam man bei einer ähnlichen Studie in Nordamerika. Hier waren 58% der Patienten mit nachgewiesener Onychomykose männlich (Ghannoum et al., 2000). Die Ergebnisse meiner

eigenen Arbeit werden von der Literatur also dahingehend bekräftigt, dass Männer häufiger an Nagelpilzinfektionen erkrankt sind als Frauen.

5.3 Diskussion der Altersverteilung der Onychomykosefälle

Die vorgestellte Arbeit lässt erkennen, dass ein großer Anteil der als Onychomykose positiv gewerteten 544 Patienten ein höheres Alter aufweist. So liegt das Durchschnittsalter der Patienten mit positivem Pilznachweis hier bei 56,8 Jahren. Die über Vierzigjährigen machen 81,1% der Fälle mit nachgewiesener Onychomykose aus. Lässt man die Gruppe der 81 bis 90 Jahre alten Personen unberücksichtigt, da ab dem 81. Lebensjahr ein deutlicher Abfall der Prävalenz zu erkennen ist, so stellt die Gruppe der 41- bis 80-jährigen immer noch mehr als drei Viertel aller an Onychomykose Erkrankten. Bei der Einteilung der Patienten mit positivem Pilznachweis in Gruppen nach Dekaden, kann man feststellen, dass beinahe ein Viertel der Fälle mit Nagelpilzinfektionen der Gruppe der 61 bis 70 Jahre alten Patienten entstammt. Der Anteil der von Nagelmykosen betroffenen Patienten unter 20 Jahren liegt bei 7,4% und der Anteil der unter 10-Jährigen sogar nur bei 1,3%.

Diese Ergebnisse konnten durch vergleichbar aufgebaute Studien bestätigt werden. So kam eine Untersuchung am Universitätsklinikum in Bonn bei 631 Patienten mit nachgewiesenen Nagelmykosen auf ein Durchschnittsalter von 56 Jahren (Sareika, 2010). Den größten Anteil der Erkrankten machten auch dort die Patienten im Alter von 61 bis 70 Jahren aus, während die unter 10-Jährigen und die über 80-Jährigen – wie auch bei mir – nur einen sehr geringen Prozentsatz ausmachten. Auch die Ergebnisse von Reisberger et al. (2003) korrespondieren mit denen meiner Untersuchung. Dort waren 63,7% der Patienten mit positivem Pilznachweis über 50 Jahre alt, während es in meiner eigenen Untersuchung 69,2% waren. Auch bei der Geschlechterverteilung habe ich zusätzlich wieder größere Studien, die sich mit der Erhebung epidemiologischer Daten zur Onychomykose befassten, betrachtet. Beim „Achilles-Projekt“, bei dem europaweit über 90.000 Patienten untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Pilzinfektionen der Füße bis zum 75. Lebensjahr ansteigt (Burzykowski et al., 2003). Die „Foot-Check-Studie“ und eine kanadische Studie stellten diesen Zusammenhang zwischen steigender Prävalenz und zunehmendem Alter ebenfalls fest (Abeck et al., 2000; Gupta et al., 2000). Meine Ergebnisse bezüglich der Altersverteilung der Patienten mit nachgewiesenen Mykosen der Nägel werden von der Literatur also vor allem hinsichtlich der Tendenz, dass die Prävalenz von Nagelpilzinfektionen mit zunehmendem Lebensalter steigt, bestätigt. Burzykowski et al. (2003) vermuten in der Zunahme der Prävalenz prädisponierender Faktoren der Onychomykose bei älteren Menschen einen Grund für diese Altersverteilung. Dies ist gerade im Hinblick auf das häufigere Auftreten gewisser Erkrankungen, das meist schwächere

Immunsystem sowie auch die oft eingeschränkte Mobilität im Alter zu betrachten. Allerdings zeigen neben meiner Arbeit noch mehrere Untersuchungen, dass die Prävalenz jedoch nur bis zu einem gewissen Alter steigt (Burzykowski et al., 2003; Reisberger et al., 2003; Sareika, 2010). Eine mögliche Erklärung dafür sehen Burzykowski et al. (2003) in der allgemein trockeneren Haut und dem reduzierten Schwitzen älterer Menschen, da diese beiden Faktoren zur Entstehung eines ungünstigen Milieus für die Entwicklung von Pilzinfektionen beitragen. Die Abnahme der Prävalenz ab einem gewissen Alter ist sicherlich auch auf die demografische Struktur zurückzuführen. So machen Menschen in hohem Alter trotz der stattfindenden Überalterung der Gesellschaft immer noch nur einen recht geringen Anteil der Gesamtbevölkerung aus. Schließlich gilt es auch zu bedenken, dass Menschen hohen Alters oftmals an vielen Krankheiten leiden, sodass Arztbesuche aufgrund einer möglichen Onychomykose in den Hintergrund rücken könnten. Dies könnte ebenso ein Grund für die geringe Anzahl an diagnostizierten Nagelmykosen bei den Patienten zwischen 81 und 90 Jahren sein. Die Zahl der jüngeren Patienten mit Onychomykose fällt bei mir ebenfalls den Erwartungen entsprechend recht gering aus. So ermittelten auch Gupta et al. (1997a) in ihrer Arbeit, in der sie ausschließlich Kinder unter 18 Jahren auf Nagelmykosen untersuchten, eine sehr niedrige Prävalenz.

5.4 Diskussion der Lokalisation der Onychomykosefälle

Die Onychomykose ist eine Erkrankung, die sowohl an den Finger- als auch an den Zehennägeln auftreten kann. Meine Ergebnisse bezüglich der Verteilung positiver Pilznachweise auf die Nägel von Händen beziehungsweise Füßen fallen sehr deutlich aus. So entstammten 83,5% den Fußnägeln und nur 12,1% der Onychomykose positiven Fälle traten an den Fingernägeln auf. Bei den restlichen 4,4% war nicht dokumentiert, wo die Nagelproben entnommen wurden.

Nur in wenigen der vergleichbar aufgebauten Studien wurde die Lokalisation der als positiv gewerteten Nagelproben aufgeführt. Am Universitätsklinikum Bonn traten ebenfalls über 80% der diagnostizierten Nagelmykosen an den Füßen auf (Sareika, 2010). Eine weitere Untersuchung mit wesentlich kleinerem Patientenkollektiv kam bei 47 bestätigten Nagelmykosen auf 30 Proben von Zehennägeln gegenüber 17 Proben von Fingernägeln (Karimzadegan-Nia et al., 2007). Generell haben sich auch nur wenige der größeren Übersichtsarbeiten zum Thema Onychomykose mit der Verteilung der Onychomykose auf Finger- beziehungsweise Zehennägel befasst. So waren beispielsweise das „Achilles-Projekt“ und die „Foot-Check-Studie“ Untersuchungen, die sich auf die Füße beschränkten. Die Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung am Universitätsklinikum Leipzig zeigten, dass etwa drei Viertel der Onychomykosefälle von Zehennägeln stammten (Mügge et al.,

2006). Gupta et al. (2000) konnten bei über 15.000 untersuchten Patienten unter den Onychomykose positiven ein Verhältnis von 19:1 zugunsten der Zehennägel feststellen. Sais et al. (1995) ermittelten bei ihrer Befragung in Spanien 259 Patienten, die angaben, von Onychomykose betroffen zu sein beziehungsweise in der Vergangenheit davon betroffen gewesen zu sein. 196 dieser Patienten waren nur von Nagelpilzinfektionen der Füße betroffen, während 51 Patienten nur von Nagelmykosen der Finger betroffen waren. Dies entspricht einem Verhältnis von etwa 4:1. Auch wenn die Literatur nur wenig konkrete Daten zur Verteilung der Onychomykose auf die Finger- beziehungsweise Zehennägel liefert, ist sowohl aus meinen als auch aus den Ergebnissen anderer Studien ersichtlich, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Nagelpilzinfektion an den Füßen deutlich höher als an den Händen ist. Das regelmäßige Tragen von Schuhen trägt aus zwei Gründen zu diesem Verteilungsmuster bei. Vor allem durch das Tragen geschlossenen Schuhwerks kommt es zu kleineren Traumata, die wiederum Eindringpfoten für die Pilze darstellen. Darüber hinaus stellt das feucht-warme Milieu in den Schuhen ein von den Pilzen favorisiertes Umfeld dar. Schließlich begünstigt auch das im Vergleich zu den Fingernägeln langsamere Wachstum der Zehennägel die Entstehung von Nagelmykosen an den Füßen. Auch Westerberg und Voyack (2013) zählten unter anderem diese Gründe zu den Ursachen für das deutlich häufigere Auftreten der Onychomykose an Zehennägeln als an Fingernägeln. Möglicherweise spielt auch das Barfußlaufen eine Rolle bei dieser Verteilung. So sind die Füße in diesem Fall vor allem in öffentlichen Duschen oder in Schwimmbädern wesentlich öfter und länger den Erregern der Onychomykose ausgesetzt.

5.5 Diskussion der Erreger der Onychomykose

Die kulturelle Anzucht ermöglicht als einziges der drei untersuchten Diagnoseverfahren eine genaue Diagnostik der einzelnen Pilzspezies. So konnten in der hier vorliegenden, am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführten Untersuchung in 316 der 544 Fälle mit positivem Pilznachweis die Erreger mit Hilfe der Kultur in das DHS-System eingeordnet werden. Bei 310 Nagelproben ermöglichte die Pilzkultur die Zuordnung einer Pilzspezies.

Bei der Betrachtung meiner Ergebnisse in Bezug auf die Verteilung der Erreger nach dem DHS-Schema stellen die Dermatophyten mit einem Anteil von 70,3% die größte Gruppe dar. Mit großem Abstand folgen die Hefen mit 28,8% und schließlich die Schimmelpilze, die in 2,8% der Fälle mit positiver Pilzkultur vorliegen. Dieses Verteilungsmuster mit deutlichem Überwiegen der Dermatophyten wird durch die Ergebnisse einiger weiterer Studien bestätigt. Während beim „Achilles-Projekt“ europaweit über 70% der per Kultur diagnostizierten Onychomykose-Fälle durch Dermatophyten verursacht wurden (Hay, 2005), wiesen die Dermatophyten bei der deutschen „Foot-Check-Studie“ sogar einen Anteil von 81,7% auf

(Abeck et al., 2000). Mügge et al. (2006) ermittelten unter 1.267 Erregern Anteile von 68% für die Dermatophyten, 29% für die Hefen und 3% für die Schimmelpilze. Damit kamen sie zu Ergebnissen, die denen meiner eigenen Untersuchung stark ähneln. Darüber hinaus konnten weitere Untersuchungen die Dominanz der Dermatophyten bestätigen (Abeck et al., 1996; Elewski, 1997; Ghannoum et al., 2000; Grover et al., 2003; Jeelani et al., 2015; Jung et al., 2015; Lin et al., 2019). Dabei lagen die Werte für die Dermatophyten zwischen 55% (Jeelani et al., 2015) und 93,7% (Abeck et al., 1996).

Neben dem überwiegenden Vorkommen der Dermatophyten bestätigen mehrere Studien meine Beobachtungen bezüglich der Verteilung der einzelnen Pilzspezies. *T. rubrum* macht beinahe zwei Drittel aller bei mir festgestellten Erreger aus. Außer *C. tropicalis* (13,9%) wurde keine weitere Pilzspezies in mehr als 10% der 310 Proben diagnostiziert. Zu dem Ergebnis, dass *T. rubrum* der am häufigsten vorkommende Erreger von Nagelmykosen ist, kommen einige weitere Arbeitsgruppen (Abeck et al., 1996; Elewski, 1997; Lawry et al., 2000; Hay, 2005; Hajar et al., 2016; Karaman et al., 2019; Lin et al., 2019). Zudem konnte in meiner retrospektiven Analyse der Daten nur bei acht Nagelproben mit positivem Pilznachweis eine zu den Schimmelpilzen gehörende Pilzspezies als alleiniger Erreger diagnostiziert werden. In sieben der acht Fälle handelt es sich dabei um *Scopulariopsis brevicaulis*. Diese geringe Anzahl stellt eine nicht repräsentative Menge dar. Jedoch konnte auch in anderen Untersuchungen festgestellt werden, dass *Scopulariopsis brevicaulis* zu den häufigsten Vertretern der Onychomykose verursachenden Schimmelpilze gehört (Summerbell et al., 1989; Abeck et al., 1996; Mügge et al., 2006). Für die Häufigkeit des Vorkommens weiterer Pilzspezies ergibt sich aus der Literatur kein eindeutiges Bild. Dies ist auch der Tatsache geschuldet, dass gerade Hefen und Schimmelpilze nicht immer Erreger von Nagelmykosen darstellen, sondern auch als Teile der Hautflora beziehungsweise als Anflugkeime auf den Nährböden der Kulturen vorkommen können. Aus diesem Grund wurde in einigen Studien bei Auftreten eines Nicht-Dermatophyten in der Kultur eine zweite kulturelle Anzucht durchgeführt, um Kontaminationen ausschließen zu können (Lawry et al., 2000; Gianni et al., 2001; Lin et al., 2019). Jedoch wurde dies weder bei mir noch bei der Mehrzahl der oben aufgeführten Untersuchungen so praktiziert.

Die wenigsten Studien analysierten die Verteilung der einzelnen Erregerspezies auf die Finger- beziehungsweise Zehennägel. Hier zeigte sich in meiner Untersuchung, dass die Dermatophyten, vor allem *T. rubrum*, den überwiegenden Anteil der an den Zehennägeln aufgetretenen Erreger ausmachen. An den Fingernägeln lässt sich bei mir eine Dominanz der Hefen erkennen. Eine ähnliche Verteilung findet sich auch in anderen Studien wieder. Gupta et al. (2000) und Sareika (2010) konnten feststellen, dass sowohl an den Zehennägeln als auch an den Fingernägeln Dermatophyten die häufigsten Erreger sind,

wobei der Anteil der Hefen am Erregerspektrum der Onychomykose-Fälle an den Händen deutlich höher als an den Füßen ist. Bei zwei weiteren Arbeiten waren die Hefen, wie bei meiner Untersuchung, sogar die häufigsten Erreger an den Fingernägeln (Gianni et al., 2001; Mügge et al., 2006). Aufgrund dessen bezeichneten Mügge et al. (2006) die Fingernägel Onychomykosen betreffend als Prädilektionsstelle für die Besiedelung mit Hefen. Über diese Beobachtungen hinaus kam Sareika (2010) bei der Betrachtung der Erregerverteilung unter Berücksichtigung der Lokalisation ebenso wie ich zu dem Ergebnis, dass *S. brevicaulis* ausschließlich an Nagelproben der Füße diagnostiziert wurde.

5.6 Ergebnisse im Vergleich zu ähnlichen Studien

Wie bereits eingangs in der Fragestellung erwähnt, wurden in der vorliegenden Arbeit die drei am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführten Verfahren zur Diagnostik der Onychomykose analysiert, wobei der histologischen Untersuchung besonderes Augenmerk galt. Anhand der Ergebnisse sollte überprüft werden, ob eine standardmäßige Durchführung der histologischen Nageluntersuchung zur Komplementierung des bisherigen Goldstandards der Diagnostik der Onychomykose herangezogen werden sollte. Die Bedeutung der Verbesserung der Genauigkeit der Pilzdiagnostik sollte dabei stets unter dem Gesichtspunkt gesehen werden, dass die Diagnose einer Onychomykose eine medikamentöse Therapie nach sich zieht. Durch eine höhere Diagnoserate kann also eine unnötige antimykotische Therapie vermieden werden, die im Falle von systemischer Medikation neben hohen Kosten auch nicht unerhebliche Nebenwirkungen nach sich ziehen kann (Herbst et al., 2003; Lin et al., 2019). Die in dieser Arbeit ermittelten statistischen Parameter wie die Sensitivität, der negative Vorhersagewert (NPV), die Spezifität und der positive Vorhersagewert (PPV) ermöglichen einen Vergleich zu ähnlich aufgebauten Studien. So ist beispielsweise eine hohe Sensitivität wichtig, um die Zahl der falsch-negativen Ergebnisse so gering wie möglich zu halten und so möglichst viele an Onychomykose erkrankte Personen zu detektieren. Ein hoher positiver prädiktiver Wert (PPV) trägt dazu bei, dass bestenfalls auch nur die wirklich an Onychomykose erkrankten Patienten antimykotisch therapiert werden. In den meisten vergleichbaren Studien konnten die Spezifität und der PPV jedoch nicht berechnet werden, da wie in der vorliegenden Arbeit ebenfalls alle Diagnoseverfahren in den Goldstandard zur statistischen Analyse miteinbezogen wurden. Eine Berechnung dieser beiden Parameter ist dann nur über eine Kontrollgruppe mit klinisch gesunden Nägeln möglich. Zudem führte ich bei manchen Untersuchungen eine Um- beziehungsweise Berechnung der einzelnen Parameter mittels der vorliegenden Daten sowie der gleichen Kriterien zur Diagnosestellung der Onychomykose wie in meiner Arbeit durch (klinische Verdachtsdiagnose gepaart mit einem positiven Ergebnis in mindestens einem der untersuchten Verfahren), wenn die Autoren selbst andere Kriterien zu Berechnung heranzogen. Dies erlaubt eine bessere

Vergleichbarkeit bei der Gegenüberstellung der einzelnen Studien. Neben der Betrachtung der statistischen Parameter der einzelnen diagnostischen Verfahren wurden diese, sofern dies möglich war, zudem für die Kombinationen der einzelnen Methoden betrachtet, da die Fragestellung sich auch mit der zusätzlichen Durchführung der histologischen Untersuchung im Sinne einer Kombination mehrerer Verfahren befasst.

Bevor im Folgenden die eigenen Ergebnisse in Bezug zu jenen in vergleichbar aufgebauten Studien gesetzt werden, wird kurz auf die Bedeutung der eigenen Ergebnisse bezüglich der statistischen Parameter zur Bewertung der Aussagekraft und der Qualität der einzelnen Verfahren und deren Kombinationen eingegangen. Von 205 Fällen, die mittels aller drei Diagnoseverfahren untersucht wurden, konnte in 83 Fällen eine Onychomykose diagnostiziert werden. Von diesen 83 Onychomykose positiven Fällen lieferte die histologische Untersuchung in nur 16 Fällen ein negatives Ergebnis. Hinsichtlich der Spezifität und des positiven prädiktiven Werts, die unter Zuhilfenahme der Daten der Kontrollgruppe berechnet wurden, gab es keine Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren zur Diagnostik der Nagelmykosen. Wie jedoch bereits Lawry et al. (2000) erörterten, ist die Spezifität sowieso von ungeklärter Relevanz, da die Diagnoseverfahren für Nagelmykosen in der Regel gar nicht erst bei klinisch gesund imponierenden Nägeln durchgeführt werden. Bei der Sensitivität ließen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit jedoch einen deutlichen Vorteil der Histologie erkennen, die mit fast 81% eindeutig vor der Untersuchung des Nativpräparats (72,3%) und der Pilzkultur (53,0%) rangiert. Somit liegt die histologische Untersuchung als Einzelverfahren bei der Betrachtung der Sensitivität nur knapp hinter der von der AWMF-Leitlinie als Goldstandard definierten Kombination aus Nativpräparat und Kultur (Seebacher et al., 2007). Diese beiden Verfahren erreichen in Kombination eine Sensitivität von knapp 87%. Betrachtet man die möglichen Kombinationen der einzelnen Verfahren, so zeigt sich auch hier, dass die beiden Kombinationen mit Beteiligung der Histologie zu höheren Sensitivitäten führen als der bisherige Goldstandard. Durch die Kombination von kultureller Anzucht und histologischer Untersuchung werden an Onychomykose erkrankte Patienten mit 91,6%iger Wahrscheinlichkeit erkannt und durch die Kombination von Nativpräparat und histologischer Untersuchung sogar mit 94%iger Wahrscheinlichkeit. Die Überlegenheit der Histologie zeigt sich auch mit Blick auf den negativen Vorhersagewert, wo durch die histologische Untersuchung HE- und PAS-gefärbter Schnittpräparate testnegative Fälle mit 88%iger Wahrscheinlichkeit korrekt als gesund eingestuft werden können. In Kombination mit dem Nativpräparat liegt der NPV sogar bei über 96%, was bedeutet, dass weniger als 4% der tatsächlich Erkrankten als falsch-negativ diagnostiziert und somit als gesund eingestuft werden. All diese, für die im Vergleich höhere diagnostische Aussagekraft der histologischen Untersuchung HE- und PAS-gefärbter Schnittpräparate und damit auch für deren Durchführung sprechenden Argumente, die sich

von den Ergebnissen der vorliegenden Studie ableiten lassen, deuten darauf hin, dass zumindest in einigen der 557 klinisch verdächtigen Fälle, die lediglich mittels der Methoden des bisherigen Goldstandards – Nativpräparat und kulturelle Anzucht – untersucht und als Onychomykose negativ befundet wurden, die Histologie mit höherer Wahrscheinlichkeit positive Ergebnisse geliefert hätte. Nach den in dieser Arbeit herangezogenen Kriterien zur Diagnosestellung der Onychomykose kann man somit davon ausgehen, dass durch die häufigere Durchführung der histologischen Untersuchung mehr Fälle als Onychomykose positiv gegolten und somit eine Therapie zur Folge gehabt hätten.

Nachfolgend sind die vergleichbar aufgebauten Studien tabellarisch aufgeführt.

| Studie | Anzahl der Fälle (OM positive Fälle) | durchgeführte (relevante) Verfahren | Sensitivität in % | NPV in % | Spezifität in % | PPV in % |
|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| eigene | 205 (83) | Histo: Nativ: Kultur: | 80,7 72,3 53,0 | 88,4 84,1 75,8 | 100 100 100 | 100 100 100 |
| Lawry et al., 2000 | 63 (47) | Histo: Nativ: Kultur: | 85 53 32 | 70 42 33 | - - - | - - - |
| Gianni et al., 2001 | 172 (112) | Histo: Nativ: Kultur: | 84 91 80 | 77 86 73 | - - - | - - - |
| Herbst et al., 2003 | 29 (29) | Histo: Kultur: | 100 48 | - | - - | - - |
| Reisberger et al., 2003 | 350 (234) | Histo: Nativ: Kultur: | 71 63 41 | 63 57 46 | - - - | - - - |
| Weinberg et al., 2003 | 105 (93) | Histo: Nativ: Kultur: | 92 80 59 | 77 58 43 | 72 72 82 | 89,7 88,0 90,0 |
| Lilly et al., 2006 | 204 (164) | Histo: Nativ: Kultur: | 98,8 90,9 79,3 | - | - - - | - - - |

| Studie | Anzahl der Fälle (OM positive Fälle) | durchgeführte (relevante) Verfahren | Sensitivität in % | NPV in % | Spezifität in % | PPV in % |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|----------|
| Hsiao et al., 2007 | 88 (78) | Histo: Nativ: Kultur: | 81 87 67 | 40 50 28 | - | - |
| Karimzadegan-Nia et al., 2007 | 96 (47) | Histo: Nativ: Kultur: | 80,8 76,5 53,2 | 84,5 81,6 69,0 | - | - |
| Shenoy et al., 2008 | 101 (84) | Histo: Nativ: Kultur: | 90 64 42 | 68 36 26 | - | - |
| Wilsmann-Theis et al., 2011 | 1146 (631) | Histo: Nativ: Kultur: | 82 48 53 | 81 61 63 | - | - |
| Haghani et al., 2013 | 101 (100) | KONCPA: Nativ: Kultur: | 100 86 75 | 100 67 38 | mit anderem Goldstandard berechnet | |
| Blake et al., 2015 | 108 (76) | Histo: Nativ: Kultur: | 86 57 62 | 74 49 52 | mit anderem Goldstandard berechnet | - |
| Jeelani et al., 2015 | 216 (179) | Histo: Nativ: Kultur: | 91,6 77,1 70,4 | 71,2 47,4 41,1 | - | - |
| Jung et al., 2015 | 93 (68) | Histo: Nativ: Kultur: | 88,2 55,9 29,4 | - | - | - |
| Hajar et al., 2016 | 192 (152) | Histo: Nativ: Kultur: | 94 74 23 | 82 51 25 | - | - |

| Studie | Anzahl der Fälle (OM positive Fälle) | durchgeführte (relevante) Verfahren | Sensitivität in % | NPV in % | Spezifität in % | PPV in % |
|----------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|----------|-----------------|----------|
| Karaman et al., 2019 | 106 (93) | Histo: | 52 | 60 | 100 | 100 |
| | | Nativ: | 92 | 82 | 52 | 73 |
| | | Kultur: | 19 | 45 | 93 | 80 |
| Lin et al., 2019 | 459 (459) | Histo: | 93 | - | - | - |
| | | Nativ: | 67 | - | - | - |
| | | Kultur: | 42 | - | - | - |

Tabelle 4: Gegenüberstellung vergleichbar aufgebauter Studien

In der Studie von Lawry et al. (2000) wurden Nagelproben von 63 Patienten sechs verschiedenen Diagnoseverfahren zum Nachweis einer Onychomykose unterzogen. Dabei wiesen 47 Proben in mindestens einem der Verfahren ein positives Ergebnis auf und wurden somit als Onychomykose positiv diagnostiziert. Da jedoch kein reines Nativpräparat zur Untersuchung der Nagelproben angefertigt wurde, wurden mit Chlorazol Black E gefärbte Direktpräparate zum Vergleich in die Tabelle mit aufgenommen. Insgesamt zeigt sich dieselbe Tendenz wie in meiner Untersuchung. Die histologische Untersuchung liegt auch hier sowohl bei der Sensitivität als auch beim NPV an erster Stelle vor dem Nativpräparat, welches von der Kultur gefolgt wird. Lediglich die Abstände der Histologie zu den beiden anderen Verfahren sind hier größer. Die niedrigen Werte der Kultur sind aber möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Hefen und Schimmelpilze nur dann als Erreger einer Nagelmykose angesehen wurden, wenn sie auch auf einer zweiten Kultur erneut Wachstum gezeigt haben. So wollten Lawry et al. (2000) pathogene Erreger von Kontaminationen sowie Pilzen der Hautflora abgrenzen. Dies wurde in meiner eigenen Studie außer Acht gelassen. Die Kombinationen der einzelnen Verfahren betreffend, zeigte sich auch in dieser Untersuchung, dass eine Kombination eines der beiden Verfahren des bisherigen Goldstandards mit der histologischen Untersuchung zu besseren Ergebnissen führt. So erreichte die kulturelle Anzucht auf Mykosel-Agar kombiniert mit der Histologie eine Sensitivität von 91% und einen NPV von 80%.

Gianni et al. (2001) untersuchten die Nagelproben wie in meiner eigenen Studie jeweils mittels histologischer Untersuchung sowie mittels eines Kaliumhydroxid-Nativpräparats und einer Pilzkultur. Anhand der veröffentlichten Daten berechnete ich die Sensitivität und den negativen prädiktiven Wert der einzelnen Verfahren. Für die histologische Untersuchung ergab dies Werte, die meinen eigenen recht nahekamen. Jedoch stellte in dieser Arbeit – im Gegensatz zu meiner – das Nativpräparat das Verfahren mit der höchsten Sensitivität sowie

dem höchsten negativen Vorhersagewert dar. Diese für das Nativpräparat sprechende Tendenz ist jedoch nicht zu stark zu gewichten, da die Diagnostik durch mikroskopische Betrachtung von Nativpräparaten generell als ein sehr untersucherabhängiges Verfahren gilt und sich somit von Klinik zu Klinik beziehungsweise von Studie zu Studie stark unterscheidet. Ein Grund für die deutlich höhere Sensitivität der Kultur (80%) im Vergleich zu der von mir am Universitätsklinikum des Saarlandes festgestellten (53%) ist möglicherweise, dass Gianni et al. (2001) Personen, die sich 2 Monate vor Beginn der Studie in irgendeiner Weise einer antimykotischen Therapie unterzogen, von der Teilnahme ausschlossen. Dies führte sicherlich aus oben bereits erwähnten Gründen gerade bei der Kultur zu einer Minimierung falsch-negativer Ergebnisse und damit zu einer Verbesserung der Sensitivität.

Die Daten der Arbeit von Herbst et al. (2003) umfassten nur eine geringe Anzahl von Fällen, die ich für die Berechnung der Sensitivität nach denselben Kriterien wie in meiner Untersuchung heranziehen konnte. 29 Fälle wurden sowohl mittels Kultur als auch mittels mikroskopischer Betrachtung PAS-gefärbter Schnittpräparate untersucht. Eine Aufnahme der Nativuntersuchung in den Vergleich war hier nicht sinnvoll, da diese in lediglich 12 Fällen durchgeführt wurde. Zudem wurde hier Tetraethylammoniumhydroxid-Lösung statt Kalilauge für das Nativpräparat verwendet. Die errechneten Sensitivitäten bestätigen die in meiner Studie erhobenen Werte dahingehend, dass die Kultur eine deutlich geringere Sensitivität als die histologische Untersuchung aufweist. Eine Berechnung des NPV für die beiden Verfahren konnte nicht durchgeführt werden, da keine Fälle vorlagen, die ein negatives Ergebnis in allen Verfahren aufwiesen und damit als Onychomykose negativ galten.

Ein recht großes Patientenkollektiv im Vergleich zu den ähnlich aufgebauten Untersuchungen weist die Studie von Reisberger et al. (2003) mit 387 Proben von 350 verschiedenen Personen auf. Da jedoch keine Informationen darüber vorlagen, wie viele Fälle in mindestens einem der drei durchgeführten diagnostischen Verfahren ein positives Ergebnis aufwiesen und somit per Definition Onychomykose positiv waren, konnte ich eine Berechnung der Sensitivität und des NPV nur auf andere Weise durchführen. 234 der 350 Probanden hatten mindestens einen Nagel, der per Definition als betroffen galt. So betrachtete ich jede Person ungeachtet der Anzahl der betroffenen Nägel als einen einzigen Fall und berechnete anhand der mir vorliegenden Daten nach demselben Verfahren wie in meiner eigenen Arbeit die Sensitivität sowie den negativen prädiktiven Wert für die histologische Untersuchung, das Nativpräparat und die kulturelle Anzucht. Die Rangfolge von der höchsten Sensitivität beziehungsweise des höchsten negativen Vorhersagewerts bis zu den niedrigsten Werten entsprach mit Histologie, Nativpräparat und Kultur in absteigender Reihenfolge genau jener, die in meiner Arbeit bereits festgestellt wurde. In dieser Arbeit

fielen die Ergebnisse für die beiden Parameter im Gesamten jedoch geringer aus als die von mir erhobenen Werte.

Die Ergebnisse von Weinberg et al. (2003) sind meinen eigenen ähnlich und bestätigen diese zumindest in ihrer Tendenz. Lediglich der NPV für das Nativpräparat und die Kultur fallen bei Weinberg et al. (2003) deutlich geringer aus. Die Spezifitäten und der positive prädiktive Wert sind für alle drei Verfahren etwa vergleichbar hoch. Diese beiden Parameter konnten allerdings nur berechnet werden, weil die Fluoreszenzmikroskopie Calcofluor-White gefärbter Präparate als Goldstandard für die Berechnung definiert wurde, und die drei anderen Verfahren dazu in Bezug gesetzt wurden.

Lilly et al. (2006) ließen Onychomykose verdächtige Zehennägel von 204 Teilnehmern durch 7 verschiedene diagnostische Verfahren untersuchen. Da mehrere Verfahren auf der Betrachtung eines KOH-Präparates beruhen, habe ich das durch einen Dermatologen analysierte KOH-Nativpräparat in der obigen Tabelle aufgeführt. Die für die Sensitivität berechneten Werte in Relation zu den von mir in meiner eigenen Untersuchung bestimmten Werten zu setzen, gestaltet sich schwierig, da Lilly et al. (2006) als Goldstandard für die statistische Analyse ein anderes Kriterium nutzten. So lag laut deren Definition erst dann eine Onychomykose vor, wenn mindestens drei der sieben Diagnoseverfahren ein positives Resultat zeigten. Darüber hinaus unterscheidet sich diese Arbeit von den meisten anderen dadurch, dass ausschließlich das Vorkommen von Dermatophyten in der Kultur als positives Resultat gewertet wurde.

In Taiwan wurden durch Hsiao et al. (2007) 88 Patienten mit klinischem Verdacht auf Nagelmykosen untersucht. Wie schon Gianni et al. (2001) kamen sie beim Vergleich der drei gängigen diagnostischen Verfahren zu dem Ergebnis, dass die Diagnostik der Onychomykose per Nativpräparat sowohl was die Sensitivität als auch was den negativen Vorhersagewert angeht, die besten Werte zeigt. Die Werte des NPV fallen im Gesamten jedoch im Vergleich zu meiner eigenen Untersuchung von 205 Patienten und der Arbeit von Gianni et al. (2001) aus Italien deutlich geringer aus.

Die mikroskopische Analyse PAS-gefärbter Präparate, das Kaliumhydroxid-Nativpräparat sowie die kulturelle Anzucht wurden für 96 Patienten mit Verdacht auf Pilzinfektionen der Nägel in der Arbeit von Karimzadegan-Nia et al. (2007) miteinander verglichen. Dabei wurden neben den einzelnen Verfahren auch deren Kombinationen im Hinblick auf die Sensitivität und den negativen prädiktiven Wert betrachtet. Die Ergebnisse kommen meinen eigenen nicht nur, was die Tendenzen, sondern auch was die einzelnen Werte betrifft, sehr nahe. So errechneten Karimzadegan-Nia et al. (2007) Sensitivitäten von 53,2% für die Kultur, 76,5% für die Untersuchung des Nativpräparats und 80,8% für die histologische

Untersuchung PAS-gefärbter Schnittpräparate, während meine Ergebnisse für Kultur, Nativpräparat und Histologie 53,0%, 72,3% und 80,7% betragen. Die Kombinationen der Diagnoseverfahren betreffend, lagen hier die Histologie und das Nativpräparat mit einer Sensitivität von knapp 98% an erster Stelle und erreichten damit einen ähnlichen Wert wie bei mir (94%). Auch die Sensitivität der Kombination von Histologie und Kultur lag wie in meiner Untersuchung über 90%, sodass der bisher geltende Goldstandard, bestehend aus Nativpräparat und Kultur, in beiden Arbeiten an letzter Stelle rangiert. In der Studie von Karimzadegan-Nia et al. (2007) lag der Goldstandard mit einer Sensitivität von 78,8% und einem NPV von 83,0% sogar hinter den für die Histologie als Einzelverfahren berechneten Werten.

Mit Shenoy et al. (2008) stimmen meine Werte dahingehend überein, dass die histologische Untersuchung gefärbter Schnittpräparate die höchste Sensitivität aufweist und vom Nativpräparat und schließlich der Kultur gefolgt wird. Der Abstand zu den beiden letztgenannten Verfahren ist dabei aber um einiges größer als in meiner Untersuchung. Eine Berechnung des negativen prädiktiven Werts unterließen Shenoy et al. (2008), obwohl die vorliegenden Daten dies ermöglicht hätten. So berechnete ich anhand dieser Daten den NPV der einzelnen Verfahren nach den bereits bekannten Kriterien.

Die Studie von Wilsmann-Theis et al. (2011) zum Vergleich der histologischen Untersuchung der Nagelproben mit den beiden Methoden des bisherigen Goldstandards umfasste unter allen oben aufgeführten vergleichbaren Arbeiten das größte Patientenkollektiv. So wurden 1146 am Universitätsklinikum in Bonn gewonnene Nagelproben mittels der drei diagnostischen Verfahren Histologie, Nativpräparat und Kultur untersucht. Statt wie bei uns am Universitätsklinikum des Saarlandes, wurde hier für das Nativpräparat jedoch Tetraethylammoniumhydroxid-Lösung (TEAH) statt Kalilauge verwendet. Zudem wurden die Präparate vor der mikroskopischen Betrachtung mit Methylblau gefärbt. Auch hier ist die histologische Untersuchung die Einzelmethode mit der höchsten Sensitivität sowie dem höchsten NPV und bestätigt damit meine Beobachtungen. An zweiter Stelle folgt jedoch jeweils die Kultur anstatt wie bei mir das Nativpräparat. Die statistischen Parameter Sensitivität und negativer Vorhersagewert liegen bei diesen beiden Verfahren allerdings nahe beieinander. Eine Berechnung der Spezifität und des positiven Vorhersagewerts konnte auch in dieser Studie nicht vorgenommen werden, da wie in den meisten Studien dieser Art alle drei Verfahren in den Goldstandard zur statistischen Analyse miteinbezogen wurden. Erhebungen der Sensitivität für die Kombinationen der Diagnoseverfahren führten Wilsmann-Theis et al. (2011) allerdings durch. Hier lagen die Kombination aus Kultur und Histologie sowie aus Nativpräparat und Histologie mit 96% beziehungsweise 89% vor der bisher als Goldstandard geltenden Kombination aus Nativpräparat und Kultur, deren

Sensitivität 74% betrug. Diese lag damit wie schon bei Karimzadegan-Nia et al. (2007) hinter der Histologie als Einzelmethode, die hier eine Sensitivität von 82% aufwies.

Haghani et al. (2013) analysierten bei ihrer Studie im Iran Nagelproben von 101 Patienten mittels vier verschiedener diagnostischer Verfahren. Dabei zogen sie zur Berechnung der Parameter Sensitivität, NPV, Spezifität und PPV die kulturelle Anzucht als Goldstandard heran. Die Methode KONCPA verglich ich – aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu dieser – mit der gewöhnlichen histologischen Untersuchung gefärbter Nagelpräparate. Die Werte für die Spezifität betragen für das KOH-Präparat und die Methode der KONCPA 38% sowie 3,8%. Der positive prädiktive Wert betrug für diese beiden Verfahren 81% beziehungsweise 75%. Bei der KONCPA handelt es sich um ein diagnostisches Verfahren, bei dem die Nagelproben mit Kaliumhydroxid versehen werden und im Anschluss zentrifugiert werden. Der Überschuss wird dann mittels der PAS-Reaktion gefärbt, bevor das Präparat mikroskopisch analysiert werden kann. In der obigen Tabelle habe ich aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit die nach den auch in meiner eigenen Untersuchung verwendeten Kriterien berechneten Werte für die Sensitivität und den NPV aufgeführt. Wie oben bereits erwähnt, ist nach diesen Kriterien keine Bestimmung der Spezifität sowie des PPV möglich.

Blake et al. (2015) untersuchten Proben von klinisch Nagelpilz verdächtig erscheinenden Zehennägeln von 108 Patienten mittels drei diagnostischer Verfahren. Dabei konnte in 76 Fällen mindestens eine Testmethode ein positives Ergebnis erzielen. Zur statistischen Analyse zogen sie die Kultur als Goldstandard heran. Um jedoch eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, berechnete ich die Sensitivität und den negativen Vorhersagewert der drei Verfahren anhand der bereits bekannten Kriterien, die alle Verfahren miteinbeziehen, und führte die neu berechneten Werte der Parameter in der Tabelle auf. Sie bestätigen die Ergebnisse meiner Studie dahingehend, dass die Histologie auch hier in Bezug auf beide statistische Parameter führend ist.

In Indien führten Jeelani et al. (2015) eine Untersuchung zum Vergleich der histologischen Analyse PAS-gefärbter Schnittpräparate mit der mikroskopischen Untersuchung von Nativpräparaten sowie der Anzucht von Pilzkulturen durch. Die errechneten Werte für die Sensitivität aller drei Verfahren lagen dabei in summa über den von mir erhobenen Werten. Jeelani et al. (2015) erklären sich die hohen Werte für die Sensitivität des Nativpräparats und der Pilzkultur dadurch, dass beide Verfahren stark untersucherabhängig sind und durch den Umstand, dass die Auswertung in dieser Studie durch einen im Bereich der Mykologie erfahrenen Mikrobiologen erfolgte. Darüber hinaus berechneten Jeelani et al. (2015) die Sensitivität und den NPV für die Kombinationen der einzelnen Verfahren. Hier lagen die Werte sehr nah an den Werten meiner Erhebung. So konnte beispielsweise durch die Kombination von Nativpräparat und histologischer Untersuchung eine Sensitivität von über

99% sowie ein NPV von über 97% erreicht werden. Auch hier lag die Kombination von Kultur und Nativpräparat wie schon bei Karimzadegan-Nia et al. (2007) und Wilsmann-Theis et al. (2011) mit einer Sensitivität von etwa 89% und einem negativen prädiktiven Wert von knapp 65% noch hinter der histologischen Untersuchung als einzeln angewandtes Verfahren.

Für die Gegenüberstellung der vergleichbar aufgebauten Studien ist die 93 Personen umfassende Gruppe bei Jung et al. (2015) von Relevanz, da die Nagelproben hier sowohl histologisch als auch per Kultur und Nativpräparat untersucht wurden und im Anschluss die Sensitivität für die einzelnen Diagnoseverfahren und auch deren Kombinationen berechnet wurden. Die Sensitivität der kulturellen Anzucht fiel mit 29,4% auffallend gering aus. So rangierte auch die bislang als Goldstandard geltende Kombination aus Kultur und Nativpräparat bei den kombinierten Verfahren mit einer Sensitivität von 72,1% hinter der Kombination aus Kultur und Histologie mit 94,1% und der aus Nativpräparat und Histologie mit 95,6%. Einen möglichen Grund für die niedrigeren Ergebnisse vor allem bei der Kultur sehen die Autoren beispielsweise darin, dass eine mögliche vorherige antimykotische Therapie außer Acht gelassen wurde, was zu falsch-negativen Ergebnissen, die sich negativ auf die Sensitivität auswirken, führen könnte.

Hajar et al. (2016) führten in Mexiko eine Studie zum Vergleich dreier Diagnoseverfahren für Onychomykose durch, die ein ähnlich großes Patientenkollektiv aufwies wie die zum Vergleich herangezogene Gruppe meiner Untersuchung. So verglichen sie eine modifizierte Variante der histologischen Untersuchung PAS-gefärbter Schnittpräparate, mit Chlorazol Black gefärbte Nativpräparate und Pilzkulturen anhand statistischer Parameter miteinander. Da sie zur statistischen Analyse die Kombination aus Kultur und Nativpräparat als Goldstandard wählten, errechnete ich mittels der vorliegenden Daten und der in meiner Studie verwendeten Kriterien neue Werte für die Sensitivität und den NPV. Dadurch entfiel aus bereits oben aufgeführten Gründen eine Bestimmung von Spezifität und PPV. So kommt man auch durch diese 192 Onychomykose verdächtige Nagelproben umfassende Untersuchung zu einer erneuten Bestätigung des Ergebnisses, dass die histologische Untersuchung die sensitivste Methode darstellt.

Eine andere Methode zur Bestimmung der Parameter Sensitivität, NPV, Spezifität und PPV wählten Karaman et al. (2019). Mithilfe des Verfahrens der latenten Klassenanalyse konnten alle vier Parameter bestimmt werden. Vor allem die mit 52% sehr niedrige Sensitivität der histologischen Untersuchung PAS-gefärbter Präparate zeigte sich völlig gegensätzlich zu den Ergebnissen der vergleichbar aufgebauten Studien. Die hohen Spezifitäten der einzelnen Verfahren, die in meiner Studie anhand einer Kontrollgruppe berechnet wurden, konnten hier zumindest für Histologie und Kultur bestätigt werden.

In einer retrospektiven Studie betrachteten Lin et al. (2019) die Ergebnisse der Kultur, der Histologie und des Nativpräparats der Nägel von 459 Patienten, die in mindestens einem der drei diagnostischen Verfahren ein positives Resultat aufwiesen. Somit gab es in dieser Studie laut der in den meisten ähnlich aufgebauten Untersuchungen geltenden Definition, dass eine Nagelmykose vorliegt, wenn der Nagel klinisch verdächtig erscheint und zusätzlich ein positives Ergebnis in mindestens einem der Diagnoseverfahren vorliegt, keinen einzigen Patienten, der nicht an Onychomykose erkrankt war. Aus diesem Grund konnte ich keinen sinnvollen negativen Vorhersagewert berechnen. Auch eine Bestimmung von Spezifität und PPV war nicht möglich, da in den Goldstandard zur statistischen Analyse, wie auch in meiner eigenen Arbeit, alle drei Verfahren miteinbezogen wurden. Die für die Sensitivität errechneten Werte bestätigen meine eigenen Beobachtungen. Allerdings wies die histologische Untersuchung an erster Stelle eine noch höhere Sensitivität und die Pilzkultur an letzter Stelle eine etwas geringere Sensitivität als bei mir auf.

Bei der Betrachtung sowie bei der Bewertung und der Gewichtung der Ergebnisse der 17 oben aufgeführten Studien und der meiner eigenen Arbeit gilt es immer zu bedenken, dass die Werte teilweise anhand eines recht kleinen Patientenkollektivs bestimmt wurden, und die Untersuchungen sich durch kleinere Details, die die Methodik betreffen, immer noch leicht voneinander unterscheiden. Bei der Sensitivität ist bei der Betrachtung der verschiedenen Arbeiten eine klare Tendenz erkennbar. Da die Sensitivität einen sehr wichtigen Parameter zur Bewertung eines Testverfahrens darstellt, weil sie eine Aussage darüber trifft, wie wahrscheinlich es ist, dass ein diagnostisches Verfahren die Krankheit bei einer tatsächlich erkrankten Person feststellt, ist diese Erkenntnis von Bedeutung für die Fragestellung meiner Arbeit. So weist die histologische Untersuchung der Nägel in 14 der 17 oben mit meinen eigenen Ergebnissen verglichenen Studien die höchste Sensitivität auf. In 11 Untersuchungen kamen die Autoren hinsichtlich der Sensitivität sogar zu der gleichen Rangfolge wie ich, sodass die Histologie an erster, das Nativpräparat an zweiter und die kulturelle Anzucht an dritter Stelle stehen. Lediglich in drei der 17 Arbeiten stellt das Nativpräparat die sensitivste Methode dar. Diese aus dem Vergleich gewonnenen Erkenntnisse sind ein klarer Fingerzeig dafür, dass die histologische Untersuchung den beiden anderen Verfahren hinsichtlich der Sensitivität und damit auch im Hinblick auf die diagnostische Aussagekraft überlegen ist.

5.7 Fazit

Aus der Betrachtung der hier vorliegenden Ergebnisse sowie der vergleichbarer Arbeiten lässt sich ableiten, dass die histologische Untersuchung von Nagelproben bei Verdacht auf Onychomykose aufgrund ihrer hohen diagnostischen Aussagekraft von großer Bedeutung für

die korrekte Diagnostik ist. In Bezug auf die Diagnosestellung gilt es zu beachten, dass Fehldiagnosen zu Verzögerungen der Therapie führen (Weinberg et al., 2005), sodass im Umkehrschluss eine höhere Wahrscheinlichkeit korrekter Diagnosen zu einer früheren Therapie und folglich zu einer schnelleren Ausheilung der Nagelmykosen führt. Die hohe diagnostische Aussagekraft der histologischen Untersuchung ist aufgrund der Wichtigkeit korrekter Diagnosen somit stärker zu gewichten als die Mehrkosten beziehungsweise der Mehraufwand, die mit einer möglicherweise zusätzlichen Durchführung des histologischen Diagnoseverfahrens einhergehen. So behaupteten schon Gianni et al. (2001), dass die Etablierung der Histologie in der Diagnostik der Onychomykose trotz der Mehrkosten zu einer Verbesserung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses führe. Jedoch sind das Nativpräparat und die Kultur aufgrund ihrer individuellen Vorteile weiterhin notwendige Bestandteile der Diagnostik der Onychomykose. Das Nativpräparat stellt die schnellste Möglichkeit zur Bestätigung einer klinischen Verdachtsdiagnose dar. So kann auf der Grundlage des Ergebnisses des Nativpräparats gegebenenfalls mit der wesentlich risikoärmeren topischen antimykotischen Therapie begonnen werden bevor die Ergebnisse der Kultur und der Histologie zur Verfügung stehen. Die kulturelle Anzucht sollte künftig ebenfalls noch zur standardmäßigen Diagnostik von Nagelmykosen zählen, da sie das einzige der drei verglichenen Verfahren darstellt, das eine genaue Identifizierung der Erreger sowie das Treffen von Aussagen über die Vitalität derer ermöglicht (Reisberger et al., 2003). Gerade im Hinblick auf speziesspezifische Resistenzen gegenüber einigen Antimykotika ist eine korrekte Speziesidentifizierung von enormer Bedeutung (Herbst et al., 2003). Angesichts der Vorteile jedes einzelnen Verfahrens kommen Velasquez-Agudelo und Cardona-Arias (2017) in ihrer Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass die drei Verfahren Nativpräparat, Kultur und Histologie kombiniert werden müssen, da sie sich gegenseitig ergänzen. Zusammenfassend kann demnach unter Berücksichtigung der Literatur aus meiner Arbeit geschlussfolgert werden, dass die histologische Untersuchung HE- und PAS-gefärbter Schnittpräparate künftig standardmäßig zur Komplementierung der Verfahren des bisherigen Goldstandards der Diagnostik der Onychomykose herangezogen werden sollte. Um in Zukunft möglicherweise andere diagnostische Verfahren in der Routinediagnostik von Nagelmykosen zu etablieren, sind weitere Studien notwendig, die sich vor allem mit der Kosten-Nutzen-Analyse neuerer Diagnoseverfahren auseinandersetzen sollten.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Abeck D, Gruseck E, Korting HC, Ring J. Onychomykose: Epidemiologie, Pathogenese, Klinik, Mikrobiologie und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*. 1996. 93: A-2027-A-2032
- [2] Abeck D, Haneke E, Nolting S, Reinel D, Seebacher C. Onychomykose. 2000. 97: A 1984-A 1986
- [3] Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005. 19: 21-29
- [4] Baran R, Faergemann J, Hay RJ. Superficial white onychomycosis—A syndrome with different fungal causes and paths of infection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007. 57: 879-882
- [5] Bender R, Lange S. Die Vierfeldertafel. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007. 132: e12-e14
- [6] Blake N, Zhu J, Hernandez G, Juliano PJ. A Retrospective Review of Diagnostic Testing for Onychomycosis of the Foot. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2015. 105: 503–508
- [7] Borelli C, Beifuß B, Borelli S, Schaller M, Korting HC. Konventionelle und molekulare Diagnostik bei Dermatomykosen. *Der Hautarzt*. 2008. 59: 980-985
- [8] Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, Haneke E, Hay R, Katsambas A, Roseeuw D, van de Kerkhof P, van Aelst R, Marynissen G. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. *Mycoses*. 2003. 46: 496-505
- [9] Caputo R, Boule K de, Del Rosso J, Nowicki R. Prevalence of superficial fungal infections among sports-active individuals: results from the Achilles survey, a review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2001. 15: 312-316
- [10] Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005. 19: 8-12
- [11] Elewski BE. Large-scale epidemiological study of the causal agents of onychomycosis: mycological findings from the Multicenter Onychomycosis Study of Terbinafine. *Archives of Dermatology*. 1997. 133: 1317–1318

- [12] Elewski BE. Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*. 1998. 11: 415-429
- [13] Elewski BE. Onychomycosis. Treatment, quality of life, and economic issues. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2000. 1: 19-26
- [14] Ellis DH. Diagnosis of onychomycosis made simple. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999. 40: S3-S8
- [15] Fritsch P, Schwarz T. a. Aufbau und Funktionen der Haut. In: Fritsch P, Schwarz T, Hrsg. *Dermatologie Venerologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018: 5–68
- [16] Fritsch P, Schwarz T. b. Infektionskrankheiten der Haut. In: Fritsch P, Schwarz T, Hrsg. *Dermatologie Venerologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018: 233–360
- [17] Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, Konnikov N, Gupta AK, Summerbell R, Sullivan S, Daniel R, Krusinski P, Fleckman P, Rich P, Odom R, Aly R, Pariser D, Zaiac M, Rebell G, Leshner J, Gerlach B, Ponce-de-Leon GF, Ghannoum A, Warner J, Isham N, Elewski B. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: The frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000. 43: 641-648
- [18] Gianni C, Morelli V, Cerri A, Greco C, Rossini P, Guiducci A, Braidotti P, Calcaterra R, Papini M. Usefulness of Histological Examination for the Diagnosis of Onychomycosis. *Dermatology*. 2001. 202: 283-288
- [19] Grover C, Reddy BSN, Chaturvedi KU. Onychomycosis and the Diagnostic Significance of Nail Biopsy. *The Journal of Dermatology*. 2003. 30: 116-122
- [20] Gupta AK, Sibbald RG, Lynde CW, Hull PR, Prussick R, Shear NH, Doncker P de, Daniel CR, Elewski BE. Onychomycosis in children: Prevalence and treatment strategies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997a. 36: 395-402
- [21] Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Wateel GN, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada - a multicenter survey of 2001 patients. *International Journal of Dermatology*. 1997b. 36: 783-787
- [22] Gupta AK, Daniel CR. Factors that may affect the response of onychomycosis to oral antifungal therapy. *The Australasian journal of dermatology*. 1998. 39: 222-224
- [23] Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, MacDonald P, Cooper EA, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: A multicenter

Canadian survey of 15,000 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000. 43: 244-248

[24] Gupta AK, Simpson FC. Diagnosing onychomycosis. *Clinics in Dermatology*. 2013. 31: 540-543

[25] Gupta AK, Mays RR. The Impact of Onychomycosis on Quality of Life: A Systematic Review of the Available Literature. *Skin Appendage Disorders*. 2018. 4: 208-216

[26] Haghani I, Shokohi T, Hajheidari Z, Khalilian A, Aghili SR. Comparison of Diagnostic Methods in the Evaluation of Onychomycosis. *Mycopathologia*. 2013. 175: 315-321

[27] Hajar T, Fernández-Martínez R, Moreno-Coutiño G, Vásquez Del Mercado E, Arenas R. Modified PAS stain: A new diagnostic method for onychomycosis. *Revista iberoamericana de micología*. 2016. 33: 34–37

[28] Haneke E. Achilles foot-screening project: background, objectives and design. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1999. 12: S2-S5

[29] Haneke E, Roseeuw D. The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features. *International Journal of Dermatology*. 1999. 38: 7-12

[30] Hay R. Literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005. 19: 1-7

[31] Hay RJ, Moore MK. Clinical features of superficial fungal infections caused by *Hendersonula toruloidea* and *Scytalidium hyalinum*. *British Journal of Dermatology*. 1984. 110: 677-683

[32] Herbst RA, Brinkmeier T, Frosch PJ. Histologische Diagnose der Onychomykose. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2003. 1: 177-180

[33] Hofmann H, Köberle M. Mykosen der Haut. In: Moll I, Hrsg. *Duale Reihe Dermatologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2016: 220–230

[34] Holling H, Gediga G. *Statistik - Deskriptive Verfahren*, Göttingen, Bern, Wien, Paris, Oxford, Prag, Toronto, Cambridge, Mass., Amsterdam, Kopenhagen, Stockholm: Hogrefe. 2011

[35] Hsiao Y-P, Lin H-S, Wu T-W, Shih H-C, Wei S-J, Wang Y-L, Lin K-L, Chiou H-L, Yang J-H. A comparative study of KOH test, PAS staining and fungal culture in diagnosis of onychomycosis in Taiwan. *Journal of Dermatological Science*. 2007. 45: 138-140

- [36] Jeelani S, Ahmed QM, Lanker AM, Hassan I, Jeelani N, Fazili T. Histopathological examination of nail clippings using PAS staining (HPE-PAS): gold standard in diagnosis of Onychomycosis. *Mycoses*. 2015. 58: 27-32
- [37] Jung MY, Shim JH, Lee JH, Yang JM, Lee D-Y, Jang K-T, Lee NY, Lee J-H, Park J-H, Park KK. Comparison of diagnostic methods for onychomycosis, and proposal of a diagnostic algorithm. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2015. 40: 479-484
- [38] Karaman BF, Açıklan A, Ünal İ, Aksungur VL. Diagnostic values of KOH examination, histological examination, and culture for onychomycosis: a latent class analysis. *International Journal of Dermatology*. 2019. 58: 319-324
- [39] Karimzadegan-Nia M, Mir-Amin-Mohammadi A, Bouzari N, Firooz A. Comparison of direct smear, culture and histology for the diagnosis of onychomycosis. *Australasian Journal of Dermatology*. 2007. 48: 18-21
- [40] Katsambas A, Abeck D, Haneke E, van de Kerkhof P, Burzykowski T, Molenberghs G, Marynissen G. The effects of foot disease on quality of life: results of the Achilles Project. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005. 19: 191-195
- [41] Korting HC. Total quality management in dermato-mycology in Germany. *Mycoses*. 2003. 46: 2-4
- [42] Kothe E. Pilze. In: Fuchs G, Hrsg. *Allgemeine Mikrobiologie*. Stuttgart: Thieme, 2014: 72–109
- [43] Ksoll A-M, Sorhage B. Einführung in die Diagnostik humanpathogener Pilze – Teil 3: Fakultativ-pathogene Sprosspilze (Hefen). *Aktuelle Dermatologie*. 2011. 37: 441-450
- [44] Lang G. Fixierung. In: Lang G, Hrsg. *Histotechnik*. Wien, New York: Springer, 2013: 47–77
- [45] Lawry MA, Haneke E, Strobeck K, Martin S, Zimmer B, Romano PS. Methods for Diagnosing Onychomycosis: A Comparative Study and Review of the Literature. *Archives of Dermatology*. 2000. 136: 1112–1116
- [46] Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Treatment options - development of consensus guidelines. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005. 19: 25-33
- [47] Lilly KK, Koshnick RL, Grill JP, Khalil ZM, Nelson DB, Warshaw EM. Cost-effectiveness of diagnostic tests for toenail onychomycosis: A repeated-measure, single-blinded, cross-

sectional evaluation of 7 diagnostic tests. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006. 55: 620-626

[48] Lin Y-C, Sun P-L, Hsiao P-F, Sun F-J, Wu Y-H. Methods for diagnosing onychomycosis: A comparative study of 459 cases. *Dermatologica Sinica*. 2019. 37: 63–66

[49] Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019. 80: 835–851

[50] Mayser P. Angriff auf Haare, Haut und Nägel. *Pharmazeutische Zeitung*. 2007. 152

[51] Mayser P. Mykosen. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, Hrsg. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2018: 261-297

[52] Mehregan DR, Gee SL. The cost effectiveness of testing for onychomycosis versus empiric treatment of onychodystrophies with oral antifungal agents. *Cutis*. 1999. 64: 407–410

[53] Moreno-Coutiño G, Toussaint-Caire S, Arenas R. Clinical, mycological and histological aspects of white onychomycosis. *Mycoses*. 2010. 53: 144-147

[54] Mügge C, Haustein U-F, Nenoff P. Onychomykosen - eine retrospektive Untersuchung zum Erregerspektrum. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2006. 4: 218-228

[55] Nenoff P, Krüger C. Dermatophyten-Infektionen der Haut, Haare und Nägel – ein Update. *Aktuelle Dermatologie*. 2012. 38: 432-441

[56] Nenoff P, Ginter-Hanselmayer G, Tietz H-J. Onychomykose – ein Update: Teil 1 – Prävalenz, Epidemiologie, disponierende Faktoren und Differenzialdiagnose. *Der Hautarzt*. 2012a. 63: 30-38

[57] Nenoff P, Ginter-Hanselmayer G, Tietz H-J. Onychomykose – ein Update: Teil 2 – Vom Erreger zur Diagnose – konventionelle und molekularbiologische mykologische Diagnostik. *Der Hautarzt*. 2012b. 63: 130-138

[58] Nenoff P, Tietz H-J. Pilzinfektionen. *Der Hautarzt*. 2012. 63: 840-841

[59] Nenoff P. Frühzeitig und konsequent behandeln. *Uro-News*. 2013. 17: 32–41

[60] Nsanze H, Lestringant GG, Mustafa N, Usmani MA. Aetiology of onychomycosis in Al Ain, United Arab Emirates. *Mycoses*. 1995. 38: 421–424

- [61] Peschke F, Hamm H. Dermatomykosen. In: Goebeler M, Hamm H, Hrsg. Basiswissen Dermatologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017: 177-189
- [62] Pföhler C, Hollemeyer K, Heinzle E, Altmeyer W, Graeber S, Müller CSL, Stark A, Jager SU, Tilgen W. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: a new tool in diagnostic investigation of nail disorders? *Experimental dermatology*. 2009. 18: 880–882
- [63] Philpot CM, Shuttleworth D. Dermatophyte onychomycosis in children. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1989. 14: 203-205
- [64] Reinel D. Onychomykose. *Der Hautarzt*. 2004. 55: 143–149
- [65] Reisberger E-M, Abels C, Landthaler M, Szeimies R-M. Histopathological diagnosis of onychomycosis by periodic acid-Schiff-stained nail clippings. *British Journal of Dermatology*. 2003. 148: 749-754
- [66] Robert R, Pihet M. Conventional Methods for the Diagnosis of Dermatophytosis. *Mycopathologia*. 2008. 166: 295-306
- [67] Sais G, Jugglág A, Peyrí J. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. *British Journal of Dermatology*. 1995. 132: 758-761
- [68] Sareika F. Evaluierung verschiedener Untersuchungsverfahren in der Onychomykosedagnostik: Nativdiagnostik und Kulturbefund im Vergleich zur mikroskopischen Beurteilung PAS-gefärbter Schnittpräparate. Dissertation. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn. 2010. Verfügbar unter: urn:nbn:de:hbz:5N-21433
- [69] Schirra A. Retrospektive 8-Jahres-Analyse von Nagelbiopsien - Korrelation klinischer und histologischer Daten. Dissertation. Universität des Saarlandes, Homburg. 2018. Verfügbar unter: doi:10.22028/D291-29712
- [70] Schubert S, Wieser A. MALDI-TOF-MS in der mikrobiologischen Diagnostik. *Biospektrum*. 2010. 16: 760–762
- [71] Seebacher C, Brasch J, Abeck D, Cornely O, Effendy I, Ginter-Hanselmayer G, Haake N, Hamm G, Hipler U-C, Hof H, Korting HC, Mayser P, Ruhnke M, Schlacke K-H, Tietz H-J. Onychomycosis. *Mycoses*. 2007. 50: 321-327
- [72] Shenoy MM, Teerthanath S, Karnaker VK, Girisha BS, Krishna Prasad MS, Pinto J. 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 Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2008. 74: 226–229

[73] Summerbell RC, Kane J, Kraiden S. Onychomycosis, tinea pedis and tinea manuum caused by non-dermatophytic filamentous fungi. *Mycoses*. 1989. 32: 609–619

[74] Szepietowski JC, Reich A. Stigmatisation in onychomycosis patients: a population-based study. *Mycoses*. 2009. 52: 343-349

[75] Thomas J, Jacobson GA, Narkowicz CK, Peterson GM, Burnet H, Sharpe C. Toenail onychomycosis: an important global disease burden. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2010. 35: 497-519

[76] Tietz H-J, Nenoff P. Onychomykose. *Der Hautarzt*. 2012. 63: 842-847

[77] Tosti A, Baran R, Piraccini BM, Fanti PA. "Endonyx" Onychomycosis: A New Modality of Nail Invasion by Dermatophytes. *Acta Dermato-Venereologica*. 1999. 79: 52-53

[78] Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R. Patients at risk of onychomycosis - risk factor identification and active prevention. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005. 19: 13-16

[79] Traidl-Hoffmann C, Eyerich K, Maier E, Behrendt H, Ring J, Hofmann H. Mukokutane Candida-Infektionen. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2010. 135: 1379-1388

[80] Velasquez-Agudelo V, Cardona-Arias JA. Meta-analysis of the utility of culture, biopsy, and direct KOH examination for the diagnosis of onychomycosis. *BMC Infectious Diseases*. 2017. 17: 166

[81] Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, Tishler HR, Najarian L. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003. 49: 193-197

[82] Weinberg JM, Koestenblatt EK, Jennings MB. Utility of histopathologic analysis in the evaluation of onychomycosis. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2005. 95: 258–263

[83] Weismann K, Knudsen EA, Pedersen C. White nails in AIDS/ARC due to *Trichophyton rubrum* infection. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1988. 13: 24-25

[84] Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: Current Trends in Diagnosis and Treatment. *American family physician*. 2013. 88: 762–770

[85] Wilsmann-Theis D, Sareika F, Bieber T, Schmid-Wendtner M-H, Wenzel J. New reasons for histopathological nail-clipping examination in the diagnosis of onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011. 25: 235-237

[86] Zaias N, Tosti A, Rebell G, Morelli R, Bardazzi F, Bielely H, Zaiac M, Glick B, Paley B, Allevato M, Baran R. Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996. 34: 302-304

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Prozentuale Darstellung des Pilznachweises – Gesamtfälle | 29 |
| Abbildung 2: Prozentuale Darstellung des Pilznachweises – mittels aller drei Diagnoseverfahren untersuchte Proben..... | 30 |
| Abbildung 3: Anzahl der Durchführungen pro Diagnoseverfahren | 31 |
| Abbildung 4: Geschlechterverteilung der Patienten mit positivem Pilznachweis – Gesamtfälle | 32 |
| Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Patienten mit positivem Pilznachweis – mittels aller drei Diagnoseverfahren untersuchte Proben | 32 |
| Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten mit positivem Pilznachweis – Gesamtfälle | 33 |
| Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten mit positivem Pilznachweis – mittels aller drei Diagnoseverfahren untersuchte Proben..... | 34 |
| Abbildung 8: Verteilung der Nagelproben mit positivem Pilznachweis nach ihrem Entnahmeort – Gesamtfälle | 35 |
| Abbildung 9: Verteilung der Nagelproben mit positivem Pilznachweis nach ihrem Entnahmeort – mittels aller drei Diagnoseverfahren untersuchte Proben..... | 35 |
| Abbildung 10: Erreger der Onychomykose – eingeordnet in das DHS-System – Gesamtfälle | 36 |
| Abbildung 11: Erreger der Onychomykose – eingeordnet in das DHS-System - mittels aller drei Diagnoseverfahren untersuchte Proben | 37 |
| Abbildung 12: Erreger der Onychomykose – verschiedene Pilzspezies – Gesamtfälle | 38 |
| Abbildung 13: Verteilung der Pilzspezies nach Lokalisation | 39 |
| Abbildung 14: Vergleich der drei Diagnoseverfahren – Ergebnisse mit einem positiven Pilznachweis..... | 41 |
| Abbildung 15: Fälle mit positivem Pilznachweis – lediglich von einem Verfahren diagnostiziert | 42 |
| Abbildung 16: Verfahrensspezifisch positive Ergebnisse | 43 |
| Abbildung 17: Sensitivität der Diagnoseverfahren | 44 |
| Abbildung 18: Negativer prädiktiver Wert der Diagnoseverfahren..... | 45 |

7.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Protokoll des Autotechnikons (Schirra, 2018)..... | 25 |
| Tabelle 2: Färbeprotokoll für HE-Färbung und PAS-Reaktion..... | 26 |
| Tabelle 3: Kodierung der Resultate der diagnostischen Verfahren | 40 |
| Tabelle 4: Gegenüberstellung vergleichbar aufgebauter Studien..... | 59 |

7.3 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| AIDS..... | Acquired Immune Deficiency Syndrome |
| Aureob. P. | Aureobasidium pullulans |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| BTA..... | biologisch-technische/r Assistent/in |
| C. | Candida |
| C. albic. | Candida albicans |
| C. glabr..... | Candida glabrata |
| C. parakr. | Candida parakrusei |
| C. spp..... | Candida species |
| C. trop. | Candida tropicalis |
| Cat. No. | Katalognummer |
| DHS | Dermatophyten/Hefen/Schimmelpilze |
| HE | Hämatoxylin-Eosin |
| Histo..... | Histologie |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| KOH | Kaliumhydroxid |
| KONCPA..... | KOH-treated nail clipping stained with peridodic acid- Schiff |
| MALDI-TOF | Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight |
| MTA | medizinisch-technische/r Assistent/in |
| NPV..... | negativer Vorhersagewert/negativer prädiktiver Wert |
| OM | Onychomykose |
| PAS..... | Perjodsäure-Schiff |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| PPV..... | positiver Vorhersagewert/positiver prädiktiver Wert |
| S. | Scopulariopsis |
| Scop. brev. | Scopulariopsis brevicaulis |

| | |
|-----------------|-----------------------------|
| spp. | Species |
| T. | Trichophyton |
| TEAH | Tetraethylammoniumhydroxid |
| T. interd. | Trichophyton interdigitale |
| T. ment. | Trichophyton mentagrophytes |
| T. soud. | Trichophyton soudanense |
| T. tons. | Trichophyton tonsillarum |

7.4 Angemeldetes Leitlinienvorhaben

Eine Anmeldung zur Aktualisierung der AWMF-Leitlinie „Onychomykose“ liegt bereits vor (Registernummer 013-003). Die Fertigstellung der aktualisierten Leitlinie ist für Juni 2020 geplant.

7.5 Hinweis zur geschlechtsneutralen Formulierung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit in den meisten Fällen das generische Maskulinum verwendet. Darunter werden neben männlichen Personen auch weibliche sowie nichtbinäre Personen subsumiert.

8 Danksagung

Zuallererst möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Cornelia Müller meinen Dank aussprechen. Sie hat mir dieses Thema schon während meines Studiums überlassen und mir seitdem mit Verständnis und Geduld zur Seite gestanden.

Auch einigen Mitarbeiterinnen der Labore der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes möchte ich danken. Alexandra Stark, Anne Kerber und Sonja Dauskardt haben sich nicht nur um die diagnostischen Verfahren zur Untersuchung der Nagelproben gekümmert, sondern waren mir auch bei jeglichen Fragen zu den Laborabläufen der Diagnostik der Onychomykose behilflich.

Zudem möchte ich mich bei Frau Gudrun Wagenpfeil und Herrn Professor Stefan Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums des Saarlandes bedanken. Die statistische Analyse betreffende Fragen konnten die beiden mir stets unkompliziert beantworten.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner gesamten Familie, ganz besonders meinen Eltern, und meiner Freundin. Meine Eltern haben mir nicht nur ihr vollstes Vertrauen entgegengebracht, sondern mich auch weiterhin in der Zeit nach dem Studium unterstützt. Ohne euch alle wäre das Fertigstellen dieser Arbeit in so entspannter Atmosphäre nicht möglich gewesen. Zu guter Letzt möchte ich das kritische Korrekturlesen meiner Tante Petra und meines Vaters nicht unerwähnt lassen. Ihr habt sicher schon „spannendere“ Abendlektüre von größeren Autoren in der Hand gehabt, euch aber als medizinische Laien trotzdem aufmerksam durch die Arbeit gekämpft.