

Diplomarbeit

**Geschlechtsspezifische Unterschiede in der  
Pathogenese, Risikofaktoren und Outcome von  
diabetischen Fußulzera**

eingereicht von

**Anja Ribitsch**

Mat.Nr.: 0111143

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel**

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. **Gerlies Bock**

Prof. Dr. **Thomas R. Pieber**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am .....*

*Unterschrift*



# Danksagungen

Ich möchte mich bei meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. Thomas Pieber und Frau Priv. Doz. Dr. Gerlies Bock herzlich für ihre Unterstützung und hervorragende Betreuung danken. Insbesondere Frau Priv. Doz. Dr. Bock möchte ich für Motivation, ideengebende, fachliche Gespräche, anregende, genaue Korrekturen, und für ihr Vertrauen danken.

Der größte Dank gilt meiner Familie.

Vor allem meinem Mann Herbert und meiner Tochter Johanna möchte ich aus ganzem Herzen danken. Sie mussten während meines Studiums viel Nachsicht zeigen und zahlreiche Entbehrungen ertragen.

Ohne euch hätte ich das nicht geschafft!

Meinen Eltern danke ich für ihre großartige Unterstützung und für ihr grenzenloses Vertrauen in mich. Danke, dass ihr an mich geglaubt habt auch wenn ich an mir gezweifelt habe!

Meiner Schwester Julia danke ich für viele, viele Tage als Babysitter durch die es mir möglich gemacht wurde zu studieren.

Meinen Schwiegereltern und Omi danke ich für aufmunternde Worte und nicht-enden-wollende Unterstützung.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei dem gesamten Team der Diabetes Fußambulanz bedanken, ohne deren Hilfe ich mich mit dem Karteisystem der Ambulanz nicht zurechtgefunden hätte.

# Zusammenfassung

## Einleitung

Die Amputationsraten infolge eines Diabetischen Fußsyndroms (DFS) konnten trotz der Entwicklung anerkannter Leitlinien zur Prävention und Therapie nicht gesenkt werden. Die genaue Kenntnis der Pathogenese, in der die periphere diabetische Polyneuropathie, die periphere arterielle Verschlusskrankheit und die Infektion Hauptrollen einnehmen, sowie die Identifikation weiterer Risikofaktoren hat die Situation nicht erheblich verbessert. Um Leitlinien zu etablieren ist eine genaue Kenntnis der Diagnostik bezüglich der einzelnen Aspekte der Pathogenese erforderlich, damit Screeningmethoden sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention zum Erfolg führen können. Weiters ist eine zielführende Therapie mit einem gründlichen Debridement, stadiengerechter Wundbehandlung, adäquater Druckentlastung, Infektionstherapie und wenn notwendig, entsprechenden Revaskularisationsverfahren obligat. Ungeachtet der Tatsache, dass das DFS in der Gendermedizin noch annähernd unerforscht ist, sind Unterschiede zwischen den Geschlechtern wahrscheinlich und verlangen nach einer genaueren Untersuchung.

## Methoden

In einer retrospektiven Analyse wurden spezifische Daten zur Pathogenese, Risikofaktoren, Komorbiditäten, Therapie und Outcome aller Patienten der Diabetes-Fußambulanz an der Univ.-Klinik für Innere Medizin am LKH Graz erhoben, bei denen im Jahr 2010 eine Erregerdiagnostik einer diabetischen Fußläsion mittels Wundabstrich erfolgte.

## Resultate

Es wurden 50 Patienten, gemäß den Kriterien, in die Studie eingeschlossen. 75% der Patienten waren männlich, 25% weiblich. Der Anteil an männlichen Typ-II-Diabetikern betrug 92%, jener der weiblichen 82%. Die Qualität der Diabeteseinstellung war in beiden Gruppen gleichwertig, jedoch erhielten mehr Männer Kombinationstherapien in Bezug auf die Diabeteserkrankung. Frauen entwickelten, gemessen an der Diabeteslaufdauer, im Schnitt zwei Jahre später ein DFS als Männer. Bei den Frauen wurde im Vergleich zu den Männern eine beträchtlichere Schwere der Läsionen evident. Unterschiede fanden sich auch in der Keimbesiedelung bei Infektion, wonach Frauen häufiger einen Befall koagulase-negativer Staphylokokken und Männer eine Besiedelung durch Enterokokken aufwiesen. Die Compliance bezüglich präventiver Strategien war in der Gruppe der Männer geringer, der Anteil an Komorbiditäten höher, jedoch bestand kein Unterschied im Outcome beider Gruppen.

## Schlussfolgerung

Männer haben, wie bereits aus der Literatur bekannt, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines DFS, was sich auch an unserer Diabetes-Fußambulanz widerspiegelt. Unsere Erhebung zeigt tendenzielle Unterschiede zwischen den Geschlechtern in den Risikofaktoren sowie im Spektrum mikrobieller Besiedelung der Ulzera, welche in der Prävention und Diagnose des DFS miteinbezogen werden sollen.

# **Abstract**

## **Background**

The amputation rates due to diabetic foot syndrome complications could not be reduced according to defined target values, although there are already approved guidelines for the prevention and treatment of DFS. The increasing knowledge of the role of peripheral diabetic neuropathy, peripheral vascular disease and infection in the pathogenesis, and the identification of further risk factors did not improve the current situation. Sufficient screening methods following several pathogenetic factors can lead to success in primary and secondary prevention. Furthermore a reasonable therapy with thorough debridement, stadium-related wound management, appropriate off-loading, therapy of infection, and – if necessary- accordant revascularisation is indispensable.

Irrespective of the fact that research of gender aspects of a diabetic foot syndrome is not well established, differences are likely to exist and need further investigation.

## **Methods**

In a retrospective study specific data regarding pathogenesis, risk factors, co-morbidities, ulcer characteristic and ulcer-outcome of all patients with an existing swab for microbiological diagnostic investigation were collected in the diabetes outpatient foot clinic of the Medical University hospital Graz.

## **Results**

From 50 analysed patients 75% were male and 25% were female. 92% of male and 82% of female patients had a history of type II diabetes. Blood glucose control was equal in both groups, whereas men received more combination therapy for diabetes than women. Women with DFS had longer diabetes duration than men and the lesions in women were more severe than in men. In lesions of women a higher rate of microbial colonisation with coagulase-negative staphylococcus was detected, whereas in lesion of men a higher rate of positive swabs with enterococcus was detected. Decreased compliance with preventive methods and higher rates of co-morbidities was found among men, but the outcome of the DFS was similar in both groups.

## **Conclusion**

Men have a known higher risk for DFS. Our study results show differences between men and women regarding risk factors in the pathogenesis and microbiologic features of the ulcers, which need further attention in the prevention and treatment of DFS.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	iii
1. Einleitung .....	1
2. Theoretische Grundlagen zum Diabetischen Fußsyndrom .....	2
2.1. Ätiologie und Pathogenese des Diabetischen Fußsyndroms.....	2
2.1.1. Die periphere diabetische Neuropathie (PNP) und das Diabetische Fußsyndrom.....	3
2.1.2. Die diabetische Makroangiopathie und das Diabetische Fußsyndrom .....	4
2.1.3. Infektionen beim Diabetischen Fußsyndrom .....	6
2.1.4. Risikofaktoren für die Entstehung eines Diabetischen Fußsyndroms .....	7
2.2. Diagnostik des Diabetischen Fußsyndroms.....	10
2.2.1. Diagnose des neuropathischen Ulkus .....	11
2.2.2. Diagnose des ischämischen Ulkus.....	12
2.2.3. Diagnose einer Infektion.....	13
2.2.4. Klassifikation des Diabetischen Fußsyndroms .....	14
2.3. Therapie .....	15
2.3.1. Debridement .....	15
2.3.2. Wundbehandlung .....	16
2.3.3. Druckentlastung.....	18
2.3.4. Infektionstherapie .....	19
2.3.5. Therapie einer Ischämie .....	20
2.3.6. Behandlung weiterer Risikofaktoren.....	20
2.3.7. Amputationen .....	20
2.4. Prävention und Prognose des Diabetischen Fußsyndroms .....	21
2.4.1. Prävention .....	21
2.4.2. Prognose .....	22
2.5. Genderspezifische Aspekte des Diabetischen Fußsyndroms.....	23
3. Methoden.....	25
3.1. Studiendesign und Durchführung.....	25
3.2. Patientenpopulation .....	25
3.3. Erhobene Daten .....	26
3.3.1. Beurteilung der Läsion.....	26
3.3.2. Therapie und Outcome der Läsion .....	26
3.3.3. Lebensstil .....	27

3.3.4.	Personenspezifische Daten.....	27
3.3.5.	Diabetesspezifische Daten.....	27
3.3.6.	Relevante Ko-Morbiditäten.....	28
4.	Ergebnisse.....	29
4.1.	Patientenkollektiv und allgemeine Daten.....	29
4.1.1.	Geschlechterverteilung und Alter.....	29
4.1.2.	Diabetestyp und Diabeteslaufdauer.....	29
4.1.3.	Diabetestherapien.....	30
4.1.4.	HbA1c.....	31
4.1.5.	Periphere diabetische Polyneuropathie und periphere arterielle Verschlusskrankheit ..	31
4.1.6.	Diabetische Retinopathie und Kreatininwerte.....	31
4.2.	Ergebnisse der untersuchten Läsionen.....	32
4.2.1.	Lokalisationen der Läsionen.....	32
4.2.2.	Wundtiefe, Infektions- und Ischämierate anhand der Wagner/Armstrong-Klassifikation und Knochenbeteiligung.....	33
4.2.3.	Mikrobielle Flora und Antibakterielle Therapien.....	34
4.2.4.	Druckentlastung, Outcome und Rezidivrate.....	39
4.3.	Lebensstil.....	40
4.3.1.	Schuhversorgung und professionelle Fußpflege.....	40
4.3.2.	Raucheranteil und BMI.....	41
4.4.	Komorbiditäten.....	41
4.4.1.	Arterielle Hypertonie und Therapie.....	41
4.4.2.	Lipidsenkende Therapie.....	43
4.4.3.	Koronare Herzkrankheit und gerinnungshemmende Therapie.....	43
5.	Diskussion.....	44
6.	Literaturverzeichnis.....	52
	Anhang.....	56

## Glossar und Abkürzungen

ABI	Ankle-Brachial Index
BMI	Body mass index
DFS	Diabetisches Fußsyndrom
DM	Diabetes mellitus
DPPV	Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren
EVR	Endovaskuläres Revaskularisierungsverfahren
IIT	Intensivierte Insulintherapie
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIT	Konventionelle Insulintherapie
MRI	Magnetresonanztomographie
OAK	Orale Antikoagulation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PIT	Prandiale Insulintherapie
PNP	Periphere Polyneuropathie
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
SH	Sulfonylharnstoff
TCC	Total contact cast
VAC	Vacuum assisted closure-Therapie
VFE	Vorfußentlastungsschuh

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie der Entstehung eines diabetischen Fußulkus .....	3
Abbildung 2: Ulkulentstehung.....	4
Abbildung 3: Neuropathisches Ulkus .....	11
Abbildung 4: Verteilung der Diabetestypen innerhalb der Geschlechter.....	29
Abbildung 5: Diabetestherapien bei Männern mit Typ II .....	30
Abbildung 6: Diabetestherapien bei Frauen mit Typ II .....	31
Abbildung 7: Keimspektrum der Männer .....	35
Abbildung 8: Keimspektrum der Frauen.....	36
Abbildung 9: Schuhversorgung bei Männern .....	40
Abbildung 10: Schuhversorgung bei Frauen .....	41
Abbildung 11: Gerinnungshemmende Therapien .....	43

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Diabetische Fußsyndrom.....	10
Tabelle 2: pAVK Stadien nach Fontaine .....	12
Tabelle 3: Einteilung diabetischer Fußläsionen nach Wagner/Armstrong .....	15
Tabelle 4: Lokalisationen der Fußläsionen bei Männern .....	32
Tabelle 5: Lokalisationen der Fußläsionen bei Frauen .....	32
Tabelle 6: Einteilung der Läsionen nach Wagner/Armstrong .....	34
Tabelle 7: Keimspektrum bei Osteomyelitis .....	37
Tabelle 8: Antibiotikaverteilung bei Männern .....	38
Tabelle 9: Antibiotikaverteilung bei Frauen .....	38
Tabelle 10: Systolische Blutdruckwerte.....	42
Tabelle 11: Diastolische Blutdruckwerte .....	42

# 1. Einleitung

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Epidemiologie des Diabetischen Fußsyndroms. Dabei reichen die Daten zur Prävalenz von 2-15% (1–4). Auch neuere Studien bestätigen mit einer Prävalenz von 4-15% diese große Spannweite und gehen sogar davon aus, dass bis zu 25% der Typ-II-Diabetiker im Laufe ihres Lebens an einem diabetischen Fussulkus erkranken (5).

Obwohl das Diabetische Fußsyndrom (DFS) als eine schwerwiegende Komplikation des Diabetes mellitus mit dem Risiko einer Amputation anerkannt ist, findet dieses Thema noch zu wenig Beachtung in der klinischen Praxis. Trotz der Entwicklung einiger europäischer Leitlinien zur Prävention, Diagnose und Therapie des DFS können die entsprechenden Amputationsraten nicht hinreichend gesenkt werden (1,2,6,7). Dies veranschaulichen auch die Daten, die bezüglich der Amputationen im Rahmen eines Diabetischen Fußsyndroms vorliegen. So erfolgen 70% aller in Deutschland durchgeführten Amputationen der unteren Extremität im Zuge eines Diabetischen Fußsyndroms (7). Hieraus ergibt sich die absolute Notwendigkeit für eine genaue Kenntnis der zugrundeliegenden Mechanismen, Risikofaktoren, Prävention und in weiterer Folge die Etablierung standardisierter Screening-Methoden und die Implementierung von Leitlinien, um die Amputationsraten effektiv zu senken.

Ein noch wenig beachtetes Gebiet in der Ätiologie und Pathogenese, sowie in Therapie und Prognose des DFS sind die genderspezifischen Aspekte (2,8). Die Datenlage bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede und Einflüsse im Rahmen des DFS ist noch spärlich und lückenhaft (9).

## **2. Theoretische Grundlagen zum Diabetischen Fußsyndrom**

### **2.1. Ätiologie und Pathogenese des Diabetischen Fußsyndroms**

Die periphere Polyneuropathie (PNP), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Infektionen sind ursächlich an der Entstehung eines Diabetischen Fußsyndroms (DFS) beteiligt.

Man unterscheidet im Wesentlichen drei Formen des DFS (7):

- den neuropathisch-infizierten Fuß,
- den makroangiopathisch-infizierten Fuß und
- den neuropathisch-makroangiopathischen Fuß.

In den Baseline Results der EURODIALE Studie zu makroangiopathischen Veränderungen beim DFS von 2007, fanden sich 53% der Ulzera neuropathischer Genese, wobei davon in 27% eine Infektion nachgewiesen werden konnte, 18% hatten eine makroangiopathische Läsion ohne Infektion und 31% fanden sich mit einer makroangiopathisch-infizierten Läsion (10).

Dabei ist festzuhalten, dass weder die Neuropathie, noch die Makroangiopathie oder die Infektion als alleinige Ursache für das Diabetische Fußsyndrom gilt, sondern es handelt sich um ein multifaktorielles Geschehen. Das Zusammenspiel dieser endogenen Risikofaktoren mit weiteren exogenen Risikofaktoren, wie einem Bagatelltrauma oder inadäquatem Schuhwerk, führen zu einem DFS. (11).

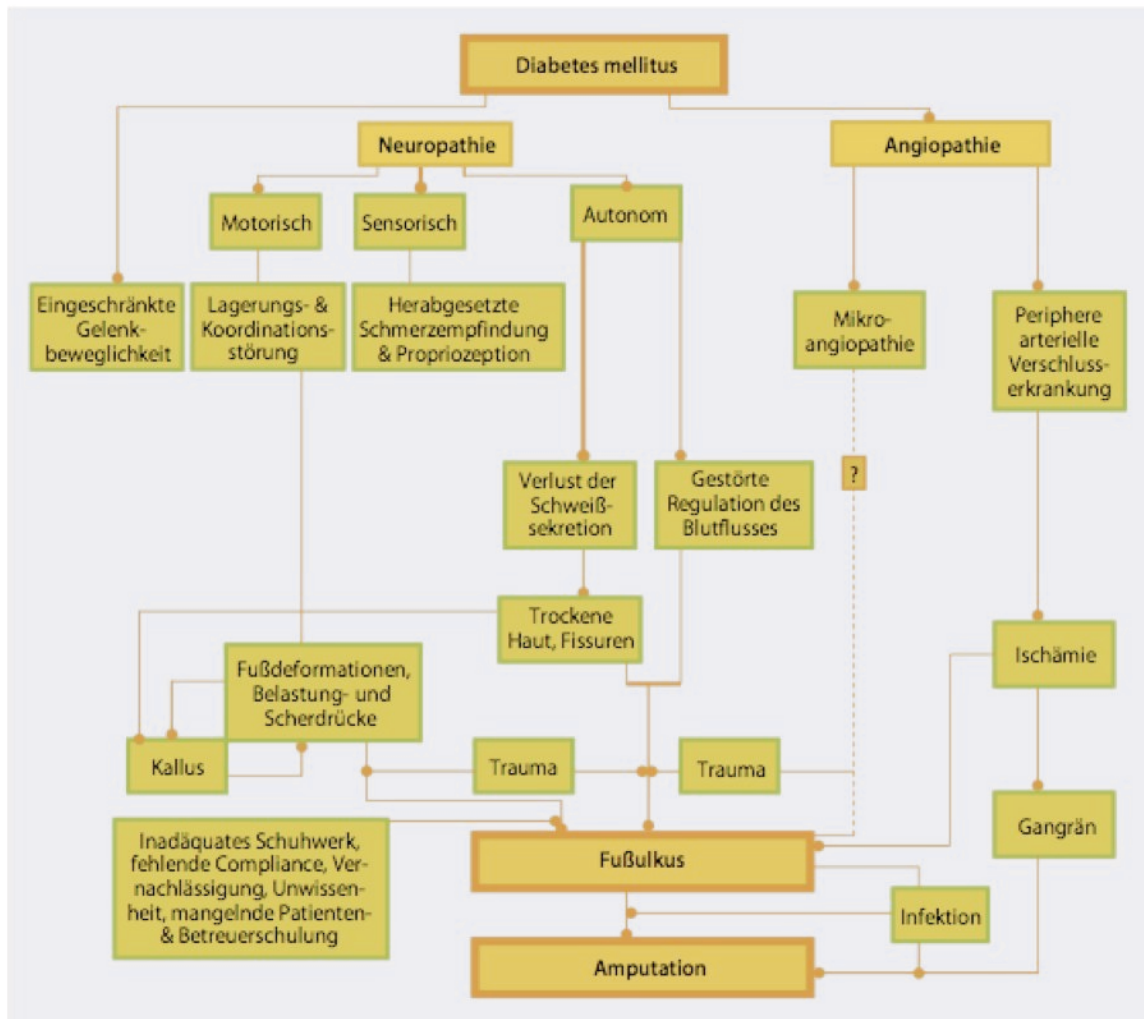


Abbildung 1: Pathophysiologie der Entstehung eines diabetischen Fußulkus (aus: Der diabetische Fuß. Eckardt A, Lobmann R, Springer 2005, Seite 3)

### 2.1.1. Die periphere diabetische Neuropathie (PNP) und das Diabetische Fußsyndrom

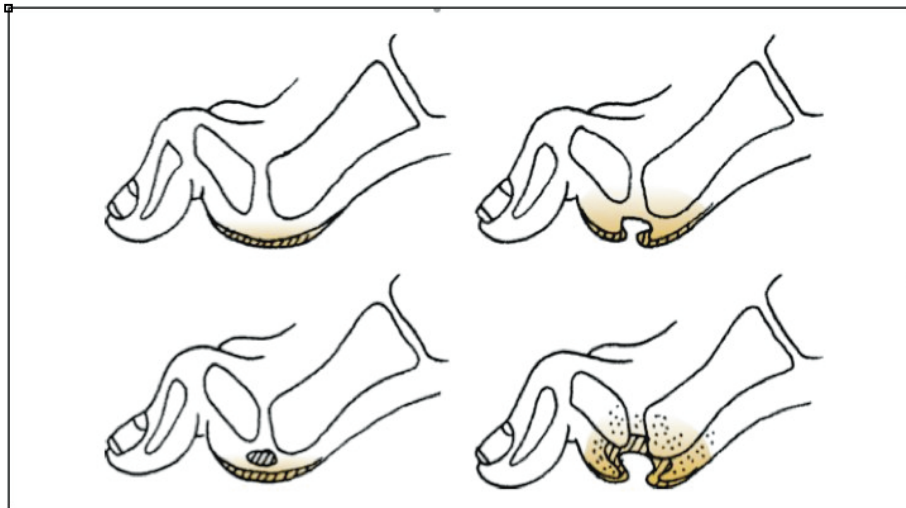
Die enorme Bedeutung der PNP in der Ätiologie des DFS spiegelt sich in den Daten zur Verteilung der einzelnen DFS-Formen wider. So wurde in mehreren Arbeiten postuliert, dass der Anteil der rein neuropathisch bedingten Fußulzera am DFS über 50% beträgt. In Lehrbüchern wird dieser Anteil sogar mit bis zu 60% angegeben (4,7).

In der Ätiologie des DFS spielen mehrere Aspekte der Neuropathie eine Rolle:

Im Rahmen der PNP kommt es zu einer Kombination aus sensorischer, motorischer und autonomer Neuropathie (3,7,12,13). Die sensorische Neuropathie führt zu Hypalgesie, Hypästhesie und Parästhesie im Bereich des Fußes bis hin zum Verlust der Sensibilität. Diese veränderte Sensorik führt dazu, dass Fehlbelastungen und bereits vorhandene Schädigungen z.B. durch falsches Schuhwerk, aber auch aktinische Schädigungen oder Verletzungen durch Traumata, der Wahrnehmung des Patienten entgehen und die schädigende Noxe wie z.B. ein Glassplitter im Schuh,

weiterhin bestehen bleibt (2,7). Dysästhesien und Hypästhesien wie Kribbeln, Ameisenlaufen, aber auch Muskelkrämpfe stellen hierbei durchaus keine Frühsymptome der Erkrankung dar und lassen keinen Schluss auf die Schwere der Polyneuropathie zu (14).

Durch Teilatrophie der Fußmuskulatur mit überwiegender Innervation der extensorisch wirkenden Muskulatur, und einem Verlust an Innervation der flexorisch wirkenden Muskulatur, führt die motorische Neuropathie zu Fußfehlstellungen in Form von Krallen- und Hakenzehen. Dies führt konsekutiv zu einer Druckumverteilung am Fußskelett mit Hauptbelastung der Metatarsalköpfechen im



Plantarbereich, wo es durch die vermehrte Belastung zum Auftreten von Hyperkeratosen bzw. Kallusbildungen kommt.

Die physiologische Funktion der Hornhaut geht hierbei verloren. Es kommt zu einer zusätzlichen Druckerhöhung durch den Kallus, was zu einer Hygrom- und/oder Hämatombildung führen kann, die sekundär einen Verschluss der Vorfuß- und Zehenarterien bedingen kann und somit ein Malum perforans entstehen lassen. Bereiche mit hyperkeratotischen Plaques stellen somit Prädilektionsstellen für die Entwicklung eines Ulkus dar (2,3,7,15,16). Als Frühsymptom der motorischen Neuropathie kann häufig ein Verlust des Achillessehnenreflexes festgestellt werden, im weiteren Verlauf findet sich auch eine Abschwächung oder der Verlust des Patellarsehnenreflexes(14).

**Abbildung 2: Ulkusetstehung (aus Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. International working group on the Diabetic Foot, Diabetes Metabolic Research Review 2008; 24 (Suppl 1), Seite 182)**

Die autonome Neuropathie führt zur Sudomotoren- und Vasokonstriktorenparese, daraus resultieren der Verlust der Schweißbildung und eine mangelhafte Vasokonstriktion im Bereich der kleinen Arteriolen. Zusätzlich werden arteriovenöse Shunts eröffnet, wodurch die Hyperämie noch verstärkt wird. Sofern keine zusätzliche arterielle Verschlusskrankheit vorliegt, finden sich kräftige Fußpulse. Der neuropathische Fuß ist trocken, warm und rosig (7,17).

### 2.1.2. Die diabetische Makroangiopathie und das Diabetische Fußsyndrom

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit als Ursache eines DFS findet sich in 13% der Läsionen, wobei der Anteil der Diabetiker mit arteriosklerotischen Veränderungen ungleich höher ist. Arteriosklerose in Form einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und ihre spezielle Form, die Mönckeberg'sche Mediasklerose stellt die häufigste arterielle Erkrankung bei Diabetikern dar. So liegt

die Prävalenz der Arteriosklerose bei Diabetikern bei 16% und davon entwickeln 24% innerhalb von 11 Jahren eine pAVK (2). Bei einer großen multizentrischen Studie von 2007 fand sich sogar eine Prävalenz von 49% für eine pAVK innerhalb der Studienpopulation (10). Die Ursache für das erhöhte Arterioskleroserisiko ist nach wie vor ungeklärt, allerdings scheint die Hyperglykämie eine wesentliche Rolle zu spielen (2).

Pathogenetisch kommt es wie bei Nicht-Diabetikern zur Entstehung arteriosklerotischer Plaques in der Gefäßwand wodurch es zu Dilatation oder Stenosierung des betroffenen Gefäßes kommt. Es bilden sich cholesterinhaltige Plaques, die von einer fibrinösen Kapsel umgeben sind. Solch eine Plaque bleibt zunächst auf die Intima der Gefäßwand beschränkt, vergrößert sich aber fortlaufend. Je nachdem, ob der Teil der in das Gefäßlumen reichenden Plaque, oder der die Media infiltrierende Teil den größeren Anteil darstellt, kommt es zu Stenosierung/Obliteration oder zur aneurysmatischen Ausweitung des Gefäßes (7).

Die genaue Prävalenz der Mönckeberg'schen Mediasklerose, einer Sonderform der Arteriosklerose, wird unterschiedlich angegeben (17), kommt jedoch bei Diabetikern weit häufiger vor als in der Normalbevölkerung. Ihre Prävalenz unter diabetischen Fußpatienten wird mit bis zu 50% angegeben (18). Im Gegensatz dazu wird in der Normalbevölkerung eine Prävalenz von 8-10% angenommen (17).

Pathogenetisch kommt es zu spangenförmigen Verkalkungen in der Tunica media, hauptsächlich in Arterien der unteren Extremität. Diese erhalten dadurch ein charakteristisches, gänsegurgelartiges Aussehen im Nativröntgen. Ätiologisch spielt hier vor allem das Vorhandensein einer autonomen Neuropathie eine große Rolle (17). Dieser Umstand würde die höhere Prävalenz innerhalb der diabetischen Bevölkerung erklären.

Die Mönckeberg'sche Mediasklerose führt selbst zwar nicht zur Gefäßobliteration und damit zur Ischämie, ist aber als Zeichen einer bestehenden Arteriosklerose zu sehen und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit konsekutiv eine pAVK zu entwickeln vergesellschaftet (3,17). Zusätzlich kann die Mediasklerose die Diagnose einer pAVK erschweren (siehe 2.2.2).

Auch wenn die Pathogenese und das Erscheinungsbild einer pAVK bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern ident sind, lassen sich in der Verteilung der Gefäßveränderungen Unterschiede zu der bei Nicht-Diabetikern feststellen.

Die Lokalisation der pAVK findet sich wesentlich häufiger im Bereich der Unterschenkelarterien als im Bereich der kleinen Fußarterien (19,20). Zusätzlich haben Diabetiker ein weitaus größeres Risiko einer konsekutiven Amputation und damit ein schlechteres Outcome als Nicht-Diabetiker. Eine makroangiopathische Läsion zieht häufiger eine Majoramputation nach sich. Dies ist bei einer Amputation, die im Zuge eines rein neuropathischen Ulkus durchgeführt werden muss nur selten der Fall. Hier führt meist eine Minoramputation zum Erfolg, sofern eine Abheilung nicht schon durch konservative Therapiemethoden erreicht werden kann (7,10,20).

Ein chronischer Verlauf einer pAVK zieht die Bildung eines Kollateralkreislaufs nach sich, wodurch oftmals eine Mindestversorgung der betroffenen Extremität gewährleistet ist, erst bei weiteren Schädigungen tritt eine kritische Ischämie im Versorgungsgebiet ein und es kommt konsekutiv zur Nekrose. Entstandene Läsionen und Nekrosen können in diesem Fall nur mangelhaft bis gar nicht zur Abheilung gebracht werden, da die notwendige Blutversorgung fehlt (7). Mit einer pAVK verbundene

Infektionen treten vor allem im Übergangsbereich zwischen nekrotischem und vitalem Gewebe und erst in weiterem Verlauf einer pAVK, seltener initial, auf. Dabei liegt der Anteil an infizierten Makroangiopathien nach neueren Studien wesentlich höher als bisher angenommen (7,10).

### **2.1.3. Infektionen beim Diabetischen Fußsyndrom**

Die Entwicklung eines Diabetischen Fußsyndroms hin zu Gangrän und im schlimmsten Fall einer Amputation ist vielfach bedingt durch eine zusätzliche Infektion. Die vorherrschenden Bedingungen im subkutanen Gewebe bieten einen idealen Nährboden für verschiedenste Keime und es kann rasch zu einer extensiven Proliferation kommen. Vorhandenes avitales Gewebe, durch Ischämie und Nekrose wie es beim DFS vorkommt, begünstigt diesen Umstand zusätzlich (3,7).

Breitet sich die Infektion im Gewebe aus, kommt es zu einer Mitbeteiligung der versorgenden Gefäße mit Obliteration derselben und einer verminderten Nährstoffzufuhr im infizierten Gebiet. Eine adäquate Wundheilung ist ohne entsprechende Therapie nicht mehr möglich. Dieser Umstand wird durch die diabetische Stoffwechsellage und eine verminderte Infektabwehr zusätzlich verstärkt. Konsekutiv kommt es zur Nekrose, auch ohne Vorliegen einer pAVK. Besteht bereits eine Nekrose aufgrund einer pAVK, so kommt es häufig zu einer Sekundärinfektion im Übergangsbereich zwischen vitalem und avitalem Gewebe (7).

Hierbei muss erwähnt werden, dass eine mikrobielle Keimbesiedelung nicht mit einer Infektion gleichgesetzt werden kann. Eine Keimbesiedelung ist in nahezu jeder Läsion nachzuweisen, auch ohne die klinischen Zeichen einer Infektion. Eine Infektion erfolgt durch Keime aus der Umgebung, der unmittelbaren Hautflora und/oder durch Keime aus der endogenen Schleimhautflora. Das Spektrum der Infektionen umfasst sowohl aerobe als auch anaerobe Keime, auch Pilzinfektionen kommen vor. Mit Fortbestehen der Infektion ändert sich das Keimspektrum von vorwiegend grampositiven Keimen hin zu gramnegativen Keimen, meist unter bestehender Mitbeteiligung von *Staphylokokkus aureus* (3,14).

Unter den grampositiven Kokken gehören *Staphylokokkus aureus* und  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B zu den häufigsten Erregern einer Infektion (3,21,22). Diese finden sich vielfach, zusammen mit *Corynebakterien* und *Propionibakterien* in der normalen Hautflora wieder. Erstere werden vor allem bei frischen, nicht vorbehandelten Infektionen als Erreger nachgewiesen (3,21).

Mit zunehmender Dauer und/oder zunehmender Tiefe der Läsion werden vor allem Enterobakterien, Enterokokken und anaerobe Keime gefunden. Zusätzlich findet sich häufig eine polymikrobielle Besiedelung im Gegensatz zu der meist bestehenden Monoinfektion bei frischen, oberflächlichen Läsionen (3,14,22).

Unter den anaeroben Keimen werden *Bacteroides fragilis* und *Bacteroides melaninogenicus* häufig nachgewiesen. Eine Pilzinfektion ist zumeist durch *Candida* Spezies bedingt (23,24).

*Staphylokokkus aureus* als häufigster Infektionsauslöser, besitzt einige spezielle Fähigkeiten, die ihn für diese Rolle prädestinieren. So besitzt *S. aureus* spezielle Adhäsine, die ihm ermöglichen mit Bestandteilen des Bindegewebes eine irreversible Bindung einzugehen. Zusätzlich sorgt eine

Glykokalixhülle, ein sog. Biofilm, für eine verminderte Angriffsfläche für Antibiotika und somit für eine erhöhte Pathogenität des Keims. Diese Eigenschaften besitzen auch koagulasenegative Staphylokokken, Pseudomonaden und Enterokokken. All diese Keime spielen eine wesentliche Rolle in der Entstehung eines DFS (3).

In einigen auf das DFS spezialisierten Zentren wird bei jeder diabetischen Fußläsion eine Infektion angenommen und auch frühzeitig antibiotisch behandelt. Grundsätzlich ist dazu zu erwähnen, dass sich auch bei bereits bestehender Osteomyelitis die begleitende Läsion nur oberflächlich darstellen kann (7).

Die Osteomyelitis als schwere Form einer Infektion ist schwierig zu behandeln und in der Diagnostik sollten sich hierzu keine großen Verzögerungen ergeben. Leider bringt eine konservative Therapie mit Antibiose oft keine Abheilung und eine chirurgische Intervention (Teilresektion oder Amputation) wird notwendig (7).

#### **2.1.4. Risikofaktoren für die Entstehung eines Diabetischen Fußsyndroms**

Es sind multiple Risikofaktoren bekannt, welche die Entstehung eines Diabetischen Fußsyndroms begünstigen. Neben den bereits erwähnten Risikofaktoren (siehe 2.1.2, 2.1.3) bestehen zusätzliche diabetesassoziierte Risikofaktoren, ebenso wie weitere endogene, exogene und sozioökonomische Faktoren, die in der Entstehung eines DFS eine Rolle spielen.

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Identifikation und Epidemiologie der einzelnen Risikofaktoren, dabei sind Studiendesign und Ergebnisse jedoch oft sehr unterschiedlich. Zusammenfassend unterscheiden sich die Risikofaktoren grundsätzlich nicht wesentlich voneinander, jedoch variieren die Ausprägungen innerhalb der verschiedenen Studienkollektive.

##### **Diabetesassoziierte Risikofaktoren**

Neben der bereits angeführten Polyneuropathie spielen weitere Aspekte im Zusammenhang mit der Entwicklung eines DFS eine entscheidende Rolle.

Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines diabetischen Fußulkus ist ein bereits vorangegangenes Ulkus bzw. eine vorangegangene Amputation (2,3,5,15,25).

Unter den einzelnen Diabetessubgruppen ist vor allem der Typ-II-Diabetes mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ein diabetisches Ulkus zu entwickeln vergesellschaftet. Der Anteil an Typ-II-Diabetikern in Studien zum Diabetischen Fußsyndrom liegt zwischen 80% und 90% (15,26–28).

Auch die Diabetesdauer ist ein wesentlicher Faktor. So steigt das Risiko eines DFS ab einer Diabetesdauer von über 10 Jahren signifikant an (5,15).

Eine mangelhafte Diabeteseinstellung, die anhand eines hohen HbA1c-Werts evident wird ist ebenfalls mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines DFS vergesellschaftet. In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der diabetischen Polyneuropathie und der Entwicklung eines Diabetischen Fußsyndroms mit einer schlechten Diabeteseinstellung gezeigt werden (5,26,27). In der prospektiven Seattle Diabetic Foot Study hatten Patienten ab einem HbA1c von 12% ein signifikant höheres Risiko ein diabetisches Ulkus zu entwickeln (15). Ein hoher HbA1c

scheint auch mit einer höheren Amputationsrate verbunden zu sein. In einer Studie von 2001, die den Zusammenhang zwischen Amputationen und einzelnen Risikofaktoren für das DFS näher betrachtete, wurde eine signifikante Erhöhung der Amputationswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem HbA1c von durchschnittlich 12,5% gegenüber jenen mit einem HbA1c von durchschnittlich 11,3% gefunden (29).

Eine diabetische Retinopathie scheint insbesondere in der Wahrnehmung eines Ulkus durch den Patienten eine wesentliche Rolle zu spielen. So führt eine fortgeschrittene Retinopathie dazu, dass ein entstehendes oder bereits bestehendes Ulkus optisch nicht mehr adäquat wahrgenommen wird und erst in einem späten Stadium, z.B. durch olfaktorische Reize, festgestellt werden kann (7). Eine Visusverschlechterung kann somit an der Entwicklung eines DFS beteiligt sein (5).

Die Nephropathie als Spätkomplikation des Diabetes mellitus wird kontrovers diskutiert. Eine Studie von Lavery et. al bringt sie zwar mit einer verzögerten Wundheilung in Verbindung, stellt allerdings keinen signifikanten Hinweis zur Entwicklung eines DFS fest (25). Andere Studien identifizieren allerdings sowohl eine Makroalbuminurie als auch die diabetische Nephropathie als signifikant im Bezug auf die Entstehung eines DFS, zusätzlich wurden diese in anderen Veröffentlichungen als unabhängige Risikofaktoren übernommen (2,3,26).

### **Endogene Risikofaktoren**

Der typische DFS-Patient ist männlich und über 50 Jahre alt (10,26,27). Jedoch scheint es im Bezug auf das Risiko für eine Amputation keinen geschlechtsspezifischen Unterschied zu geben. In einer Studie bezüglich der Amputationsraten bei DFS-Patienten konnte kein signifikanter Unterschied in Alter oder Geschlecht gefunden werden (29). Allerdings gilt es als nicht hinreichend belegt, dass die Risikofaktoren für die Entwicklung eines DFS und jene, die zu einer Amputation führen, ident sind (2). Kardiovaskuläre Erkrankungen werden bei DFS-Patienten gehäuft beobachtet, so wie sich beispielsweise ein arterieller Hypertonus bei einem Großteil der diabetischen Fußpatienten findet. Erhöhte Triglyceride, erhöhte Cholesterinwerte und ein hoher LDL/HDL-Quotient spielen vor allem in der Entstehung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eine entscheidende Rolle (3,26). Aufgrund des höheren Arteriosklerosierisikos bei Diabetikern ist auch eine koronare Herzkrankheit bei diesem Patientengut häufiger festzustellen, wobei sich im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein diffuserer und massiverer Befall der Koronararterien zeigt (30).

### **Exogene Faktoren**

Neben der Infektion spielen vor allem Traumata und inadäquates Schuhwerk, sowie Fußdeformitäten, deren Ursprung nicht neuropathischer Genese ist, eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des Diabetischen Fußsyndroms (2,3,7,14).

Unter diesen exogenen Faktoren scheint inadäquates Schuhwerk mit 30-50% der Hauptauslöser für das Auftreten diabetischer Fußulzera zu sein (7) und zählt somit zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines DFS (31). Die Neuropathie führt zu fehlender Perzeption von druckauslösendem Schuhwerk, sei es durch zu enges oder falsches Schuhwerk. Insbesondere harte Sohlen, Riemen und/oder Zehensteg führen zu lokaler Drucküberlastung und begünstigen die Entstehung von Fußläsionen (7,31).

Ebenso findet sich anamnestisch meist ein vorangegangenes Bagatelltrauma, welches aufgrund fehlender Druckentlastung und mangelnder Wundheilung zur Entstehung eines DFS führt (2,3,7). Hierbei spielen neben Verletzungen durch Stürze, Hitzeinwirkung oder Kratzwunden, auch Verletzungen durch fehlerhafte Fußpflege eine nicht unwesentliche Rolle. Diese entstehen sowohl selbstinduziert als auch iatrogen, durch mangelhaft geschultes Personal im Gesundheitswesen oder bei der professionellen Fußpflege (7).

### **Sozioökonomische Faktoren**

Aufgrund der Datenlage und der guten Kenntnis der Pathogenese und Risikofaktoren für das Auftreten eines DFS existieren bereits Empfehlungen bezüglich dessen Prävention (1,2,31). Allerdings unterliegt es dem betroffenen Individuum diese präventiven Strategien auch zu nutzen. Auf dieser Grundlage beruhend ergeben sich weitere Risikofaktoren in der Ätiologie eines DFS.

Diese sind sozioökonomischer Natur und lassen sich mit einem niedrigen sozialen Status, niedrigem Bildungsstand und schlechtem Zugang zu Institutionen des Gesundheitswesens in Verbindung bringen (2,3,10,26).

Die individuelle Einstellung des Patienten, die durch die erwähnten Faktoren wesentlich beeinflusst wird, spielt eine erhebliche Rolle in der Wahrnehmung und Nutzung der vorhandenen, präventiven Strategien. Hier treten vor allem ethnische und geschlechtsbedingte Unterschiede in den Vordergrund (2,3,7). Auch sind DFS-Patienten häufig älter und multimorbid, wodurch ein schmerzloses diabetisches Ulkus im Vergleich zu anderen gesundheitlichen Problemen in den Hintergrund tritt. Oder aber es handelt sich um junge Patienten, bei denen eine adäquate Schuhversorgung aufgrund beruflicher und sozialer Verpflichtungen nicht durchgeführt wird und die Notwendigkeit einer solchen erst durch intensive Schulungen verdeutlicht werden kann (7).

Mangelnde Compliance begünstigt somit sowohl die Entstehung, die Persistenz, als auch die Progression eines DFS.

<p><b>Diabetesassoziierte Risikofaktoren</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polyneuropathie</li> <li>- Schlechte Stoffwechseleinstellung (hoher HbA1c)</li> <li>- Retinopathie</li> <li>- Nephropathie</li> <li>- Lange Diabeteslaufdauer</li> <li>- Vorausgegangene Fußläsionen/Amputationen</li> </ul>
<p><b>Endogene Risikofaktoren</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Makroangiopathie</li> <li>- Höheres Lebensalter</li> <li>- Männliches Geschlecht</li> <li>- Kardiovaskuläre Faktoren</li> </ul>
<p><b>Exogene Risikofaktoren</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektion</li> <li>- Trauma</li> <li>- Schlechtes Schuhwerk</li> <li>- Neuropathie unabhängige Fußdeformitäten</li> </ul>
<p><b>Sozioökonomische Risikofaktoren</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niedrige soziale Stellung</li> <li>- Mangelnde Compliance</li> <li>- Fehlender Zugang zu Gesundheitsleistungen</li> <li>- Fehlende oder mangelhafte Schulung</li> </ul>

Tabelle 1: Risikofaktoren für das diabetische Fußsyndrom

## 2.2. Diagnostik des Diabetischen Fußsyndroms

Im Hinblick auf die ätiologisch-pathogenetische Einteilung des Diabetischen Fußsyndroms wird auch in der Diagnostik nach den drei Hauptursachen eines DFS gefahndet. Hierbei präsentiert sich die klinische Untersuchung als ein hervorragendes Instrument.

Der internistische Status mit Anamnese und klinischer Untersuchung ist unerlässlich und wird durch gezielte neurologische und angiologische Untersuchungen ergänzt (3,21,32).

Die orientierende neurologische Untersuchung gibt Aufschluss über eine potentielle Neuropathie.

Mithilfe der Rydell-Seiffer'schen Stimmgabel erfolgt die Überprüfung des Vibrationsempfindens. Dazu wird die Stimmgabel auf dem Großzehengrundgelenk und dem Malleolus medialis aufgesetzt. Die Testung der Tiefensensibilität erfolgt mithilfe des Semmes-Weinstein-Nylon-Monofilament, das mit einem Druck von 10g auf der Fußsohle des Patienten aufgebracht wird, und mithilfe der Testung der Muskeleigenreflexe an der unteren Extremität. Das Monofilament ermöglicht die Evaluierung des Berührungsempfindens und der 2-Punkt-Diskrimination (2,3,14).

Der angiologische Status umfasst die Palpation der Fußpulse, wobei besonderes Augenmerk auf die Pulse der Arteria dorsalis pedis und der Arteria tibialis posterior gelegt wird. Fehlen diese, werden konsekutiv Arteria poplitea und Arteria femoralis palpirt. Ist der Befund unklar werden weitere diagnostische Maßnahmen, wie die ABI-Messung oder die Durchführung einer farbkodierten Duplexsonographie ergriffen (2).

Es ist darauf zu achten die Untersuchungen auch an der nicht betroffenen Extremität durchzuführen (2,32).

### 2.2.1. Diagnose des neuropathischen Ulkus

Am Beginn jedweder Diagnostik steht die Anamnese und somit ist diese auch bei der Diagnose einer Neuropathie unerlässlich.

Anamnestisch lassen sich häufig Parästhesien, in Form von Kribbelparästhesien und Taubheitsgefühlen sowie Hyperästhesien, in Form von brennenden Schmerzen, erhoben werden. Nicht selten klagen Patienten über das sogenannte restless-leg Syndrom. Hierbei treten die Beschwerden besonders nachts und in Ruhe auf.



**Abbildung 3: Neuropathisches Ulkus (aus der Diabetes Fußambulanz der Univ.-Klinik Graz)**

Im Gegensatz dazu zeigen sich Symptome einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vor allem unter Belastung (2,3).

Die genaue Inspektion der Läsion ist von besonderer Wichtigkeit, denn die Diagnose eines neuropathischen Ulkus ist zumeist eine Blickdiagnose (7):

Neben den bereits erwähnten Qualitäten der trockenen, warmen, rosigen Haut des Fußes, finden sich häufig dilatierte Fußrückenvenen, als Ausdruck der Eröffnung arteriovenöser Shunts. Ein weiteres Kriterium sind hyperkeratotische Plaques im Bereich erhöhter Druckexposition.

Diese Bereiche sind es auch, die zur Ulkuserstehung neigen. Sie befinden sich typischerweise plantar, im Vorfußbereich unter den Metatarsalköpfchen, selten an Fersen oder im Zehenbereich (7,14,32).

Zu erwähnen ist in diesem Punkt unbedingt, dass ein Ulkus im Zehen- oder Fersenbereich nicht primär als makroangiopathisch-bedingt fehlgedeutet

werden darf. Falsches Schuhwerk kann durchaus neuropathische Ulzera mit dieser Lokalisation bewirken (3).

Auch das Erscheinungsbild des Ulkus an sich ist charakteristisch und unterscheidet sich von Läsionen anderer Genese deutlich.

Das Ulkus ist zumeist von einem stark hyperkeratotischem Bereich umgeben, relativ scharf begrenzt und zumeist oberflächlich eher klein, sich in der Tiefe dann aber massiv vergrößernd. Teilweise findet sich intakte Haut über einer relativ großen Wundhöhle (3,7).

Eine neurologische Diagnostik zur Bestätigung einer Neuropathie ist trotz des typischen Erscheinungsbildes unerlässlich. Dabei gelten bei der Testung mittels Stimmgabel Werte von unter 5/8 bei Patienten unter 40 Jahren, und unter 4/8 bei Patienten unter 61 Jahren, als pathologisch. Ab dem 61. Lebensjahr liegt die Normgrenze bei 2,5/8 (2).

Eine weiterführende Diagnostik empfiehlt sich insbesondere bei seitendifferenten Ergebnissen sowie rapider Progression der PNP (2). Hierzu eignen sich sowohl die Testung der Nervenleitgeschwindigkeit als auch eine Elektromyographie.

### 2.2.2. Diagnose des ischämischen Ulkus

In der Anamnese sollte auf der Suche nach einer Ischämie auf kardiovaskuläre Risikofaktoren Bezug genommen werden. Indikatoren eines kardiovaskulären Risikos wie Raucheranamnese, arterieller Hypertonus und Fettstoffwechselstörungen sollten auf Vorhandensein, Dauer und Ausmaß evaluiert werden (14). Ebenso ist die Frage nach stattgehabten endovaskulären Revaskularisierungsverfahren und nach der medikamentösen Therapie einer vorhandenen Gefäßerkrankung obligat (32).

Stadium 1	Arterielle Durchblutungsstörung objektiv feststellbar, ohne klinische Symptomatik
Stadium 2	Arterielle Durchblutungsstörung bedingt bereits Schmerzen bei Belastung (Claudicatio intermittens)
Stadium 3	Arterielle Durchblutungsstörung bedingt Ruheschmerzen
Stadium 4	Arterielle Durchblutungsstörung bedingt Ulzerationen und/oder Gangrän

Tabelle 2: pAVK Stadien nach Fontaine

Die Diagnose einer diabetischen arteriellen Verschlusskrankheit kann sich mitunter schwierig gestalten. Wie bereits erwähnt unterscheidet sich die Pathogenese nicht wesentlich von der einer pAVK anderer Genese. Da jedoch in einem hohen Prozentsatz eine Mischform von Neuropathie und Makroangiopathie vorliegt, fehlen in der Anamnese häufig die typischen Symptome wie der Ischämie-Schmerz bei Belastung oder der Ruheschmerz

im fortgeschrittenen Stadium (2). Eine Einteilung der diabetischen Makroangiopathie nach Wegstrecke und Ruheschmerz erscheint somit wenig sinnvoll, findet aber aufgrund fehlender adäquater Einteilungen für ein DFS dennoch Anwendung (14).

Bei der Inspektion fallen bei einer Extremitätenischämie ein blass bis livides Hautkolorit und mitunter kleine rote, punktförmige Hautveränderungen auf, die sich als Zeichen von Mikroembolien deuten lassen (7). Ein Gangrän ist erst im fortgeschrittenen Stadium (Fontaine IV) nachweisbar und befindet sich typischerweise im Bereich der Akren (14).

Bei der Palpation sind fehlende Fußpulse ein deutlicher Hinweis auf eine mangelhafte bis fehlende Perfusion der Extremität. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass dieser Umstand auch durch massive Weichteilödeme, untersucherbedingt, aufgrund eines niederen systemischen Blutdrucks oder durch zu kühle Umgebungstemperaturen hervorgerufen werden kann (7).

Die Rekapillarierungszeit ist erhöht, erst nach mehr als drei Sekunden ist eine deutliche Reperfusion nach Druck auf ein betroffenes Hautareal feststellbar (3).

Vorhandene Pulse gelten zwar als sehr wahrscheinlicher, jedoch nicht eindeutiger Nachweis für das Vorhandensein einer ausreichenden Perfusion. So kann eine Mönckeberg'sche Mediasklerose kräftige Pulse vortäuschen und eine mitunter bereits vorhandene, ausgeprägte Arteriosklerose verschleiern. Aufgrund der Gefäßstarre und der damit erschwerten Komprimierbarkeit der Arterien, ergeben sich selbst bei der ABI-Messung falsch hohe Werte. So deutet ein ABI über 0,9 auf eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer Mediasklerose hin (17). In der EURODIALE Studie wurde sogar diskutiert, dass die Prävalenz der pAVK unter DFS-Patienten in den meisten Studien, aufgrund des Vorhandenseins eines hohen Prozentsatzes an Mediasklerosen, falsch niedrig evaluiert wurde und der tatsächliche Anteil an pAVK-Patienten weit höher liege, ähnlich deren Ergebnissen.

### **2.2.3. Diagnose einer Infektion**

Bezüglich der klinischen Diagnose einer Infektion beim DFS existieren seit 2004 genaue Richtlinien, die Diagnose und Therapie der Infektion eines DFS erleichtern sollen. Demnach gelten eitriges Exsudat und/oder mehr als zwei der klassischen klinischen Zeichen einer Entzündung als beweisend für eine Infektion (21). Bei den klassischen Entzündungszeichen handelt es sich um Rötung, Schwellung, Schmerz und Überwärmung. Eine Diagnose nach diesen Kriterien erscheint sinnvoll (33), erfährt aber dennoch Kritik. Einerseits, da teilweise das Vorhandensein einer Infektion ohne klinische Zeichen postuliert wird (7,34) und andererseits, da eine Berücksichtigung der Schwere der bakteriellen Kontamination fehlt (34).

Bei klinischen Zeichen einer Infektion empfiehlt sich eine Probenentnahme aus der Wunde in jedem Fall, bei schweren Infektionen sind Blutkulturen erforderlich. Lediglich bei einer milden, oberflächlichen Läsion kann auf eine mikrobielle Diagnostik verzichtet werden. Für die Probenentnahme eignet sich insbesondere Material das aus einer Curettage oder einer Biopsie entnommen wurde. Eine Abstrichentnahme gilt in ihrer Aussagekraft den oben erwähnten Methoden zwar nicht als gleichwertig, ist aber, wenn sie aus dem Wundbett und mit adäquaten Instrumenten entnommen wurde, eine gute Alternative. In jedem Fall muss die Wunde vor Probenentnahme gereinigt und intensiv debridiert werden (21).

Die genauere Evaluation der Wunde und hier insbesondere der Wundtiefe macht eine Sondierung der Wunde notwendig (21). Ein positiver probe-to-bone Test kann hierbei als Hinweis für eine Osteomyelitis gelten (35–38).

Bei potentieller oder gar bestätigter Knochenbeteiligung ist eine weiterführende Bildgebung unumgänglich. Hierzu werden sowohl das konventionelle Röntgen, als auch Szintigraphie, Leukozytenscan und Magnetresonanztomographie angewandt (3,7,14,21). Das konventionelle Röntgen als kostengünstige Variante hat dabei den Nachteil, dass eine beginnende Osteomyelitis eventuell noch kein pathologisches Korrelat in der Bildgebung liefert oder aber, dass die Veränderungen als neuropathische Osteoarthropathie fehlgedeutet werden können und vice versa. In der Bildgebung scheint die MRI im Vergleich zu anderen Bildgebungsverfahren mit einer Sensitivität von 99% die bestmögliche Variante zu sein (38).

Neben der genauen Inspektion der Wunde und der Probenentnahme spielen aber auch die Anamnese und der allgemeine internistische Status eine wichtige Rolle. Dadurch kann eine systemische und somit schwere Infektion festgestellt werden.

Auf der Suche nach einer systemischen Infektion gilt eine Blutanalyse als unerlässlich (21). Hierbei scheint vor allem Procalcitonin als ein möglicher Prädiktor für eine Infektion in Frage zu kommen (39).

Die Einteilung der Schwere der Infektion erfolgt anhand der klinischen Zeichen und des Allgemeinzustandes des Patienten und orientiert sich nicht so sehr an der Gefahr für die betroffene Extremität als vielmehr an der Gefahr für das betroffene Individuum (21).

#### **2.2.4. Klassifikation des Diabetischen Fußsyndroms**

Eine strukturierte und systematisierte Einteilung erleichtert Therapie und Prognose des diabetischen Fußsyndroms und ermöglicht ein objektiveres Follow-up bezüglich des Outcomes der Patienten (32,40–43).

Es existieren mehrere Klassifikationen, die sich mit der Einteilung des DFS beschäftigen, jedoch herrschen bezüglich Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit Uneinigkeit (32,41,42).

Ich möchte mich auf die Beschreibung der Wagner-Klassifikation mit der Adaption durch die Texas-Klassifikation nach Armstrong beschränken, wie diese auch in der Diabetes Fußambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin am LKH Graz zur Anwendung kommt:

		Wagner Klassifikation					
		0	1	2	3	4	5
Armstrong Klassifikation	A	Risikofuß ohne Läsion	Oberflächliche Wunde	Wunde bis zu Sehnen oder Gelenkscapsel	Wunde bis zu Knochen oder Gelenken	Begrenzte Vorfuß- oder Zehennekrose	Nekrose des gesamten Fußes
	B	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion
	C	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie
	D	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie

Tabelle 3: Einteilung diabetischer Fußläsionen nach Wagner/Armstrong

## 2.3. Therapie

Ein gründliches Debridement der Läsion stellt die Grundlage jeder zielführenden Therapie dar, daraufhin folgt eine stadiengerechte Wundbehandlung. Zusätzlich gilt eine adäquate Druckentlastung als unerlässlich. Eine allfällige Infektion muss entsprechend therapiert werden, ebenso verhält es sich mit peripheren Verschlüssen, die angepasste Revaskularisierungsverfahren erforderlich machen. Schlussendlich muss der Patient einer entsprechenden Schulung zugeführt werden, um für die Problematik zu sensibilisieren und somit eine Abheilung der Läsion zu ermöglichen und Rezidive zu vermeiden (31,44).

### 2.3.1. Debridement

Unter Debridement versteht man das Entfernen avitalen Gewebes. Nekrotisches Gewebe erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Infektion oder gar Sepsis und verzögert die Wundheilung. Somit gewährleistet ein gründliches Debridement eine raschere Abheilung der Läsion (32,45).

Ein Debridement kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Es stehen mechanische, enzymatische, autolytische und biologische Verfahren zur Verfügung, um ein adäquates Debridement durchzuführen (2,45,46).

#### Mechanisches Debridement

Eine Entfernung avitalen Gewebes mittels Skalpell um ein möglichst gut vorbereitetes Wundbett zu erhalten, ist die empfohlene Methode ein Debridement durchzuführen (31,32).

Dabei sollte solange nekrotisches Gewebe entfernt werden, bis Punktblutungen aus dem Kapillarbett sichtbar werden. Dies gilt als Indikator dafür, dass die Resektion bis zu gesundem Gewebe vorgedrungen ist (3).

Sollten Knochenstrukturen mitbetroffen sein, ist eine Teilresektion derselben erforderlich (44).

### **Enzymatisches Debridement**

Das enzymatische Debridement nutzt die Eigenschaft gewisser Enzyme spezifische Gewebearten aufzulösen, wie Fibrin und Kollagen (2,46). Diese Fasern finden sich vor allem in nekrotischen Arealen und somit könnte diese Methode bei einem hohen Anteil an nekrotischem Gewebe einen Vorteil bringen (45). Allerdings ist die Datenlage zur Wirksamkeit eher mangelhaft weshalb sich etablierte Guidelines mit einer Empfehlung dieser Methode zurückhalten (2,32,44).

### **Autolytisches Debridement**

Hierbei werden körpereigene Enzyme in ihrer Tätigkeit durch spezielle Agenzien unterstützt. Hydrogele und Hydrokolloide sorgen für ein feuchtes Wundmilieu und sind dabei selbst inert. Gesundes Gewebe wird somit weitgehend geschont und körpereigene Prozesse werden gefördert (45). Diese Methode scheint vielversprechend wenn auch nicht gänzlich etabliert (44). Ihre Wirksamkeit konnte jedoch in drei unterschiedlichen Studien bestätigt werden (2,45).

### **Biologisches Debridement**

Auch biologisches Debridement kann bei der Therapie des DFS zum Einsatz kommen. Dabei werden Larven auf das Wundgebiet aufgebracht, mit einem sterilen Nylonnetz abgedeckt und anschließend mit Gaze verbunden. Nach drei Tagen werden diese wieder entfernt. Durch Larvenproteasen wird nekrotisches Gewebe entfernt (46). Diese Variante des Debridements ist ebenfalls eine, das gesunde Gewebe, schonende Methode. Die Wirkung bleibt jedoch umstritten (2,45).

## **2.3.2. Wundbehandlung**

Chronische Wunden benötigen für eine optimale Heilung ein feuchtes Wundmilieu. Auch das diabetische Fußulkus stellt hier keine Ausnahme dar (2). Die Industrie hat zahlreiche Produkte hervorgebracht, die dieser Tatsache genüge tun und auch in der Behandlung des DFS zum Einsatz kommen.

### **Feuchte Wundauflagen**

Okklusionsverbände bieten eine Möglichkeit ein feuchtes Wundmilieu aufrecht zu erhalten. Alternativ kann auch eine Dauerlavage der Wunde zum Einsatz kommen. Hierfür eignet sich z.B. Ringer-Lactat als Spüllösung (46). Hierbei ist zu erwähnen, dass Okklusionsverbände nicht von allen Experten empfohlen werden (3).

### **Trockene Wundauflagen**

Trockene Wundauflagen sind als primäre Wundauflagen kontraindiziert, da sie der Aufrechterhaltung eines feuchten Wundmilieus entgegenwirken würden. Allerdings können sie, getränkt mit einer Spüllösung, durchaus verwendet werden. Auch als sekundäre Wundaufgabe, über eine feuchte

Wundauflage aufgebracht, können trockene Wundauflagen Verwendung finden. Als primäre Wundauflage kommen sie jedoch nur bei massiv sezernierenden Wunden zum Einsatz (46).

### **Hydrokolloide**

Bei Hydrokolloiden handelt es sich um eine Mischung aus verschiedenen Substanzen, die in einer Trägersubstanz eingebunden, die Fähigkeit besitzen Wundsekret aufzunehmen und sich dadurch in eine gallertartige Masse umzuwandeln. Somit wird ein feuchtes Milieu aufrechterhalten und gleichzeitig eine überbordende Sekretion hintan gehalten.

Der Nachteil besteht in einer möglichen Mazeration des umgebenden Gewebes, sowie einer erhöhten Infektionsgefahr, da Bakterien in der Wunde persistieren und hier einen idealen Nährboden vorfinden. Es könnte somit zu einem starken Bakterienwachstum kommen.

Hierbei ist der Ausschluss einer Infektion im Vorfeld essentiell und die Tragezeit solcher Hydrokolloide sollte zusätzlich gering gehalten werden (46).

### **Polymerschäume**

Mit einer semipermeablen Membran besitzen Polymerschäume ebenfalls die Möglichkeit Wundsekret aufzunehmen und sind somit für stark sezernierende Wunden geeignet. Da sie nicht selbsthaftend sind, muss ein Sekundärverband zur Fixierung angelegt werden (46).

### **Hydrogele**

Aufgrund des hohen Wasseranteils in Hydrogelen, eignen sich diese Wundauflagen hervorragend zur Rehydrierung bereits eingetrockneter Wunden. Auch hier muss die Wundauflage mittels Sekundärverband fixiert werden. Ähnlich den Hydrokolloiden ist die Gefahr einer Infektion hoch, wodurch ein häufiger Verbandswechsel erforderlich wird (46).

### **Alginat**

Alginat, welche aus Meeresalgen hergestellt werden, binden übermäßiges Exsudat und werden bei stark sezernierenden Wunden eingesetzt. Der Einsatz beim DFS ist allerdings umstritten (46).

### **Vacuum assisted closure-Therapie (VAC)**

Eine chirurgische Methode um Läsionen, die nicht primär zur Abheilung gebracht werden können zu verschließen und eine Optimierung des Wundbetts zu erzielen, besteht in der Vacuum assisted closure-Therapie (VAC). Die Anwendung kommt vor allem bei post-operativen Wundverschlüssen zum Einsatz. Die Anwendung beim DFS scheint sinnvoll aber insbesondere der ökonomische Nutzen bedarf weiterer Evaluation (44,45).

Bezüglich der Wahl der Wundauflage besteht keine spezifische Empfehlung (2). Einigkeit besteht aber bei den Eigenschaften die eine optimale Wundauflage zu erfüllen hat. Ihre Verwendung sollte möglichst schonend vonstatten gehen und das bestehende Trauma nicht noch aggravieren. Die bestehende Infektionsgefahr sollte nicht durch die Eigenschaften der Wundauflage forciert werden und ein optimales Wundmilieu sollte aufrecht erhalten werden (32). Die Wahl der Wundauflage muss

nach diesen Kriterien und nach Beschaffenheit der Wunde, Menge des Wundsekrets, anhand des Heilungsverlaufs, Beschaffenheit des umgebenden Gewebes und nicht zuletzt anhand der Kosten erfolgen (2,32). Der Einsatz von antiseptischen und silberhaltigen Wundauflagen wird nicht empfohlen. Auch neuere Produkte wie Kollagen, Wachstumsfaktoren und bioengineered Tissues werden noch nicht empfohlen, obgleich die bisherigen Ergebnisse mit diesen Produkten vielversprechend sind (31,44).

### **2.3.3. Druckentlastung**

Jegliche therapeutische Intervention wird ohne entsprechende Druckentlastung der Läsion nicht zu einer Abheilung führen. Sie stellt den Grundbaustein einer erfolgreichen Therapie eines DFS dar (2,32).

Unter den verschiedenen Methoden der Druckentlastung gilt der Total contact cast (TCC) als Methode der Wahl bei nicht-infizierten plantaren Läsionen (47). Voraussetzung hierfür ist eine intakte Blutversorgung und die Anwendung durch speziell geschultes Personal. Dies ist von besonderer Relevanz, da eine fehlerhafte Anfertigung des TCC zu Auftreten weiterer Druckulzera führen kann (32).

Als abnehmbare Variante einer Druckentlastung richtet sich das Ergebnis der Behandlung beim TCC stark nach der Compliance des Trägers, da selbst kurze Belastungen der Läsion durch unregelmäßiges Tragen des TCC die Abheilung negativ beeinflussen (2).

Auch wenn der TCC die ideale Form einer Druckentlastung darstellt, führen einige wesentliche Nachteile dieser Variante dazu, dass häufig eine alternative Druckentlastungsmethode bevorzugt werden muss. Zu diesen Nachteilen gehören neben einer verminderten Aktivität des Trägers selbst, eine Immobilisation der Fußgelenke, sowie eventuell auftretende Störungen der Schlafarchitektur und im Ablauf des alltäglichen Lebens (47). Vor allem diese Einschränkungen dürften auch eine wesentliche Rolle in der mangelnden Compliance der meisten Patienten spielen (2). Eine Studie hierzu ergab, dass der TCC im Schnitt nur während 28% des Alltags von den untersuchten Patienten getragen wurde (48).

Als Alternative bieten sich hierbei festsitzende Varianten an. Dazu gehören nicht-abnehmbare Casts und Walker. Sollten diese vom Patienten nicht gewünscht werden, kann auf Vorfußentlastungsschuhe (vorausgesetzt die Läsion befindet sich in diesem Bereich) oder auf spezielle Orthesen zurückgegriffen werden (47). Die zuletzt erwähnten Varianten machen den Einsatz von Stützkrücken notwendig und erlauben daher nur kurze Wegstrecken (2). Hier ist eine genaue Patientenaufklärung von außerordentlicher Wichtigkeit, denn nur wenn die Läsion absolut druckentlastet wird, also zu keinem Zeitpunkt einer mechanischen Belastung ausgesetzt ist, kann eine ausreichende Abheilung gewährleistet werden (32).

Für Läsionen, welche sich nicht im Bereich der Fußsohle befinden stehen spezielle Varianten der Druckentlastung zur Verfügung, wie die Anpassung der Schuhe mittels spezieller Einlagen, die z.B. Abstand in den Zehenzwischenräumen schaffen (47).

Ist mit all diesen Möglichkeiten keine adäquate Druckentlastung zu erzielen, muss eine absolute Immobilisation erwogen werden. Dies beinhaltet sowohl eine Immobilisation mittels Rollstuhl als auch das Einhalten von absoluter Bettruhe (2,32).

#### **2.3.4. Infektionstherapie**

Eine Infektion stellt eine schwerwiegende Komplikation eines diabetischen Fußulkus dar und kann den Verlust einer Extremität und im schlimmsten Fall den Verlust des Lebens zur Folge haben. Sie bedarf daher einer raschen Diagnose und Therapie (21,22,32).

Zunächst richtet sich die Wahl des Antibiotikums nach empirischen Gesichtspunkten und sollte sich sowohl an der Schwere der Infektion, an dem zu erwartenden Keimspektrum, am Vorliegen einer begleitenden Ischämie als auch an der Anamnese orientieren. Wichtig ist hierbei auf eine vor kurzem zurückliegende Antibiotikatherapie und eventuelle Resistenzen der Erreger zu achten (21,22). Eine eventuelle Adaption kann nach Einlangen der Ergebnisse der Keimgewinnung erfolgen.

Antibiotika mit einem breiten Wirkungsspektrum sollten vor allem bei schweren und ausgedehnten Infektionen, nicht jedoch a priori, wie teilweise empfohlen (22), verschrieben werden. Bei tiefen, ausgedehnten Infektionen ist mit dem Vorhandensein mehrerer verschiedener Keime zu rechnen, darunter vor allem gramnegative und eventuell auch anaerobe Keime. Bei der Antibiotikawahl muss dieser Umstand berücksichtigt werden (2,21,22). Nach den Guidelines der Infectious diseases society of America können sowohl leichte als auch moderate Infektionen mit einer auf grampositive Keime abzielenden Therapie behandelt werden (21,32). Es wird ausdrücklich davon abgeraten bei einer fehlenden Infektion antibiotisch zu behandeln, sei es um präventiv eine Infektion zu verhindern oder um eine Abheilung zu beschleunigen. Selbst bei nachgewiesenem Keimbefall wird bei einem Fehlen klinischer Zeichen davon abgeraten (14,21,32).

Vor allem bei schweren Infektionen sollte mit einer parenteralen Antibiotikatherapie begonnen werden, eine Umstellung auf eine orale Therapie zu einem späteren Zeitpunkt ist möglich. Bei milden Infektionen kann auch initial eine orale Therapie zum Einsatz kommen. Voraussetzung ist hierbei, dass keine gastrointestinale Resorptionsstörung vorliegt und der Patient auch fähig ist, eine orale Therapie zu erhalten (21,32). Die Behandlungsdauer richtet sich ebenfalls nach Schwere der Infektion. Bei milden Infektionen ist mit einer Behandlungsdauer von ein bis zwei Wochen zu rechnen, bei moderaten und schweren Infektionen erhöht sich diese auf zwei bis vier Wochen. Wird eine Osteomyelitis konservativ behandelt, wird eine Behandlungsdauer von bis zu sechs Wochen notwendig (21). Teilweise wird bei Osteomyelitis eine Antibiose von mehreren Monaten empfohlen (22).

Die Antibiose muss auf jeden Fall auch nach Abklingen der Infektion noch einige Tage weiter gegeben werden, jedoch nicht unbedingt bis zum Abheilen der Läsion (21).

Die Wahl der richtigen antimikrobiellen Therapie orientiert sich an den erwähnten Kriterien, eine allgemeine Empfehlung bezüglich einzelner Präparate existiert nicht (2,21,49).

### **2.3.5. Therapie einer Ischämie**

Die Therapie einer vorhandenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ist in mehrerer Hinsicht entscheidend. Sie spielt nicht nur in der Ätiologie und Pathogenese des DFS eine bedeutende Rolle (siehe 2.1.2) sondern hat auch wesentlichen Einfluss auf die Heilung einer bestehenden Läsion. Ohne ausreichende Blutversorgung ist eine Abheilung der Läsion nicht zu erreichen und eine existente Infektion ist einer systemischen Antibiotikatherapie schlechter zugänglich (21,31).

Eine interventionelle Methode als Therapie der pAVK bleibt unerlässlich. Wenn auch einige konservative Therapieverfahren erprobt werden, so können diese wegen fehlender Evidenz nicht allgemein anerkannt werden (2,31).

Sowohl eine Bypass-Operation als auch die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) stehen hierbei zur Verfügung. In ihrer Wirksamkeit sind beide Verfahren gleichwertig, wobei bei hoher Komorbidität eine PTA vorzuziehen ist (2).

### **2.3.6. Behandlung weiterer Risikofaktoren**

Eine zielführende Therapie muss auch die Einstellung verschiedenster Stoffwechselfparameter enthalten. Hierdurch wird eine weitere Risikoreduktion bezüglich der Entwicklung eines Ulkus oder der Entwicklung einer Rezidivläsion erreicht.

Die Optimierung der Blutglukosewerte unter 140 mg/dl ist anzustreben, wobei eine individuelle Zielvereinbarung, welche existente Komorbiditäten und die häufig vorhandene Multimorbidität älterer Patienten berücksichtigt, gewählt werden sollte (2,5,22,31).

Der HbA1c gilt hier als zuverlässiger Verlaufsparemeter, der die Kontrolle der Blutzuckereinstellung über mehrere Monate erlaubt und sollte in einem Zielbereich von unter 7% liegen. Als potentieller Prädiktor einer Amputation kommt diesem Wert besondere Bedeutung zu (22,29).

Eine adäquate Therapie von Hypertonie und Dyslipidämie, insbesondere in der Prävention und der Behandlung einer vorhandenen pAVK, zählen ebenso wie ein absoluter Nikotinverzicht zu den supportiven Behandlungsansätzen (2,5,22).

### **2.3.7. Amputationen**

Amputationen sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet und sollten daher nach Möglichkeit vermieden werden (32).

Dennoch führen gewisse Bedingungen dazu, dass eine Amputation unumgänglich wird. In diesen Fällen hat eine zögerliche Indikationsstellung unter Umständen einen erheblich größeren Gewebsverlust zur Folge (50). Ausgedehnte Nekrosen, Gangrän sowie schwerwiegende aufsteigende Weichteilinfektionen und Abszesse stellen derartige Indikationen für eine Amputation dar (7,50).

Das Ausmaß der Amputation richtet sich nach dem Lokalbefund und den zugrundeliegenden Befunden (2). Man unterscheidet zwischen Minor- und Majoramputationen. Eine Minoramputation bezeichnet dabei jede Amputation unterhalb des Sprunggelenks und eine Majoramputation steht für jede Amputation oberhalb des Sprunggelenks. Insbesondere beim neuropathischen Fuß ohne ischämische Komponente und ohne schwerwiegende Infektion ist eine Minoramputation immer anzustreben (2). Die Resektion wird hierbei an der Grenze zwischen nekrotischem und vitalem Gewebe durchgeführt. Dies bezeichnet man als sogenannte „Grenzzonenamputation“ (2,7).

Eine Majoramputation und somit der eventuelle Verlust der Extremität ist bei schwerwiegenden Infektionen, ausgeprägten Gangränen im Zuge einer pAVK und bei therapieresistenten Ruheschmerzen in Erwägung zu ziehen. Dabei ist zu beachten, dass der Erhalt des Kniegelenks eine wesentliche Komponente im Erhalt der Lebensqualität des Patienten darstellt (2). Bei der Durchführung jeder Art der Amputation am diabetischen Fuß ist auf absolute Präzision zu achten. Eine fehlerhafte Ausführung kann gravierende Probleme in der Wundheilung und Weiterbehandlung der betroffenen Extremität nach sich ziehen (50).

## **2.4. Prävention und Prognose des Diabetischen Fußsyndroms**

### **2.4.1. Prävention**

Die hohe Prävalenz und die hohen Rezidivraten beim DFS machen sowohl Primär-, Sekundär- als auch Tertiärprävention unumgänglich (2,5,29,31).

Zu diesem Zweck empfiehlt es sich im Management diabetischer Fußläsionen spezielle Punkte zu berücksichtigen. Dazu gehören eine regelmäßige Inspektion der Füße durch den Patienten selbst, aber auch durch geschultes Personal bei Risikopatienten, die Identifikation von Risikopatienten, eine ausführliche Schulung der Patienten und deren Angehörigen, die Verschreibung und das Tragen von schützendem Schuhwerk und die Therapie anderer krankhafter Veränderungen des Fußes (31). Die Einhaltung dieser Empfehlungen verspricht eine Reduktion der Prävalenz des DFS um 50% (2).

#### **Regelmäßige Inspektion**

Eine Untersuchung der Füße sollte bei allen Diabetikern einmal jährlich durchgeführt werden, dabei empfiehlt es sich ein besonderes Augenmerk auf die getragenen Schuhe zu werfen, da diese eine häufige Quelle mechanischer Belastung darstellen (2,31).

Sind zusätzliche Risikofaktoren für ein diabetisches Fußulkus vorhanden, sollte die Untersuchung halbjährlich stattfinden (31).

#### **Identifikation von Risikopatienten**

Jede Form der diabetischen Neuropathie, mit oder ohne Fußdeformitäten, das Vorhandensein einer Ischämie und eine vorangegangene Läsion oder Amputation stellen die größten Risikofaktoren bei der Entstehung eines DFS dar (31).

Diese sollten durch spezielle Screeningverfahren in regelmäßigen Abständen evaluiert werden (2,5). Die Methoden der Diagnostik wurden hierbei schon in Kapitel 2.2 ausführlich beschrieben.

Wird eine Neuropathie festgestellt, sollten die jährlichen Untersuchungen auf einen halbjährlichen Rhythmus umgestellt werden. Kommen weitere der genannten Risikofaktoren hinzu, empfiehlt es sich Kontrollen alle drei Monate durchzuführen. Handelt es sich bereits um ein wiederholtes Auftreten von Fußläsionen können Kontrollen sogar monatlich durchgeführt werden (2).

### **Patientenschulung**

Eine gezielte Schulung des Patienten über die tägliche Fußinspektion, Anleitungen zur richtigen Fußpflege und Verhaltensregeln im alltäglichen Leben gehören ebenfalls zu einer umfassenden Prävention. Es empfiehlt sich verschiedene Methoden der Schulung anzuwenden und diese über mehrere Sitzungen dosiert zu verteilen. Im Anschluss an diese Schulung sollte eine Evaluation stattfinden in der Verständnis, Motivation und neu erworbene Fähigkeiten überprüft werden. Desgleichen ist eine ausreichende Schulung der behandelnden Personen essentiell (2,5,27,32).

### **Schützendes Schuhwerk**

Bei der Wahl des richtigen Schuhwerks sollte auf eine optimale Passform geachtet werden. Dieses sollte sowohl im häuslichen als auch in jedem anderen Bereich getragen werden. Ist ein Patient einem erhöhten Risiko ausgesetzt eine Fußläsion zu entwickeln, sollte er auf barfuss gehen verzichten.

Wenn eine optimale Passform mit herkömmlichen Schuhen nicht erreicht werden kann, wird die Anpassung spezieller Sohlen oder aber speziell angepasstes Schuhwerk empfohlen (31,32,47). Dabei sollte das ästhetische Empfinden des Patienten mitberücksichtigt werden um eine hohe Compliance zu gewährleisten (2,32).

### **Therapie krankhafter Veränderungen des Fußes**

Eine professionelle Fußpflege gehört ebenso zu den präventiven Strategien eines DFS (5,31,32,51). Hierbei sollte druckauslösender Kallus entfernt werden, ohne Verletzungen hervorzurufen. Dies spielt vor allem in der Sekundärprävention eine entscheidende Rolle (32,51).

Dabei ist von großer Bedeutung, dass die Fußpflege von speziell geschultem Personal durchgeführt wird, da falsch geschnittene Nägel, kleinere Verletzungen die während der Fußpflege entstehen können und auch einige der herkömmlich verwendeten Produkte selbst, Ursprung einer Fußläsion sein können (32).

Vorhandene Fußdeformitäten sollten wenn möglich konservativ behandelt und z.B. durch spezielle Schuheinlagen ausgeglichen werden (31).

## **2.4.2. Prognose**

Die Datenlage zur Langzeitprognose diabetischer Fußulzera ist spärlich. Aufgrund der verschiedenen Methoden und Definitionen der einzelnen Studien wird eine Vergleichbarkeit zusätzlich erschwert. Bezüglich der Heilungsraten scheint jedoch eine Abheilung unter klinischem Setting bei 80-90 % der

Patienten erreicht werden zu können (28,52). Die Zahl der Primärheilungen (d.h. es war keine chirurgische Intervention i.S. einer Minor- oder Majoramputation notwendig) liegt hierbei bei ca. 60% (28,53). Allerdings ist das Auftreten von Rezidiven häufig und wird bei bis zu 50% der Patienten nach drei Jahren beschrieben (6,32).

Ob eine Primärheilung erreicht werden kann, hängt von verschiedensten Faktoren ab. Vorhandene Komorbiditäten, eine pAVK und die Ausprägung der Läsion scheinen nicht nur in der Pathogenese des DFS eine entscheidende Rolle zu spielen, sondern auch bei einer potentiellen Primärheilung von bedeutender Wichtigkeit zu sein (28). Ebenso scheinen männliches Geschlecht, hohes Alter, eine vorhandene Pflegebedürftigkeit und ein Nierenversagen im Endstadium mit einer schlechten Heilungsrate einherzugehen (52). Neben diesen Faktoren scheint auch eine hohe HbA1c als prädiktiver Wert eine wesentliche Rolle zu übernehmen (29).

Eine Restitutio ad integrum als Ergebnis einer Primärheilung scheint nur selten der Fall zu sein. Zumeist wird ein chirurgisches Vorgehen im Sinne einer Minor- oder Majoramputation notwendig um eine Läsion zur Abheilung zu bringen. So wird die Inzidenz von Amputationen aufgrund einer diabetischen Grunderkrankung in industrialisierten Ländern auf 40/100 000 Einwohner/Jahr geschätzt (2). In einigen weniger entwickelten Ländern liegen diese Raten deutlich höher.

Diabetesbezogene Amputationen, häufig verbunden mit einer pAVK, stellen z.B. in Afrika ein zunehmendes Problem dar und auch in anderen Teilen der Welt folgt der Diagnose eines DFS meist eine Amputation (6,11).

Diese unterschiedlichen Inzidenzraten lassen den Schluss zu, dass die individuelle Prognose des DFS auch maßgeblich von gesundheitlichen Versorgungsstrukturen und deren Zugänglichkeit im jeweiligen Land abhängt. Als anerkannt gilt jedenfalls, dass eine Amputation bei Diabetikern bei bis zu 85% aufgrund einer diabetischen Fußläsion vorgenommen wird (11,31).

Mit einer Amputation steigt auch das Risiko für Reamputationen und es kommt zu einer höheren Mortalität. Insbesondere Letztere liegt bei Amputationen im Zuge einer diabetischen Grunderkrankung wesentlich höher als bei Amputationen bei Nicht-Diabetikern (54).

Ein bemerkenswerter Hinweis auf die allgemeine Mortalitätsrate bei diabetischen Fußpatienten findet sich in einer Studie von Jeffcoate et al. von 2006. Hierbei war die Mortalität der Patienten nach einer Primärheilung dennoch erhöht und nur 45% der Patienten bei denen eine Primärheilung erreicht werden konnte, waren nach 12 Monaten noch am Leben (53).

## **2.5. Genderspezifische Aspekte des Diabetischen Fußsyndroms**

Geschlechtsspezifische Unterschiede scheinen in vielen Bereichen einer Diabeteserkrankung eine erhebliche Rolle zu spielen, allerdings wird diesen Unterschieden zumeist noch zu wenig Bedeutung beigemessen. Dies spiegelt sich auch in der geringen Anzahl von Studien zu diesem Thema wider (2,8,55). Dabei sind sowohl biologische als auch psychologische Effekte zu beobachten, die ein genderspezifisches Management und eine angepasste Therapie notwendig machen könnten (8).

Die Notwendigkeit einer weiteren Erforschung dieser Zusammenhänge wird durch vorliegende Daten zur Mortalität weiblicher Diabetes-Patienten deutlich. So gelang es in den letzten Jahren die Mortalität männlicher Diabetiker jener der Nicht-Diabetiker anzugleichen. Dieses Ziel scheint bei Diabetikerinnen in weiter Ferne zu liegen und der Unterschied in der Mortalität zu Nicht-Diabetikerinnen ist mittlerweile mehr als doppelt so hoch (56).

In Bezug auf das Diabetische Fußsyndrom dürften vor allem psychologische Aspekte eine tragende Rolle in der höheren Prävalenz beim männlichen Geschlecht spielen (2,10,27).

Die Einstellung einer diabetischen Fußkrankung gegenüber scheint unter Frauen generell positiver zu sein, als unter Männern. Auch wenn die durch eine DFS bedingten Einschränkungen von Frauen unter emotionaleren Gesichtspunkten beurteilt werden, so finden sie sich in dieser Situation eher zurecht und reagieren angepasster auf die notwendigerweise, veränderte Lebensweise. Dies resultiert in einem aktiven Zugang bezüglich der Problematik. Frauen fordern aktiv Informationen im Gegensatz zu Männern, die sich eher mit allgemeinen Instruktionen zufrieden geben und in geringerem Maße eigene Gedanken und Fragen äußern. Auch in der Pflege einer diabetischen Fußläsion übernehmen Frauen häufiger Eigenverantwortung und widmen dieser mehr Aufmerksamkeit als Männer, die diese eher in die Hände einer professionell geschulten Kraft oder aber auch der eigenen Ehefrau legen (55). Auch wenn Männer die professionelle Fußpflege der Eigeninitiative vorziehen, bleibt zu erwähnen, dass trotz dieser Präferenz die Häufigkeit eines solchen Besuchs der professionellen Fußpflege deutlich hinter jener von Frauen liegt (2).

Insgesamt lässt sich bei Frauen ein höheres Bewusstsein für die Problematik einer diabetischen Fußläsion und für präventive Maßnahmen feststellen. Dies dürfte mit einem höheren Bewusstsein gegenüber der Eigenverantwortung hinsichtlich der persönlichen Gesundheit einhergehen (55).

Biologische Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der Entstehung eines Diabetischen Fußsyndroms scheinen ebenfalls zu bestehen. So ist bei Diabetikerinnen wesentlich seltener eine Neuropathie festzustellen als bei Diabetikern (57,58). Männer leiden auch häufiger an den Folgen einer diabetischen Makroangiopathie im Sinne eines benötigten endoluminalen Revaskularisierungsverfahrens (EVR) oder gar einer Amputation (59,60).

Es scheint hier der protektive Effekt durch Östrogene eine entscheidende Rolle zu spielen. So konnte ab einem Alter von über 84 Jahren bei weiblichen Probandinnen eine relativ höhere Zunahme an durchgeführten endoluminalen Revaskularisierungsmethoden im Vergleich zu Männern festgestellt werden (8,59).

Wenn auch bezüglich der Entstehung eines DFS Frauen Männern gegenüber im Vorteil sein dürften so ist die Mortalität unter Diabetikerinnen aufgrund des höheren kardiovaskulären Risikos im Vergleich zum männlichen Patientengut, nach wie vor wesentlich höher als die unter der männlichen Diabetespopulation (8,60).

## **3. Methoden**

### **3.1. Studiendesign und Durchführung**

Grundlage der vorliegenden Daten war eine retrospektive Analyse aller Patienten, die im Jahr 2010 in die Diabetes Fußambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel an der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz behandelt wurden. Nach Genehmigung der Datenerhebung durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz erfolgte die Datensammlung. Hierbei wurden anhand der Patientenakte und unter Zuhilfenahme der Daten aus der elektronischen Krankenakte (Medocssystem), sowie in Zusammenarbeit mit dem Mikrobiologie Labor charakteristische Daten der Fußläsionen erhoben und analysiert.

An der Diabetes Fußambulanz basiert die Dokumentation der diabetischen Fußulzera auf standardisierten Untersuchungsprotokollen, welche Angaben zum Fußulkus, Grunderkrankungen, durchgeführte Untersuchungen sowie Therapien und Follow-up beinhalten. Zusätzlich werden Daten zur Diabeteserkrankung wie Erstmanifestation, Diabetestyp, Diabetestherapie und diabetesbedingte Spätfolgen im Rahmen der Erstvorstellung erhoben.

Die Datenerhebung im Rahmen dieser Diplomarbeit orientierte sich dabei nicht zwingend am ersten Ambulanzbesuch im Jahr 2010 sondern an der ersten Vorstellung in diesem Jahr, an der ein Wundabstrich entnommen wurde.

Die erhobenen Patientendaten wurden anonymisiert, wobei jeder Patient eine fortlaufende Teilnehmernummer erhielt. Nach Vollendung der Datensammlung und stichprobenartiger Plausibilitätskontrolle der Datenbank mit den Source Daten, erfolgte die geschlechtsspezifische Auswertung der Ulkusparameter, Risikofaktoren sowie Therapieoutcomes.

Für den Gruppenvergleich wurde nach Kontrolle auf Normalverteilung, ein zweiseitiger T-TEST verwendet und ein  $p < 0.05$  als signifikant gewertet.

### **3.2. Patientenpopulation**

Von allen Patienten die im Jahr 2010 in der Diabetes Fußambulanz vorstellig waren, wurden diejenigen, bei denen zumindest ein Wundabstrich in diesem Zeitraum entnommen, oder eine antibiotische Therapie ohne entsprechenden Wundabstrich verabreicht wurde in die Datenanalyse aufgenommen.

Dabei handelt es sich um Patienten mit Diabetes mellitus Typ I oder Typ II sowie Patienten mit Fußläsionen aufgrund einer alkoholischen bedingten Polyneuropathie ohne Diabetes.

### **3.3. Erhobene Daten**

#### **3.3.1. Beurteilung der Läsion**

Eigenschaften der Läsion wurden anhand der standardisierten Patientendokumentation der Diabetes Fußambulanz erhoben. Damit handelte es sich um:

- Wundklassifikation
- Lokalisation des Ulkus
- Wundtiefe
- Rezidivläsion
- Keimnachweis im Wundabstrich
- Osteomyelitisnachweis
- Antibiotikatherapie

Die Wundklassifikation erfolgte nach Wagner und Armstrong wie in Kapitel 2.2.4 beschrieben. Eine Osteomyelitis lag vor bei positivem probe-to-bone Tests und/oder positivem Bildbefund (Röntgen oder MRI).

#### **3.3.2. Therapie und Outcome der Läsion**

Zur Therapie der Läsion wurden folgende Daten dokumentiert:

- Art der empfohlenen Druckentlastung
- Angiologische und chirurgische Interventionen
- Outcome des Ulkus

Bei der Art der Druckentlastung wurde festgehalten ob diese mittels Vorfußentlastungsschuh, TCC, WCS-Schuh, mittels Schaumstoffringen oder absoluter Immobilisation durchgeführt wurde. Unter absoluter Immobilisation wurden sowohl die Immobilisation mittels Rollstuhl als auch eine absolute Bettruhe geführt. Eine fehlende Compliance wurde, soweit dokumentiert, in der Datenerhebung erfasst.

Die Wundbehandlung erfolgte basierend auf dem Wundstatus und wurde nach den beschriebenen Prinzipien in Kapitel 1.3. durchgeführt.

Die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen wurden für den Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2010 festgehalten. Der weitere Verlauf von Läsionen, welche mit Ende 2010 noch nicht zur Abheilung gebracht wurden, wurde nicht erfasst.

Die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen wurden in Abheilung der Läsion, einem regredientem oder progredientem Verlauf und dem Auftreten von Rezidivläsionen eingeteilt. Notwendige endoluminale Revaskularisierungsverfahren sowie chirurgische Interventionen wurden erhoben.

### **3.3.3. Lebensstil**

Daten zum Lebensstil des Patienten umfassten sowohl die bisherige Compliance als auch das Verhalten gegenüber weiteren Risikofaktoren. Erfasst wurden:

- Schuhversorgung bis zum Zeitpunkt des ersten Wundabstrichs
- Inanspruchnahme professioneller Fußpflege
- Raucheranamnese
- BMI

Die Schuhversorgung bis zum Zeitpunkt des ersten Wundabstrichs umfasste sowohl protektives als auch therapeutisches Schuhwerk sowie bereits verordnete Immobilisation. Diese Daten und die Daten zur professionellen Fußpflege wurden von den Patientenkarteien der Diabetes Fußambulanz übernommen. BMI und Raucheranamnese wurden durch Daten aus dem Medocssystem ergänzt, soweit diese in den Patientenkarteien nicht ersichtlich waren.

### **3.3.4. Personenspezifische Daten**

Die personenspezifische Daten umfassten folgende Parameter:

- Alter in Jahren
- Geschlecht (Frau/Mann)

### **3.3.5. Diabetesspezifische Daten**

Erfasste Daten zur Grunderkrankung lauteten wie folgt:

- Diabetestyp
- Diabeteslaufdauer
- Diabetestherapie
- HbA1c
- PNP
- PAVK
- Retinopathie
- Nephropathie

Bezüglich der Therapie wurde zwischen oraler Diabetestherapie und Insulintherapie unterschieden, wobei zusätzlich festgehalten wurde welche Substanzgruppe der oralen Antidiabetika verschrieben

wurde und welche Form der Insulintherapie (basale, prandiale, konventionelle, intensiviert IT oder Insulinpumpentherapie) durchgeführt wurde.

Der HbA1c wurde als Qualitätsparameter der Diabeteseinstellung miterfasst und wurde nur dokumentiert, wenn der angegebene Wert nicht mehr als drei Monate vor oder nach Entnahme des Wundabstrichs ermittelt wurde.

Der Nachweis einer PNP wurde aus den Patientenkarteeien übernommen, wobei die Untersuchungen der Diabetes Fußambulanz den empfohlenen Diagnoseschritten diesbezüglich folgen (siehe 2.2.1).

Eine pAVK oder Retinopathie wurde als gegeben angenommen, wenn diese entweder in der Patientenakte der Diabetes Fußambulanz oder in den Diagnosen des Medocssystem eine Dokumentation vorlag.

Eine Nephropathie wurde anhand der gemessenen Kreatininwerte ermittelt.

### **3.3.6. Relevante Ko-Morbiditäten**

Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines DFS (siehe 2.1.4) wurden folgende Komorbiditäten und deren Therapie festgehalten

- Hypertonie und -therapie
- Lipidtherapie
- Bestehende KHK und gerinnungshemmende Therapie

Eine Hypertonie wurde bei vorliegender, antihypertensiver Therapie als gegeben angenommen. Die Qualität der Therapie wurde anhand der aktuellen Blutdruckwerte ermittelt.

Eine Hyperlipidämie wurde ebenfalls anhand einer vorliegenden Therapie als gegeben angenommen. Zusätzlich wurde die Art der Therapie (Statine, Fibrate oder Kombinationen) festgehalten.

An kardiovaskulären Risikofaktoren wurden eine bestehende KHK und deren Therapie in die Datenanalyse aufgenommen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv und allgemeine Daten

#### 4.1.1. Geschlechterverteilung und Alter

Im Jahr 2010 wurde bei 50 Patienten der Diabetes Fußambulanz zumindest ein Wundabstrich aus zumindest einer Läsion entnommen bzw. wurde eine Antibiotikatherapie aufgrund eines infizierten diabetischen Fußulkus verordnet auch ohne Vorliegen eines Wundabstrichs. Der Anteil an männlichen Patienten betrug 76% (n=38), der an weiblichen Patienten 24% (n=12). Mit Ausnahme eines männlichen Patienten wurde bei allen ein Wundabstrich durchgeführt. Aufgrund einer verordneten antimikrobiellen Therapie im Zuge eines DFS wurde dieser in die Analyse miteinbezogen.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Frauen betrug 65+/-13 Jahre (Spannweite von 42-87 Jahren), das der untersuchten Männer betrug 62+/-11 Jahre (Spannweite von 41-85 Jahren).

#### 4.1.2. Diabetestyp und Diabeteslaufdauer

90% der untersuchten Patienten hatten einen Diabetes mellitus Typ II (n=35 bei den Männern, n=10 bei den Frauen), 6% einen Diabetes mellitus Typ I (n=1 bei den Männern, n=2 bei den Frauen) und 5% (n=2) der untersuchten Patienten erlitten eine Fußläsion aufgrund einer alkoholischen PNP. Die Verteilung innerhalb der Geschlechter wird in Abb. 4 dargestellt.

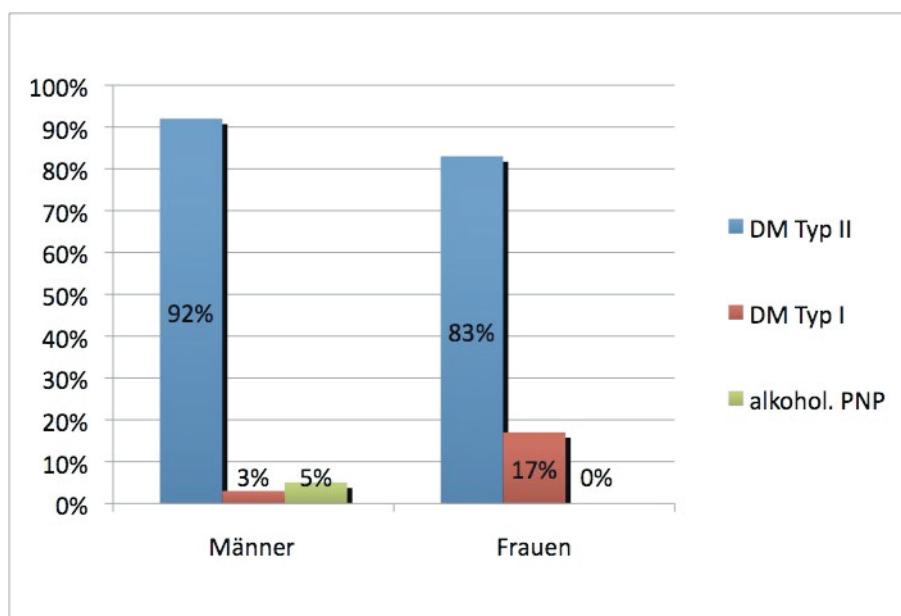


Abbildung 4: Verteilung der Diabetestypen innerhalb der Geschlechter

Die durchschnittliche Diabetesdauer bis zum Auftreten der beschriebenen Läsion lag bei Frauen bei 16+/-12 Jahren (Spannweite: 1-40 Jahre) und bei Männern bei 14+/-9 Jahren (Spannweite: 1-30 Jahre), wobei bei einer weiblichen Patientin und bei einem männlichen Patient die Diabeteslaufdauer unbekannt war. In der Gruppe der Männer wurden die Patienten mit alkoholischer Polyneuropathie nicht in diese Analyse miteinbezogen.

Die Unterschiede in der Diabeteslaufdauer bei Männern und Frauen waren dabei nicht signifikant ( $p>0,05$ ).

### 4.1.3. Diabetestherapien

Bei der Verteilung der Diabetestherapien wurden neben den Geschlechtern, Typ I und Typ II Diabetiker/innen gesondert betrachtet. Insbesondere auf Polytherapien und Kombinationstherapien wurde ein Augenmerk gerichtet.

Unter den Männern gab es einen Typ-I-Diabetiker, unter den Frauen zwei Typ-I-Diabetikerinnen. Diese erhielten alle eine intensivierte Insulintherapie (IIT).

Unter den männlichen Typ-II-Diabetikern ( $n=35$ ) erhielten (49%,  $n=17$ ) der Patienten eine Insulintherapie alleine, (20%,  $n=7$ ) ein orales Antidiabetikum alleine, (17%,  $n=6$ ) eine Kombinationstherapie aus Insulin und oralem Antidiabetikum und (14%,  $n=5$ ) eine Kombination aus mehreren oralen Antidiabetika. Somit erhielten 30% eine Kombination mehrerer Therapeutika.

Ebenfalls der größte Anteil (70%,  $n=7$ ) unter den weiblichen Typ-II-Diabetikerinnen ( $n=10$ ) erhielt eine alleinige Insulintherapie, der restliche Anteil (30%,  $n=3$ ) erhielt eine Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum. Die Verteilung der einzelnen Therapieformen wird in den Abbildungen 5 und 6 ersichtlich.

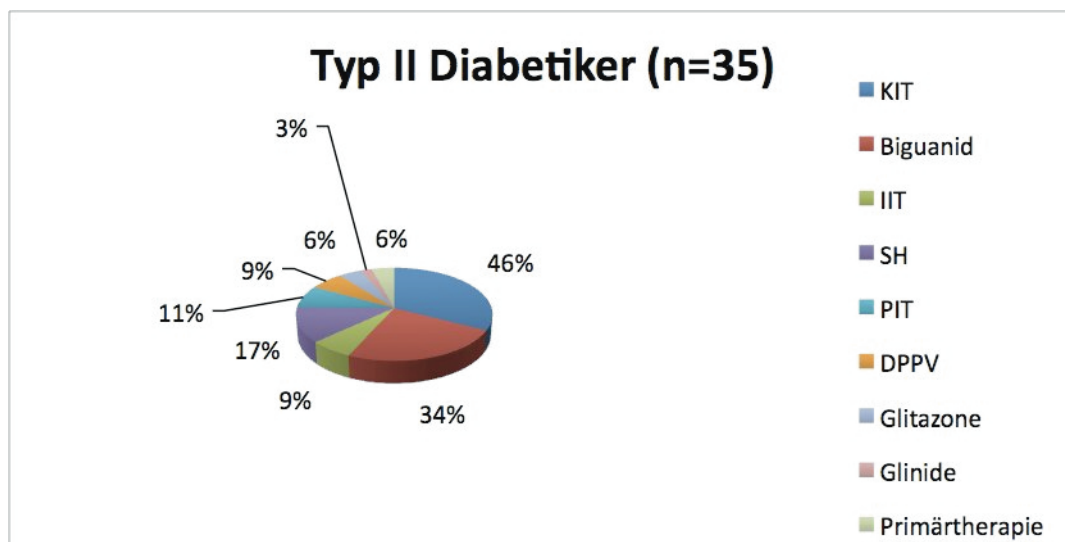


Abbildung 5: Diabetestherapien bei Männern mit Typ-II-Diabetes

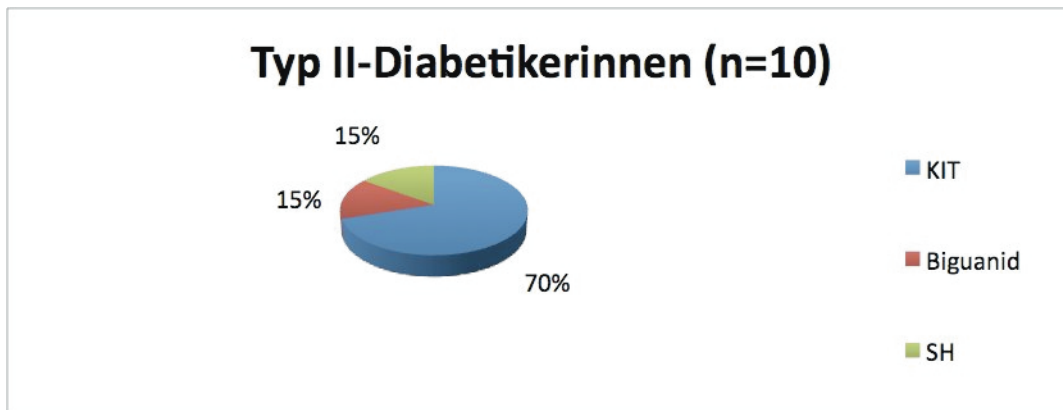


Abbildung 6: Diabetestherapien bei Frauen mit Typ-II-Diabetes

#### 4.1.4. HbA1c

Die Güte der Diabeteseinstellung wurde anhand des HbA1c dokumentiert. Wobei der durchschnittliche HbA1c bei den untersuchten Männern bei 7,7+/-1,7% (Spannweite: 5,4-13,6%) und bei Frauen 7,7+/-1,7% (Spannweite: 5,4-11%) bei lag.

#### 4.1.5. Periphere diabetische Polyneuropathie und periphere arterielle Verschlusskrankheit

Bei allen untersuchten Patienten wurde eine PNP diagnostiziert, wobei einer der männlichen Patienten an einer rein einseitigen Polyneuropathie litt. 61% (n=23) der Männer und 75% (n=9) der Frauen litten zusätzlich an einer pAVK.

#### 4.1.6. Diabetische Retinopathie und Kreatininwerte

Bei 37% (n=14) der männlichen Patienten wurde eine diabetische Retinopathie festgestellt. Bei 24% (n=9) war nicht bekannt, ob eine Retinopathie vorlag. Bei den Frauen lagen hierfür Prozentzahlen von 18% bzw. 45 % vor. Gründe für die hohe Anzahl an fehlenden Daten hierfür waren sowohl fehlende Dokumentation, als auch das fehlende Vorliegen eines aktuellen Augenbefundes.

50% (n=19) der Männer wiesen einen Kreatininwert im Bereich  $\leq 1,2$  mg/dl auf. Bei 34% (n=13) lag der gemessene Kreatininwert in einem Bereich zwischen 1,2 und 2 mg/dl. 11% (n=4) wiesen Werte darüber auf. Bei den untersuchten Männern (5%, n=2) mit alkoholischer Neuropathie wurden die Kreatininwerte nicht ermittelt.

Bei 58% (n= 7) der Frauen konnte ein Kreatininwert  $\leq$  2mg/dl ermittelt werden. Bei 17% (n=2) lag der gemessene Kreatininwert in einem Bereich zwischen 1,2 und 2 mg/dl und 25% (n=3) wiesen Kreatininwerte in einem Bereich über 2mg/dl auf.

## 4.2. Ergebnisse der untersuchten Läsionen

### 4.2.1. Lokalisationen der Läsionen

82% (n=31) der männlichen Läsionen und 92% (n=11) der weiblichen Läsionen befand sich sowohl bei Frauen als auch bei Männern im Ballen- und Zehenbereich. Der Hauptanteil der Läsionen fand sich in beiden Gruppen im Bereich der Zehen: 50% (n=19) der Läsionen bei Männern, 58% (n=7) der Läsionen bei Frauen. Mit 32% (n=12) der Läsionen bei männlichen Patienten bzw. mit 33% (n=4) der Läsionen bei weiblichen Patienten machten die Läsionen im Bereich der Ballen die zweitgrößte Gruppe aus. Zur genauen Verteilung der einzelnen Läsionen geben die Tabellen 4 und 5 Aufschluss.

	apikal	plantar	dorsal	lateral	medial	unguinal
<b>Zehenbereich</b>	n=9	n=6	n=1	n=1	-	n=2
<b>Ballenbereich</b>	n=1*	n=10	-	n=1	-	-
<b>Fersenbereich</b>	-	-	-	-	n=1	-
<b>Innenknöchel</b>	-	-	-	-	n=1	-
<b>Mittelfuß</b>	-	n=3	n=1	-	-	-
<b>Unterschenkel</b>	-	-	n=1	-	-	-

Tabelle 4: Lokalisationen der Fußläsionen bei Männern

\*Es fand bei dem betroffenen Patienten zuvor eine Minoramputation in diesem Bereich statt, weshalb eine Läsion mit dieser Lokalisation möglich war.

	apikal	plantar	dorsal	interdigital
<b>Zehenbereich</b>	n=2	n=1	n=3	n=1
<b>Ballenbereich</b>	-	n=4	-	-
<b>Unterschenkel</b>	-	-	n=1	-

Tabelle 5: Lokalisationen der Fußläsionen bei Frauen

#### **4.2.2. Wundtiefe, Infektions- und Ischämierate anhand der Wagner/Armstrong-Klassifikation und Knochenbeteiligung**

Der Großteil der Läsionen bei Männern (58%, n=22) wurde als oberflächlich klassifiziert. 13 % (n=5) der Läsionen bei Männern wurden als Grad 2 nach Wagner klassifiziert und reichten damit bis an Gelenkkapseln oder Sehnen heran. Als Grad 3 nach Wagner wurden 26% (n=10) der Läsionen der männlichen Patienten klassifiziert. Die Läsion reichte demnach bei diesem Prozentsatz bis an Knochen- oder Gelenksstrukturen heran. Bei einem männlichen Patienten war die Klassifikation aufgrund fehlender Dokumentation nicht bekannt.

Der Anteil der oberflächlichen Läsionen bei Frauen lag bei 25% (n=3), Wundtiefen bis an Sehnen oder Gelenkkapseln wurden bei 17% (n=2) der Frauen festgestellt. Der Anteil an Läsionen nach Wagner Grad 3 betrug bei den weiblichen Patientinnen 58% (n=7).

50% (n=6) der Läsionen bei den weiblichen Patientinnen wurde initial als infiziert klassifiziert, der Anteil an als ischämisch klassifizierten Läsionen, mit oder ohne Infektion betrug 33% (n=4).

Bei 47% (n=18) der Läsionen bei Männern wurde eine Infektion suspekt, als ischämische Läsionen (mit oder ohne Infektion) wurden 16% (n=6) klassifiziert.

In 37% (n=14) der Läsionen bei Männern wurde eine Osteomyelitis festgestellt. Nur in einer der als Grad 3 klassifizierten Läsionen wurde keine Osteomyelitis nachgewiesen.

Der Anteil an Osteomyelitiden bei den Läsionen der Frauen lag bei 33% (n=4). 38% (n=3) der Osteomyelitis-negativen Befunde wurden initial als Wagner Grad 3, mit Knochen- oder Gelenkbeteiligung, klassifiziert.

	<b>Läsionen bei Männern (n=38)</b>	<b>Läsionen bei Frauen (n=12)</b>
<b>0A</b>	2,6%	0%
<b>1A</b>	21,1%	8,3%
<b>1B</b>	23,7%	8,3%
<b>1C</b>	10,5%	8,3%
<b>1D</b>	0%	0%
<b>2A</b>	7,9%	8,3%
<b>2B</b>	0%	0%
<b>2C</b>	0%	0%
<b>2D</b>	5,3%	8,3%
<b>3A</b>	7,9%	8,3%
<b>3B</b>	18,4%	33,3%
<b>3C</b>	0%	16,7%
<b>3D</b>	0%	0%
<b>4A/B/C/D</b>	0%	0%
<b>5A/B/C/D</b>	0%	0%
<b>nicht bekannt</b>	2,6%	0%

Tabelle 6: Einteilung der Läsionen nach Wagner/Armstrong

### 4.2.3. Mikrobielle Flora und Antibakterielle Therapien

#### Keimbesiedelung

Die Untersuchungen der 37 Wundabstriche der männlichen Patienten (bei einem Patienten wurde kein Abstrich entnommen) ergaben 52 verschiedene Keime. Bei den Frauen (n=12) wurden 14 verschiedene Keime nachgewiesen.

Bei 15 männlichen Patienten (41%) wurde eine polymikrobielle Besiedelung festgestellt, davon wurden bei 67% (n=10) zwei und bei 33% (n=5) drei Keime identifiziert. Bei drei der Patienten fand sich kein Nachweis eines Keimwachstums und bei zwei Patienten fand sich die Angabe „Normalwachstum“ als Ergebnis der Keimgewinnung.

Ein polymikrobielles Keimspektrum wurde bei 4 weiblichen Patientinnen (33%) nachgewiesen. Davon wurden bei 75% (n=3) zwei und bei 25% (n=1) drei Keime identifiziert. Bei zwei der untersuchten Frauen konnte kein Keimwachstum nachgewiesen werden. Bei einer Patientin ergab die Untersuchung ein „Normalwachstum“.

Die Abbildungen 7 und 8 geben Aufschluss über die prozentuelle Verteilung der Ergebnisse der mikrobiellen Diagnostik innerhalb der beiden Gruppen. Aufgrund der polymikrobiellen Besiedelungen ergeben sich hieraus Summen über 100%.

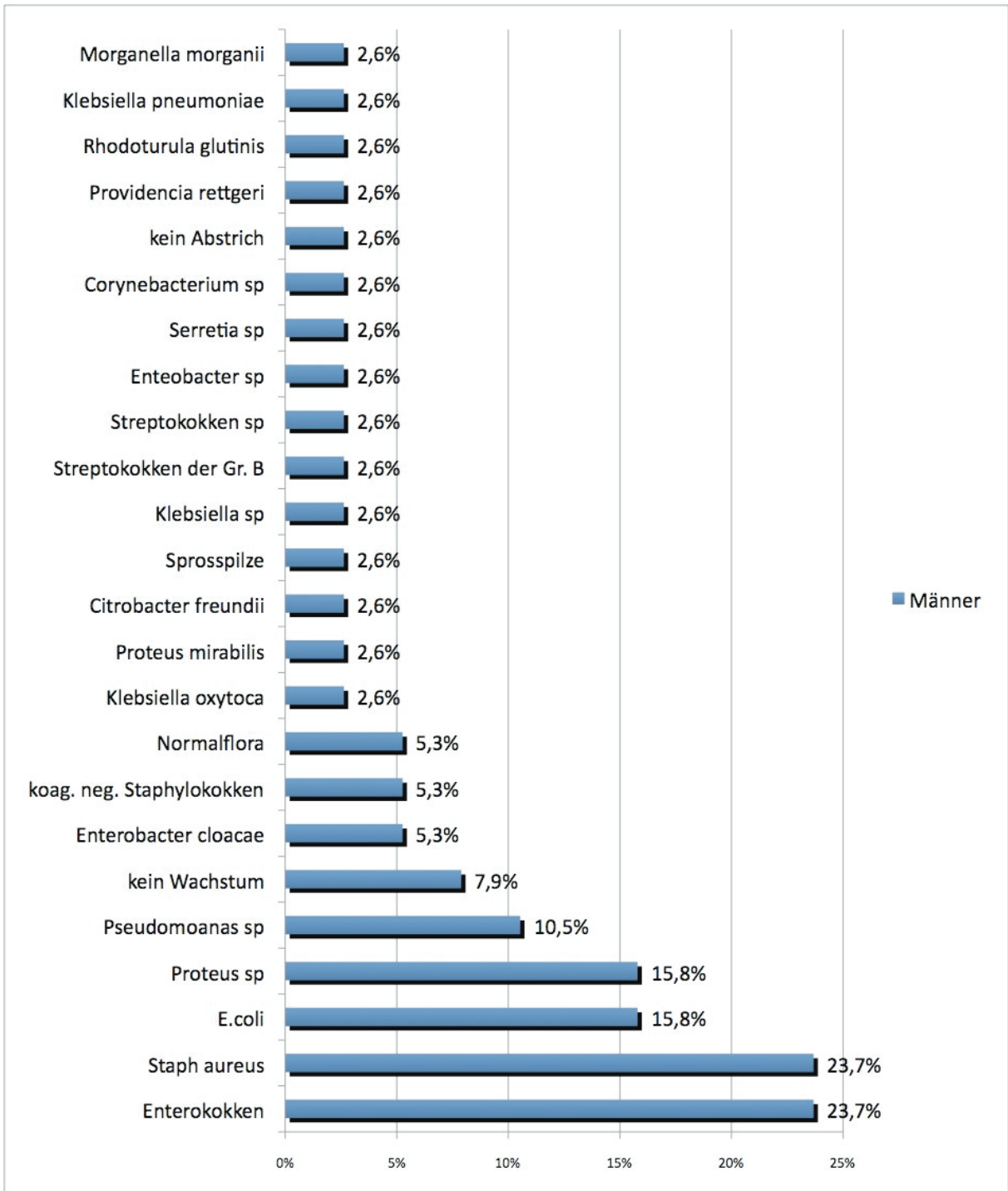


Abbildung 7: Keimspektrum der Männer

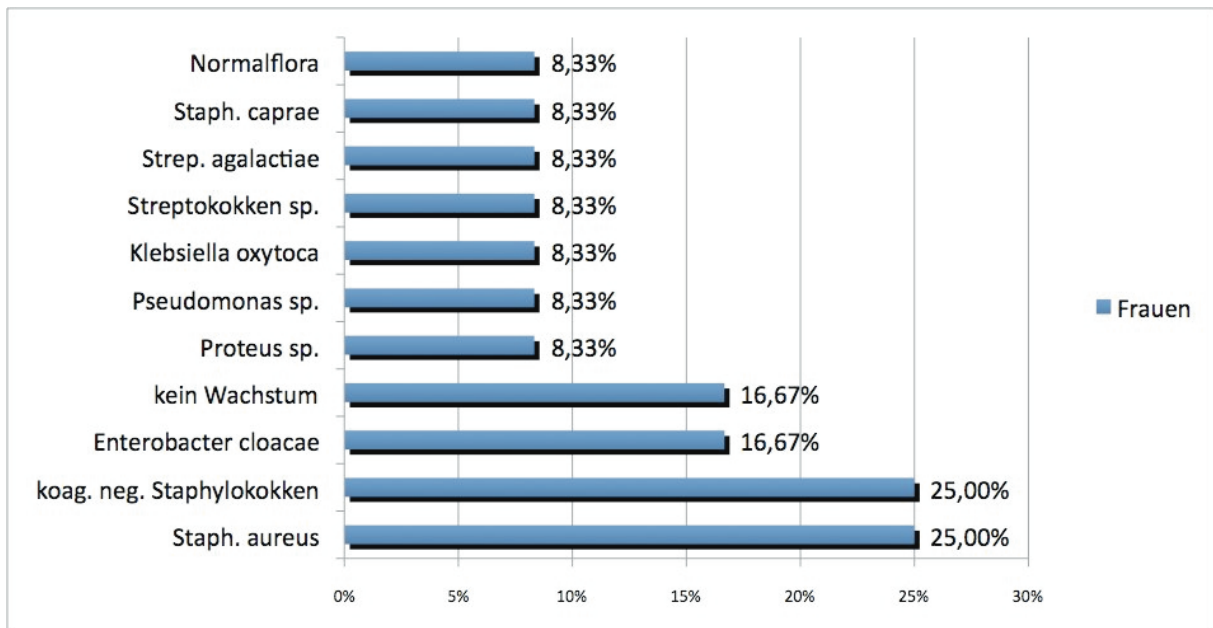


Abbildung 8: Keimspektrum der Frauen

### Keimbesiedelung und Osteomyelitis

Bei den Männer mit nachgewiesener Osteomyelitis (37%, n=14) wurden in 43% (n=6) Monoinfektionen festgestellt. Ebenfalls 43% wiesen Polyinfektionen auf. Bei einem Patienten kam es zu keinem Wachstum der Bakterienkultur und bei einem Patienten war das Keimspektrum aufgrund des fehlenden Wundabstrichs nicht bekannt. Die häufigsten nachgewiesenen Erreger waren E. coli und Enterokokken.

Unter den Frauen mit Osteomyelitis (33%; n=4) fanden sich in 75% (n=3) ein polymikrobielles Keimspektrum, nur in einem Fall wurde eine Monoinfektion nachgewiesen. Am häufigsten wurden koagulase-negative Staphylokokken in diesen Läsionen nachgewiesen, gefolgt von Enterobacter cloacae.

Keime	Männer	Frauen
E. coli	<b>26%</b>	0%
Enterokokken	21%	0%
Staph. aureus	16%	14%
koag. neg. Staphylok.	5%	<b>43%</b>
Rhodoturula glutinis	5%	0%
Klebsiella oxytoca	5%	0%
Klebsiella sp.	5%	0%
Serratia sp	5%	0%
Sprosspilze	5%	0%
Enterobacter cloacae	0%	29%
Staph. caprae	0%	14%
Proteus sp.	5%	0%

**Tabelle 7: Keimspektrum bei Osteomyelitis**

### **Antibiotikatherapie**

34 der 38 männlichen Patienten (89%) erhielten eine Antibiotikatherapie. Davon erhielten 4 (12%) Patienten eine 2-fach Kombination, jedoch erhielten 4 (11%) Patienten trotz Keimnachweis keine antimikrobielle Therapie.

45% der männlichen Patienten (n=17) erhielten Flourchinolone, 26% (n=10) ein Beta-Lactam Antibiotikum kombiniert mit einem Lactamase-Inhibitor, 21% (n=8) ein Lincosamid-Antibiotikum und 5% (n=2) der Patienten erhielten ein Cephalosporin als antimikrobielle Therapie.

50% der Kombinationstherapien (n=2) beinhalteten ein Flourchinolon und ein Beta-Laktam Antibiotikum mit Lactamase-Inhibitor, 50% (n=2) entfielen auf Kombinationen aus Flourchinolonen und einem Lincosamid-Antibiotikum.

Alle untersuchten Frauen (n=12) erhielten eine antimikrobielle Therapie, wobei 2 der Patientinnen (17%) eine Kombinationstherapie erhielten. 42% der Patientinnen (n=5) erhielten ein Flourchinolon, jeweils 8% (n=1) erhielten ein Lincosamid-Antibiotikum, ein Cephalosporin oder Fusidinsäure als antimikrobielle Therapie.

Die Verteilungen der einzelnen Wirkstoffe innerhalb der dazugehörigen Wirkstoffgruppe werden in Tabelle 8 und 9 ersichtlich.

<b>MÄNNER</b>	<b>Sultamicillin</b>	<b>Amoxicillin + Clavulansäure</b>	<b>Piperacillin + Tazobactam</b>	<b>Cefuroximaxetil</b>	<b>Cefazolin</b>	<b>Levofloxacin</b>	<b>Ciprofloxacin</b>	<b>Moxifloxacin</b>	<b>Clindamycin</b>
<b>Beta-Lacatam AB+ Lactamase-Inhibitor</b>	2	7	1						
<b>Cephalosporin</b>				1	1				
<b>Flourchinolon</b>						9	7	1	
<b>Lincosamid</b>									9
<b>Beta-Lacatam AB+ Lactamase-Inhibitor</b>	20%	70%	10%						
<b>Cephalosporin</b>				50%	50%				
<b>Flourchinolon</b>						53%	41%	6%	
<b>Lincosamid</b>									100%

Tabelle 8: Antibiotikaverteilung bei Männern

<b>Frauen</b>	<b>Cefuroximaxetil</b>	<b>Levofloxacin</b>	<b>Ciprofloxacin</b>	<b>Moxifloxacin</b>	<b>Clindamycin</b>	<b>Fusidinsäure</b>
<b>Cephalosporin</b>	1					
<b>Flourchinolon</b>		4	2	1		
<b>Lincosamid</b>					1	
<b>Fusidinsäure</b>						1
<b>Cephalosporin</b>	100%					
<b>Flourchinolon</b>		57%	29%	14%		
<b>Lincosamid</b>					100%	
<b>Fusidinsäure</b>						100%

Tabelle 9: Antibiotikaverteilung bei Frauen

#### **4.2.4. Druckentlastung, Outcome und Rezidivrate**

##### **Druckentlastung**

Die Druckentlastung erfolgte bei 32% (n=12) der Männer durch Vorfußentlastungsschuhe (VFE) und bei 26% (n=10) durch WCS-Schuhe. Bei 16% (n=6) war eine absolute Druckentlastung mittels Bettruhe oder Immobilisation im Rollstuhl dokumentiert. 5% (n=2) erhielten eine Entlastung der Läsion durch spezielle Schaumstoffringe und bei 5% (n=2) wurden Einlagen bzw. ein einfacher Wundverband empfohlen. In beiden Fällen handelte es sich um oberflächliche Läsionen mit 0 bzw. 0,5cm Wundtiefe und der Klassifikation 0A bzw. IA, weshalb eine derartige Therapie möglich war. Nur in 5% (n=2) wurde ein TCC angewandt. Leider zeigten 8% (n=3) eine negative Compliance bezüglich einer empfohlene Druckentlastung. Bei 3% (n=1) konnte die Art der erfolgten Druckentlastung nicht eruiert werden und galt daher als unbekannt.

58% (n=7) der Frauen nutzten einen VFE zur Druckentlastung. Bei 17% (n=2) wurde keine Druckentlastung empfohlen. Wobei sich eine der Läsionen am Unterschenkel befand und somit per se druckentlastet war und eine Läsion bei einer Patientin im Terminalstadium einer Tumorerkrankung auftrat und durch die damit verbundene Immobilisation eine ausreichende Druckentlastung stattfand. In jeweils einem Fall erfolgte die Druckentlastung durch absolute Immobilisation oder mittels WCS-Schuh (jeweils 8%). Eine Patientin (8%) zeigte eine negative Compliance.

##### **Outcome**

Eine Abheilung konnte bei 29% (n=11) der Männer erzielt werden. Davon war bei 36% (n=4) ein endovaskuläres Revaskularisierungsverfahren notwendig. Eine Minoramputation wurde bei 16% (n=6) durchgeführt. Zwei der Amputationen wurden trotz durchgeführter EVR erforderlich. 16% (n=6) der Läsionen zeigten sich im Beobachtungszeitraum progredient, davon kam es bei einer Läsion trotz EVR zu einer Progredienz. 21% (n=8) der Läsionen zeigten sich regredient und in 5% (n=2) kam es zu Rezidivläsionen. In 13% (n=5) der Läsionen war der weitere Verlauf nicht bekannt, in einem dieser Fälle wurde ein EVR durchgeführt.

Bei den Frauen wurde in 50% (n=6) eine Abheilung erreicht, davon wurde in einem Fall eine EVR (17%) durchgeführt. In 33% (n=4) kam es zu einer chirurgischer Intervention, wobei Minoramputationen in drei Fällen und eine nicht näher bezeichnete chirurgische Sanierung in einem Fall durchgeführt wurde. Diese erfolgte nach durchgeführter EVR.

Eine Läsion (8%) zeigte sich im gewählten Zeitraum regredient. In 8% (n=1) kam es zu einer EVR ohne nähere Angabe zum weiteren Verlauf.

##### **Rezidive**

Bei 29% (n=11) der männlichen Patienten handelte es sich bei den erhobenen Läsionen bereits um Rezidivläsionen, davon konnte bei 55% (n=6) eine Abheilung erzielt werden. In 18% (n=2) der initial als Rezidivläsionen befundeten Ulzera zeigte sich eine deutliche Regredienz. In jeweils einem Fall (9%) kam es wiederum zu einer Rezidivläsion, Amputation oder Progredienz der Läsion. Von den insgesamt 6 durchgeführten EVR wurden 4 bei Patienten mit Rezidivläsionen vorgenommen.

Bei den initialen Läsionen der Frauen lag der Prozentsatz an Rezidiven bei 42% (n=5). Davon gelang in 80% (n=4) eine Abheilungen und in einem Fall (20%) kam es zur Amputation.

## 4.3. Lebensstil

### 4.3.1. Schuhversorgung und professionelle Fußpflege

58% (n=22) der Männer trugen beim Besuch der Diabetes Fußambulanz kein protektives Schuhwerk. 26% (n=9) wurden mit orthopädischen Maßschuhen oder adäquaten Schuheinlagen vorgestellt und bei 16% (n=6) waren bereits verschiedene Varianten der Druckentlastung notwendig.

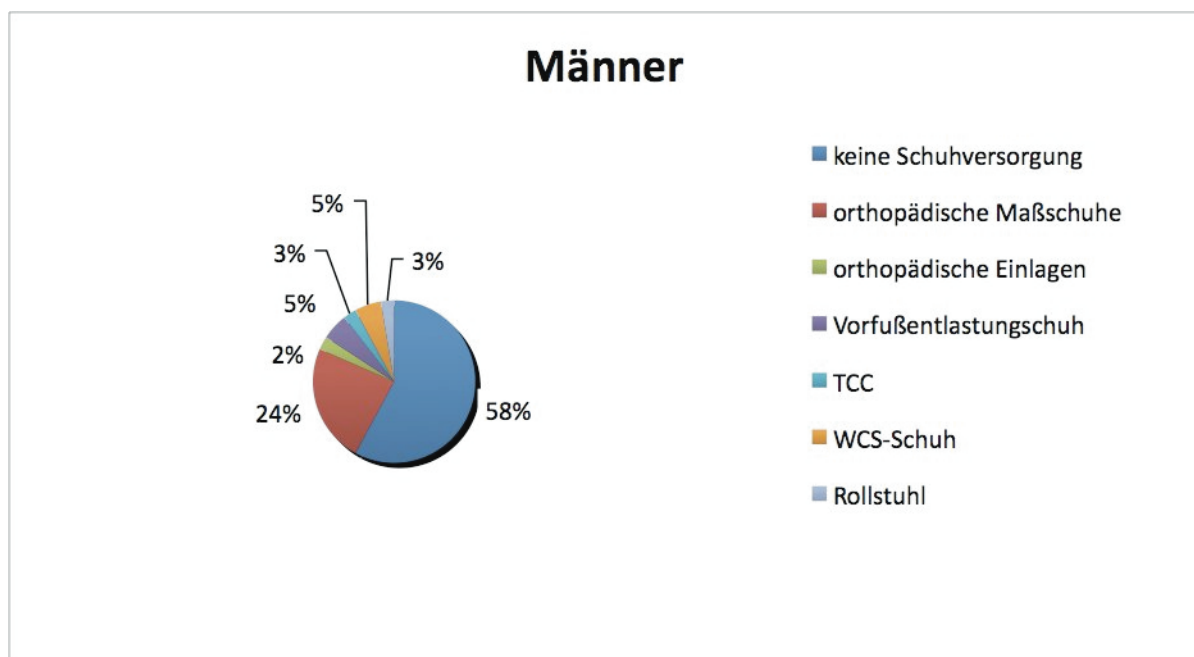
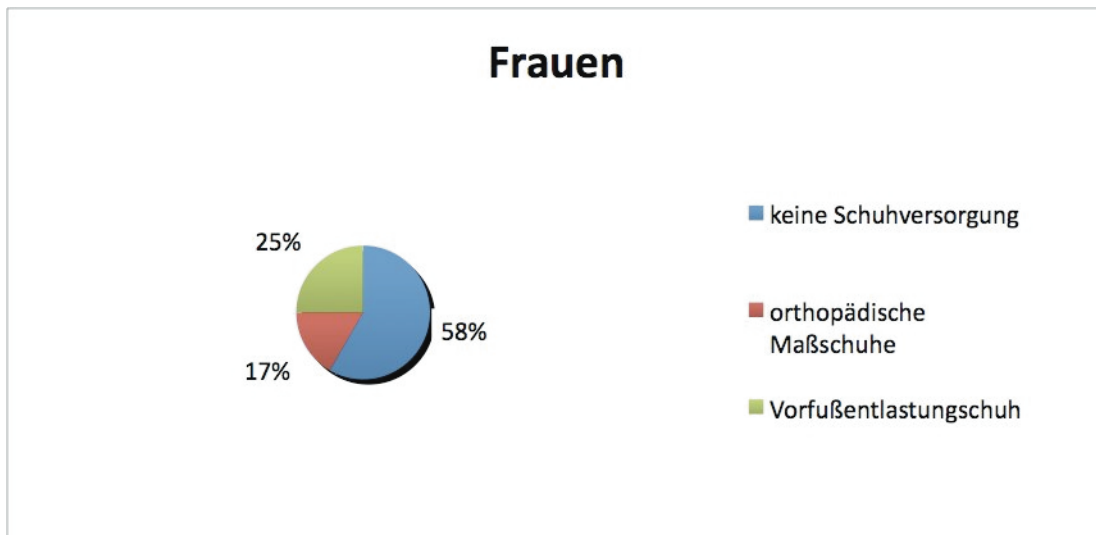


Abbildung 9: Schuhversorgung bei Männern

Auch bei den Frauen lag der Anteil an Patientinnen ohne adäquate Schuhversorgung bei 58% (n=7). 17% (n=2) waren mit orthopädischen Maßschuhen ausgestattet und 35% (n=3) benötigten bereits Vorfußentlastungsschuhe aufgrund einer vorbestehenden Läsion.



**Abbildung 10: Schuhversorgung bei Frauen**

Nur 16% (n=6) der Männer nahmen professionelle Fußpflege in Anspruch. Bei 8% (n=3) war die Datenerhebung diesbezüglich aufgrund mangelnder Dokumentation nicht möglich. Der Großteil (76%, n=29) nahm keine professionelle Fußpflege in Anspruch.

Im Gegensatz dazu besuchten 67% (n=8) der Frauen regelmäßig die professionelle Fußpflege. 33% (n=4) nahmen diese nicht in Anspruch.

#### **4.3.2. Raucheranteil und BMI**

21% (n=8) der männlichen Patienten waren Raucher, 66% (n=25) waren Nichtraucher und bei 11% (n=4) der Patienten war keine diesbezügliche Dokumentation vorhanden.

Unter den Frauen fand sich eine Raucherin (8%), der Anteil der Nichtraucherinnen betrug 75% (n=9) und bei 17% (n=2) war nicht bekannt ob es sich um Raucherinnen oder Nichtraucherinnen handelte.

Der durchschnittliche BMI bei Männern lag bei 29,9 (Spannweite: 21,0-41,2). Bei den Frauen lag der durchschnittliche BMI bei 30,2 (Spannweite: 20,8-42,5).

### **4.4. Komorbiditäten**

#### **4.4.1. Arterielle Hypertonie und Therapie**

87% (n=33) der Männer und 75% (n=9) der Frauen erhielten eine antihypertensive Therapie. Die Blutdruckwerte der einzelnen Patienten zum Zeitpunkt des untersuchten Besuchs in der Diabetes

Fußambulanz wurden ebenfalls erfasst und sind in Tabelle 10 und 11 ersichtlich. Die Einteilung der Intervalle folgt der Einteilung der arteriellen Hypertonie der Weltgesundheitsorganisation (61).

Demnach litten, gemessen an den systolischen Blutdruckwerten 60% (n=23) der männlichen Patienten an einer milden bis schweren arteriellen Hypertonie, wobei bei 8% (n=3) keine aktuellen Blutdruckwerte vorlagen. Die diastolischen Blutdruckwerte lagen bei 68% (n=26) der männlichen Patienten im Normbereich. 24% (n=9) wiesen diastolische Werte im Bereich einer milden bis mittleren Hypertonie auf.

Bei den weiblichen Patienten wurden bei 50% (n=6) systolische Werte im Bereich einer milden bis mittleren arteriellen Hypertonie gemessen. Die anderen 50% wiesen normale bis hochnormale Werte auf.

Die diastolischen Werte der Frauen lagen zum Großteil (91%, n=11) im Normbereich.

<b>Systolische Werte(mmHg)</b>	<b>&lt; 120</b>	<b>120-129</b>	<b>130-139</b>	<b>140-159</b>	<b>160-179</b>	<b>≥ 180</b>
<b>Männer</b>	n=3	n=3	n=6	n=18	n=4	n=1
<b>Frauen</b>	n=0	n=1	n=5	n=4	n=2	n=0

Tabelle 10: Systolische Blutdruckwerte

<b>Diastolische Werte(mmHg)</b>	<b>&lt; 80</b>	<b>80-84</b>	<b>85-95</b>	<b>96-99</b>	<b>100-109</b>	<b>≥ 110</b>
<b>Männer</b>	n=11	n=8	n=7	n=8	n=1	n=0
<b>Frauen</b>	n=4	n=6	n=1	n=1	n=0	n=0

Tabelle 11: Diastolische Blutdruckwerte

### **Antihypertensive Therapie**

13% (n=5) der Männer erhielten keine Hypertonie-Therapie, 29% (n=11) bzw. 26% (n=10) erhielten ein bzw. zwei Präparate zur Blutdrucksenkung und 32% (n=12) erhielten drei oder mehr Präparate zur Blutdrucksenkung.

Bei den Frauen erhielten 25% (n=3) keine blutdrucksenkende Therapie, 33% (n=4) erhielten ein blutdrucksenkendes Präparat, 25% (n=3) erhielten zwei Präparate zur Hypertonie-Therapie und 17% (n=2) erhielten drei oder mehr Präparate zur Blutdrucksenkung.

#### 4.4.2. Lipidsenkende Therapie

55% (n=21) der männlichen Patienten erhielten eine lipidsenkende Therapie. Alle 55% erhielten ein Statin zur Blutfettsenkung. Zwei der Patienten erhielten zusätzlich Azetidon und ein Patient erhielt zusätzlich ein Fibrat.

50% der Frauen erhielten ebenfalls ein Statin als lipidsenkende Therapie. In dieser Gruppe gab es jedoch keine Kombinationstherapien. Die restlichen 50% erhielten keine lipidsenkenden Präparate.

#### 4.4.3. Koronare Herzkrankheit und gerinnungshemmende Therapie

Bei 34% (n=13) der männlichen Patienten fand sich eine KHK in der Anamnese.

21% (n=8) aller männlichen Patienten erhielten keine gerinnungshemmende Therapie. Der überwiegende Teil der untersuchten Patienten erhielt entweder eine Kombinationstherapie oder eine gerinnungshemmende Therapie mit einem Einzelpräparat.

25% (n=3) der weiblichen Patienten litten an einer diagnostizierten KHK.

Eine gerinnungshemmende Therapie erhielten 58% (n=7) der Patientinnen. Dabei erhielt keine der untersuchten Patientinnen mehr als ein gerinnungshemmendes Präparat.

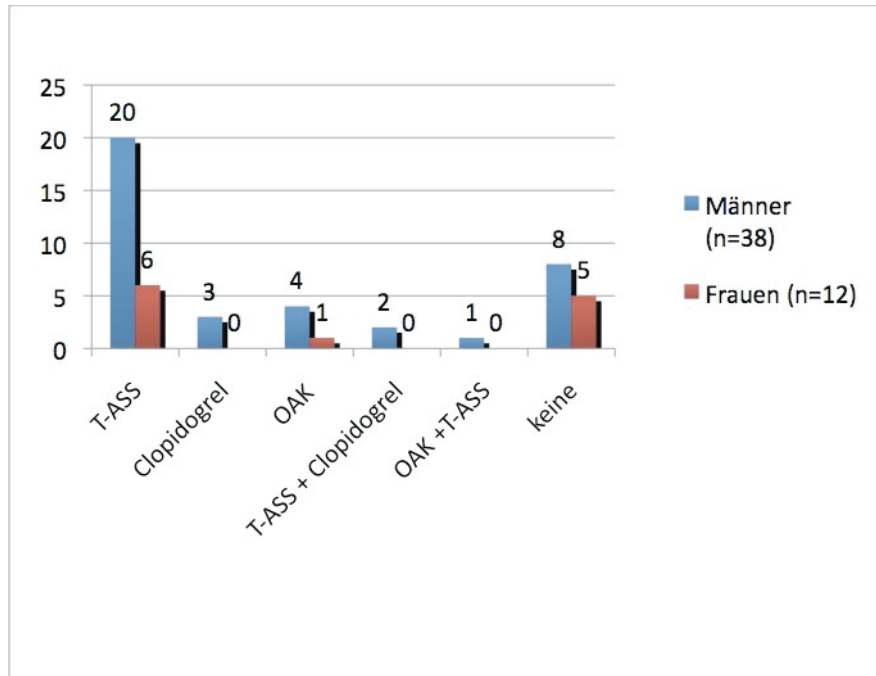


Abbildung 11: Gerinnungshemmende Therapien

## 5. Diskussion

Das Ziel dieser retrospektiven Analyse von Daten aus der Diabetes Fußambulanz war es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pathogenese, den Risikofaktoren und dem Outcome beim Diabetischen Fußsyndrom objektiv zu erfassen.

Die Evidenzlage zu dieser Thematik ist noch beschränkt und doch deuten einzelne Studien daraufhin, dass diese Unterschiede existieren.

### **Geschlechterverteilung und Alter**

Der Anteil an weiblichen Patientinnen (n=12) war im Vergleich zu jenem des männlichen Kollektivs (n=38) relativ gering. Diese Verteilung spiegelt sich auch in anderen Studien wider. Wenn auch der Anteil an männlichen Patienten im Vergleich zu jenem der weiblichen Patienten in anderen Studien nicht so gravierend ist wie in unserer Ambulanzkohorte, so beträgt die Anzahl der männlichen Probanden dennoch mehr als 50% der Studienpopulation in anderen Studien (28,52). Der erhöhte Männeranteil bei Patienten mit DFS scheint vor allem durch psychosoziale Effekte bedingt zu sein, womit ein höheres Risiko für Männer ein DFS zu entwickeln als wahrscheinlich angenommen werden kann (55).

Das Durchschnittsalter des untersuchten Kollektivs lag unter den Männern bei 65 +/- 13 Jahren und unter den Frauen bei 63 +/- 11 Jahren. Frauen scheinen demnach erst in einem fortgeschritteneren Alter ein DFS zu entwickeln auch wenn für diesen Unterschied in der vorliegenden Analyse keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

### **Diabetesassoziierte Daten**

92% der Männer und 83% der Frauen hatten Diabetes mellitus Typ II. Dies bestätigt die Tatsache, dass trotz geringerer Laufzeit eines Diabetes mellitus Typ II im Gegensatz zu einem Diabetes mellitus Typ I in der selben Altersgruppe, ein/e Typ-II-Diabetiker/in einem höheren Risiko eine diabetische Fußläsion zu entwickeln ausgesetzt ist (15,26,28).

Die durchschnittliche Diabetesdauer von 14 +/- 9 Jahren bei den Männern und 16 +/- 12 Jahren bei den Frauen entspricht dem bereits hinreichend belegten Fakt, dass ab einer Diabeteslaufdauer von über 10 Jahren das Risiko an einem diabetischen Fußulkus zu erkranken steigt (5,15). Der Unterschied zwischen der weiblichen und der männlichen Gruppe war dabei nicht signifikant.

Auffallend war jedoch, dass Männer trotz einer gleich guten Diabeteseinstellung wie Frauen (HbA1c von durchschnittlich 7,7% bei beiden Gruppen), Männer weit häufiger Diabeteskombinationstherapien erhielten (30%). Dahingegen erhielt keine der untersuchten Frauen mehr als eine Therapieform.

Es ist bekannt, dass mit zunehmender Krankheitsdauer eines Diabetes mellitus Typ II bei einem Großteil der Patienten eine Kombinationstherapie notwendig wird, um eine adäquate Blutzuckereinstellung zu erreichen. So wurde in einer Studie von Turner RC et al aus dem Jahr 1999 festgestellt, dass trotz initial guter Blutzuckereinstellungen mit einer Monotherapie, die Anzahl jener

Patienten, die eine Kombinationstherapie benötigten, um zufriedenstellende Blutzucker- und HbA1c-Werte zu erreichen, nach 9 Jahren annähernd 75% betrug (62).

Interessanterweise war die durchschnittliche Diabeteslaufdauer in der vorliegenden Analyse trotz des Unterschieds zwischen Männern und Frauen nicht signifikant. Daraus ließe sich eine gleichwertige Verteilung der Kombinationstherapie ableiten. Jedoch erhielt keine der Frauen in den vorliegenden Daten eine Kombinationstherapie.

Es konnten keine Studien gefunden werden, die sich mit der Diabetestherapie bezogen auf geschlechtsspezifische Unterschiede auseinandersetzt. Jedoch existieren einzelne Studien in denen ethnische Unterschiede untersucht wurden. Hierbei war auch auffallend, dass dieser Unterschied nicht nur in den ethnischen Gruppen, sondern auch zwischen den Geschlechtern bestehen dürfte. So konnte festgestellt werden, dass ethnische und innerhalb dieser Gruppen auch bei den beiden Geschlechtern unterschiedliche Diabetestherapien eingesetzt wurden. Jedoch konnte trotz dieser unterschiedlichen Therapien keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht werden. Die Autoren dieser Studie legen den Schluss nahe, dass verschiedene Ethnien aber auch unterschiedliche Geschlechter, einer andersartigen Diabetestherapie bedürfen (63). Die vorliegenden Daten bekräftigen diese Schlussfolgerung.

Auch wenn diese Ergebnisse keine Hauptzielwerte der zugrundeliegenden Analyse darstellen, so weisen sie doch auf einen interessanten Aspekt der geschlechtsspezifischen Unterschiede in einer Diabeteserkrankung hin und könnten den Gegenstand neuer Studien bilden.

Eine diabetische Retinopathie wurde bei 37% der Männer und bei 18% der Frauen dokumentiert. Allerdings war der Anteil der Patienten bei denen nicht bekannt war ob eine solche vorliegend war in beiden Gruppen relativ hoch (24% der Männer, 45% der Frauen). Somit können die Daten dieser Auswertung nicht für eine objektive Beurteilung herangezogen werden.

Das Problem der fehlenden Daten beruht zum Einen darauf, dass die Augenhintergrunduntersuchungen nicht an unserer Klinik durchgeführt wurden und somit die Befunde nicht zugänglich waren, zum Anderen wurde teilweise nicht kontrolliert und dokumentiert, ob ein aktueller Augenbefund existent war. Das weit größte Problem dürfte aber in der mangelnden Compliance der Patienten liegen, die eine regelmäßige Untersuchung des Augenhintergrundes nicht wahrgenommen hatten.

### **Periphere Polyneuropathie und periphere arterielle Verschlusskrankheit**

100% aller analysierten Patienten, ohne Unterschied in beiden Gruppen, litten an einer peripheren Polyneuropathie. Diese wurde anhand der empfohlenen Diagnostik mithilfe des Semmes-Weinstein-Monofilament und der Stimmgabeltestung in der Diabetes Fußambulanz ermittelt (siehe 2.2.1).

Eine dermaßen eindeutige Vergesellschaftung von peripherer diabetischer Polyneuropathie und diabetischen Fußläsionen findet sich in anderen Studien nicht. Dennoch liegen die Prozentsätze der an Polyneuropathie leidenden, diabetischen Fußpatienten in der verwendeten Literatur um die 80-90% (7,28,52). In einer großen prospektiven Studie zum Diabetischen Fußsyndrom entwickelten 68% der Probanden mit einer diagnostizierten PNP im vorgeschriebenen Beobachtungszeitraum ein diabetisches Fußulkus (15).

Die Wahrscheinlichkeit für Männer eine PNP im Zuge einer Diabeteserkrankung zu entwickeln ist erhöht, dies dürfte mit der Körpergröße in Zusammenhang stehen (8,26,58,60). Hieraus erklärt sich auch der relativ geringe Anteil an weiblichen Patientinnen, da diese aufgrund einer geringeren Inzidenz an peripherer Polyneuropathie weniger gefährdet sind ein diabetisches Fußulkus zu entwickeln. Die Frage ob die Inzidenz einer diabetischen Fußläsion bei Vorhandensein einer Polyneuropathie sich in beiden Gruppen annähert bleibt offen.

60% der männlichen Patienten und 75% der weiblichen Patientinnen litten an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Die pAVK fand sich entweder an beiden unteren Extremitäten oder aber auf der Seite der Läsion. Demnach beträgt der Anteil an neuropathisch-ischämischen Läsionen in dieser Analyse 60% bei den Männern und 75% bei den Frauen. Dieser Anteil an gemischten Läsionen liegt weit höher als der in der Fachliteratur suspizierte Anteil von 25% (3,7). In den Baseline Results der EURODIALE Studie von 2006 findet sich ein Anteil von 46% an einer pAVK leidenden Patientenpopulation. Allerdings mit dem Hinweis, dass der Anteil unter den verschiedenen teilnehmenden Centern zwischen 25-75% lag (10). Dieser Umstand wird auf Unterschiede in der Versorgungsstruktur der einzelnen Center zurückgeführt und dürfte auch bei den vorliegenden Daten für die hohe Prävalenz an pAVK zurückzuführen sein. So wurde bei einem Großteil der Patienten im Laufe der Konsultationen an der Diabetes Fußambulanz ein Besuch in der angiologischen Ambulanz zum Ausschluss einer pAVK vereinbart. In diesen Fällen konnten vermutlich einige der asymptomatischen Verschlüsse bei diabetischen Fußläsionen, die ansonsten womöglich als rein neuropathisch geführt worden wären, entdeckt werden. Diese Annahme wird zusätzlich dadurch unterstützt, dass bei der klinischen Einteilung nach der Wagner/Armstrong-Klassifikation nur 16% der männlichen und 33% der weiblichen Läsionen als ischämisch bedingte Ulzera geführt wurden. Dies legt nahe, dass eine rein klinische Diagnose mittels Palpation der Fußpulse und die Messung des Ankle-brachialis Indexes, wie sie auch in den Guidelines der International Working Group on the Diabetic foot empfohlen wird, zum Ausschluss einer Ischämie womöglich nicht ausreichend sind (31).

### **Daten bezüglich der analysierten Läsionen**

Bezüglich der Lokalisation der untersuchten Läsionen ließ sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern feststellen. Mit der Hauptlokalisierung beider Gruppen im Bereich der Zehen und Ballen entspricht dies den zugrundeliegenden Ergebnissen bezüglich der PNP- und pAVK-Prävalenz des untersuchten Kollektivs. Interessanterweise lag der Anteil an nicht-plantaren Ulzera bei den Männern bei 50% und bei Frauen sogar bei 58%

Gerade diese Verteilung unterstützt die Behauptung, dass der Anteil an neuropathisch-ischämisch gemischten Läsionen höher liegt als in der Literatur angegeben. Auch in der EURODIALE Studie, welche einen ebenso höheren Anteil an ischämisch bedingten bzw. gemischten Läsionen aufwies, lag der Prozentsatz der nicht-plantaren Ulzera bei 55% (10).

65% der weiblichen Läsionen und 39% der männlichen Läsionen erreichten Sehnen oder Gelenkscapseln bzw. Gelenke oder Knochenstrukturen und können somit als fortgeschritten

bezeichnet werden. Auffallend war, dass die weiblichen Läsionen zum Zeitpunkt der Datenerhebung häufig schwerwiegender waren als jene bei Männern. Nachdem die analysierten Läsionen nach dem Zeitpunkt des ersten Wundabstrichs aus der betroffenen Läsion gewählt wurden, könnte dies den Rückschluss erlauben, dass bei Frauen erst zu einem späteren Zeitpunkt ein Wundabstrich durchgeführt wurde und dass bei Männern die Awareness einer Infektion beim geschulten Personal höher liegt als bei Frauen. Eine weitere Möglichkeit bestünde in einer späteren Konsultation einer spezialisierten Einrichtung durch Frauen, jedoch gilt als belegt, dass Frauen bezüglich der diabetischen Fußproblematik ein höheres Bewusstsein und eine höhere Eigenverantwortung besitzen (2,55).

Interessanterweise verhielt sich die Klassifikation bezüglich einer Osteomyelitis genau umgekehrt. So wurde bei 17% der Frauen die Läsion als Wagner Grad 3 klassifiziert, demnach bestand Knochenkontakt, aber von diesen 17% wurde bei 38% in der weiterführenden Diagnostik mittels konventionellem Röntgen oder Magnetresonanztomographie keine Osteomyelitis festgestellt. Im Gegensatz dazu wurde nur ein Mann mittels Klassifikation falsch positiv für eine Osteomyelitis befundet. Der probe-to-bone Test könnte demnach bei Frauen weniger aussagekräftig sein als bei Männern.

Die vielleicht interessantesten Unterschiede zwischen der Gruppe der Männer und der Gruppe der Frauen ergaben sich aber im Spektrum der mikrobiellen Besiedelungen.

Zwar lag der Anteil der monoinfizierten Läsionen und jener der polymikrobiell besiedelten Läsionen bei beiden Gruppen annähernd im selben Bereich (89% der Männer und 75% der Frauen mit Keimnachweis in der Läsion, 41% der Männer und 33% der Frauen polymikrobielles Keimspektrum) jedoch unterschieden sich die Häufigkeit der Keime in beiden Gruppen deutlich. Staphylokokkus aureus war in beiden Gruppen für eine Mehrzahl der Infektionen verantwortlich, jedoch lagen in der Gruppe der Männer ebenso viele Infektionen aufgrund einer Enterokokkenbesiedelung vor. Hingegen konnten bei den untersuchten Frauen keine Enterokokkeninfektionen festgestellt werden. Neben dem Staphylokokkus aureus als typischem Erreger von DFS wurden sehr häufig koagulase-negative Staphylokokken isoliert, welche in vielen Fällen auf eine apathogene Kolonisation hinweisen. Aus den Daten zur Keimbesiedelung wird ebenfalls ein relativ großer Anteil an Proben ohne Keimwachstum evident. Rund 8% der Männer und 17% der Frauen wiesen kein Keimwachstum auf. Dieser Umstand bedarf einer näheren Erläuterung. Ein negatives Keimwachstum deutet nicht zwangsweise darauf hin, dass keine Infektion besteht. Vielmehr kann eine antimikrobiell vortherafierte Läsion und/oder eine fehlerhafte Technik, i. S. einer zu oberflächlichen Entnahme oder einem zu enthusiastischem Debridement vor Abstrichentnahme, bzw. ein falscher Umgang mit der entnommenen Probe dazu führen, dass es zu keinem Bakterienwachstum kommt.

Auch in Verbindung mit einer Osteomyelitis ließen sich Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Im Gegensatz zu den Männern, die zu gleichen Anteilen eine Mono- wie auch eine Polyinfektion bei Osteomyelitis aufwiesen (jeweils 43%) fand sich bei 75% der Frauen ein polymikrobielles Keimspektrum. Bei den Männern lagen der Hauptanteil der identifizierten Keime bei Osteomyelitis bei E. coli- und Enterokokkeninfektionen. Bei Frauen wurden hauptsächlich koagulase-

negative Staphylokokken in Verbindung mit einer Osteomyelitis festgestellt. Wobei es sich auch hier wiederum um eine Kolonisation handeln kann. Wird der erwähnte Keim, jedoch im Knochen isoliert dann ist von einer Infektion mit diesem Keim auszugehen.

Worauf beruhen diese Unterschiede? Das Keimspektrum der männlichen Läsionen deutet aufgrund des fäkalen Keimspektrums auf eine bereits länger dauernde Infektion hin, da sich das Keimspektrum erst nach Bestehen einer Läsion über vier Wochen in Richtung dieser Erreger verändert. Dagegen spricht, dass eine Monoinfektion bei ebenso vielen Männern mit Osteomyelitis wie eine Polyinfektion gefunden wurde. Hingegen wurde bei Frauen häufiger ein polymikrobielles Erregerspektrum bei Vorhandensein einer Osteomyelitis identifiziert, aber ein Erregerspektrum ähnlich dem der Männer fand sich hier nicht. Auch die Klassifikation der weiblichen Läsionen ließe darauf schließen, dass der Wundabstrich erst zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt aus der Läsion entnommen wurde. Dies bestätigt sich aber beim identifizierten Keimspektrum nicht. Dies lässt den Schluss zu, dass diabetische Fußläsionen bei Frauen ein anderes Keimspektrum aufweisen und Männer eventuell aufgrund eines nachlässigeren Umgangs mit der Pflege der Läsion anderen Erregern ausgesetzt sind als Frauen.

Leider ist anhand der vorliegenden Datenanalyse nicht zu eruieren wie lange die Läsionen zum Zeitpunkt des Abstrichs bestanden, so gelingt eine objektive Beurteilung dieser angestellten Behauptung nicht.

Ein weiterer, bemerkenswerter Aspekt bezüglich der Wagner/Armstrong-Klassifikation, wurde bei der Analyse der Infektionen evident. So wurden initial nur 47% der männlichen und 50% der weiblichen Läsionen als infiziert klassifiziert. Nach Auswertung der Wundabstriche lag der Prozentsatz in denen eine mikrobielle Besiedelung festgestellt wurde und denen danach eine antimikrobielle Therapie zukam, bei 89% der Männern und 100% der Frauen. Eine mögliche Erklärung dieser Unregelmäßigkeiten liegt im Problem der Kolonisation der Wunde. So wird ein Erregernachweis in beinahe jeder Läsion den Nachweis einer mikrobiellen Besiedelung erbringen, da eine Kolonisation auch ohne pathologisches Korrelat möglich ist (siehe 2.1.3). Dies erklärt womöglich die Unterschiede der klinischen Klassifikation mit den Ergebnissen der Analysen der Wundabstriche. Dennoch bleibt der Wert der klinischen Klassifikation hierbei fragwürdig, wurde doch in einem ungleich höheren Prozentsatz als die klinische Diagnose einer Infektion gestellt wurde, eine antimikrobielle Therapie verschrieben.

In Zusammenschau mit den bisher bereits aufgedeckten Mängeln bezüglich der Wagner/Armstrong-Klassifikation ist ihr Nutzen womöglich in Frage zu stellen, wenngleich diese als validiert gilt (42). Ebenso bleibt fraglich ob anhand klinischer Zeichen eine Infektion diagnostiziert werden kann. Diese Vorgehensweise wird in den Guidelines der Infectious Diseases Society of America empfohlen (21). Jedoch wird diese Art der Diagnose einer Infektion bereits kontrovers diskutiert (33,34).

Bezüglich der antimikrobiellen Therapie bestand in Bezug auf die Rate an empfohlenen Kombinationstherapien kein Unterschied. Auch die relative Verteilung der einzelnen Wirkstoffgruppen und innerhalb dieser, die Verteilung der einzelnen Wirkstoffe waren in beiden Gruppen annähernd

gleich. Einzig die Verschreibung eines Beta-Lactam Antibiotikums mit Beta-Lactamase Inhibitor konnte nur bei männlichen Patienten dokumentiert werden. Keine der Frauen erhielt ein solches Präparat. Ein Vergleich der Verschreibungen mit anderen Studien gestaltet sich schwierig, da keine allgemeine Empfehlung zur antimikrobiellen Therapie beim diabetischen Fußsyndrom existiert und die Verschreibung der einzelnen Substanzen stark von den Gepflogenheiten der einzelnen behandelnden Zentren und dem Usus der einzelnen Länder abhängig ist (21,49).

Die Rate der erzielten Primärheilungen lag in beiden Gruppen unabhängig von den zugrundeliegenden Parametern der einzelnen Läsionen in beiden Gruppen niedriger als jene in anderen Studien (28,52,53). Bei den Männern konnte in 29% der Läsionen eine Abheilung erzielt werden und zusätzlich zeigten 21% der Läsionen im Beobachtungszeitraum eine deutliche Regredienz. Bei den Frauen lag der Prozentsatz an Primärheilungen bei 50% und eine Regredienz der Läsion konnte in 8% beobachtet werden. Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes von einem Jahr darf eine Abheilung der sich in Regredienz befindlichen Läsionen im weiteren Verlauf angenommen werden. Dennoch bleibt der Prozentsatz an Primärheilungen in beiden Gruppen niedrig. In einer der Studien mit einer hohen Primärheilungsrate lag jedoch der Anteil an oberflächlichen Läsionen bei 75%, eine Infektion wurde nur in 50% der Fälle diagnostiziert und der Anteil an ischämischen Ulzera lag bei knapp 40%, dies könnte die hohe Primärheilungsrate von 66% erklären (53). Wohingegen bei dieser Analyse der Anteil an oberflächlichen Läsionen bei den Männern bei 61% und bei den Frauen nur bei 35%, die Infektionsrate bei den Männern bei 89% und bei den Frauen bei 100% lag und eine ischämische Komponente bei 60% der Männer und 75% der Frauen diagnostiziert wurde.

Bei 16% der männlichen und 33% der weiblichen Patienten wurde eine Minoramputation notwendig. Ebenfalls 16% der männlichen Läsionen zeigten sich progredient. Die Daten der Amputationsraten decken sich mit jenen der oben erwähnten Studie. Jedoch gilt auch hier, dass aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes nicht ausgeschlossen werden kann, dass einige der progredienten Läsionen schlussendlich eine Amputation nach sich ziehen werden. Damit könnte der Anteil an Amputation noch beträchtlich steigen sodass er sich an jene der Gruppe der Frauen annähert.

Dennoch entspricht diese Datenlage nicht der Evidenzlage entsprechend einer höheren Wahrscheinlichkeit für Amputationen beim männlichen Geschlecht (59,60). Andererseits bestätigen einzelne Studien, das was die vorliegende Datenlage nahe legt, nämlich dass keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Outcome diabetischer Fußulzera bestehen (2,29).

### **Präventionsverhalten der beiden Gruppen**

Die geringe Zahl der Patienten mit protektivem Schuhwerk (58% der Männer und Frauen) erklärt sich nicht allein durch mangelnde Compliance. Nachdem in der Datenanalyse nicht erhoben wurde ob bereits eine Empfehlung diesbezüglich vorlag oder ob eine solche vom Patienten nicht wahrgenommen wurde.

Die Daten zur Inanspruchnahme professioneller Fußpflege verdeutlichen eindrucksvoll einen bereits mehrmals erwähnten Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern auf psychosozialer Ebene. Nicht anders können die Prozentzahlen dazu interpretiert werden.

Die professionelle Fußpflege stellt einen wichtigen Faktor in der Primär- und Sekundärprävention dar (51). Dabei obliegt es einzig und allein dem Patienten diese auch Inanspruch zu nehmen. Das Argument einer mangelhaften Aufklärung des Patienten und eine Vernachlässigung dieser Maßnahme aufgrund von Unwissenheit, kann bei dieser Kohorte entkräftet werden. So erhält jeder diabetische Fußpatient in der Diabetes Fußambulanz der Univ.-Klinik Graz die Empfehlung eine professionelle Fußpflege aufzusuchen. Diese Empfehlung wird zusätzlich schriftlich dokumentiert. Somit wird evident, dass in unserer Kohorte die Compliance der Frauen deutlich über jener der Männer lag (67% vs. 16%).

Verglichen mit den Daten zum Keimpektrum bei Männern und Frauen unserer Analyse drängt sich der Schluss auf, dass Männer der Problematik des DFS keine ausreichende Beachtung schenken und wie bereits belegt wurde (55), einen passiveren Umgang mit dieser Erkrankung wählen.

Man würde vermuten, dass sich das Outcome der Betroffenen aufgrund dieser Tatsache zwischen den Geschlechtern unterscheidet. Unsere Daten bestätigen diese Annahme nicht.

Dieser Umstand könnte auf weitere bisher noch nicht geklärte Risikofaktoren in der Gruppe der Frauen hinweisen.

## **Komorbiditäten**

Der Anteil der behandelten Komorbiditäten lag bei den Männern in jeder der untersuchten Erkrankungen höher. Eine arterielle Hypertonie fand sich bei 87% der untersuchten Männer im Gegensatz zu 75% der untersuchten Frauen. Eine koronare Herzkrankheit fand sich bei 34% der Männer und nur in 25% der Frauen in der Anamnese. In Bezug auf eine Hyperlipidämie konnte bei 55% der Männer und bei 50% der Frauen eine lipidsenkende Therapie dokumentiert werden.

Auch hier fand sich in der Therapie der einzelnen Komorbiditäten ein wesentlich höherer Anteil an Männern mit einer Kombinationstherapie, ähnlich den Ergebnissen zur Verteilung der Diabetestherapien.

Eine Erklärung dieser Unterschiede könnte ebenfalls anhand psychosozialer Faktoren erfolgen. So könnte die Polymedikation zur Erreichung der Zielwerte der einzelnen Verlaufsparemeter eine Folge der Non-Compliance des männlichen Geschlechts darstellen.

Interessanterweise legt die Evidenzlage zur Therapie der untersuchten Komorbiditäten einen anderen Schluss nahe. Mehrere Studien fanden in ihren Ergebnissen Hinweise darauf, dass die Therapie bei Frauen bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie Hyperlipidämie und die Behandlung einer koronaren Herzerkrankung im Gegensatz zu jener bei Männern unzureichend und zu wenig aggressiv erfolgt (64,65).

## **Limitationen**

Eine allgemeingültige Aussage zu geschlechtsspezifischen Unterschieden beim DFS ist mit der vorliegenden Studie nicht zu stellen, liegen doch einige maßgebliche Einschränkungen vor.

Ein wichtiger Punkt ist hierbei die relativ kleine Studienpopulation, die nur eine Aussage über die Eigenschaften dieser speziellen Kohorte zulässt. Verbunden mit den Auswahlkriterien ergibt sich ein sehr spezielles Patientengut, da beim Großteil der in der Diabetes Fußambulanz vorstellig werdenden Patienten im vorgeschriebenen Zeitraum kein Wundabstrich erfolgte. Das Patientengut unserer Studie entspricht sicher nicht dem Großteil der DFS-Patienten und zeichnet kein allgemein anwendbares Bild dieser Erkrankung, so erklären sich auch die im Vergleich schlechten Outcome-Daten in dieser Studie. Aus den Einschlusskriterien ergibt sich auch eine ungleiche Verteilung der Geschlechter und der Anteil weiblicher Patienten ist für eine objektive Beurteilung zu gering. Abschließend muss erwähnt werden, dass keiner der festgestellten Unterschiede in der statistischen Analyse signifikant war.

Wir möchten hier wiederum betonen, dass es sich bei den vorliegenden Daten jedoch um eine retrospektive Bestandsaufnahme in der Diabetes Fußambulanz der Univ.-Klinik Graz handelt, die trotz aller Einschränkungen ein gutes Bild unserer Patientenpopulation zeigt. Auch lassen sich in den Daten gewisse Tendenzen erkennen, die in einer erweiterten Untersuchung ohne die erwähnten Einschränkungen bestätigt werden sollte.

Zusammenfassend hat diese retrospektive Untersuchung bestätigt, dass der Frauenanteil beim DFS geringer ist und dass es tendenziell Unterschiede in den Risikofaktoren sowie in der mikrobiologischen Besiedelung gibt, welche in der Prävention und Behandlung von DFS miteinbezogen werden sollen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Hutchinson A. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes: Prevention and Management of foot Problems. London: Royal College of General Practitioners; 2000. 26-63 p.
2. Scherbaum WA (Hrsg.), Haak T (Hrsg.), Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, u. a. Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. [Internet]. 2008. Available from: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL\\_Fusssyndrom\\_Update\\_2008.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Fusssyndrom_Update_2008.pdf)
3. Eckardt A, Lobmann R. Der diabetische Fuß. Springer; 2005. 268 p.
4. Herold G. Innere Medizin 2009. 2009. S. 678f. p.
5. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2005 Jan 12;293(2):217–28.
6. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet. 2005 Nov 12;366(9498):1719–24.
7. Berger M. Diabetes mellitus. 2. Aufl. Urban & Fischer Verlag; 2000. S.615ff p.
8. Auryan S, Itamar R. Gender-specific care of diabetes mellitus: particular considerations in the management of diabetic women. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2008 Dez 1;10(12):1135–56.
9. Johnson AE, Lavernia C. Breakout Session: Ethnic and Gender Differences in Diabetic Foot Management and Amputations. Clin Orthop Relat Res. 2010 Dez;469(7):1967–70.
10. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, u. a. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia. 2007 Jan;50(1):18–25.
11. Boulton AJM. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2008 Mai 1;24(S1):S3–6.
12. Delbridge L, Ctercteko G, Fowler C, Reeve TS, Le Quesne LP. The aetiology of diabetic neuropathic ulceration of the foot. British Journal of Surgery. 1985 Jan 1;72(1):1–6.
13. McFadden JP, Corrall RJ., O'Brien IA. Autonomic and sensory nerve function in diabetic foot ulceration. Clinical and Experimental Dermatology. 1991 Mai 1;16(3):193–6.
14. Hierl FX, Landgraf R. Klinische Symptomatologie und klinische Diagnostik beim diabetischen Fußsyndrom (DFS). Der Internist. 1999 Sep;40(10):1002–8.
15. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. Diabetes Care. 1999 Juli;22(7):1036–42.
16. Murray HJ, Young MJ, Hollis S, Boulton AJ. The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. Diabet. Med. 1996 Nov;13(11):979–82.
17. Chantelau E, Spraul M. Amputation? Nein danke! Verlag Neuer Merkur GmbH; 1999. 73-78 p.
18. Lithner F, Hietala S-O, Steen L. Skeletal Lesions and Arterial Calcifications of the Feet in Diabetics. Acta Medica Scandinavica. 1984 Jan 12;216(S687):47–54.
19. Conard MC. Large and Small Artery Occlusion in Diabetics and Nondiabetics with Severe Vascular Disease. Circulation. 1967 Juli 1;36(1):83–91.
20. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral Arterial Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients. Diabetes Care. 2001;24(8):1433–7.

21. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, u. a. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis.* 2004 Okt 1;39(7):885–910.
22. Landgraf R, Hierl FX. Allgemeine Therapie der Menschen mit diabetischem Fußsyndrom (DFS). *Der Internist.* 1999 Sep;40(10):1018–23.
23. Chincholikar DA, Pal RB. Study of fungal and bacterial infections of the diabetic foot. *Indian J Pathol Microbiol.* 2002 Jan;45(1):15–22.
24. Bansal E, Garg A, Bhatia S, Attri AK, Chander J. Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcers. *Indian J Pathol Microbiol.* 2008 Juni;51(2):204–8.
25. Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical Criteria for Screening Patients at High Risk for Diabetic Foot Ulceration. *Arch Intern Med.* 1998 Jan 26;158(2):157–62.
26. Al-Maskari F, El-Sadig M. Prevalence of risk factors for diabetic foot complications. *BMC Family Practice.* 2007;8(1):59.
27. Al-Mahroos F, Al-Roomi K. Diabetic neuropathy, foot ulceration, peripheral vascular disease and potential risk factors among patients with diabetes in Bahrain : A nationwide primary care diabetes clinic-based study. *Ann Saudi Med.* 2007;27(1):25.
28. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, u. a. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia.* 2008 Nov;52(3):398–407.
29. Watts SA, Daly B, Anthony M, McDonald P, Khoury A, Dahar W. The effect of age, gender, risk level and glycosylated hemoglobin in predicting foot amputation in HMO patients with diabetes. *J Am Acad Nurse Pract.* 2001 Mai;13(5):230–5.
30. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs. The Framingham study. *JAMA.* 1972 Aug 14;221(7):661–6.
31. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008 Juni;24 Suppl 1:S181–7.
32. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1999 Aug;22(8):1354–60.
33. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJG, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin. Infect. Dis.* 2007 Feb 15;44(4):562–5.
34. Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA. Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load. *Biol Res Nurs.* 2009 Okt;11(2):119–28.
35. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJG, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care.* 2007 Feb;30(2):270–4.
36. Morales Lozano R, González Fernández ML, Martínez Hernández D, Beneit Montesinos JV, Guisado Jiménez S, Gonzalez Jurado MA. Validating the Probe-to-Bone Test and Other Tests for Diagnosing Chronic Osteomyelitis in the Diabetic Foot. *Diabetes Care.* 2010 Okt 1;33(10):2140–5.
37. Lipsky BA. Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Clin. Infect. Dis.* 2008 Aug 15;47(4):528–30.
38. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin. Infect. Dis.* 1997 Dez;25(6):1318–26.
39. Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, Turhan V, Ardic N, Top C, u. a. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. *Tohoku J. Exp. Med.* 2007 Dez;213(4):305–12.

40. Valensi P, Girod I, Baron F, Moreau-Defarges T, Guillon P. Quality of life and clinical correlates in patients with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab.* 2005 Juni;31(3 Pt 1):263–71.
41. Parisi MCR, Zantut-Wittmann DE, Pavin EJ, Machado H, Nery M, Jeffcoate WJ. Comparison of three systems of classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcers in a Brazilian population. *Eur. J. Endocrinol.* 2008 Okt;159(4):417–22.
42. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care.* 2001 Jan;24(1):84–8.
43. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician.* 2002 Nov 1;66(9):1655–62.
44. Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Game FL, u. a. Specific guidelines on wound and wound-bed management. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008 Juni;24 Suppl 1:S188–9.
45. Eneroth M, van Houtum WH. The value of debridement and Vacuum-Assisted Closure (V.A.C.) Therapy in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008 Juni;24 Suppl 1:S76–80.
46. Reike H. Wundheilung und lokale Wundbehandlung bei diabetischem Fußsyndrom. *Der Internist.* 1999 Sep;40(10):1009–17.
47. Bus SA, Valk GD, van Deursen RW, Armstrong DG, Caravaggi C, Hlaváček P, u. a. Specific guidelines on footwear and offloading. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2008 Mai 1;24(S1):S192–3.
48. Armstrong DG, Lavery LA, Kimbriel HR, Nixon BP, Boulton AJM. Activity Patterns of Patients With Diabetic Foot Ulceration. *Diabetes Care.* 2003;26(9):2595–7.
49. Fincke B, Miller D, Christiansen C, Turpin R. Variation in antibiotic treatment for diabetic patients with serious foot infections: A retrospective observational study. *BMC Health Services Research.* 2010;10(1):193.
50. Kessler SB, Botzlar A, Kalteis TA. Indikationsstellung und Vorgehen bei der chirurgischen Behandlung des diabetischen Fußsyndroms. *Der Internist.* 1999 Sep;40(10):1024–8.
51. Plank J, Haas W, Rakovac I, Görzer E, Sommer R, Siebenhofer A, u. a. Evaluation of the Impact of Chiropractic Care in the Secondary Prevention of Foot Ulcerations in Diabetic Subjects. *Diabetes Care.* 2003 Juni 1;26(6):1691–5.
52. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, u. a. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia.* 2008 Feb;51(5):747–55.
53. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the Outcome of the Management of Diabetic Foot Ulcers Using Ulcer-Related and Person-Related Measures. *Diabetes Care.* 2006 Aug;29(8):1784–7.
54. Schofield CJ, Libby G, Brennan GM, MacAlpine RR, Morris AD, Leese GP. Mortality and Hospitalization in Patients After Amputation. *Diabetes Care.* 2006 Okt;29(10):2252–6.
55. Hjelm K, Nyberg P, Apelqvist J. Gender influences beliefs about health and illness in diabetic subjects with severe foot lesions. *J Adv Nurs.* 2002 Dez;40(6):673–84.
56. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KMV, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann. Intern. Med.* 2007 Aug 7;147(3):149–55.
57. Tamer A, Yildiz S, Yildiz N, Kanat M, Gunduz H, Tahtaci M, u. a. The prevalence of neuropathy and relationship with risk factors in diabetic patients: a single-center experience. *Med Princ Pract.* 2006;15(3):190–4.
58. Booya F, Bandarian F, Larijani B, Pajouhi M, Nooraei M, Lotfi J. Potential risk factors for

diabetic neuropathy: a case control study. *BMC Neurology*. 2005;5(1):24.

59. Chen H-F, Ho C-A, Li C-Y. Age and sex may significantly interact with diabetes on the risks of lower-extremity amputation and peripheral revascularization procedures: evidence from a cohort of a half-million diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2409–14.

60. McKee J. Examining differences in diabetic foot amputation [Internet]. [zitiert 2011 Aug 13];Available from: <http://www.aaos.org/news/aaosnow/aug10/clinical7.asp>

61. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J. Hypertens*. 1999 Feb;17(2):151–83.

62. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999 Juni 2;281(21):2005–12.

63. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Racial and ethnic differences in glycemic control of adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 März;22(3):403–8.

64. Nau DP, Mallya U. Sex disparity in the management of dyslipidemia among patients with type 2 diabetes mellitus in a managed care organization. *Am J Manag Care*. 2005 Feb;11(2):69–73.

65. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, Böhm M, Krone W. Sex Disparities in the Treatment and Control of Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Juli;31(7):1389–91.

# Anhang

## Curriculum vitae

**Name:** Anja Ribitsch (geb. Menzel)

**Geburtsdatum und -ort:** 8. November 1982 in Graz

**Anschrift:** Leibenfelder Straße 74, 8530  
Deutschlandsberg

**Staatsangehörigkeit:** Österreich

**Familienstand:** verheiratet

**Ehemann:** Herbert Ribitsch

**Tochter:** Johanna Ribitsch

**Eltern:** Harald Menzel, Veronika Menzel

**Geschwister:** Julia Menzel, Alexander Menzel, Stefan Menzel

**Telefon:** +43/664/5136830

**E-Mail:** anja@ribitsch.at

**Sprachenkenntnisse:**

Muttersprache Deutsch

sehr gute Englischkenntnisse in Wort und Schrift

Grundkenntnisse in Französisch

**Schullaufbahn:**

---

**1989 - 1993:** Volksschule St. Peter i. S.**1993-1997:** Hauptschule Schwanberg**1997-2001:** BORG Deutschlandsberg

Abschluss: Matura 2001

**Studium:**

---

**ab 2001:** Studium an der MedUni Graz**2003** Umstieg in den neuen Studienplan**2006** Unterbrechung des Studiums für eineinhalb Jahre aufgrund von Schwangerschaft und Betreuung des eigenen Kindes**3. Abschnitt:** **Fächergruppe 1** (Chirurgie) an der Univ.-Klinik Graz, an der Klinik für Plastische und Rekonstruktive Chirurgie (Prof. Spindel)**Fächergruppe 2** (Innere Medizin) an der Univ.-Klinik Graz, an der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechsel (Prof. Pieber)**Famulatur für Allgemeinmedizin** bei Frau Dr. Leber in Graz**Fächergruppe 3** an der Univ.-Klinik Graz , Klinik für Psychiatrie (Prof. Hofmann)**Universitätslehrgänge:**

Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide

Klinisch-topographische Anatomie der Extremitäten

Water for life

Cased-based learning in Klinik und Praxis

Betriebswirtschaft im Gesundheitswesen

**Diplomarbeit:**

an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel zum Thema:

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pathogenese, Risikofaktoren und Outcome von diabetischen Fußulzera.

(Betreuer: Priv. Doz. Dr. Gerlies Bock, Prof. Dr. Thomas Pieber)

**Famulaturen:**

---

- 11/2007:** Innere Medizin (BHB Graz Marschallgasse, Prof. Skrabal )  
Dauer: 4 Wochen
- 07/2009:** Neurologie (LKH Graz, Prof. Reiter)  
Dauer: 2 Wochen
- 08/2009:** Radiologie (LKH Graz, Prof. Fotter)  
Dauer: 2 Wochen
- 06/2010:** Plastische und Rekonstruktive Chirurgie (LKH Graz, Prof. Scharnagl)  
Dauer: 4 Wochen
- 08/2010:** Innere Medizin (LKH Graz, Prof. Pieber)  
Dauer: 4 Wochen

**Berufserfahrung:**

---

- 2004-2011:** geringfügige Mitarbeiterin bei Ivents Kulturagentur Graz mit Schwerpunkt Administration, Organisation und Medienarbeit, im Rahmen verschiedener Projekte

Graz, 2011