

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
am Biederstein des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. T. Biedermann)

**Prospektive Untersuchung von Patienten mit Onychomykose nach
Behandlung mit einem Diodenlaser**

Arne Anton Korbinian Lorenz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. B. Eberlein
2. Prof. Dr. T. Biedermann

Die Dissertation wurde am 22.09.2017 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.08.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	4
1.1 Mykosen.....	4
1.1.1 Dermatophyten.....	5
1.1.2 Spross- und Hefepilze.....	6
1.1.3 Schimmelpilze.....	6
1.2 Onychomykose.....	7
1.2.1 Geschichtliches.....	7
1.2.1 Definition und klinisches Bild.....	7
1.2.2 Epidemiologie.....	8
1.2.3 Erregerspektrum.....	9
1.2.4 Risikofaktoren.....	10
1.2.5 Folgen der Onychomykose.....	14
1.3 Prinzipien der Diagnostik.....	15
1.3.1 Nativmikroskopie.....	15
1.3.2 Mykologischer Nachweis mittels Kultur.....	16
1.3.3 Polymerase-Kettenreaktion (PCR).....	16
1.3.4 Histologische Diagnostik.....	17
1.4 Therapieverfahren.....	17
1.4.1 Externe medikamentöse Therapieverfahren.....	18
1.4.2 Interne medikamentöse Therapieverfahren.....	19
1.5 Laser.....	21
1.5.1 Laserprinzip.....	21
1.5.2 Licht und Gewebe.....	24
1.5.3 Laseranwendung in der Dermatologie.....	25
1.5.4 Laseranwendung bei Onychomykose.....	26
1.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	26

2 Patienten und Methoden.....	28
2.1 Patienten	28
2.1.1 Kohorte	28
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	28
2.2 Ablauf der Studie	29
2.3 FOX Diodenlaser	29
2.4 Durchführung der Behandlung	31
2.5. Onychomycosis Severity Index (OSI)	31
2.6 Mykologische Diagnostik	35
2.7 Numerische Rating-Skala.....	37
2.8 Statistische Analyse	37
3 Ergebnisse.....	39
3.1 Behandlungsablauf.....	39
3.2 Auswertung des Onychomycosis Severity Index.....	39
3.2.1 Ergebnisse des ersten Prüfers	40
3.2.2 Ergebnisse des zweiten Prüfers.....	44
3.3 Auswertung der mykologischen Diagnostik.....	48
3.4 Auswertung der Schmerzhaftigkeit.....	51
3.5 Energie des Lasers	53
3.6 Korrelation zwischen Schmerzhaftigkeit und verwendeter Energie	53
4 Diskussion	55
4.1 Einflussfaktoren und Fehlerquellen	56
4.1.1 Patientenauswahl.....	56
4.1.2 Compliance	56
4.1.3 Probengewinnung	57
4.1.4 Diagnostik	57
4.2 Erregerspektrum.....	63
4.3 Vergleich mit anderen Laserstudien.....	64

4.3.1 Diodenlaser	64
4.3.2 Nd:YAG-Laser	67
4.3.3 CO ₂ -Laser	69
4.3.4 Wirkmechanismen	69
4.4.5 Zusammenfassung	71
4.4 Vergleich mit medikamentösen Therapieverfahren	72
4.4.1 Externe Therapieverfahren	73
4.4.2 Interne Therapieverfahren	75
4.4.3 Kombinierte Therapieverfahren	77
4.5 Weitere therapeutische Ansätze	78
4.6 Ausblick	78
4.6.1 Laserbehandlung	78
4.6.2 Medikamentöse Therapie	79
4.6.3 Kombination aus Laser- und medikamentöser Behandlung	82
5 Zusammenfassung	83
6 Literaturverzeichnis	86
7 Anhang	114
8 Danksagung	124
9 Curriculum vitae	125

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
<	kleiner als
>	größer als
±	plus minus (bei Standardabweichung)
♀	weiblich
♂	männlich
A.	Aspergillus
Abb.	Abbildung
Al ³⁺	dreiwertiges Aluminium
ArF	Argon-Fluorid
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
C.	Candida
ca.	circa
cART	combined antiretroviral therapy; kombinierte antiretrovirale Therapie
CVI	chronisch venöse Insuffizienz
cw	continuous wave
CYP	Cytochrom P
d	Tag
d.h.	das heißt
D.m.	Diabetes mellitus
DLSO	distal-laterale subunguale Onychomykose
E.	Epidermophyton
engl.	englisch
FDA	Food and Drug Administration
Fe ³⁺	dreiwertiges Eisen
GZN	Großzehennagel/-nägel
Hz	Hertz

i.v.	intravenös
ICC	Intra-Klassen-Korrelation
J	Joule
Kap.	Kapitel
KOH	Kaliumhydroxid; Kalilauge
λ	Wellenlänge
lat.	lateinisch
M.	Microsporum
mm	Millimeter
Monoaminoxidase	Monoaminoxidase
ms	Millisekunde
MTA	Medizinisch-technischer Assistent
N; n	Anzahl
Nd:YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NDM	non-dermatophyte moulds; Nicht-Dermatophyten-Schimmelpilze
nm	Nanometer
NO ₂	Stickstoffdioxid
NRS	Numerische Rating Skala
OR	Odds Ratio
OSI	Onychomycosis Severity Index
PAS	Periodic acid-Schiff
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
Pat.	Patient(in)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR	polymerase chain reaction; Polymerase-Kettenreaktion
PPIs	Protonenpumpeninhibitoren
PSO	proximale subunguale Onychomykose
qw	q-switched
ROS	reactive oxygen species
SCIO	Scoring Clinical Index for Onychomycosis

SD	Standardabweichung
Sek.	Sekunden
sog.	sogenannt
spp.	Species (Plural)
SSRI	selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor
SWO	Superfizielle weiße Onychomykose
T.	Trichophyton
Tab.	Tabelle
TEAH	Tetraethylammoniumhydroxid
u.a.	unter anderem
US	United States (of America)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

1 Einleitung

1.1 Mykosen

Der Begriff „Mykologie“ leitet sich aus den beiden griechischen Wörtern $\muύκης$ für „Pilz“ und $λόγος$ für „Wort“ oder auch „Lehre“ ab. Seit der ersten Hälfte des 19. Jahrhundert weiß man um das schädigende Potential der Pilze [53]. Während Robert Remak 1835 erstmals bei der *Tinea favosa* mikroskopisch für ihn sonderbare Strukturen fand, war es Johann Schönlein, der 1839 ihren mykologischen Ursprung erkannte [208]. Remak wiederum gelang die erste Anzucht und er erkannte die Infektiosität des Erregers. Unabhängig davon erzielte David Gruby in den vierziger Jahren des 19. Jahrhunderts Erfolge in der klinischen und mikroskopischen Beschreibung des Favus-Erregers. Auch er entdeckte seine Infektiosität [208]. Raimond Sabouraud beeinflusste die noch junge Dermatomykologie ab dem Ende des 19. Jahrhunderts enorm, einerseits durch seine morphologischen und taxonomischen Beschreibungen der Dermatophyten, andererseits durch die Erfindung des noch heute bekannten und verwendeten Sabouraud-Agars [208] (siehe Kapitel 1.2.2). Den ersten bahnbrechenden Erfolg in der Therapie mykotischer Hauterkrankungen gelang Gentles mit der oralen Behandlung von Meerschweinchen mit Griseofulvin [208]. Dies ebnete den Weg für die heute verwendeten Antimykotika.

Mittlerweile sind zahlreiche humanpathogene Pilze bekannt. Die meisten lassen sich in das D-H-S-System einteilen: Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze (siehe Kapitel (Kap.) 1.1.1-1.1.3). Dimorphe oder biphasische Pilze sind ebenfalls hochpathogen, erlangen in Deutschland jedoch in der Regel nur nach Reisen in Endemiegebiete Bedeutung [136].

Neben der Einteilung der Erreger erfolgt eine Einteilung nach der Lokalisation der Pilzinfektion. Befallen Pilze innere Organe, spricht man von systemischen Mykosen, beim Befall der Haut von Dermatomykosen. Die Benennung erfolgt dabei in der Regel nach der befallenen Körperregion, z.B. des Bartes (*Tinea barbae*), der behaarten Kopfhaut (*Tinea capillitii*) oder der Hände (*Tinea manuum*). Ist die Infektion auf die oberen Hautschichten begrenzt, wird dies als oberflächliche Mykose (lateinisch (lat.)

superficialis) bezeichnet, breitet sich die Infektion in das subkutane Gewebe aus, als tiefe Mykose (lat. profunda).

Während systemische Mykosen überwiegend immundefiziente Patienten betreffen, befallen Dermatomykosen auch Gesunde [109]. Risikofaktoren haben jedoch in der Regel ebenfalls einen maßgeblichen Anteil an der Infektion (siehe Kap. 1.1.4).

In den folgenden drei Kapiteln sollen die drei großen Gruppen der humanpathogenen Pilze mit Fokus auf ihre Arten, Pathogenität und klinische Relevanz betrachtet werden.

1.1.1 Dermatophyten

Dermatophyten gliedern sich in die Gattungen *Trichophyton* (T.) species, *Microsporum* species und *Epidermophyton* species auf und können unterschiedliche Lebensräume besiedeln: Bei geophilen Dermatophyten findet die Übertragung aus dem Erdboden, bei zoophilen Arten über Tiere und bei Anthropophilen von Mensch zu Mensch statt. Sie können mittels Keratinasen menschliches Keratin zersetzen [208]. Dies ermöglicht es ihnen, nicht nur Haut, sondern auch Haare und Nägel zu infizieren. Die Pilze vermehren sich im Stratum corneum der Epidermis [136]. Eine Infektion durch Dermatophyten wird „Tinea“ (lat. Motte, Holzwurm, englisch (engl.) Ringworm) genannt [136]. Sie stellen die häufigsten Erreger oberflächlicher Mykosen dar, das anthropophile *Trichophyton rubrum* ist unter ihnen wiederum der häufigste [136, 143]. An zweiter Stelle steht *T. mentagrophytes* [143]. Unter den zoophilen Arten spielen *Microsporum canis*, das vorwiegend durch Katzen übertragen wird, sowie *T. verrucosum* durch die Übertragung von Rindern eine Rolle. *T. tonsurans* stellt vor allem im Sport einen anthropophilen Erreger dar [133].

Die Benennung der Infektion leitet sich - wie in Kapitel 1.1. bereits erwähnt - von der lateinischen Bezeichnung der befallenen anatomischen Struktur her [208], beispielsweise *Tinea pedis interdigitalis* bei Befall der Zehenzwischenräume. Diese Tinea stellt zugleich die häufigste Dermatophyteninfektion dar [136]. Ein Befall der Zehennägel wird *Tinea unguium* bezeichnet, der Befall eines Nagels *Tinea unguis* (siehe dazu Kap. 1.2).

Je nach Lokalisation unterscheidet sich das Erregerspektrum sowie die Ausprägung des Befalls [208]. So erfolgt die *Tinea barbae* – Pilzinfektion des Bartes – v.a. durch zoophile Dermatophyten wie *T. verrucosum mentagrophytes* spp. [5], eine Infektion der behaarten Kopfhaut (*Tinea capillitii*) durch *Microsporum canis* [143].

1.1.2 Spross- und Hefepilze

Neben den Dermatophyten können auch Hefe- oder Sprosspilze den menschlichen Körper besiedeln. *Candida* (C.) *albicans* stellt unter ihnen den häufigsten Erreger dar und kann neben Haut- und Schleimhautinfektionen (sog. Kandidosen) auch invasive Infektionen hervorrufen [143]. Er steht dabei an siebter Stelle der im Blut isolierten Pathogene in europäischen Krankenhäusern, in Nordamerika liegt er sogar auf Platz vier [113].

Weitere häufige humanpathogene Hefekeime stellen Pilze der Gattung *Malassezia* dar [143]. *Pityriasis versicolor* macht dabei den größten Anteil ihrer Infektionen aus, ausgelöst durch *Malassezia furfur*. Dieser Erreger ist Teil der normale Hautflora, kann jedoch durch auslösende Faktoren wie Immunsuppression oder heißes feuchtes Klima in das Myzel- oder Hyphenstadium übergehen und in dieser Form Pathogenität erlangen [96]. Auch Follikulitiden können durch *Malassezia* sp. ausgelöst werden [143].

1.1.3 Schimmelpilze

Die dritte große Gruppe humanpathogener Erreger machen die Schimmelpilze aus. Ein häufiger Vertreter ist *Aspergillus* (A.) *fumigatus*. Infektionen der Haut sind selten, besonders bei Immunsuppression können allerdings sekundäre und primäre Infektionen entstehen [143]. Eine Ausnahme bildet die *Onychomykose*, hier nehmen die im englischen Sprachgebrauch *non-dermatophyte molds* (NDM) bezeichneten Erreger zu.

1.2 Onychomykose

1.2.1 Geschichtliches

1853 gelang Georg Meissner als erstem der mikroskopische Nachweis von Pilzelementen aus Nagelmaterial, damals noch als Medizinstudent [134]. Er gilt daher als Erstbeschreiber der Onychomykose. Nach chemischem Aufweichen und Auflösen des Nagels mittels Natronlauge konnte er ein „reiches Geflecht vielfach verschlungener Fadenpilze“ und „Haufen von freien, abgeschnürten Sporen“ erkennen [134]. Seine angefertigten Zeichnungen und Beschreibungen erlauben es, die gefundenen Pilze als Dermatophyten zu identifizieren [92]. Meissners Entdeckung stellte im 19. Jahrhundert eine Besonderheit dar: Einerseits war die Qualität der Mikroskopie zur damaligen Zeit sehr limitiert, andererseits trat die Onychomykose noch bis zu Beginn des letzten Jahrhunderts wesentlich seltener auf als heutzutage (siehe Kap. 1.2.2).

1.2.2 Definition und klinisches Bild

Der Begriff „Onychomykose“ setzt sich aus den beiden griechischen Begriffen *ὄνυξ* („Nagel“) und *μύκης* („Pilz“) zusammen und bezeichnet eine chronische Infektion des Nagelapparats, verursacht durch pathogene Pilze, die zu einer langsamen Zerstörung der Nagelplatte führt [155]. 1854 prägte Rudolf Virchow erstmals diesen Begriff [25, 92]. Die Bezeichnung „Tinea unguium“ (siehe Kap. 1.1.1), die Georg Meissner 1853 als erster verwendete [134], bezieht sich ausschließlich auf den Befall durch Dermatophyten [25]. Im klinischen Alltag werden die beiden Begriffe jedoch häufig synonym verwendet.

Je nach Ausprägung und Befallsmuster lässt sich Nagelpilz in verschiedene Kategorien einteilen. Am weitest häufigsten ist die distale und laterale subunguale Onychomykose (DLSO), diese klinische Erscheinungsform macht mehr als die Hälfte aller Onychomykosen aus [158]. Kleinste Läsionen ermöglichen das Eindringen von Dermatophyten in die Nagelplatte, es entstehen sog. Dermatophytosen, längs und

quer verlaufende, gelbliche Streifen (engl. streaks) [200]. Virchow beschrieb sie 1854 als „ziemlich derbe Epidermiskapsel, welche einen ganz trockenen, gelbgrauen Inhalt umschloss, der aus überwiegend großen Sporen bestand“ [203].

Eine proximale (weiße) subunguale Onychomykose (PSO oder PWSO) tritt deutlich seltener auf. Sie entsteht, wenn sich Pilzerreger über den proximalen Nagelwall auf das Eponychium und tiefere Bereiche der Nagelplatte ausbreiten. Vor allem Immunsupprimierte wie Patienten mit einer HIV-Infektion sind betroffen [4, 13, 200].

Befallen Pilzerreger, v.a. Dermatophyten, die dorsale Oberfläche der Nagelplatte spricht man von einer weißen superfiziellen Onychomykose (WSO), die sich als ein leuchtend weißer plaqueartiger Belag darstellt [145]. Je nach Erregerspektrum und Immunstatus des Patienten kann sich die Infektion auch farblich schwarz präsentieren oder in die Tiefe ausbreiten [154].

Die totale dystrophische Onychomykose (TDO) stellt das Endstadium einer lange bestehenden Onychomykose dar. Die Nagelplatte ist vollständig infiziert, es liegen eine Akanthose und subunguale Hyperkeratosen als Reaktion des Gewebes auf die Infektion vor. Konsekutiv kommt es zur Onycholyse [145, 199].

1.2.3 Epidemiologie

Die Onychomykose hat in den letzten 100 Jahren einen starken Anstieg der Prävalenz erfahren. Noch zu Beginn des letzten Jahrhunderts stellte ein Pilzbefall des Nagels eine Rarität dar. Während Darier 1928 unter 3000 Pilzkrankungen nur 3 betroffene Nägel fand [40, 92], macht die Onychomykose mittlerweile 30% aller Pilzinfektionen der Haut aus und bis zu 50% aller Nagelveränderungen [45, 54, 177, 196]. Sigurgeirsson et al. [188] beschrieben 2014 in ihrer 32 Studien umfassenden Literaturstudie eine Prävalenz in der westlichen Gesamtbevölkerung von etwa 5%, frühere Studien gingen von 20-30% in Europa aus [32, 45]. Bezogen auf das Alter der Betroffenen zeigt sich eine starke Häufung im höheren Alter: etwa 20% der über 60-jährigen und die Hälfte der über 70-jährigen Bevölkerung leiden an Onychomykose [124]. Die Inzidenz bei Kindern liegt schätzungsweise weltweit unter 0,5% [61, 89, 192], jedoch mit steigender Tendenz [117, 167]. Daten über die Onychomykose in Deutschland liefert die Foot-Check-Studie des europäischen Achilles-Projekts [2]. Von

September 1997 bis November 1998 wurden dazu in ca. 600 dermatologischen Praxen pro Tag die ersten 20 Patienten – unabhängig vom Vorstellungsgrund – in die Studie eingeschlossen. In dieser ausgewählten Bevölkerungsgruppe zeigte sich eine Prävalenz von 12,4%.

1.2.4 Erregerspektrum

Die häufigste Erregergruppe stellen die Dermatophyten dar [161]. Unter ihnen nimmt *Trichophyton (T.) rubrum* weltweit mit 45% den größten Anteil ein [188]. Daten für Deutschland erhoben Mügge et al. [138]: In 1267 positiven Kulturnachweisen wiesen sie in über 90% *T. rubrum* nach. Der Untersuchungszeitraum belief sich von 1990 bis 2001. Weltweit an zweiter Stelle folgt *T. mentagrophytes* mit etwa 4,5% bis 20%, in Deutschland etwa 8% [45, 65, 138]. Mischinfektionen durch verschiedene *T.*-Spezies liegen im mittleren einstelligen Prozentbereich [141]. Weitere dermatophytäre Onychomykose-Erreger sind *Epidermophyton (E.) floccosum* und *Microsporum (M.) spp.*, in Deutschland nehmen sie allerdings eine untergeordnete Rolle ein [143].

Hefepilze ließen sich in der Foot-Check-Studie in 7,8% der Fälle nachweisen [2]. Mügge et al. [138] isolierten in 29% Spross- und Hefepilze. Häufigste Erreger waren dabei *C. parapsilosis* (42%), *C. guilliermondii* (20,1%), *C. albicans* (14,2%) und *Trichosporon spp.* (10%).

Die dritte Erregergruppe sind Schimmelpilze. Europaweit werden sie bei 2% bis 17% der Onychomykosefälle nachgewiesen [22], in Deutschland sind es etwa 6% [28]. Die NDM besitzen keine keratinolytischen Eigenschaften, weswegen sie vermutlich sekundär nach Vorschädigung des Nagels durch Dermatophyten, Traumata oder andere Nagelerkrankungen auftreten [137] (siehe auch Kap. 1.1.4). Ob NDM als primäre Erreger auftreten können, wird diskutiert [22]. Zu den häufigsten nachgewiesenen NDM gehören *Scopulariopsis brevicaulis* und *Aspergillus sp.* wie *A. versicolor* und *A. fumigatus*, außerdem *Fusarium*-Arten wie *Fusarium oxysporum* und *Fusarium solani* [22, 137].

Besonders *Scopulariopsis brevicaulis* stellt behandelnde Ärzte vor Herausforderungen, da sich der Keim als multiresistent gegenüber Antimykotika zeigte [141].

1.2.5 Risikofaktoren

1953 brachte der Arzt Hans Götz im Selbstversuch Dermatophytensporen unter den Nagelwall ein, ohne dadurch eine Nagelerkrankung hervorzurufen [69]. Die Präsenz der Pilzerreger allein reicht für die Entstehung einer Onychomykose nicht aus [161]. Vielmehr bedarf es dazu prädisponierender Faktoren.

Vaskuläre Erkrankungen

Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten stellen einen bedeutenden disponierenden Faktor dar, allen voran die chronisch-venöse Insuffizienz (CVI) [142]. Shemer et al. [184] konnten eine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der CVI und der Heilungsrate der Onychomykose feststellen. Auch zwischen der Pilzerkrankung und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) zeigte sich ein hochsignifikantes Verhältnis (Odds Ratio (OR) 4,8), ebenso zwischen der Infektion und Rauchen (OR 1,9) [81]. Erkrankungen wie Gangrän, Nekrosen oder Ulcera zeigten sich im europaweit durchgeführten Achilles-Projekt ebenfalls als prädisponierend [28].

Diabetes mellitus

Diese Stoffwechselkrankheit wird ebenfalls als Risikofaktor für Onychomykose angesehen [54, 173]. Das Risiko für bakterielle und mykotische Infektionen bei Diabetikern ist allgemein stark erhöht [142, 205], teilweise kommt es zu schwerwiegenden Verläufen [215]. Onychomykose betrifft etwa ein Viertel bis ein Drittel der Diabetiker, ihr Risiko ist im Vergleich zur Normalbevölkerung um das bis zu 2,8-fache erhöht [28, 35, 83, 127, 132]. Perez et al. [150] beschreiben in ihrem Review einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Onychomykose und Diabetes. Auch erhöhte Werte von HbA1c und Triglyzeriden sind mit der Mykose assoziiert, ebenso Fettleibigkeit und das metabolische Syndrom [35].

Vorbestehende Erkrankungen der Haut und Nägel

Vor allem eine langjährig vorhandene Tinea pedis gilt als Risikofaktor für eine mykotische Infektion des Nagels [161, 191]. Unter 3992 Isländern fanden Sigurgeirsson et al. [108] sowohl bei Tinea pedis interdigitalis (OR 3,94) als auch bei Tinea pedis vom Mokassin-Typ (OR 4,26) einen Zusammenhang zur Onychomykose. Psoriasis-Patienten besitzen ebenfalls ein erhöhtes Risiko an Onychomykose zu erkranken, etwa ein Fünftel von ihnen sind infiziert [222]. 10-55% der psoriatischen Patienten leiden unter Nagelveränderungen durch ihre Grunderkrankung, unter den Patienten mit Psoriasis-Arthritis sind es sogar 80% [118, 222]. Teils starke Nageldystrophien sind die Folge. Dieser wiederum führen zu einer Prädisposition für eine Pilzinfektion dieser Nägel [222].

Alter

Während die durchschnittliche Prävalenz in der Weltbevölkerung mit etwa 11% relativ gering ist [188], tritt Onychomykose mit höherem Alter vermehrt auf, etwa jeder Zweite ab dem 65. Lebensjahr ist betroffen [12, 54, 81, 94, 152, 188, 191, 200]. Gründe dafür liegen in einer schlechteren Blutversorgung, Diabetes, wiederholten Nagelverletzungen, langjähriger Präsenz der Pilze, mangelnder Nagelpflege, reduziertem Immunstatus und Inaktivität [12, 45, 201]. Auch das Nagelwachstum verlangsamt sich mit zunehmendem Alter, was zu einer verlängerten Persistenz der Erreger im Nagelbett führt [15, 64].

Im Kindes- und Jugendalter liegt die Inzidenz der Nagelpilzinfektion bei unter einem bis wenige Prozent, jedoch mit steigender Tendenz [34, 89, 117, 151, 167, 192]. Mögliche Gründe dafür sind zunehmend okklusives modisches Schuhwerk [117], das ein Mikroklima im Fußbereich durch konstante Wärme und hohe Humidität begünstigt und somit die Verbreitung der Erreger fördert [161]. Auch die Übertragung innerhalb der Familie ist als Faktor zu berücksichtigen (siehe dazu unten).

Geschlecht

Männer sind häufiger von Nagelpilz betroffen als Frauen [28, 81, 188]. Neben dem vermehrten Gebrauch von okklusivem Schuhwerk sowie höherem Anteil an physischen Traumata im Bereich der Nägel durch z.B. Ballsportarten werden

unterschiedliche Hormonspiegel von z.B. Progesteron als prädisponierende bzw. protektive Faktoren diskutiert [199].

Sport

Im Rahmen des europaweiten Achilles-Projekts zeigte sich bei sportlich aktiven Teilnehmern ein erhöhtes Risiko für eine mykotische Fußinfektion [28]. Unter Schwimmern konnte in mehreren Studien ein gehäuftes Auftreten von Tinea pedis gefunden werden [29, 76, 191]. Detandt und Nolard [41] fanden in einer einjährigen Untersuchung einer belgischen Badeanstalt eine Pilzbelastung durch Dermatophyten von bis zu 77%. Auch bei Laifportlern kommt es zu überdurchschnittlich vielen Infektionen im Fußbereich [8], was laut Mayser et al. [133] u.a. auf die wiederholten Mikrotraumata der Nägel zurückführen ist. Betrachtet man die Altersverteilung Sporttreibender, fällt eine Häufung der Onychomykose bei Kindern und Jugendlichen sowie im höheren Lebensalter auf [8, 29, 117, 200].

Genetische Faktoren

Erste Beschreibungen eines familiär gehäuften Auftretens von Onychomykose erfolgten bereits vor über 50 Jahren von English [52] und Many et al. [126]. Sigurgeirsson et al. [191] fanden 2004 bei Patienten, deren Eltern oder Kinder an einer Onychomykose litten, ein erhöhtes Risiko ebenfalls zu erkranken und gehen diesbezüglich von beeinflussenden genetischen Faktoren aus. Zaias et al. [217] führten eine Stammbaumanalyse zu distaler subungualer Onychomykose (DSO) durch und stellten ein autosomal dominantes Vererbungsmuster fest. Die Prävalenz unter den eingeheirateten Familienmitgliedern war deutlich geringer, was ebenfalls genetische prädisponierende Faktoren vermuten lässt. In einer Studie von Zaitz et al. [218] wurde eine homogene Gruppe aus Ashkenazi-Juden in Brasilien immungenetisch untersucht. Bei allen Teilnehmern der Onychomykose-Gruppe fanden die Forscher das humane Antigen HLA-DR52, jedoch bei keinem Teilnehmer der Kontrollgruppe. Bei HLA-DR53 verhielt es sich vice versa, es war bei allen Probanden ohne Nagelpilz vorhanden und bei keinem Teilnehmer der Fallgruppe. Damit scheint es einen entscheidenden Anteil an der immunologischen Abwehr bei Onychomykose einzunehmen [55]. Asz-Sigall et al. [7] schreiben nach einer prospektiven Fall-Kontrollstudie unter mexikanischen Mestizen HLA-DR6 protektive

Eigenschaften bei der Entstehung einer Onychomykose zu, wohingegen Mutationen des Immunrezeptors Dectin-1 und des Adaptorproteins CARD9 vermutlich zu einer familiären Häufung von mykotischen Hautinfektionen beitragen [90].

Immundefizienz

Onychomykose tritt bei HIV-infizierten Patienten mit 15-40% häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [68, 91, 131, 157]. Haupterreger ist ebenfalls *T. rubrum*, es kommen aber auch gehäuft ungewöhnliche und opportunistische Erreger wie *C. guilliermondi* oder *C. ciferii* vor. Mischinfektionen mit Hefepilzen oder *Candida species* sind sehr häufig [38]. Mehrere Studien legen die Vermutung nahe, dass die Schwere des mykotischen Nagelbefalls und die Anzahl der befallenen Nägel vom Grad der Immunsuppression abhängen [38, 39, 73, 111]. Unterstützt wird diese These von Ruíz-Lopéz et al. [169], die einen Rückgang des Onychomycosis Severity Index (Onychomykose Schweregrad Index, kurz OSI) um 40% nach sechsmonatiger cART (engl. combined antiretroviral therapy; kombinierte antiretrovirale Therapie) bei HIV-Infizierten feststellten, ohne zusätzliche antimykotische Therapie. Bei mit AIDS Erkrankten präsentiert sich die Nagelmykose insgesamt aggressiver, in ungewöhnlichen Erscheinungsformen und ihr ist mit konventioneller Therapie in der Regel nicht beizukommen [39].

Sigurgeirsson et al. [191] zeigten in ihrer islandweiten Studie, dass eine Krebserkrankung mit einer Risikoverdopplung für Onychomykose einhergeht. Zu einem anderen Ergebnis kommen hingegen Burzykowski et al. [28] in der Auswertung des Achilles-Projekts: Dort ließ sich kein erhöhtes Risiko für eine Pilzinfektion des Fußes bei Immunsupprimierten feststellen.

Umgebungsfaktoren

Besonders das Zusammenleben auf engem Raum birgt ein hohes Risiko einer Infektionsübertragung. Sanitäreinrichtungen wie gemeinsam genutzte Badezimmer spielen dabei die größte Rolle. In Familien erfolgt die Übertragung von Dermatophyten besonders häufig, sowohl horizontal als auch vertikal [143]. Doch auch in Internaten, Schwesternwohnheimen sowie im Militärdienst wurden überdurchschnittlich hohe Infektionsraten gefunden [62, 191]. Gemeinschaftlich genutzte Umkleiden und

Duschen in Schwimmbädern und Fitnessstudios, Teppiche oder gemeinsam genutzte Schuhe stellen ebenfalls mögliche Übertragungsquellen dar [62].

1.2.6 Folgen der Onychomykose

Der unguale Pilzbefall beeinträchtigt Betroffene sowohl physisch als auch psychisch. Durch die Infektion bietet sich eine Eintrittspforte für weitere Erreger, es kann zu sekundären bakteriellen Infektionen kommen [142]. Neben einer Tinea pedis interdigitalis (OR 3,2) und Tinea pedis plantaris (OR 1,7) stellt die Onychomykose (OR 2,2) einen signifikanten Risikofaktor für ein Erysipel dar [168].

Im Rahmen der Infektion kann es zu optischen und Substanzveränderungen des Nagels kommen wie Verdickung, Trübung, Verfärbung, bröseliger Textur und Nagelbruch (siehe dazu auch Kap. 1.2.2). Dadurch treten für die Betroffenen Einschränkungen im täglichen Leben auf, besonders bei Befall der Zehennägel. Ein Großteil der Patienten berichtet beispielsweise von Problemen beim Kürzen der Nägel oder beim Tragen von Schuhwerk [43]. Hinzu kommen Missempfindungen wie Kribbeln, Brennen, Taubheits- und Druckgefühl. In einer Studie von Drake et al. [43] gaben alle 235 Betroffenen an, unter diesen Beschwerden zu leiden. Neben den körperlichen Beschwerden empfinden die Patienten auch Schamgefühl und Verlust des Selbstwertgefühls und beschäftigen sich mental vermehrt mit ihrer Infektion [43, 191]. Dies führt teilweise dazu, dass soziale Beziehungen gestört und soziale Interaktionen gemieden werden [43]. Oft besteht die Sorge, dass sich die Infektion auf weitere eigene Nägel oder die Nägel anderer Personen ausbreiten könnte [135, 195]. Die lange Dauer der Behandlung und der oft ausbleibende Erfolg können sich ebenfalls negativ auf die Lebensqualität auswirken [33]. Eine erfolgreiche antimykotische Therapie andererseits kann den subjektiven Grad der Stigmatisierung drastisch senken [195].

Sowohl die körperlichen Beschwerden als auch die psychischen Beeinträchtigungen wie vermehrtes Schamgefühl werden von Frauen häufiger und stärker wahrgenommen als von Männern [43, 135, 197]. Hingegen ist die Bereitschaft, für eine erfolgversprechende Behandlung zu zahlen, bei Männern stärker ausgeprägt [43].

1.3 Prinzipien der Diagnostik

Standardmäßig erfolgen bei klinischem Verdacht auf Onychomykose eine Nativmikroskopie sowie eine Kulturanlage zur Bestätigung [6]. Weitere diagnostische Möglichkeiten stellen histopathologische Verfahren sowie die Untersuchung mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) dar (siehe Kap. 1.3.3 und 1.3.4).

Vor der Diagnostik erfolgt die Probengewinnung. Um Begleit- und Anflugkeime zu entfernen, wird der Nagel zuerst mit 70-prozentiger Alkohollösung gereinigt [180]. Mit einem stumpfen Spatel, Skalpell oder ähnlichem medizinischem Instrumentarium werden steril feine Späne von der Nageloberfläche abgeschabt und gesammelt. Dabei sollte Material aus dem Nagelrandbereichen lateral und besonders proximal gewonnen werden, um möglichst viel Erregermaterial zu sammeln [186].

1.3.1 Nativmikroskopie

In der Nativdiagnostik wird das gewonnene Probenmaterial lichtmikroskopisch auf Pilzbestandteile wie Hyphen oder Sporen untersucht. Dazu werden die Nagelspäne zusammen mit Kalilauge (KOH, Kaliumhydroxid) oder Tetraethylammoniumhydroxid (TEAH) auf einen Objektträger aufgebracht und mit einem Deckgläschen bedeckt. Nach einer bis zu halbstündigen Inkubation bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer, während der das Keratin im Probenmaterial durch die verwendete Lauge zersetzt wird, erfolgt die Lichtmikroskopie [180]. Mit dieser Methode lassen sich bedingt Aussagen über die Erregergruppe treffen, eine weitere Differenzierung in Gattung oder Art ist jedoch nicht möglich. Zur leichteren Identifizierung der Pilzbestandteile kann zusätzlich die Anfärbung mit z.B. Methyleneblau erfolgen [180].

Als Erweiterung der Nativmikroskopie lässt sich das gewonnene Probenmaterial auch mit einem Fluoreszenzfarbstoff wie Calciflor anfärben [145]. Er lagert sich vermehrt an die Polysaccharide und das Chitin der Pilze an, färbt Keratin jedoch kaum ein. In der anschließenden Betrachtung mit dem Fluoreszenzmikroskop erscheinen die Pilzbestandteile grünlich leuchtend.

1.3.2 Mykologischer Nachweis mittels Kultur

Die Anzucht einer Kultur aus dem Probenmaterial der Patienten erfolgt auf speziellen Agarplatten. Die Nährböden beinhalten unterschiedliche Mengen an Nährstoff und pH-Werte, teilweise sind Hemmstoffe zugesetzt. Dies ermöglicht das selektive Wachstum einzelner Erreger und damit eine genaue Identifizierung der Pathogene. Durch das Antibiotikum Cycloheximid beispielsweise wird die Vermehrung nicht-dermatophytischer Erreger gehemmt und der Nachweis von Dermatophyten möglich [47]. Um mehrere Keime beurteilen zu können, werden daher mehrere erregerspezifische Platten beimpft. Nach dem Ausstreichen des Probenmaterials werden die Agarplatten mehrere Wochen bebrütet und anschließend ausgewertet [145]. Das makroskopische Wachstumsmuster, die Farbe sowie der mikroskopische Befund ermöglichen die Identifizierung des Erregers.

1.3.3 Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Mit der PCR existiert ein Verfahren zur genetischen Erregeridentifikation. Hierbei werden charakteristische Genabschnitte aus dem Probenmaterial mittels des Enzyms DNA-Polymerase vervielfältigt [139]. Anschließend werden die vervielfältigten DNA-Fragmente in einer Agarose-Gelelektrophorese mit bekannten Erreger-Genabschnitten verglichen. Innerhalb von 48 Stunden liefert die PCR so Ergebnisse über die Erregergruppe und teilweise -spezies [70].

Grundsätzlich werden in der PCR die Schritte Denaturierung, Primerhybridisierung und Elongation durchlaufen [139]. Im ersten Schritt kommt es durch Erhitzen auf 94-96°C zum Trennen der doppelsträngigen DNA. Durch Abkühlen wird im zweiten Schritt eine Anlagerung der Primer an die DNA induziert, welche Startpunkte für die DNA-Polymerasen darstellen [139]. Nach erneuter Temperaturänderung nehmen die DNA-Polymerasen ihre Arbeit auf und vervielfältigen im dritten Schritt die DNA. Dieser Zyklus wird 20-50 mal wiederholt bis genügend DNA-Material repliziert wurde [139].

1.3.4 Histologische Diagnostik

Zur histologischen Erregerdiagnostik werden Nagelproben gewonnen und in Formaldehyd eingelegt. Anschließend werden sie in Paraffinblöcken fixiert, in mehrere Mikrometer dicke Schichten geschnitten und lichtmikroskopisch betrachtet. Für eine bessere Differenzierung können die Schnitte mittels PAS-Reaktion (Periodsäure-Schiff-Reaktion, engl. Periodic acid-Schiff reaction) angefärbt werden. Dadurch stellen sich kohlenhydratreiche Strukturen wie die glykoproteinreichen Zellwände der Pilze nach Reaktion mit Periodsäure und dem Schiffschen Reagenz rötlich dar [24].

1.4 Therapieverfahren

Die möglichen Auswirkungen der Onychomykose auf die physische und psychische Gesundheit Betroffener, aus denen die Notwendigkeit der Therapie hervorgeht, wurden in Kap. 1.2.6 dargelegt. In diesem Kapitel sollen die Möglichkeiten der Behandlung näher dargestellt werden.

Vor dem Beginn einer antimykotischen Therapie sind patienten- und erregerbezogene Faktoren zu berücksichtigen. Alter, Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Lebererkrankungen oder Immuninkompetenz, einzunehmende Medikamente sowie die Compliance des Patienten sollten genauso beachtet werden wie der auslösende Erreger und die Ausprägung des Befalls. Erst nach der Zusammenschau sollte die Art des Therapeutikums gewählt werden [58, 209].

Grundsätzlich lassen sich verschiedene Ansätze in der Behandlung der Onychomykose unterscheiden. Am gängigsten sind zum einen die topische Applikation, d.h. das äußerliche Auftragen des Antimykotikums auf den Nagel, zum anderen die systemische, d.h. orale Medikamentengabe. Pilzzellen besitzen im Gegensatz zu Säugetierzellen eine Zellwand. Hier setzen diese antifungal wirkenden Substanzen an [136].

Eine alleinige chirurgische Entfernung des betroffenen Nagels ist nicht mehr zeitgemäß [200], ein möglicher Vorteil in der Kombination mit topischer Therapie wird diskutiert [74]. Intensivierte Fußhygiene durch Schuhdesinfektion zur Vermeidung eines erneuten Befalls wird empfohlen [200], auch Débridement ist möglich [125]. Von einer alleinigen chemischen Auflösung des Nagels wird Abstand genommen, in Verbindung mit topischen Antimykotika können aber höhere Heilungsraten erzielt werden [99].

1.4.1 Externe medikamentöse Therapieverfahren

Das Prinzip der topischen Therapie stellen die Penetration des Wirkstoffes von außen durch die Nagelplatte und die Schädigung der darunter befindlichen Pilze dar. Die Applikation des Agens erfolgt in der Regel als Lack [50].

Nach Auftragen des Lacks verdunstet das enthaltene Lösemittel, es entsteht eine Schicht auf der Nageloberfläche, welche den Nagel nach außen abdichtet. Daraus resultieren eine erhöhte Konzentration des Agens sowie eine verlängerte Kontaktzeit auf dem Nagel [130]. Die Okklusion vermindert zudem den transungualen Flüssigkeitsverlust und trägt zur Hydratation der Nagelplatte bei [140]. Dadurch wird einerseits die Diffusion des Wirkstoffs erleichtert [77], vermutlich durch die Vergrößerung der oberflächlichen Poren [146]. Andererseits ermöglicht der erhöhte Flüssigkeitsgehalt die Ausbreitung der medikamenten-sensitiven Pilzhyphen, wodurch der Bestand resistenter Pilzsporen eingeschränkt wird [51, 58].

Spezielle Vehikel ermöglichen den Transport durch den Nagel, von denen aktuell zwei verfügbar sind [99]. Zum einen hydrophobe Polymere, deren Schicht mechanisch oder durch Lösungsmittel entfernt werden muss, zum anderen hydro-alkoholische Lösungen mit Hydroxypropylchitosan, einem wasserlöslichen halbsynthetischen Derivat des Chitosan, die mit Wasser entfernt werden können [99]. Von ästhetischem Vorteil für den Patienten ist bei diesem Vehikel außerdem die Transparenz des aufgetragenen Films.

Amorolfin

Amorolfin gehört zur Gruppe der Phenyl-Propyl-Morpholine [162]. Es stört die Ergosterolsynthese, indem es sowohl die Delta-14-Reduktase als auch die Delta-7-8-Isomerase inhibiert [209]. In der Folge kommt es zu einer fehlerhaften Zellwandbildung durch Einlagerung von kugelförmigen Sterolen [156]. Wirksamkeit besteht gegenüber Dermatophyten wie *T. rubrum*, Hefen wie *Candida* spp., Schimmelpilzen wie *Scopulariopsis* spp. und weiteren Pilzen (*Cladosporium*, *Coccidioides*, *Histioplasma*, *Sporothrix*). Wirksamkeit gegenüber Bakterien besteht lediglich bei Aktinomyzeten [88]. Amorolfin wird als fünfprozentige Lacklösung ein- bis zweimal pro Woche über mehrere Monate bis zu einem Jahr appliziert [99]. Zuvor sollte der befallene Bereich vorsichtig so weit wie möglich abgefeilt werden [6].

Ciclopirox

Das Hydroxypyridin-Derivat Ciclopirox inhibiert metallabhängige Enzyme, indem es mit polyvalenten Kationen wie Fe^{3+} und Al^{3+} cheliiert. Dadurch vermindert es unter anderem den Abbau toxischer Metabolite und nimmt Einfluss auf die Nährstoffaufnahme, intrazelluläre Energieproduktion und Proteinsynthese der Pilze [21, 209]. Die Applikation erfolgt als achtprozentiger Lack und wird täglich bis zu einem Jahr aufgetragen [99]. Als Breitspektrum-Antimykotikum wirkt es gegen Dermatophyten wie *T. rubrum*, Hefen wie *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus* und *Scytalidium dimidiatum* sowie Schimmelpilze wie *Candida* spp. [57, 199]. Darüber hinaus ist Ciclopirox gegen einige gramnegative und grampositive Bakterien wirksam [21].

Auf neue topische Antimykotika und auf die Wirksamkeit der oben genannten Substanzen wird in Kapitel 4.4.1 näher eingegangen.

1.4.2 Interne medikamentöse Therapieverfahren

Die systemische Therapie der Onychomykose stellt in den meisten Ländern den Goldstandard dar. Die Einnahme der antimykotischen Medikamente erfolgt oral über mehrere Monate bis zur Heilung. Ein vorzeitiger Abbruch sollte bei Nebenwirkungen,

Medikamenteninteraktionen oder Aggravation der Mykose erfolgen [209]. Seit zwei Jahrzehnten werden die Präparate Itraconazol, Fluconazol und Terbinafin angewandt.

Triazole

Itraconazol und Fluconazol sind Breitspektrum-Triazol-Antimykotika und inhibieren das mykotische Cytochrom P450-Enzym Lanosterol-Demethylase [172]. In der Folge akkumuliert das Substrat 14-Alpha-methylsterol, die Ergosterolbiosynthese und damit die Entstehung der Zellwand der Pilze werden gestört. Itraconazol kann oral oder intravenös (i.v.) appliziert werden und findet eine sehr breite Anwendung bei Dermatophyteninfektionen, invasiven und allergischen Aspergillosen, oberflächlicher Candidose, Sporotrichose, Histoplasmose oder Blastomykose [98, 121]. Fluconazol besitzt dagegen eine Wirksamkeit gegen Dermatophyten und Candida [26]. Da etliche Medikamente in der Leber über das Enzym CYP450 abgebaut werden und Triazol-Antimykotika wie Itraconazol und Fluconazol dieses Enzym inhibieren, ist die gleichzeitige Gabe vieler Medikamente kontraindiziert oder abzuwägen [82].

Terbinafin

Das Allylamin-Derivat Terbinafin ist das in Europa und Nordamerika am häufigsten verschriebene Antimykotikum zur Therapie der Onychomykose [86]. Es hemmt ebenfalls die Ergosterolsynthese, allerdings greift es zu einem früheren Zeitpunkt in den Syntheseweg ein als die Azole. Es hemmt das Enzym Squalenepoxidase und führt zur Akkumulation von Squalen. Terbinafin besitzt eine hohe Bioverfügbarkeit und ein sehr geringes Risiko für Medikamenteninteraktionen [98]. Neben der systemischen Anwendung ist auch eine topische Applikation möglich [187] (siehe Kap. 4.4.1).

Griseofulvin

Griseofulvin gelangt nach Bindung von Keratin im Rahmen der Zellteilung in die mykotische Zelle. Dort interagiert es mit Tubulin als Teil der Mikrotubuli, hemmt den Abbau und stört die Funktion des Spindelapparates. Das Mykotoxin ist ein CYP450-Induktor, daher ist auch hier bei Einnahme anderer Medikamente eine Dosisanpassung zu beachten [199]. Aufgrund der im Vergleich zu anderen Antimykotika geringen Wirksamkeit, der langen Behandlungsdauer und Gefahr von

Medikamenteninteraktionen wird Griseofulvin nicht mehr für die Behandlung der Onychomykose empfohlen.

In Kapitel 4.4.2 wird genauer auf die Wirkungsweise, Effektivität und Limitationen der systemischen Antimykotika sowie neue Ansätze eingegangen. Neben einer Monotherapie der topischen oder systemischen Antimykotika besteht die Möglichkeit einer Kombination dieser beiden Darreichungsformen (siehe dazu Kap. 4.4.3).

1.5 Laser

1.5.1 Laserprinzip

Begriffe

Der Begriff LASER ist ein Akronym für engl. light amplification by stimulated emission of radiation, übersetzt Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von (elektromagnetischer) Strahlung. Diese Theorie der stimulierten Emission von Strahlung brachte Albert Einstein 1917 als erster hervor [182].

Als Licht bezeichnet man elektromagnetische Wellen mit einer Länge von 100 nm bis 1 mm, es deckt also den ultravioletten Spektralbereich (1-400 nm), den für den Menschen sichtbaren (400-700 nm) und den infraroten Spektralbereich (0,7-100 µm) ab. Die dermatologische Laseranwendung erfolgt über die gesamte Spektralbreite, vom XeCl-Excimer-Laser mit 308 nm bis zum chirurgischen CO₂-Laser mit 10,6 µm [67, 116, 160].

Aufbau eines Lasers

Grundsätzlich beinhaltet ein Laser drei Komponenten: ein Lasermedium (auch aktives Medium genannt), einen Resonator und eine Pumpe.

Das Lasermedium kann als Festkörper (z.B. Yttrium-Aluminium-Granat bei einem Nd:YAG-Laser), als Flüssigkeit (z.B. Lösungsmittel bei einem Farbstofflaser) oder gasförmig (z.B. Puffergas wie Stickstoff und Helium bei einem CO₂-Laser) vorliegen. Die Atome in diesem aktiven Medium, welche sich in angeregtem Zustand befinden, werden stimuliert, wodurch Photone emittieren (engl. stimulated emission of radiation).

Werden sehr viele statt nur einem Atom angestoßen, spricht man von einer Lichtverstärkung (engl. amplification of emission). Der stimulierte Prozess kann sich aufbauen, wenn sehr viele dieser Atome in diesen angeregten Zustand versetzt werden. Dadurch werden immer mehr gleichartige Photonen erzeugt. Ihre Anzahl wächst exponentiell an [116]. Das Lichtmedium fungiert also als Verstärker.

Voraussetzung dafür ist ein das Lasermedium umgebender Resonator. Dieser reflektiert als Spiegel wellenlängenselektiv das Licht der Atome, wodurch es das aktive Medium immer wieder durchläuft (Oszillation). Es resultiert eine lawinenartige Verstärkung [116]. Durch einen teildurchlässigen Anteil des Resonators kann das Laserlicht austreten.

Die Pumpe übernimmt die Rolle des Energiegebers und ist mit dem Lasermedium verbunden. Die optische Leistung des Lasers ist im Wesentlichen von der zugeführten Energiemenge abhängig [116]. Je nach Lasermedium kommen Blitzlampen, Diodenlaser oder elektrischer Strom zum Einsatz.

Weitere Bestandteile eines Lasergerätes sind die Kühlung, Steuerungstechnik sowie die elektrische Versorgung. Zusammen mit dem Resonator sind sie hermetisch geschlossen verbaut, um sowohl den Anwender als auch den Patienten vor potentiell gesundheits- oder lebensgefährlichen Strömen und Spannungen des Gerätes zu schützen.

Die Applikation des Laserlichts auf die Haut erfolgt über einen Lichtleiter und ein Handstück an seinem distalen Ende. Am einfachsten erfolgt der Lichttransport mittels Glaslichtleitern [116]. Der Leiter besteht dabei aus Quarzglas und wird von einer Reflexschicht und zum Schutz vor mechanischen Schäden umhüllt. Das Laserlicht wird vor dem Lichtleiter mittels einer Linse auf die Größe des Leiters gebündelt, nach dem Verlassen wird das defokussierte Laserlicht mittels Linsen parallelisiert und auf Spot-Größe fokussiert. Die Passage durch den Lichtleiter erfolgt nahezu verlustfrei, zu Abschwächungen der Leistung kommt es beim Eintritt und Austritt des Laserlichts in den Lichtleiter, da Luft und das Glasmaterial unterschiedliche Brechungsindizes besitzen [116].

Unterschiedliche Lasertypen emittieren unterschiedliche Wellenlängen, abhängig von den im Festkörper, Lösungsmittel oder in Glasröhren befindlichen Atomen, Ionen oder

Molekülen (siehe Tabelle (Tab.) 1). Daraus ergeben sich unterschiedliche Eindringtiefen in das Gewebe (siehe dazu Kap. 1.5.2).

Tab. 1 nach [116]: Gebräuchliche Lasertypen in der Dermatologie

Wellenlänge (nm)	Atome, Ionen, Moleküle für die Laseremission	Trägersubstanz	Festkörper, Flüssigkeit, Gas	Name des Lasers
308	Xe, Cl	Puffergas (Helium, Neon)	Gas	Excimerlaser
488/514	Ar ⁺	Reine Argongasfüllung	Gas	Argonlaser (Argonionenlaser)
532	Nd ³⁺	Yttrium-Aluminium-Granat (Y ₃ Al ₅ O ₁₂)	Festkörper	Nd:YAG-Laser
585-600	Rhodmain 6G, Sulforhodamin B	Lösungsmittel	Flüssigkeit	Farbstofflaser
694	Cr ³⁺	Al ₂ O ₃	Festkörper	Rubinlaser
755	Cr ³⁺	Chrysoberyll (BeAl ₂ O ₄)	Festkörper	Alexandritlaser
810, 940	InGaAs AlGaAs	Halbleiter	Festkörper	Diodenlaser
1064	Nd ³⁺	Yttrium-Aluminium-Granat (Y ₃ Al ₅ O ₁₂)	Festkörper	Nd:YAG-Laser
2940	Er ³⁺	Yttrium-Aluminium-Granat (Y ₃ Al ₅ O ₁₂)	Festkörper	Er:YAG-Laser
10600	CO ₂	Puffergas (Stickstoff, Helium)	Gas	CO ₂ -Laser

Eine Impulsdauer von einigen Millisekunden bis zu wenigen Femtosekunden (10^{-15} s) ist derzeit mit Lasern möglich [116]. Je nach Dauer spricht man von einem kontinuierlichen (Dauerstrich-Laser = continuous wave-Laser, kurz cw-Laser) und einem kurzem Lichtimpuls. Für Impulse im Millisekundenbereich sind cw-Laser in Kombination mit einem elektromechanischen Schalter geeignet, bei kontinuierlicher Energiezufuhr. Gepulste Diodenlaser oder Blitzlampen führen zeitlich begrenzt

Energie zu und ermöglichen dadurch Impulszeiten im Milli- und Mikrosekundenbereich. Für noch kürzere Impulse im Nano- und Femtosekundenbereich wird ein Güteschalter (Quality-switch = QS) benötigt.

1.5.2 Licht und Gewebe

Trifft Licht auf die Haut, verhindern ihre Gewebeeigenschaften eine geradlinige Ausbreitung. Es kommt zu Reflexion, Streuung und Absorption [160].

Bedingt durch die unterschiedlichen Brechungsindizes von Luft ($n = 1$) und Haut ($n = 1,37$ bis $1,5$) wird ein Teil des Lichts beim Übertritt aus der Luft auf das Stratum corneum reflektiert [116]. Je nach Einfallswinkel des Lichts sind 4-10% der Photonen betroffen, mit geringsten Verlusten bei senkrechtem Auftreffen [160].

Dringt das Laserlicht in das Gewebe ein, wird es aufgrund der inhomogenen Verteilung von Zellen, zellulären Bestandteilen, Haarfollikeln, Drüsen, Kollagenfasern und Blutgefäßen gestreut, d.h. die Richtung der Photonen wird geändert [116]. Es lässt sich eine Rayleigh- von einer Mie-Streuung unterscheiden, wobei im Gewebe eine Mischung der beiden vorliegt [160]. Streuung in der Haut ist wellenlängenabhängig: Sind die Streuzentren wesentlich kleiner als die Wellenlänge des Lichts (z.B. Kollagenfaserstreifen), kommt es zu einer isotropen (gleichmäßigen) Streuverteilung (Rayleigh-Streuung). Sind die Streuzentren mindestens gleichgroß wie die Wellenlänge (z.B. Mitochondrien), ergibt sich mit der Mie-Streuung eine Vorwärtsstreuung. Durch die Streuungseigenschaften der Haut kann die Lichtintensität verringert oder erhöht werden.

Auch die Lichtabsorption ist wellenlängenabhängig und lässt sich mit dem Absorptionskoeffizienten μ_a (Einheit cm^{-1}) beschreiben [116]. Zu den wichtigsten lichtabsorbierenden Chromophoren der Haut zählen Hämoglobin, Wasser und Melanin. Während Melanin sichtbares Licht absorbiert (400-700 nm), nimmt Wasser Licht quasi ausschließlich in den darunter (<230 nm) und darüber liegenden Spektren ($>2,8 \mu\text{m}$) gut auf.

Eindringtiefe

Absorption und Streuung schwächen die Lichtintensität im Gewebe und damit die Ausbreitung in die Tiefe ab. Aus den optischen Gewebeparametern ergibt sich die Eindringtiefe des Lichtes in die Haut [159]. Sie beschreibt diejenige Gewebetiefe, bei der die Lichtintensität I nur noch 37% der eingestrahnten Intensität I_0 beträgt [159].

Tab. 2 nach [159]: Typische Lichteindringtiefen für gering pigmentierter Haut

Spektralbereich	Eindringtiefe
UV (ca. 100-400 nm]	100-300 μm
Blau/grün (ca. 450-560 nm)	0,1-1 mm
Gelb (ca. 560-590 nm)	1 mm
Optisches Fenster (ca. 700-900 nm)	1-6 mm
1,2-2 μm	0,1-1 mm
>2 μm	100-300 μm

Die Temperatur im Zielobjekt hängt von der Impulsdauer und der Menge an Photonen pro Zeiteinheit und Fläche ab. Je kürzer bzw. größer diese beiden sind, desto höher steigt die Temperatur [159].

1.5.3 Laseranwendung in der Dermatologie

In der Dermatologie kommen überwiegend Rubinlaser, Diodenlaser, Argonlaser, Farbstofflaser, CO₂-Laser, Erbium:YAG-Laser (Er:YAG-Laser), Neodym:YAG-Laser (Nd:YAG-Laser), Alexandritlaser, Excimerlaser, und Erbium:Glass-Laser zum Einsatz [159].

Erste Anwendungen einer künstlichen Lichtquelle in der Dermatologie erfolgten bereits um das Jahr 1900, beispielsweise in der Behandlung von Lupus vulgaris mittels der Finsen-Lampe [182]. Der erste erfolgreiche Einsatz von Lasern in der Therapie von Hauterkrankungen gelang Leon Goldman und seiner Arbeitsgruppe 1963 bis 1973 durch die Verwendung von Rubin- und Nd:YAG-Lasern [72, 182]. Mittlerweile sind

auch die oben genannten Lasersysteme in der Dermatologie etabliert. Der Anwendungsbereich ist sehr breit gefächert. Tattoorentfernung mittels Rubinlasern, Epilation mittels Diodenlasern und die Behandlung von Feuermalen und Teleangiectasien mittels Farbstofflasern sind heute ebenso möglich wie die ästhetische Verbesserung von Falten und Aknenarben durch CO₂-Laser und der Einsatz eines Excimerlasers bei Hypopigmentierungen [72, 116].

1.5.4 Laseranwendung bei Onychomykose

Bisherige Behandlungskonzepte bei Onychomykose unterliegen einigen Limitationen. So führen mangelnde Penetration bei topischer Behandlung, Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen bei systemischer Therapie, lange Behandlungsdauer und damit einhergehende geringe Compliance auf Patientenseite oft zu einem geringen Erfolg der Therapie und zu Rückfällen (siehe Kap. 1.4 und 4.4). Auch bei bestehenden Grunderkrankungen wie einer chronisch venösen Insuffizienz sind die Erfolgsraten durch eine medikamentöse Therapie eingeschränkt [184]. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einer Suche nach neuen Behandlungsansätzen. Eine Laserbehandlung bietet dabei einige Vorzüge: Kurze Behandlungsdauer, wenig Eigenverantwortlichkeit der Patienten, kaum bis keine Beeinträchtigung auf Seiten des Patienten durch die Behandlung und keine Einflussnahme auf eingenommene Medikamente.

Auf die diskutierten Wirkungsweisen einer Laseranwendung bei Onychomykose wird in Kapitel 4.3.4 ausführlich eingegangen.

1.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Zielsetzung dieses Versuchsaufbaus war es zu ermitteln, ob eine Nagelmykose mittels Einsatz des FOX Diodenlasers (Firma A.R.C. Laser GmbH, Nürnberg) effektiv behandelt werden kann. Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden nur Probanden mit beidseitigem Großzehenbefall ausgewählt und pro Patient randomisiert ein Nagel in die Behandlungs- und Kontrollgruppe eingeteilt. Dadurch

wurde gewährleistet, dass die jeweils verglichenen Nägel den gleichen Umweltbedingungen ausgesetzt waren.

Zur Bewertung wurden einerseits die klinische Veränderung, objektiviert mittels Onychomycosis Severity Index, sowie andererseits die mykologische Diagnostik herangezogen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Kohorte

Die Kohorte umfasste 9 Frauen (45%) und 11 Männer (55%). Das mittlere Alter betrug im Durchschnitt $59,35 \pm 11,18$ Jahre, bei den männlichen Probanden $62,55 \pm 8,66$ Jahre, bei den weiblichen $55,44 \pm 13,12$ Jahre. Der älteste Teilnehmer war zu Beginn der Studie 83 Jahre alt, der jüngste 41 Jahre.

19 der 20 Probanden füllten den vor der Studie ausgehändigten Fragebogen aus (siehe dazu Kap. 3.2 und Anhang). Tab. 18 im Anhang gibt eine genaue Auflistung der Patientendaten.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle volljährigen Patienten mit den klinischen Zeichen einer Onychomykose (siehe Kap. 1.1.4.3) an beiden Großzehennägeln (GZN), diagnostiziert durch Dermatologen der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München. Als Ausschlusskriterien galten Erkrankungen, die das Risiko einer Beeinträchtigung der sensiblen Wahrnehmung, insbesondere der Thermo- und Nozizeption, und des Gefäßstatus mit sich bringen: Diabetes, Neuropathien, Ulzera an Beinen und Füßen, Sensibilitätsstörungen anderer Genese, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Weiterhin führte eine Therapie mit antimykotischen Externa in den letzten drei bis vier Monaten sowie eine systemische antimykotische Behandlung im Zeitraum von 12 Monaten vor der Studie zum Ausschluss. Eine zeitgleiche andere Behandlung der Onychomykose war nicht zulässig.

2.2 Ablauf der Studie

Die Probanden wurden im Vorfeld über den Ablauf der Studie sowie über mögliche Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung (siehe Anhang). Zudem erhielten sie einen kurzen freiwillig auszufüllenden Fragebogen über die Dauer der Onychomykose und mögliche Vorbehandlungen. Auf die Ergebnisse wird in Kap. 3.2 eingegangen. Pro Studienteilnehmer wurde ein GZN randomisiert der Behandlungsgruppe zugeteilt, entsprechend bildeten jeweils die anderen GZN die Kontrollgruppe. Insgesamt standen 40 GZN zur Verfügung, in der Fallgruppe neun linke und elf rechte GZN und in der Kontrollgruppe vice versa. Die Studie erstreckte sich über drei Behandlungstermine sowie eine Nachkontrolle. Die Termine wurden im Abstand von zwei, sechs bzw. 16 Wochen vergeben, die Nachkontrollen wurden auf vier Monate nach dem letzten Behandlungstermin angesetzt. Vor dem ersten Behandlungstermin sowie zur Nachkontrolle erfolgte sowohl eine Fotodokumentation mittels einer Canon EOS 550D Fotokamera (Brennzahl F/4, Belichtungszeit 1/60 Sek. und Brennweite 60 mm) als auch eine Isolierung von Probenmaterial aller 40 GZN, welches mykologisch untersucht wurde (siehe dazu Kap. 2.6).

2.3 FOX Diodenlaser

Der verwendete Laser war ein FOX Diodenlaser der Firma A.R.C. Laser GmbH, Nürnberg. Das Lasergerät emittiert Licht mit einer Wellenlänge von 1064 nm, die Energiedichte beträgt 5,1 J/cm², die Spotgröße 4 mm bei einem Abstand von 1 cm zwischen Handstück und Nagel.

Der Laser bietet zwei Arbeitsstufen für die Behandlung: „Standard“ und „Stark“. In der ersten Stufe wird mit einer Leistung von 8 W, einer Pulslänge von 60-80 ms und einer Pulspause von 90-100 ms gearbeitet. In der zweiten wird das Gerät mit einer Ausgangsleistung von 10 W, einer Pulslänge von 10 ms und einer Pulspause von 4-5 ms betrieben. Im Rahmen dieser Studie wurde der Laser in der Intensitätsstufe „Stark“ betrieben. In Tab. 3 sind die technischen Daten des FOX Lasers zusammengefasst, Abbildung (Abb.) 1 zeigt den Laser.



Abb. 1: FOX Diodenlaser der Firma A.R.C. Laser GmbH, Nürnberg [42]

Tab. 3: Technische Daten des verwendeten Fox Diodenlasers (nach [42])

Laser	Diode
Wellenlänge – Ausgangsleistung am Fiberende	1064 nm; 8 Watt/10 Watt
Pulslänge	60-80 ms/10 ms
Puls-Intervall	90-110 ms/ 4-5 ms
Zielstrahl	Grün 532 nm, < 1 mW
Maße B x T x H	142 x 163 x 174 mm
Gewicht	1,2 kg
Stromversorgung	Integrierte wiederaufladbare Akkus

2.4 Durchführung der Behandlung

Bei jeder der drei Therapiesitzungen wurde der Laserstrahl mäanderförmig über den gesamten Nagel geführt. Dieser Vorgang wurde mehrfach wiederholt, bis die laut Hersteller benötigte Gesamtenergie von 500 bis 550 J auf den Nagel einwirken konnte, abzulesen am Display des Lasers. Entwickelte sich bei den Probanden während der Behandlung ein zu starkes Hitzegefühl, wurde die Sitzung entweder bei bereits erreichtem Energiebereich beendet oder nach kurzem Pausieren fortgesetzt. Die Sitzungsdauer betrug in der Regel nicht mehr als 10 Minuten. Während der Sitzungen trugen alle Anwesenden geeignete Schutzbrillen zum effektiven Augenschutz.

2.5. Onychomycosis Severity Index (OSI)

Die Beurteilung des Nagelbefalls wurde unabhängig voneinander vom betreuenden Doktoranden und einem erfahrenen Assistenzarzt der Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München, durchgeführt. Die Auswertung erfolgte anhand der aufgenommenen Fotos (siehe Kap. 2.2) und wurde verblindet durchgeführt. Für die Prüfer war keine Zuordnung zu einem Probanden, zum Therapie- oder Kontrollnagel oder zum Zeitpunkt der Fotografie möglich.

Der Schweregrad des Befalls wurde mittels Onychomycosis Severity Index (OSI) ermittelt [31]. Dieser Index wurde in Anlehnung an den Psoriasis Area and Severity Index (PASI) [60] entwickelt. In den OSI fließen mehrere Aspekte des Befalls ein, die jeweils mit Punkten bewertet und miteinander verrechnet werden. Daraus ergibt sich eine Einteilung in einen milden, mäßigen und schweren Befall. Folgende Aspekte des Befalls werden berücksichtigt:

Area of Involvement

Als erster Gesichtspunkt wird die Fläche des Nagels betrachtet, die vom Pilz befallen ist, und prozentual geschätzt. Dabei werden für einen beteiligten Bereich von 1 bis 10% ein Punkt vergeben, für 11 bis 25% zwei Punkte, für 26 bis 50% drei Punkte, für 51 bis 75% vier Punkte. Eine Beteiligung von mehr als 75% ergibt 5 Punkte. Liegt kein

Befall vor, wird dies mit null Punkten bewertet. Sind zwischen einem und zehn Prozent des Nagels betroffen und liegt gleichzeitig ein negativer mykologischer Laborbefund vor, kann von einer Heilung ausgegangen werden [176].

Proximity of disease to matrix

Als zweites Kriterium wird die Nähe der Erkrankung zur Nagelmatrix herangezogen. Dabei ist die Nagelfläche in vier transversale Abschnitte einzuteilen und wiederum mit Punkten zu bewerten. Der distale Abschnitt (angrenzend an den distalen Nagelrand) entspricht einem Punkt, der zweite Abschnitt zwei Punkten, entsprechend beim dritten und vierten Segment. Fünf Punkte werden vergeben, wenn eine Beteiligung der Matrix vorliegt: Entweder greift die Onychomykose auf die Lunula über oder der infizierte Bereich zieht sich bis unter den proximalen Nagelrand (siehe dazu Abb. 2). Die Einteilung des Nagels in transversale Abschnitte ist insofern entscheidend, da ein lateraler Befall nahe an die Nagelmatrix heranreichen beziehungsweise sie infiltrieren kann, ohne dabei prozentual einen großen Bereich des Nagels befallen zu müssen. Der Befall der Matrix zieht aber eine ungünstige Prognose nach sich, was einer geringen Bewertung des prozentualen Befalls nicht entspräche.

Longitudinal streaking or patch

Weiterhin fließt das Vorhandensein von longitudinalen Streifen oder Flecken, sogenannten Dermatophytomen, in den OSI ein [31]. Klinisch gestaltet sich die Streifung gelb, weiß oder orange, die rundlichen Flecken imponieren weiß oder gelb. Zur Abgrenzung zur Onycholyse wird die longitudinale Streifung definiert durch ihre Ausdehnung vom freien Nagelrand bis zum proximalen Nagelrand. Ein Fleck muss dabei nicht über die gesamte Länge des Nagels reichen. Bei der Existenz eines oder mehrerer longitudinale Streifen oder Flecken wird der Nagel mit 10 Punkten bewertet. Damit erreicht der bewertete Nagel im OSI bereits mindestens einen mäßigen Befall.

Subunguale Hyperkeratose

Das letzte Kriterium des OSI stellt die subunguale Hyperkeratose (engl. subungual hyperkeratosis) dar. Dabei handelt es sich um eine Verdickung der Stratum corneum im Rahmen der Pilzinfektion. Auch dieses klinische Merkmal stellt einen prognostisch ungünstigen Faktor dar: Die Passage antifungaler Therapeutika gelangt bei einer

subungualen Hyperkeratose von mehr als 2 Millimetern (mm) erschwert zum Wirkungsort [31]. Gemessen wird der Bereich der Debris, also der zerstörten Zellbestandteile, zwischen Nagelbett und Nagelplatte, wobei die Nagelplatte selbst nicht miteinbezogen wird. 10 Punkte werden vergeben bei Hyperkeratose über 2 mm, keine Punkte bei kleiner 2 mm.

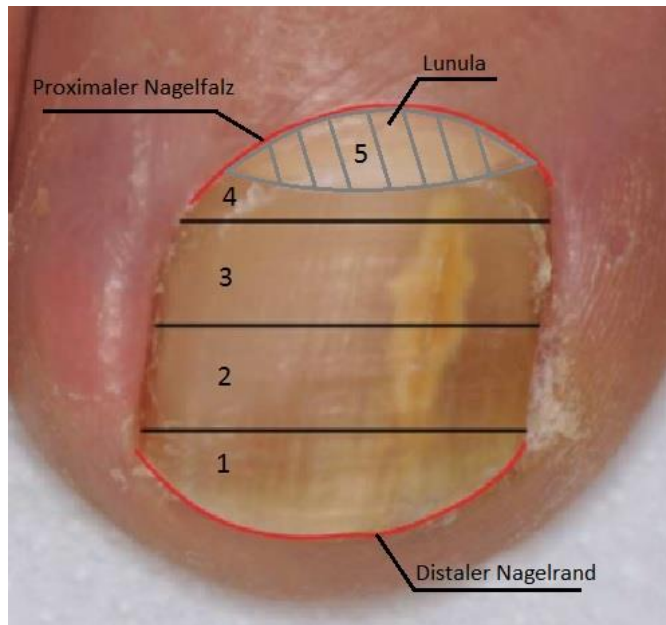


Abb. 2 nach Carney et al. [31]: Onychomycosis Severity Index (OSI): Maß der Nähe der Erkrankung zur Matrix – Einteilung in 5 Abschnitte

Berechnung

Der Punktestand aus der Bewertung der prozentual befallenen Fläche wird multipliziert mit den Punkten aus der Bestimmung der betroffenen Abschnitte. Hierzu werden die Punkte bei Vorhandensein von Dermatophytomen oder subungualer Hyperkeratose größer 2 mm addiert. Bei gleichzeitigem Auftreten von Dermatophytomen und Hyperkeratose werden nur einmal 10 Punkte vergeben. Daraus ergibt sich eine mögliche Maximalpunktzahl von 35 Punkten. Eine milde Nagelbeteiligung wird mit kleiner gleich fünf Punkten eingestuft, eine moderate mit sechs bis 15 und eine schwere mit 16 bis 35. Beispiele finden sich in Abb. 3-6, eine Zusammenfassung der Kriterien in Tab. 4.

Tab. 4: Zusammenfassung der Kriterien des Onychomycosis Severity Index

Area of Involvement		Nähe zur Matrix		Dermatophyten oder sub-unguale Hyperkeratosen >2mm	
Nagelbeteiligung (%)	Punkte	Beteiligung ausgehend vom distalen Rand	Punkte	Vorhanden?	Punkte
0	0	< 1/4	1	Nein	0
1-10	1	1/4 – 1/2	2	Ja	10
11-25	2	1/2 – 3/4	3	-	-
26-50	3	> 3/4	4	-	-
51-75	4	Matrix-Beteiligung	5	-	-
76-100	5	-	-	-	-



Abb. 3: Probanden-GZN mit schwerem Befall (OSI 35)



Abb. 4: Probanden-GZN mit schwerem Befall (OSI 35)



Abb. 5: Probanden-GZN mit moderatem Befall (OSI 12)



Abb. 6: Probanden-GZN mit mildem Befall (OSI 1)

Abb. 3-6: Verschiedene Schweregrade einer Onychomykose am Beispiel von GZN von Probanden der Studie

2.6 Mykologische Diagnostik

Für die mykologische Diagnostik wurden nach Desinfektion mit 70-prozentigem Alkohol mit einem stumpfen Messer feine Späne der Nagelplatte aus ihrem Randbereich sowie aus subungualen Hyperkeratosen gewonnen. Es erfolgte eine mikroskopische Nativuntersuchung des Nagelmaterials sowie eine Anzucht aus dem gewonnenen Nagelmaterial (siehe auch Kap. 1.3.1 und 1.3.2).

Für die Nativdiagnostik wurde das Probenmaterial auf einem Objektträger mit KOH 15% betropft und mit einem Deckgläschen bedeckt. Es erfolgte eine halbstündige Inkubation in einer feuchten Kammer. Die anschließende Lichtmikroskopie wurde durch eine geschulte Medizinisch-Technische Assistentin (MTA) durchgeführt.

Für die Kulturanzucht aus dem Probenmaterial kamen drei verschiedene Nährböden zur Anwendung:

Der Dermasel-Agar der Firma Oxoid, Wesel, wird zum Nachweis von Dermatophyten verwendet, das enthaltene Cycloheximid hemmt die Begleitflora [178]. Die Zusammensetzung ist in Tab. 5 beschrieben.

Tab. 5: Zusammensetzung des Dermasel-Agars laut Hersteller [178]

Dermasel-Agar (Firma Oxoid)	
Typische Zusammensetzung (g/l)	
Mykologisches Peptid	10,0
Glukose	20,0
Chloramphenicol	0,05
Cycloheximid	0,4
Agar	14,5
pH	6,9

ChromID® Candida-Platten der Firma BioMérieux, Nürtingen: Mit diesem chromogenen Medium lassen sich selektiv Hefen isolieren und *C. albicans* identifizieren [20] (siehe Tab. 6).

Tab. 6: Zusammensetzung des ChromID® Candida-Agars laut Hersteller [20]

ChromID® Candida (Firma Biomerieux)	
Typische Zusammensetzung g/dl	
Hefeextrakt	6,0
Malzextrakt	4,5
Substrate und Enzymregulatoren	1,71
Antibiotikamischung	0,107
Agar	14,0
pH	6,7

Als drittes Medium kam Sabouraud-Dextrose-Agar der Firma Oxoid, Wesel, zur Isolierung von Dermatophyten, Hefen und anderer Pilze zum Einsatz [149] (siehe Tab. 7).

Tab. 7: Zusammensetzung des Sabouraud-Dextrose Agars laut Hersteller [149]

Sabouraud-Dextrose Agar (Firma Oxoid)	
Typische Zusammensetzung (g/l)	
Mykologisches Peptid	10,0
Glukose (Dextrose)	40,0
Chloramphenicol	0,1
Agar	15,0
pH	5,6

Die Beimpfung der Platten erfolgte unter sterilen Bedingungen mittels Impföse durch geschulte MTAs der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein. Die Inkubationszeit betrug drei Wochen bei 25 bis 27 °C. Die Auswertung wurde von Herrn Dr. Seidl, zum Zeitpunkt der Durchführung der Dissertation ehemalige Leitung Labor Dermatoinfektologie, und Herrn Dr. Köberle, Leitung Labor Dermatoinfektologie, durchgeführt.

2.7 Numerische Rating-Skala

Die Patienten wurden gebeten, nach jeder der drei Sitzungen die Schmerzhaftigkeit der Behandlung anhand einer Numerischen Rating Skala (NRS) anzugeben. Es konnten null bis zehn Punkte vergeben werden, wobei „Null“ fehlender Schmerz und „Zehn“ den stärksten vorstellbaren Schmerz repräsentiert.

2.8 Statistische Analyse

Die Studiendaten entsprechen nicht der Normalverteilung, daher wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Vorzeichen-Test für verbundene Stichproben für die statistische Auswertung gewählt. Dieser Test ermöglicht die Beurteilung der zentralen Tendenzen der Stichproben. Da die Messwertpaare in den Stichproben

„Therapiegruppe“ und „Kontrollgruppe“ jeweils von den gleichen Probanden stammen (Messwiederholung), erfüllen die Stichproben die Eigenschaft der Abhängigkeit. Die Zuteilung der Zehen in die Gruppen erfolgte zufällig, die Messwerte innerhalb der Stichproben sind ordinalskaliert und unabhängig voneinander [174]. Die Stichproben sind mit $n = 20$ relativ klein. Somit sind die Voraussetzungen zur Anwendung des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben gegeben. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Die statistische Berechnung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS der Firma IBM.

Der Behandlungserfolg wird als Δ (OSI vor Behandlungsbeginn - OSI zum Zeitpunkt der Nachkontrolle) gemessen. Die Score-Änderung Δ wird mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Test zwischen der Behandlungsgruppe und Kontrollgruppe verglichen. Die Null- und Alternativhypothese zur Prüfung gleicher Behandlungseffekte lauten:

Nullhypothese H0

Medianer Unterschied (Δ Therapiegruppe – Δ Kontrollgruppe) = 0

Alternativhypothese H1

Medianer Unterschied (Δ Therapiegruppe – Δ Kontrollgruppe) $\neq 0$

Weiterhin wurde der lineare Zusammenhang zwischen der je Sitzung aufgebrauchten Energie und der je Sitzung durch die Probanden angegebenen Schmerzhaftigkeit statistisch untersucht. Hierfür kam Spearmans Rangkorrelationskoeffizient zum Einsatz. Voraussetzung sind mindestens ordinalskalierte Messwerte. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit einer positiven, negativen sowie keiner Korrelation. Eine kausale Aussage über den Zusammenhang lässt sich mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizient nicht treffen.

3 Ergebnisse

3.1 Behandlungsablauf und Kontrolltermine

Die Dauer je Behandlung betrug bei allen Probanden unter 10 Minuten, da in der Regel nach zwei- bis dreimaligem meanderförmigen Bestrahlungsläufen die Zielenergie erreicht wurde (siehe auch Kap. 2.4). Je nach Schmerzerleben der Probanden wurde die Laserapplikation gegebenenfalls kurzzeitig pausiert. Die Behandlung wurde sehr gut vertragen, es traten keine Nebenwirkungen auf.

Der Zeitraum zwischen dem ersten und zweiten Behandlungstermin betrug im Mittel $15,95 \pm 4,41$ Tage (Spannweite: 12 bis 28 Tage) und zwischen dem zweiten und dritten Termin $41,75 \pm 11,31$ Tage (Spannweite: 14 bis 70 Tage). Die Nachkontrolle fand nach weiteren 4 Monaten ($124,65 \pm 46,86$ Tagen) statt. Zwischen dem ersten Behandlungstermin und der Nachkontrolle vergingen durchschnittlich 6 Monate ($182,35 \pm 42,76$ Tage).

3.2 Auswertung des Fragebogens

Der Fragebogen (siehe Anhang) wurde von 19 der 20 Studienteilnehmer ausgefüllt. Die Frage nach der Dauer der Onychomykose beantwortete ein Proband nicht, die übrigen 18 Teilnehmer gaben an, seit mindestens einem Jahr unter der Infektion zu leiden. 13 von ihnen (72,2%) sind seit mindestens fünf Jahren und 11 (61,1%) seit mindestens zehn Jahren betroffen gewesen. Zwei Probanden hatten in der Vergangenheit weder eigenständig noch ärztlich überwacht Maßnahmen gegen die Onychomykose ergriffen, bei den restlichen 17 blieb jeder Behandlungsversuch erfolglos. Bei 16 von ihnen (94,1%) wurde eine topische Behandlung durchgeführt, bei zweien (11,8%) auch eine systemische. Eine podologische Versorgung nahmen 3 (17,7%) in Anspruch. Ausschließlich systemische Therapie oder eine Laserbehandlung gegen die Onychomykose war bei keinem Patient erfolgt. Die verwendeten topischen Substanzen waren Amorolfing, Ciclopirox und Clotrimazol, systemisch kamen Terbinafin und Itraconazol zum Einsatz.

3.3 Auswertung des Onychomycosis Severity Index

Da die Beurteilung des Nagelbefalls anhand der Fotografien der Nägel verblindet durch zwei Prüfer erfolgte (siehe dazu Kap. 2.5), werden in den folgenden Kapiteln die Ergebnisse der beiden Prüfer einzeln betrachtet.

3.3.1 Ergebnisse des ersten Prüfers

Vor der Behandlung

Der durchschnittliche OSI aller 40 GZN, d.h. Therapie- und Kontrollgruppe zusammengefasst, betrug vor der Behandlung 16,70 Punkte, entsprechend einem schweren Befall. Die Behandlungsgruppe isoliert betrachtet ergab einen durchschnittlichen OSI von 18,55 Punkten (schwerer Befall), in der Kontrollgruppe mit 14,85 Punkten einen mäßigen Befall. Vor der Behandlung wiesen 12 (60,0%) der 20 GZN der Fallgruppe einen starken, 4 (20,0%) einen moderaten und 4 (20,0%) einen milden Pilzbefall auf. In der Kontrollgruppe waren es 10 (50,0%), 3 (15,0%) bzw. 7 (35,0%).

Bei der geschlechterspezifischen Betrachtung aller GZN der Probandinnen zeigte sich im Durchschnitt vor der Behandlung ein knapp moderater Befall (OSI 14,67), bei den Probanden mit einem Wert von 18,36 ein schwerer Befall. In der Therapiegruppe waren es 16,44 bzw. 20,27 Punkte, in der Kontrollgruppe 12,89 bzw. 16,45 Punkte.

Bei der Nachkontrolle

Der durchschnittliche OSI der Behandlungsgruppe veränderte sich von anfangs 18,95 Punkten vor der Behandlung um 0,20 auf 19,15 Punkte am Kontrolltermin. 12 (60,0%) wiesen einen starken, 5 (25,0%) einen moderaten und 3 (15,0%) einen milden Pilzbefall auf. In der Kontrollgruppe gab es einen Anstieg der Punkte um 3,00 von 16,05 auf 19,05. Der Anteil mit starkem Befall betrug 55% (11 Probanden), mit moderatem 25% (5 Probanden) und mit mildem 20% (4 Probanden).

Bei isolierter Betrachtung der Probandinnen in der Therapiegruppe sank der durchschnittliche OSI von 16,44 Punkten um 1,44 Punkte auf einen Wert von 15. Die

Nägel der Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe verschlechterten ihren OSI um 1,89 von ursprünglich 12,89 auf 14,78 Punkte.

Unter den männlichen Patienten der Behandlungsgruppe stieg der OSI von 21 um 1,55 auf 22,55 Punkte, in der Kontrollgruppe von 18,64 auf 22,55 Punkte (Steigerung um 3,91 Punkte).

In der Therapiegruppe kam es bei acht GZN zwischen den Zeitpunkten vor Therapiebeginn und zum Kontrolltermin zu einem Wechsel der OSI-Kategorie, bei vier im Sinne einer Besserung, bei vier Nägeln im Sinne einer Verschlechterung. In der Kontrollgruppe fand siebenmal ein Wechsel statt, zwei GZN verbesserten sich und fünf verschlechterten sich.

In den Tab. 7 bis 9 und Abb. 7 sind die OSI-Werte und -Kategorien, bestimmt durch Prüfer 1, zusammengefasst.

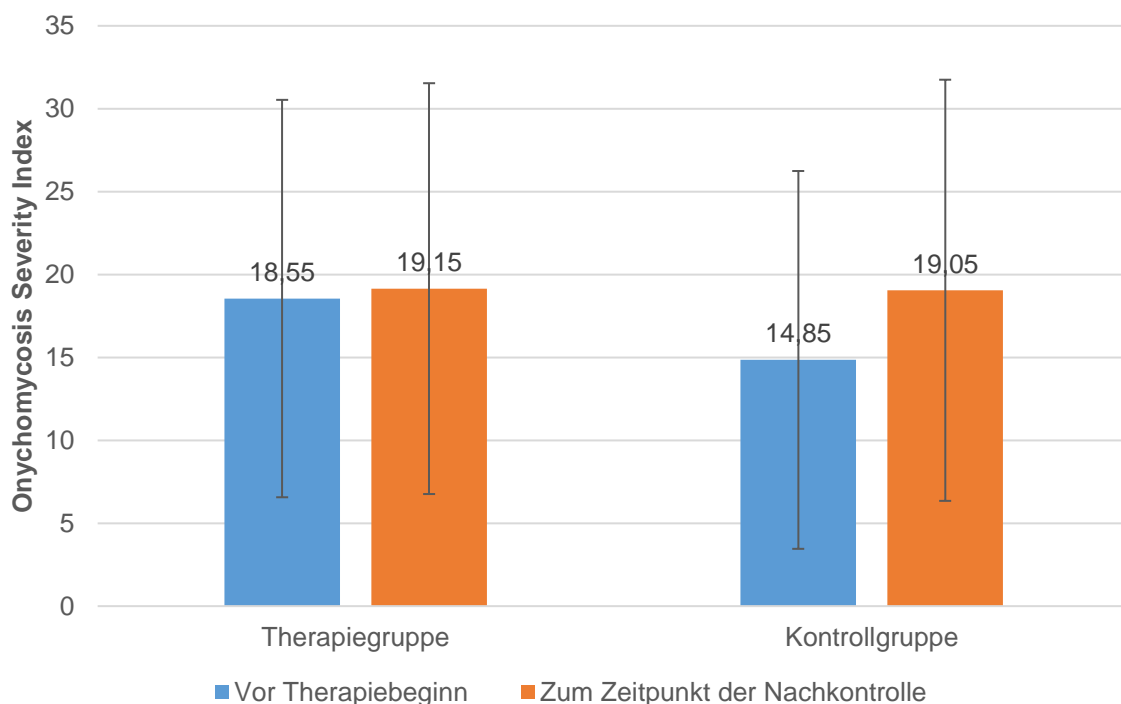


Abb. 7: Mittelwerte (\pm SD) der OSI-Werte der Therapie- und Kontrollgruppe vor der Behandlung und bei der Nachkontrolle, bestimmt durch Prüfer 1

Tab. 7: Mittelwerte \pm SD der OSI-Werte der männlichen und weiblichen Teilnehmer der Therapie- und Kontrollgruppe vor der Behandlung und bei der Nachkontrolle, bestimmt durch Prüfer 1

	Vor Therapiebeginn	Bei Nachkontrolle	Differenz
Alle GZN (n = 40)	16,70 \pm 12,18	19,10 \pm 11,91	2,40
Alle GZN männlich (n = 22)	18,36 \pm 12,04	21,75 \pm 11,18	2,95
Alle GZN weiblich (n = 18)	14,67 \pm 12,37	14,89 \pm 11,70	0,22
Therapiegruppe (n = 20)	18,55 \pm 11,98	19,15 \pm 11,39	0,60
Therapiegruppe männlich (n = 11)	20,27 \pm 12,73	22,55 \pm 11,74	2,27
Therapiegruppe weiblich (n = 9)	16,44 \pm 11,38	13,63 \pm 10,04	-1,44
Kontrollgruppe (n = 20)	14,85 \pm 12,39	19,05 \pm 12,70	4,20
Kontrollgruppe männlich (n = 11)	16,45 \pm 11,60	22,55 \pm 11,16	2,95
Kontrollgruppe weiblich (n = 9)	12,89 \pm 13,73	14,78 \pm 13,79	0,22

Tab. 8: Übersicht über die Häufigkeit der Kategorien des Schweregrades im OSI vor der Behandlung (vorher) und bei der Nachkontrolle (nachher), bestimmt durch Prüfer 1

Schweregrad nach dem OSI	Mild		Moderat		Schwer	
	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher
Alle GZN (n = 40)	11	7	7	10	22	23
Alle GZN männlich (n = 22)	5	2	3	5	14	15
Alle GZN weiblich (n = 18)	6	5	4	5	8	8
Therapiegruppe (n = 20)	4	3	4	5	12	12
Therapiegruppe männlich (n = 11)	2	1	2	2	7	8
Therapiegruppe weiblich (n = 9)	2	2	2	3	5	4
Kontrollgruppe (n = 20)	7	4	3	5	10	11
Kontrollgruppe männlich (n = 11)	3	1	1	3	7	7
Kontrollgruppe weiblich (n = 9)	4	3	2	2	3	4

Tab. 9: Wechsel der OSI-Kategorie zwischen den Zeitpunkten vor der Behandlung und bei der Nachkontrolle nach Prüfung durch Prüfer 1

	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
Verbesserung	4	2
Schwer zu Mittel	2	2
Mittel zu Leicht	2	0
Schwer zu Leicht	0	0
Verschlechterung	4	5
Leicht zu Mittel	2	2
Mittel zu Schwer	1	2
Leicht zu Schwer	1	1
Kein Wechsel der Kategorie	12	13

Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Tests

Mittels dem Wilcoxon-Vorzeichen-Test wurde der Effekt der Lasertherapie auf das Ausmaß der Onychomykose statistisch überprüft (siehe auch Kap. 2.8). Die Ränge des Tests und Mediane sind in den Tab. 10 und 11 angegeben.

Tab. 10: Ränge aus dem Wilcoxon-Vorzeichen-Test; a) Δ Kontrollgruppe < Δ Therapiegruppe; b) Δ Kontrollgruppe > Δ Therapiegruppe; c) Δ Kontrollgruppe = Δ Therapiegruppe

	Negative Ränge	Positive Ränge	Bindung	Gesamt
Anzahl N	13 ^a	7 ^b	0 ^c	20
Mittlerer Rang	11,12	9,36	-	-
Rangsumme	9,36	65,50	-	-

Tab. 11: Mediane der OSI-Werte der Therapie- und Kontrollgruppe

	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
Vor Behandlungsbeginn	21,0	17,0
Zum Zeitpunkt der Nachkontrolle	22,0	20,5
Differenz	1,0	3,5

Die Teststatistik beträgt $z = -1.478$ und der zugehörige Signifikanzwert $p = .139$. Der Unterschied ist damit nicht signifikant, die Nullhypothese kann nicht abgelehnt werden.

3.3.2 Ergebnisse des zweiten Prüfers

Vor der Behandlung

Bei der Auswertung der 40 GZN aller Probanden ergab sich durchschnittlich mit 22,98 Punkten ein schwerer Befall. In der Therapiegruppe waren es im Durchschnitt 24,25 Punkte (schwerer Befall), in der Kontrollgruppe 21,70 Punkte (schwerer Befall). Bei isolierter Betrachtung der GZN aller Probandinnen zeigte vor der Behandlung durchschnittlich ein schwerer Befall (20,33 Punkte), ebenso wie bei den männlichen Teilnehmern bei einem Durchschnittswert von 25,14 Punkten. In der Therapiegruppe waren es 21,22 bzw. 27,73 Punkte, in der Kontrollgruppe 19,44 bzw. 23,55 Punkte (jedes Mal ein schwerer Befall).

Bei der Nachkontrolle

In der Behandlungsgruppe sank der durchschnittliche OSI-Wert am Kontrolltermin um 2,70 Punkte auf 21,55 Punkte, in der Kontrollgruppe um 0,35 Punkte auf 19,05 Punkte. Vor der Behandlung wiesen 16 der 20 GZN der Fallgruppe damit einen starken, 4 einen moderaten und 0 einen milden Pilzbefall auf. In der Kontrollgruppe waren es 14, 4 beziehungsweise 2 GZN.

Bei isolierter Betrachtung der Probandinnen in der Therapiegruppe sank der durchschnittliche OSI um 1,78 Punkte auf einen Wert von 19,44 Punkten, in der Kontrollgruppe um 3,00 Punkte auf 16,44 Punkte. Unter den männlichen Patienten der

Behandlungsgruppe sank der OSI um 4,46 Punkte auf 23,27 Punkte, in der Kontrollgruppe kam es zu einem Anstieg von 1,81 Punkten auf 25,36 Punkte.

In der Therapiegruppe kam es bei fünf GZN zwischen den Zeitpunkten vor der Behandlung und am Kontrolltermin zu einem Wechsel der OSI-Kategorie, bei vier im Sinne einer Besserung, bei einem Nagel im Sinne einer Verschlechterung. In der Kontrollgruppe fand achtmal ein Wechsel statt, vier GZN verbesserten sich und vier verschlechterten sich.

In den Tab. 11 bis 13 und Abb. 8 sind die OSI-Werte und -Kategorien, bestimmt durch den zweiten Prüfer, zusammengefasst.

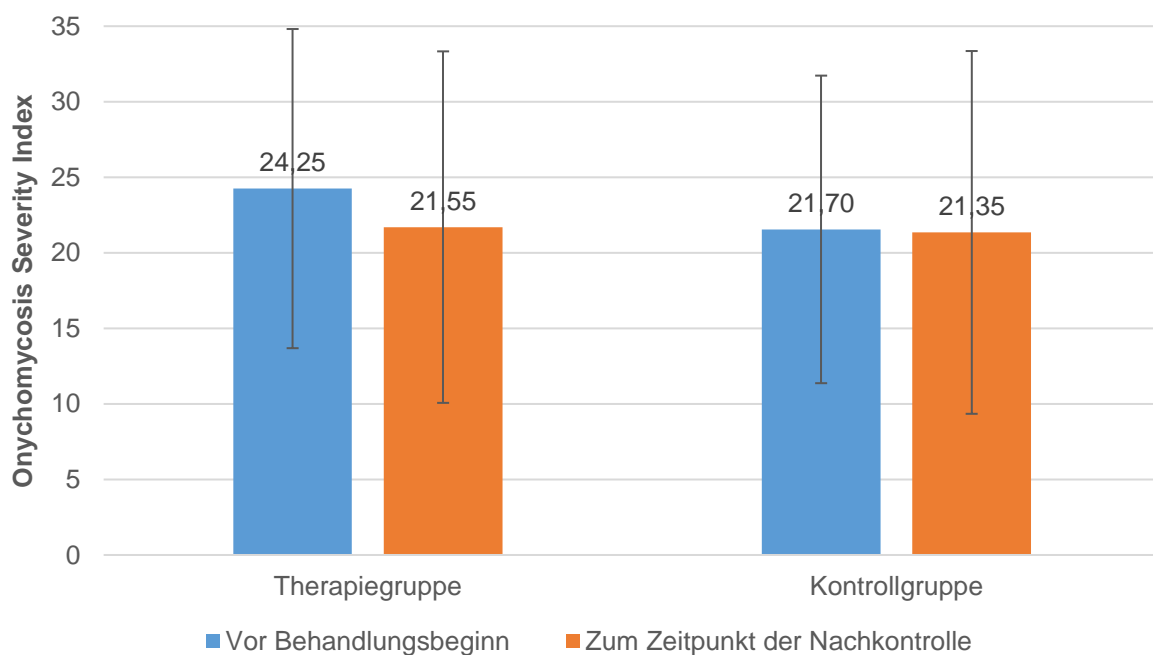


Abb. 8: Mittelwerte (\pm SD) der OSI-Werte der Therapie- und Kontrollgruppe vor der Behandlung und bei der Nachkontrolle, bestimmt durch Prüfer 2

Tab. 11: Mittelwerte \pm SD der OSI-Werte der männlichen und weiblichen Teilnehmer der Therapie- und Kontrollgruppe vor der Behandlung und bei der Nachkontrolle, bestimmt durch Prüfer 2

	Vor Therapiebeginn	Bei Nachkontrolle	Differenz
Alle GZN (n = 40)	22,98 \pm 10,32	21,45 \pm 11,67	-1,53
Alle GZN männlich (n = 22)	25,14 \pm 9,36	24,32 \pm 10,98	-0,82
Alle GZN weiblich (n = 18)	20,33 \pm 11,07	17,94 \pm 11,82	-2,39
Therapiegruppe (n = 20)	24,25 \pm 10,56	21,55 \pm 11,63	-2,70
Therapiegruppe männlich (n = 11)	27,73 \pm 9,74	23,27 \pm 12,33	-4,46
Therapiegruppe weiblich (n = 9)	21,22 \pm 11,30	19,44 \pm 13,03	-1,78
Kontrollgruppe (n = 20)	21,70 \pm 10,18	21,35 \pm 12,01	-0,35
Kontrollgruppe männlich (n = 11)	23,55 \pm 9,15	25,36 \pm 9,93	1,81
Kontrollgruppe weiblich (n = 9)	19,44 \pm 11,45	16,44 \pm 13,03	-3,00

Tab. 12: Übersicht über die Häufigkeit der Kategorien des Schweregrades im OSI vor der Behandlung (vorher) und bei der Nachkontrolle (nachher), nach Prüfung durch Prüfer 2

Schweregrad nach dem OSI	Mild		Moderat		Schwer	
	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher
Zeitlicher Bezug zur Behandlung						
Alle GZN (n = 40)	2	4	8	9	30	27
Alle GZN männlich (n = 22)	0	2	3	3	19	17
Alle GZN weiblich (n = 18)	2	2	4	6	12	10
Therapiegruppe (n = 20)	0	2	4	5	16	13
Therapiegruppe männlich (n = 11)	0	2	1	1	10	8
Therapiegruppe weiblich (n = 9)	0	0	3	4	6	5
Kontrollgruppe (n = 20)	2	2	4	4	14	14
Kontrollgruppe männlich (n = 11)	0	0	2	2	9	9
Kontrollgruppe weiblich (n = 9)	2	2	1	2	6	5

Tab. 13: Wechsel der OSI-Kategorie zwischen den Zeitpunkten vor der Behandlung und bei der Nachkontrolle nach Prüfung durch Prüfer 2

	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
Verbesserung	3	3
Schwer zu Mittel	2	2
Mittel zu Leicht	0	0
Schwer zu Leicht	1	1
Verschlechterung	2	3
Leicht zu Mittel	1	1
Mittel zu Schwer	1	2
Leicht zu Schwer	0	0
Kein Wechsel der Kategorie	15	14

Wilcoxon-Vorzeichen-Test

Mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Test wurde der Effekt der Lasertherapie auf das Ausmaß der Onychomykose statistisch überprüft (siehe auch Kap. 2.8). Die Ränge des Tests und Mediane sind in den Tab. 14 und 15 angegeben.

Tab. 14: Ränge aus dem Wilcoxon-Vorzeichen-Test; a) Δ Kontrollgruppe < Δ Therapiegruppe; b) Δ Kontrollgruppe > Δ Therapiegruppe; c) Δ Kontrollgruppe = Δ Therapiegruppe

	Negative Ränge	Positive Ränge	Bindung	Gesamt
Anzahl N	7 ^a	9 ^b	4 ^c	20
Mittlerer Rang	7,93	55,50	-	-
Rangsumme	8,94	80,50	-	-

Tab. 15: Mediane der OSI-Werte der Therapie- und Kontrollgruppe

	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
Vor Behandlungsbeginn	25	21
Zum Zeitpunkt der Nachkontrolle	23,50	22,50
Differenz	-1,50	1,50

Die Teststatistik beträgt $z = -.647$ und der zugehörige Signifikanzwert $p = .518$. Der Unterschied ist damit nicht signifikant, die Nullhypothese kann nicht abgelehnt werden.

3.4 Auswertung der mykologischen Diagnostik

Behandlungsgruppe

Die mykologischen Laboruntersuchungen fielen in der Therapiegruppe vor der Behandlung in 13 von 20 Proben (65%) positiv aus. Zehnmal gelang ein nativer Pilznachweis, siebenmal eine kulturelle Anzucht. Bei vier Proben waren sowohl die Nativdiagnostik als auch die Kultur positiv. Am häufigsten wuchsen Dermatophyten, viermal *T. rubrum* und einmal *T. mentagrophytes*. Mit *A. species* und *Fusarium oxysporum* konnten zwei Schimmelpilze angezüchtet werden, der Nachweis von Hefepilzen erfolgte nicht.

Aus dem Probenmaterial, das zum Kontrolltermin gewonnen wurde, erfolgte in 13 Fällen (65%) ein mykologischer Nachweis. Nativmikroskopisch gelang fünfmal der Nachweis und kulturell zwölfmal, wobei in vier Fällen Nativmikroskopie und Kultur gleichzeitig positiv waren. Am häufigsten wurde der Dermatophyt *T. rubrum* angezüchtet (achtmal), einmal bei gleichzeitigem Wachstum vom *A. species*. Die Anzucht von *T. mentagrophytes* gelang einmal bei gleichzeitigem Wuchs von *C. parapsilosis*. Zusätzlich fiel die Kultur zweimal positiv aus für *A. fumigatus* und einmal für *Penicillium chrysogenum*. Demnach wurden neunmal Dermatophyten, viermal Schimmelpilze und einmal Hefepilze nachgewiesen (siehe dazu auch Tab. 16).

Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe erfolgte aus elf Proben (55%) zu Beginn der Studie ein mykologischer Nachweis, davon waren sieben nativ positiv, fünf nach Anzucht und eine in beiden Fällen. Mit der dreimaligen Anzucht von *T. rubrum* sowie je einmalig *A. versicolor* und *Fusarium oxysporum* gelang der Nachweis von Dermatophyten und Schimmelpilzen.

Zum Kontrolltermin waren 13 Proben (65%) positiv auf Pilze, viermal nativ und dreizehnmal nach Anzucht. Dabei wurde *T. rubrum* siebenmal nachgewiesen, einmal in Kombination mit *A. fumigatus*. Ein weiteres Mal wurden jeweils *A. fumigatus*, *A.*

versicolor, Fusarium oxysporum isoliert angezchtet, Cladosporium species zweimal. Aus einer Kultur ließen sich die Erreger Cladosporium species, C. parapsilosis und Penicillium chrysogenum anzüchten (siehe dazu auch Tab. 16).

Tab. 16: Übersicht über die Ergebnisse der mykologischen Diagnostik der Therapie- und Kontrollgruppe vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Nachkontrolle

	Therapiegruppe		Kontrollgruppe		Gesamt
	Vor Therapiebeginn	Zur Nachkontrolle	Vor Therapiebeginn	Zur Nachkontrolle	
Nativ	10	5	7	4	26
Dermatophyten	5	9	3	7	24
T. rubrum	4	8	3	7	22
T. mentagrophytes	1	1	0	0	2
Schimmelpilze	2	4	2	6	14
A. species	1	3	1	3	8
Penicillium sp.	0	1	0	1	2
Fusarium oxysporum	1	0	1	1	3
Cladosporium sp.	0	0	0	1	1
Hefepilze	0	1	0	1	2
C. parapsilosis	0	1	0	1	2

Bei Berücksichtigung aller 80 angelegten Kulturen gelang in 50 Fällen (62,5%) ein Pilznachweis. Unter den 40 positiven Pilzkulturen fanden sich 24-mal Dermatophyten (60%), 14-mal Schimmelpilze (35%) und zweimal Hefepilze (5%). T. rubrum stellte mit 55% die häufigste nachgewiesene Pilzart dar, bei isolierter Betrachtung der Dermatophytennachweise mit 91,7%. Häufigste Schimmelpilzerreger waren A.

species mit 57,1%, *C. parapsilosis* wurde in der Gruppe der Hefepilze als einziger Keim nachgewiesen.

In einer Kulturanlage kam es zu gleichzeitigem Wuchs eines Dermatophyten (*T. mentagrophytes*) und Hefepilzes (*C. parapsilosis*), in einem Fall ließen sich aus einer Nagelprobe zwei Schimmelpilze (*Cladosporium* sp. und *Penicillium chrysogenum*) und ein Hefepilz (*C. parapsilosis*) anzüchten.

Eine ausführliche Auflistung aller nachgewiesenen Erreger findet sich in Tab. 16, Abb. 9 und 10 zeigen die Verteilung der mykologischen Diagnostik vor Therapiebeginn bzw. zum Kontrolltermin in Bezug auf den mikroskopischen und kulturellen Erregernachweis.

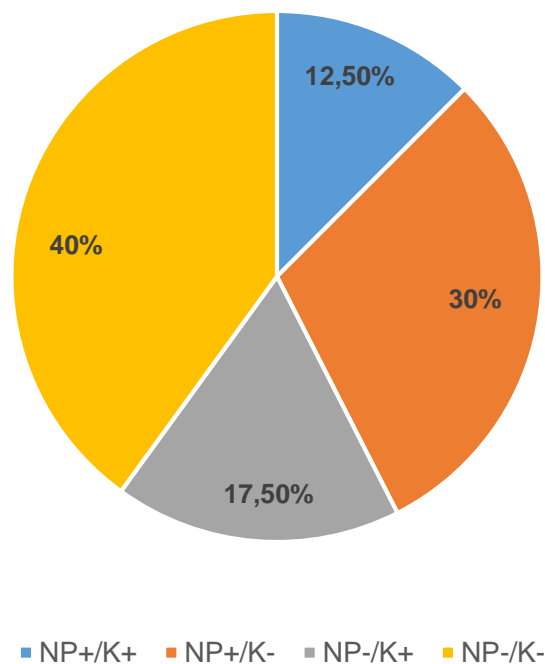


Abb. 9: Mikroskopischer bzw. kultureller Erregernachweis im Nagelmaterial (n = 40) vor Therapiebeginn; NP = mykologischer Erregernachweis im Nativpräparat; mykologischer Erregernachweis in der Kultur (K)

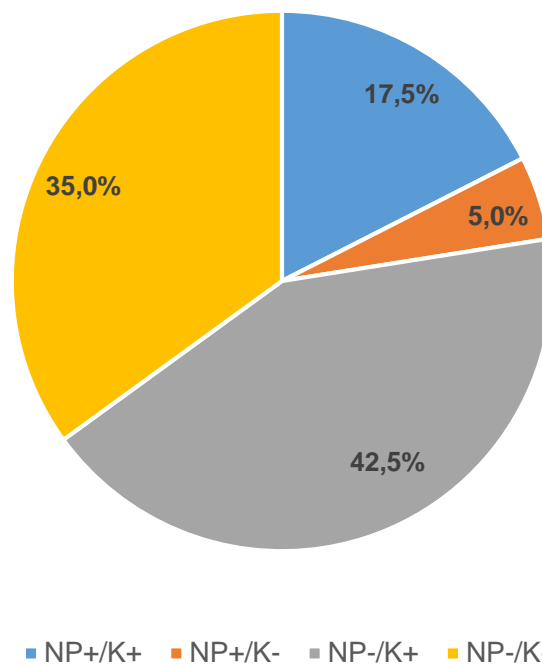


Abb. 10: Mikroskopischer bzw. kultureller Erregernachweis im Nagelmaterial (n = 40) zum Kontrolltermin; NP = mykologischer Erregernachweis im Nativpräparat; mykologischer Erregernachweis in der Kultur (K)

3.5 Auswertung der Schmerzhaftigkeit

In 56 von 60 Sitzungen (93,3%) machten die Probanden Angaben über die Schmerzhaftigkeit der Laserbehandlung. Im Durchschnitt ergab sich dabei ein Wert von $3,43 \pm 2,30$ (Spannweite: 0 bis 8) auf der NRS (0-10). Bei der ersten Behandlung wurde im Mittel ein Wert von $3,32 \pm 2,06$ (Spannweite: 0 bis 7) angegeben (Angaben von 95% der Patienten). Bei der zweiten Behandlung kam es durchschnittlich zu einem Wert von $2,82 \pm 1,91$ (Spannweite: 0 bis 7) Punkten (Angaben von 85% der Patienten). Beim dritten Zyklus war es ein Wert von $4,05 \pm 2,74$ (Spannweite 0 bis 8) bei Angaben von allen Probanden.

In der einzelnen Betrachtung der Geschlechter zeigte sich kein Unterschied. Die Probandinnen empfanden die Behandlung mit einem Wert von $3,54 \pm 2,57$ (Spannweite 0 bis 8 Punkte) vergleichbar schmerzhaft wie die männlichen Teilnehmer mit einem Wert von $3,34 \pm 2,12$ (Spannweite 0 bis 8). In Tab. 17 und Abb. 11 findet sich eine Auflistung bzw. grafische Darstellung der oben genannten Daten.

Tab. 17: Mittelwerte (\pm SD) der in der NRS angegebenen subjektiven Schmerzhaftigkeit der Probanden pro Sitzung und gesamt

	Sitzung 1	Sitzung 2	Sitzung 3	Gesamt
Alle Probanden	3,32 \pm 2,06	2,82 \pm 1,91	4,05 \pm 2,74	3,43 \pm 2,30
Männer	3,27 \pm 1,95	3,50 \pm 1,90	3,27 \pm 2,61	3,34 \pm 2,61
Frauen	3,38 \pm 2,33	1,86 \pm 1,57	5,00 \pm 2,74	3,54 \pm 2,57

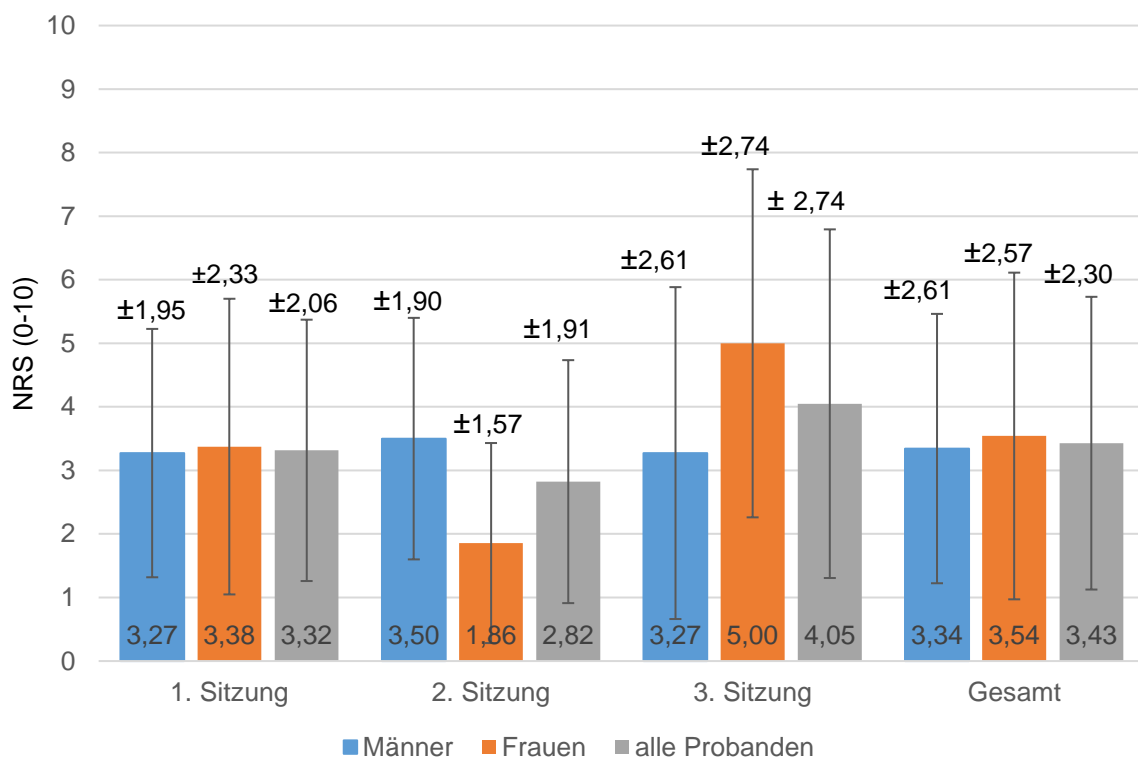


Abb. 11: Mittelwerte (\pm SD) der in der NRS angegebenen subjektiven Schmerzhaftigkeit aller Probanden pro Sitzung und gesamt

In Tab. 19 im Anhang sind die angegebenen Schmerzwerte pro Patient und Sitzung aufgelistet.

3.6 Energie des Lasers

Die durchschnittliche Energie, die durch den Laser auf den Nagel aufgebracht wurde, betrug $504,83 \pm 111,04$ J. Aufgrund fehlender Dokumentation konnten für 20 der Sitzungen (30%) keine Daten zur Energiemenge erhoben werden. Im ersten Zyklus (11 von 20 Sitzungen auswertbar) wurden durchschnittlich $497,64 \pm 85,98$ J (Spannweite: 378 J bis 620 J) auf den Nagel aufgebracht, im zweiten Zyklus (14 Sitzungen auswertbar) $505,79 \pm 96,32$ J (Spannweite: 331 J bis 669 J) und im dritten (17 Sitzungen auswertbar) $508,71 \pm 139,22$ J (Spannweite 326 J bis 800 J).

In Tab. 19 im Anhang sind die aufgetragenen Energie-Werte pro Patient und Sitzung aufgelistet.

3.7 Korrelation zwischen Schmerzhaftigkeit und verwendeter Energie

Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der empfundenen Schmerzhaftigkeit der Probanden während der Behandlung (angegeben auf der NRS) und der jeweils auf den Nagel aufgetragenen Energie besteht, wurde der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient bestimmt (siehe auch Kap. 2.8). Von 40 Sitzungen liegen Daten für die subjektive Schmerzhaftigkeit und die verwendete Energie vor, im Mittel betrug die Schmerzhaftigkeit auf der NRS $3,45 \pm 2,41$, die durchschnittliche Energie $505,80$ J $\pm 112,82$ J.

Die angegebenen NRS-Werte und die Höhe der verwendeten Energie korrelieren negativ und statistisch signifikant ($r = -0.410$, $p = 0.009$, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$). Je höher die verwendete Energie war, desto geringer war die angegebene empfundene Schmerzhaftigkeit.

In Abb. 13 ist die verwendete Energie gegen die empfundene Schmerzhaftigkeit aufgetragen.

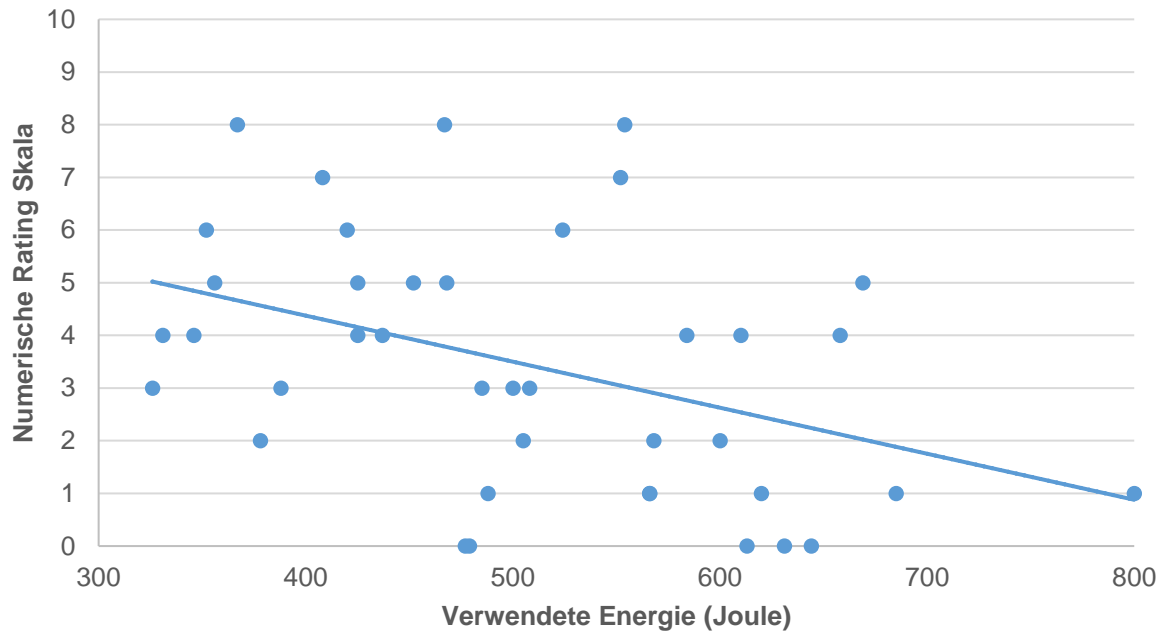


Abb. 12: Korrelation zwischen der pro Sitzung verwendeten Energie und der empfundenen Schmerzhaftigkeit der Probanden; $r = -0,410$

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt eines FOX Diodenlasers (Firma A.R.C. Laser GmbH, Nürnberg) mit der Wellenlänge von 1064 nm in vivo auf Onychomykose und Schmerzhaftigkeit untersucht. 20 Probanden mit beidseitigem Befall der GZN wurden akquiriert, jeweils ein GZN pro Proband wurde der Therapiegruppe zugeordnet und dreimalig bestrahlt. Die Therapiegruppe – bestehend aus den übrigen 20 GZN – blieb im gleichen Zeitraum unbehandelt. Zur Erfolgskontrolle wurde vor Behandlungsbeginn und in einer Nachkontrolle jeweils der Onychomycosis Severity Index bestimmt, welche durch zwei Prüfer verblindet beurteilt wurde, und mykologische Labordiagnostik durchgeführt.

Weder bei Prüfer 1 noch bei Prüfer 2 ergab sich im Wilcoxon-Vorzeichen-Test eine signifikante Veränderung der OSI-Werte in der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Durchschnittlich veränderte sich bei Prüfer 1 in der Therapiegruppe der Wert von 18,55 auf 19,15 und in der Kontrollgruppe von 14,85 auf 19,05, in der Befundung von Prüfer 2 von 25,25 auf 21,55 bzw. von 21,70 auf 21,35.

Im Rahmen der mykologischen Diagnostik zeigten sich in der Behandlungsgruppe vor sowie nach Ende der Therapie 13 (65%) GZN positiv. In der Kontrollgruppe waren es 11 (55%) bzw. 13 (65%) GZN. Dermatophyten nahmen mit 60% der positiven Pilzkulturen die größte Erregergruppe ein, *T. rubrum* war der am häufigsten nachgewiesene Erreger und für 92% der Dermatophyten-Infektionen verantwortlich. Schimmelpilze wurden in 35% der positiven Kulturen nachgewiesen, Hefepilze in 5%.

Die Schmerzhaftigkeit betrug im Durchschnitt 3,43 auf der NRS bei 56 auswertbaren Angaben, die durch den Laser aufgebrachte Energie betrug durchschnittlich 504,84 J (40 Sitzungen auswertbar). Im Rahmen der Spearman-Korrelation ergab sich ein negativ signifikanter Zusammenhang zwischen der angegebenen Schmerzhaftigkeit und der aufgebrachten Energiemenge.

4.1 Einflussfaktoren und Fehlerquellen

Auf eine klinische Studie wirken vielfache Faktoren ein, die sich in den Ergebnissen und dem Verlauf widerspiegeln können.

4.1.1 Patientenauswahl

Voraussetzung der Teilnahme an dieser Studie war der Befall beider GZN. Dieser Umstand setzt in der Regel eine mehrjährige Infektion voraus (siehe Kap. 2.1.1). Weiterhin erfolgte die Akquirierung an der dermatologischen Klinik eines Universitätsklinikums. Studien zeigten eine erhöhte Prävalenz der Onychomykose bei Krankenhauspatienten, was auf das höhere Lebensalter und multiple Komorbiditäten zurückzuführen ist [188] (siehe dazu auch Kap. 1.2.2, 1.2.4 und 2.1). Durch die Selektion aus einem dermatologischen Patientenpool wurden zudem Probanden gefunden, die zum Großteil in der Vergangenheit erfolglose Therapieversuche unternommen haben (siehe Kap. 2.1.1).

4.1.2 Compliance

Ein weiterer einflussnehmender Faktor stellt die Compliance der Probanden dar. Besonders die Notwendigkeit der langen Behandlungsdauer sowohl bei systemischer als auch lokaler antimykotischer Therapie reduziert den Behandlungserfolg, da Patienten die Medikamenteneinnahme unregelmäßig durchführen oder zu früh abbrechen [48, 199]. Außerdem sind bei oraler Medikation die tägliche Einnahme, Schwierigkeiten beim Schlucken und die Menge der zu schluckenden Medikamente entscheidend für die Mitarbeit der Patienten [147]. Daher könnten intermittierende Therapiepläne durch die kürzere Behandlungszeit und geringere Tablettenanzahl zu einer verbesserten Compliance führen [147].

In dieser Studie ist kein Proband ausgeschieden, in Einzelfällen wurden Termine aufgrund von Krankheit oder anderen Gründen verschoben. Durch den geringen Eigenaufwand der Patienten im Rahmen der Lasertherapie der Onychomykose sowie

der geringen Schmerzhaftigkeit (siehe Kap. 3.4), ist mit einer guten Compliance in zukünftigen Anwendungen zu rechnen. Allerdings wird eine alleinige Lasertherapie in den meisten Fällen zu keiner vollständigen Heilung führen und dadurch vermutlich die Eigenverantwortlichkeit der Betroffenen steigen sowie die Compliance sinken (siehe Kap. 4.2).

4.1.3 Probengewinnung

Die Probengewinnung für den mykologischen Erregernachweis stellt sich besonders durch die subunguale Lage der Erreger als erschwert dar. Nenoff et al. [141] empfehlen daher ein Abtragen der Nagelplatte vor der Probengewinnung. In mehreren Studien, u.a. von Shemer et al., zeigte sich, dass die Frästechnik im Vergleich zu Kürettage und Nagel-Clipping die bessere Methode ist, um positive Pilzkulturen zu erzielen [186, 183, 220]. Unabhängig von der Art der Probengewinnung erwies sich eine proximale Gewinnung als am sensitivsten für die mykologische Diagnostik [186, 185].

Im Rahmen dieser Studie wurden die Proben mittels eines stumpfen Skalpell überwiegend aus dem lateralen Übergang des Nagels zur Epidermis möglichst proximal gewonnen.

4.1.4 Diagnostik

Die Diagnosestellung einer Onychomykose fußt auf der klinischen Diagnostik und der mykologischen Bestätigung des Verdachts. In dieser Studie wurden Patienten mit klinisch hoch verdächtiger Onychomykose eingeschlossen, eine laborchemische Bestätigung war nicht Voraussetzung.

Klinische Diagnostik

Die Onychomykose hat in der Regel ein typisches Erscheinungsbild (siehe dazu Kap. 1.1). Eine Einschätzung des Schweregrads der Infektion ist notwendig für die Entscheidung über die anzuwendende Therapie sowie zur Verlaufs- und

Erfolgskontrolle. Daher ist die Verwendung klinischer Scores sinnvoll. Drei wurden im Zusammenhang mit Onychomykose veröffentlicht: Der Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO), der Baran-Hays Severity Index for assessing the responses to treatment of onychomycosis und der Onychomycosis Severity Index (OSI).

Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO)

Im von Sergeev et al. [181] 2002 publizierten SCIO fließen sowohl der klinische Aspekt der Mykose als auch das Nagelwachstum in die Beurteilung ein. Sie werden miteinander verrechnet und in Punkten von 1 bis 30 eingeteilt, wobei 1 für den geringsten und 30 für den schwersten Befall steht. In einer weiteren Einteilung in sieben Kategorien werden Therapievorschlage gegeben.

In der klinischen Beurteilung werden die drei Schlüsselfaktoren klinische Form, (eingeteilt nach Zaias [216]), befallene Nagellange sowie Dicke der subungualen Hyperkeratose bewertet und in drei Stufen eingeteilt (siehe Tab. 17).

Tab. 17: Klinischer Aspekt des SCIO, nach Sergeev et al. [181];

Schlüsselfaktor	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3
Klinische Form [f]	DLSO	SWO	PSO
Befallene Nagellange [d]	<1/3	1/3-2/3	>2/3
Dicke der Hyperkeratose [h]	Fehlt bis >1 mm	1-2 mm	>2 mm

DLSO = Distal-laterale subunguale Onychomykose, SWO = Superfizielle weiße Onychomykose, PSO = Proximale subunguale Onychomykose

In die ebenfalls dreistufige Wachstumskomponente fließen der Ort der Tinea unguium (Hand- oder Funagel) sowie das Alter des Betroffenen ein (siehe Tab. 18).

Tab. 18: Wachstumsaspekt des SCIO, nach Sergeev et al. [181]

Schlüsselfaktor	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3
Position [l]	Fingernägel II-V	Daumen oder Zehennägel II-V	Großzehe
Alter des Patienten in Jahren [a]	<25	25-60	>60

Die verwendete Formel zur Berechnung lautet:

$$\text{SCIO} = [d/3]^{3-f} * (f + h(3-f)) * l * (a+3)/3]^{1-[(2-f)(3-f)/2]}$$

Die Verwendung des SCIO ist dahingehend eingeschränkt, dass der Index keine Validierung durchlaufen hat. Daher ist es schwierig, Rückschlüsse auf seine Aussagekraft zu treffen. Weiterhin werden die DLSO, SWO und PSO berücksichtigt, weitere Formen wie die totale dystrophische Onychomykose allerdings nicht. Auch zusätzliche patientenspezifische Faktoren wie beispielsweise Diabetes, die sich auf die Schwere der Infektion auswirken können, werden nicht berücksichtigt.

Baran-Hays Severity Index for assessing the responses to treatment of onychomycosis

2009 veröffentlichten Baran et al. [11] einen Index zur Abschätzung des Therapieerfolges bei Onychomykose. Dafür wurden zehn Kriterien definiert, die verschiedene Aspekte der Klinik, des Patienten und Erreger beinhalten und mit Punkten bewertet werden. Eine höhere Punktzahl soll dabei ein wahrscheinliches Therapieversagen voraussagen. Durch die fehlende Validierung kann keine Aussage über den tatsächlichen Nutzen getroffen werden. Zudem zielt der Index auf die -Prädiktion eines möglichen Therapieerfolgs bzw. -misserfolgs ab und nicht auf eine Bewertung des mykotischen Befalls.

Onychomycosis Severity Index

Der in dieser Studie verwendete OSI stellt den aktuellsten Index zur Beurteilung der Onychomykose dar und wurde 2011 von Carney et al. [31] publiziert (siehe dazu Kap.

2.5). Er wurde als einziger bisher validiert. Die Prüfung auf Reliabilität erfolgte in zwei Schritten: Nach vorheriger Einführung in den Score wurden im ersten Durchgang 8 Fotos von mit Onychomykose befallenen Nägeln von 37 Dermatologen ausgewertet und die Ergebnisse verglichen. Statistisch ergab sich mit einem Cronbachs α von 0,99 und einem Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) von 0,95 eine exzellente Reliabilität [37, 63]. Im zweiten Schritt erfolgte eine Bewertung von 49 Nägeln durch drei Dermatologen, erneut ergab sich eine exzellente Reliabilität mit Cronbachs α und ICC jeweils über 0,9 [31].

Trotz der hohen Güte des verwendeten Indexes besitzt der OSI Limitationen. Durch ein verlangsamtes Nagelwachstum kann ein positiver Effekt der Behandlung zum Zeitpunkt der Nachkontrolle noch nicht detektierbar gewesen sein [31]. Viele Faktoren können zu einer verminderten ungleichen Wachstumsgeschwindigkeit führen, beispielsweise anatomische Gegebenheiten, das weibliche Geschlecht, Immobilisation, verminderte Blutversorgung wie bei einer pAVK, akute Infektionen oder chronische Erkrankungen [64]. Die Onychomykose selbst verlangsamt das Wachstum [48]. Zudem nimmt ab dem 26. Lebensjahr die Geschwindigkeit des Nagelwachstums um schätzungsweise 0,5% pro Jahr ab [64]. Bean beschrieb in einer über 35 Jahre andauernden Betrachtung des Nagelwachstums seines linken Daumens einen Rückgang der Geschwindigkeit von 0,123 mm pro Tag mit 32 Jahren auf 0,095 mm pro Tag im Alter von 67 Jahren, was einer Verlangsamung um fast einem Viertel in diesem Zeitraum entspricht [16]. Das durchschnittliche Alter der Probanden dieser Studie lag bei 60 Jahren, ein Behandlungserfolg ist möglicherweise durch langsames Wachstum klinisch erst verzögert erkennbar gewesen (siehe Kap. 2.1).

Weiterhin limitierend ist der Umstand, dass prognosebestimmende Faktoren wie eine Immundefizienz und das Erregerspektrum nicht in die Beurteilung der Onychomykose einfließen [31].

Nativmikroskopie

Die Nativdiagnostik mittels KOH hat sich als ein Standardverfahren beim Nachweis oberflächlicher Pilzkrankungen etabliert. Es bringt die Vorteile einer kostengünstigen Durchführung und eines geringen Zeitaufwandes mit sich. Jedoch gelingt mit dieser Methode häufig der Nachweis von Pilzen nicht, die Nachweisraten liegen bei etwa 40 bis 64% [100, 163, 210]. Hinzu kommen unter Umständen falsch-negative Ergebnisse.

Weitzman und Summerbell [208] und Elewski et al. [48] geben diesbezüglich Werte von 5% bis 15% an. In einer anderen Studie mit 105 Probanden mit klinischer Onychomykose beschreiben Weinberg et al. [207] eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 72%, einen positiven prädiktiven Wert von 88% und einen negativen prädiktiven Wert von 58%. Bei der Untersuchung von 1146 Nagelproben aus klinisch pilzinfizierten Nägeln ergab sich eine Sensitivität von 50% [210]. Die alleinige Diagnostik mittels Nativmikroskopie ist also zum Nachweis einer Pilzinfektion häufig nicht ausreichend.

Im Vergleich dazu waren in dieser Studie 42,5% der 40 vor Therapiebeginn nativdiagnostisch untersuchten Nagelproben positiv.

Eine Verbesserung der nativen Diagnostik kann möglicherweise durch eine zusätzliche Spezialanfärbung erreicht werden. Optische fluoreszierende Aufheller aus der Gruppe der Diamonostilbene wie Blankophor oder Calcifluor binden am Chitin. Laut Nenoff et al. [145] ist dies die empfindlichste Methode zum mikroskopischen Pilznachweis. Ovrén et al. [148] kam bei 206 Dermatophyten-suspekten Proben in der Fluoreszenzmethode auf eine Sensitivität von 71-76% und Spezifität von 92% im Vergleich zur alleinigen Lichtmikroskopie mit 59-62% und 92-94%.

Kultureller Nachweis

Die kulturelle Diagnostik erfolgte in dieser Studie mit Hilfe dreier verschiedener Agarplatten, um die Erregergruppen Dermatophyten, Hefepilze und NDM zu detektieren (siehe Kap. 2.6). Damit wurde diagnostisch ein breites Erregerspektrum abgedeckt. Die makro- und mikroskopische Beurteilung erfolgte nach dreiwöchiger Inkubation. Laut Korting [110] können besonders bei Dermatophyten nicht selten drei Wochen verstreichen, bis sich eine Kulturanlage positiv zeigt. In einer spanischen Studie von Rezusta et al. [165] wurde über den Zeitraum von vier Jahren bei 5459 Dermatophyten-Kulturen die Inkubationszeit bis zum visuell sichtbaren Wachstum betrachtet. Nach 14 Tagen zeigten 97,07% der Kulturen mykologisches Wachstum, lediglich 1,42% der Kulturen benötigten länger als 17 Tage. Daher sehen Rezusta et al. eine Inkubationszeit von 17 Tagen als ausreichend für die kulturelle Diagnostik von Dermatophyten an. Wie auch bei der Nativdiagnostik kann es durch nicht mehr vitale Pilzelemente oder durch zu wenig oder nicht geeignetem Nagelmaterial zu falsch-negativen Ergebnissen kommen [145].

Die Anzucht an sich bleibt oft erfolglos: Die Kultur aus nativ nachgewiesenen Onychomykosen gelingt nur in 30 bis 50% [70]. In einer Studie von Wilsmann-Theis et al. [210] wurde bei der Untersuchung von 1146 Nägeln mit klinischen Zeichen der Onychomykose bei alleiniger kultureller Diagnostik in nur 53% ein positiver Nachweis und eine Sensitivität von 33% erreicht.

Im Rahmen dieser Studie gelang in 30% der 40 vor Therapiebeginn angelegten Kulturanlagen eine Anzucht.

Kombination aus Nativmikroskopie und kulturellem Nachweis

Die Verknüpfung der nativen Befundung mit der Kulturanlage stellt den aktuellen Goldstandard in der mykologischen Diagnostik dar [179]. Dadurch lassen sich erhöhte Nachweisraten erzielen. Jung et al. [102] beschreiben bei einer Stichprobengröße von 94 Patienten in der Kulturanlage eine Sensitivität von 29,4%, in der Nativdiagnostik 44,9%. In der Kombination des KOH-Tests und der mykologischen Kulturanlage stieg die Sensitivität auf 72,1%.

Ähnliche Ergebnisse liefert unsere Studie: Während vor Therapiebeginn bei isolierter Betrachtung der Nativmikroskopie 42,5% der Fälle und nach Kulturanlage 30% positiv waren, erhöhte sich der Wert bei Kombination beider Verfahren auf 65%.

PCR

Für den Einsatz dieser molekularen diagnostischen Methode werden üblicherweise „in house“-PCR-Assays direkt aus dem klinischen Material entwickelt [71]. Üblicherweise konzentriert man sich dabei auf die Dermatophyten als häufigste Erregergruppe. Je nach Aufbau können einige wenige bis viele Dermatophytenspezies detektiert werden. Winter et al. [211] erlangten in der Identifizierung von *T. rubrum* und *T. interdigitale* eine diagnostische Sensitivität von 79% und eine diagnostische Spezifität von 85,5% mit einem PCR-ELISA-Test und dem Topoisomerase-II-Gen als Primer-Target. Eine Sensitivität von 95,3% für *T. rubrum* und *T. mentagrophytes* erzielten Watanabe und Ishida [206] bei der PCR-Analyse von 149 KOH-positiven Proben im Vergleich zu 69,8% in der Kulturanlage. Litz und Cavagnolo [123] verwendeten das Chitin-Synthetase-1-Gen, welches allen Dermatophytenspezies zu eigen ist. Bei 550 Nagelproben von Onychomykose-suspekten Patienten kam es im PCR-Verfahren zu

37% positiven Nachweisen, bei PAS-, KOH- und kultureller Diagnostik zu 54%, 40% bzw. 21% positiven Ergebnissen.

Vorteile dieses Verfahrens liegen im schnellen Ergebnis innerhalb von 48 Stunden und der daraus resultierenden zeitnahen Einleitung einer adäquaten Therapie. Seltenerer Pilzerreger wie Schimmelpilze können andererseits nicht erkannt werden [71]. In der vorliegenden Studie kam die PCR-Technik aufgrund des Aufwands und der Kosten nicht zum Einsatz.

Histologische Diagnostik

Gianni et al. [66] erzielten in einer 172 Patienten umfassenden Studie mit der histologischen Diagnostik vergleichbare Nachweisraten wie mit der Nativ- und mykologischen Diagnostik (54,6% zu 59,2% bzw. 52,9%).

Die PAS-Färbung stellt eine Erweiterung der histologischen Erregerdiagnostik dar (siehe auch Kap. 4.1.4). Jeelani et al. [100] konnten bei 179 nachgewiesenen Onychomykoseproben mittels histologischer PAS-Diagnostik mit 91,6% eine deutlich höhere Nachweiserate erzielen als mittels Kultur (70%) oder nativer Mikroskopie (77,1%). Jung et al. [102] erzielten Sensitivitäten von 93,1% (Stichprobe von 493 Patienten) und 88,2% (93 Probanden).

Die histologische Diagnostik ist relativ günstig sowie schnell und einfach durchzuführen [66]. Besonders in Kombination mit der PAS-Färbung kann sie zukünftig eine sinnvolle Erweiterung der gängigen Nachweisverfahren ausmachen. In der vorliegenden Studie wurde die histologische Diagnostik allerdings nicht angewandt.

4.2 Erregerspektrum

In der vorliegenden Studie wurden als häufigste Erregergattung Dermatophyten (60%) nachgewiesen (siehe Kap. 3.3). An zweiter und dritter Stelle folgten Schimmelpilze (35%) und Hefepilze (5%).

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Mügge et al [138] bei ihrer Betrachtung von 5077 Proben von Finger- und Fußnägeln deutscher Patienten (Dermatophyten 68%, Sprosspilze 29%, Schimmelpilze 3%). Auch sie fanden unter

den Dermatophyten *T. rubrum* am häufigsten (91%), gefolgt von *T. mentagrophytes* mit 7,7% (in unserer Studie 8,3%).

C. parapsilosis war der häufigste Sprosspilzerreger bei Mügge et al. (42,2%), in dieser Studie war er als einziger Sprosspilz nachweisbar. Sie fanden unter den Schimmelpilzen *Scopulariopsis brevicaulis* am häufigsten (42,8%), welchen wir nicht nachweisen konnten. Die bei Mügge et al. an zweiter Stelle folgenden *A. species* (25,8%) machten in dieser Studie den größten Anteil der Schimmelpilze aus (57,1%).

In einer Kulturanlage kam es zu gleichzeitigem Wuchs eines Dermatophyten (*T. mentagrophytes*) und Hefepilzes (*C. parapsilosis*), in einem Fall ließen sich aus einer Nagelprobe zwei Schimmelpilze (*Cladosporium* sp. und *Penicillium chrysoginum*) und ein Hefepilz (*C. parapsilosis*) anzüchten. Die Anzucht von *T. mentagrophytes* gelang einmal bei gleichzeitigem Wuchs von *C. parapsilosis*. Aus einer Kultur ließen sich die Erreger *Cladosporium species*, *C. parapsilosis* und *Penicillium chrysoginum* anzüchten.

4.3 Vergleich mit anderen Laserstudien

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die sich mit der Behandlung von Nagelpilz mittels Lasern befassen. Es kamen dabei Nd:YAG-Laser, v.a. mit einer Wellenlänge von 1064 nm, CO₂-Laser sowie Diodenlaser zum Einsatz [18]. Im folgenden Kapitel soll auf einige Studien eingegangen werden.

4.3.1 Diodenlaser

Aufgrund ihrer geringen Größe ermöglichen Diodenlaser den Bau von kleinen, kompakten Geräten. Zudem können mit einem gepulsten Diodenlaser als Pumplichtquelle effizient Impulsdauern im Milli- und Mikrosekundenbereich erzielt werden [116, 160]. Dies ist für den unkomplizierten und platzsparenden Einsatz in der Klinik sowie in der Praxis von Vorteil.

Unter den Studien über den Einsatz eines Diodenlasers bei Onychomykose verwendeten Renner et al. [164] als einzige den FOX Diodenlaser (siehe Kap 2.3) der

Firma A.R.C. Laser GmbH, Nürnberg. Sie schlossen insgesamt 23 volljährige Probanden ein, die für Onychomykose typische klinische Nagelveränderungen aufwiesen oder bereits seit mindestens acht Wochen erfolglos Antimykotika anwendeten. Insgesamt wurden 82 Nägel innerhalb von acht Wochen zweimal behandelt. Acht Patienten mit besonders starkem Befall wurden ein drittes Mal therapiert. Die 15 Patienten mit vorangegangener erfolgloser antimykotischer Therapie führten diese während der Laserstudie fort. Nach der Behandlung wurden die Patienten über ihre Erwartung, Zufriedenheit und Bereitschaft, für die Behandlung zu zahlen, befragt.

In der Studie zu dieser Dissertation erfolgte die Therapie bei allen Patienten dreimalig, unabhängig vom Schweregrad der Onychomykose (siehe Kap. 2.2). Weiterhin war eine anderweitige antimykotische Behandlung während der Studie sowie bei oraler Therapie 12 Monate vor und bei topischer Anwendung 4 Monate vor Studienbeginn ein Ausschlusskriterium (siehe Kap. 2.1.2).

Der Laser wurde bei Renner et al. mit einer Wellenlänge von 1064 nm im gepulsten Modus (Pulsdauer 80 ms) betrieben. Die Behandlung erfolgte in der Arbeitsstufe „Standard“ (Leistung 8 W, Pulsdauer 80 ms, siehe auch Kap. 2.3) und Spotgröße 4 mm. Je nach Größe und Dicke des Nagels wurden zwischen 60 J (bei Digitus V) und 500 J (Digitus I) verwendet.

In unserer Studie verwendeten wir die Einstellung „Stark“ (10 W, Pulslänge 10 ms, Pulspause 4-5 ms). Je nach Größe des Nagels und Schmerzhaftigkeit für den Probanden wurde in der Regel pro Nagel mindestens 400 J aufgebraucht. Zudem erfolgte ausschließlich die Bestrahlung von GZN.

Die Beurteilung der Nägel erfolgte bei Renner et al. verblindet durch zwei Dermatologen. Sie führten eine semiquantitative Evaluation der Nägel sowie eine Bewertung nach dem OSI durch. Dabei wurde der Befall nicht pro individuellem Nagel, sondern pro Patient gesammelt betrachtet. Es erfolgte vor Behandlungsbeginn eine mykologische Untersuchung mittels Nativmikroskopie und Kulturanlage.

In unserer Studie erfolgte die Auswertung ebenfalls verblindet, der Befall wurde pro Nagel nach dem OSI bemessen, vor und am Ende der Studie erfolgte eine mykologische Diagnostik.

Die aufgebrachte Energie betrug bei Renner et al. beim GZN im Durchschnitt 397 J, 369 J in der ersten und 425 J in der zweiten Behandlung. Damit liegt sie unter der in dieser Studie applizierten Energie von im Durchschnitt 505 J (siehe dazu Kap. 3.4).

Bei Renner et al. erfolgte bei 13 der 23 Probanden (56,5%) prätherapeutisch ein positiver Pilznachweis in Form von Nativmikroskopie und/oder Pilzkultur, achtmal wurde *T. rubrum* nachgewiesen, viermal Schimmel- und viermal Hefepilze.

Vor der Behandlung wurde in unserer Studie insgesamt bei 24 von 40 GZN (60%) ein Pilznachweis erbracht. In der Therapiegruppe waren es 13 (65%), fünfmal wurden Dermatophyten (viermal *T. rubrum*, einmal *T. mentagrophytes*), zweimal Schimmelpilze und keine Hefepilze nachgewiesen. Die Kontrollgruppe beinhaltete 11 Pilznachweise (55%), worunter dreimal *T. rubrum* und zweimal Schimmelpilze isoliert wurden (vgl. Kap. 3.3).

In der semiquantitativen Beurteilung durch Prüfer 1 zeigte sich bei Renner et al. in 49 (59,8%) der Nägel keine Veränderung durch die Laserbehandlung, bei Prüfer 2 in 48 (58,5%). Die OSI-Werte wurden nicht für jeden Nagel einzeln betrachtet, sondern für jeden Patienten gesammelt analysiert. Durchschnittlich hatten demnach die Probanden vor der Laserbehandlung einen OSI von 18,9 bzw. 19,9, danach Werte von 14,3 bzw. 14,8, was eine Verbesserung von etwa 25% ergibt. Zwischen der Gruppe mit und ohne paralleler antimykotischer Therapie gab es keine Unterschiede. Die Gruppe der Patienten mit positiver Pilzkultur und zusätzlicher antimykotischer Behandlung profitierten mit 14% bzw. 13% am wenigsten, die Patienten mit Nachweis eines Schimmelpilzes mit 56% bzw. 58% am meisten von der Behandlung.

Eine Beurteilung der Schmerzhaftigkeit der Behandlung erfolgte nicht. Ein Patient gab im Rahmen eines Fragebogens Schmerzen an. Genaue Angaben über den Zusammenhang liegen nicht vor.

Der positive Effekt der Laserbehandlung aus der Studie von Renner et al. konnte trotz höherer aufgebrachter Energie und standardmäßig drei Sitzungen in dieser Studie nicht repliziert werden. Eine mögliche Ursache liegt in dem Unterschied, dass in der Studie von Renner et al. fast 2/3 der Probanden parallel eine bestehende

antimykotische Behandlung fortsetzten, wohingegen in dieser Arbeit keine anderweitige Therapie der Onychomykose zulässig war (siehe Kap. 2.1.2). Interessanterweise unterschied sich bei Renner et al. im Durchschnitt die Änderung des OSI in der Gruppe mit gleichzeitiger antimykotischer Therapie nicht von den Probanden ohne diese Behandlung.

Der Vergleich der OSI-Werte selbst ist nur eingeschränkt möglich, da Renner et al. die OSI-Veränderungen nicht für jeden Nagel einzeln, sondern für jeden Patienten zusammengefasst beurteilten. Wie viele Nägel pro Patient behandelt wurden und ob der Abfall der Werte durch starke klinische Besserung einzelner Nägel oder moderater Besserung vieler zustande kam, bleibt leider unklar. Es fehlte zudem eine Kontrollgruppe.

In einer weiteren Studie kam ein anderer Diodenlaser in der Behandlung der Onychomykose zum Einsatz. Landsman et al. [115] veröffentlichten 2010 eine Studie mit einem Noveon Diodenlaser, der im cw-Modus infrarotnahes Licht in den Wellenlängen 870 nm und 930 nm emittiert. 26 Nägel mit bestätigter Onychomykose wurden viermal (Tag 1, 14, 42 und 120) behandelt. Nach 180 Tagen zeigten 85% der Nägel gesunden Nagelwuchs, in 65% von mindestens 3 mm Länge, in 26% von 4 mm Länge. Die empfundene Schmerzhaftigkeit durch die Behandlung wurde nicht untersucht.

4.3.2 Nd:YAG-Laser

Nd:YAG-Laser finden in der Dermatologie seit Jahren Anwendung zur Behandlung verschiedenster Erkrankungen [116]. Nd:YAG-Laser machen zudem die größte Gruppe der in Studien verwendeten Laser mit dem Ziel der Laserbehandlung der Nagelmykose aus [59]. Es lassen sich verschiedene Betriebsarten unterscheiden: Der lang gepulste (long-pulsed), kurz gepulste (short-pulsed) und gütegeschaltete (q-switched) Modus (siehe auch Kap. 1.5). Am häufigsten findet der lang gepulste Nd:YAG Laser mit einer Wellenlänge von 1064 nm Anwendung [18].

Lang gepulster Nd:YAG-Laser

Rivers et al. [166] bestrahlten 199 Zehen von 100 Probanden mit einem 1064 nm lang gepulsten Nd:YAG-Laser. Die Anwendung erfolgte zweimal. Nach einem bis drei Monaten nach der Behandlung hatte sich die durchschnittlich befallene Nagelfläche nur marginal von 53,2% auf 50,8% reduziert. Leichte bis mittlere Schmerzen während der Behandlung werden von Rivers et al. ohne genauere Angaben als einzige unerwünschte Ereignisse angegeben.

In in vitro-Studien zeigen sich die Ergebnisse uneinheitlich. Während Choi et al. [36] nach Bestrahlung mit einem Nd:YAG-Laser (Wellenlänge 1444 nm) elektronenmikroskopisch ein Absterben der Pilzzellen nachweisen konnte, gelang Kim et al. [107] keine Wachstumsreduktion oder -inhibition von *T. rubrum*-Kulturen nach Bestrahlungen mit einem Nd:YAG-Laser (lang gepulst, Wellenlänge 1064 nm). Die aus Nagelmaterial gewonnenen und auf Mycosel-Agar gezüchteten *T. rubrum*-Kulturen unterschieden sich in der bestrahlten Behandlungsgruppe in Farbe und Wachstumsmuster nicht von der unbehandelten Kontrollgruppe. Eine mögliche Begründung sehen Kim et al. in der Maximaltemperatur von nur 48 °C (siehe Kap. 4.3.6).

Kurz gepulster Nd:YAG-Laser

Helou et al. [95] behandelten 30 Patienten mit mykologisch nachgewiesener Onychomykose mit einem kurz gepulsten Nd:YAG-Laser mit der Wellenlänge 1064 nm. Nach 12 Monaten wiesen 67% der Patienten negative mykologische Kulturen auf, eine klinische Bewertung wurde nicht vorgenommen. Vier Patienten gaben Schmerzen innerhalb von 48 Stunden nach der Behandlung an, drei Patienten ein Brennen im Nagelbett des behandelten Zehs.

Karsai et al. [104] kamen zu dem Ergebnis, dass ein kurz gepulster Nd:YAG-Laser (Pulsdauer 0,1 ms, Wellenlänge 1064 nm) als Monotherapie keinen Langzeiteffekt aufweist. Sie führten eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie mit 82 mykotisch befallenen Nägeln von 20 Patienten (labortechnisch nachgewiesen) durch. Es kam nach 12 Monaten und 4 Behandlungen im Abstand von 4-6 Wochen weder zu einer statistischen Veränderung der Bewertung des OSI-Scores noch zu einer mykologischen Remission. Karsai et al. gaben die Schmerzhaftigkeit in der Therapiegruppe mit einem medianen Wert von 5 (Spannweite 1 bis 7) auf der visuellen

Analogskala an. Im Vergleich dazu gaben die Probanden unserer Studie eine mittlere Schmerzhaftigkeit von 3,43 (Spannweite 0 bis 8) an.

Gütegeschalteter Nd:YAG-Laser

In einer in vivo-Studie durch Kalokasidis et al. [103] wurden 131 Probanden mit Onychomykose mittels einen q-switched Nd:YAG-Laser mit den Wellenlängen 1064 nm und 532 nm zweimal im Abstand von einem Monat bestrahlt. Nach drei Monaten wiesen über 95% der Probanden keine positive Pilzkultur auf. 94 Patienten gaben milde Schmerzen durch die Behandlung an, die übrigen Patienten blieben schmerzfrei. Die Qualität des Schmerzes unterschied sich bei den beiden verwendeten Wellenlängen: Während bei der Bestrahlung mit 1064 nm ein Stechen beschrieben wurde, trat bei der Verwendung von 532 nm ein Brennen auf.

Vural et al. [204] konnten 2008 das in vitro-Wachstum von *T. rubrum*-Kulturen mit einem gütegeschalteten Nd:YAG-Laser (1064 nm, 4 und 8 J/cm²) und einem gütegeschalteten Nd:YAG-Laser (532 nm, 8 J/cm²) signifikant hemmen. Hees et al. [93] wiederholten 2012 den Versuch mit den gleichen Lasern und Erregern, konnten jedoch die Inhibition des Wachstums nicht reproduzieren.

4.3.3 CO₂-Laser

In bisherigen Studien wurden fraktionierte CO₂-Laser nur in Kombination mit topischen Antimykotika eingesetzt, zur alleinigen Benutzung liegen keine Studien vor. Auf die Daten der Kombinationsbehandlung wird in Kap. 4.6.3 eingegangen.

4.3.4 Wirkmechanismen

2010 erfolgte erstmals die Zulassung der Laserbehandlung bei Onychomykose durch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA [144]. Dies hatte einen regelrechten Boom aufseiten der Industrie sowie Forschung in diesem Bereich zur Folge. Die Zulassung erfolgte jedoch lediglich wegen „temporary improvement in nail

appearance“ und „temporary increase in clear nails“, also zeitweiligen Besserung der Nagelaussehens, nicht aber aufgrund von Heilung durch die Laserbehandlung. Über die möglichen Mechanismen der Wirkung von Lasern auf mykotisch infizierte Nägel und Pilzkulturen herrscht aktuell eine kontroverse Diskussion in der Wissenschaft [18, 59]. Im Folgenden soll darauf eingegangen werden.

Temperatur

Der unspezifischen thermalen Schädigung durch die Laserbestrahlung wird eine große Wirksamkeit zugesprochen [80]. Die selektive Photothermolyse wird vor allem Hochenergie-Lasern wie Nd:YAG zugeschrieben, ein Grund für die hohe Zahl an Studien mit diesem Lasertypen [59]. Auf Seiten der Pilze erfolgt nach Aufnahme der Hitze durch Chromophore wie Melanin die Umverteilung ins Innere [30]. Es kommt zu einer Denaturierung relevanter Moleküle und Schädigung des Erregers.

Paasch et al. [26] zeigten, dass in vitro eine Temperatur von 50°C nötig war, um Dermatophyten und Hefepilze abzutöten. Bei niedrigeren Temperaturen kam es sogar zu einer Steigerung des Wachstums von *T. rubrum* und *Microsporum gypseum*.

Tietz und Nenoff [200] sehen Lasertherapien zur Durchleuchtung und Erhitzung des infizierten Nagels kritisch. Durch das Fehlen von Wasser in den Sporen und der Eigenschaft, auch bei über 80°C zu überleben, sei ein Erfolg unwahrscheinlich [200]. Temperaturen über 40 °C können im Bereich der Haut Schmerzen und Nekrosen hervorrufen [18]. Um Gewebeschäden zu vermeiden, muss daher entweder die Energieabgabe gepulst erfolgen, damit das Gewebe abkühlen kann, oder ein moderates Energielevel gewählt werden [18]. Bornstein et al. [23] schließen eine thermische Ursache für die Wirksamkeit ebenfalls aus und berichten von einer Beeinflussung des Pilzmetabolismus (siehe unten).

Bhatta et al. [19] beschreiben im Zusammenhang mit einem fraktionierten CO₂-Laser folgenden Mechanismus: Durch die Erhitzung des Pilzgewebes kommt es zu einer Umwandlung des in der Zelle befindlichen Wassers zu Wasserdampf, wodurch es zu einem intramykotischen Druckanstieg, zu „Mikroexplosionen“ und schließlich zum Zellabbau kommt.

Humaner Stoffwechsel

Francuzik et al. [59] vermuten, dass es durch die Bestrahlung mittels Diodenlasern im humanen Gewebe zu einer erhöhten NO₂-Produktion kommt, welche wiederum zu einem vermehrten Blutfluss ins Gewebe führt. Dadurch könne das Immunsystem aktiviert werden. Weiterhin gehen sie von einer gesteigerten Produktion von freien Radikalen im Gewebe aus, was sich toxisch auf die Pilzzellen auswirken kann.

Mykotischer Stoffwechsel

Das Xantheomagnin und Melanin der Pilze wirken protektiv gegen die humane Immunantwort und oxidativen Stress. Mehrere Forscher gehen davon aus, dass sie durch Energieabsorption geschädigt werden und den entscheidenden Angriffspunkt darstellen [204]. Im Zusammenhang mit Q-switched Nd:YAG-Lasern kommt es laut Vural et al. [204] aufgrund der geringen Pulszeit zu Mikrohohlraumbildung auf Seiten der Pilzzellen und durch akustische Schockwellen zur Inhibition von Pilzkolonien. Zudem unterschreitet die Pulszeit die thermische Relaxationszeit, wodurch es zu einem Hitzeschock in den Zielchromophoren kommt.

Bornstein et al. [23] gehen davon aus, dass es durch eine Laserbestrahlung zu einer optischen Depolarisation der Membran von Pilz- und Bakterienzellen kommt und dies zur negativen Beeinflussung ihres Membranpotentials und Entstehung von Sauerstoffradikalen führt. Humane Zellen hingegen scheinen diese kurzzeitigen und energetischen Veränderungen besser kompensieren zu können. Sie stützen sich dabei auf ihre in vivo- und in vitro-Studien mit Lasern der Wellenlänge 870 nm und 930 nm.

4.4.5 Zusammenfassung

Die Studienlage zeigt sich aktuell sehr uneinheitlich und variiert teils stark, sowohl bei in vitro- als auch in vivo-Untersuchungen. Die Laserbehandlung der Onychomykose sollte zum jetzigen Zeitpunkt dahingehend weiter kritisch geprüft werden, ob und welche Laser und Lasereinstellungen für den Einsatz geeignet sind. Inwieweit allein durch die Bestrahlung eine langfristige vollständige Heilung zu erzielen ist, ist aktuell noch unklar. Dies sollte im Rahmen des klinischen Alltags berücksichtigt und den

Patienten gegenüber kommuniziert werden. Karsai und Jünger [105] sehen auch den sorglosen Umgang im Hinblick auf mögliche Langzeitschäden der Nägel nach Bestrahlung kritisch.

In ihrer Literaturstudie kritisieren Francuzik et al. [59] die uneinheitliche Gestaltung der bisherigen Laserstudien zum Thema Onychomykose. Eine studienübergreifende Einschätzung wird erschwert, da Standards bzgl. des Versuchsaufbaus, des Behandlungsschemas, der Beurteilung des Nagelbefalls und des Endpunktes der Studien fehlen. Unter anderem empfehlen sie - wie in unserer Studie erfolgt - nur GZN in die Beurteilung einzubeziehen, um dadurch wiederum die Vergleichbarkeit zu erhöhen [59].

4.4 Vergleich mit medikamentösen Therapieverfahren

Der Einsatz von Antimykotika war Jahrzehnte lang die einzige Möglichkeit der Therapie der Onychomykose. Um eine möglichst hohe Effektivität mit möglichst geringem Nebenwirkungsprofil zu erreichen, sind verschiedene molekulare Angriffspunkte, Medikamente sowie Darreichungsformen und Wirkstoffkonzentrationen Gegenstand aktueller Forschung.

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Dissertation existieren in Deutschland keine aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Behandlung der Onychomykose. Die letzte Fassung aus dem Jahr 2007 befindet sich aktuell in Überarbeitung [9]. Iorizzo et al. [99] fassten 2010 die konsentierten Leitlinien für die topische und systemische Therapie der Onychomykose zusammen. Die 2015 von Nenoff et al. [144] veröffentlichten Behandlungsempfehlungen sind gegenwärtig die aktuellsten im deutschsprachigen Raum.

In den folgenden Kapiteln wird sich in der Einteilung und Behandlung auf die beiden genannten Publikationen bezogen.

4.4.1 Externe Therapieverfahren

Topische Antimykotika wie die bereits in Kap. 1.2 beschriebenen Wirkstoffe Ciclopirox und Amorolfing werden zur Monotherapie bei mildem bis moderatem Nagelpilzbefall angewandt [144]. Eine einheitliche Definition dieser Einteilung existiert bisher jedoch nicht [144]. Iorizzo et al. [99] empfehlen eine topische Monotherapie unter folgenden Bedingungen: Bei DSO mit Befall weniger als 50% des Nagels ohne Matrixbeteiligung, ohne Nachweis gelber Streifen am lateralen Nagelrand und ohne gelbe onycholytische Anteile der zentralen Nagelplatte (Dermatophyten); bei klassischer WSO; bei Onychomykose durch Schimmelpilze (außer *Aspergillus* sp.); bei Patienten, die eine systemische Therapie nicht wünschen oder vertragen, und bei Patienten, die nach oraler Behandlung noch einer Anschlussbehandlung bedürfen.

Nenoff et al. [144] nennen knappere Indikationskriterien: Befall bis 40% der Nagelfläche oder dem Befall von maximal drei Nägeln. Jedoch sollten auch die Compliance, das Nagelwachstum, die Dauer der Onychomykose, das Lebensalter, Erregerspektrum sowie Kosten und Versicherungsinteressen in die Entscheidung des behandelnden Dermatologen einfließen.

Amorolfin

Lauharanta [119] untersuchte die Wirksamkeit von zwei- und fünfprozentigem Amorolfing-Lack in einer doppelblinden, randomisierten, multizentralen, europaweiten Studie mit 100 Patienten mit milden bis moderatem Befall. Die Behandlung erfolgte über 6 Monate bei Applikation einmal pro Woche. Es zeigte sich mit 38% eine signifikant höhere Heilungsrate beim höher konzentrierten Lack im Vergleich zur 2%-Variante mit 12% Heilungsrate. In einer randomisierten multizentralen Studie von Reinel und Clarke [162] wurde die Behandlung mit 5%-Amorolfing-Lack bei einmaligem und zweimaligem Auftragen pro Woche auf ihre Effektivität geprüft. In 46% bzw. 52% wurde eine komplette Heilung erzielt.

Zaug und Bergsträsser [219] verglichen die Applikation von Amorolfing 2% einmal wöchentlich, Amorolfing 5% einmal wöchentlich und Amorolfing 2% zweimal wöchentlich. Nach einer Behandlungszeit von einem bis 14 Monaten zeigte sich unter den 699 Probanden in der Gruppe mit zweiprozentigem Lack die geringste Wirksamkeit (16%

mykologische und klinische Heilung), das Auftragen von fünfprozentigem Lack ein- oder zweimal pro Woche war nahezu gleich effektiv (45-50%).

Sigurgeirsson et al. [190] untersuchten, ob eine Anschlussbehandlung mit Amorolfing-Lack nach geheilter Onychomykose ein Wiederauftreten verhindern kann. In der Therapiegruppe erfolgte dazu über 36 Monate einmal alle zwei Wochen die Applikation des Lacks, die Kontrollgruppe blieb im gleichen Zeitraum unbehandelt. Am Ende der Studie wies in der Kontrollgruppe die Hälfte der Patienten erneut Nagelpilz auf, in der Therapiegruppe blieben 71% geheilt. Für Sigurgeirsson et al. stellt Amorolfin eine Therapiemöglichkeit zur Prophylaxe einer Rekurrenz der Onychomykose dar.

Ciclopirox

Ciclopirox wird in achtprozentiger Konzentration als Lack einmal pro Tag für 48 Wochen aufgetragen. In einer doppelt verblindeten, multizentralen Studie durch Gupta et al. [79] mit zwei parallelen Gruppen wurde 231 Probanden mit Ciclopirox behandelt. Nach 48 Wochen wurde eine mykologische Heilungsrate von 29% bzw. 36% erreicht. Mit einem neuen wasserlöslichen Biopolymer-Trägerstoff erzielten Baran et al. [14] in ihrer multizentralen, randomisierten und verblindeten Studie 12 Wochen nach Therapieende eine 119% höhere Heilungsrate als die Referenzgruppe. Als Referenzmedikament wurde Ciclopirox-Lack mit unlöslichem Polyvinyl-Resin als Träger gewählt, wie er in handelsüblichen Produkten enthalten ist.

Nebenwirkungen in der Verwendung von Ciclopirox treten nur selten in Form von vorübergehender Hautirritation, Brennen und Jucken des Nagelbetts und der angrenzenden Haut auf [120].

Es existieren keine direkten Vergleichsstudien zwischen der Behandlung mit Amorolfin- und Ciclopirox-Lack [6].

Auf neuere Wirkstoffe wie Tavaborol wird in Kap. 4.5.2 näher eingegangen.

Zusammenfassung

Vorteile in der topischen Applikation der Antimykotika bestehen darin, dass keine systemischen Nebenwirkungen oder Medikamenteninteraktionen zu erwarten sind. Daher lassen sie sich auch bei Patienten mit Medikamenteneinnahmen,

Organschäden, sehr hohem oder sehr niedrigem Alter oder anderweitigen Einschränkungen anwenden.

Eine effektive Therapie setzt jedoch auch eine hohe Compliance der Betroffenen voraus. Die je nach Wirkstoff wöchentliche bis tägliche Anwendung muss über mindestens mehrere Monate bis zu einem Jahr erfolgen.

4.4.2 Interne Therapieverfahren

Analog zur topischen antimykotischen Therapie (siehe Kap. 4.3.1) fassten Iorizzo et al. [99] 2010 die Leitlinien für eine orale Monotherapie zusammen. Eine systemische Medikation ist bei DSO mit mindestens 50 % Befall der Nagelplatte oder Beteiligung der Matrix, bei DSO an mehr als zwei Nägeln, bei PSO, tiefer WSO und bei Patienten, die nach 6 Monaten einer topischen Monotherapie kein Ansprechen zeigen, indiziert. Nenoff et al. [144] hingegen sehen nach Effendy et al. [45] den Befall der Nagelmatrix als Basis für die Indikation einer systemischen Therapie an. Weiterhin sollten die Anzahl der befallenen Nägel, das Ausmaß des Befalls pro Nagel, nachgewiesene Erreger, Komorbiditäten und Arzneimittelinteraktionen berücksichtigt werden.

In der systemischen Therapie der Onychomykose werden überwiegend das Allylamin Terbinafin und das Triazol Itraconazol empfohlen [199].

Terbinafin

Unter den systemischen Antimykotika stellt Terbinafin das Mittel der Wahl dar [144]. Die Gabe erfolgt üblicherweise kontinuierlich über 12 Wochen täglich in einer Dosis von 250 mg.

In einer Metaanalyse von Gupta et al. [86] zeigten sich bei dermatophytärer Onychomykose und kontinuierlicher Gabe von Terbinafin (250 mg/d über 12 Wochen) grundsätzlich höhere mykologische Heilungsraten als bei intermittierender Gabe. Eine doppelt-verblindete prospektive Langzeitstudie von Sigurgeirsson et al. [189] ergab nach Therapie mit Terbinafin 250 mg/d über 12 oder 16 Wochen nach durchschnittlich 4,5 Jahren eine mykologische Heilungsrate von 88% und klinischer Heilung von 76%

bei Onychomykose durch Dermatophyten. Weitere Langzeitstudien brachten vergleichbare Ergebnisse hervor [94, 153].

Durch die Inhibition des Enzyms CYP2D6 führt Terbinafin zu einer veränderten Metabolisierung anderer Substanzen. Bei dem Opioid Tramadol beispielsweise kann es durch verstärkten Abbau zu einem verminderten Effekt führen [1, 171]. Weitere Wechselwirkungen können u.a. bei trizyklischen Antidepressiva, selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRIs), Betablockern, Antiarrhythmika Klasse IC und selektiven Serotonin und Monoaminoxidase (MAO) Inhibitoren auftreten [87]. Insgesamt ist die Gefahr klinisch relevanter Interaktionen bei gleichzeitiger Gabe jedoch gering [44]. Die Terbinafin-Einnahme wird weiterhin mit Lebersversagen, Geschmacks- und Geruchsstörungen, Depressionssymptomatik, schwerer Neutropenie, Steven-Johnsons-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse in Verbindung gebracht [87]. Aufgrund seines Wirkungsspektrums wird für das Medikament eine Empfehlung bei Dermatophyten- und NDM-Befall sowie bei medikamentenpflichtigem Diabetes ausgesprochen, da keine Interaktionen mit Antidiabetika beobachtet wurden [87].

Itraconazol

Als bevorzugtes Behandlungsregime gilt eine intermittierende Gabe, da sich Itraconazol in Haut und Schleimhäuten anreichert [112]. Das Medikament wird in einer Dosis von 200 mg zweimal täglich über eine Woche eingenommen und anschließend drei Wochen pausiert [144]. Dieser Zyklus wird bei Befall der Zehennägel viermalig wiederholt [87].

In der Darreichung als Tabletten ist die Aufnahme bei Achlorhydrie vermindert, entsprechende Medikamente wie Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) sollten daher zeitlich versetzt eingenommen werden [87]. Neben peripheren Neuropathien und Leberschäden wurde vereinzelt ein negativ inotroper Effekt beschrieben, weswegen die Einnahme von Itraconazol bei Patienten mit ventrikulärer Dysfunktion kontraindiziert ist [87]. Als CYP3A4-Inhibitor interagiert Itraconazol mit zahlreichen Medikamenten wie Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin, Phenytoin), Benzodiazepinen (z.B. Midazolam), Dihydropyridin-Kalziumkanal-Blocker (z.B. Amlodipin, Nifedipin), Cyclosporin, Digoxin, Statinen, Methylprednisolon, Sildenafil, Tacrolimus und Warfarin [82, 171, 129, 170, 214, 193]. Zudem kann Itraconazol anders als Terbinafin bei antidiabetischer Therapie mit Metformin u.a. zu Hypoglykämien führen und wird daher nicht für Diabetiker empfohlen [82, 87].

Itraconazol besitzt eine breitere antimykotische Wirkung als Terbinafin. Bei gemischter oder durch *Candida species* ausgelöster Onychomykose zeigte es sich effektiver [87].

Zusammenfassung

Eine systemische antimykotische Therapie ist grundsätzlich effektiver als die Behandlung mit topischen Antimykotika. Bei Dermatophyten-Infektionen erzielt Terbinafin höhere Heilungsraten als Itraconazol, bei Infektion durch NDM oder *Candida species* ist Itraconazol mindestens gleich effektiv [87, 112].

In einer Metaanalyse von Langzeitstudien zeigten Yin et al. [213], dass die Rezidivwahrscheinlichkeit nach erfolgreicher Behandlung der Onychomykose nach Itraconazoltherapie (intermittierend oder kontinuierlich) doppelt so groß ist wie unter Terbinafin (kontinuierlich). Ursächlich könnte die fungizide Wirkung von Terbinafin im Vergleich zur fungistatischen Wirkung von Itraconazol sein [213]. Zufriedenstellende Langzeitherheilungsraten werden weder durch Terbinafin noch Itraconazol erzielt [112].

Terbinafin besitzt gegenüber Itraconazol ein geringeres Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil [112]. Im Vergleich zur lokalen antimykotischen Behandlung sind jedoch bei oraler Therapie sowohl die Rate der Nebenwirkungen als auch der Medikamenteninteraktionen erhöht und unterliegen daher vermehrten Einschränkungen.

4.4.3 Kombinierte Therapieverfahren

Baran et al. [10] konnten in einer randomisierten Studie eine doppelt so hohe Effektivität (72%) der Kombinationstherapie aus Amorolfin (topisch) und Terbinafin (systemisch) im Vergleich zur Monotherapie mit Terbinafin (38%) zeigen. Eine Metaanalyse durch Feng et al. [56] zur Betrachtung der Kombination aus Amorolfin und systemischen Antimykotika wie Terbinafin und Itraconazol bestätigten dieses Ergebnis (OR = 1,97). Außerdem kommt es durch die Doppeltherapie nicht häufiger zu unerwünschten Nebenwirkungen als bei der systemischen Monotherapie [56].

Die Kombinationsbehandlung von lokalen und systemischen Antimykotika führt zu höheren Heilungsraten und reduziert die Dauer der oralen Medikamenteneinnahme [75].

4.5 Weitere therapeutische Ansätze

Nenoff et al. beschreiben die atraumatische Nagelextraktion, beispielsweise mittels hochprozentigem Harnstoff, vor lokaler und systemischer Therapie als sinnvoll und notwendig [144]. Die Extraktion allein führt allerdings zu keinen zufriedenstellenden Ergebnissen, adjuvant kann das Durchdringen topischer Antimykotika gefördert werden [87, 114]. Auch die Kombination mit einer Lasertherapie ist möglich, wie Gupta und Paquet zeigten [85]. Für eine Beurteilung des Nutzens dieser Kombination müssen jedoch weitere Studien erfolgen.

Eine chirurgische Entfernung des betroffenen Nagels reduziert die Pilzlast und führt durch das gewonnene Material zu höheren Erfolgsraten in der mykologischen Diagnostik [87]. Aufgrund der Gefahr von irreversiblen Schäden des Nagelbetts sowie erhöhter Infektionsgefahr ist diese Methode aber nicht mehr zeitgemäß [144, 200].

4.6 Ausblick

Da die Heilungsraten durch bisherige Therapieverfahren noch nicht im zufriedenstellenden Bereich liegen, kommt der Erforschung weiterer Angriffspunkte und der Entwicklung neuer Substanzen eine große Rolle zu.

4.6.1 Laserbehandlung

Für die zukünftige Laseranwendung zur Behandlung der Onychomykose sollte ein Fokus auf das gezielte Ansteuern bestimmter Pilzstrukturen liegen. Ein möglicher Ansatz sind dabei die pilzeigenen Chromophore [80]. Sie unterscheiden sich in ihrer Dichte und im strukturellen Aufbau voneinander und lassen sich möglicherweise durch bestimmte Wellenlängen spezifisch schädigen. Da Chromophore wie Xanthomegnin oder Chitin in Pilzen, aber nicht in humanen Zellen vorkommen, kann das menschliche Gewebe geschont werden [204]. *T. rubrum* absorbiert bei einer Wellenlänge von 415

nm in hohem Maße Lichtenergie. Ein ähnliches Absorptionsmaximum ließ sich auch bei mykotisch infizierten Nägeln finden, nicht aber bei gesunden Nägeln [80]. Daher kann möglicherweise durch die Verwendung spezifischer Wellenlänge der Behandlungserfolg optimiert werden.

4.6.2 Medikamentöse Therapie

Unter den neuen lokalen Antimykotika sind vor allem Tavaborol, Eficonazol und Luliconazol zu nennen. Die neuen topischen Antimykotika bringen vielversprechende Eigenschaften mit sich: Durch die geringere Bindungsaffinität an Keratin gelangt der Wirkstoff schneller durch die Nagelplatte, durch günstigere Pharmakokinetik erfolgt eine bessere subunguale Verteilung, mykologische Heilungsraten sind höher [172]. Hinzu kommt das ebenso niedrige Nebenwirkungsprofil sowie die sehr geringe bis fehlende systemische Verteilung. Ob und welche Substanzen sich in Zukunft in Vergleich zu bisher verwendeten Wirkstoffen durchsetzen können, muss in Studien gezeigt werden.

Tavaborol

Das Antimykotikum gehört zu den Oxaborolen. Das Medikament wurde 2014 von der FDA erstmals zur lokalen Behandlung von Onychomykose durch Dermatophyten zugelassen [172]. Es bindet das Pilzenzym Aminoacyl-tRNA-Synthetase (AARS) höchstselektiv und stört dadurch die mykotische Peptidsynthese [49]. Für das breite Aktivitätsspektrum des Medikaments scheint das beinhaltende Bor-Molekül verantwortlich zu sein [3]. Wirksamkeit gegen Dermatophyten (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* und *E. floccosum*, *M. audouinii*, *M. canis*, *M. gypseum*), Hefepilzen (*C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*) und Schimmelpilzen (*A. fumigatus*) wurden nachgewiesen [17, 51, 128]. Tavaborol durchdringt nach topischer Applikation effektiv den Nagel und weist im Vergleich zu Ciclopirox schneller und deutlich höhere Konzentrationen im Nagelbett auf [97]. Die Dauer der Therapie sollte über 48 Wochen bei täglichem einmaligen Auftragen von fünfprozentiger Lösung erfolgen [172].

Gupta et al. [78] zeigten allerdings in einer Metaanalyse, dass Tavaborol 5% keine signifikant verbesserte OR im Vergleich zu älteren lokalen Antimykotika wie Ciclopirox 8%, Amorolfiin 5% und Terbinafin 10% bietet.

Efinaconazol

Efinaconazol ist das erste Azol-Antimykotikum, das in den USA für die Behandlung der DLSO zugelassen ist [172]. Wie auch andere Azole hemmt es die Lanosterol-Demethylase und damit die Ergosterolbiosynthese [198]. Efinaconazol besitzt Aktivität gegen eine Reihe von Onychomykose-Erregern wie *Trichophyton* spp., *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Pseudallescheria*, *Scopulariopsis*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* und *Candida* [101]. Das Azol durchdringt die Nagelplatte in größerem Maße als Ciclopirox und Amorolfiin und hemmt das Wachstum von *T. rubrum* stärker. Bei *T. mentagrophytes* ist es in der Wirkung nur Ciclopirox überlegen [194]. Die Applikation erfolgt einmal täglich über 48 Wochen als zehnprozentige Lösung [172].

In der Metaanalyse von Gupta et al. [78] aus dem Jahr 2015 erlangte Efinaconazol 10% eine höhere OR als Tavaborol 5%, Ciclopirox 8%, Amorolfiin 5% und Terbinafin, unterschied sich aber nicht signifikant.

Luliconazol

Bereits seit 2005 wird das Imidazol Luliconazol zur Behandlung von mykotischen Hautinfektionen in Japan verwendet [172]. Das Medikament besitzt eine geringe Bindungsneigung an Keratin, durchwandert leicht die Nagelschicht und stört die Ergosterolbiosynthese durch Hemmung der Lanosterol-Demethylase [172, 175]. In vitro besteht ein Effekt auf *T. rubrum*, *E. floccosum*, *C. albicans*, *Malassezia* subspecies und *A. fumigatus* [202]. Phase-III-Studien sind aktuell noch ausstehend.

Auch in der systemischen antimykotischen Therapie werden ebenfalls überwiegend Azole erforscht.

Ravuconazol

Dieses Triazol der zweiten Generation ist strukturell verwandt mit Fluconazol und Voriconazol (siehe unten) [209]. Es besitzt in vitro unter anderem antimykotische Wirkung gegen *T. rubrum* und *T. mentagrophytes* [212]. Angriffspunkt ist das Enzym Demethylase in der Ergosterolsynthese [209].

Gupta et al. [84] verglichen in einer multizentrischen, doppelt verblindeten Studie verschiedene Behandlungsregime (200 mg/d, 100 mg/d, 400 mg/Woche) untereinander und mit einer Placebogruppe. Dabei war die Gabe von 200 mg Ravuconazol pro Tag über 12 Wochen am effektivsten. 48 Wochen nach Behandlungsbeginn wiesen 95% in dieser Gruppe mindestens eine 30-prozentige Verbesserung des Befalls auf und 56% sowohl mykologische Heilung als auch klinische Verbesserung. Kopf- und abdominale Schmerzen waren die häufigsten Nebenwirkungen und traten in 6 % bzw. 4 % aller Probanden auf.

Posaconazol

Posaconazol greift durch Inhibition der Demethylase in die Ergosterolbiosynthese der Pilze ein [209]. Im Vergleich zu Itraconazol besitzt es eine stärkere inhibierende Eigenschaft, besonders bei *Aspergillus*-Erregern [209].

Elewski et al. [46] verglichen verblindet, randomisiert und multizentrisch Posaconazol in verschiedenen Dosierungen mit einer Placebo- und einer Terbinafingruppe (250 mg/d über 12 Wochen). Die Gruppe, die über 24 Wochen 200 mg Posaconazol täglich einnahm, erreichte 48 Wochen nach Behandlungsbeginn die höchste Heilungsrate mit 54,1%. In der Terbinafingruppe waren es 37%. Das Azol wurde gut vertragen, Kopfschmerzen waren mit 6% die häufigste Nebenwirkung.

Voriconazol

Voriconazol ist ebenfalls ein Triazol und wie Ravuconazol strukturell mit Fluconazol verwandt [209]. Die Wirkweise ist auch hier der Eingriff in die Ergosterol-Synthese über die Inhibition der Demethylase.

In einer in vitro-Studie von Bueno et al. [27] wurden mehrere Azole gegenüber verschiedene Onychomykose-Erreger getestet, unter anderem *Candida species* und Dermatophyten. Itraconazol und Voriconazol waren am potentesten gegen *Candida*-Erreger, Terbinafin und Voriconazol wirkten am besten gegen Dermatophyten. In vivo-

Studien über die Anwendung von Voriconazol beim Menschen liegen zum Zeitpunkt dieser Arbeit nicht vor.

4.6.3 Kombination aus Laser- und medikamentöser Behandlung

Zhang et al. [221] verglichen die Kombination aus einem Er:YAG-Laser (Wellenlänge 2940 nm) und Amorolfin Lack 5% mit der alleinigen Applikation von Amorolfin Lack 5%. Dabei zeigten sich eine mykologische Heilungsrate von 75% zu 20% und eine signifikante klinische Besserung (Rückgang der OSI-Werte um 5,24 im Vergleich zu 2,09). Kim et al. [106] hingegen konnten keine gesteigerte Effektivität in der Kombination aus einem Nd:YAG-Laser (Wellenlänge 1064 nm) und antimykotischer Lokalthherapie nachweisen. Lim et al. [122] kombinierten einen CO₂-Laser mit topischer Amorolfin-Anwendung und beschrieben klinisches Ansprechen in 92% und nach 3 Monaten negative mikroskopische Ergebnisse in der Hälfte der Fälle. Ebenfalls eine Studie mit einem CO₂-Laser führten Bhatta et al. [19] durch. In Kombination mit Terbinafin-Creme erzielten sie nach 3 Monaten negative mikroskopische und kulturelle Ergebnisse in 95% bzw. 92%, nach 6 Monaten 84% bzw. 80%. Sie gehen davon aus, dass durch die Bestrahlung entstandene Mikrolöcher das topisch aufgetragene Medikament besser in das Nagelbett eindringen lassen.

Aufgrund der noch neuen Anwendung der Lasertechnologie bei Onychomykose liegen erst wenige Studiendaten zu einer kombinierten Anwendung mit topischen oder systemischen Antimykotika vor. Eine abschließende Beurteilung des Nutzens einer Kombinationstherapie ist zum jetzigen Zeitpunkt daher noch nicht möglich.

5 Zusammenfassung

Die Onychomykose macht 30% aller Pilzinfektionen der Haut und bis zu 50% aller Nagelveränderungen aus. Schätzungsweise die Hälfte der über 70-Jährigen leiden an dieser Infektion, die Tendenz im Kindes- und Jugendalter ist steigend. Da sich die Nagelveränderung sowohl auf die physische als auch auf die psychische Gesundheit Betroffener auswirken kann, sollte eine Behandlung erfolgen. Als einzige Therapiemöglichkeit stand bisher die topische oder systemische Anwendung von Antimykotika zur Verfügung, welche Limitationen und teilweise unzufriedenstellende Erfolgsraten aufweist. Seit einigen Jahren wird am Ansatz einer Laserbehandlung der Onychomykose geforscht, erste Laser sind zur Behandlung zugelassen.

Im Rahmen dieser Studie wurde der Effekt des FOX Diodenlasers (Firma A.R.C. Laser GmbH, Nürnberg) mit einer Wellenlänge von 1064 nm auf onychomykotische Großzehennägel untersucht. Dazu wurden 20 Probanden mit beidseitigem Befall akquiriert und randomisiert jeweils ein GZN pro Patient der Therapie- und Kontrollgruppe zugeordnet.

Es erfolgten drei Behandlungstermine im Abstand von zwei und sieben Wochen. Direkt vor der ersten Sitzung sowie vier Monate nach der letzten erfolgte eine Fotodokumentation des Nagelstatus, welche anhand des Onychomycosis Severity Index von zwei Prüfern verblindet ausgewertet wurde, sowie eine mykologische Diagnostik (Nativmikroskopie und Kulturanlage) aus Nagelmaterial. Während der Laseranwendung wurde die Schmerzhaftigkeit der Therapie mittels einer Numerischen Rating Skala (NRS) von 0 bis 10 bewertet.

Durchschnittlich wurden 506 J durch den Laser auf die GZN der Therapiegruppe aufgebracht, die Probanden gaben eine durchschnittliche Schmerzhaftigkeit von 3,3 auf der NRS an. Zwischen der Höhe der aufbrachten Energie und der angegebenen Schmerzhaftigkeit ließ sich eine negativ signifikante Korrelation finden ($r = -0.410$, $p = 0.009$, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$).

Vor der Behandlung wurden in der Therapiegruppe in 65% der Fälle Pilznachweise erbracht, nach der Behandlung ebenfalls in 65%. In der Kontrollgruppe waren es 55%

bzw. 65%. Am häufigsten wurden insgesamt Dermatophyten isoliert (60%), darunter war *T. rubrum* der häufigste Erreger (92%). Schimmelpilze machten 35% der nachgewiesenen Erreger aus, Hefepilze 5%.

Weder bei der Beurteilung durch Prüfer 1 noch durch Prüfer 2 ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Laserbestrahlung und einer bestimmten Veränderung des OSI treffen. In der Therapiegruppe stieg in der Beurteilung durch Prüfer 1 der durchschnittliche OSI-Wert von 18,5 auf 19,2, bei Prüfer 2 fiel er von 24,3 auf 21,6. In der Kontrollgruppe stieg er von 14,9 auf 19,1 (Prüfer 1) bzw. fiel von 21,7 auf 21,35 (Prüfer 2).

Ein Vergleich zur einzigen Studie mit Verwendung des FOX Diodenlasers (Firma A.R.C. Laser GmbH, Nürnberg) ist schwierig, da nicht der Schweregrad pro behandeltem Nagel angegeben wurde, sondern pro Patient gebündelt. Ihr Behandlungserfolg konnte in unserer Studie nicht repliziert werden. Auch ein Vergleich zwischen dieser Studie und Studien mit anderen Lasern gestaltet sich schwierig, da es keine einheitlichen Standards zu den verwendeten Lasern und Lasereinstellungen gibt, ebenso wenig zu Behandlungsschemata und der Definition des Behandlungserfolgs bzw. der Heilung. Insgesamt scheint der Therapieerfolg durch Laseranwendung nicht größer als bei den bisher etablierten Therapieformen zu sein.

Ob beobachtete Behandlungserfolge durch den photothermolytischen Effekt der Laserbehandlung allein erklärt werden können oder weitere Aspekte wie die Aktivierung des humanen Abwehrsystems oder eine negative Beeinflussung des Pilzstoffwechsels eine Rolle spielen, muss zukünftig geklärt werden. Ein gezieltes Ansteuern dieser Angriffspunkte kann möglicherweise die Effektivität der Behandlung erhöhen.

Bisherige Daten zeigen, dass die Lasertechnik in der Behandlung der Onychomykose als alleinige Maßnahme in den meisten Fällen wohl nicht ausreichend ist. In Zukunft könnte sie sich als zusätzlicher Behandlungsansatz neben der medikamentösen Therapie etablieren. Dazu sind die Entwicklung von Standards und einheitliche Behandlungsschemata nötig sowie die weitere Erforschung der zugrunde liegenden Wirkmechanismen. Studien über die Kombination aus Laserbehandlung und

medikamentöser antimykotischer Therapie lassen eine gute Verträglichkeit vermuten und darauf hoffen, dass diese Ergänzung bessere Behandlungserfolge im Vergleich zu den Einzeltherapien liefert.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Abdel-Rahman, S.M., Marcucci, K., Boge, T., Gotschall, R.R., Kearns, G.L., Leeder, J.S.
Potent inhibition of cytochrome P-450 2D6-mediated dextromethorphan O-demethylation by terbinafine.
Drug Metab. Dispos. 27 (1999) 770 - 775
- [2] Abeck, D., Haneke, E., Nolting, S., Reinel, D., Seebacher, C.
Onychomykose. Aktuelle Daten zu Epidemiologie, Erregerspektrum, Risikofaktoren sowie Beeinflussung der Lebensqualität.
Dtsch. Ärztebl. 97 (2000) 28 - 29
- [3] Adamczyk-Wozniak, A., Cabaj, M.K., Dominiak, P.M., Gajowiec, P., Gierczyk, B., Lipok, J., Popenda, L., Schroeder, G., Tomecka, E., Urbanski, P., Wieczorek, D., Sporzynski, A.
The influence of fluorine position on the properties of fluorobenzoxaboroles.
Bioorg. Chem. 60 (2015) 130 - 135
- [4] Al-Hatmi, A.M.S., Bonifaz, A., Calderon, L., Curfs-Breuker, I., Meis, J.F., van Diepeningen, A.D., de Hoog, G.S.
Proximal subungual onychomycosis caused by *Fusarium falciforme* successfully cured with posaconazole.
Br. J. Dermatol. 173 (2015) 253 - 255
- [5] Altmeyer, P., Paech, V., Bacharach-Buhles, M.
"Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin"
Springer Verlag, Berlin, 2011
- [6] Ameen, M., Lear, J.T., Madan, V., Mohd Mustapa, M F, Richardson, M.
British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014.
Br. J. Dermatol. 171 (2014) 937 - 958
- [7] Asz-Sigall, D., Lopez-Garcia, L., Vega-Memije, M.E., Lacy-Niebla, R.M., Garcia-Corona, C., Ramirez-Renteria, C., Granados, J., Villa, A., Ameen, M., Arenas, R.
HLA-DR6 association confers increased resistance to *T. rubrum*

- onychomycosis in Mexican Mestizos.
Int. J. Dermatol. 49 (2010) 1406 - 1409
- [8] Auger, P., Marquis, G., Joly, J., Attye, A.
Epidemiology of tinea pedis in marathon runners. Prevalence of occult athlete's foot.
Mycoses 36 (1993) 35 - 41
- [9] AWMF online: Leitlinie Onychomykose
(<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/013-003.html>)
Stand: 22.04.2017
- [10] Baran, R., Feuilhade, M., Combernale, P., Datry, A., Goettmann, S., Pietrini, P., Viguie, C., Badillet, G., Larnier, C., Czernielewski, J.
A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region.
Br. J. Dermatol. 142 (2000) 1177 - 1183
- [11] Baran, R., Hay, R.J., Garduno, J.I.
Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I.
J. Dermatolog. Treat. 19 (2009) 72 - 81
- [12] Baran, R., Kaoukhov, A.
Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 19 (2005) 21 - 29
- [13] Baran, R., McLoone, N., Hay, R.J.
Could proximal white subungual onychomycosis be a complication of systemic spread? The lessons to be learned from Maladie Dermatophytique and other deep infections.
Br. J. Dermatol. 153 (2005) 1023 - 1025
- [14] Baran, R., Tosti, A., Hartmane, I., Altmeyer, P., Hercogova, J., Koudelkova, V., Ruzicka, T., Combemale, P., Mikazans, I.
An innovative water-soluble biopolymer improves efficacy of ciclopirox nail

- lacquer in the management of onychomycosis.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 23 (2009) 773 - 781
- [15] Bean, W.B.
Nail Growth. 30 Years of Observation.
Arch. Intern. Med. 134 (1974) 497
- [16] Bean, W.B.
Nail Growth.
Arch. Intern. Med. 140 (1980) 73
- [17] Benkovic, S.J., Baker, S.J., Alley, M.R.K., Woo, Y.-H., Zhang, Y.-K., Akama, T., Mao, W., Baboval, J., Rajagopalan, P.T.R., Wall, M., Kahng, L.S., Tavassoli, A., Shapiro, L.
Identification of borinic esters as inhibitors of bacterial cell growth and bacterial methyltransferases, CcrM and MenH.
J. Med. Chem. 48 (2005) 7468 - 7476
- [18] Bhatta, A.K., Huang, X., Keyal, U., Zhao, J.J.
Laser treatment for onychomycosis: a review.
Mycoses 57 (2014) 734 - 740
- [19] Bhatta, A.K., Keyal, U., Huang, X., Zhao, J.J.
Fractional carbon-dioxide (CO₂) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis.
J. Am. Acad. Dermatol. 74 (2016) 916 - 923
- [20] bioMérieux (2009)
chromID™ Candida Agar
(<http://www.biomerieux-culturemedia.com/product/11-chromid-candida>)
Stand: 05.02.2017
- [21] Bohn, M., Kraemer, K.T.
Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis.
J. Am. Acad. Dermatol. 43 (2000) 57-69
- [22] Bombace, F., Iovene, M.R., Galdiero, M., Martora, F., Nicoletti, G.F., D'Andrea, M., Della Pepa, M.E., Vitiello, M.

- Non-dermatophytic onychomycosis diagnostic criteria: an unresolved question.
Mycoses 59 (2016) 558 - 565
- [23] Bornstein, E., Hermans, W., Gridley, S., Manni, J.
Near-infrared photoinactivation of bacteria and fungi at physiologic temperatures.
Photochem. Photobiol. 85 (2009) 1364 - 1374
- [24] Bowman, S.M., Free, S.J.
The structure and synthesis of the fungal cell wall.
BioEssays 28 (2006) 799 - 808
- [25] Braun-Falco, O., Burgdorf, W.H.C., Landthaler, M., Plewig, G., Wolff, H.H.
"Dermatologie und Venerologie"
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2005
- [26] Brown, S.J.
Efficacy of fluconazole for the treatment of onychomycosis.
Ann. Pharmacother. 43 (2009) 1684 - 1691
- [27] Bueno, J.G., Martinez, C., Zapata, B., Sanclemente, G., Gallego, M., Mesa, A.C.
In vitro activity of fluconazole, itraconazole, voriconazole and terbinafine against fungi causing onychomycosis.
Clin. Exp. Dermatol. 35 (2010) 658 - 663
- [28] 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 46 (2003) 496 - 505
- [29] 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.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 15 (2001) 312 - 316
- [30] Carney, C., Cantrell, W., Warner, J., Elewski, B.
Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm

- neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser.
J. Am. Acad. Dermatol. 69 (2013) 578 - 582
- [31] Carney, C., Tosti, A., Daniel, R., Scher, R., Rich, P., DeCoster, J., Elewski, B.
A new classification system for grading the severity of onychomycosis:
Onychomycosis Severity Index.
Ann. Dermatol. Vener. 147 (2011) 1277 - 1282
- [32] Chabasse, D.
Peut-on chiffrer la fréquence des onychomycoses?
Ann. Dermatol. Vener. 130 (2003) 1222 - 1230
- [33] Chacon, A., Franca, K., Fernandez, A., Nouri, K.
Psychosocial impact of onychomycosis: a review.
Int. J. Dermatol. 52 (2013) 1300 - 1307
- [34] Chang, P., Logemann, H.
Onychomycosis in children.
Int. J. Dermatol. 33 (1994) 550 - 551
- [35] Chang, S.-J., Hsu, S.-C., Tien, K.-J., Hsiao, J.-Y., Lin, S.-R., Chen, H.-C.,
Hsieh, M.-C.
Metabolic syndrome associated with toenail onychomycosis in Taiwanese with
diabetes mellitus.
Int. J. Dermatol. 47 (2008) 467 - 472
- [36] Choi, M.J., Zheng, Z., Goo, B., Cho, S.B.
Antifungal effects of a 1444-nm neodymium:Yttrium-aluminum-garnet laser on
onychomycosis: a pilot study.
J. Dermatolog. Treat. 25 (2014) 294 - 297
- [37] Cicchetti, D.V.
Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and
standardized assessment instruments in psychology.
Psychol. Assessment 6 (1994) 284 - 290
- [38] Cribier, B., Mena, M.L., Rey, D., Partisani, M., Fabien, V., Lang, J.M.,
Grosshans, E.
Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus. A

- prospective controlled study.
Arch. Dermatol. 134 (1998) 1216 - 1220
- [39] Daniel, C.R.3., Norton, L.A., Scher, R.K.
The spectrum of nail disease in patients with human immunodeficiency virus infection.
J. Am. Acad. Dermatol. 27 (1992) 93 - 97
- [40] Darier, J.
"Précis de dermatologie"
Masson, Paris, 1928
- [41] Detandt, M., Nolard, N.
Dermatophytes and Swimming Pools. Seasonal Fluctuations.
Mycoses 31 (1988) 495 - 500
- [42] Diodenlaser FOX - A.R.C. Laser GmbH
(<http://www.arclaser.de/de/produkte/diodenlaser/fox.html>)
Stand: 06.02.2017
- [43] Drake, L.A., Scher, R.K., Smith, E.B., Faich, G.A., Smith, S.L., Hong, J.J.,
Stiller, M.J.
Effect of onychomycosis on quality of life.
J. Am. Acad. Dermatol. 38 (1998) 702 - 704
- [44] Durrbeck, A., Nenoff, P.
Terbinafin. Relevante Arzneimittelinteraktionen und deren Management.
Hautarzt 67 (2016) 718 - 723
- [45] Effendy, I., Lecha, M., Feuilhade de Chauvin, M., Di Chiacchio, N., Baran, R.
Epidemiology and clinical classification of onychomycosis.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 19 Suppl 1 (2005) 8 - 12
- [46] Elewski, B., Pollak, R., Ashton, S., Rich, P., Schlessinger, J., Tavakkol, A.
A randomized, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre,
investigator-blinded study of four treatment regimens of posaconazole in adults
with toenail onychomycosis.
Br. J. Dermatol. 166 (2012) 389 - 398

- [47] Elewski, B.E.
Diagnostic techniques for confirming onychomycosis.
J. Am. Acad. Dermatol. 35 (1996) 6-9
- [48] Elewski, B.E.
Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management.
Clin. Microbiol. Rev. 11 (1998) 415 - 429
- [49] Elewski, B.E., Aly, R., Baldwin, S.L., Gonzalez Soto, R.F., Rich, P., Weisfeld, M., Wiltz, H., Zane, L.T., Pollak, R.
Efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, a novel boron-based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: Results from 2 randomized phase-III studies.
J. Am. Acad. Dermatol. 73 (2015) 62 - 69
- [50] Elkeeb, R., AliKhan, A., Elkeeb, L., Hui, X., Maibach, H.I.
Transungual drug delivery: current status.
Int. J. Pharm. 384 (2010) 1 - 8
- [51] Elsayed, M.M.A.
Development of topical therapeutics for management of onychomycosis and other nail disorders: a pharmaceutical perspective.
J. Controll. Release 199 (2015) 132 - 144
- [52] English, M.P.
Trichophyton rubrum infection in families.
Brit. Med. J. 1 (1957) 744 - 746
- [53] Espinel-Ingroff, A.
History of medical mycology in the united states.
Clin. Microbiol. Rev. 9 (1996) 235 - 272
- [54] Faergemann, J., Baran, R.
Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis.
Br. J. Dermatol. 149 Suppl 65 (2003) 1 - 4
- [55] Faergemann, J., Correia, O., Nowicki, R., Ro, B.-I.
Genetic predisposition - understanding underlying mechanisms of onychomycosis.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 19 Suppl 1 (2005) 17 - 19

- [56] Feng, X., Xiong, X., Ran, Y.
Efficacy and tolerability of amorolfine 5% nail lacquer in combination with systemic antifungal agents for onychomycosis: A meta-analysis and systematic review.
Dermatol. Ther. (2017)
- [57] Finch, J.J., Warshaw, E.M.
Toenail onychomycosis: current and future treatment options.
Dermatol. Ther. 20 (2007) 31 - 46
- [58] Flagothier, C., Pierard-Franchimont, C., Pierard, G.E.
New insights into the effect of amorolfine nail lacquer.
Mycoses 48 (2005) 91 - 94
- [59] Francuzik, W., Fritz, K., Salavastru, C.
Laser therapies for onychomycosis - critical evaluation of methods and effectiveness.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 30 (2016) 936 - 942
- [60] Fredriksson, T., Pettersson, U.
Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid.
Dermatologica 157 (1978) 238 - 244
- [61] Garcia-Romero, M.T., Lopez-Aguilar, E., Arenas, R.
Onychomycosis in immunosuppressed children receiving chemotherapy.
Pediatr. Dermatol. 31 (2014) 618 - 620
- [62] Gazes, M.I., Zeichner, J.
Onychomycosis in close quarter living review of the literature.
Mycoses 56 (2013) 610 - 613
- [63] George, D., Mallery, P.
"SPSS for Windows step by step"
A&B Publishers, Boston, 2003
- [64] Geyer, A.S., Onumah, N., Uyttendaele, H., Scher, R.K.
Modulation of linear nail growth to treat diseases of the nail.
J. Am. Acad. Dermatol. 50 (2004) 229 - 234

- [65] Ghannoum, M., Isham, N., Catalano, V.
A second look at efficacy criteria for onychomycosis: clinical and mycological cure.
Br. J. Dermatol. 170 (2014) 182 - 187
- [66] 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 202 (2001) 283 - 288
- [67] Goldberg, D.J.
"Laser Dermatology"
Springer Verlag, Berlin, 2005
- [68] Goodman, D.S., Teplitz, E.D., Wishner, A., Klein, R.S., Burk, P.G., Hershenbaum, E.
Prevalence of cutaneous disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex.
J. Am. Acad. Dermatol. 17 (1987) 210 - 220
- [69] Götz, H.
Untersuchungen über die pathogenetischen Faktoren und die Behandlung der Nagelpilzkrankheit.
Arch. Dermatol. Syphilol. 195 (1953) 579 - 616
- [70] Gräser, Y., Czaika, V., Ohst, T.
Diagnostic PCR of dermatophytes - an overview.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 10 (2012) 721 - 726
- [71] Gräser, Y., Czaika, V., Ohst, T.
Diagnostische PCR für Dermatophyten - ein Überblick.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 10 (2012) 721 - 726
- [72] Graudenz, K., Raulin, C.
Von Einsteins Quantentheorie zur modernen Lasertherapie. Historie des Lasers in der Dermatologie und ästhetischen Medizin.
Hautarzt 54 (2003) 575 - 582

- [73] Gregory, N.
Special patient populations: onychomycosis in the HIV-positive patient.
J. Am. Acad. Dermatol. 35 (1996) 13-6
- [74] Grover, C., Bansal, S., Nanda, S., Reddy, B.S.N., Kumar, V.
Combination of surgical avulsion and topical therapy for single nail
onychomycosis: a randomized controlled trial.
Br. J. Dermatol. 157 (2007) 364 - 368
- [75] Grover, C., Khurana, A.
An update on treatment of onychomycosis.
Mycoses 55 (2012) 541 - 551
- [76] Gudnadottir, G., Hilmarsdottir, I., Sigurgeirsson, B.
Onychomycosis in Icelandic swimmers.
Acta Derm.-Venereol. 79 (1999) 376 - 377
- [77] Gunt, H.B., Kasting, G.B.
Effect of hydration on the permeation of ketoconazole through human nail
plate in vitro.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 32 (2007) 254 - 260
- [78] Gupta, A.K., Daigle, D., Foley, K.A.
Network meta-analysis of onychomycosis treatments.
Skin Appendage Disord. 1 (2015) 74 - 81
- [79] Gupta, A.K., Fleckman, P., Baran, R.
Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail
onychomycosis.
J. Am. Acad. Dermatol. 43 (2000) 70-80
- [80] Gupta, A.K., Foley, K.A., Versteeg, S.G.
Lasers for onychomycosis: current status.
J. Cutan. Med. Surg. 21 (2017) 114 - 116
- [81] Gupta, A.K., Gupta, M.A., Summerbell, R., Cooper, E., Konnikov, N., Albreski,
D., MacDonald, P., Harris, K.A.
The epidemiology of onychomycosis: possible role of smoking and peripheral
arterial disease.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 14 (2000) 466 - 469

- [82] Gupta, A.K., Katz, H.I., Shear, N.H.
Drug interactions with itraconazole, fluconazole, and terbinafine and their management.
J. Am. Acad. Dermatol. 41 (1999) 237 - 249
- [83] Gupta, A.K., Konnikov, N., MacDonald, P., Rich, P., Rodger, N.W., Edmonds, M.W., McManus, R., Summerbell, R.C.
Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey.
Br. J. Dermatol. 139 (1998) 665 - 671
- [84] Gupta, A.K., Leonardi, C., Stoltz, R.R., Pierce, P.F., Conetta, B.
A phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of ravuconazole in the treatment of onychomycosis.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 19 (2005) 437 - 443
- [85] Gupta, A.K., Paquet, M.
A retrospective chart review of the clinical efficacy of Nd:YAG 1064-nm laser for toenail onychomycosis.
J. Dermatolog. Treat. 26 (2015) 376 - 378
- [86] Gupta, A.K., Paquet, M., Simpson, F., Tavakkol, A.
Terbinafine in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: a meta-analysis of efficacy for continuous and intermittent regimens.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 27 (2013) 267 - 272
- [87] Gupta, A.K., Paquet, M., Simpson, F.C.
Therapies for the treatment of onychomycosis.
Clin. Dermatol. 31 (2013) 544 - 554
- [88] Gupta, A.K., Ryder, J.E.
The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis.
Dermatol. Clin. 21 (2003) 469-479
- [89] Gupta, A.K., Sibbald, R.G., Lynde, C.W., Hull, P.R., Prussick, R., Shear, N.H., Doncker, P. de, Daniel, C.R.3., Elewski, B.E.
Onychomycosis in children: prevalence and treatment strategies.
J. Am. Acad. Dermatol. 36 (1997) 395 - 402

- [90] Gupta, A.K., Simpson, F.C., Brintnell, W.C.
Do genetic mutations and genotypes contribute to onychomycosis?
Dermatology 228 (2014) 207 - 210
- [91] Gupta, A.K., Taborda, P., Taborda, V., Gilmour, J., Rachlis, A., Salit, I., Gupta, M.A., MacDonald, P., Cooper, E.A., Summerbell, R.C.
Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals.
Int. J. Dermatol. 39 (2000) 746 - 753
- [92] Haas, N., Sperl, H.
Ein Medizinstudent entdeckt die Onychomykose.
Hautarzt 52 (2001) 64 - 67
- [93] Hees, H., Raulin, C., Baumler, W.
Laser treatment of onychomycosis: an in vitro pilot study.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 10 (2012) 913 - 918
- [94] Heikkila, H., Stubb, S.
Long-term results in patients with onychomycosis treated with terbinafine or itraconazole.
Br. J. Dermatol. 146 (2002) 250 - 253
- [95] Helou, J., Maatouk, I., Hajjar, M.A., Moutran, R.
Evaluation of Nd:YAG laser device efficacy on onychomycosis: a case series of 30 patients.
Mycoses 59 (2016) 7 - 11
- [96] Hu, S.W., Bigby, M.
Pityriasis versicolor: a systematic review of interventions.
Arch. Dermatol. 146 (2010) 1132 - 1140
- [97] Hui, X., Baker, S.J., Wester, R.C., Barbadillo, S., Cashmore, A.K., Sanders, V., Hold, K.M., Akama, T., Zhang, Y.-K., Plattner, J.J., Maibach, H.I.
In vitro penetration of a novel oxaborole antifungal (AN2690) into the human nail plate.
J. Pharm. Sci. 96 (2007) 2622 - 2631
- [98] Iorizzo, M., Piraccini, B.M., Rech, G., Tosti, A.
Treatment of onychomycosis with oral antifungal agents.
Expert Opin. Drug Del. 2 (2005) 435 - 440

- [99] Iorizzo, M., Piraccini, B.M., Tosti, A.
Aktuelle Behandlungsoptionen der Onychomykose.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 8 (2010) 875 - 880
- [100] Jeelani, S., Ahmed, Q.M., Lanker, A.M., Hassan, I., Jeelani, N., Fazili, T.
Histopathological examination of nail clippings using PAS staining (HPE-PAS):
gold standard in diagnosis of Onychomycosis.
Mycoses 58 (2015) 27 - 32
- [101] Jo Siu, W.J., Tatsumi, Y., Senda, H., Pillai, R., Nakamura, T., Sone, D.,
Fothergill, A.
Comparison of in vitro antifungal activities of efinaconazole and currently
available antifungal agents against a variety of pathogenic fungi associated
with onychomycosis.
Antimicrob. Agents Chemother. 57 (2013) 1610 - 1616
- [102] Jung, M.Y., Shim, J.H., Lee, J.H., Yang, J.M., Lee, D.-Y., Jang, K.-T., Lee,
N.Y., Lee, J.-H., Park, J.-H., Park, K.K.
Comparison of diagnostic methods for onychomycosis, and proposal of a
diagnostic algorithm.
Clin. Exp. Dermatol. 40 (2015) 479 - 484
- [103] Kalokasidis, K., Onder, M., Trakatelli, M.-G., Richert, B., Fritz, K.
The effect of q-switched Nd:YAG 1064 nm/532 nm laser in the treatment of
onychomycosis in vivo.
Dermatol. Res. Pract. 2013 (2013) 379725
- [104] Karsai, S., Jäger, M., Oesterhelt, A., Weiss, C., Schneider, S.W., Junger, M.,
Raulin, C.
Treating onychomycosis with the short-pulsed 1064-nm-Nd:YAG laser: results
of a prospective randomized controlled trial.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 31 (2016) 175 - 180
- [105] Karsai, S., Junger, M.
Laser dermatology - beware the sharks!
Br. J. Dermatol. 170 (2014) 473 - 474
- [106] Kim, T.I., Shin, M.K., Jeong, K.-H., Suh, D.H., Lee, S.J., Oh, I.-H., Lee, M.-H.
A randomised comparative study of 1064 nm Neodymium-doped yttrium

- aluminium garnet (Nd:YAG) laser and topical antifungal treatment of onychomycosis.
Mycoses (2016)
- [107] Kim, Y.R., Lee, Y.W., Choe, Y.B., Ahn, K.J.
Lack of antifungal effect of 1,064-nm long pulse Nd:YAG laser on the growth of *Trichophyton rubrum*.
Lasers Med. Sci. 30 (2015) 1811 - 1813
- [108] Klaassen, K M G, Dulak, M.G., van de Kerkhof, P C M, Pasch, M.C.
The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 28 (2014) 533 - 541
- [109] Kontoyiannis, D.P.
Invasive mycoses: strategies for effective management.
Am. J. Med. 125 (2012) 25-38
- [110] Korting, H.C.
Mykologie.
Hautarzt 59 (2008) 962 - 963
- [111] Korting, H.C., Blecher, P., Stallmann, D., Hamm, G.
Dermatophytes on the feet of HIV-infected patients: frequency, species distribution, localization and antimicrobial susceptibility.
Mycoses 36 (1993) 271 - 274
- [112] Korting, H.C., Schöllmann, C.
Stellenwert von Itraconazol in der Behandlung von Pilzinfektionen der Haut, Nägel und Schleimhäute.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 7 (2009) 11 - 20
- [113] Kourkoumpetis, T., Manolakaki, D., Velmahos, G., Chang, Y., Alam, H.B., Moya, M.M. de, Sailhamer, E.A., Mylonakis, E.
Candida infection and colonization among non-trauma emergency surgery patients.
Virulence 1 (2010) 359 - 366
- [114] Lahfa, M., Bulai-Livideanu, C., Baran, R., Ortonne, J.P., Richert, B., Tosti, A., Piraccini, B.M., Szepietowski, J.C., Sibaud, V., Coubetergues, H., Voisard, J.J., Paul, C.

- Efficacy, safety and tolerability of an optimized avulsion technique with onyster(R) (40% urea ointment with plastic dressing) ointment compared to bifonazole-urea ointment for removal of the clinically infected nail in toenail onychomycosis: a randomized evaluator-blinded controlled study.
Dermatology (Basel, Switzerland) 226 (2013) 5 - 12
- [115] Landsman, A.S., Robbins, A.H., Angelini, P.F., Wu, C.C., Cook, J., Oster, M., Bornstein, E.S.
Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure.
J. Am. Podiat. Med. Assoc. 100 (2010) 166 - 177
- [116] Landthaler, M., Hohenleutner, U.
"Lasertherapie in der Dermatologie"
Springer Verlag, Heidelberg, 2006
- [117] Lange, M., Roszkiewicz, J., Szczerkowska-Dobosz, A., Jasiel-Walikowska, E., Bykowska, B.
Onychomycosis is no longer a rare finding in children.
Mycoses 49 (2006) 55 - 59
- [118] Larsen, G.K., Haedersdal, M., Svejgaard, E.L.
The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases.
Acta Derm.-Venereol. 83 (2003) 206 - 209
- [119] Lauharanta, J.
Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 2% versus 5% once weekly.
Clin. Exp. Dermatol. 17 (1992) 41 - 43
- [120] Lecha, M., Effendy, I., Feuilhade de Chauvin, M, Di Chiacchio, N., Baran, R.
Treatment options - development of consensus guidelines.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 19 Suppl 1 (2005) 25 - 33
- [121] Lestner, J., Hope, W.W.
Itraconazole: an update on pharmacology and clinical use for treatment of invasive and allergic fungal infections.
Expert Opin. Drug Met. 9 (2013) 911 - 926

- [122] Lim, E.-H., Kim, H.-r., Park, Y.-O., Lee, Y., Seo, Y.-J., Kim, C.-D., Lee, J.-H., Im, M.
Toenail onychomycosis treated with a fractional carbon-dioxide laser and topical antifungal cream.
J. Am. Acad. Dermatol. 70 (2014) 918 - 923
- [123] Litz, C.E., Cavagnolo, R.Z.
Polymerase chain reaction in the diagnosis of onychomycosis: a large, single-institute study.
Br. J. Dermatol. 163 (2010) 511 - 514
- [124] Loo, D.S.
Onychomycosis in the elderly. Drug treatment options.
Drugs Aging 24 (2007) 293 - 302
- [125] Malay, D.S., Yi, S., Borowsky, P., Downey, M.S., Mlodzienski, A.J.
Efficacy of debridement alone versus debridement combined with topical antifungal nail lacquer for the treatment of pedal onychomycosis: a randomized, controlled trial.
J. Foot Ankle Surg. 48 (2009) 294 - 308
- [126] Many, H., Derbes, V.J., Friedman, L.
Trichophyton rubrum: exposure and infection within household groups.
Arch. Dermatol. 82 (1960) 226 - 229
- [127] Manzano-Gayosso, P., Hernandez-Hernandez, F., Mendez-Tovar, L.J., Palacios-Morales, Y., Cordova-Martinez, E., Bazan-Mora, E., Lopez-Martinez, R.
Onychomycosis incidence in type 2 diabetes mellitus patients.
Mycopathologia 166 (2008) 41 - 45
- [128] Markham, A.
Tavaborole: first global approval.
Drugs 74 (2014) 1555 - 1558
- [129] Martin, P., Oliver, S., Robertson, J., Kennedy, S.-J., Read, J., Duvauchelle, T.
Pharmacokinetic drug interactions with vandetanib during coadministration with rifampicin or itraconazole.
Drugs R&D 11 (2011) 37 - 51

- [130] Marty, J.
Amorolfine nail lacquer. A novel formulation.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 4 (1995) 17-21
- [131] Matis, W.L., Triana, A., Shapiro, R., Eldred, L., Polk, B.F., Hood, A.F.
Dermatologic findings associated with human immunodeficiency virus infection.
J. Am. Acad. Dermatol. 17 (1987) 746 - 751
- [132] Mayser, P., Freund, V., Budihardja, D.
Toenail onychomycosis in diabetic patients: issues and management.
Am. J. Clin. Dermatol. 10 (2009) 211 - 220
- [133] Mayser, P., Handrick, W., Nenoff, P.
Sportassoziierte Dermatophytosen. Ein Überblick.
Hautarzt 67 (2016) 680 - 688
- [134] Meissner, G.
Pilzbildung in den Nägeln.
Arch. Physiol. Heilkd. 12 (1853) 193 - 196
- [135] Milobratović, D., Janković, S., Vukičević, J., Marinković, J., Janković, J., Raičić, Z.
Quality of life in patients with toenail onychomycosis.
Mycoses 56 (2013) 543 - 551
- [136] Moll, I., Jung, E.G., Augustin, M.
"Duale Reihe Dermatologie"
Thieme Verlag, Stuttgart, 2010
- [137] Moreno, G., Arenas, R.
Other fungi causing onychomycosis.
Clin. Dermatol. 28 (2010) 160 - 163
- [138] Mügge, C., Haustein, U.-F., Nenoff, P.
Onychomykosen - eine retrospektive Untersuchung zum Erregerspektrum.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 4 (2006) 218 - 228

- [139] Müller, H.-J., Prange, D.R.
"PCR - Polymerase-Kettenreaktion"
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2016
- [140] Murdan, S., Hinsu, D., Guimier, M.
A few aspects of transonychial water loss (TOWL): inter-individual, and intra-individual inter-finger, inter-hand and inter-day variabilities, and the influence of nail plate hydration, filing and varnish.
Eur. J. Pharm. Biopharm. 70 (2008) 684 - 689
- [141] Nenoff, P., Ginter-Hanselmayer, G., Tietz, H.-J.
Onychomykose - ein Update. Teil 2 - Vom Erreger zur Diagnose - konventionelle und molekularbiologische mykologische Diagnostik.
Hautarzt 63 (2012) 130 - 137
- [142] Nenoff, P., Ginter-Hanselmayer, G., Tietz, H.-J.
Onychomykose - ein Update: Teil 1 - Prävalenz, Epidemiologie, disponierende Faktoren und Differenzialdiagnose.
Hautarzt 63 (2012) 30 - 38
- [143] Nenoff, P., Krüger, C., Ginter-Hanselmayer, G., Tietz, H.-J.
Mykologie - ein Update. Teil 1: Dermatomykosen: Erreger, Epidemiologie und Pathogenese.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 12 (2014) 188 - 212
- [144] Nenoff, P., Krüger, C., Paasch, U., Ginter-Hanselmayer, G.
Mykologie - ein Update Teil 3: Dermatomykosen: Topische und systemische Behandlung.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 13 (2015) 387 - 413
- [145] Nenoff, P., Krüger, C., Schaller, J., Ginter-Hanselmayer, G., Schulte-Beerbühl, R., Tietz, H.-J.
Mykologie - ein Update Teil 2: Dermatomykosen: Klinisches Bild und Diagnostik.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 12 (2014) 749 - 779
- [146] Nogueiras-Nieto, L., Gomez-Amoza, J.L., Delgado-Charro, M.B., Otero-Espinar, F.J.
Hydration and N-acetyl-l-cysteine alter the microstructure of human nail and

- bovine hoof: implications for drug delivery.
J. Controll. Release 156 (2011) 337 - 344
- [147] Nolting, S.K., Sanchez Carazo, S., Boulle, K. de, Lambert, J.R.
Oral treatment schedules for onychomycosis: a study of patient preference.
Int. J. Dermatol. 37 (1998) 454 - 456
- [148] Ovren, E., Berglund, L., Nordlind, K., Rollman, O.
Dermatophytosis: fluorostaining enhances speed and sensitivity in direct
microscopy of skin, nail and hair specimens from dermatology outpatients.
Mycoses 59 (2016) 436 - 441
- [149] Oxoid
Sabouraud Dextrose Agar
(http://www.oxoid.com/UK/blue/prod_detail/prod_detail.asp?pr=CM0041)
Stand: 05.02.2017
- [150] Perez, M.I., Kohn, S.R.
Cutaneous manifestations of diabetes mellitus.
J. Am. Acad. Dermatol. 30 (1994) 519-531
- [151] Philpot, C.M., Shuttleworth, D.
Dermatophyte onychomycosis in children.
Clin. Exp. Dermatol. 14 (1989) 203 - 205
- [152] Pierard, G.
Onychomycosis and other superficial fungal infections of the foot in the elderly:
a pan-European survey.
Dermatology 202 (2001) 220 - 224
- [153] Piraccini, B.M., Sisti, A., Tosti, A.
Long-term follow-up of toenail onychomycosis caused by dermatophytes after
successful treatment with systemic antifungal agents.
J. Am. Acad. Dermatol. 62 (2010) 411 - 414
- [154] Piraccini, B.M., Tosti, A.
White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical, and pathological
study of 79 patients.
Arch. Dermatol. 140 (2004) 696 - 701

- [155] Plettenberg, A., Meigel, W., Schöfer, H.
"Infektionskrankheiten der Haut"
Thieme Verlag, s.l., 2010
- [156] Polak, A.M.
Preclinical data and mode of action of amorolfine.
Clin. Exp. Dermatol. 17 (1992) 8 - 12
- [157] Prose, N.S., Abson, K.G., Scher, R.K.
Disorders of the nails and hair associated with human immunodeficiency virus
infection.
Int. J. Dermatol. 31 (1992) 453 - 457
- [158] Raab, W.
"Nagelerkrankungen in der dermatologischen Praxis"
Springer Verlag, Berlin, 2012
- [159] Raulin, C., Greve, B., Hammes, S.
"Laser und IPL-Technologie in der Dermatologie und Ästhetischen Medizin"
Schattauer Verlag, Stuttgart, 2003
- [160] Raulin, C., Karsai, S.
"Lasertherapie der Haut"
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2013
- [161] Reinel, D.
Onychomykose.
Hautarzt 55 (2004) 143 - 149
- [162] Reinel, D., Clarke, C.
Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 5% in
onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly.
Clin. Exp. Dermatol. 17 (1992) 44 - 49
- [163] Reisberger, E.-M., Abels, C., Landthaler, M., Szeimies, R.-M.
Histopathological diagnosis of onychomycosis by periodic acid-Schiff-stained
nail clippings.
Br. J. Dermatol. 148 (2003) 749 - 754

- [164] Renner, R., Grüßer, K., Sticherling, M.
1,064-nm diode laser therapy of onychomycosis: results of a prospective open treatment of 82 toenails.
Dermatology 230 (2015) 128 - 134
- [165] Rezusta, A., La Fuente, S. de, Gilaberte, Y., Vidal-Garcia, M., Alcala, L., Lopez-Calleja, A., Ruiz, M.A., Revillo, M.J.
Evaluation of incubation time for dermatophytes cultures.
Mycoses 59 (2016) 416 - 418
- [166] Rivers, J.K., Vestvik, B.J., Berkowitz, J.
Real-world efficacy of 1064-nm Nd:YAG laser for the treatment of onychomycosis.
J. Cutan. Med. Surg. 21 (2016) 108 - 113
- [167] Rodriguez-Pazos, L., Pereiro-Ferreiros, M.M., Pereiro, M., JR, Toribio, J.
Onychomycosis observed in children over a 20-year period.
Mycoses 54 (2011) 450 - 453
- [168] Roujeau, J.-C., Sigurgeirsson, B., Korting, H.-C., Kerl, H., Paul, C.
Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study.
Dermatology (Basel, Switzerland) 209 (2004) 301 - 307
- [169] Ruiz-Lopez, P., Moreno-Coutino, G., Fernandez-Martinez, R., Espinoza-Hernandez, J., Rodriguez-Zulueta, P., Reyes-Teran, G.
Evaluation of improvement of onychomycosis in HIV-infected patients after initiation of combined antiretroviral therapy without antifungal treatment.
Mycoses 58 (2015) 516 - 521
- [170] Saari, T.I., Gronlund, J., Hagelberg, N.M., Neuvonen, M., Laine, K., Neuvonen, P.J., Olkkola, K.T.
Effects of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenously and orally administered oxycodone.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 66 (2010) 387 - 397
- [171] Saarikoski, T., Saari, T.I., Hagelberg, N.M., Backman, J.T., Neuvonen, P.J., Scheinin, M., Olkkola, K.T., Laine, K.
Effects of terbinafine and itraconazole on the pharmacokinetics of orally

- administered tramadol.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 71 (2015) 321 - 327
- [172] Saunders, J., Maki, K., Koski, R., Nybo, S.E.
Tavaborole, Efinaconazole, and Luliconazole: three new antimycotic agents for the treatment of dermatophytic fungi.
J. Pharm. Pract. (2016)
- [173] Saunte, D.M.L., Holgersen, J.B., Haedersdal, M., Strauss, G., Bitsch, M., Svendsen, O.L., Arendrup, M.C., Svejgaard, E.L.
Prevalence of toe nail onychomycosis in diabetic patients.
Acta Derm.-Venereol. 86 (2006) 425 - 428
- [174] Schäfer, A., Schöttker-Königer, T.
"Statistik und quantitative Methoden für Gesundheitsfachberufe"
Springer Verlag, Berlin, 2015
- [175] Scher, R.K., Nakamura, N., Tavakkol, A.
Luliconazole: a review of a new antifungal agent for the topical treatment of onychomycosis.
Mycoses 57 (2014) 389 - 393
- [176] Scher, R.K., Tavakkol, A., Sigurgeirsson, B., Hay, R.J., Joseph, W.S., Tosti, A., Fleckman, P., Ghannoum, M., Armstrong, D.G., Markinson, B.C., Elewski, B.E.
Onychomycosis: diagnosis and definition of cure.
J. Am. Acad. Dermatol. 56 (2007) 939 - 944
- [177] Schlefman, B.S.
Onychomycosis: a compendium of facts and a clinical experience.
J. Foot Ankle Surg. 38 (1999) 290 - 302
- [178] Schmitt, J.
Produkt Spezifikation Dermasel Selektagar
(<http://www.mibius.de/out/oxbaseshop/html/0/images/wysiwigpro/PS-PO5037Adev05.pdf>)
Stand: 05.02.2017
- [179] Seebacher, C., Brasch, J., Abeck, D., Cornely, O., Effendy, I., Ginter-Hanselmayer, G., Haake, N., Hamm, G., Hipler, U.-C., Hof, H., Korting, H.C.,

- Mayser, P., Ruhnke, M., Schlacke, K.-H., Tietz, H.-J.
Onychomycosis.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 5 (2007) 61 - 66
- [180] Seebacher, C., Korting, H.C., Abeck, D., Brasch, J., Cornely, O., Effendy, I., Ginter-Hanselmayer, G., Haake, N., Hamm, G., Hipler, U.-C., Hof, H., Mayser, P., Ruhnke, M., Schlacke, K.-H., Tietz, H.-J.
Tinea der freien Haut.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 8 (2010) 549 - 554
- [181] Sergeev, A.Y., Gupta, A.K., Sergeev, Y.V.
The Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO index).
Skin Therapy Lett. 7 Suppl 1 (2002) 6 - 7
- [182] Shah, V.V., Aldahan, A.S., Mlacker, S., Nouri, K.
The Evolution of Laser Technology in Dermatology.
JAMA Dermatol. 152 (2016) 199
- [183] Shemer, A., Davidovici, B., Grunwald, M.H., Trau, H., Amichai, B.
Comparative study of nail sampling techniques in onychomycosis.
J. Dermatol. 36 (2009) 410 - 414
- [184] Shemer, A., Nathansohn, N., Kaplan, B., Trau, H.
Toenail abnormalities and onychomycosis in chronic venous insufficiency of the legs: should we treat?
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 22 (2008) 279 - 282
- [185] Shemer, A., Trau, H., Davidovici, B., Grunwald, M.H., Amichai, B.
Nail sampling in onychomycosis: comparative study of curettage from three sites of the infected nail.
J. Dtsch. Dermatol. Ges. 5 (2007) 1108 - 1111
- [186] Shemer, A., Trau, H., Davidovici, B., Grunwald, M.H., Amichai, B.
Collection of fungi samples from nails: comparative study of curettage and drilling techniques.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 22 (2008) 182 - 185
- [187] Shivakumar, H.N., Vaka, S.R.K., Madhav, N.V.S., Chandra, H., Murthy, S.N.
Bilayered nail lacquer of terbinafine hydrochloride for treatment of

- onychomycosis.
J Pharm Sci. 99 (2010) 4267 - 4276
- [188] Sigurgeirsson, B., Baran, R.
The prevalence of onychomycosis in the global population: a literature study.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 28 (2014) 1480 - 1491
- [189] Sigurgeirsson, B., Olafsson, J.H., Steinsson, J.B., Paul, C., Billstein, S., Evans, E.G.V.
Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study.
Arch. Dermatol. 138 (2002) 353 - 357
- [190] Sigurgeirsson, B., Olafsson, J.H., Steinsson, J.T., Kerrouche, N., Sidou, F.
Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 24 (2010) 910 - 915
- [191] Sigurgeirsson, B., Steingrimsson, O.
Risk factors associated with onychomycosis.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 18 (2004) 48 - 51
- [192] Solis-Arias, M.P., Garcia-Romero, M.T.
Onychomycosis in children. A review.
Int. J. Dermatol. 56 (2016) 123 - 130
- [193] Sriwiryajan, S., Samaeng, M., Ridthitid, W., Mahatthanatrakul, W., Wongnawa, M.
Pharmacokinetic interactions between ciprofloxacin and itraconazole in healthy male volunteers.
Biopharm. Drug. Dispos. 32 (2011) 168 - 174
- [194] Sugiura, K., Sugimoto, N., Hosaka, S., Katafuchi-Nagashima, M., Arakawa, Y., Tatsumi, Y., Jo Siu, W., Pillai, R.
The low keratin affinity of efinaconazole contributes to its nail penetration and fungicidal activity in topical onychomycosis treatment.
Antimicrob. Agents Chemother. 58 (2014) 3837 - 3842

- [195] Szepietowski, J.C., Reich, A.
Stigmatisation in onychomycosis patients: a population-based study.
Mycoses 52 (2009) 343 - 349
- [196] Szepietowski, J.C., Reich, A., Garlowska, E., Kulig, M., Baran, E.
Factors influencing coexistence of toenail onychomycosis with tinea pedis and other dermatomycoses: a survey of 2761 patients.
Arch. Dermatol. 142 (2006) 1279 - 1284
- [197] Szepietowski, J.C., Reich, A., Pacan, P., Garlowska, E., Baran, E.
Evaluation of quality of life in patients with toenail onychomycosis by Polish version of an international onychomycosis-specific questionnaire.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 21 (2007) 491 - 496
- [198] Tatsumi, Y., Nagashima, M., Shibanushi, T., Iwata, A., Kangawa, Y., Inui, F., Siu, W.J.J., Pillai, R., Nishiyama, Y.
Mechanism of action of efinaconazole, a novel triazole antifungal agent.
Antimicrob. Agents Chemother. 57 (2013) 2405 - 2409
- [199] Thomas, J., Jacobson, G.A., Narkowicz, C.K., Peterson, G.M., Burnet, H., Sharpe, C.
Toenail onychomycosis: an important global disease burden.
J. Clin. Pharm. Ther. 35 (2010) 497 - 519
- [200] Tietz, H.-J., Nenoff, P.
Onychomykose. Ein Kronjuwel der Dermatologie.
Hautarzt 63 (2012) 842 - 847
- [201] Tosti, A., Hay, R., Arenas-Guzmán, R.
Patients at risk of onychomycosis - risk factor identification and active prevention.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 19 Suppl 1 (2005) 13 - 16
- [202] Uchida, K., Nishiyama, Y., Yamaguchi, H.
In vitro antifungal activity of luliconazole (NND-502), a novel imidazole antifungal agent.
J. Infect. Chemother. 10 (2004) 216 - 219

- [203] Virchow, R.
Zur normalen und pathologischen Anatomie der Nägel und der Oberhaut.
Verhandl. Physikal. Med. Gesellsch. Würzburg 5 (1854) 83 - 105
- [204] Vural, E., Winfield, H.L., Shingleton, A.W., Horn, T.D., Shafirstein, G.
The effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth.
Lasers Med. Sci. 23 (2008) 349 - 353
- [205] Wang, Y.R., Margolis, D.
The prevalence of diagnosed cutaneous manifestations during ambulatory diabetes visits in the United States, 1998-2002.
Dermatology (Basel, Switzerland) 212 (2006) 229 - 234
- [206] Watanabe, S., Ishida, K.
Molecular Diagnostic Techniques for Onychomycosis: Validity and Potential Application.
Am. J. Clin. Dermatol. (2017)
- [207] Weinberg, J.M., Koestenblatt, E.K., Tutrone, W.D., Tishler, H.R., Najarian, L.
Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis.
J. Am. Acad. Dermatol. 49 (2003) 193 - 197
- [208] Weitzman, I., Summerbell, R.C.
The dermatophytes.
Clin. Microbiol. Rev. 8 (1995) 240 - 259
- [209] Welsh, O., Vera-Cabrera, L., Welsh, E.
Onychomycosis.
Clin. Dermatol. 28 (2010) 151 - 159
- [210] 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.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 25 (2011) 235 - 237
- [211] Winter, I., Uhrlass, S., Kruger, C., Herrmann, J., Bezold, G., Winter, A., Barth, S., Simon, J.C., Graser, Y., Nenoff, P.
Molekularbiologischer Direktnachweis von Dermatophyten im klinischen Material bei Verdacht auf Onychomykose und Tinea pedis. Eine prospektive

- Studie zum Vergleich konventioneller dermatomykologischer Diagnostik und der Polymerasekettenreaktion.
Hautarzt 64 (2013) 283 - 289
- [212] Yamaguchi, H., Ikeda, F., Iyoda, T., Suzuki, M., Mikawa, T.
In vitro antifungal activity of ravuconazole against isolates of dermatophytes and *Candida* species from patients with dermatomycoses.
Med. Mycol. J. 55 (2014) 157-163
- [213] Yin, Z., Xu, J., Luo, D.
A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole.
J. Dermatolog. Treat. 23 (2012) 449 - 452
- [214] Yoshizato, T., Kotegawa, T., Imai, H., Tsutsumi, K., Imanaga, J., Ohyama, T., Ohashi, K.
Itraconazole and domperidone: a placebo-controlled drug interaction study.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 68 (2012) 1287 - 1294
- [215] Yosipovitch, G., Hodak, E., Vardi, P., Shraga, I., Karp, M., Sprecher, E., David, M.
The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications.
Diabetes care 21 (1998) 506 - 509
- [216] Zaias, N.
Onychomycosis.
Ann. Dermatol. Vener. 105 (1972) 263
- [217] Zaias, N., Tosti, A., Rebell, G., Morelli, R., Bardazzi, F., Bieleley, H., Zaiac, M., Glick, B., Paley, B., Allevato, M., Baran, R.
Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*.
J. Am. Acad. Dermatol. 34 (1996) 302 - 304
- [218] Zaitz, C., Campbell, I., Moraes, J.R., Moraes, M.E., Gouvea, C., Romero, M., Gouvea, N., Sadahiro, A., Chamone, D., Dorlhiac, P.
HLA-associated susceptibility to chronic onychomycosis in Brazilian

- Ashkenazic Jews.
Int. J. Dermatol. 35 (1996) 681 - 682
- [219] Zaug, M., Bergsträsser, M.
Amorolfine in the treatment of onychomycoses and dermatomycoses (an overview).
Clin. Exp. Dermatol. 17 (1992) 61 - 70
- [220] Zaumseil, R.P.
Materialentnahme zur mykologischen Diagnostik von Nagelerkrankungen.
Dermatol. Monatsschr. 160 (1974) 112 - 117
- [221] Zhang, J., Lu, S., Huang, H., Li, X., Cai, W., Ma, J., Xi, L.
Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er:YAG laser and 5 % amorolfine lacquer.
Lasers Med. Sci. 31 (2016) 1391 - 1396
- [222] Zisova, L., Valtchev, V., Sotiriou, E., Gospodinov, D., Mateev, G.
Onychomycosis in patients with psoriasis - a multicentre study.
Mycoses 55 (2012) 143 - 147

7 Anhang

Fragebogen
zur Anwendungsbeobachtung
*"Prospektive Untersuchung von Patienten
mit Onychomykose nach Behandlung
mit einem Diodenlaser"*

Vorname

Nachname

Anschrift

Straße

Postleitzahl

Telefon

Email

Geburtsdatum

Größe cm

Gewicht kg

Wie lange leiden Sie bereits an Nagelpilz?

.....

Haben Sie den Nagelpilz zuvor selbst behandelt oder behandeln lassen? Wenn ja, wie,
wann und wo zuletzt?

.....

.....

Leiden Sie an chronischen Erkrankungen?

.....
.....

Nehmen Sie Medikamente ein? Wenn ja, welche?

.....
.....
.....

Leiden Sie unter:

- | | | |
|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Diabetes | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |
| Durchblutungsstörungen/pAVK | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |
| Gefühlsstörungen/Neuropathie | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |
| Ulcera/Geschwüren an den Füßen | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Durchführende Stelle:

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, TU München
Laserabteilung (Dr. Seifert, Prof. Eberlein)
Biedersteiner Str. 29
80802 München



Klinik und Poliklinik
für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München

Tel. 089-
4140-3184

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring
Biedersteiner Straße 29, 80802 München



Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
TU München, Postfach 401 840, 80718 München

Patientenaufkleber

Anschrift: Biedersteiner Straße 29
D-80802 München

Telefon: (089) 41 40-0

Telefax: (089) 41 40-_____

<http://www.derma-allergie.med.tu-muenchen.de>

Öffentliche Verkehrsmittel: U6 ⇨ Dietlindenstraße

Patienteneinverständniserklärung

zur Anwendungsbeobachtung "Prospektive Untersuchung von Patienten mit Onychomykose nach Behandlung mit einem Diodenlaser"

Ich,, geb. am,
(Name des Patienten in Druckbuchstaben)

wurde von
(Name der Ärztin/des Arztes)

über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Anwendungsbeobachtung mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Eine medizinische Aufklärung über die Behandlung erfolgt nochmals vor der LASER-Therapie durch den behandelnden Arzt.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, wodurch lediglich weitere kostenlose Behandlungen im Rahmen der Patientenbeobachtung entfallen würden.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden.

Mit meinem Einverständnis zur Teilnahme erkläre ich gleichzeitig, dass ich mit der Auswertung von Krankheitsdaten und Bildmaterial einverstanden bin.

Ort und Datum

Unterschrift des Patienten



Klinik und Poliklinik
für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring
Biedersteiner Straße 29, 80802 München



Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
TU München, Postfach 401 840, 80718 München

Anschrift: Biedersteiner Straße 29
D-80802 München
Telefon: (089) 41 40-0
Telefax: (089) 41 40-
<http://www.derma-allergie.med.tu-muenchen.de>
Öffentliche Verkehrsmittel: U6 ⇒ Dietlindenstraße

Patientenaufklärung

zur Anwendungsbeobachtung "Prospektive Untersuchung von Patienten mit Onychomykose nach Behandlung mit einem Diodenlaser"

In der Anwendungsbeobachtung werden Patienten mit Nagelpilz (= Onychomykose) mit dem *Fox Diodenlaser* der Firma *A.R.C. Laser* behandelt, und anhand wissenschaftlicher Kriterien wird die therapeutische Wirksamkeit ermittelt.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Nagelpilz ist eine häufige Erkrankung in der westlichen Welt. Jeder Fünfte zwischen 18 und 65 Jahren leidet darunter, etwa jeder Zweite bei über 65-jährigen. Die Onychomykose zeigt vor allem im fortgeschrittenen Stadium folgende Merkmale: Der Nagel wird glanzlos, Nagelrand und Nagelplatte verfärben sich weiß oder gelblich und es kommt zu weißen, gelben oder braunen Flecken im Nagel. Weiterhin kann es zur Verdickung der Nagelplatte (= Hyperkeratose) sowie zum Bruch des Nagels kommen.

Der Nachweis der Pilzinfektion wird in der Klinik unter anderem durch den mikrobiologischen Nachweis der Erreger erbracht. Dazu wird zuvor durch Abschaben von Nagelmaterial eine Probe gewonnen.

Grund zur Durchführung der Studie

Bisherige Therapieoptionen bestehen in der täglichen Anwendung antimykotischer (d.h. gegen Pilze gerichtete) Salben oder Nagellacke. Teilweise ist die Ablösung des Nagels nötig.

Bei stärkerem Pilzbefall ist eine Tabletteneinnahme von Antimykotika über mindestens drei bis sechs Monaten möglich. Dabei kann es zu teils schweren Nebenwirkungen kommen.

In den letzten Jahren hat sich mit der Lasertherapie eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit von Nagelpilz entwickelt. Der verwendete LASER der Firma A.R.C. ist bereits geprüft und als medizinisches Gerät zugelassen. Unabhängige Daten über die Wirksamkeit der Behandlung sind jedoch nur wenige verfügbar. Insbesondere fehlt bislang eine Studie, die behandelte und unbehandelte Nägel

vergleicht (sogenannte "kontrollierte" Studie).

Im Rahmen unserer Anwendungsbeobachtung soll der Effekt der Laserbehandlung bei Onychomykose untersucht und bisherige Ergebnisse bestätigt oder widerlegt werden.

Konzeption der Studie

Insgesamt werden an der Studie zirka 20 Probanden mit Onychomykose an beiden Füßen teilnehmen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Wirkung pro Patient werden ausschließlich die Zehen eines Fußes behandelt. Bestätigt sich die Wirksamkeit der Behandlungsmethode, wird der andere Fuß nach Abschluss der Studie ebenfalls KOSTENLOS behandelt werden.

Ausschlusskriterien für die Studie sind: Wundheilungsstörungen, (schlecht eingestellter) Diabetes, Ulcera (= Geschwüre) an den Füßen, neuropathische Erkrankungen, gleichzeitige anderweitige Pilzbehandlung, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).

Studiendurchführung

Jeder Patient wird drei Mal der Behandlung unterzogen (Erstbehandlung, nach 3 Wochen, nach 8 Wochen). Dabei dringt der Laserstrahl mit 1064nm Wellenlänge in die Nagelplatte und das Nagelbett ein und erzeugt dort Wärme. Die Pilzkolonie wird dadurch geschädigt. Es ist keine Anästhesie (d.h. Betäubung) oder Medikamenteneinnahme notwendig.

Vor der ersten und drei Monate nach der letzten Behandlung werden der behandelte Fuß untersucht und der Befall mittels Fotokamera und Nachweis der Pilzlast dokumentiert. Die Dauer der Behandlung wird jeweils - abhängig von der Menge der befallenen Nägel - zwei bis zehn Minuten umfassen.

Risiken und Nebenwirkungen

Da die Lasertherapie bei Nagelpilz kein invasiver (= gewebeverletzender) Eingriff ist, sind Nebenwirkungen wie Wundheilungsstörungen oder Ähnliches sehr selten. Der Nagel wird durch die Behandlung nicht geschädigt oder zerstört. Das Laserlicht wirkt nur am Behandlungsort und hat keinen Einfluss auf den übrigen Körper. In der Regel ist diese Methode mit einem Hitzegefühl während der Behandlung verbunden, welches noch für einige Minuten nach Behandlung anhält.

Kosten

Die Kosten für die Laserbehandlung im Rahmen der Studie sowie bei positivem Studienausgang für die Behandlung der anderen Zehen trägt die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein.

Teilnahme

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen werden.

Datenschutz

Alle Daten und Angaben der Patienten werden mit größtmöglicher Sorgfalt und unter Achtung der Schweigepflicht behandelt sowie verschlüsselt gespeichert.

Die Weitergabe und Veröffentlichung erfolgt in anonymisierter Form.

Terminvereinbarung

Bei Interesse melden Sie sich bitte unter ... und vereinbaren einen Termin.

Durchführende Stelle:

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, TU München
Laserabteilung (Dr. Seifert, Prof. Eberlein)
Biedersteiner Str. 29
80802 München
Tel. 089-4140-3184

Tab. 18: Übersicht über die Patientendaten; n/a = keine Daten vorhanden

Tage zw. Termin 1 und Nachkontrolle	Tage zw. Termin 1 und Nachkontrolle und Nachkontrolle	Tage zw. Termin 2 und 3	Tage zw. Termin 1 und 2	BMI (kg/m ²)	Gewicht (kg)	Größe (m)	Behandlungszeh	Alter (Jahre)	Geschlecht
182	84	70	28	n/a	n/a	n/a	links	58	weiblich
257	229	14	14	22,2	75	1,84	rechts	74	männlich
147	84	42	21	25,9	82	1,78	links	56	männlich
219	155	42	22	26,8	100	1,93	links	55	männlich
225	143	67	15	24,2	90	1,93	rechts	59	männlich
207	145	41	21	18,1	51	1,68	links	41	weiblich
172	117	41	14	22,9	55	1,55	rechts	83	weiblich
176	121	42	13	26,3	101	1,96	rechts	61	männlich
126	71	42	13	28,0	81	1,70	links	70	männlich
175	115	47	13	18,8	61	1,80	links	49	weiblich
165	110	42	13	24,9	78	1,77	rechts	73	männlich
165	112	39	14	25,1	83	1,82	rechts	44	weiblich
186	133	39	14	28,7	88	1,75	links	67	weiblich
165	112	40	13	22,7	64	1,68	rechts	49	weiblich
153	100	40	13	24,0	63	1,62	rechts	59	weiblich
158	105	40	13	24,6	67	1,65	rechts	49	weiblich
152	105	35	12	25,9	82	1,78	rechts	69	männlich
308	262	33	13	26,3	87	1,82	links	68	männlich
148	85	44	19	26,0	91	1,87	links	48	männlich
161	105	35	21	21,8	70	1,79	rechts	55	männlich

Tab. 19: Auflistung der subjektiven Schmerzhaftigkeit und angewandten Energie je Sitzung; n/a = keine Daten vorhanden

Sitzung 1		Sitzung 2		Sitzung 3	
NRS	Energie	NRS	Energie	NRS	Energie
2	n/a	1	n/a	7	n/a
2	n/a	n/a	n/a	5	n/a
2	n/a	2	n/a	1	n/a
5	n/a	4	n/a	5	356
4	n/a	4	n/a	4	658
0	n/a	n/a	n/a	3	326
7	n/a	0	479	1	685
3	n/a	3	500	0	644
0	613	2	568	0	631
1	620	2	505	6	352
5	n/a	4	610	1	800
n/a	421	n/a	550	8	467
4	437	1	488	8	367
5	468	1	566	1	566
5	452	4	346	6	420
3	508	4	584	5	425
2	600	5	669	6	524
7	552	7	408	8	554
4	425	0	477	3	485
2	378	4	331	3	388

Tab. 20: Auflistung der OSI-Werte je Patient und Zeitpunkt, bestimmt durch Prüfer 1

Therapiegruppe			Behandlungsgruppe		
Vor Therapiebeginn	Zum Zeitpunkt der Nachkontrolle	Differenz der Werte	Vor Therapiebeginn	Zum Zeitpunkt der Nachkontrolle	Differenz der Werte
20	9	-11	4	4	0
22	22	0	22	35	13
22	30	8	6	30	24
1	25	24	1	12	11
25	35	10	25	25	0
16	26	10	20	16	-4
30	26	-4	35	35	0
6	3	-3	18	12	-6
12	26	14	16	35	19
22	26	4	6	6	0
35	35	0	35	9	-26
6	12	6	9	35	26
12	2	-10	4	1	-3
35	22	-13	35	26	-9
4	9	5	1	4	3
3	3	0	2	6	4
35	22	-13	26	26	0
4	6	2	2	30	28
26	9	-17	4	4	0
35	35	0	26	30	4

Tab. 21: Auflistung der OSI-Werte je Patient und Zeitpunkt, bestimmt durch Prüfer 2

Therapiegruppe			Behandlungsgruppe		
Vor Therapiebeginn	Zum Zeitpunkt der Nachkontrolle	Differenz der Werte	Vor Therapiebeginn	Zum Zeitpunkt der Nachkontrolle	Differenz der Werte
25	25	0	35	25	-10
15	12	-3	20	35	15
25	35	10	22	20	-2
15	4	-11	15	20	5
25	25	0	25	25	0
20	15	-5	20	15	-5
22	35	13	20	35	15
30	3	-27	12	26	14
35	35	0	35	35	0
35	26	-9	20	6	-14
35	35	0	35	35	0
12	12	0	12	35	23
35	35	0	35	2	-33
30	12	-18	25	20	-5
6	9	3	4	4	0
6	6	0	4	6	2
35	22	-13	35	30	-5
9	30	21	9	9	0
35	20	-15	26	9	-17
35	35	0	25	35	10

8 Danksagung

Mein besonderer und erster Dank gilt Frau Prof. Dr. Bernadette Eberlein an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München für die Überlassung des Themas sowie die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Anfertigung dieser Dissertation. Weiterhin möchte ich Herrn Dr. Florian Seifert für die ebenfalls hervorragende Betreuung und Hilfe besonders im praktischen Teil der Dissertation danken.

Herrn Prof. Dr. med. Tilo Biedermann, aktueller Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, und Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, ehemaliger Direktor der Klinik, gilt mein Dank für die Möglichkeit an ihrer Einrichtung promovieren zu können.

Für die ausführliche und freundliche Hilfe möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des mykologischen Labors bedanken, insbesondere Frau Katja Krockner, Frau Ulrike Rothenhäusler, Herrn Dr. rer. nat. Martin Köberle und Herrn Dr. rer. nat. Hans Peter Seidl.

Ein gesonderter Dank gilt Herrn Dr. med. Alexander Zink für seine große Unterstützung und Frau Andrea Rothkirch, auf deren Rat ich jederzeit setzen konnte. Ohne sie wäre mir – im wahrsten Sinne – so manche Türe verschlossen geblieben.

Meiner Familie möchte ich abschließend für die umfassende und konstante Unterstützung meines persönlichen und beruflichen Werdegangs sowie für Geduld, Tat und Rat danken.

9 Curriculum vitae

Name Arne Anton Korbinian Lorenz

Geburtsdatum 03.12.1989

Ausbildung

11/2016 **Abschluss des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung**

Praktisches Jahr 11/2015 – 10/2016

3. Tertial: Pädiatrie (Prof.-Hess-Kinderklinik, Bremen)

2. Tertial: Chirurgie (Shanghai East Hospital, China)

1. Tertial: Innere Medizin (Klinikum Bremen-Mitte)

10/2015 **Abschluss des zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung**

Klinischer Studienabschnitt an der TU München 2012 - 2016

03/2012 **Abschluss des ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung**

Vorklinischer Studienabschnitt an der LMU München 2009 - 2012

06/2009 **Allgemeine Hochschulreife**

Karls gymnasium München-Pasing 1996 - 2009