

Der Hautarzt

Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie und verwandte Gebiete

Elektronischer Sonderdruck für P. Nenoff

Ein Service von Springer Medizin

Hautarzt 2012 · 63:130–138 · DOI 10.1007/s00105-011-2252-4

© Springer-Verlag 2011

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

P. Nenoff · G. Ginter-Hanselmayer · H.-J. Tietz

Onychomykose – ein Update

Teil 2 – Vom Erreger zur Diagnose – konventionelle und molekularbiologische
mykologische Diagnostik

Onychomykose – ein Update

Teil 2 – Vom Erreger zur Diagnose – konventionelle und molekularbiologische mykologische Diagnostik

Erreger

Dermatophyten

Trichophyton (T.) rubrum ist in Deutschland und weltweit der bei Tinea unguium am häufigsten isolierte Dermatophyt, gefolgt von *T. interdigitale (T. mentagrophytes*; [15, 24, 35]). Ein weiterer, jedoch selten isolierter ursächlicher Dermatophyt bei Onychomykose (OM) ist *Epidermophyton floccosum* [14].

In einer eigenen retrospektiven Untersuchung über einen 11-Jahres-Zeitraum ergab sich folgendes Bild der Erregerverteilung bei Onychomykose (OM): 68% entfielen auf Dermatophyten, 29% auf Sprosspilze und lediglich 3% auf Schimmelpilze. Darüber hinaus ergaben sich Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit in den Erregergruppen bei den Zehen- bzw. Fingernägeln. So dominierten bei Zehennagel-OM die Dermatophyten, wohingegen bei Befall der Fingernägel Sprosspilze häufiger als Dermatophyten isoliert werden konnten. Unter den Dermatophyten war *T. rubrum* mit 91% die häufigste Spezies, gefolgt von *T. interdigitale* (frühere Bezeichnung: *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, 7,7%; [22], **Abb. 1a–c**). Weitere Arten, wie *T. tonsurans* [23], kamen nur vereinzelt vor.

Auch in der Erhebung am Institut für Pilzkrankheiten und Mikrobiologie Berlin der Jahre 2008 und 2009 war *T. ru-*

brum der mit Abstand häufigste Erreger (90,3%, n=1432 Patienten, **Tab. 1**). Bei 5,2% (82 Patienten) bestand eine Mischinfektionen aus verschiedenen Spezies. Auffällig war der relativ hohe Anteil von *T. tonsurans*. In den USA ist dieser Dermatophyt seit Jahrzehnten einer der häufigsten Erreger der OM [34]. Sporadische Erregernachweise wie der von *T. soudanense* werden im Zuge der epidemiologischen Globalisierung in Zukunft sicher ebenfalls keine Rarität mehr bleiben.

Zu den zumindest in Europa als echte Rarität anzusehenden Dermatophyten zählt *T. schoenleinii*, der gerade als Ursache einer OM bei einem 49-jährigen polnischen Patienten mit dystrophischen Nagelveränderungen beschrieben wurde [20]. In Ägypten dagegen ist dieser anthropophile Dermatophyt durchaus noch prävalent, so fanden Ahmad et al. [1] *T. schoenleinii* bei 2 von 200 (1%) Patienten mit OM.

Sprosspilze

Jeder Nachweis von Erregern, die nicht zu den Dermatophyten gehören, muss kritisch dahingehend hinterfragt werden, ob es sich um eine Kontamination, ein sekundäres Wachstum auf anderweitig pathologisch veränderten Nägeln oder um eine echte OM durch einen Hefe- bzw. Schimmelpilz handelt [22]. So fand Seebacher [36] keinen wesentlichen Unter-

schied der Häufigkeit des Hefepilznachweises aus Nagelmaterial von klinisch gesunden Individuen und Patienten mit Nagelerkrankungen.

Summerbell et al. [41] sind der Meinung, dass die exakte Rolle von Pilzen, die keine Dermatophyten sind, für die OM noch nicht genau verstanden ist. So wird nach wie vor kontrovers diskutiert, wie man den klinischen Befund interpretiert, wenn Hefe- und Schimmelpilze, jedoch kein Dermatophyt aus pathologisch veränderten Nägeln kulturell nachgewiesen worden sind.

In der oben genannten retrospektiven Untersuchung [22] entfielen 42% der Sprosspilze auf *Candida (C.) parapsilosis*, 20,1% auf *C. guilliermondii* und 14,2% auf *C. albicans* sowie 10% auf *Trichosporon* spp.

Inwieweit *Trichosporon*-Arten in der Lage sind, eine OM zu verursachen, wird unterschiedlich gesehen. In einer dänischen Studie [42] fand sich *Trichosporon cutaneum* in Reinkultur bei 15 von 948 Patienten mit OM. Mayser et al. [21] zeigten, dass *Trichosporon cutaneum* vorzugsweise aus Nagelmaterial bei Nagelveränderungen im Sinne einer OM isoliert wird. Ein großer Teil dieser Isolate hatte sich in

Widmung

Herrn Prof. Dr. med. Uwe-Frithjof Hausteil, Leipzig, zum 75. Geburtstag gewidmet.

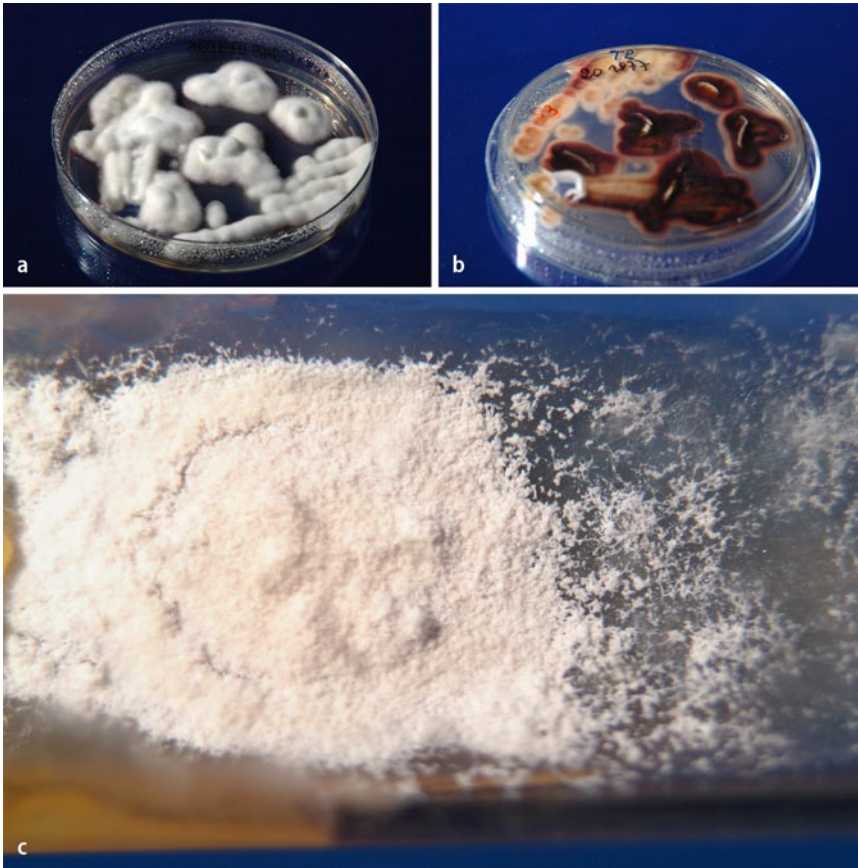


Abb. 1 ▲ **a** *T. rubrum*: Isolat aus Nagelspänen eines 45-jährigen Patienten mit Onychomykose. Weiß, „wollig-flauschiger“ Pilzthallus auf Sabouraud-4%-Glukose-Agar. **b** Braunrote bis purpurrote Unterseite der Pilzkolonien von *T. rubrum* auf Sabouraud-Glukose-Agar. **c** *T. interdigitale*: Isolat aus Nagelspänen bei Tinea unguium. Der Thallus ist weiß-gelblich gefärbt, granulär bis pudrig. (Mit freundl. Genehmigung P. Nenoff)

dieser Studie bei der weiteren Differenzierung als *Trichosporon mucoides* herausgestellt. Das stimmt mit unseren eigenen Erfahrungen überein, neben *Trichosporon cutaneum* ist es sehr häufig *Trichosporon mucoides*, der aus Nagelmaterial isoliert werden kann.

In anderen Regionen der Erde spielt *Trichosporon cutaneum* möglicherweise eine größere Rolle. *Trichosporon cutaneum* war der häufigste Erreger, der sich von Kindern mit Pilzinfektionen der Füße in einem ländlichen Gebiet Mexikos isolieren ließ [2].

Selbst *Malassezia* spp., ein zur physiologischen Hautflora gehörender lipophiler Sprosspilz, der eigentlich nur in den oberen Körperregionen vorkommt, ist im Einzelfall schon als Ursache einer OM nachgewiesen worden, zuletzt ganz aktuell von Zhao et al. [48] bei einem Patienten aus China mit Nageldystrophie, bei

dem kulturell *Malassezia globosa* aus Nagelmaterial nachweisbar war.

Schimmelpilze

In der epidemiologischen Untersuchung von Mügge et al. [22] ließen sich im Untersuchungszeitraum von 11 Jahren nur 35 Schimmelpilze als Verursacher einer OM isolieren, 29 von Zehennägeln und 6 von Fingernägeln. Hauptsächlicher Erreger war *Scopulariopsis brevicaulis* (43%), gefolgt von diversen *Aspergillus*-Arten, u. a. *Aspergillus versicolor*.

Schimmelpilze [“nondermatophyte moulds“ (NDM)], insbesondere *Fusarium*-Arten wie *Fusarium oxysporum* und *Fusarium solani*, werden immer häufiger als Erreger einer OM isoliert. Problematisch ist, wie bereits oben ausgeführt, die Bewertung eines kulturell nachgewiesenen Schimmelpilzes, da es sich prinzipiell auch um eine Kontamination handeln

kann bzw. um saprophytäres Wachstum auf einem primär anderweitig geschädigten Nagel. Folgende Kriterien sollten deshalb für die Entscheidung der Diagnosestellung einer durch Schimmelpilze verursachten OM zugrunde gelegt werden: positives KOH (oder Calcofluor®)-Präparat, 3-malige konsekutive kulturelle Isolierung desselben Schimmelpilzes und fehlender Nachweis eines Dermatophyten [43]. Eine aktuelle Studie von Shemer et al. [38] weist noch einmal auf diese diagnostische Herausforderung hin. Die Autoren schlagen neue Kriterien für die Diagnosestellung einer Nagelinfection durch NDM bzw. Schimmelpilze vor. Wenn ein NDM/Schimmelpilz nachgewiesen wird, sollte eine weitere Untersuchung von 3 separaten Nagelproben, die gleichzeitig zu entnehmen sind, erfolgen. Wenn sich der Erreger in allen Kulturen erneut nachweisen lässt, ist die Infektion bestätigt, und es kann gezielt behandelt werden.

Scopulariopsis brevicaulis gilt als multiresistent gegenüber Antimykotika und wird ebenfalls zunehmend als Erreger der OM gefunden. Unter 7161 Haut- und Nagelproben, die über 6 Jahre in Kroatien untersucht wurden, fand sich *Scopulariopsis brevicaulis* bei 39 Patienten, vorzugsweise isoliert von den Füßen und Zehennägeln [31].

Übertragung

Die für die OM relevanten Dermatophyten sind anthropophil, d. h., sie sind an den Menschen adaptiert. *T. rubrum* ist weltweit und auch in Deutschland der am häufigsten isolierte Dermatophyt (etwa 75% aller isolierten Dermatophyten). Seit Mitte des 20. Jahrhunderts nimmt die Prävalenz dieser Spezies in Westeuropa kontinuierlich zu. *T. rubrum* als streng anthropophiler Pilz wird nahezu ausschließlich von Mensch zu Mensch übertragen, auf direktem (seltener) und vorzugsweise indirektem Weg, d. h. über mit Pilz befallenen Hautschuppen kontaminierte Oberflächen oder Fußböden in Spaßbad, Sauna, Gemeinschaftsdusche, Hotel, Moschee und im häuslichen Bad.

Relativ wenig bekannt ist, dass auch in Moscheen, in denen die Gläubigen barfuß laufen, Fuß- und Nagelpilz übertragen werden kann. Eine Studie aus Durban,

Tab. 1 Erregerspektrum der Onychomykose, ermittelt am Institut für Pilzkrankheiten und Mikrobiologie, Berlin, bei 1586 Patienten mit klinisch gesicherter Onychomykose und positivem Erregernachweis in den Jahren 2008–2009

Erreger	Zweitkeim	Erwachsene	Kinder
<i>T. rubrum</i>		1343	13
<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	33	
<i>T. rubrum</i>	<i>C. albicans</i>	24	4
<i>T. rubrum</i>	<i>S. brevicaulis</i>	15	
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>		70	
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	<i>C. albicans</i>	4	
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	<i>S. brevicaulis</i>	2	
<i>T. tonsurans</i>		46	
<i>S. brevicaulis</i>		15	
<i>C. albicans</i>		7	2
<i>T. mentagrophytes</i> var. <i>granulosum</i>			3
<i>M. gypseum</i>		2	
<i>M. canis</i>			2
<i>T. soudanense</i>		1	
Gesamt (absolut)		1562	24
Gesamt (in %)		98,5%	1,5%

Südafrika, erbrachte, dass von 78 untersuchten männlichen Moschee-Besuchern 85% Zeichen einer Tinea pedis oder Tinea unguium aufwiesen, entweder mit positivem Kalilaugenpräparat oder positiver Pilzkultur, in der Vergleichsgruppe waren es immerhin noch 41% [33]. Die Weitergabe der Interdigitalmykose oder Tinea pedis im häuslichen Bad an die Familienmitglieder muss jedoch hierzulande als entscheidendes Glied der Infektionskette der Dermatophyten angesehen werden.

Labordiagnostik von Onychomykosen

Die Diagnose einer OM sollte durch den mykologischen Erregernachweis (mikroskopisch und kulturell, neuerdings ggf. auch molekularbiologisch) gesichert werden [5]. Neben Dermatophyten müssen Spross- bzw. Hefepilze sowie selten Schimmelpilze als Erreger einer OM berücksichtigt werden. Eine alte Regel besagt, dass erst nach dem Vorliegen eines positiven mikroskopischen Präparates lokal antimykotisch behandelt werden sollte, und erst nachdem die kulturelle Untersuchung einen für eine OM relevanten Erreger ergeben hat, kann auch systemisch antimykotisch behandelt werden. Eine größere europäische Studie hat jedoch ge-

zeigt, dass Allgemeinmediziner und auch Dermatologen häufig antimykotisch behandeln, lokal und systemisch, ohne dass zuvor eine mykologische Diagnostik erfolgte [11]. Die Probenahme und nachfolgende Diagnostik haben lediglich 3,4% der Allgemeinmediziner und 39,6% der Dermatologen durchgeführt.

Eine retrospektive Studie von Guibal et al. [16] aus Frankreich wies nach, dass selbst von Dermatologen bei 53% der Patienten mit OM, d. h. bei jedem zweiten Patienten, vor Beginn der antimykotischen Therapie keine mykologische Untersuchung des Nagelmaterials durchgeführt worden war. Zahlen hierzu sind aus Deutschland nicht bekannt. Die sachgerechte Labordiagnostik vor Beginn einer lokalen und v. a. systemischen antimykotischen Behandlung hat nicht nur medizinische (zielgerichtete Behandlung entsprechend dem nachgewiesenen Erreger), sondern auch forensische (potenzielle Nebenwirkungen und Interaktionen der Antimykotika) und letztlich auch wirtschaftliche (Vermeidung von unnötigen Kosten) Gründe.

Materialentnahme

Eine antimykotische Lokalbehandlung, insbesondere mit antimykotischen Nagel-

lacken, sollte mindestens 4, besser 6 Wochen vor der Untersuchung ausgesetzt worden sein, da insbesondere der kulturelle Pilznachweis sonst falsch negativ ausfallen kann.

Vor Entnahme der Nagelspäne wird das Areal mit 70%igem Ethanol desinfiziert, um besiedelnde Bakterien zu reduzieren und Schimmelpilzsporen zu eliminieren. Ist dem Untersucher eine Kultivierung des Materials auf einem Selektivagar zum Nachweis von Dermatophyten, *C. albicans* und *Scopulariopsis* möglich, das zur Hemmung von potenziellen Kontaminanten Cycloheximid (gegen Schimmelpilze) und Chloramphenicol (gegen Bakterien) enthält, kann die Desinfektion entfallen. Mindestens 20 kleine Nagelspäne sind mit sterilen Instrumenten – Skalpell, scharfer Löffel, hochtourige Nagelfräse – vorzugsweise an der Grenze zum Gesunden, möglichst proximal zu entnehmen. Die Nagelplatte muss zunächst meist abgetragen werden, um an das mykotisch veränderte subunguale Nagelmaterial zu gelangen (■ **Abb. 2**).

Shemer et al. [39] zeigten nochmals an 194 Patienten mit OM, dass die möglichst weit proximal durchgeführte Materialentnahme mittels Kürettage die höchste Sensitivität der mykologischen Diagnostik nach sich zog.

Ebenfalls Shemer et al. [37, 40] aus Israel verglichen die Effektivität der herkömmlichen Kürettage mit vertikalem und horizontalem Fräsen zur Materialentnahme bei distaler und lateraler subungualer OM. Die Frästechnik war in dieser Untersuchung an 60 Patienten statistisch signifikant besser geeignet, eine OM labordiagnostisch nachzuweisen, insbesondere das vertikale Fräsen vom proximalen Nagelanteil war die am meisten Erfolg versprechende Methode der Materialgewinnung. Für jede der 3 Methoden galt auch hier, je weiter proximal das Material entnommen wurde, desto höher war die diagnostische Empfindlichkeit des kulturellen Pilznachweises. Auch Qureshi et al. [32] aus Detroit (Michigan) wiesen in einer prospektiven Untersuchung nach, dass Fräsen deutlich bessere Ergebnisse insbesondere der Pilzkultur erbrachte, wenn man mit einfachem Nagel-Clipping und der Kürettage vergleicht.

Es soll übrigens nicht verschwiegen werden, dass schon Zaumseil [47] im Jahr 1974 gezeigt hat, dass Fräsen die effektivere Technik der Materialentnahme zur mykologischen Diagnostik einer OM darstellt und mehr positive Kulturen erbringt.

Konventionelle Labordiagnostik von Onychomykosen

Mikroskopischer Pilznachweis aus Nagelspänen

Kalilaugenpräparat

Seit Jahrzehnten wird in vielen Hautarztpraxen als „Goldstandard“ das Kalilaugenpräparat zum mikroskopischen Nachweis von Pilzen in Hautschuppen und Nagelspänen durchgeführt. Die Nagelspäne und ggf. auch Hautschuppen werden mit einem Tropfen 20%iger Kalilauge (KOH)-Lösung auf einen Objektträger aufgebracht und in einer „feuchten Kammer“ über Nacht, mindestens jedoch 2 h, bei Raumtemperatur inkubiert. Die mikroskopische Beurteilung hinsichtlich des Vorkommens von Pilzhyphen, Arthrosporen und Sprosszellen erfolgt mit dem 10er- und 40er-Objektiv. Eine Alternative ist der Einsatz von 20%iger Tetraethylammoniumhydroxid (TEAH)-Lösung anstelle der Kalilauge. Dadurch ist eine sofortige mikroskopische Beurteilung möglich. Nachteilig wirkt sich aus, dass die Pilzelemente sich bereits nach mehreren Stunden zersetzen.

Der Anteil falsch-negativer Ergebnisse des KOH-Präparates bei OM wird jedoch von Elewski et al. [13] und Weitzman und Summerbell [46] mit 5–15% angegeben. In einer Untersuchung an 204 Patienten mit OM von Lilly et al. [19] betrug die Empfindlichkeit des KOH-DMSO (Dimethylsulfoxid)-Präparates 79,5%.

Eine Studie aus dem Jahr 2003 verglich den Wert der konventionellen Pilzdiagnostik mittels 20%igem Kalilaugenpräparat und Kultivierung zum direkten Erregernachweis mit der eher selten eingesetzten Methode des histologischen Pilznachweises durch PAS-Färbung nach Nagelbiopsie bei Patienten mit OM. Diese Daten zeigten, dass die PAS-Färbung nach Biopsie die sensitivste Methode darstellt [45]. Sie ist auch dann indiziert, wenn andere Methoden ein negatives Ergeb-

Hautarzt 2012 · 63:130–138 DOI 10.1007/s00105-011-2252-4
© Springer-Verlag 2011

P. Nenoff · G. Ginter-Hanselmayer · H.-J. Tietz

Onychomykose – ein Update. Teil 2 – Vom Erreger zur Diagnose – konventionelle und molekularbiologische mykologische Diagnostik

Zusammenfassung

Trichophyton (T. rubrum ist in Deutschland und weltweit der bei Tinea unguium am häufigsten isolierte Dermatophyt, gefolgt von *T. interdigitale* (früher *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*). Ein weiterer, jedoch selten isolierter ursächlicher Dermatophyt bei Onychomykose ist *Epidermophyton floccosum*. *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii* und *Candida albicans*, gefolgt von *Trichosporon* spp. sind die wichtigsten Hefepilze, die bei einer Onychomykose isoliert werden können. Hauptsächliche Schimmelpilze als Erreger einer Onychomykose sind *Scopulariopsis brevicaulis* und diverse *Aspergillus*-Arten, u. a. *Aspergillus versicolor* sowie *Fusarium* spp. Diese sog. „non-dermatophyte moulds“ (NDM) werden als „emerging pathogens“ zunehmend als Erreger der Onychomykose gefunden. Die Diagnose einer Onychomykose sollte im-

mer durch den mykologischen Erregernachweis gesichert werden. Neben dem mikroskopischen Präparat, am besten fluoreszenzmikroskopisch mittels Calcofluor®- oder Blancophor®-Färbung, und der kulturellen Untersuchung kommen neuerdings auch molekularbiologische Techniken zum Direktnachweis der Dermatophyten-DNS aus Hautschuppen und Nagelspänen zum Einsatz, insbesondere die PCR (Polymerasekettenreaktion). Die diagnostische Empfindlichkeit ist bei Kombination dieser konventionellen und molekularen Methoden am höchsten.

Schlüsselwörter

Onychomykose · Mykologische Diagnostik · Fluoreszenzoptisches Präparat · Pilzkultur · Polymerasekettenreaktion

Fungal nail infections – an update. Part 2 – From the causative agent to diagnosis – conventional and molecular procedures

Abstract

Trichophyton (T. rubrum is the most frequently isolated dermatophyte in onychomycosis, both in Germany and worldwide. *T. interdigitale* (formerly *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*) follows in second place. A further however rarely isolated dermatophyte in onychomycosis is *Epidermophyton floccosum*. *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, and *Candida albicans*, followed by *Trichosporon* spp. are the most important yeasts which are found in onychomycosis. The molds most often responsible include *Scopulariopsis brevicaulis*, and several *Aspergillus* species, e. g. *Aspergillus versicolor*, and *Fusarium* spp. These so called non-dermatophyte molds (NDM) are increasingly isolated as emerging pathogens in onychomycosis. The diagnosis of onychomycosis should be verified in the mycolo-

gy laboratory. Conventional diagnostic methods include the direct examination, ideally using fluorescence staining with Calcofluor® or Blancophor®, and culture. However, new molecular biological methods primarily employing the polymerase chain reaction (PCR) for direct detection of dermatophyte DNA in skin scrapings and nail samples have been introduced into routine mycological diagnostics. The diagnostic sensitivity is higher when both conventional and molecular procedures are combined.

Keywords

Onychomycosis · Mycological diagnosis · Fluorescence optical preparation · Fungal culture · Polymerase chain reaction

nis gezeigt haben und der klinische Verdacht auf eine Pilzbesiedelung dennoch weiter besteht. Die Untersuchung mittels Kalilauge und Kultivierung der Pilze auf Sabouraud-Agar zeigen nur in etwa 50–70% ein richtiges Ergebnis an. Obwohl das Kalilaugenpräparat die einfachste, kostengünstigste und schnellste Methode ist, zeigten sich falsch-negative Ergebnisse in

5–15%. Die Kultur ist spezifischer als das Kalilaugenpräparat, aber auch hier können falsch-negative Ergebnisse auftreten, wenn z. B. nicht mehr vitale Pilzelemente zur Untersuchung gelangen, wenn nicht ausreichend Nagelmaterial zur Verfügung stand oder das Nagelmaterial nicht geeignet war, da nicht der pilzbefallene Anteil entnommen wurde.



Abb. 2 ◀ Total dystrophische Onychomykose/Tinea unguium durch *T. rubrum* bei einem 68-jährigen Patienten nach Entnahme von Nagelmateriale mittels Skalpell zur mykologischen Diagnostik. (Mit freundl. Genehmigung P. Nenoff)

In einer eigenen retrospektiven Untersuchung von 5077 Patienten mit Nagelerkrankungen fand sich lediglich in 34,4% ein positives KOH-Präparat [22]. Kulturuell ließen sich bei 38,6% der Patienten relevante Pilze nachweisen. Der Anteil an OM lag bei mindestens 50% der untersuchten Patienten, d. h., die Empfindlichkeit sowohl des mikroskopischen Präparates als auch der Pilzkultur war äußerst gering, und das, obwohl alle Untersuchungen in einem spezialisierten mykologischen Labor einer Universitätshautklinik durchgeführt wurden.

Die geringe Empfindlichkeit des KOH-Präparates kann durch Einsatz der Chlorazol-Black-E-Färbung deutlich erhöht werden, in einer Studie betrug der positive prädiktive Wert dieser Spezialfärbung des Nagelmateriale 94%, wobei durch die kostenintensivere histologische Aufarbeitung der Nagelprobe sogar 99% erreicht wurden [19].

Dumont [10] untersuchte 100 konsekutive Diabetiker mit Neuropathie, bei denen klinisch eine OM bestand. Die Diagnostik mittels KOH-Präparat und kulturellem Pilznachweis erbrachte lediglich bei 20 bzw. 24% der Patienten ein positives Ergebnis. Zwei Dermatologen, die die klinischen Bilder begutachteten, äußerten lediglich bei 20 oder 30 der 100 Patienten den Verdacht auf eine OM. Daraus berechnete Dumont den positiven prädiktiven Wert der Diagnostik der Dermatologen mit 57,8 und 35,6%, der negative prädiktive Wert betrug 85,0 und 90,5%. Die Ergebnisse der Expertenbeurteilungen unterschieden sich signifikant voneinander. Der Autor schließt ganz richtig daraus auf die Notwendigkeit der Etablierung empfindlicherer (Labor-)Methoden für die mykologische Diagnostik.

Fluoreszenzoptisches Präparat

Eine weitere Möglichkeit der mikroskopischen Beurteilung besteht in der Nutzung eines Fluoreszenzmikroskops mit UV-Blauanregung (spezieller Filter, UVA-Spektrum von 365 nm). Der Kalilauge wird dafür ein Fluoreszenzfarbstoff zugegeben: Blankophor®, Calcofluor® oder Acridinorange. Dieser bindet am Chitin und bewirkt eine gut sichtbare Fluoreszenz von Pilzhyphen, Arthrosporen und Sprosszellen. Diese Fluoreszenztechnik ist empfindlicher als das herkömmliche, lichtmikroskopische KOH-Präparat. In einer aktuellen eigenen Untersuchung von Hautschuppen und Nagelspänen betrug die diagnostische Sensitivität des Calcofluor®-Präparates, wenn man mit dem kulturellen Erregernachweis vergleicht, 80,1% [18].

Histologischer Pilznachweis im Nagel

Mikroskopischer Pilznachweis mittels Nativpräparat und mykologische Kultivierung haben insbesondere für die Diagnostik von OM nur eine begrenzte Sensitivität. Die histologische Untersuchung mit PAS-Färbung des Nagelmateriale wird dagegen als deutlich empfindlichere Methode zum Nachweis eines Nagelpilzes angesehen. Die Aufbereitung der Nagelplatte ist jedoch technisch anspruchsvoll und zeitraubend. Für Nativpräparat und Kultur wird Material aus den subungualen Hyperkeratosen verwendet. Die Stanzbiopsie wird direkt aus der Nagelplatte für die Diagnostik einer PSO oder PSWO entnommen, für die sonstigen Formen der OM reichen auch Nagel-Clippings.

In einer Studie an der New York University wurden über 8 Monate alle unter

dem Verdacht auf OM eingesandten Nagelproben histologisch untersucht, insgesamt ließ sich bei 66 Patienten eine OM nachweisen [8]. Bei 97% fanden sich Hyphen im subungualen Material. Bei den restlichen 3% (2 Fälle) waren Hyphen nur im Material aus der Nagelplatte vorhanden, nicht aber im subungualen Gewebe. Die Autoren schließen daraus, dass die histologische Diagnostik von OM eine sehr empfindliche Methode darstellt. Herbst et al. [17] setzten den histologischen Pilznachweis als Zusatzuntersuchung bei Patienten, bei denen sich der klinische Verdacht auf eine OM auch durch wiederholte Nativuntersuchungen und Pilzkulturen nicht erhärten ließ, ein. Von 32 histopathologisch nachgewiesenen Fällen von OM war in nur 14 von 29 Fällen (48%) die Pilzkultur positiv gewesen.

Anbei sei erwähnt, dass eine Stanzbiopsie letztlich sogar eine geeignete Materialentnahme für die Durchführung der Fluoreszenzmikroskopie darstellen würde. Kritisch vermerkt werden muss, dass die histologische Untersuchung keinen Rückschluss auf die verursachende Pilzgattung oder Spezies ermöglicht, selbst zwischen Dermatophyten, Hefe- oder Schimmelpilzen kann nicht differenziert werden.

Insgesamt hat sich die Histomykologie in den Praxen und Kliniken, die sie durchführen, als schnelle und nahezu doppelt so sensitive Methode wie die Pilzkultur erwiesen und kann als etabliert angesehen werden [19]. Insbesondere wenn KOH-Präparat und Kultur mehrfach negativ waren, kann die histologische Untersuchung einer Nagelbiopsie oder eines Nagel-Clippings die Diagnose klären. Natürlich erlaubt die Histologie keine Erregeridentifikation, genauso wenig, wie das KOH-Präparat.

Inwieweit histologisch vom Pathologen beschriebene „PAS-positive“ Pilzelemente tatsächlich der Beweis für eine OM sind, muss trotzdem im Einzelfall vom Dermatologen auf Plausibilität kritisch hinterfragt werden, um nicht sekundäres mykotisches Wachstum beispielsweise bei Psoriasis unguium „falsch-positiv“ als Nagelpilzinfektion zu deuten.

Kultureller Erregernachweis

Die mykologische Diagnostik bis hin zur kulturellen Anzucht des verursachenden Dermatophyten ist unbedingt anzuraten, nicht zuletzt wegen differenzialdiagnostisch auszuschließender Nagelveränderungen, u. a. angeborene und erworbene Nageldystrophien, Psoriasis unguium und Lichen planus unguium. Insbesondere auf dystrophisch veränderten Nägeln kommt es zu sekundärem oder saprophytärem Wachstum von Spross- oder Hefepilzen (*C. parapsilosis*, *Rhodotorula*) und auch Schimmelpilzen (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp.). Eine systemische antimykotische Behandlung – da keine Kausalität vorliegt – ist hierbei mit Blick auf Nebenwirkungen und Kosten in der Regel unnötig.

Ein international übliches Standardnährmedium für mykologische Untersuchungen ist der Sabouraud-Glukose-Agar, der Pepton und Glukose enthält. Alternativ kann Kimmig-Agar, dem außerdem NaCl und Glycerin zur Stimulierung der Konidien- und Pigmentbildung zugesetzt ist, eingesetzt werden, es reduziert sich jedoch die Wachstumsgeschwindigkeit. Alle diese Nährmedien enthalten Antibiotika (z. B. Chloramphenicol 50 mg/l, Penicillin/Streptomycin 40.000 IE/l), um das Wachstum von Bakterien zu hemmen [26].

Konkret kann man für den kulturellen Nachweis von Dermatophyten sowie Spross- und Schimmelpilzen beispielsweise folgende Nährmedien einsetzen: Sabouraud 2%- oder 4%-Glukose-Agar oder alternativ Kimmig-Agar als Basisnährboden. Für den selektiven Nachweis von Dermatophyten und einigen Sprosspilzen kommt der Basisnährboden Sabouraud-Glukose-Agar + Actidion® (= Cycloheximid 400 mg/l) zur Anwendung. Cycloheximid (isoliert aus *Streptomyces noursei*) ist ein Hemmstoff des Wachstums von Schimmelpilzen, einiger Sprosspilze und Bakterien. Alternativ kann man auch den kommerziell erhältlichen Mycosel®-Agar (z. B. Becton Dickinson, Heidelberg) verwenden. Dieser enthält bereits Cycloheximid. Neu etabliert hat sich ein qualitativ hochwertiges und preiswertes Medium, das auf der Grundlage von 2%-Sabou-

raud-Dextrose-Agar Cycloheximid und Chloramphenicol enthält (Dermatophytenagar modifiziert, SIFIN, Berlin).

Dermatophyten wachsen sehr langsam (3 bis 4 Wochen) auf den genannten Pilznährböden, am besten bei einer Temperatur von 26–32°C. Die diagnostische Empfindlichkeit der Pilzkultur wird mit ca. 80% angegeben. Britische Mykologen fanden, dass sogar mit 30–50% falsch-negativen kulturellen Befunden zu rechnen ist [9].

Wenig beachtet, aber möglich ist der Umstand, dass auch beim kulturellen Pilznachweis falsch-positive Befunde beobachtet werden können, d. h. der Nachweis von *T. rubrum* oder anderen, apathogenen Dermatophyten (z. B. *T. terrestre*) ohne klinisches Korrelat. Auf letzteren Erreger, *T. terrestre*, der weitgehend als apathogen angesehen wird, aber nur selten aus einer Kultur von Nagelspänen isoliert werden kann, wiesen bereits Baran und Badillet [3] im Jahr 1983 hin.

Immer sollte das klinische Korrelat die Grundlage für die Diagnosestellung OM sein, unabhängig von den Ergebnissen der Labordiagnostik, weshalb der Pilznachweis durch Dermatologen in eigener Praxis weiterhin Standard bleiben sollte.

Molekularbiologische mykologische Diagnostik

Dermatophytennachweis mittels PCR (Polymerasekettenreaktion)

In den letzten 2 bis 3 Jahren wurden mehrere molekularbiologische Methoden zum direkten und schnellen Nachweis von Dermatophyten aus Nagelmaterial sowie Hautschuppen etabliert [6, 25]. Eine Gensonde zum spezifischen Nachweis von *T. rubrum* aus klinischem Nagelmaterial wurde bereits 1999 entwickelt [12]. Die am häufigsten eingesetzte Methode ist die Polymerasekettenreaktion („polymerase chain reaction“, PCR). Die in einem ersten Arbeitsschritt aus dem keratinhaltigen Material der Nägel sowie Hautschuppen extrahierete DNS wird in einem zweiten Arbeitsschritt mittels spezifischer Sonden (Primer, die sind kurze, die jeweilige Dermatophyten-DNS spezifisch erkennen- und bindende Sequenzen aus Nuk-

leinsäurebasen) gebunden und im sog. Thermocycler amplifiziert. Es schließt sich ein dritter Detektionsschritt an, bei dem die amplifizierte bzw. vermehrte DNS nachgewiesen wird. Dieses „Sichtbarmachen“ der DNS geschieht entweder mittels Agarosegel-Elektrophorese oder neuerdings mit einer sondengestützten ELISA-Technik („enzyme linked immunosorbent assay“). Dieser molekularbiologische Dermatophytennachweis direkt aus dem Nagelmaterial erlaubt eine Sofortdiagnostik innerhalb von 24 h [4]. Eine Multiplex-PCR zum Nachweis von *T. rubrum*-DNS sowie weiteren klinisch relevanten Dermatophyten (Pan-Dermatophyten-Primer) ermöglicht sogar eine 5-h-Diagnostik [7].

Im oben genannten PCR-ELISA-Test wird das *Topoisomerase-II*-Gen als spezifische Sequenz für die Primer (Oligonukleotid als Startpunkt für die PCR) genutzt [18, 25, 27, 28]. Die DNS-Isolierung erfolgt mit dem Qiagen QIAamp DNA Mini Kit 250. Einer der beiden Primer ist Digoxigenin-markiert. Nach Amplifikation wird das PCR-Produkt zur Visualisierung mittels biotinylierter Sonde hybridisiert, dann an eine Streptavidin-beschichtete Festphase gebunden. Nach Zugabe eines Peroxidase-konjugierten Anti-Digoxigenin-Antikörpers sowie eines Substrates zeigt die Farbentwicklung im ELISA die positive Reaktion an. Der Uniplex-PCR-ELISA-Test erfasst separat *T. rubrum*, *T. interdigitale* und *Epidermophyton floccosum*.

Beifuss et al. [4] wiesen bei 163 (79,9%) von 204 KOH-positiven Haut- und Nagelproben mit der PCR-ELISA-Methode Dermatophyten-DNS nach. Zielsequenz des eingesetzten Primer-Paares war auch hier das *Topoisomerase-II*-Gen der Dermatophyten-Spezies. Die Kultur auf Dermatophyten war dagegen bei nur 59,8% der Proben positiv. Beide Methoden – PCR und Kultur – unterschieden sich signifikant (McNemar-Test, $p < 0,005$); 316 konsekutiv gewonnene Haut- und Nagelproben einer Hautarztpraxis waren in 25% positiv mittels PCR-ELISA auf Dermatophyten, der kulturelle Erregernachweis war dagegen bei nur 7,3% positiv.

Diese Dermatophyten-PCR-ELISA-Technik hat sich mittlerweile auch in der mykologischen Routinediagnostik bewährt. In einer eigenen Pilotstudie an 3664 dermatomykologischen Untersuchungsmaterialien lag die diagnostische Sensitivität der Kultur auf Dermatophyten bei 82,1%, die Spezifität – da es prinzipiell keine falsch-positiven Kulturergebnisse auf Dermatophyten geben kann – bei 100%. Mit 85,8% war die Sensitivität der PCR im Vergleich zur Kultur höher [18].

In einer weiteren prospektiven Studie über 32 Monate fanden sich bei 34,7% der 14.891 untersuchten Hautschuppen und Nagelspäne Dermatophyten mittels kulturellem Nachweis und/oder Dermatophyten-PCR: 3437 (66,5%) waren Kultur- und PCR-positiv, 682 (13,2%) Proben waren Kultur-positiv, jedoch PCR-negativ, und in 1054 Proben (20,4%) war die Kultur negativ, trotzdem ließ sich mittels PCR ein Dermatophyt nachweisen. Folgende Aufteilung der Dermatophyten fand sich: 73,6% *T. rubrum*, 25,6% *T. interdigitale*, 0,65% *Microsporum canis* (nicht bei OM) und 0,15% *Epidermophyton floccosum* [27].

Trotz der überragenden Empfindlichkeit der PCR sollten, genau wie bei der Bewertung der kulturellen Diagnostik, die Ergebnisse der molekularbiologischen Diagnostik immer vor dem klinischen Bild beurteilt werden, d. h., die klinische Plausibilität steht im Vordergrund. Selbst die PCR kann nicht zwischen Kontamination und Infektion trennen. Dass eine bloße Kontamination – d. h. ein Dermatophytennachweis mittels Kultur oder PCR als Ausdruck eines „Anflugkeimes“, ohne dass dem Krankheitswert zukommt – als falsch-positives Ergebnis zahlenmäßig berücksichtigt werden müsste, wird trotzdem die Ausnahme sein. Wenn ein entsprechendes klinisches Bild vorliegt und eine pathogene Dermatophytenart nachgewiesen wurde, dann liegt mit hinreichender Wahrscheinlichkeit eine Tinea unguium vor, und man kann behandeln.

Mittlerweile sind verschiedene Primer mit Zielsequenzen verschiedener Gene von Dermatophyten eingesetzt worden. Neben dem erwähnten *Topoisomerase-II-*

Gen sind das u. a. das Gen der ITS-Region („internal transcribed spacer“), *Chitinase*-Gen, die 18 S-rDNA und Mikrosatellitenmarker [29]. Bewährt hat sich beim alleinigen Nachweis von *T. rubrum* die sehr spezifische und wahrscheinlich auch sehr empfindliche PCR unter Verwendung von Primern mit der Zielsequenz der ITS-Region [30]. Man kann mit der Uniplex-PCR selbstverständlich nur die Dermatophyten identifizieren, für die ein spezifischer Primer eingesetzt wird. Das sind bei Nagelmaterial neben *T. rubrum* noch *T. interdigitale* und *E. floccosum*, prinzipiell sind weitere Spezies auch in der Routinediagnostik verfügbar, so z. B. *Microsporum canis*, *T. tonsurans*, *T. violaceum* und *Arthroderma benhamiae* [28, 44]. Weitere seltene Dermatophyten-Spezies sowie Spross- und Schimmelpilze müssen nach wie vor durch kulturelle Anzucht auf Pilznährmedien detektiert werden.

Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass die PCR zum Direktnachweis von Dermatophyten im Moment die klassische Diagnostik – Nativpräparat und Kultur – ergänzt. Der Anteil positiver Ergebnisse wird deutlich erhöht, im positiven Fall wird die Zeit bis zur Diagnosestellung wesentlich verkürzt. Die kulturelle Untersuchung dauert 3 bis 4 Wochen, das Ergebnis der PCR liegt nach 1 bis 2 Tagen vor. Die Methode ist wirtschaftlich in Bezug auf die Investitionskosten und Verbrauchsmaterialien, nur der relativ hohe Personalaufwand ist limitierend. Mittelfristig muss davon ausgegangen werden, dass die konventionellen Labormethoden der Dermatomykologie von molekularen Techniken abgelöst werden.

Fazit für die Praxis

Dermatophyten, Hefepilze und Schimmelpilze können als Erreger einer Onychomykose identifiziert werden. Die Diagnose einer Onychomykose sollte immer durch den mykologischen Erregernachweis gesichert werden. Neben dem mikroskopischen Präparat und der kulturellen Untersuchung kommen auch molekularbiologische Techniken zum Direktnachweis der Dermatophyten-DNS aus Hautschuppen und Nagelspänen zum Einsatz, insbesondere die Polymerase-

kettenreaktion. Die diagnostische Empfindlichkeit ist bei Kombination dieser konventionellen und molekularen Methoden am höchsten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Nenoff

Haut- und Laborarzt/Allergologie, Andrologie,
Labor für medizinische Mikrobiologie
Straße des Friedens 8, 04579 Mölbitz
nenoff@mykologie-experten.de

Danksagung. Die exzellenten makroskopischen Fotografien der Pilzkulturen verdanken wir dem Leipziger Fotografen Uwe Schoßig.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung hin: Tagungsunterstützung durch Firma SIFIN, Berlin, erhalten.

Literatur

- Ahmad M, Gupta S, Gupte S (2010) A clinico-mycological study of onychomycosis. *Egypt Dermatol Online* 6:4
- Archer-Dubon C, Orozco-Topete R, Leyva-Santiago J et al (2003) Superficial mycotic infections of the foot in a native pediatric population: a pathogenic role for *Trichosporon cutaneum*? *Pediatr Dermatol* 20:299–302
- Baran R, Badillet G (1983) Is an unguis dermatophyte necessarily pathogenic? *Ann Dermatol Venereol* 110:629–631
- Beifuss B, Bezold G, Gottlöber P et al (2011) Direct detection of five common dermatophyte species in clinical samples using a rapid and sensitive 24-h PCR-ELISA technique open to protocol transfer. *Mycoses* 54:137–145
- Borelli C, Beifuss B, Borelli S et al (2008) Conventional and molecular diagnosis of cutaneous mycoses. *Hautarzt* 59:980–985
- Brasch J, Beck-Jendroschek V, Gläser R (2011) Fast and sensitive detection of *Trichophyton rubrum* in superficial tinea and onychomycosis by use of a direct polymerase chain reaction assay. *Mycoses* 54:e313–e317
- Brillowska-Dabrowska A, Saunte DM, Arendrup MC (2007) Five-hour diagnosis of dermatophyte nail infections with specific detection of *Trichophyton rubrum*. *J Clin Microbiol* 45:1200–1204
- Chang A, Wharton J, Tam S et al (2007) A modified approach to the histologic diagnosis of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 57:849–853
- Denning DW, Evans EG, Kibbler CC et al (1995) Fungal nail disease: a guide to good practice (report of a Working Group of the British Society for Medical Mycology). *BMJ* 311:1277–1281
- Dumont JJ (2009) Diagnosis and prevalence of onychomycosis in diabetic neuropathic patients: an observational study. *J Am Podiatr Med Assoc* 99:135–139
- Effendy I, Lecha M, Feuillade de Chauvin M et al (2005) Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19(Suppl 1):8–12

12. El Fari M, Tietz H-J, Presber W et al (1999) Development of an oligonucleotide probe specific for *Trichophyton rubrum*. *Br J Dermatol* 141:240–245
13. Elewski B (1998) Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Microbiol Rev* 11:415–429
14. Elewski BE (1997) Large-scale epidemiological study of the causal agents of onychomycosis: mycological findings from the Multicenter Onychomycosis Study of Terbinafine. *Arch Dermatol* 133:1317–1318
15. Elsner P, Hartmann AA, Kohlbeck M (1987) Dermatophytoses in Würzburg 1976–1985. *Mykosen* 30:584–588
16. Guibal F, Baran R, Duhard E, Feuillade de Chauvin M (2008) Epidemiology and management of onychomycosis in private dermatological practice in France. *Ann Dermatol Venereol* 135:561–566
17. Herbst RA, Brinkmeier T, Frosch PJ (2003) Histologische Diagnose der Onychomykose. *J Dtsch Dermatol Ges* 1:177–180
18. Herrmann J, Mügge C, Bezold G et al (2008) Species-identification of the dermatophytes *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale* and *Epidermophyton floccosum* directly from clinical samples by PCR-Elisa technique – use in mycological routine laboratory diagnostics. *Mycoses* 51:401–402
19. Lilly KK, Koshnick RL, Grill JP et al (2006) Cost-effectiveness of diagnostic tests for toenail onychomycosis: a repeated-measure, single-blinded, cross-sectional evaluation of 7 diagnostic tests. *J Am Acad Dermatol* 55:620–626
20. Macura AB, Krzyściak P, Skóra M, Gniadek A (2011) Case report: onychomycosis due to *Trichophyton schoenleinii*. *Mycoses* [Epub ahead of print]
21. Mayer P, Huppertz M, Papavassilis C, Gründer K (1996) Fungi of the *Trichosporon* genus. Identification, epidemiology and significance of dermatologic disease pictures. *Hautarzt* 47:913–920
22. Mügge C, Hausteil UF, Nenoff P (2006) Onychomykosen – eine retrospektive Studie zum Erregerspektrum. *J Dtsch Dermatol Ges* 4:218–228
23. Nenoff P, Gebauer S, Wolf T, Hausteil UF (1999) *Trichophyton tonsurans* as rare but increasing cause of onychomycosis. *Br J Dermatol* 140:555–557
24. Nenoff P, Herrmann J, Gräser Y (2007) *Trichophyton mentagrophytes* sive *interdigitale*? Ein Dermatophyt im Wandel der Zeit. *J Dtsch Dermatol Ges* 5:198–203
25. Nenoff P, Herrmann J, Uhrlaß S et al (2009) Werden PCR und MALDI-TOF Massenspektrometrie die klassische Pilzkultur ablösen? *J Dtsch Dermatol Ges* 7(Suppl 4):21
26. Nenoff P, Krüger C, Grunewald S et al (2010) Eigenlabor in der Hautarztpraxis – Teil 1: Mykologie, Gonokokken-Nachweis und Andrologie für die Praxis. *Dtsch Dermatol* 58:447–456
27. Nenoff P, Uhrlaß S, Winter I et al (2010) The dermatophyte PCR in the dermatomycological routine diagnostics. *Mycoses* 53:386
28. Nenoff P, Uhrlaß S, Krüger C et al (2011) Molekulare Diagnostik in der Mykologie. *J Dtsch Dermatol Ges* 9(Suppl 1):18
29. Pankewitz F, Gräser Y (2008) Development of a diagnostic method using PCR ELISA for the most common dermatophytes (Abstract). *Mycoses* 51:427
30. Pankewitz F, Winter I, Uhrlaß S et al (2009) Comparison between microscopy, culture, and two different PCR-ELISA methods for the detection of *Trichophyton rubrum* from clinical specimens (Abstract). *Mycoses* 52:405–406
31. Petanović M, Tomić Paradžik M, Kristof Z et al (2010) *Scopulariopsis brevicaulis* as the cause of dermatomycosis. *Acta Dermatovenerol Croat* 18:8–13
32. Qureshi HS, Ormsby HA, Kapadia N (2004) Effects of modified sample collection technique on fungal culture yield: nail clipping/scraping versus micro-drill. *J Pak Med Assoc* 54:301–305
33. Raboobee N, Aboobaker J, Peer AK (1998) *Tinea pedis* et *unguium* in the Muslim community of Durban, South Africa. *Int J Dermatol* 37:759–765
34. Rippon JW (1992) Forty four years of dermatophytes in a Chicago clinic. *Mycopathologia* 119:25–28
35. Seebacher C, Bouchara JP, Mignon B (2008) Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. *Mycopathologia* 166:335–352
36. Seebacher C (1968) Untersuchungen über die Pilzflora kranker und gesunder Zehennägel. *Mykosen* 11:893–902
37. Shemer A, Davidovici B, Grunwald MH et al (2009) Comparative study of nail sampling techniques in onychomycosis. *J Dermatol* 36:410–414
38. Shemer A, Davidovici B, Grunwald MH et al (2009) New criteria for the laboratory diagnosis of non-dermatophyte moulds in onychomycosis. *Br J Dermatol* 160:37–39
39. Shemer A, Trau H, Davidovici B et al (2007) Nail sampling in onychomycosis: comparative study of curettage from three sites of the infected nail. *J Dtsch Dermatol Ges* 5:1108–1111
40. Shemer A, Trau H, Davidovici B et al (2008) Collection of fungi samples from nails: comparative study of curettage and drilling techniques. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22:182–185
41. Summerbell RC, Cooper E, Bunn U et al (2005) Onychomycosis: a critical study of techniques and criteria for confirming the etiologic significance of non-dermatophytes. *Med Mycol* 43:39–59
42. Svejgaard EL, Nilsson J (2004) Onychomycosis in Denmark: prevalence of fungal nail infection in general practice. *Mycoses* 47:131–135
43. Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, Siddat M et al (1998) *Aspergillus versicolor* as cause of onychomycosis: report of 12 cases and susceptibility testing to antifungal drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 11:25–31
44. Uhrlaß S, Krüger C, Herrmann J et al (2011) Molekularbiologischer Direktnachweis von Dermatophyten mittels Polymerasekettenreaktion in der dermatomycologischen Routinediagnostik – eine prospektive Untersuchung über 32 Monate. *J Dtsch Dermatol Ges* 9(Suppl 1):226
45. Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD et al (2003) Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 49:193–197
46. Weitzman I, Summerbell RC (1995) The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 8:240–259
47. Zaumseil RP (1974) Material collection for the mycologic diagnosis of nail diseases. *Dermatol Monatschr* 160:112–117
48. Zhao Y, Li L, Wang JJ et al (2010) Cutaneous malasseziasis: four case reports of atypical dermatitis and onychomycosis caused by *Malassezia*. *Int J Dermatol* 49:141–145

**Kubella K
Patientenrechtegesetz**

Heidelberg: Springer 2011, 275 S., 106 Abb., (ISBN 978-3-642-22740-0), 89.00 EUR



Ein „Patientenrechtegesetz“ gibt es in Deutschland nicht, ein Vorschlag zur Kodifikation des Behandlungsvertrages im BGB wird hier vorgelegt. Dem ca. 4-seitigen „Entwurf eines Patientenrechte-

gesetzes“ folgt eine nahezu 100-seitige Begründung. Auf insgesamt 260 Seiten der fundierten Arbeit werden die Gesetze in den Niederlanden, Finnland und Frankreich berücksichtigt. Der Entwurf fixiert die richterrechtlich begründete Rechtslage in entscheidenden Fragen: Behandlungsvertrag, Krankenhausaufnahmevertrag, sachgemäße Behandlung, Aufklärung, Einwilligung, Information und Mitwirkung des Patienten, Dokumentation, Befundsicherung, Einsichtnahme in Krankenunterlagen, Schweigepflicht, Beweislast im Schadensfall, Anwendung des Werkrechts. Dazu Formulierungsvorschläge zu unzulässigen abweichenden Vereinbarungen. Einzelne Vorgaben können kritisch gesehen werden, so wenn festgelegt werden soll, ein Kind sei vor Vollendung des 14. Lebensjahres generell einwilligungsunfähig. Der Textvorschlag wird die Diskussion um ein Patientenrechtegesetz befördern, insofern ist die Arbeit durchaus verdienstvoll. Ein Gesetz, welches ohnehin geltendes Recht festschreibt, wird man aber kaum als dringlich bezeichnen können. Befürworter mögen auf eine Verbesserung durch die Wirkung gesetzlicher Regelungen setzen, eigentlich neue Regelungen oder gar Verschärfungen zu Lasten der Ärzte bräuchte der Gesetzentwurf nicht, vielleicht etwas mehr gefühlte Rechtssicherheit.

R. Dettmeyer (Gießen)

Hier steht eine Anzeige.

