

**Aus dem Institut für Physiologie II
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Oberleithner-**

**Vakuum-Saug-Verbände bei der Behandlung tiefer
Gewebedestruktionen im Rahmen eines Diabetischen
Fußsyndromes**

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und
aus dem Marien Hospital Dortmund
Chefarzt Dr. med. Klemens Sondern**

**vorgelegt von
Bucher, Jan
aus Dortmund
2005**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelm-Universität Münster.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. E. Zimmermann
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. P. Lunkenheimer

Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2005

**Aus dem Institut für Physiologie II
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

- Direktor: Univ. Prof. Dr. H. Oberleithner -

Referent: Univ. Prof. Dr. E. Zimmermann

Koreferent: Univ. Prof. Dr. P. Lunkenheimer

Zusammenfassung

Vakuum-Saug-Verbände bei der Behandlung tiefer Gewebedestruktionen im Rahmen eines Diabetischen Fußsyndromes

von Jan Bucher

Einleitung: Die Einführung der Vakuum-Saug-Verbandstechnik scheint eine wirksame neue Therapiemöglichkeit zur Granulationsförderung chronischer Wunden darzustellen. In dieser Arbeit soll die Effektivität sowie die Komplikationsrate dieser noch jungen Therapieoption in der Anwendung bei diabetischen Fußläsionen erörtert werden. Dieses geschieht sowohl im Kurz- als auch im Langzeitverlauf.

Material und Methode: Es wurden 40 Diabetiker mit einer chronischen Fußläsion bei vorliegender Angiopathie und Neuropathie oder auch chronisch venöser Insuffizienz mittels eines Vakuum-Saug-Verbandes behandelt. Prospektiv wurden der Wundverlauf, die Dauer der Vakuumtherapie und das unmittelbare sowie das Langzeitergebnis nach im Mittel 5,5 Monaten erfasst.

Ergebnisse: Der Vakuumverband wurde durchschnittlich 12 Tage angewandt (3-40 Tage, ± 9). Die initiale Wundgröße betrug 55,8 cm² (2-600 cm²). 15 Patienten erhielten im Anschluß eine plastisch-operative Defektdeckung. Am Ende der stationären Behandlung waren 45% der Wunden komplett abgeheilt, in 40% der Fälle war eine inkomplette Wundheilung erzielt worden. Die Komplikationsrate lag bei 5%. In der Nachuntersuchung verteilt sich das Ergebnis wie folgt: Im Fall einer plastischen Defektdeckung zeigte sich eine 100%ige Wundheilung, hingegen waren nur fünf von insgesamt 25 nicht plastisch gedeckten Wunden in der Nachuntersuchung abgeheilt.

Schlussfolgerung: Die Vakuum-Saug-Therapie stellt eine gute Methode bei therapierefraktären Wunden zum Erzielen einer Granulation dar. Die Nachbeobachtung verdeutlicht aber auch die Grenzen des Verfahrens. Eine stabile Wundheilung wird erst durch eine abschließende plastische Defektdeckung erzielt.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2005

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | Kapitel | Seite |
|-------------|--|-----------|
| A | Einleitung | |
| A.1. | Diabetes mellitus | 1 |
| A.1.1. | Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus..... | 2 |
| A.1.2 | Regulation der Glukosehomöostase..... | 5 |
| A.1.3. | Pathophysiologie und Pathogenese des Stoffwechselsyndroms Typ-2-Diabetes..... | 7 |
| A.1.4. | Diabetische Folgekomplikationen | 11 |
| A.2. | Diabetisches Fußsyndrom | 14 |
| A.3. | Wundheilung | 17 |
| A.3.1. | Störungen der Wundheilung / Pathobiochemische Aspekte des Diabetischen Fußsyndroms..... | 23 |
| A.4. | Infektionen beim Diabetischen Fußsyndrom | 26 |
| A.4.1. | Keimarten | |
| A.4.1.1. | Grampositive Bakterien..... | 27 |
| A.4.1.2. | Gramnegative Bakterien..... | 28 |
| A.4.1.3. | Anaerobe Bakterien..... | 29 |
| A.5. | Möglichkeiten der Revaskularisation | 30 |
| A.5.1. | Operative Revaskularisation..... | 30 |
| A.5.2. | Interventionelle Revaskularisation..... | 31 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| A.6. | Wundtherapie | 32 |
| | Wunddebridement | |
| | Antiseptika | |
| | Wundauflagen | |
| | Wachstumsfaktoren | |
| A.7. | Vakuum-Saugverband (VST) / V.A.C.®-Therapie | 37 |
| A.8. | Fragestellung | 42 |
| B | Patienten, Material und Methode | |
| B.1. | Datenerhebung und Anamnese | 43 |
| B.2. | Laborparameter und Methode | 44 |
| B.2.1. | Blutentnahmen..... | 44 |
| B.2.2. | Wundinspektion und Klassifikation der Wunde..... | 46 |
| B.2.3. | Wundabstrich und mikrobiologische Aufarbeitung..... | 47 |
| B.3. | Angiologische Diagnostik | 47 |
| B.4. | Neurologische Diagnostik | 48 |
| B.5. | Wundbehandlung | 49 |

| Kapitel | Seite |
|-------------|--|
| B.6. | Vakuumsaugverband.....52 |
| B.6.1. | Technische Vorraussetzung.....52 |
| B.6.2. | Verbandswechsel / Beendigung der VST.....54 |
| B.7. | Statistik.....54 |
| | |
| C | Ergebnisse |
| | |
| C.1. | Patienten |
| C.1.1. | Patientenalter und Geschlechterverteilung.....55 |
| C.1.2. | Stoffwechselgüte.....56 |
| C.1.3. | Folgekomplikationen.....58 |
| C.1.4. | Gefäßstatus und Revaskularisation.....59 |
| C.1.5. | Dauer der stationären Behandlung.....60 |
| | |
| C.2. | Wunden |
| C.2.1. | Wundätiologie und Lokalisation.....61 |
| C.2.1.1. | Wundätiologie.....61 |
| C.2.1.2. | Lokalisation.....62 |
| C.2.2. | Wundgröße.....63 |
| C.2.3. | Klassifikation der Wunden nach WAGNER.....64 |
| C.2.4. | Keimspektrum.....65 |
| | |
| C.3. | Vakuumsaugverband |
| C.3.1. | Behandlungszyklen.....66 |
| C.3.2. | Dauer der Behandlung.....68 |
| C.3.3. | Beendigung der Vakuumsaugtherapie.....69 |
| C.3.4. | Verbandsanlage.....70 |

| Kapitel | Seite |
|---|-----------|
| C.4. Behandlungsergebnisse | |
| C.4.1. Behandlungsergebnisse nach Beendigung der Vakuumsaugtherapie..... | 71 |
| C.4.2. Maßnahmen und Methoden der plastischen Defektdeckung..... | 72 |
| C.4.3. Verlauf der Entzündungsparameter..... | 73 |
| C.4.3.1. Hämoglobin..... | 73 |
| C.4.3.2. Leukozyten..... | 73 |
| C.4.3.3. C-reaktives Protein..... | 74 |
| C.4.4. VST-spezifische Komplikationen..... | 75 |
| C.4.5. Resultate am Ende der stationären Behandlung..... | 76 |
| | |
| C.5. Die Nachuntersuchung | |
| C.5.1. Zeitpunkt der Nachuntersuchung..... | 78 |
| C.5.2. Wundstatus in der Nachuntersuchung..... | 78 |
| | |
| C.6. Determinanten und Korrelationen der Therapieergebnisse | |
| C.6.1. Wundparameter..... | 80 |
| C.6.2. Vakuumsaugtherapie und Entzündungszeichen..... | 83 |
| C.6.3. Einfluss patienteneigener Charakteristika auf das Therapieergebnis der Vakuumsaugtherapie..... | 84 |
| C.6.4. Plastische Defektdeckung und Langzeitergebnisse..... | 85 |
| | |
| C.7. Zusammenfassung der Ergebnisse | 87 |

| Kapitel | Seite |
|---------|--|
| D | Diskussion |
| D.1. | Vakuumsaugtherapie bei Diabetischem Fußsyndrom.....89 |
| D.2. | Komplikationen der Vakuumsaugtherapie.....92 |
| D.3. | Welche Kriterien beeinflussen das Behandlungsergebnis?.....94 |
| E | Schlussfolgerung.....96 |
| F | Literatur.....98 |
| G | Lebenslauf.....112 |
| H | Danksagung.....114 |
| I | Anhang |
| I.1. | Photodokumentation.....I |
| | Fall 1.....II |
| | Fall 2.....V |
| | Fall 3.....VII |
| I.2. | Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....IX |

A. Einleitung

A.1. Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung mit Akut- und Spätkomplikationen. Sie hat etwa jeden zwanzigsten Bürger der Bundesrepublik befallen und stellt eine erhebliche Belastung für Millionen von Mitbürgern, aber auch für das Gesundheitssystem und dessen Ressourcen dar. Es ist die häufigste endokrine Erkrankung. Das entscheidende Zeichen jeder Form von Diabetes mellitus ist das Auftreten einer Hyperglykämie, denn der gesunde Organismus kann sie sicher und effektiv verhindern. Diese krankhafte Blutzuckererhöhung kann zum einen akute Beschwerden hervorrufen, und leider wird meistens der Diabetes mellitus auch dann nur schnell diagnostiziert. Hierzu gehören die Symptome einer verstärkten Urinausscheidung (Polyurie und Polydypsie) oder aber auch eine allgemeine Abgeschlagenheit und erhöhte Infektanfälligkeit. Oftmals werden jedoch auch keine Beschwerden wahrgenommen, so daß die Diagnose als „zufällig“ erhobener Laborparameter gestellt wird. Ein Diabetes mellitus Typ 2 wird in der Regel fünf bis zehn Jahre zu spät diagnostiziert [30].

Darüber hinaus kommt es durch die dauernde, enzymatisch nicht gesteuerte Bindung der zuviel vorhandenen Glukose im Blut an Eiweiß (Glycierung“) zu vielseitigen, nahezu alle Organsysteme betreffende Folgekomplikationen. Das diabetische Fußsyndrom ist hierbei eine der schwerwiegendsten Komplikationen, dessen Gefahr häufig unterschätzt wird und das bei inadäquater Erkennung und Einschätzung und unzureichender Therapie häufig zu Amputationen führt.

A.1.1. Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus stellt ein Syndrom, bei dem die chronische Erhöhung des Blutglukose-Spiegels, die zu seiner Diagnose führt, durch eine Reihe von unterschiedlichen Erkrankungen und Störungen ausgelöst werden kann. Ursächlich liegt der Hyperglykämie stets eine mangelnde Insulinwirkung zugrunde, entweder durch Insulin-Defizit als Folge einer nicht ausreichenden Sekretion des Hormons und/oder durch eine Verminderung der Wirksamkeit des verfügbaren Insulins. Nun gibt es bezüglich der Blutglukosekonzentration mit ihren physiologischen Schwankungen während des Tagesablaufs ein Kontinuum zwischen sicher normal, d.h. gesund, und eindeutig pathologisch hinsichtlich von Kurz- und Langzeit-Komplikationen. Damit steht man ähnlich wie bei der Unterscheidung zwischen einem normalen und einem pathologischen Blutdruck vor der Problematik der Definition des Krankheitsbildes. Allgemein anerkannt sind die Diagnosekriterien der American Diabetes Association (ADA) aus dem Jahre 1997 [2] [3].

| | Plasma venös |
|-------------------------------------|----------------------|
| Diabetes mellitus | |
| Nüchtern-Glukose | ≥ 126 mg/dl |
| 2 h nach 75 g Glukose per os | ≥ 200 mg/dl |
| Glukose-Intoleranz | |
| Nüchtern-Glukose | 110-125 mg/dl |
| 2 h nach 75 g Glukose per os | 140-200 mg/dl |

Tab. 1: Definition des Diabetes mellitus und der gestörten Glukose-Toleranz nach einem Vorschlag der ADA [3]

Hinsichtlich der Klassifikation der verschiedenen Varianten des Syndroms Diabetes mellitus ist es zu einer Vereinheitlichung gekommen, die auf den Empfehlungen der World Health Organization (WHO)-Experten-Gruppe im Jahre 1985 [140] und der ADA [3] beruhen. Dabei gelten bei der Unterscheidung zwischen dem Typ 1 und dem Typ 2- Diabetes, die man auch als primäre oder idiopathische Diabetes-Formen bezeichnet hat, klinische Gesichtspunkte. Patienten mit jeglicher Form von Diabetes können in irgendeinem Stadium ihrer Erkrankung einer Insulintherapie bedürfen. Somit ist eine erforderliche Therapie mit Insulin kein geeignetes Klassifikationskriterium. Auf die ehemals verwendeten Begriffe Insulin-dependet-Diabetes mellitus (IDDM) und Non-Insuli-dependet-Diabetes mellitus (NIDDM) wird daher ausdrücklich verzichtet [75].

Eine Aussage zur Häufigkeit des Diabetes mellitus und der Altersstruktur der Patienten in Deutschland konnten in der Gesamterfassung aller Diabetiker in Ost-Berlin (48104 Patienten am 31.12.1988) in einer Auswertung von Ratzmann [108] gewonnen werden. Dabei ergab sich für beide Typen des idiopathischen Diabetes mellitus zusammen eine Prävalenz von ca. 5%. Auch bei einer globalen Auswertung von Krankenkassendaten im Bereich Dortmund ließ sich eine Prävalenz für den Diabetes mellitus von 5% hochrechnen [65]. Mehr als 95% der Gesamtzahl der Patienten gehören dem Typ-2-Diabetes an. Obwohl in den Auswertungen die Typ-1-Diabetiker inkludiert waren, zeigte sich das prozentuale Überwiegen alter und sehr alter (>80 Jahre) Menschen. Jenseits des 70. Lebensjahres leidet jeder vierte bis fünfte Mitbürger an einem Diabetes mellitus. Für die überwiegende Mehrheit der Patienten in Deutschland stellt der Typ-2-Diabetes eine geriatrische Erkrankung dar.

I. Typ 1-Diabetes (B-Zell-Zerstörung, die üblicherweise zum absoluten Insulinmangel führt)

A. Immunologisch vermittelt

B. Idiopathisch

Typ 2-Diabetes (kann sich von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinüberschuß bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinmangel erstrecken)

II. Andere spezifische Diabetes-Typen

A. Genetische Defekte der B-Zell-Funktion

1. Chromosom 12, HNF-1 α (frühere Bezeichnung MODY 3)
2. Chromosom 7 (frühere Bezeichnung MODY 2)
3. Mitochondriale DANN
4. Andere

B. Genetische Defekte der Insulinwirkung

1. Typ a Insulinresistenz
2. Leprechaunismus
3. Rabson-Mendenhall-Syndrom
4. Andere

C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas

1. Pankreatitis
2. Trauma, Pankreatektomie
3. Neoplasie
4. Zystische Fibrose
5. Hämochromatose
6. Andere

D. Endokrinopathien

1. Akromegalie
2. Cushing-Syndrom
3. Glukagonom
4. Phäochromozytom
5. Hyperthyreose
6. Andere

E. Medikamenten-oder chemikalieninduziert

1. Glukokortikoide
2. Diazoxid Thiazide
3. Andere

F. Infektionen

1. Kongenitale Rötelninfektion
2. Zytomegalievirus
3. Andere

G. Gelegentlich mit Diabetes assoziierte Syndrome

1. Down-Syndrom
2. Klinefelter-Syndrom
3. Andere

IV. Gestationsdiabetes (GDM)

Abb.1:Klassifikation des Diabetes mellitus

A.1.2. Regulation der Glukosehomöostase

Das grundlegende Konzept einer bedarfsgerechten Glukoseregulation ,mit dem Ziel der Aufrechterhaltung einer konstanten arteriellen Blutglukosekonzentration, wird durch ein fein abgestimmtes Hormonsystem gewährleistet. Es sind dies die Pankreashormone Insulin und Glukagon aus den B- und A-Zellen des endokrinen Inselzellapparates. Glukagon steuert die Funktion der Deassimilation, die Produktion von Glukose in der Leber durch Glukogenolyse und Glukoneogenese. Insulin steuert die Funktion der Assimilation, d.h. Glukose wird von den insulinabhängigen Geweben aufgenommen und verbrannt oder gespeichert. Diese Glukoseaufnahme, die quantitativ bedeutsam in Muskel- und Fettgewebe, aber auch der Leber selbst durch Insulin ermöglicht wird, stellt die meßbare periphere Glukoseutilisation dar. Intrazellulär wird die Glukose dann oxidativ über den Stoffwechselweg der Glykolyse abgebaut und in chemische Energie umgewandelt oder nicht-oxidativ in Speicherform (Glykogen) über die Glykogen-Synthese in Muskel und Leber weiterverwertet. Die Sekretion der Inselzellhormone Glukagon und Insulin unterliegt einer zentralnervösen Kontrolle mit einer Steuerung über zahlreiche Neurone, die entsprechende Signale an die endokrinen Zellen führen. Neben den typischen Neurotransmitter des sympathischen und parasympathischen Nervensystems (Katecholamine, Dopamin, Acetylcholin) spielen die primär hypothalamischen Peptide CRH (corticotropin releasing hormone), TRH (thyrotropin releasing hormone) sowie Neurotransmitter wie Endorphine, Neuromedin, Substanz P und Bombesin bzw. Gastrin releasing hormone (GRP) eine wesentliche Rolle in der zentralnervösen Steuerung [19].

Unter konstanten bzw. basalen Ruhebedingungen stellen die Inseln des Pankreas und das von ihnen produzierte Gemisch von Insulin und Glukagon das wichtigste Regulationssystem der Glukosehomöostase dar. Es verhindert gleichermaßen Hyperglykämie und Hypoglykämie. In besonderen Situationen, wenn der Glukosenachschub für das Gehirn potentiell gefährdet ist, erfolgt jedoch die Steuerung über übergeordnete zentralnervöse Zentren. Über diese Regulationsmechanismen wird die extrazelluläre Glukosekonzentration im gesunden Organismus innerhalb enger Grenzen von 60 bis 180 mg/dl bemerkenswert konstant gehalten, unabhängig von zum Teil erheblichen

Variationen der peripheren Glukoseaufnahme und der Verfügbarkeit von Glukose durch die Nahrungsaufnahme. Während und nach der oralen Nahrungsaufnahme hat das glukohomöostatische Regulationssystem die Aufgabe, die Blutglukosekonzentration zu limitieren. Sie erreicht postprandial ein Maximum um 180 mg/dl und befindet sich nach ca. 2 Stunden wieder auf dem präprandialen Niveau. Der Einstrom von aus dem Darm resorbierbarer Glukose in die Zirkulation wird durch eine Stimulation der Insulinsekretion über eine Steigerung der Glukoseaufnahme in Muskulatur und Fettgewebe ausgeglichen. Die hepatische Glukoseproduktion wird durch den Insulinanstieg gehemmt, ebenso die Sekretion von Glukagon. Dessen Wirkungen an der Leber werden somit durch Insulin neutralisiert bzw. antagonisiert. Die Höhe der prandialen Glykämie bestimmt indirekt die Höhe der Insulinsekretion. Die dazu erforderliche Signalübertragung wird endokrin über gastrointestinale Hormone vermittelt [120].

A.1.3. Pathophysiologie und Pathogenese des Stoffwechselsyndroms Typ-2-Diabetes

Im Unterschied zum Typ-1-Diabetes mit einer genetischprädisponierten, komplexen Autoimmun-Pathogenese und den pathophysiologischen Konsequenzen von absolutem Insulinmangel können beim Typ-2-Diabetes in einer langen Manifestationsphase diverse Defekte und Fehlsteuerungen auf ganz unterschiedlichen Ebenen der Glukoseregulation für die Entstehung und Entwicklung des Typ-2-Diabetes verantwortlich sein. Es existieren mindestens drei wesentliche Defekte in verschiedenen Organsystemen, die für die Glukosehomöostase elementar sind. Bei vollständiger Ausbildung der Erkrankung sind alle manifest, im Rahmen der Entstehung eines Typ-2-Diabetes aber können sie nacheinander und sich gegenseitig verursachend oder verstärkend auftreten:

1. eine veränderte, nicht normale (oder „abnorme“) Insulinsekretion auf den Stimulus Glukose
2. eine reduzierte Fähigkeit von Insulin, die periphere Aufnahme von Glukose in die Gewebe zu stimulieren (Insulin-Resistenz)
3. eine gesteigerte und vermindert hemmbare hepatische Glukoseproduktion trotz bereits bestehender Hyperglykämie

Bei diesen Schlüsselfunktionen der Regulation der Glukosehomöostase sind Glukosetransporter beteiligt [13],[50]. Diese können primär genetisch bedingt oder sekundär durch chronische Hyperglykämie erworben, in ihrer Anzahl oder ihrer genetischen Expression verändert werden [13],[95]. Das gleiche gilt für die Insulinrezeptoren, deren Anzahl downreguliert und deren Funktion, auch der Untereinheiten mit der dort lokalisierten Tyrosinkinase, verändert sein können[55],[59]. Die Insulin-Sekretion der β -Zellen selbst hängt ab von einem intakten glukoseinduzierten *insulin secretion-coupling*-Mechanismus [90] mit Beteiligung des Enzyms Glukokinase, dem eigentlichen Glukose-Sensor. Hierdurch wird die laufende „Messung“ der aktuellen Glukosekonzentration überhaupt erst möglich, die Voraussetzung für die Steuerung der Glukosehomöostase durch die entsprechende Regulation der Sekretion der Inselzellhormone. Diese biochemischen Mechanismen sind auch heute noch im Detail ebenso ungeklärt wie die eigentliche Signalübertragung in der Peripherie

vom Insulinrezeptor auf den benachbarten Glukosetransporter und die Steuerung von weiteren intrazellulären Stoffwechselfvorgängen [124].

Der Typ-2-Diabetes ist eine sehr heterogene Erkrankung, deren Entstehung von der verminderten oder vermehrten genetischen Expression verschiedenster Proteine (Enzyme, Rezeptoren, Transporter) über mögliche funktionelle Defekte bis hin zu histologisch faßbaren Veränderungen sehr unterschiedliche Ursachen aufweisen kann.

Glukose-Transporter

Neben einem aktiven, energieverbrauchendem Transportsystem besitzen alle Körperzellen verschiedene, sehr spezifische Glukose-Transporter, die einen energieunabhängigen Transport von Glukosemolekülen durch die Lipidschichten der Zellmembranen ermöglichen (GLUT1 bis GLUT5). Es handelt sich um sehr unterschiedliche Proteine, die in der Zellmembran verankert sind. Neben der Funktion der Glukosetransporter lässt sich die Aktivität, die Anzahl der Glukose-Transporter bzw. das Vorhandensein oder Fehlen, mit Hilfe der spezifischen GLUT-mRNA-Expression indirekt bestimmen. GLUT 1 kommt in fast allen Körperzellen vor und ermöglicht die basale Nährstoffversorgung der einzelnen Zellen mit Glukose [50]. Die GLUT-1-Expression nimmt bei Hypoglykämie, Zellwachstum, Virusinfektion und Streß zu. Die Isoform GLUT 2 ist typisch für die Leber und die pankreatische β -Zelle [81]. Ein Defekt führt dazu, dass die Insulinsekretion der β -Zelle als Antwort auf eine Hyperglykämie und deren Korrektur verhindert bzw. unmöglich wird. GLUT 4 ist der vorherrschende Glukose-Transporter im Muskel- und Fettgewebe, den quantitativ überwiegenden insulinregulierten Geweben. Die Glukose-Transportraten von GLUT 4 werden durch Insulin um den Faktor 15-40 innerhalb von Minuten gesteigert [109]. Dieser Transporter erlaubt es, die postprandiale Blutglukosekonzentration trotz großer Schwankungen resorbierter Glukose innerhalb physiologischer Grenzen zu halten. Ein Ausfall oder Defekt an irgendeiner Stelle dieses insulininduzierten Reaktionsverlaufes mit Beteiligung von GLUT 4 würde zu gravierender Insulinresistenz führen. Weniger bekannt sind der im Gehirn neben GLUT 1 vorherrschende Transporter GLUT 3 und der im Jejunum lokalisierte Transporter GLUT 5 [51].

Glukosesensoren

Die Aufnahme von Glukose durch die Darmwand des Duodenums ist ein Na^+ -gekoppelter aktiver Transport. Die Pfortader besitzt Osmo- und Glukoserezeptoren, die durch fallende Glukosespiegel aktiviert werden. Aufgenommene Glukose muss für die Verstoffwechslung in der Leber phosphoryliert werden, was durch die Glukokinase ausgeführt wird, die speziell für diese Funktion einen hohen K_m -Wert aufweist: nur bei hoher Glukosekonzentration erreicht dieses Enzym seine Leistung; bei kleinen Glukosekonzentrationen strömt mit dem Pfortaderblut freie Glukose in die Leber, um dort durch die Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat umgesetzt zu werden. Der jeder Zelle eigene Insulinrezeptor vermittelt durch die Translokation von Glukosetransportern die Aufnahme der Glukose in jede Zelle. Insulin wird über steigende Glukoseaufnahme in β -Zellen des Pankreas sezerniert. Die speziell hier lokalisierte Glukokinase führt zur Verstoffwechslung des Kohlenhydrates und damit zum zellulären Anstieg des ATP. Hohe ATP-Konzentrationen inaktivieren einen ATP-abhängigen K^+ -Kanal, sodass das Membranpotential steigt. In der Folge öffnen sich Calciumkanäle und induzieren die Exozytose der β -Granula. Das im Blut zirkulierende Insulin bindet an die entsprechenden Insulinrezeptoren, aktiviert die Tyrosinkinase zur Phosphorylierung des Rezeptor-spezifischen Substrates, induziert die Translokation der Glukosekanäle und aktiviert den Reaktionsmechanismus zur Bildung der MAP-Kinase (Mitogen aktivierte Protein-Kinase).

Der Glukosespiegel des Gesamtorganismus wird nach Rezeptoraktivierung durch die Bindung von Katecholaminen, Glukagon und Glukokortikoide geregelt, die über G-Proteine zur Bildung von cAMP durch Adenylatzyklasen angeregt werden. cAMP bindet an Proteinkinase A. Proteinkinase A inhibiert die Glykogensynthetase und aktiviert die Glykogenphosphorylase.

Die Feinabstimmung der Phosphorylase-Aktivität erfolgt über allosterische Wechselwirkungen, wobei der AMP-Spiegel Phosphorylase b zu Phosphorylase a aktiviert, ohne dass eine Phosphorylierung des Enzyms durch Proteinkinase A erfolgen muss. Entstehen größere Mengen ATP oder Glukose-6-Phosphat, wird die Phosphorylase a wieder zu einem inaktiven Enzym.

Insulin und der Fettstoffwechsel

Insulin senkt den cAMP-Spiegel und mindert die Aktivität der Proteinkinase A. Insulin ist weiterhin ein Regulator der DANN-Transkription, da es durch Bindung an der Promotorregion der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase-Sequenz die Synthese dieses Steuerenzym der Glukoneogenese bindet und die Transkriptionsgeschwindigkeit reduziert. cAMP ist dagegen ein wirksamer Antagonist des Insulins, da im Allgemeinen Insulin-stimulierte Gene durch cAMP reprimiert und Insulin-reprimierte Gene durch cAMP aktiviert werden.

Insulin induziert die genetische Transkription der Lipoproteinlipase, die im Blut zirkulierende Chylomikrone oder VLDL-Komplexe lysiert und die freien Fettsäuren den Endothelzellen der Gefäße oder den Adipozyten zuführt. Das für die Triacylglycerin-Biosynthese benötigte α Glyzerophosphat stammt aus der Glykolyse. So besteht eine direkte Abhängigkeit zwischen Glukoseangebot, Insulinsekretion und dem Fettstoffwechsel.

Die Acetyl-CoA-Carboxylase (Manonyl-CoA-Synthetase) ist das Starterenzym für die Fettsäure-Synthese i Cytoplasma: Insulin ist ein wirksamer Induktor dieses Enzyms. Zum anderen wird die Pyruvatdehydrogenase durch Insulin aktiviert, sodass der Citratzyklus optimal arbeitet. Beim Insulinmangel des Diabetikers sind nur 10% der Pyruvatdehydrogenase aktiv und der Citratzyklus läuft auf niedrigem Niveau. Eine Entgleisung des Fettstoffwechsels hat daher immer eine diabetische Stoffwechsellage zur Folge. Zur Energiegewinnung müssen Fette abgebaut werden, wodurch es zur Anhäufung von Ketonkörpern kommt: Acetoazetat, Azeton, β -Hydroxy-Buttersäure. Eine Ketoazidose ist die Folge.

A.1.4. Diabetische Folgekomplikationen

Die diabetische Stoffwechsellage führt nach mehr oder weniger langer Dauer zu diabetesassoziierten Komplikationen, die die eigentliche Grundlage für die Häufigkeit und Art der Fußläsionen darstellen.

Neben den häufig assoziierten Störungen des Fettstoffwechsels durch eingeschränkte Insulinwirkung oder unphysiologische Insulintherapie sowie der arteriellen Hypertonie ist die dauernde bzw. intermittierende Hyperglykämie Ursache von diabetischen Folgekomplikationen. Sie treten bei den unterschiedlichen Diabetestypen in gleicher Geschwindigkeit und Dramatik auf. Durch permanente oder über lange Zeiträume erhöhte Blutzuckerkonzentrationen kommt es – unabhängig von Ätiologie und Pathogenese – zu enzymatisch nicht gesteuerter Anlagerung von Glukose an sämtliche Proteine des Körpers (Glykosylierung) und zu deren Deformierung sowie Funktionsverlust und konsekutivem Strukturwandel (advanced glycosylated endproducts - AGEs) [22]. Davon betroffen sind alle Gefäßregionen (Makro- und Mikrozirkulation) und besonders auch das Nervensystem.

Neben der Glycierung spielt die Aktivierung des sogenannten Polyol-Pathways (Konversion von Glukose zu azyklischem Polyol-Sorbitol mit nachfolgender Reoxidation zur Fruktose) eine weitere entscheidende Rolle in der Pathogenese der Folgekomplikationen.

Bei der diabetischen Retinopathie ist der Sachverhalt relativ eindeutig geklärt worden. Sie ist eine häufige mikroangiopathische Spätkomplikation, die in Industrienationen die häufigste Erblindungsursache bei Patienten zwischen 20 und 65 Jahren ist und linear mit der Diabeteslaufzeit assoziiert ist. Die morphologischen Frühveränderungen bestehen aus einer gesteigerten Kapillarpermeabilität und progressivem Kapillarverschluss [122]. Pathogenetisch sind irreversible Proteinveränderungen durch AGE's beschrieben, die in Abhängigkeit von Zeit und Glukosekonzentration im diabetischen Gewebe durch eine gestörte Clearance akkumulieren. Diese führen letztlich zu einem Kapillarverlust und einer retinalen Hypoxie. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Synthese von angiogenen Wachstumsfaktoren wie VEGF, bFGF

(basic Fibroblast Growth Factor); IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) und TNF- α (Tumor Necrosis Factor α), die eine proliferative Retinopathie initiieren. Die Verminderung des antiangiogenen TGF- β (Transforming Growth Factor β) scheint ebenso bedeutsam an der Proliferation von Kapillaren beteiligt zu sein [61]. Ähnliche immunologische Prozesse laufen bei Atherosklerose ab. Jüngste Untersuchungen konnten zeigen, warum Diabetiker eine sehr aggressive Atherosklerose entwickeln. Die o.g. AGE's binden an spezifische Rezeptoren (Receptor for advanced glycation endproducts, RAGE), die von Endothelzellen, Gefäßmuskelzellen und mononukleären exprimiert werden. Die Aktivierung der RAGE's führt zu einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nuclear-kappa B (NF KB), wodurch wiederum die Expression proinflammatorischer und prokoagulatorischer Gene wie Adhäsionsmoleküle (VCAM-1, ICAM-1, E-Selektin) und Chemokine (MCP-1, TNF- α , IL-1, IL-6) induziert wird [87]. Diesen Vorgang, bei der die RAGE eine Schlüsselrolle spielen, kann man als Initialzündung der endothelialen Dysfunktion verstehen, die heute für alle mikroangiopathischen Folgekomplikationen verantwortlich gemacht wird. Maßgeblich beteiligt an der Entstehung früher atherosklerotischer Läsionen, sog. „Fatty streaks“, ist das Chemokin Monocyte chemoattractive Proteine-1 (MCP-1). Das Fehlen von MCP-1 ergab im Tierversuch einen signifikanten Schutz vor Atherosklerose und zwar unabhängig vom Serum-Cholesterin [54]. Dabei ist hervorzuheben, das MCP-1 in humanen Endothelzellen durch AGE's induziert werden kann und die Monozyten-Rekrutierung bei Diabetikern im arteriellen System verstärkt abläuft [117]. Somit gewinnt bei Diabetikern die inflammatorische Spirale am Endothel schneller an Fahrt als bei der Atherogenese beim Stoffwechselgesunden.

Auf der Ebene der Kapillaren wird das Auftreten von charakteristischen histomorphologischen Gefäßveränderungen als diabetische Mikroangiopathie verstanden. Klinisch manifestiert sich diese als Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie mit gut differenzierbaren Befunden. Für die Nerven gelten Besonderheiten, da zusätzlich zu vaskulären Schäden an den Vasa nervorum der endoneuralen Mikrozirkulation auch morphologische und funktionelle Veränderungen der axonalen Komponente, d.h. direkte Schädigungen der Nervenfasern und ihrer Nervenscheiden bekannt sind.

An größeren Gefäßen manifestiert sich die Makroangiopathie als Ausgangspunkt der Atherosklerose, die im Verlauf zu den typischen thromboembolischen Komplikationen der allgemeinen Arteriosklerose führen kann.

Übersicht über die Folgekomplikationen

Makroangiopathie

- a. Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
- b. Koronare Herzerkrankung
- c. Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Mikroangiopathie

- a. Retinopathie
- b. Nephropathie
- c. Neuropathie
 - c.1. autonome Neuropathie (Gastroparese, kardiale Frequenzstarre, erektile Dysfunktion, Verlust der Schweißsekretion, Luxusperfusion durch Eröffnung aller a.v.-Shunts/Sympathektomie)
 - c.2. motorische Neuropathie (diab. Amyotrophie, Hirnnervenparesen)
 - c.3. sensible Neuropathie (symmetrisches, sensibles Polyneuropathie-Syndrom)

Syndrom des Diabetischen Fußes

- a. Neuropathische Genese
 - a.1. Neuroosteoarthropathie (Charcotfuß)
- b. Angiopathische Genese
- c. Gemischte Genese bei Neuropathie und Angiopathie

A.2. Diabetisches Fußsyndrom

Auch 15 Jahre nach Initiierung der Sankt Vincent Deklaration [33] werden unvermindert häufig nicht indizierte Amputationen bei Diabetikern durchgeführt. Im Gegenteil, die Zahl dieser verstümmelnden Eingriffe ist sogar noch gestiegen. Die Amputationsrate liegt in Deutschland bei ca. 25000 pro Jahr. Das weitere Schicksal dieser Patienten ist erschreckend. So ist das Risiko einer späteren Amputation am nicht amputierten Bein ebenfalls hoch und beträgt 13% für die nächsten 12 Monate und bis zu 53% nach vier Jahren [15]. Die Mortalität nach hohen Amputationen (Ober- bzw. Unterschenkel) ist um das siebenfache höher als nach Vorfuß- oder Zehenamputationen.

Die Wahrscheinlichkeit, ein eigenständiges Leben nach einer Amputation zu führen, nimmt mit der Amputationshöhe ab. Nach Unter- oder Oberschenkelamputation sind über 35 % der Operierten auf fremde Hilfe durch ambulante Pflegedienste angewiesen oder müssen sogar in Pflegeheime aufgenommen werden, dagegen versterben nach Zehenamputationen weniger als 3 % und weniger als 7 % werden nach Zehen- oder Vorfußamputation dauerhaft pflegebedürftig [111].

Diese Unterschiede in den Behandlungsfolgen machen es notwendig, eine grundlegende Definition der Behandlungsformen an dieser Stelle einzuführen: Unterschenkel- und Oberschenkelamputation werden als Majoramputation bezeichnet, Operationen unterhalb des Sprunggelenks mit erhaltenem Fersenbein (Vorfußamputation, Zehenamputation, Resektionen von Mittelfußköpfchen usw.) als Minoramputation.

Beim Diabetischen Fußsyndrom sind ursächlich drei als „Grundkrankheiten“ bezeichnete pathologische Zustände zu beschreiben. Erstens die periphere sensible und autonome Polyneuropathie (PNP), die davon wieder abhängige diabetische Osteoarthropathie (DOAP) sowie drittens die periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK); dem gesellt sich in der Entwicklung eines DFS als weiteres entscheidendes Agens die Infektion hinzu.

Neben der alleinigen trophischen Ulzeration respektive Entwicklung einer Gangrän im Rahmen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit stellen

sich insbesondere Fußveränderungen in der Folge einer Neuropathie ein, welche die Entstehung einer zumeist chronischen Fußläsion erklären. Die Leistungseinbuße der distalen Motoneurone führt zu einer denervationsbedingten Atrophie der kleinen Fußmuskeln. Es entsteht ein Ungleichgewicht zugunsten der langen Flexoren und Extensoren, es kommt zur charakteristischen Krallenzehenbildung mit Extension im Metatarsal-Phalangealgelenk und Flexion im Interphalangealgelenk. Ein Stabilitätsverlust der gesamten inneren Fußarchitektur ist die Folge, Hammer- und Krallenzehen sowie insbesondere die Metatarsalköpfe werden besonders druckexponiert und stellen typische initiale Läsionsorte dar.

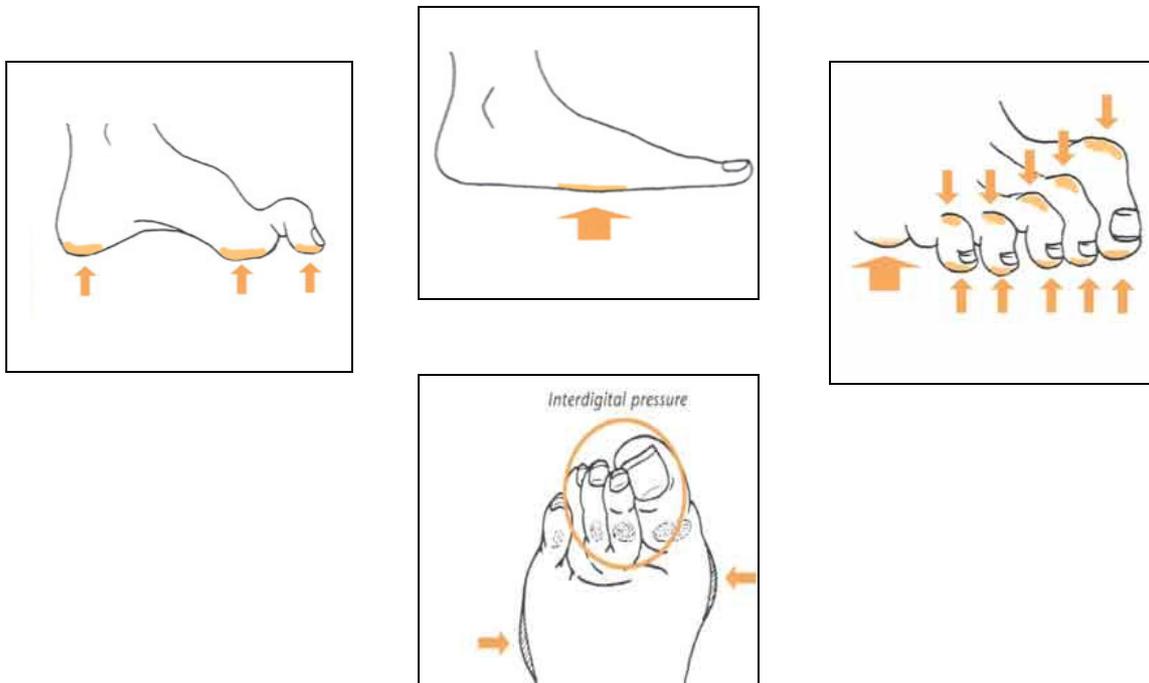


Abb. 2: Druckexponierte Belastungszonen beim Diabetischen Fußsyndrom

Somit umschreibt der Begriff „Diabetischer Fuß“ ein Syndrom verschiedener Krankheitsbilder, die durch unterschiedliche Ätiologie und Pathomechanismen gekennzeichnet sind. Es lassen sich drei Formen unter dem Sammelbegriff Diabetisches Fußsyndrom zusammenfassen:

1. Der diabetische Fuß bei Neuropathie
(neuropathischer Fuß)

2. Der diabetisches Fuß mit peripherer arterieller
Verschlußkrankheit
(ischämisch-gangränöser Fuß)

3. Der neuropathisch-makroangiopathische Fuß
(Kombination aus beiden Krankheitsbildern)

A.3. Wundheilung

Wundheilung ist ein äußerst komplexer biologischer Vorgang, der aus verschiedenen ineinandergreifenden Phasen besteht und in verschiedenen Wundarten unterschiedlich abläuft. Es kann die Regeneration des verletzten Gewebes durch Zellen des gleichen Typs von der Reparatur unterschieden werden. Während es bei der Regeneration durch Wiederherstellung des ursprünglichen Gewebes zu einer nahezu vollkommenen Heilung kommt, heilen tiefere Verletzungen (ab Dermis) im Rahmen einer Reparatur ab, es wird auch unter optimalen Bedingungen nur ein funktionell minderwertiges Narbengewebe gebildet [23]. Die Regeneration ist bei niederen Tieren die Regel (z.B. Regeneration einer Amphibiengliedmaße nach Verlust) und bei Säugetieren die Ausnahme. Unabhängig davon kann diese Heilung nach minimalem Gewebeverlust mit wenig Narbengewebe (primäre Wundheilung; z.B. chirurgische Naht) oder nach ausgedehntem Gewebeverlust und suboptimalen Bedingungen mit ausgedehnten Narbengewebe und dementsprechend großen Funktionseinschränkungen abgeschlossen werden (sekundäre Wundheilung). Verletzungen im Rahmen eines diabetischen Fußsyndroms sind in der Regel so ausgedehnt und unterliegen derart ungünstigen Bedingungen (Druckbelastung, Infektion, Perfusionsstörungen etc.), daß die Regel eine Reparatur mit ausgedehntem Narbengewebe im Rahmen einer Sekundärheilung ist.

Die Einteilung der Wundheilung in verschiedene Phasen erfolgt zur anschaulicheren Beschreibung. In vivo handelt es sich um eine Vielzahl simultan ablaufender Prozesse. In den unterschiedlichen Phasen überwiegen allerdings bestimmte Vorgänge, so dass eine Einteilung hilfreich ist, insbesondere wenn bestimmte Vorgänge durch Therapiemaßnahmen unterstützt werden sollen.

Die **Blutstillung** ist das erste Stadium der Wundheilung. Nach einer Verletzung kommt es zu einer Vasokonstriktion der betroffenen Gefäße und zu einer Aktivierung der Gerinnungs- und Komplementkaskade. Die Aktivierung der Gerinnungskaskade führt letztendlich zur Bildung von Fibrin aus Fibrinogen,

das nach Vernetzung ein stabiles Gerinnsel bildet. Die Thrombozyten des ausströmenden Blutes aggregieren und werden aktiviert: sie setzen zahlreiche biologisch aktive Substanzen frei (Serotonin, Kallikrein, Plättchenfaktor 4, Wachstumsfaktoren) [93]. Im Wundexsudat finden sich schon jetzt Cyto- und Chemokine in großer Menge, u.a. Vasoendothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast factor (bFGF), Insulin-like growth factor (IGF-1) und Platelet derived growth factor (PDGF) sowie Transformin growth factor- α (TGF- α) [69],[85]. Diese Mediatoren als auch weitere Bestandteile der Gerinnungskaskade aktivieren Endothelzellen und Fibroblasten. Fibrin und Fibronectin bilden eine provisorische Matrix, auf der die ersten Zellen in die Wunde einwandern.

In der sich anschließenden **Entzündungsphase** 10 bis 15 Minuten nach einer Verletzung ändern sich die Vasokonstriktion im betroffenen Gebiet, es kommt unter dem Einfluß von Histamin, Bradykinin und Prostaglandinen zu einer Vasodilatation und vermehrten Gefäßpermeabilität im Bereich der Kapillaren. Neutrophile Granulozyten und später Monozyten wandern in die Wunde ein. Durch die Extravasation dieser Zellen sowie von Plasmaproteinen kommt es zur Ödembildung. Überwärmung, Rötung (Vasodilatation) und Schwellung (durch Ödem) sind klinische Zeichen der Entzündungsphase.

Die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten beginnt nach 24-48 Stunden und hat die Phagozytose und intrazelluläre Zerstörung von fremdem Material wie Bakterien, Fremdkörpern und körpereigenen abgestorbenen Bestandteilen zur Folge. Neutrophile Granulozyten bilden ferner eine Quelle für frühe proinflammatorische Cytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α)⁴⁹, Interleukin-1 α und 1 β (IL-1 α /IL-1 β)³². Diese Cytokine modulieren eine Leukozytenadhäsion am Endothel und initiieren bei Fibroblasten die Expression von Metalloproteinasen (MMP) und Keratinozyten Growth Factor (KGF) [26]. Die Grundsubstanz zwischen den Zellen, auch Extrazellulärmatrix (ECM) genannt, enthält proteolytische Enzyme, die o.a. Matrix-Metalloproteinasen, die die Diapedese der Neutrophilen Granulozyten fördern[119].

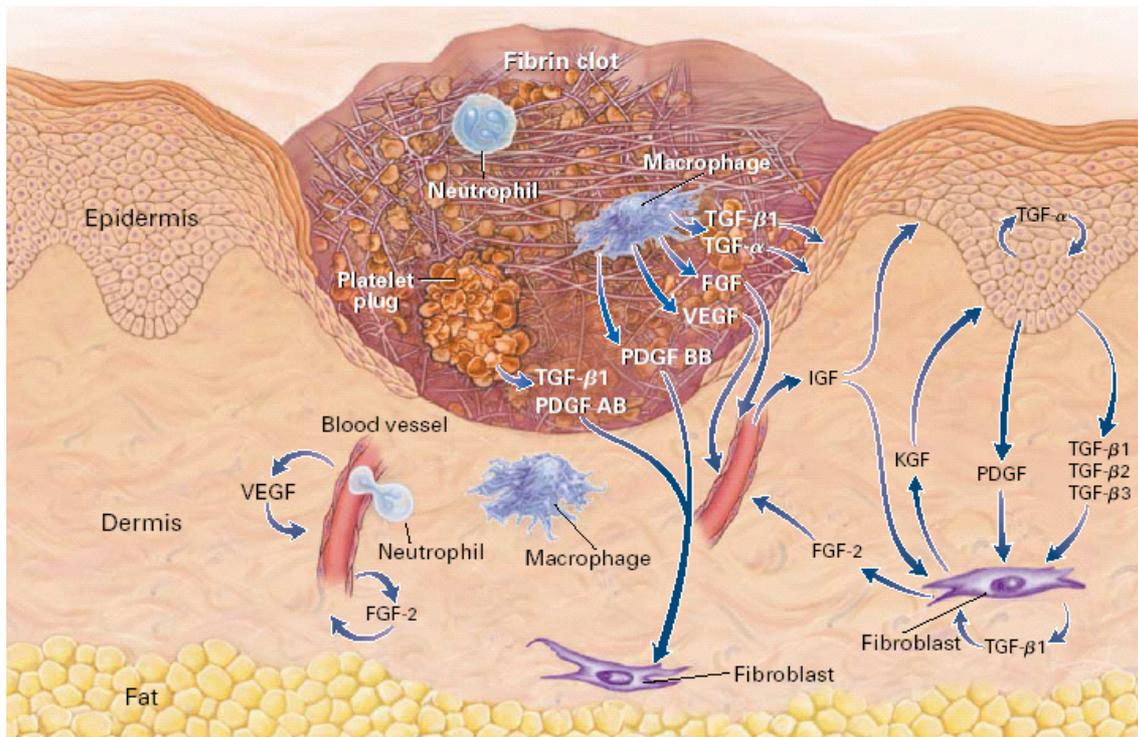


Abb. 3: Entzündungsphase der Wundheilung

Wenn keine relevante Infektion vorliegt, werden die Granulozyten nach einigen Tagen durch Makrophagen phagozytiert und spielen im weiteren Verlauf der unkomplizierten Wundheilung keine Rolle mehr. Diese aus eingewanderten Monozyten konvertierten Makrophagen phagozytieren darüber hinaus ebenso wie zuvor die Neutrophilen Fremdkörper, abgestorbenes Gewebe und Bakterien [80]. Außerdem sezernieren sie verschiedene Wachstumsfaktoren, die wiederum auf Endothelzellen, Fibroblasten und Epithelzellen des umliegenden Gewebes wirken. Gleichzeitig setzen sie Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinasen frei und kontrollieren damit den weiteren Abbau der ECM. Makrophagen spielen damit eine herausragende Rolle in der frühen Wundheilung, sie kontrollieren den Übergang von der Phase der Entzündung zur Phase der Proliferation [46].

Das Ergebnis ist eine Aktivierung der reparativen Funktionen der beteiligten Zellen mit zunehmender Angiogenese und Proliferation der Fibroblasten.

Die jetzt folgende **Granulationsphase** umschreibt die biologischen Vorgänge, die zur Auffüllung des durch die Verletzung entstandenen Gewebedefektes führen. Dieser Defekt ist bei Wunden im Rahmen eines diabetischen

Fußsyndroms insbesondere durch eine bakterielle Gewebeerstörung verursacht. Von den Endothelzellen randständiger Gefäße ausgehend, wird durch Teilung und Migration dieser Zellen ein neues Kapillarnetz gebildet. Auf der Fibrin- und Fibronectinmatrix wandern Fibroblasten ein und synthetisieren eine neue ECM. Vorherrschende Zelltypen sind jetzt Fibroblasten, Endothelzellen und Makrophagen, umgeben von einer Matrix aus Kollagen, Fibronectin und Hyaluronsäure.

Stimuliert durch niedrige Sauerstoffspannung, ein saures Milieu und hohe Laktatspiegel sprossen aus den Venolen am Rand der Wunde kleine Kapillaren aus, verbinden sich mit Kapillarsprossen aus anderen Richtungen und bilden ein neues Kapillarnetz [23],[80]. Klinisch zeigt sich ein gesundes Granulationsgewebe als kräftig rotes, gut durchblutetes körniges Gewebe.

Das dichte Kapillarnetz und die Fibroblasteninfiltrate werden im weiteren Verlauf zum großen Teil durch Kollagenfasern ersetzt, die dem Wundgewebe seine allmähliche Festigkeit geben. Diese Kollagensynthese (durch Fibroblasten) beginnt etwa am Tag drei bis fünf nach einer Verletzung.

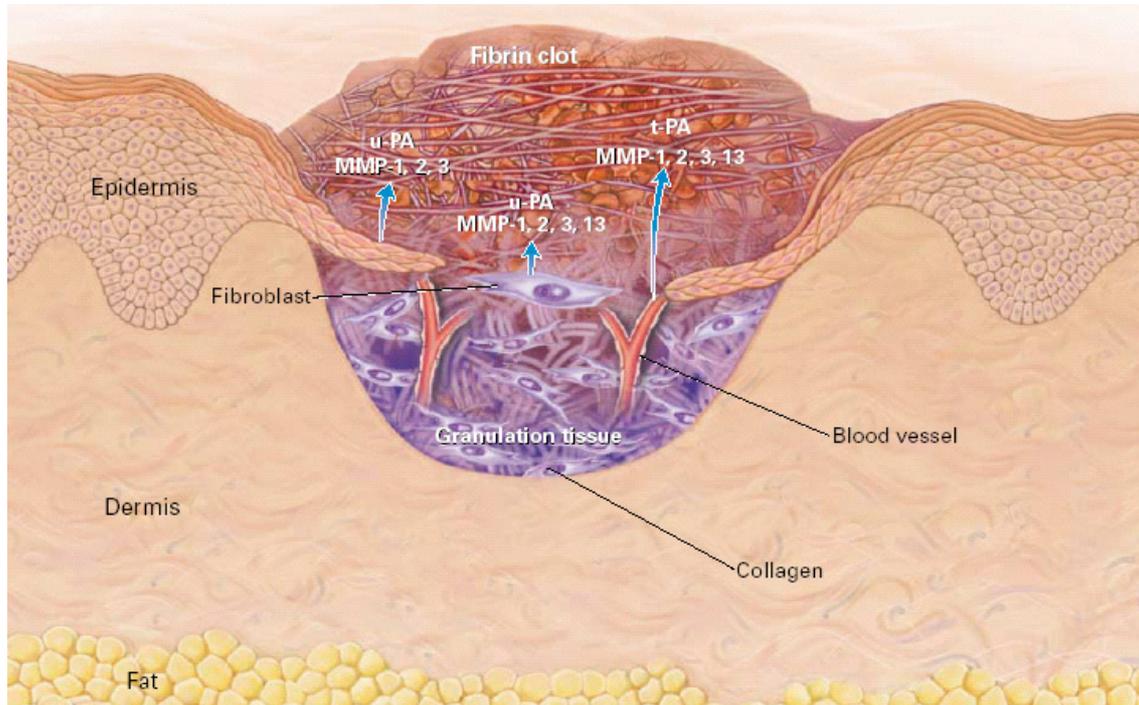


Abb. 4: Granulationsphase der Wundheilung

Der **Wundverschluss** als Rekonstruktion der Hautkontinuität über einer Wunde ist von entscheidender Bedeutung. Damit wird die Barriere zwischen innerem und äußerem Milieu wiederhergestellt, die den Verlust von Flüssigkeit und Elektrolyten nach außen und das Eindringen von Bakterien oder anderen schädlichen Bestandteilen des äußeren Milieus nach innen verhindert.

Nachdem der Gewebedefekt bis zum Hautniveau durch Granulationsgewebe aufgefüllt ist, lösen sich Epithelzellen aus den intakten Randbereichen der Wunde und wandern, geleitet von der Extrazellulärmatrix, über die Wundoberfläche, bis sie in Kontakt mit Epithelzellen der Gegenseite treffen. Aus einem zunächst einschichtigen Epithel wird schließlich ein mehrschichtiges. Zudem setzt vier bis fünf Tage nach der Verletzung eine Kontraktion der Wunde vom Wundrand aus ein. Zuständig hierfür sind Myofibroblasten, mesenchymale Zellen mit Eigenschaften von glatten Muskelzellen, die von den Fibroblasten der Wunde abstammen.

In der letzten Phase der Wundheilung (**Remodeling**) wird aus einem zellreichen, gut durchbluteten Gewebe ein zellarmes, wenig durchblutetes Narbengewebe, das jetzt nicht mehr rot, sondern blaß erscheint. Die zahlreichen Zellen verschwinden im Rahmen eines programmierten Zelltodes. Mittels spezifischer Enzyme wird Kollagen abgebaut und die alten Kollagenfasern durch neue mit geänderter Anordnung ersetzt. Die neuen Kollagenfasern werden zunehmend miteinander vernetzt, so daß die Reißfestigkeit der Wunde steigt. Nach sechs Monaten ist das Maximum mit 80% der Reißfestigkeit normaler Haut erreicht.

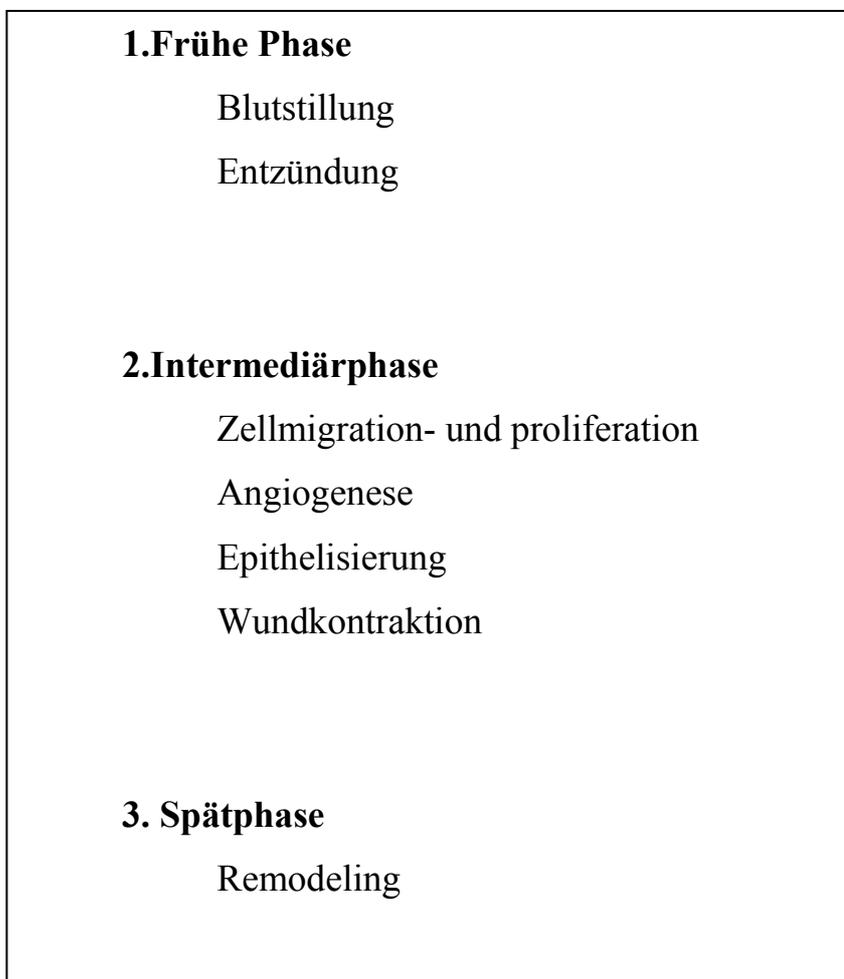


Abb. 5: Phasen der Wundheilung

A. 3.1. Störungen der Wundheilung / Pathobiochemische Aspekte des Diabetischen Fußsyndroms

Chronische, nicht heilende Wunden unterscheiden sich in ihrem Wundmilieu und in den Eigenschaften der an der Wundheilung beteiligten Zellen deutlich von heilenden Wunden. Wundsekret aus chronischen Wunden inhibiert die Proliferation von Fibroblasten, Keratinozyten und Endothelzellen, während das Wundsekret aus akuten Wunden die Proliferation dieser Zellen stimuliert [131]. Die Fibroblasten aus dem Wundbett einer chronischen Druckläsion sind häufig inaktiv, die Teilungsrate ist deutlich vermindert ebenso wie die Synthese von Kollagen und Inhibitoren der Matrixmetalloproteasen [131]. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, daß Fibroblasten in dieser Situation eine geminderte Ansprechrate auf Wachstumsfaktoren zeigen [119]. Damit ist in chronischen Wunden die physiologische Balance zwischen Matrixabbau und –aufbau gestört [107].

Störungen der Wundheilung können durch zahlreiche Ursachen hervorgerufen werden [62]. Hyperglykämie behindert die Wundheilung [53], vermutet wird eine Hemmung der Proliferation von Endothelzellen [73] und Fibroblasten [66]. Erhöhte Blutzuckerwerte vermindern die Fähigkeit zur Infektabwehr durch Störungen der Leukozytenfunktion [31],[49]. Infektionen verzögern den Heilungsprozess, die Wunde bleibt in der Phase der Entzündung.

Als Basis der Wundbehandlung muss somit neben der Infektbekämpfung eine Optimierung der Perfusion, der Stoffwechsellage und eine komplette Druckentlastung erfolgen.

Insgesamt ist über die biochemische und immunologische Situation im chronifiziertem Wundmilieu diabetischer Wunden bislang wenig bekannt. Tierexperimentell zeigte sich unter einer diabetischen Stoffwechsellage (Blutzucker > 300 mg/dl) eine verminderte Bildung von Typ I- und Typ III-Kollagen und eine reduzierte Festigkeit des entstehenden Gewebes bei gleichzeitig reduzierter Aktivität von Stickoxid (NO) [116]. Diese Effekte sind partiell durch Insulingabe reversibel. Auch die Fibroblastenadhäsion- und Proliferation ist reduziert. Aus chronischen Wunden diabetischer Patienten

isolierte Fibroblasten zeigen eine verminderte Proliferations- und Kollagensyntheserate [67].

Chemokine, Cytokine und Wachstumsfaktoren und ihre abgestufte Expression bestimmen die normale Wundheilung. Chemotaktisch aktive Cytokine werden als Chemokine bezeichnet und stammen aus einer Familie kleiner Proteine (8-12 kD) mit einer entscheidenden Rolle in fast allen immunologischen und entzündlichen Prozessen. Die meisten Chemokine bewirken nicht nur eine chemotaktische Migration von Leukozyten, sondern spielen auch in der Angiogenese, in der Apoptose und Kollagensynthese eine große Rolle. Im Wundsekret zeigt sich eine Verminderung von bestimmten Cyto- und Chemokinen, niedermolekulare Botenstoffe, mit deren Hilfe die Zellen u.a. am Ort einer Läsion kommunizieren. Nachgewiesen ist dies bisher für Interleukin 6 (IL6), Platelet derived growth factor (PDGF), Transforming growth factor beta (TGF- β) und Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) sowie Stickoxid (NO) [35]. Ferner führt die persistierende Noxe in Form wiederholter Traumata, chronische Ischämie und/oder bakterielle Infektion zu einer anhaltenden Expression proinflammatorischer Cytokinen vom Typ Tumornekrose-Faktor α (TNF- α) [44] und Interleukin beta (IL- β). Ferner stellt sich ein Ungleichgewicht zugunsten der Matrixmetalloproteinasen (MMP) bei gleichzeitiger Verminderung von deren Inhibitoren und einzelner Wachstumsfaktoren wie PDGF ein [89].

Matrixmetalloproteinasen

Matrixmetalloproteinasen gehören zu den Proteinasen, die in der Lage sind, alle wichtigen Extrazellulärbestandteile abzubauen und so bei der normalen Wundheilung eine führende Rolle zu spielen. Zu der Familie gehören Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysine und Membran-Typ-MMP's. Zu den wichtigsten Aufgaben gehört die Lyse geschädigten Gewebes (Debridement), die Bildung von Granulationsgewebe, Induktion der Zellmigration und des „tissue-remodellings“ (funktioneller Aufbau von Gewebe) [96],[1]. MMP's werden durch Entzündungszellen gebildet und ermöglichen elementare Vorgänge der Entzündungsreaktion, Angiogenese und Epithelialisierung. Ihre Aktivität wird genau reguliert. Die Kontrolle erfolgt auf drei Ebenen: Genexpression, Aktivierung inaktiver Enzyme und Regulation der speziellen Enzyminhibitoren (tissue inhibitor metalloproteinase1, TIMP) [91].

Wachstumsfaktoren und Cytokine können die Freisetzung von bestimmten Proteinase modulieren. Hierzu zählen EGF, PDGF, TGF- β , IL-1 und TNF- α . Die über das normale Maß erhöhten MMP-Spiegel zeigen eine pathophysiologische Bedeutung in der Unterhaltung chronischer Wunden an [64]. MMP-8 scheint die dominierende Kollagenase in der normalen Wundheilung zu spielen; bei der Untersuchung von nicht heilenden Wunden fand man eine signifikant höhere MMP-8-Konzentration und niedrigere Werte für TIMP-1 im Vergleich zu normal heilenden Wunden [99]. So stört wahrscheinlich eine hohe Proteinaseaktivität das fein abgestufte Netzwerk der Chemokinen, Wachstumsfaktoren und Cytokinen durch Zunahme der Expression der Proteasen, durch Zunahme der Extrazellulären Aktivierung inaktiver Proteasen oder durch Veränderung des Gehaltes an Proteinaseinhibitoren [25], aber möglicherweise auch durch Zersetzung dieser Moleküle. Dadurch könnte der zeitliche Ablauf der Wundheilung gestört werden, und eine chronische Wunde entsteht.

A.4. Infektionen beim Diabetischen Fußsyndrom

Diabetes mellitus führt zu einer vermehrten Anfälligkeit für Infektionen mit Bakterien und Pilzen. Die neutrophilen Granulozyten bilden die erste Abwehr gegen bakterielle Infektionen. Ihre Funktion wie Chemotaxis und Phagozytose sind gestört, wobei diese Funktionseinschränkungen von der Güte der Stoffwechseleinstellung abhängen [48] und unter verbesserter Einstellung reversibel sind. Die Infektion einer Fußläsion erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine Amputation um das Zehnfache [24]. Diabetiker mit einer Fußverletzung sind besonders für das Auftreten einer Infektion prädisponiert, da neben der potentiell gestörten zellulären Abwehr zum anderen die chronische Hautverletzung eine aufgehobene Barriere zur Außenwelt bedeutet, wodurch den Bakterien der Zugang zu tieferen Gewebeschichten und ungehinderte Vermehrung ermöglicht wird. Infektionen können die Weichteile (Haut, Subkutangewebe, Sehnen, Muskeln, Gelenke) oder Knochen betreffen. Kulturen aus infizierten Fußläsionen ergeben ein Wachstum von im Mittel drei bis fünf verschiedenen Keimarten. Oberflächliche Läsionen beherbergen eher aerobe Bakterien, tiefe Verletzungen aerobe und anaerobe Keime in Kombination. In nicht vorbehandelten Wunden sind grampositive Kokken (Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken) am häufigsten. Bei bereits mit Antibiotika vorbehandelten Wunden treten vermehrt auch gramnegative Keime (Proteus, Enterobakter, Pseudomonas) auf [41].

Die bakterielle Infektion einer oberflächlichen, druckbedingten Fußverletzung ist vor allem bei Patienten mit Neuropathie der häufigste Weg zu einer Ausdehnung der Verletzung nach proximal mit Gewebedestruktion, hämatogene Streuung, Lymphangitis, Sepsis mit vitaler Bedrohung. Diese Veränderungen verlaufen in unterschiedlichen Zeitfenstern. Eine neuropathische, druckbedingte Verletzung kann über Monate oder Jahre ohne weitergehende Folgen bestehen, bis es zu einer progredienten Infektion kommt, die sich dann unter Umständen in kurzer Zeitspanne (Tage bis Wochen) zu den katastrophalen Stadien entwickelt. Patienten mit einer arteriellen Verschlusskrankheit zeigen in der Regel einen wesentlich schnelleren Verlauf. Hier wird bei fehlender Neuropathie das Geschehen am Fuß eher zu

einem schmerzbedingtem Leidensdruck führen, der wiederum eine Vorstellung in der Arztpraxis oder Ambulanz veranlaßt. Die schlechteste Prognose haben Patienten mit der Kombination aus arterieller Verschlusskrankheit und Neuropathie. Um die Ausdehnung einer Läsion bzw. der Infektion zu beschreiben, wird die Klassifikation nach WAGNER [135] benutzt.

A.4.1. Keimarten

A.4.1.1. Grampositive Bakterien

Staphylokokken werden am häufigsten und in allen Arten von Wunden nachgewiesen. Staphylokokken besiedeln die Haut der meisten Menschen, sie werden über kontaminierte Hände von Mensch zu Mensch übertragen. Die aeroben grampositiven Kokken finden sich vor allem in oberflächlichen Infektionen bei nicht vorbehandelten Patienten. Sie produzieren Enzyme und Gifte, die die Gewebeinvasion fördern und können Antibiotikaresistenzen entwickeln. Zu den Enzymen gehört die Koagulase, die eine Plasmakoagulation bewirkt sowie eine Hyaluronidase, die Bindegewebsmatrix abbaut und so die Ausbreitung der Infektion begünstigt.

Streptokokken sind Teil der normalen menschlichen Flora des Respirations-Urogenital- und Gastrointestinaltraktes. Zur Klassifikation werden verschiedene Systeme angewandt. Hämolyseaktivität und zellwandständige Antigene (Lancefield-System) werden für die gebräuchlichsten Systeme zur Klassifikation gebraucht. Die Streptokokkenstämme der Lancefield-Gruppe D wurden zum Teil in Enterokokken umbenannt. Streptokokken der Gruppe A erzeugen eine große Anzahl von Produkten, die für die extrazelluläre Ausbreitung der Bakterien von Bedeutung sind: Streptokinase, DNAsen, Proteasen, hämolysierende Toxine und pyrogene Endotoxine, so daß häufig ausgedehnte oberflächliche Infektionen der Haut und des Subkutangewebes (Erysipel) resultieren, wenn die Keime in die Haut eindringen.

Enterokokken werden an zweiter Stelle der Häufigkeitsskala gesehen, ihr natürlicher Standort ist im Darm des Menschen zu finden. Problematisch bei der Behandlung ist die Neigung zur ausgedehnten Resistenzentwicklung [84].

A.4.1.2. Gramnegative Bakterien

Gramnegative Enterobakterien. Zu dieser Gruppe gramnegativer Bakterien gehören *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus* und *Actinobacter*. Sie kommen ubiquitär innerhalb und außerhalb des menschlichen Körpers vor und können das menschliche Kolon besiedeln, ohne Krankheiten zu verursachen. Signifikante Infektionen erfordern entweder einen außerordentlich virulenten Erreger, einen geschwächten Wirt (eine verminderte Abwehrreaktion wie bei Patienten mit schlechter Stoffwechseleinstellung) oder die Kombination aus beidem. Im Krankenhaus verfügen diese Bakterien über eine präselektierte Antibiotikaresistenz und sind schwer zu behandeln [52].

Pseudomonas aeruginosa ist der häufigste menschenpathogene Keim der Pseudomonasgruppe. Es handelt sich um kleine aerobe Stäbchen, die z.T. einen blaugrünen Farbstoff produzieren können. Sie wachsen gern in feuchter Umgebung und können Haut, Respirationstrakt, das äußere Ohr und den Dickdarm gesunder Menschen besiedeln ohne Krankheiten auszulösen. Nach Aufhebung der normalen Hautbarriere und Minderung der Abwehrkräfte des Wirtes können sie jedoch eine maligne Transformation durchlaufen und sich auf der Hautoberfläche ausbreiten sowie tiefere Gewebeschichten infizieren. Im Bereich des Fußes wird besonders Knorpelgewebe der kleinen Gelenke befallen. Die Infektion der Knochen kann sich sowohl am Fuß sowie auch als metastatische Infektion in Form einer vertebrealen Osteomyelitis manifestieren [133].

A.4.1.3 Anaerobe Bakterien

Anaerobe Bakterien können sich in Anwesenheit von Sauerstoff nicht mehr vermehren, z.T. aber für begrenzte Zeit überleben. Wichtige Reservoirs mit natürlichem Vorkommen sind die Schleimhäute des Mundes und des Gastrointestinaltraktes, der weibliche Genitaltrakt und die Haut des Menschen. Sie verursachen selten allein eine Infektion, sondern meist in Symbiose mit anderen Bakterien Mischinfektionen. Die wichtigste Gruppe wird von gramnegativen Bakterien der *Bacteroides*-Familie gebildet: Bei Patienten mit DFS vor allem *Bacteroides fragilis*. Sonstige anaerobe Bakterien mit klinischer Bedeutung sind die *Peptostreptococcus*-Arten sowie *Clostridien*. Anaerobier werden hauptsächlich in abgestorbenem Gewebe sowie Abszesshöhlen nachgewiesen. Fauliger Geruch des Eiters ist ein dringender Hinweis auf eine solche Infektion, auch wenn keine anaeroben Keime angezüchtet werden können. Typisch ist die Konstellation einer gramnegativen Kultur und dem gleichzeitigen Nachweis von Organismen im Grampräparat, da die Kultur langwierig und schwierig ist [56].

A.5. Möglichkeiten der Revaskularisation

Ziel einer Gefäßrevaskularisation bei diabetischer Fußläsion auf angiopathischer Basis soll eine Verbesserung der Perfusion sein, welche entweder eine komplette Abheilung der Wunde ermöglichen soll oder aber, bei bereits eingetretener Nekrose, die Grenzzonenamputation (Entfernung abgestorbener Gewebeanteile unter größtmöglicher Fuß- oder Extremitätenerhalt) ermöglichen soll. Die Indikation zur Revaskularisation hängt allein von der klinischen Symptomatik ab. Die entsprechende Einteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in vier Schweregrade nach Fontaine ist eine allgemein akzeptierte Richtlinie für die Operationsindikation [121].

Das Stadium III signalisiert durch Ruheschmerzen eine kritische periphere Durchblutung und damit den drohenden Verlust der betroffenen Extremität. Hier muß erwähnt werden, daß bei zeitgleich vorliegender Neuropathie diese Beschwerdesymptomatik gemildert oder aber auch gänzlich fehlen kann. Das Stadium IV ist durch den bereits eingetretenen Gewebsuntergang gekennzeichnet. Revaskularisationsmaßnahmen sind dann zum Extremitätenerhalt zwingend notwendig. Der diabetische Fuß auf der Basis einer Makroangiopathie ist praktisch immer dem Stadium IV zuzuordnen.

| Stadium | Beschwerden | OP-Indikation |
|-------------------|------------------------|----------------|
| Stadium I | keine | keine |
| Stadium II | Claudicatio | relativ |
| Stadium III | Ruheschmerzen | absolut |
| Stadium IV | Gewebeuntergang | absolut |

Abb.6: Stadieneinteilung der arteriellen Verschlusskrankheit nach Fontaine [121]

A.5.1. Operative Revaskularisation

Ob operiert werden kann, beinhaltet vor allen Dingen die Frage nach Lokalisation und nach Ausmaß der Gefäßeinengungen oder Verschlüsse. Eine Angiographie muß klären, ob für das zu revaskularisierende Areal anschlussfähige Gefäße und ein genügend großes Abstromgebiet vorhanden

sind. Ohne welches die Rekonstruktion mangels ausreichenden Blutflusses meist erfolglos verläuft. Die Gefäßrekonstruktion bei der arteriellen Verschlusskrankheit erfolgt „von oben nach unten“, daß heißt aortoiliacale Verschlüsse haben bei der Korrektur Vorrang vor femoralen oder cruralen Verschlussprozessen. Bei den Rekonstruktionstechniken werden die Endarteriektomie und das Bypassverfahren unterschieden. Die Technik der Endarteriektomie lässt sich im aortoiliacalen Stromgebiet gut einsetzen und bietet den Vorteil, auf Implantate mit höherer Infektgefahr verzichten zu können. Auch proximale Oberschenkelgefäße erfolgen in dieser Technik. Für langstreckige femoropopliteale Verschlüsse oder perlschnurartige, multiple Stenosen wird meist das Bypassverfahren gewählt. Ebenso distal des Kniegelenkes dominiert das Bypassverfahren. Autologe Vena saphena magna zeigt als Bypassmaterial die besten Langzeitergebnisse und kann mit resorbierbarem Nahtmaterial sogar im infizierten Gewebe durchgeführt werden.

A.5.2. Interventionelle Revaskularisation

Revaskularisierende Kathetertechniken der interventionellen Angiologie müssen nicht nur als Alternative zum operativen Gefäßeingriff gesehen werden, sie stellen oftmals die erste Wahl dar. Perkutane endovasale lumeneröffnende Maßnahmen kommen auch bei Patienten in Betracht, bei denen das operative Risiko im Stadium IV als zu hoch eingeschränkt wird [79]. Der interventionelle Eingriff erfolgt am wachen Patienten in Lokalanästhesie. Der Eingriff führt zu einem lokalisierten kontrollierten Gefäßtrauma. Ideale Indikationen für die alleinige Ballondilatation sind isolierte hochgradige Stenosen und kurzstreckige (wenige cm lang) Verschlüsse in der Becken- und Oberschenkeletage. Die Fünfjahres-Offenheitsraten liegen bei 85% für die iliakale und bei 70% für die femoro-popliteale Obstruktion [118].

A. 6. Wundbehandlung

Obwohl die Behandlung von Wunden zu den ältesten überlieferten medizinischen Tätigkeiten gehört, ist sie doch im wesentlichen bis heute eine rein empirisch begründete Therapie geblieben. Eine evidenzbasierte Lokalthherapie im Sinne von „evidence based medicine“ ist zur Zeit mangels entsprechender Studien nicht möglich, ebenso wenig wie es allgemein anerkannte Standards der lokalen Wundbehandlung beim diabetischen Fußsyndrom gibt [34]. Daher ist nur eine pathophysiologisch orientierte Therapie möglich.

Zu einer erfolgreichen Lokalthherapie gehören als Grundvoraussetzungen die nahe-normoglykämische Blutzuckereinstellung, eine effektive Druckentlastung, eine ausreichende Durchblutung sowie eine Minderung einer eventuellen bakteriellen Infektion, entweder durch die körpereigene Abwehr, durch eine externe systemische Antibiose oder lokale bakterienhemmende Maßnahmen.

Die Art der Intervention orientiert sich an den im Moment vorherrschenden biologischen Bedingungen. Da die Wundheilung auch beim Stoffwechselgesunden sehr komplex ist und sich aus verschiedenen, zeitgleich ablaufenden biologischen Vorgängen zusammensetzt, ändern sich die Bedürfnisse einer Wunde dauernd.

Die Lokalthherapie ist nahezu für die Hälfte aller Kosten bei der Heilung von Fußläsionen bei DFS verantwortlich. Der Zeitaufwand für einen Verbandwechsel liegt bei etwa 20 Minuten [7]. Auch bei optimaler Lokalthherapie ist Wundheilung kein schneller Vorgang, sie erfordert Geduld und sorgfältige Beobachtung der Wunde [28].

Die biologischen Vorgänge der Wundheilung und insbesondere die Steuerung dieser Vorgänge sind bisher nur unvollständig bekannt, die meisten Erkenntnisse wurden unter künstlichen Bedingungen in vitro gewonnen und es ist unklar, ob in vivo ähnliche oder die gleichen Ergebnisse gefunden werden.

Seit 1995 ist die Anwendung von Unterdruck zur Wundbehandlung zugelassen und das Verfahren findet seither eine zunehmende Verbreiterung und Akzeptanz. Die Anwendung von Unterdruck beschleunigt die Bildung von Granulationsgewebe [94], so daß sich Wunden früher schließen – entweder

durch sekundäre Wundheilung oder durch eine Brückenfunktion, bis die Wunde chirurgisch geschlossen werden kann.

Das Gerät und das Verfahren zum sogenannten **V**akuum-**a**ssistierten Wundverschluss (V.A.C.) sind international patentiert (Patentrechte bei der Wake Forest University, USA), eine weltweite Lizenz wurde Kinetic Concepts, Inc. San Antonio, erteilt (V.A.C. ist ein Warenzeichen der Kinetic Concepts, Inc.).

Wunddebridement

In der Entzündungsphase herrscht in der Wunde abgestorbenes und/oder infiziertes Gewebe vor. Die biologisch bestimmende Aktion ist die Resorption dieses Gewebes und die Bekämpfung der Infektion, körpereigen durch neutrophile Granulozyten, später durch Makrophagen. Diese Phase kann wirksam unterstützt werden durch eine systemisch verabreichte Antibiotikatherapie (oral/intravenös) sowie durch ein effektives mechanisches (ggf. chirurgisches) Debridement [126]. Weiterhin ist seit 1932 die Behandlung mit Larven (Gattungen *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata* etc) beschrieben und wird unter dem Begriff „Biosurgical Debridement“ geführt. Die Larven produzieren Proteasen, die nekrotisches Gewebe verflüssigen, fibroblastenstimulierende Wachstumsfaktoren und inhibieren das Wachstum verschiedener Bakterien [98].

Antiseptika

Antiseptika werden benutzt, um die bakterielle Kontamination von Haut oder Schleimhäuten zu reduzieren. Zur Anwendung kommen z.B. Wasserstoffperoxid 3%, Polividon-Jod 10%, Chlorhexidinguconat 0,4% sowie Alkohol, Polihexanid und Octenidin. Der Nachteil all dieser lokal angewandten Substanzen liegt in ihrer mehr oder minder stark ausgeprägten toxischen Wirkung auf Neutrophile, Endothelzellen und Fibroblasten. Damit verlängern sie

die Entzündungsphase und ihr Einsatz vermehrt das nekrotische Gewebe. Insbesondere Wasserstoffperoxid zeigt eine schwache antimikrobielle Wirkung mit einer ausgeprägten Toxizität gegen Fibroblasten und Keratinozyten [27]. Von seiner Verwendung wird zunehmend abgeraten. Auch Polividon-Jod-Präparate zeigen ein hohes zytotoxisches Nebenwirkungspotential. Neue Präparate mit niedriger Jodkonzentration und langsamer Freisetzung scheinen weniger toxisch zu sein [113]. Lokale Antibiotika können zwar die Keimzahl der sensiblen Bakterien in der Wunde vermindern, führen aber zu einem Überwachsen der resistenten Keime oder zu einer Superinfektion z.B. mit *Candida* spezies [100] und öfter auch zu lokal allergischen Komplikationen.

Wundauflagen

Die Zahl der verfügbaren Wundauflagen ist sehr groß. In einer bereits 1996 dargestellten Übersicht wurden 36 gröbere Kategorien von Lokalthérapeutika vorgeschlagen [74].

Bis 1960 galt die Einwirkung von Luft und somit ein trockenes Wundmilieu als beste Voraussetzung für eine optimale Wundheilung. Erst dann konnte aufgezeigt werden, daß ein feuchtes Wundmilieu unter sogenannten Okklusionsverbänden eine deutlich beschleunigte Wundheilung erbrachte [137],[68].

Baumwolltupfer können zur feuchten Wundbehandlung mit Flüssigkeit (z.B. Ringer-Lösung) getränkt und zur Minderung des Flüssigkeitsverlustes mit Fettgaze bedeckt werden.

Hydrokolloide sind eine Masse aus verschiedenen Substanzen in Sol-Form (Carboxymethylzellulose, Gelatine, Pektin) [103]. Die Masse absorbiert Wundsekret und bildet sich zu einem kolloidalen Gel um. Das Gel soll Enzyme des Wundsekretes aktiv halten und damit zu einem kontinuierlichen Debridement beitragen [16]. Die Substanz kann mehrere Tage in der Wunde verbleiben. Nachteilig ist die mögliche Mazeration des umgebenden Gewebes sowie insbesondere das beschleunigte Wachstum von Bakterien [83],[101].

Polymerschäume bestehen aus einer äußeren semipermeablen Membran aus Polyurethan, Polyester, Silikon oder Gore-Tex sowie einer inneren Auflage

eines Schwamms aus Polyurethan. Die Schäume sind für Wasser und Gase durchlässig und können Wundsekret aufnehmen [77]. Da keine Adhäsivschicht verwendet wird, müssen sie durch einen zusätzlichen Sekundärverband (z.B. Folie) auf der Wunde gehalten werden. Sie sind für Wunden mit mäßiger bis starker Exsudation geeignet.

Hydrogele bestehen aus verschiedenen hydrophilen Polymeren wie Polyethylenoxid, Polyacrylamide oder einer Matrix aus Hemizellulose und Propylenglykol [11]. Sie bestehen ansonsten bis zu 96% aus reinem Wasser und können daher Wunden rehydrieren und ein feuchtes Wundmilieu auf Dauer aufrechterhalten. Zusätzlich wird eine sekundäre Wundauflage benötigt. Sie sind besonders für trockene Wunden zur Rehydratation geeignet. Hydrogele bilden keine Barriere gegen den Eintritt von Bakterien des äußeren Milieus in die Wunde und erlauben selektiv das Wachstum von gramnegativen Bakterien [27]. Der Verbandwechsel soll täglich erfolgen.

Alginate werden aus Meeresalgen extrahiert und bestehen aus in dünnen Platten gelieferten Fasern. Zwischen im Wundsekret enthaltenem Natrium und Kalzium aus den Alginat-Fasern findet ein Ionenaustausch statt mit dem Ergebnis, dass ein lösliches Alginat-Gel gebildet wird. Es kann relativ große Mengen an Wundsekret aufnehmen, so dass diese Wundauflage insbesondere bei Wunden mit starker Exsudation eingesetzt wird. Ihr Wirkmechanismus zur Granulationsförderung ist unklar.

Wachstumsfaktoren

Es ist bereits eine Vielzahl von thrombozytären Wachstumsfaktoren bekannt, und es werden ständig neue isoliert, deren Relevanz für die Wundheilung jedoch nicht immer geklärt ist. Die fünf wichtigsten für die Wundheilung sind:

| | |
|----------|-----------------------------------|
| PDGF | (Platelet Derived Growth Factors) |
| EGF | (Epidermal Growth Factors) |
| TGF-beta | (Transforming Growth Factor beta) |
| FGF | (Fibroblast Growth Factors) |
| IGF-1 | (Insulin Like Growth Factors) |

Man weiß, daß die Wundheilung durch lokal wirkende Wachstumsfaktoren beeinflusst wird. Diese Polypeptide beeinflussen die Proliferation, Migration und Transformation von Zellen, die am Vorgang der Wundheilung beteiligt sind. Hinsichtlich dieser Eigenschaften unterteilt man die Wachstumsfaktoren in chemotaktische und chemokinetische Polypeptide. Chemotaktische Faktoren wirken über Rezeptoren, die sich an einer Seite der Zellen in höherer Konzentration befinden, so daß die Zellen in diese Richtung migrieren. Ein Beispiel hierzu stellt PDGF dar. Chemokinetische Faktoren erhöhen die Migrationsgeschwindigkeit. Zu den Wachstumsfaktoren, welche die Eigenschaften einer Zelle verändern können, gehört TGF-beta. Fibroblasten sind in der Abhängigkeit von TGF-beta in der Lage, Kollagen und Glykosaminglykane zu synthetisieren. Auch FGF stimuliert die Endothelzellproliferation und bindet an Rezeptoren, die an der Basalmembran der Effektorzellen lokalisiert sind. FGF ist mitogen und chemotaktisch für Fibroblasten, glatte Muskelzellen, Endothelzellen, Osteoblasten und Keratinozyten. EGF ist ein Protein, welches bisher in Thrombozyten, Zellen der Speicheldrüse und Duodenaldrüsen nachgewiesen wurde. Es verstärkt die Sekretion von Kollagenasen durch Fibroblasten und steigert damit den Gewebeumbau (Remodeling) [125],[136].

A 7. Vakuüm-Saugtherapie (VST) / V.A.C.®-Therapie

Das Ziel der Wundbehandlung ist durch den sofortigen Wundverschluß – entweder durch direkte Naht oder plastisch-chirurgische Techniken – eine primäre Wundheilung zu erreichen.

Bei kontaminierten Wunden und solchen mit grenzwertiger Durchblutung, deren Ränder nicht chirurgisch zusammengefügt werden können, muß die sekundäre Wundheilung abgewartet werden. Dieser Prozeß dauert erheblich länger als eine primäre Wundheilung.

Eine neue Unterdrucktechnik versucht, diesen Wundheilungsprozess zu beschleunigen. Das Verfahren (V.A.C., **V**acuum-**A**ssisted **C**losure) wurde Anfang der 90er Jahre in den USA von zwei plastischen Chirurgen, Louis Argenta und Michael Morykwas, entwickelt.

Es besteht im Aufbringen eines offenporigen Schaumstoffs in die Wunde, welcher in Größe und Form an die individuelle Wunde angepaßt werden kann. Die offenzellige Natur des Schaumstoffes gewährleistet eine gleichmäßige Verteilung des angewandten Unterdrucks innerhalb aller Bereiche des Systems und somit auf jeder Oberfläche, die mit dem Schaumstoff in Kontakt ist. Es stehen zwei verschiedene Schwammtypen zur Verfügung: ein Polyurethanschwamm mit einer retikulären, groben, offenporigen Struktur und einer Porengröße von 400 bis 600 µm sowie ein Schwamm aus Polyvinyl-Alkohol mit einer nicht-retikulären, festeren, weniger offenporigen Struktur (Porengröße von 0,2-1 mm). Für tiefe Wunden und solche mit unregelmäßiger Oberfläche eignet sich der schwarze Polyurethanschwamm besser, für großflächige Wunden (z.B. nach Fasziotomie) kommt der Schwamm aus Polyvinyl-Alkoholschaum zur Anwendung. Ein gefensterter Schlauch, der in den Schaumstoff eingebettet ist, ermöglicht die kontrollierte Zufuhr von Unterdruck. Dieser Verband und der distale Absaugschlauch werden von einer transparenten, luftdurchlässigen und selbstklebenden Folie versiegelt, die drei bis fünf cm über die Wundränder hinaus auch das intakte Gewebe bedeckt. Aus der offenen Wunde wird eine kontrollierte, geschlossene Wunde. Es erfolgt eine kontinuierliche Applikation von Unterdruck (125 mm Hg unter Atmosphärendruck), der kontrolliert durch den Schlauch in die Wunde geleitet

wird. Das freie Ende des Schlauches mündet in einem Sammelbehälter. Der Kanister funktioniert als ein Reservoir, um die von der Wunde abgesaugte Flüssigkeit zu sammeln und zu desinfizieren. Es wird die Absaugung von Wundflüssigkeit ermöglicht, wodurch Bakterien und Exsudate aktiv reduziert werden, welche die Wundheilung behindern. Der Sammelbehälter seinerseits ist an eine regelbare Vakuumpumpe angeschlossen. Die Größe des Vakuums und die wahlweise kontinuierliche oder intermittierende Vakuumapplikation kann dort reguliert werden. Durch eine schrittweise Anpassung der Sogstärke in Schritten von 25 mmHg kann möglichen auftretenden Schmerzen und der Beschaffenheit des Gewebes Rechnung getragen werden.



Abb. 7: Vakuumpumpe mit Schlauchsystem und Polyurethanschwamm



*Abb. 8: V.A.C.® Therapie für mobile Patienten mit kleinen Wunden.
Netzunabhängiger Betrieb mit Akkus*

In tierexperimentellen Untersuchungen an Schweinen wurde der Blutfluß, die Bildung von Granulationsgewebe und die bakterielle Clearance rund um eine experimentell gesetzte und mittels V.A.C.® versorgter Wunde untersucht [94]. Die höchste Steigerung der Durchblutung, gemessen mittels Laser Doppler im Subkutangewebe und in der Muskulatur, konnte bei einem negativen Druck von 125 mmHg registriert werden. Hierbei zeigte sich eine Steigerung der Durchblutung um ein vierfaches des Ausgangswertes. Die Granulationsgewebsbildung war bei allen mit Unterdruck behandelten Wunden (n=10) signifikant stärker nachzuweisen als bei den Kontrollwunden. Ebenso konnte in dieser Versuchreihe eine signifikante Abnahme der Zahl der Mikroorganismen pro Gramm Gewebe aufgezeigt werden [94].

(Durch den ständigen Sog wird das Ödem aus den Wunden abgesaugt und dadurch ein positiver rheologischer Einfluß auf das Kapillarsystem genommen. Zudem kommt es zur Beseitigung wachstumshemmender Faktoren, Proteinasen und Hyaluronidase, Enzyme, die den lokalen Gewebsuntergang aggressiv unterhalten.)

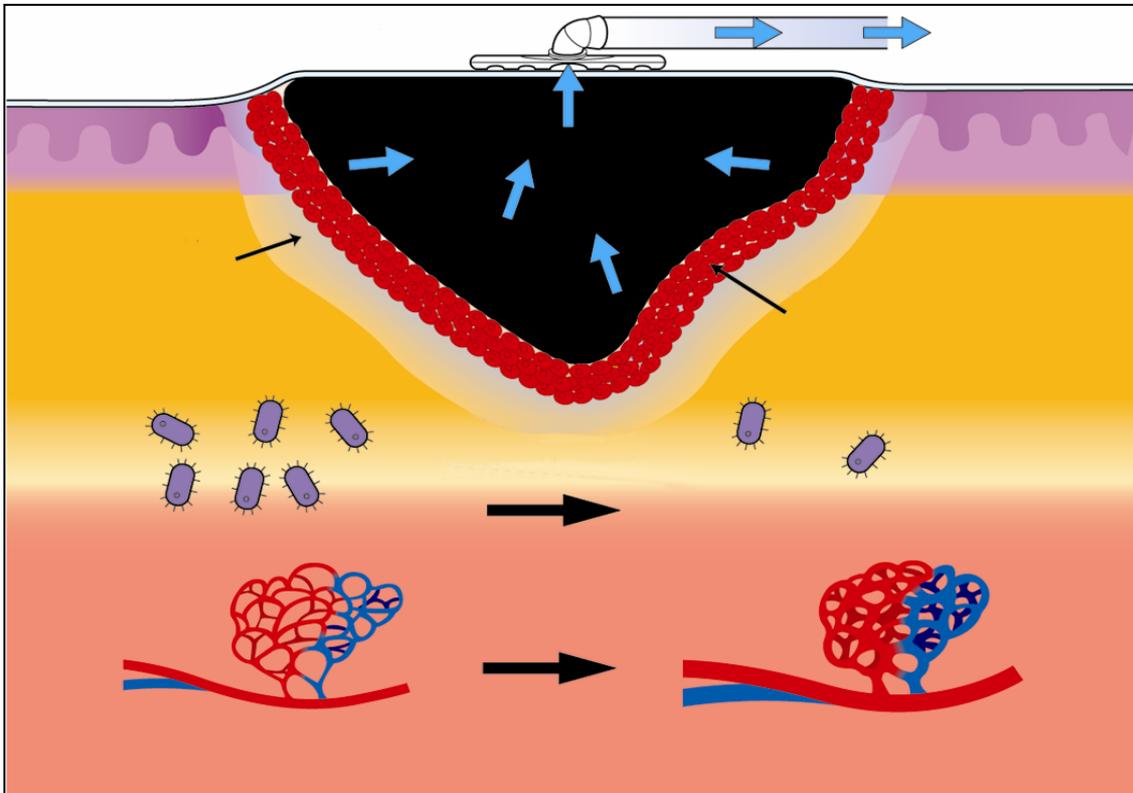


Abb. 9: Schematische Darstellung der Sogtherapie

Seit den ersten Anwendungen zunächst für die temporäre Behandlung posttraumatischer Weichteildefekte ist es in den letzten Jahren zu einer ständigen Ausdehnung der Indikation für dieses Verfahren gekommen. Insbesondere die Therapie chronischer Wunden bei Patienten mit grenzwertiger Mikrozirkulation und ungünstigen Wundverhältnissen stellt ein breites Behandlungsfeld dar.

Eine Kontraindikation besteht bei Patienten mit malignen Wunden sowie im Falle einer unbehandelten Osteomyelitis. Ferner stellen freiliegenden Gefäße sowie Gewebnekrosen oder Fisteln, die zu Organen oder Körperhöhlräumen führen, eine Kontraindikation dar.

Bei Patienten mit einer aktiven Blutung, gestörter Hämostase oder aber einer Antikoagulantientherapie sollten Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden.

Indikationen

Chronische Wunden:

- Ulcus cruris
- Diabetisches Fußsyndrom
- Dekubitus

Akute Wunden:

- Traumatische Wunden
- Brandwunden
- Kompartiment Syndrom

Subakute Wunden:

- Wundheilungsstörung
- Nahtdehiszenz
- Abdomen apertum
- Mesh-Graft/Lappenplastiken

Kontraindikationen

- Maligne Wunden
- Unbehandelte Osteomyelitis
- Freiliegende Gefäße
- Gewebsnekrosen
- Fisteln, die zu Organen oder Körperhöhlräumen führen

Abb. 10: Übersicht der Indikationen und Kontraindikationen der VST

A.8. Fragestellung

Kann die neue Vakuumsaugtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus und therapierefraktären chronischen Wunden bei Diabetischem Fußsyndrom den Heilungsprozess initiieren?

Ist die Anwendung eines Okklusivverbandes in einem durch Diabetes mellitus immunsupprimierten Patientenkollektiv mit einer erhöhten lokalen und systemischen Infektionsrate assoziiert?

Lassen sich retrospektiv Wundkriterien identifizieren, die das Ergebnis einer Vakuumsaugtherapie beeinflussen?

Kann durch eine Wundkonditionierung mittels Saugverband erreicht werden, so daß eine plastische Hautdeckung stabil und dauerhaft einheilt?

B. Patienten, Material und Methode

B.1. Datenerhebung und Anamnese

Wir untersuchten Patienten, die aufgrund einer nicht heilenden chronischen Wunde im Rahmen eines diabetischen Fußsyndroms in der Abteilung Innere Medizin-Schwerpunkt Diabetologie des Marien Hospital Dortmund behandelt wurden. Die Untersuchung wurde zwischen Februar 2001 und April 2003 durchgeführt. Nach der stationären Behandlung erfolgte die Nachuntersuchung in der abteilungseigenen Diabetes-Fußambulanz.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, deren Wunde mit einer Vakuumsaugpumpe behandelt wurden. Insgesamt untersuchten wir 40 Patienten, 15 Männer (37,5%) und 25 Frauen (62,5%). Neben demographischen Daten, Diabetestyp und Dauer, wurden Begleiterkrankungen und etwaige Gefäßoperationen standardisiert erfasst. Alle Wunden bestanden länger als 90 Tage und zeigten unter konventioneller Behandlung keine Heilungstendenz.

Nach der klinischen Untersuchung wurde die Wundgröße in der Fläche und der Tiefenausdehnung dokumentiert. Der Fußbefund wurde in einem speziellen Bogen in der Patientenakte dokumentiert. Außerdem erfolgte eine Fotodokumentation mit einer Digitalkamera.

Ein Wundabstrich erfolgte vor Anlage des Saugverbandes. Die betroffene Extremität wurde geröntgt, um eine manifeste Knochenentzündung auszuschließen oder nachzuweisen.

Weiterhin erfolgte eine Bestimmung von Blutbild, C-reaktivem Protein (CRP) und des glykosiliertem Hämoglobins (HbA1c) zu Beginn der stationären Behandlung und im weiteren Verlauf wurden erneute Blutbild- und CRP-Bestimmungen unmittelbar vor Anlage des Vakuumsaugverbandes sowie am Ende dieser Therapie durchgeführt.

Der klinische Verlauf wurde während der stationären Behandlung in den zweimal wöchentlich stattfindenden Wundvisiten dokumentiert sowie nach der Krankenhausbehandlung in einer ambulanten Nachuntersuchung.

B.2. Laborparameter und Methoden

B.2.1. Blutentnahmen

Hämoglobin

Testmethode: Photometrischer Nachweis bei einer Wellenlänge von 555nm, cyanidfreie SLS-Methode: Hydrophobe Gruppen des SLS binden an das Globin; Oxidation des Eisens: $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$; hydrophile Gruppen des SLS binden an das Fe^{3+} . Es entsteht SLS –Hb. Gerät: Sysmex SE 9000

Normalwert: Männer: 13 – 18 g/dl

Frauen: 12 – 16 g/dl

Leukozyten

Die Bestimmung wurde mit dem photoelektrisch arbeitenden, automatisierten Blutzählgerät Sysmex M 2000 (Firma Digitana AG, Lagenfeld) durchgeführt. Die Bestimmung erfolgte nach der Streulichtmethode.

Normalwert. $4,4 - 11,3 \times 10^3$

HbA1c

Hämoglobine innerhalb der Erythrozyten unterliegen einer nicht-enzymatischen chemischen Reaktion mit Glukose und anderen Saccharinbestandteilen. Das Vorhandensein und die Größe dieser Reaktion sind ein Gedächtnis des mittleren Blutglukosegehaltes während der Lebenszeit eines Erythrozyten. Verschiedene Reaktionen ergeben ein glyziertes Hämoglobinprodukt, bekannt

als HbA1. Der größte Anteil ist dabei das HbA1_c. Das Verhältnis von HbA1_c oder HbA1 zur HbA0 Konzentration ist eine anerkannte Messmethode zur Überwachung der Stoffwechsellage eines Diabetikers.

Gerät: Menarini diagnostics MA-8140

Testmethode: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Nach Verdünnung im Autosampler und Trennung der HbAab-, HbF-, HbA0-, und HbC-Fractionen erfolgt die Weiterleitung in eine Mini-Chromatographiesäule. Die eluierten Fractionen werden mittels bichromatographischer Kolometrie geprüft und die Ergebnisse im Mikroprozessor analysiert. Ausdruck qualitativ und quantitativ.

Die prozentuale Bestimmung des HbA1c erfolgte mittels Diamant HPLC Ionenaustausch-Chromatographie „Biorad“ der Firma Diastad.

Normalwert: 4,3% - 6,1%

C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP gehört zu den Akut-Phase-Proteinen und nimmt unter ihnen eine Sonderstellung ein, da es schneller und ausgeprägter (bis 1000fach) ansteigt als andere Entzündungsindikatoren. Das CRP kann Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung erlauben; seine Bestimmung erfolgt quantitativ (Turbidimetrie, Nephelometrie). Die Höhe des CRP- Wertes korreliert mit der Schwere der Infektion.

In dieser Arbeit wurde die Messung des CRP mit dem Hitachi 917 Analyser und dem CRP- Kit Nr. 67274 der Firma Orion Diagnostica (Espoo, Finnland) durchgeführt. Die Methode basiert auf der Messung von Immunpräzipitaten in der "liquid- phase". Die Messungen erfolgen photometrisch mit Analysegeräten bei einer Wellenlänge von 340 nm. Der Trübungsgrad, der durch die Immunpräzipitation hervorgerufen wird, ist proportional der CRP- Konzentration im Serum. Die Ergebnisse werden mit Hilfe einer Eichkurve automatisch kalkuliert.

Normalwert: 0,05- 10mg/l

B.2.2. Wundinspektion und Klassifikation der Wunde

Zur Dokumentation der Wundgröße in zwei Ebenen wurde die Messung der maximalen Längsausdehnung der Wunde, danach im rechten Winkel dazu die Messung der maximalen Breite durchgeführt. Für plantare Ulzerationen wurde die Fläche dann näherungsweise nach der Formel $A=K(n/4) L W$ (wobei A =Fläche, L=Länge, W=Breite, K=0,93) bestimmt. Alle Wunden wurden tief sondiert, um einen Knochenkontakt nachzuweisen oder auszuschließen. Diese Methode („probe to the bone“) besitzt eine über 90 prozentige Sensitivität und Spezifität für eine Knochenbeteiligung im Sinne einer Osteitis oder Osteomyelitis [57]. Danach wurde die Wunde anhand der Kriterien nach WAGNER eingeteilt [135]. Bei fehlender Sondierbarkeit des Knochens, aber röntgenologischem Nachweis einer Osteomyelitis, wurde die Stadieneinteilung modifiziert.

| | |
|---------------|---|
| Grad 0 | Deformation, Hyperkeratosen |
| Grad 1 | Oberflächliche Hautläsion ohne Begleitentzündung |
| Grad 2 | Tiefe Ulzeration mit Einbeziehung von Sehnen, Knochen, Gelenkkapseln mit mäßiger Weichteilentzündung |
| Grad 3 | Tiefe Ulzeration mit Abszedierung oder Osteomyelitis mit erheblicher Weichteilentzündung |
| Grad 4 | Gangrän der Zehen oder von Teilen des Vorfußes mit/ohne Abszedierung oder Osteomyelitis mit/ohne Weichteilentzündung |
| Grad 5 | Gangrän mit Übergreifen auf den ganzen Fuß |

Abb. 11: Einteilung von diabetischen Fußläsionen nach WAGNER [135]

B2.3. Wundabstrich und mikrobiologische Aufarbeitung

Der Wundabstrich erfolgte über einen sterilen Watteträger „Transsystem“ der Firma Hain Diagnostika, mit dem die Läsion so tief wie möglich sondiert wurde. Kleine Gewebeproben oder Knochensequester wurden ggf. mit in das sterile Transportmedium gegeben. Am Entnahmetag erfolgte der Transport der Probe zum mikrobiologischen Institut. Die Übermittlung der vorläufigen Kulturergebnisse und Resistogramme erfolgte zunächst über Fax, dann per Post [112].

B.3. Angiologische Diagnostik

Bei allen Patienten erfolgte eine Stufendiagnostik sowohl der arteriellen als auch der venösen Gefäßversorgung. Waren alle Fußpulse palpabel, konnte eine relevante arterielle Durchblutungsstörung entsprechend den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie ausgeschlossen werden. Sollten sich in der klinischen Untersuchung gut palpable Fußpulse darstellen, unterblieb eine weiterführende Gefäßdiagnostik. War hingegen der Puls über der Arteria dorsalis pedis (Art. dors. ped.) und/oder Arteria tibialis posterior (Art. tib. post.) nicht sicher fingerpalpatorisch nachweisbar, erfolgte die Bestimmung des Knöchel/Arm-Index (K/A-Index) als spezifischen und sensitiven Indikator für das Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankheit [106]. Der Knöchel/Arm-Index setzt den systolischen Verschlussdruck über einer Fußarterie (Art.tib.post. bzw. Art.dors.ped.) in Relation zum systolischen Verschlussdruck über der Arteria brachialis. Der Normalwert des K/A-Index liegt zwischen 0,9 – 1,2, niedrigere Werte zeigen das Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankheit an, höhere Werte hingegen deuten in einem diabetischen Patientenkollektiv auf das Vorliegen einer Mediasklerose hin. Die Mediasklerose [128] (Verkalkung der Tunica media) täuscht durch die eingeschränkte Komprimierbarkeit des Gefäßes falsch hohe Verschlussdrücke vor und schränkt damit die Aussagekraft dieser Untersuchung ein. Wurde ein Knöchel/Arm-Index $\leq 0,7$ oder $> 1,5$ nachgewiesen, so wurde eine weitergehende Gefäßdiagnostik veranlasst. Diese beinhaltete eine

Duplexsonographie und ggf. eine Becken-Bein-Angiographie in digitaler Substraktionstechnik sowie ferner die Messung des transkutanen Sauerstoffdruckes. Bestätigte sich dort eine relevante arterielle Verschlusskrankheit, so wurden die Patienten einer interventionellen oder aber operativen Revaskularisation zugeführt, sofern der Gefäßbefund dies zuließ. Auf das Vorliegen einer chronisch-venösen-Insuffizienz wurde nach klinischen und anamnestischen Kriterien hin untersucht. In diesen Untersuchungen fanden sich keine operationswürdigen Befunde, so daß eine venöse Gefäßintervention in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht durchgeführt wurde. Die in unserem Patientengut vorhandenen venösen Insuffizienzen wurden, sofern es die arterielle Durchblutung zuließ, mittels Kompressionstherapie behandelt.

B.4. Neurologische Diagnostik

Die Diagnose einer diabetischen Polyneuropathie gelingt oftmals schon allein aufgrund der Anamnese und Fußinspektion. Eine typische Beschwerdesymptomatik wird häufig sehr eindrucksvoll durch die Patienten geschildert (Taubheitsgefühl, Kribbelparästhesien, schmerzhaftes Missempfinden usw.), ferner zeigt sich als Folge der autonomen Neuropathie mit gestörter oder aufgehobener Schweißsekretion ein warmer, trockener Fuß mit Hyperkeratosen. Die motorische Komponente der Neuropathie führt zu typischer Krallenzehenstellung.

Neben diesen Kriterien wurden in der initialen Aufnahmeuntersuchung das Vibrationsempfinden im Bereich der Vorfüße mittels der Rydell-Seifferschen Stimmgabel gemessen [37], die distalen Muskeleigenreflexe untersucht und mit dem sogenannten Tip-Therm die Kalt-Warm-Diskrimination dokumentiert. Hiermit läßt sich eine diabetische Polyneuropathie sicher diagnostizieren[17],[110].

B.5. Wundbehandlung

Vor der Anlage eines Vakuumsaugverbandes erfolgte in allen Fällen zunächst eine standardisierte, strukturierte und stadienadaptierte Wundbehandlung nach den Empfehlungen der International Working Group on the Diabetic Foot („good wound care“) [71]. Diese beinhaltet die im Folgenden dargestellten Punkte Druckentlastung, Wunddebridement, feuchte Wundbehandlung, Antibiotikatherapie und Stoffwechselkontrolle.

Druckentlastung:

Insbesondere bei den neuropathischen Plantarulzera ist eine konsequente Entlastung der Fußläsion durch Gehstützen, Rollstühle, Total contact cast oder spezielle Vorfußentlastungsschuhe erforderlich, um repetitive, vom Patienten nicht wahrnehmbare Traumata zu verhindern.

Im akut entzündlichen Stadium des DFS wurde eine völlige Druckentlastung, nötigenfalls auch durch Immobilisierung mit Bettruhe durchgeführt.

Trotz rationaler Aufklärungsmaßnahmen gelingt auch aufgrund der krankheitsimmanenten Nichtwahrnehmung der Füße bei der fortgeschrittenen Polyneuropathie eine Immobilisierung der Fußpatienten oft nicht.

Wunddebridement:

Das regelmäßige und gründliche Debridement wurde mittels Schere, Pinzette und Skalpell, oder auch mit dem „scharfen Löffel“ durchgeführt. Auch randständige Hyperkeratosen am Übergang von Wunde und intaktem Gewebe sind regelmäßig entfernt worden, um die Wundheilung nicht zu verzögern. Meist ist aufgrund des aufgehobenen Schmerzempfindens durch die sensible Neuropathie keine Narkose oder Analgesie bei diesen Wundreinigungs-Manövern erforderlich gewesen. Bei einzelnen Patienten wurden gelegentlich die notwendigen Debridements in Kurznarkose auf Station oder im OP

durchgeführt. Der Vorteil des mechanischen Debridements bei der Behandlung des diabetischen Fußsyndroms ist wissenschaftlich gut belegt [126]. Subtile und vollständige Entfernung von Nekrosen und Belägen ist die beste Infektionsprophylaxe, da Bakterien damit der erforderliche Nährboden entzogen wird. Chirurgisches Wunddebridement umfaßt außerdem die Abtragung von Nekrosen, Eröffnung von Abszessen, Resektion von Weichteilgewebe, welches durchblutungsgestört ist und/oder die Wundheilung stört, z. B. Sehnen und Faszien.

Feuchte Wundbehandlung:

Die feuchte Wundbehandlung ist neben der Druckentlastung und gegebenenfalls dem Debridement (ab WAGNER-Stadium 1) die Regeltherapie bei diabetischen Fußläsionen und wurde auch in dieser Untersuchung als Therapieprinzip durchgeführt. Sie beschleunigt die Re-Epithelialisierung und somit die Wundheilung. Der Verbandswechsel erfolgte bei superinfizierter Wunde anfangs ein bis zweimal täglich, später alle zwei bis drei Tage. Obwohl nach Herstellerangaben der Verbleib der Wundauflagen auf bis zu sieben Tagen ausgedehnt werden kann, wurde aufgrund der klinischen Situation mit amputationsgefährdender Extremität ein Verband spätestens alle 48 gewechselt [27]. Diese Strategie hat sich letztlich aufgrund der frühzeitigen Erkennung einer sekundären Wundinfektion bei den hier überwiegend multimorbiden Patienten, ferner zur Verhinderung von Wundrandmazerationen durchgesetzt.

Antibiotische Therapie:

Die Infektion ist keine primäre Ursache, jedoch die schwerwiegendste Komplikation des Diabetischen-Fuß-Syndroms. Sie ist mit gestörter Wundheilung sowie mit einer um etwa das zehnfache erhöhten Amputationswahrscheinlichkeit vergesellschaftet. Jeder Patient erhielt zunächst eine kalkulierte, empirische antibiotische Behandlung mit einem intravenös

verabreichtem Drittgenerationscephalosporin (Ceftriaxon) und einem Chinolon (Levofloxacin) peroral oder eine fixe Kombination eines Aminopenicillins (Piperacillin) plus ein Betalactamasehemmer (Tazobactam) intravenös. Nach Erhalt des mikrobiologischen Ergebnisses wurde ggf. nach dem vorliegendem Resistogramm umgestellt.

Stoffwechselkontrolle:

Vorrangiges Ziel ist eine Optimierung der Blutzuckerhomöostase. Unabhängig vom Alter des Patienten wurde durch eine intensivierete Insulintherapie eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt. Dadurch werden Immunkompetenz und die rheologischen Parameter sowie glyzierungsbedingte Rigidität von Leukozyten, Erythrozyten, Makrophagen und Fibroblasten gleichermaßen verbessert [114]. Standard ist die mindestens fünfmalig tägliche Messung der Blutglukose auf Station.

B.6. Vakuumsaugverband

B.6.1. Technische Voraussetzungen

Alle Behandlungsphasen eines Vakuumverbandes erfolgten im Verlauf des stationären Behandlungszeitraumes, wenngleich auch eine ambulante Behandlung mit dieser Verbandsmethode inzwischen möglich ist. Die Kostenübernahme eines ambulanten Behandlungsverfahrens ist jedoch zum aktuellen Zeitpunkt durch die Kostenträger nicht immer zugesichert. Nachdem unter den Kautelen der o.a. strukturierten Wundbehandlung, unter Ausschöpfung der möglichen operativen oder interventionellen Revaskularisation und regelmäßiger lokaler Wundreinigungen keine ausreichende Wundheilungstendenz erzielt wurde, kam die Anlage eines Vakuumsaugverbandes in Betracht.

Benutzt wurde ein schwarzer, großporiger Polyurethan (PU) Schaum, der mit einer okklusiven, selbsklebenden Folie abgedeckt wurde. Der Vakuumsog wurde stufenweise bis auf minus 125 mmHg zugeführt und in der Folge kontinuierlich aufrecht erhalten.

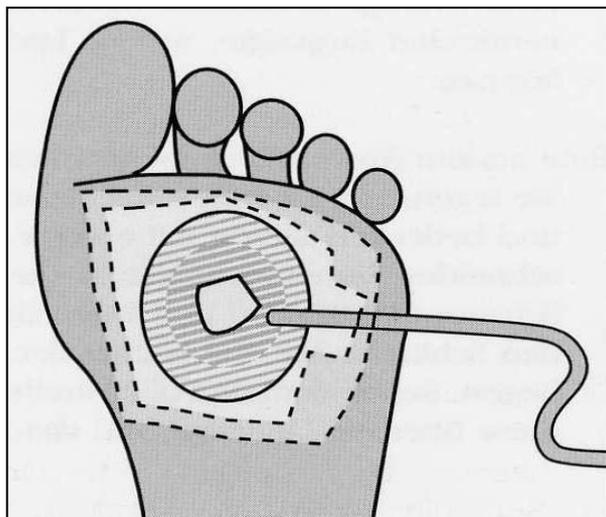


Abb.12 : typische Verbandsanlage einer VST an der Fußsohle

Die Anlage des Verbandes erfolgte ganz überwiegend auf der Station bzw. im stationeigenen Verbandszimmer. Unter sterilen Bedingungen wurde der Vakuumsaugverband in den folgenden Arbeitsschritten angelegt:

1. Erneute mechanische Wundreinigung und Blutstillung
2. Säuberung, Entfettung und ggf. Rasur der umliegenden Hautpartien
3. Wundgrößenadaptierte Zuschneidung des Polyurethanschwammes
4. Auflage des Polyurethanschwammes auf die Wunde und Konnektion des Schwammes mit dem Verbindungsschlauch und dem Vakuumaggregat
5. Polsterung des Verbindungsschlauches zur Vermeidung von Druckulzera
6. Luftdichter Wundverschluß mittels einer selbstklebenden Polyethylenfolie
7. Stufenweiser Aufbau des Vakuumsoges unter Berücksichtigung einer eventuellen vakuumbedingten Schmerzsymptomatik. Ziel war ein negativer Druck von 125 mmHg, welcher bei allen Patienten erreicht wurde.
8. Ggf. „Ausbessern“ von Undichtigkeiten durch Aufkleben zusätzlicher Folien

B.6.2. Verbandswechsel / Beendigung der VST

Nach einer Dauer von drei bis acht Tagen erfolgte ein Verbandswechsel. Hierbei wurde zunächst der Unterdruck am Saugaggregat ausgeschaltet, in der Folge dann die Folie vorsichtig entfernt und der Polyurethanschwamm zuletzt von der Wunde entfernt. Notwendig war darüber hinaus insbesondere die Inspektion der Verlaufstrecke des Verbindungsschlauches, da hier eine erhöhte Gefahr von Druckulzera bestand. War es zu einer ausreichenden Granulation des Wundgrundes gekommen und der Weichteildefekt bereits im Hautniveau, ergaben sich zwei Wege der Weiterbehandlung:

1. Der Patient/die Patientin wurde konsiliarisch chirurgisch vorgestellt mit der Frage einer plastischen Defektdeckung
2. Konservative Weiterbehandlung mittels einer konventionellen Wundauflage, die eine Epithelialisierung der Wunde erlaubt (Hydrokolloidverband/Fettgaze)

B.7. Statistik

Die Erfassung und Dokumentation der Daten erfolgte mit dem Microsoft Programm Excel für Windows 2000 ®.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm Statistica for windows® (Statsoft.Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Korrelationen wurden mit dem Pearson-Test errechnet, vergleichende Untersuchungen erfolgten mit dem T-Test für Verlaufparameter.

C Ergebnisse

C1. Patienten

C.1.1. Patientenalter und Geschlechterverteilung

Insgesamt untersuchten wir 40 Patienten, 15 Männer (37,5%) und 25 Frauen (62,5%). Das durchschnittliche Lebensalter betrug 67,32 Jahre (33 Jahre – 83 Jahre, Std.: 11,6).

Im gesamten Patientenkollektiv lag ein Diabetes mellitus Typ 2 als Grunderkrankung vor.

| | Anzahl | Alter (im Mittel) | Alter (Min/Max) | Std. |
|--------|---------------|--------------------------|------------------------|-------------|
| Männer | 15 | 70,7 Jahre | 61-82 Jahre | ±7,42 |
| Frauen | 25 | 65,3 Jahre | 33-83 Jahre | ±12,98 |

Abb. 13: Patientenalter und Geschlechterverteilung

C.1.2. Stoffwechselgüte

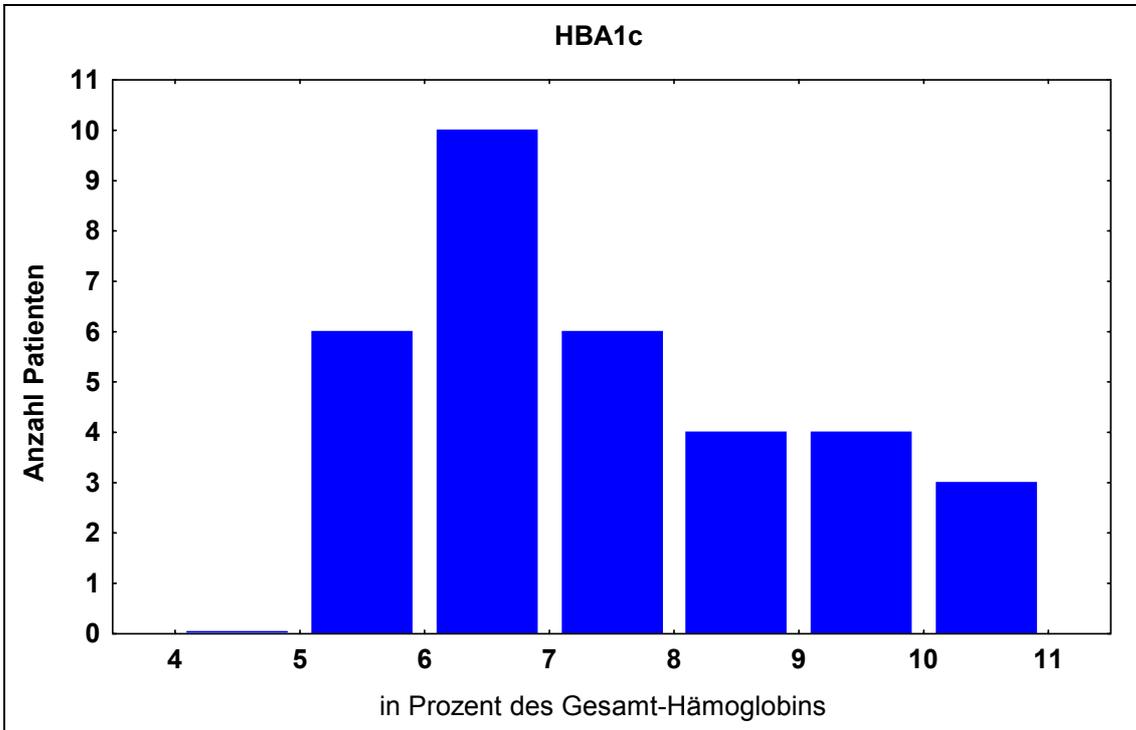
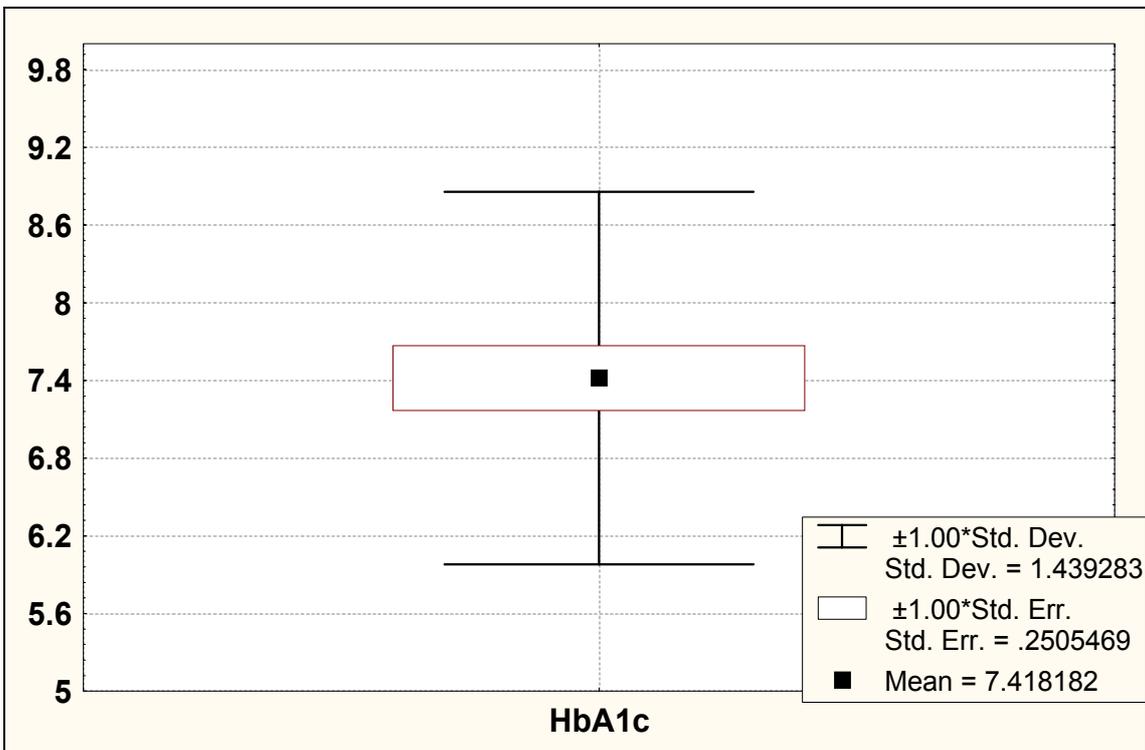


Abb. 14: Verteilung der gemessenen HbA1c-Werte



Abb, 15: Standardabweichung der HbA1c-Werte

Der HbA1c (Anteil des glykossylierten Hämoglobins am Gesamthämoglobins) stellt ein Kontrollparameter für die Beurteilung der Stoffwechsellage der letzten sechs Wochen dar, unabhängig von kurzfristigen Veränderungen der Blutglukosekonzentration [97].

Im untersuchten Kollektiv lag der mittlere HbA1c zum Beginn der stationären Behandlung bei 7,42 %. Der niedrigste HbA1c wurde mit 5,5 % gemessen, der höchste mit 10,0 %. Die Standardabweichung betrug $\pm 1,44$.

C.1.3. Folgekomplikationen

Neben den zur chronischen Wunde führenden Grunderkrankungen arterielle Verschlusskrankheit (**paVK**), Neuropathie und oder chronisch venöse Insuffizienz zeigten sich in unterschiedlicher Häufung weitere mikro- und makroangiopathische Folgekomplikationen. So wiesen 27/40 Patienten eine koronare Herzerkrankung (**KHK**) auf und 12/40 Patienten hatten anamnestisch eine zerebrale Verschlusskrankung (**caVK**) mit einem stattgehabten ischämischen Hirninfarkt. Mikroangiopathische Folgekomplikationen waren wie folgt in dem Patientenkollektiv vertreten: 77,5 % (31/40) der Patienten hatten eine Polyneuropathie (**PNP**), 50% (20/40) wiesen eine diabetische Retinopathie (**DRP**) auf und 57,5% (23/40) zeigten eine diabetische Nephropathie (**DNP**; Stadium 3-5 nach WAGNER) auf.

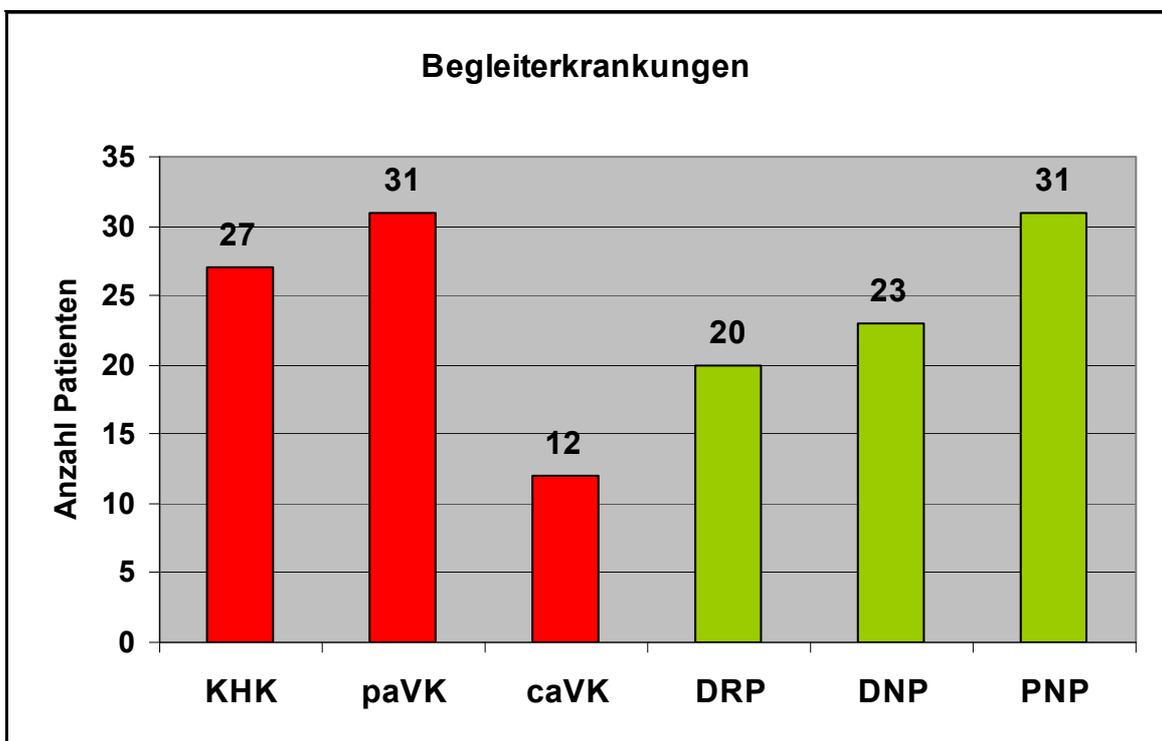


Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen

C.1.4. Gefäßstatus und Revaskularisation

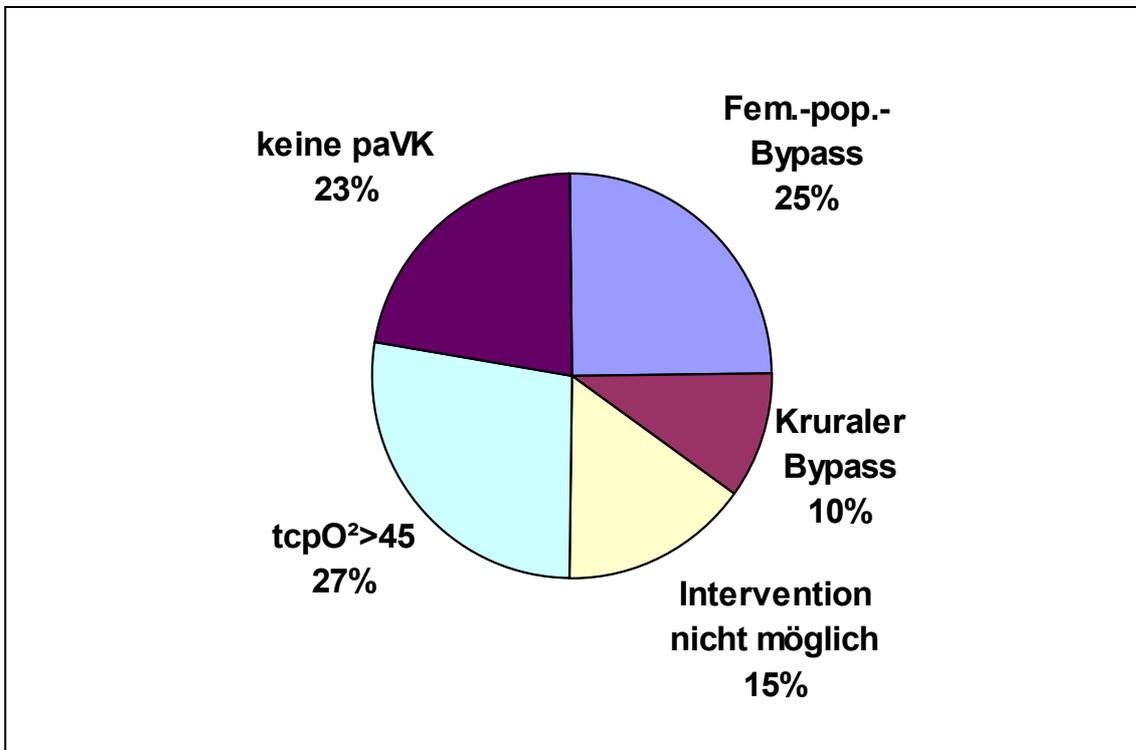


Abb. 17: Gefäßstatus

Wie oben beschrieben, wiesen 31 Patienten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit auf. 14 dieser Patienten wiesen vor Beginn der Wundbehandlung eine operative Revaskularisation auf, hierbei handelte es sich im Detail in zehn Fällen um femoropopliteale Bypässe (fem.-pop.-Bypass), vier Patienten hatten einen Unterschenkelbypass erhalten (krurale Bypassanlage). In sechs Fällen war eine operative oder interventionelle Gefäßintervention aufgrund der Art und Lokalisation der Gefäßveränderung nicht möglich. In den verbleibenden elf Fällen war trotz nachgewiesener arterieller Verschlusskrankheit ein transkutaner Sauerstoffdruck (tcpO²) über 45 mmHg gemessen worden und eine Gefäßintervention daher nicht in Betracht gezogen worden.

C.1.5. Dauer der stationären Behandlung

Die Dauer der stationären Behandlung betrug im Mittel 38,7 Tage (SD \pm 25,89 Tage), der längste stationäre Behandlungszyklus verlief über 106 Tage, der kürzeste Aufenthalt betrug 16 Tage.

C.2. Wunden

C.2.1. Wundätiologie und Lokalisation

C.2.1.1. Wundätiologie

Bei allen Patienten wurde jeweils eine Wunde behandelt, so dass 40 Läsionen mittels VST therapiert wurden. Hierbei handelte es sich ätiologisch in acht Fällen um rein neuropathische Fußläsionen (PNP). 23 Patienten wiesen eine Mischgenese bei Neuropathie und arterieller Verschlusskrankheit auf (PNP/paVK). Weitere neun Patienten zeigten Wunden auf dem Boden einer arteriellen Verschlusskrankheit und chronisch venösen Insuffizienz (paVK/CVI).

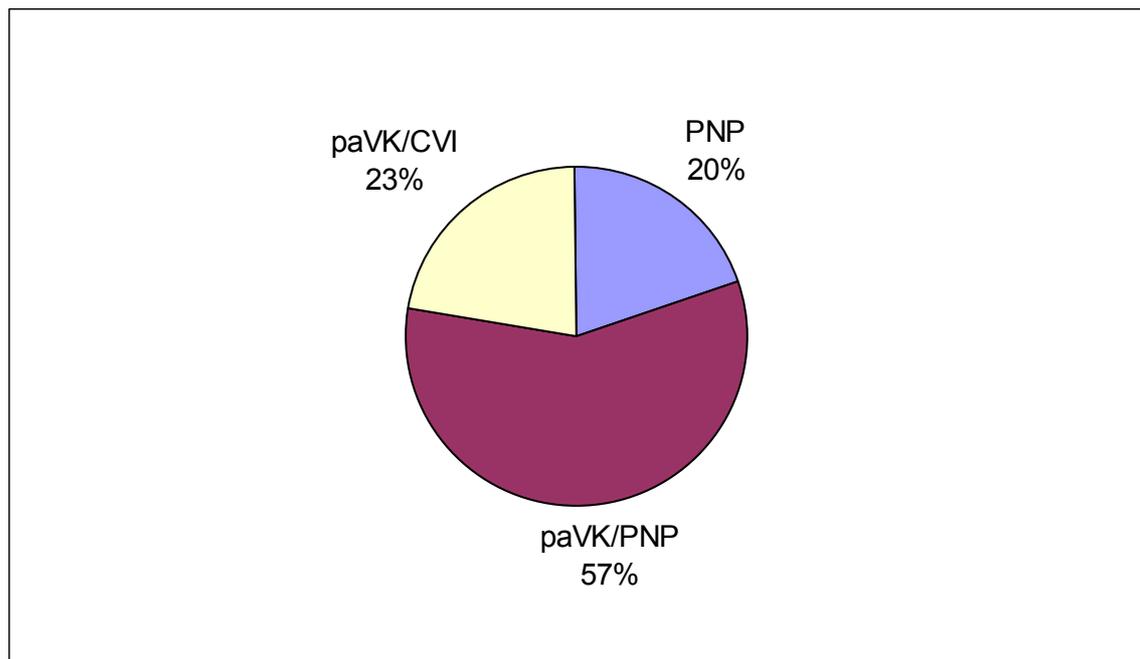


Abb. 18: Wundätiologie

C.2.1.2. Lokalisation

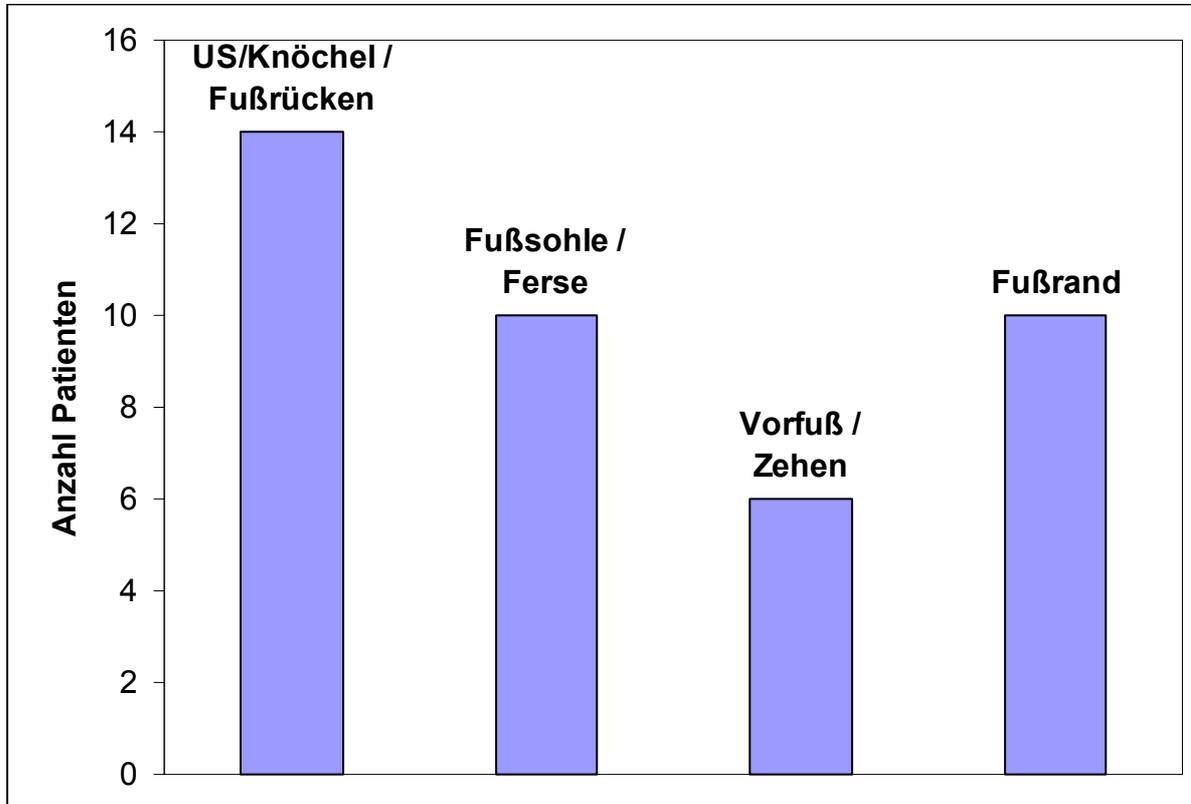


Abb. 19: Lokalisation der Wunden

33,3% (13/40 Patienten) der Wunden befanden sich an Unterschenkel, Knöchel oder Fußrücken (Säule 1). 25% (10/40) litten unter einer Wunde im Bereich der Fußsohle oder Ferse (Säule 2). 15% (6 /40) hatten eine Wunde im Bereich des Vorfußes oder Zehen (Säule 3). Die übrigen 25% (10/40) hatten die Läsion am lateralen oder medialen Fußrand (Säule 4).

C.2.2. Wundgröße

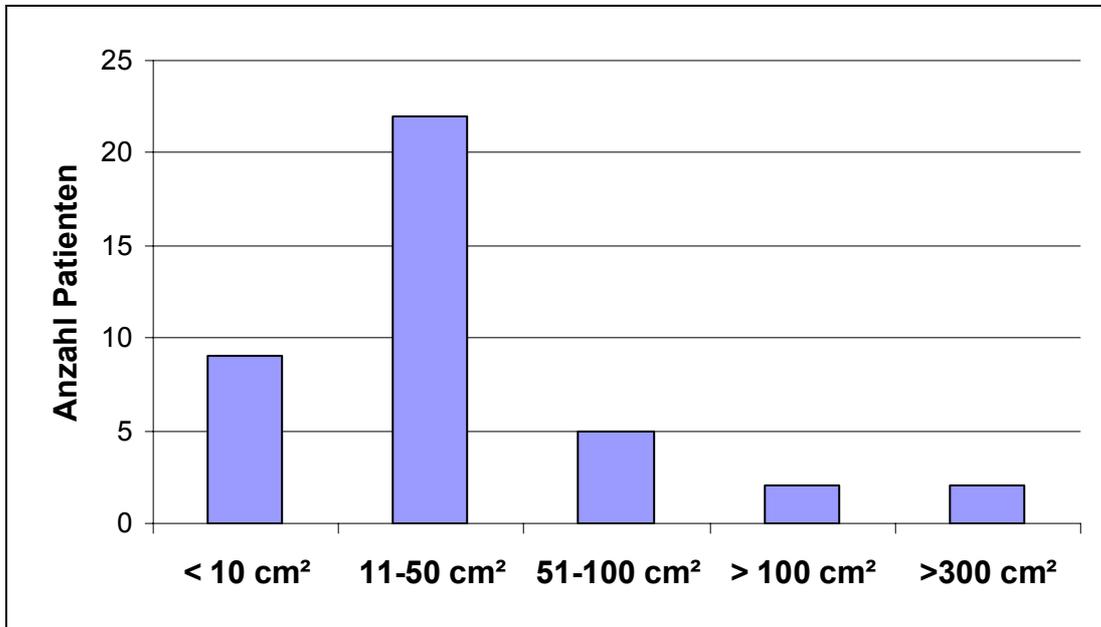


Abb. 20: Verteilung der Wundgröße im Patientenkollektiv

Die Größe der Wunden variierte von 2 cm² bis maximal 600 cm². Da die Wundgröße nicht normal verteilt war, bestimmten wir den Medianwert. Dieser betrug 24,5 (Mittelwert 55,77 cm²; SD ± 106,8). 31/40 Wunden (77,5%) waren zwischen zwei und 50 cm² groß. Fünf Läsionen zeigten eine Größe zwischen 51 bis 100 cm², jeweils zwei Wunden waren größer 100 bzw. größer 300 cm².

C.2.3. Klassifikation der Wunden nach WAGNER

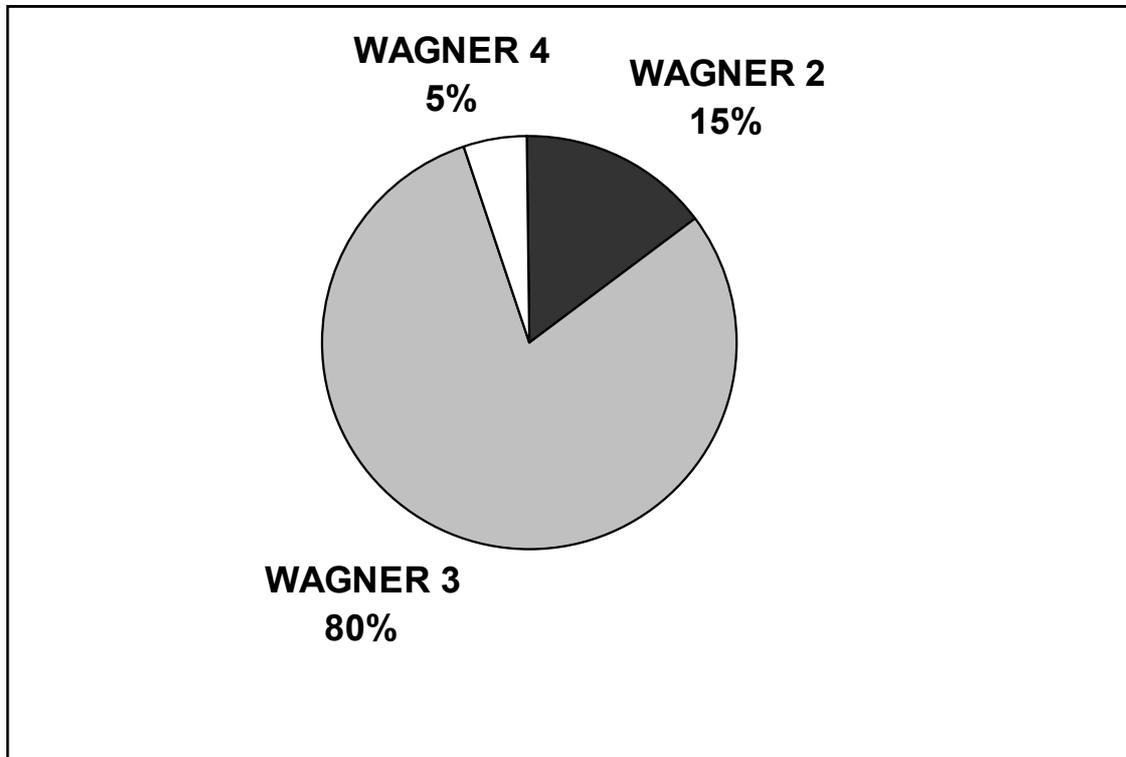


Abb. 21: Wundausdehnung nach WAGNER

In der Klassifikation nach WAGNER stellte sich das Spektrum der Läsionen wie folgt dar:

Sechs Patienten wiesen eine Wundausdehnung Grad 2 nach WAGNER auf (Läsion bis zu Gelenkkapsel, Sehnen oder Knochen), das größte Kollektiv, nämlich 32 Patienten, zeigten Wunden im Stadium 3 (tiefe Läsion mit Abszedierung, Osteomyelitis, Infektion der Gelenkkapsel) und weitere 2 Patienten hatten Läsionen im Stadium 4 nach WAGNER (begrenzte Vorfuß- oder Fersennekrose). Kein Patient hatte ein Wagnerstadium 1 (oberflächliche Läsion) oder 5 (Nekrose des gesamten Fußes). Somit handelte es sich in 85 % um Wunden mit tiefen Ulzerationen unter Einbeziehung von Sehnen, Knochen oder Gelenkkapseln mit schwerer Infektion.

C.2.4. Keimspektrum

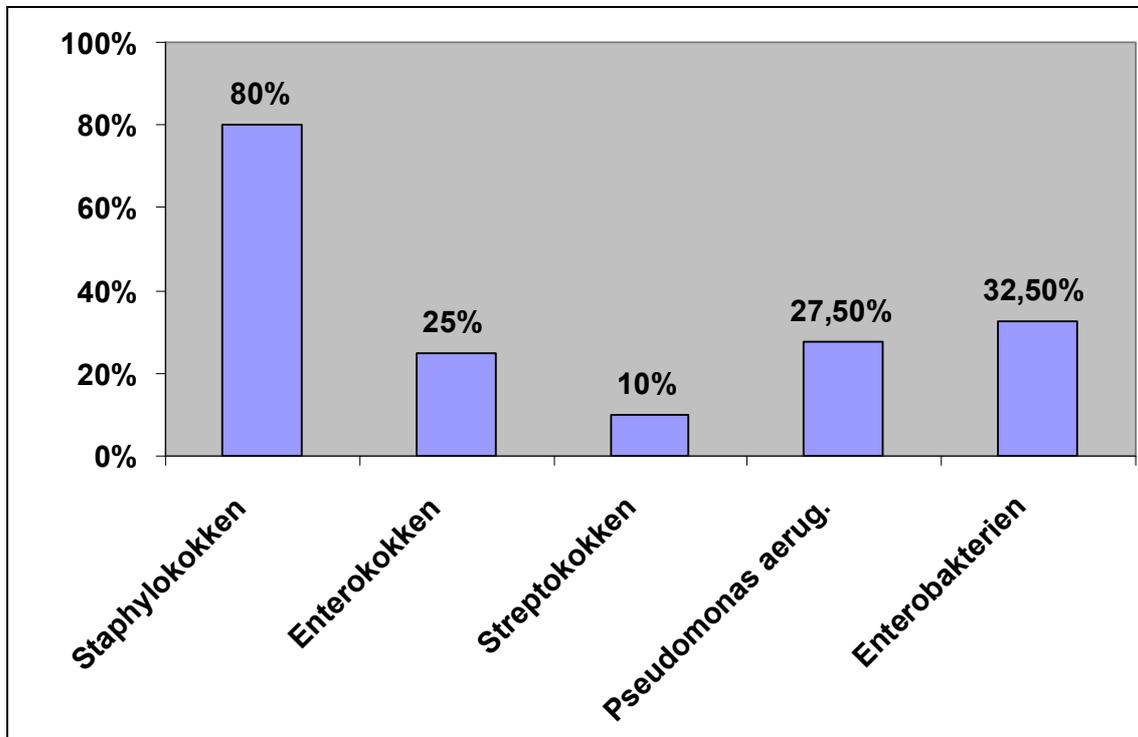


Abb. 22: Nachgewiesenes Keimspektrum

Insgesamt konnte in 39/40 Wunden ein Keimwachstum nachgewiesen werden, nur in einer Läsion konnte kein Bakteriennachweis erbracht werden. Im Mittel wurden 2,3 Keime pro Wunde nachgewiesen, maximal 6 verschiedene Keime zeigten sich in einer Wunde. Häufigster Erreger war **Staphylokokkus aureus**, welcher 32 mal nachgewiesen werden konnte (80%). Hierbei handelte es sich in acht Fällen (20%) um methicillinresistente Staphylokokken (MRSA), in 13 Wunden waren zusätzlich oder allein koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen worden. **Enterobakterien** wurden in 13/40 Läsionen nachgewiesen (32,5%), wobei zu dieser Gruppe Klebsiellen, Proteus, Enterobacter, Hämophilus und Morganella gehörten. **Pseudomonas aeruginosa** wurde in 11/40 Fällen (27,5%) angezüchtet.

Streptokokken und **Enterokokken** wurden jeweils mit einer Häufigkeit von 4/40 (10%) und 10/40 (25%) nachgewiesen.

C.3. Vakuumsaugverband

C.3.1. Behandlungszyklen

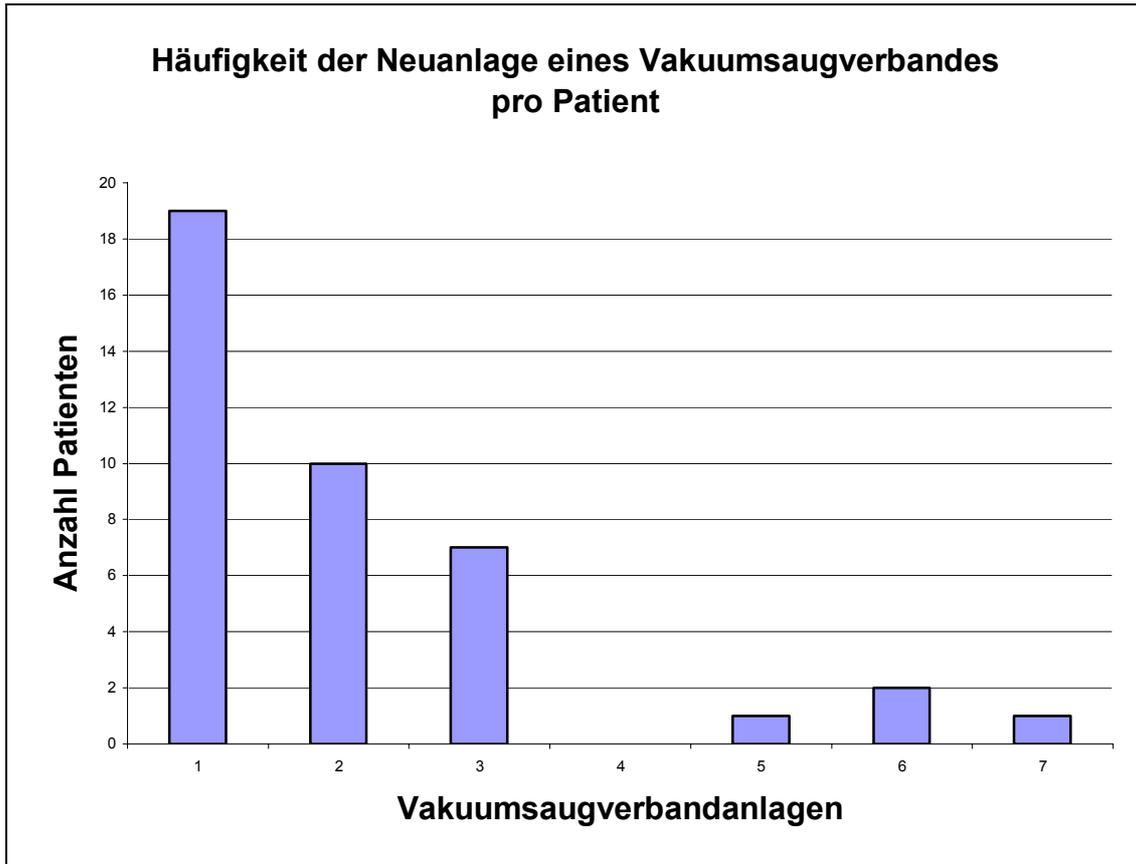


Abb. 23: Anzahl der Verbandszyklen

Bei 19 Patienten (47,5%) erfolgte die einmalige Anlage eines Vakuumsaugverbandes, bei zehn Patienten (25%) wurde zweimalig der Verband angelegt. Sieben Patienten (17,5%) erhielten drei Zyklen einer Vakuumsaugtherapie, jeweils eins, zwei und ein Patient (2,5%/5%/2,5%) erhielten fünf, sechs bzw. sieben Zyklen einer Vakuumsaugtherapie.

Die mittlere Anzahl der Therapiezyklen betrug 2,1 pro Patient $\pm 1,53$ (SD), der Median lag bei 2,0. Die durchschnittliche Dauer eines Verbandszyklus lag bei $5,36 \pm 1,12$ Tagen.

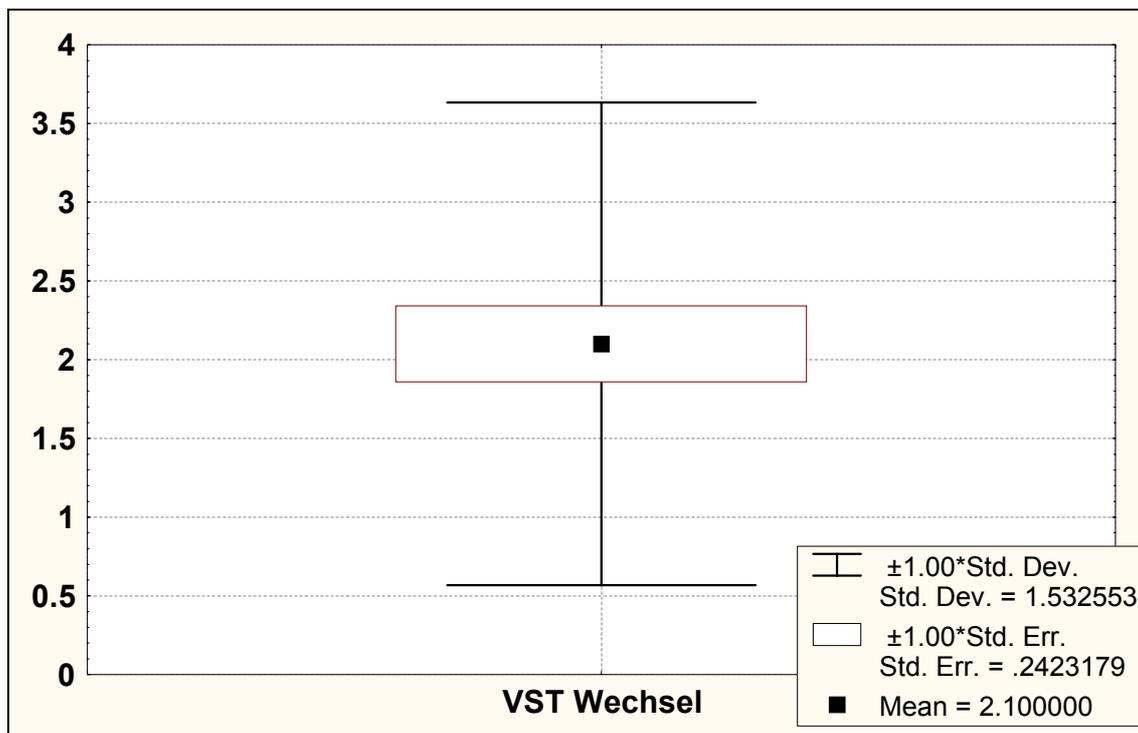


Abb. 24: Graphische Darstellung der Standardabweichung VST-Zyklen

C.3.2. Dauer der Behandlung

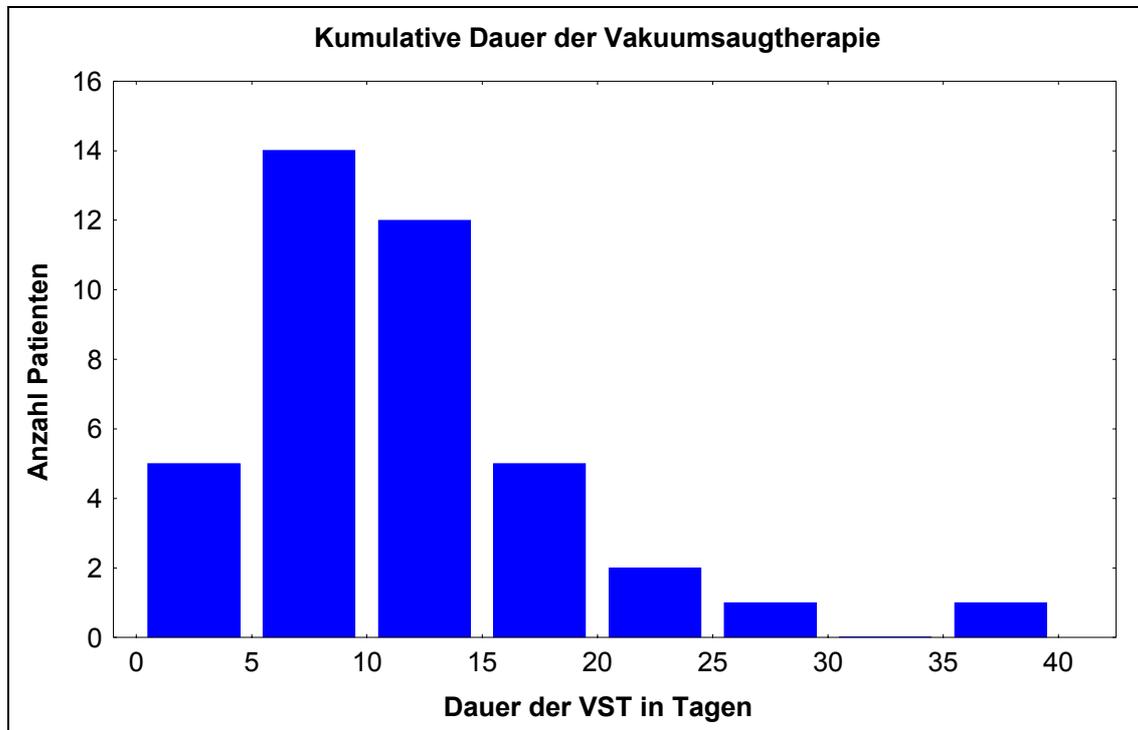


Abb. 25: Kumulative Dauer der VST

Die Vakuumverbandstechnik wurde im Mittel $11,22 \pm 7,33$ Tage in Folge angewandt. Die kürzeste Behandlungsdauer betrug zwei Tage, im längsten Fall wurde eine insgesamt 38-tägige Behandlung durchgeführt. Die mit zwei Tagen kürzeste Behandlungsdauer lag bei einem Patienten vor, der aufgrund von Wundschmerzen die VST nicht tolerierte.

C.3.3. Beendigung der Vakuumsaugtherapie

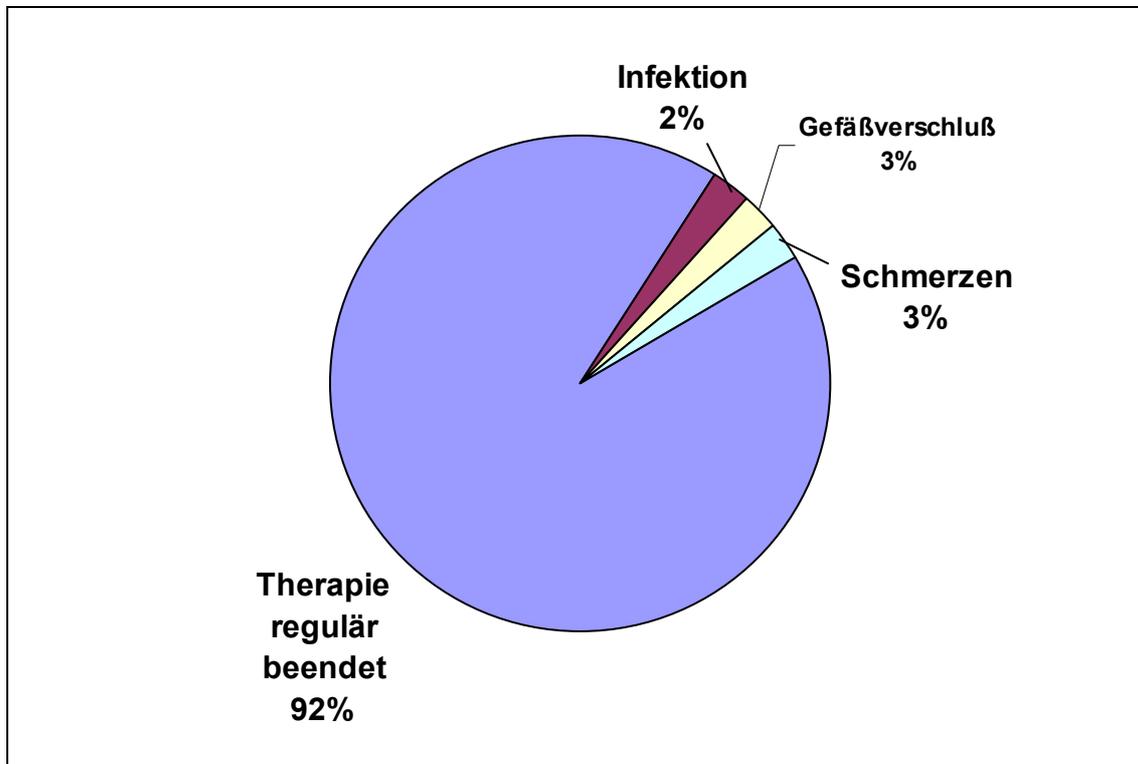


Abb. 26: Ursachen der Therapiebeendigung

Bei 37 von 40 Patienten (92,5%) wurde die VST komplikationslos bis zum Erreichen des Therapieziels durchgeführt. Bei einem Patienten (2,5%) trat eine Wundinfektion auf, die einen Abbruch der VST und eine dann offene Wundbehandlung erforderlich machte. Kein Patient verstarb während der VST. Ein Patient (2,5%) tolerierte die Behandlung aufgrund von lokalen Schmerzen und Missempfindungen nicht, so daß diese vor Erreichen des Behandlungszieles beendet werden musste. Der dritte vorzeitige Therapieabbruch war erforderlich geworden, da der betroffene Patient einen Bypassfrühverschuß erlitt, so dass der Patient akut zur Gefäßoperation verlegt werden musste. Hierfür wurde auf eine konventionelle lokale Wundbehandlung umgestellt. Dieser Gefäßverschuß wird im Weiteren nicht als VST-assoziierte Komplikation gewertet.

C.3.4. Verbandsanlage

Die Anlage des Vakuumsaugverbandes erfolgte ganz überwiegend auf der Bettenstation in einem Verbandsraum. Aufgrund der stets durchgeführten Wundreinigung hatten 16 Patienten Schmerzen, welche eine intravenöse Opiatgabe erforderten. Die anschließende Anlage des Vakuumverbandes hingegen war ohne zusätzliche Schmerztherapie in allen Fällen möglich. Dieses Vorgehen wurde in 37 Fällen durchgeführt. In drei Fällen erfolgte die Verbandsanlage durch den Chirurgen im Operationssaal im Anschluss an ein operatives Wunddebridement.

C.4. Behandlungsergebnisse

C.4.1. Behandlungsergebnisse nach Beendigung der VST

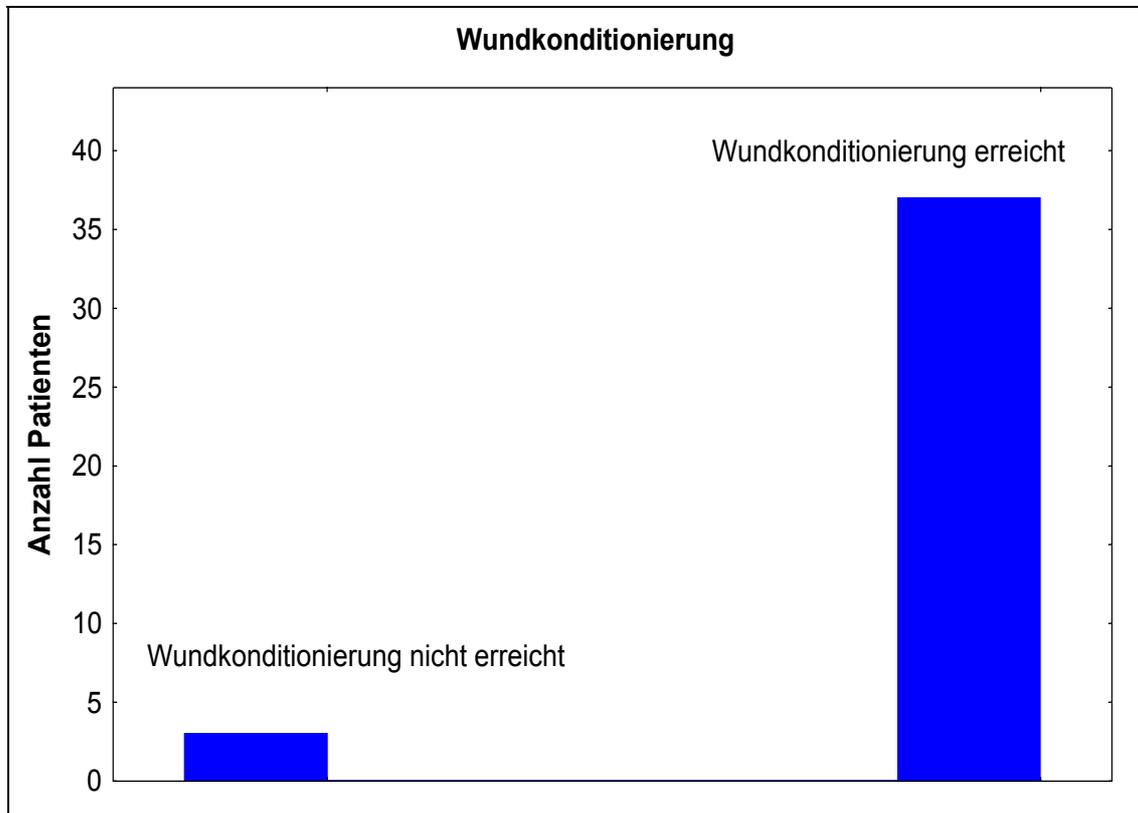


Abb. 27: Wundstatus unmittelbar nach VST-Ende

Bei 37/40 Patienten (92,5%) war nach Abschluß der VST eine Konditionierung der behandelten Wunde erreicht, die entweder eine weitere konventionelle Wundtherapie oder aber eine plastische Versorgung des Gewebedefekts erlaubte. In drei Fällen (7,5%) konnte keine befriedigende Wundkonditionierung induziert werden. Hierbei handelte es sich um einen Patienten, der aufgrund einer Schmerzsymptomatik die Vakuumsaugtherapie nicht toleriert hat, ein Patient erlitt einen Frühverschluss eines arteriellen Bypasses, der eine sofortige Thrombektomie und damit den Abbruch der VST notwendig machte. Bei einem Patienten wurde die VST aufgrund einer sich unter der Okklusion entwickelnden Lokalinfektion abgebrochen.

C.4.2. Maßnahmen und Methoden der plastischen Defektdeckung

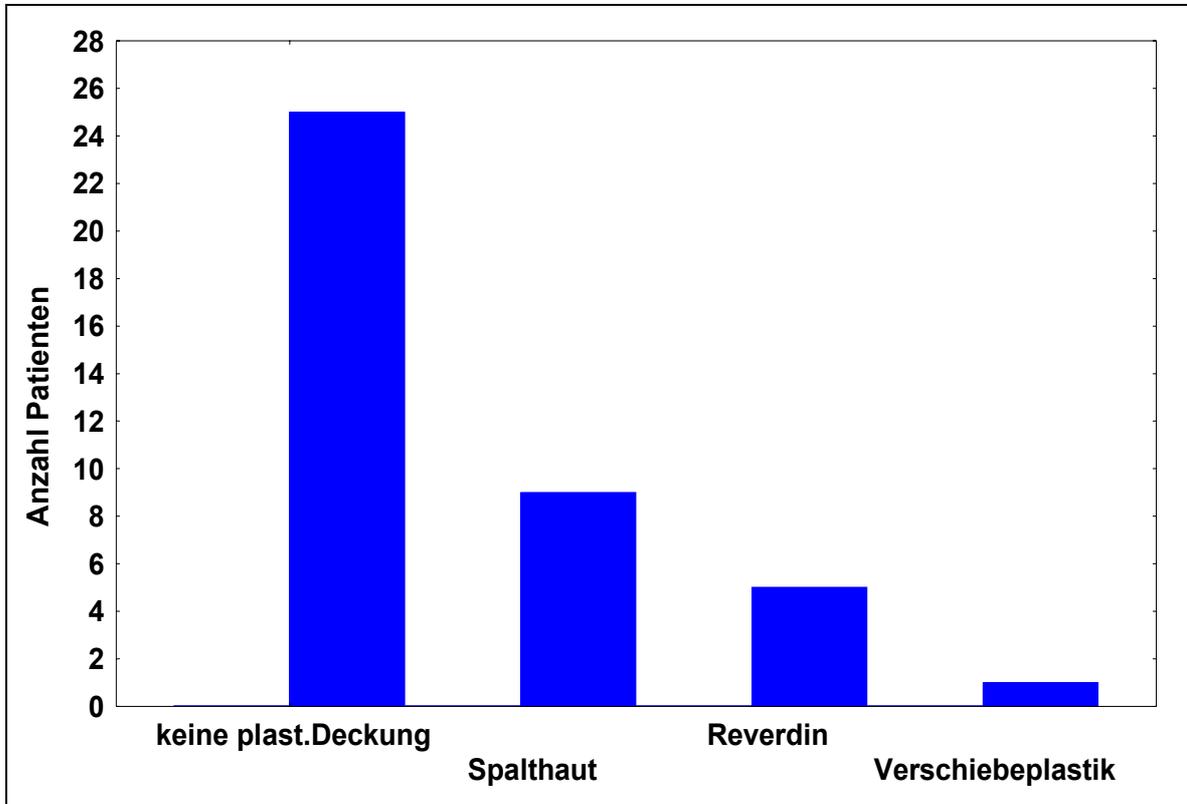


Abb. 28: Methoden der plastischen Deckung

Bei 25/40 Patienten (62,5%) wurde nach Abschluß der VST eine konventionelle Wundbehandlung durchgeführt. 15/40 (47,5 %) erhielten eine Form einer plastischen Deckung des Gewebsdefektes. Hiervon konnten neun Patienten mit einem Spalthauttransplantat versorgt werden, fünf Patienten erhielten bettseitig ein Reverdin-Vollhauttransplantat unter Lokalanästhesie, und ein Patient erhielt eine operative Defektdeckung mittels Verschiebeplastik.

C.4.3. Verlauf der Entzündungsparameter

Neben klinischen, der subjektiven Wahrnehmung unterliegenden Parametern wie optische Wundinspektion (Wundbelag, Umgebungsrötung), Geruch oder auch die Messung der Körpertemperatur objektivieren humorale und zelluläre Blutparameter den Infektverlauf oder aber auch die Entwicklung einer systemischen Infektion.

C.4.3.1. Hämoglobin

Vor Anlage des Vakuumsaugverbandes lag der Hämoglobingehalt im Mittel bei 12,14 g/dl, minimal wurde ein Hb von 9,7 g/dl gemessen, der höchste gemessene Hämoglobingehalt lag bei 17,3 g/dl zu Beginn der VST, die Standardabweichung lag bei $\pm 1,76$.

Am Ende der Vakuumsaugverband-Behandlung zeigte sich im Mittel ein Hb-Gehalt von 12,19 g/dl (min.: 9,2 g/dl, max.: 16,9 g/dl; SD $\pm 1,81$). Kein Patient zeigte unter der Behandlung einen relevanten Abfall des Hämoglobins.

C.4.3.2. Leukozyten

Die Anzahl der Leukozyten lagen zu Beginn der VST im Mittel bei 7500/µl, minimal wurden 3900/µl gemessen, die höchste Ausgangsleukozytenzahl lag bei 13.900/µl. Die Standardabweichung betrug ± 2300 .

Am Ende der Behandlung konnte im Mittel eine Leukozytenzahl von 7100/µl mit einem Minimum von 2100/µl und einem Maximum von 12.400/µl und einer Standardabweichung von ± 2100 gemessen werden.

Neun von 40 Patienten überhaupt zeigten unter der Behandlung einen Anstieg der Leukozytenanzahl von durchschnittlich 1522/µl (SD $\pm 837,69$), maximal stieg die Zellzahl um 2700µl.

C.4.3.3. C-reaktives Protein

Am Beginn der Behandlung mit einem Vakuumsaugverband wurde im Mittel ein CRP von 27,37 mg/l (SD \pm 31,67) gemessen. Der minimalste CRP-Wert lag bei 5,6 mg/l, der höchste bei 145,5 mg/l.

Am Ende der Behandlung betrug der CRP-Wert im Mittel 20,97 mg/l (SD \pm 20,01). Der geringste CRP-Wert lag bei 5 mg/l, der höchste bei 83,3 mg/l.

Insgesamt kam es in zehn Fällen zu einem Anstieg des C-reaktiven-Proteins, dabei zeigte sich maximal eine Elevation um 60,2 mg/dl bei einem mittleren Anstieg von 19,66 mg/dl (SD \pm 18,29).

| | Beginn VST | Ende VST |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Hämoglobin (im Mittel) | 12,14 g/dl (SD \pm 1,76) | 12,19 g/dl (SD \pm 1,81) |
| | min. 9,7 g/dl / max: 17,3 g/dl | min: 9,2 g/dl / max: 16,9 g/dl |
| Leukozyten (im Mittel) | 7500/µl (SD \pm 2,33) | 7100/µl (SD \pm 2,19) |
| | min: 3900/µl / max: 13.900/µl | min: 2100/µl / max: 12.400/µl |
| C-reaktives-Protein (im Mittel) | 27,37 mg/l (SD \pm 31,67) | 20,97 mg/l (SD \pm 20,01) |
| | min: 5,6 mg/l / max: 145,5 mg/l | min: 5 mg/l / max: 83,3 mg/l |

Tab. 1: Entzündungslaborparameter im Verlauf

C.4.4. VST-spezifische Komplikationen

Insgesamt wurde bei drei Patienten die Vakuumsaugtherapie vorzeitig beendet aufgrund von Komplikationen. Hierbei handelte es sich in einem Fall um einen 65-jährigen männlichen Patienten mit einer führend angiopathischen Läsion (offene Wundheilung nach Amputation der dritten Zehe rechts, Z.n. Anlage eines knieübergreifenden Umbilikalvenenbypass), der aufgrund einer Schmerzsymptomatik unter Soganlage den Vakuumverband nicht tolerierte. Entsprechend wurde eine konservative lokale Wundbehandlung fortgeführt und der Patient wurde mit einer Restläsion nach insgesamt 25-tägiger stationärer Behandlung entlassen.

Ein Patient zeigte eine Progredienz der lokalen Entzündung, welche zum Abbruch der Vakuumsaugtherapie führte. Hierbei handelte es sich um einen 50-jährigen männlichen Patienten mit einer angioneuropathischen plantaren Ulzeration mit tiefer Fistelung bis zum Grundglied des ersten Strahls und einer Wundinfektion mit methicillinresistenten Staphylokokken. Es zeigte sich eine fortlaufend starke Wundsekretion, der VST-Zyklus wurde nach vier Tagen daher beendet und der Patient zur chirurgischen Wundrevision in ein auswärtiges Krankenhaus verlegt. Eine Knochenentzündung bestand radiologisch zu diesem Zeitpunkt nicht. Komplizierend wies der Patient eine Leukopenie unklarer Genese auf (Tag 1 der VST-Behandlung: Leukozyten 3360/µl, C-reaktives Protein 22,15 mg/l; Tag 4 der VST-Behandlung: Leukozyten 3120/µl, C-reaktives Protein 8,93 mg/l). Der Abbruch einer weiteren VST-Therapie nach dreitägiger Behandlung war notwendig geworden aufgrund eines Bypassfrühverschlusses. Der Patient wurde zur erneuten gefäßchirurgischen Behandlung verlegt. In den übrigen 37 Fällen wurde der Vakuumsaugverband nach klinischen Verlaufskriterien (Wundinspektion) regulär beendet, es traten keine weiteren VST-spezifische Komplikationen auf. Dieser Therapieabbruch wird im Weiteren nicht den VST-assoziierten Komplikationen zugeführt. Somit zeigte sich eine VST-assoziierte Komplikationsrate von 5 %.

C 4.5. Resultate am Ende der stationären Behandlung

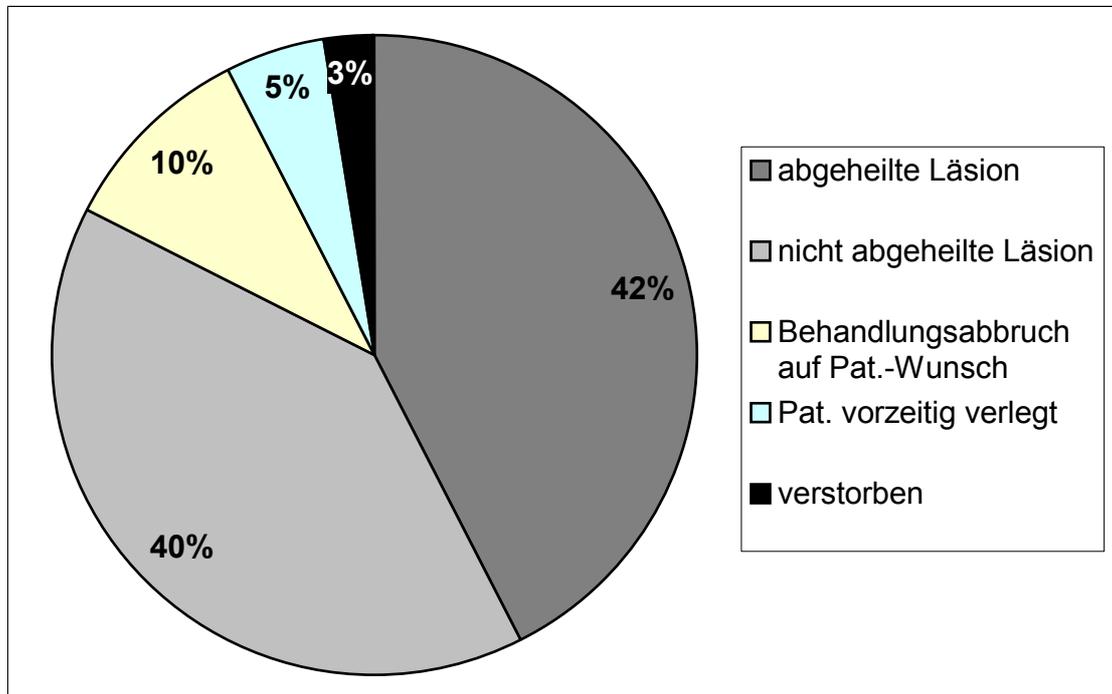


Abb. 30: Outcome zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung

Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung weisen 17 Patienten (42,5%) eine abgeheilte Läsion auf. Bei 16 (40%) Patienten war die Wunde nicht komplett abgeheilt, sie wurden mit einer Restläsion entlassen. Vier Patienten (10%) brachen die stationäre Behandlung auf eigenen Wunsch vorzeitig ab und wurden ebenfalls mit einer noch nicht abgeheilten Wunde entlassen. Ein Patient wurde zur orthopädie-technischen Fußoperation in eine auswärtige Klinik verlegt.

Ein 73-jähriger Patient wurde aufgrund eines unklaren akuten Abdomens als Notfall in die Abteilung für Chirurgie verlegt, die über 9 Tage durchgeführte VST-Behandlung war nach Erreichen einer guten Wundgrundkonditionierung bereits vor diesem Ereignis regulär beendet worden. Zum Verlegungszeitpunkt erfolgte eine konventionelle Wundbehandlung.

Eine Patientin verstarb während der stationären Behandlung im Rahmen eines hämorrhagischen Schocks bei oberer gastrointestinaler Blutung. Neben der Behandlung von Unterschenkelulzera bei paVK, Neuropathie und einer Stauungsdermatitis bestand bei dieser 67-jährigen Patientin eine kleinknotige Leberzirrhose unklarer Genese, die Patientin wurde obduziert. Dort konnte ein Duodenalulkus als Blutungsquelle beschrieben werden. Die Vakuumsaugtherapie erfolgte zuvor über insgesamt 10 Tage und führte zu einer Wundgrundkonditionierung. Zum Zeitpunkt des Todes der Patientin erfolgte bereits eine konventionelle Wundbehandlung.

C.5. Die Nachuntersuchung

C.5.1. Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Da eine Patientin während der stationären Behandlung verstorben war, verblieben 39 Patienten zur Nachbeobachtung. Der ganz überwiegende Teil der Patienten wurde in der klinikeigenen Diabetes-Fußambulanz weiterbetreut. Sofern keine weitere ambulante Betreuung dort erfolgte, wurden die Patienten nach telefonischer Anfrage zu einer Nachuntersuchung eingeladen, einzelne Patienten oder deren Angehörige konnten nur telefonisch zum Wundverlauf befragt werden. Allein das Schicksal von 4 Patienten konnte nicht geklärt werden, da sie weder postalisch noch telefonisch erreichbar waren. Somit konnten 35 Patienten nachuntersucht werden. Im Mittel erfolgte diese Nachuntersuchung 170 Tage nach Beendigung der VST-Behandlung (min. 18 Tage, max. 493 Tage, SD \pm 141,95 Tage).

C.5.2. Wundstatus in der Nachuntersuchung

Von 40 Patienten, die stationär eine VST erhielten, konnten 36 Patienten nachuntersucht werden. vier Patienten konnten nach der stationären Behandlung nicht mehr erreicht werden. Zwei dieser Patienten wurden ursprünglich mit einer komplett abgeheilten Läsion entlassen, die anderen beiden Patienten zeigten zum Entlassungszeitpunkt noch eine fortbestehende Restläsion.

Weitere fünf Patienten waren mittlerweile verstorben. Ein Patient verstarb bereits während der stationären Behandlung. Vier Patienten verstarben im Zeitraum nach der Krankenhausbehandlung. Hiervon erlag ein Patient den Folgen einer dekompensierten Leberzirrhose, eine Patientin verstarb im Rahmen eines ischämischen Hirninfarktes, zwei Patienten verstarben an einer dekompensierten Herzinsuffizienz.

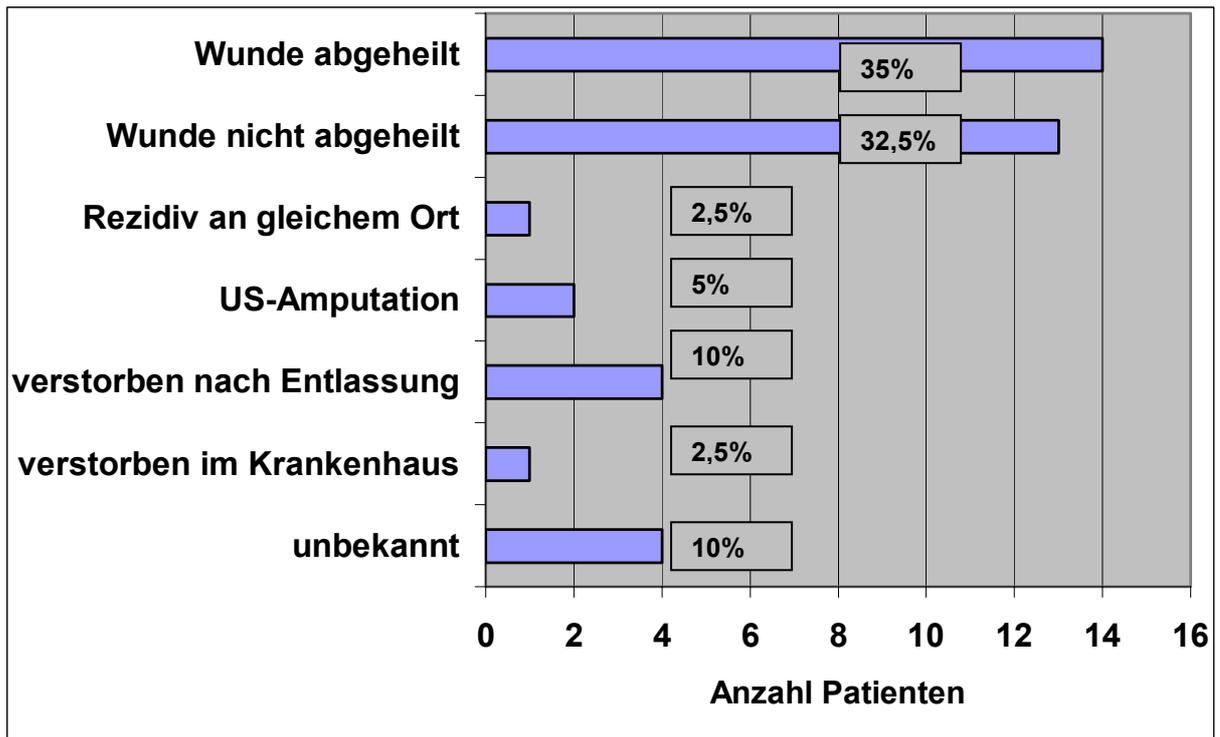


Abb. 31: Wundstatus in der Nachuntersuchung

Eine weiterhin abgeheilte Wunde konnte in 35 % der Fälle dokumentiert werden (14/40). Bei 32,5 % der Patienten war die ursprüngliche Wunde auch im Nachbeobachtungszeitraum nicht abgeheilt. Hinzu kamen eine Patientin (2,5%), welche ein Rezidiv an gleicher Wundlokalisierung erlitten hatte, eine Patientin wies eine neue Wunde an einer anderen Fußlokalisierung auf.

Zwei Patienten erhielten während einer erneuten stationären Behandlung eine Majoramputation in Form einer Unterschenkelamputation (US-Amputation) der ursprünglich betroffenen Extremität.

C.6. Determinanten und Korrelationen des Therapieergebnisses

C.6.1. Wundparameter

Die Wundgröße war signifikant ($p = 0,039$, $r = 0,32$) mit der Gesamtdauer der VST und der Anzahl der Therapiezyklen assoziiert. Die Ätiologie der Wunde (neuropathisch vs. angiopathisch), aber auch die befallenen Strukturen hatten hingegen keinen Einfluss auf Dauer und Zyklusanzahl. Keine Korrelation bestand weiterhin zwischen der Ätiologie der Wunde und der erreichten Konditionierung.

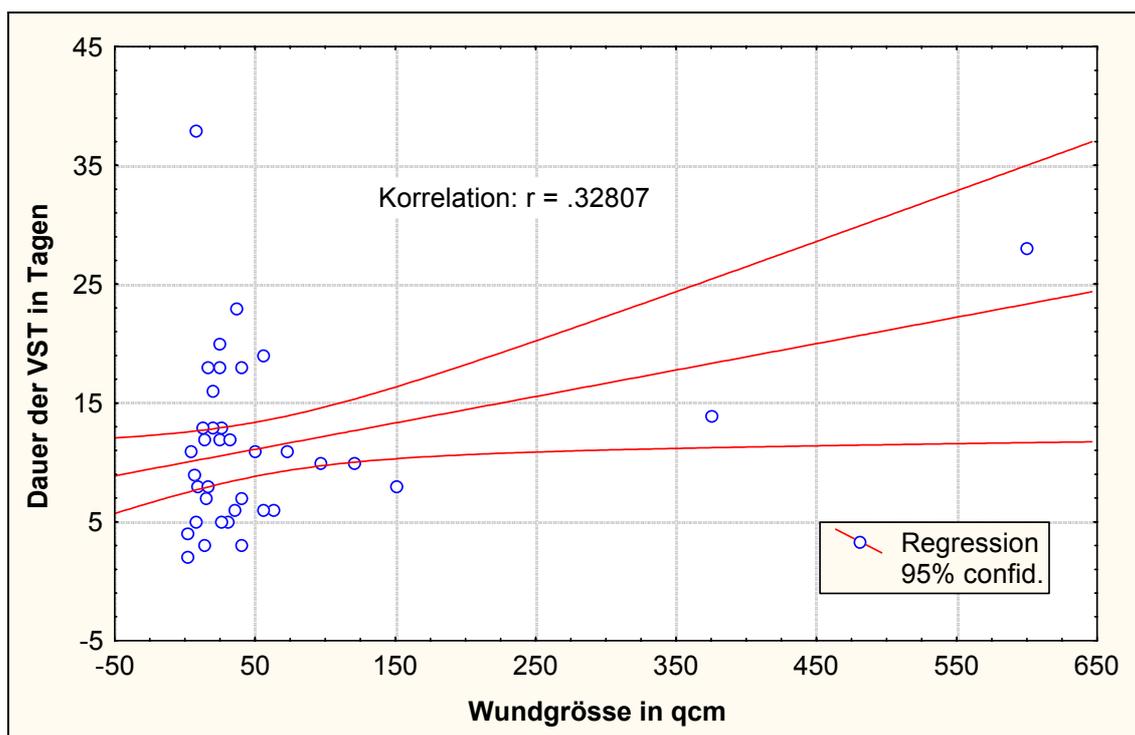


Abb. 32: Korrelation Wundgröße zur Dauer der VST

Hingegen war die Wundtiefe mit dem Konditionierungserfolg assoziiert; d.h. je tiefer die Wunde war, desto schwieriger war es, mit der VST eine zur plastischen Deckung ausreichende Wundkonditionierung zu erreichen ($p = 0.016$, $r = -0.38$). Dies wirkte sich auch auf das Ergebnis der plastischen Deckung der Wunden aus. Sowohl das Kurzzeitergebnis als auch der

langfristige Erfolg der Deckung mit einem Mesh-Graft waren signifikant mit dem Erfolg resp. Nicht-Erfolg der Wundkonditionierung vergesellschaftet ($r = 0.55$, $p = 0.032$). Keinen Einfluß auf das Therapieergebnis wie auch auf die Liegedauer hatte die Art des nachgewiesenen Keimes. Insbesondere war auch die Infektion mit methicillin-resistenten Staphylokokken weder mit einer längeren Krankenhausverweildauer noch mit einem schlechterem Outcome der VST assoziiert.

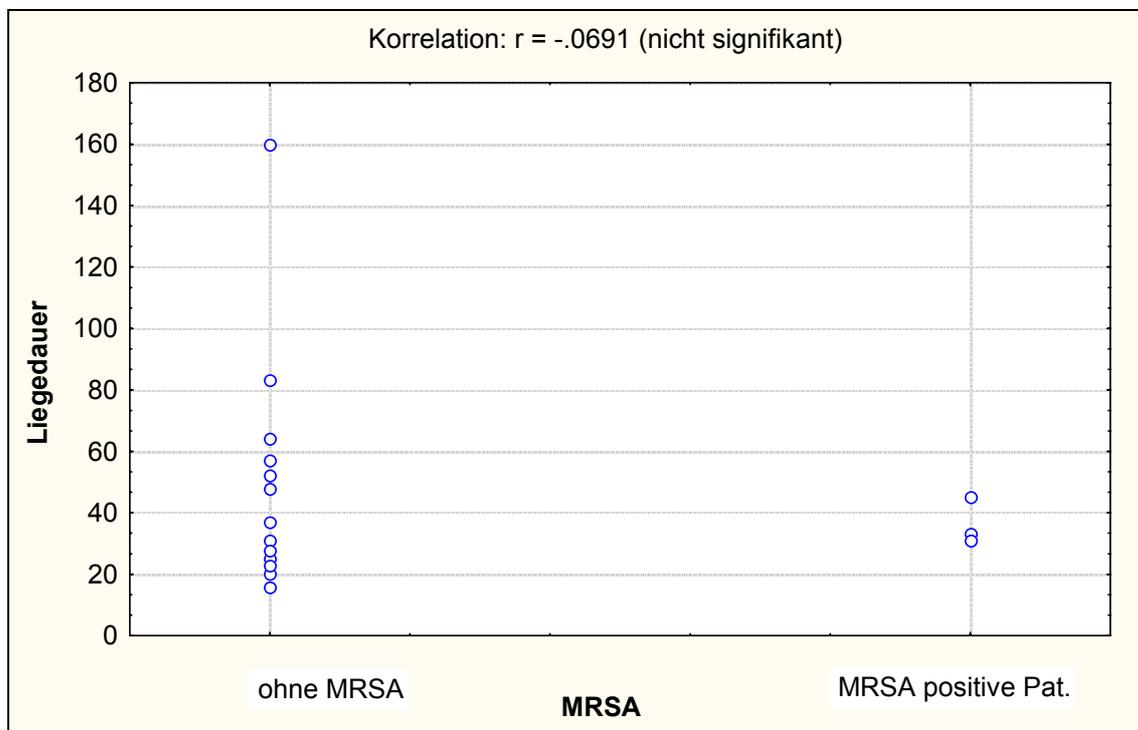


Abb. 33: Eine MRSA-Infektion korrelierte nicht mit einer Verlängerung der Liegedauer

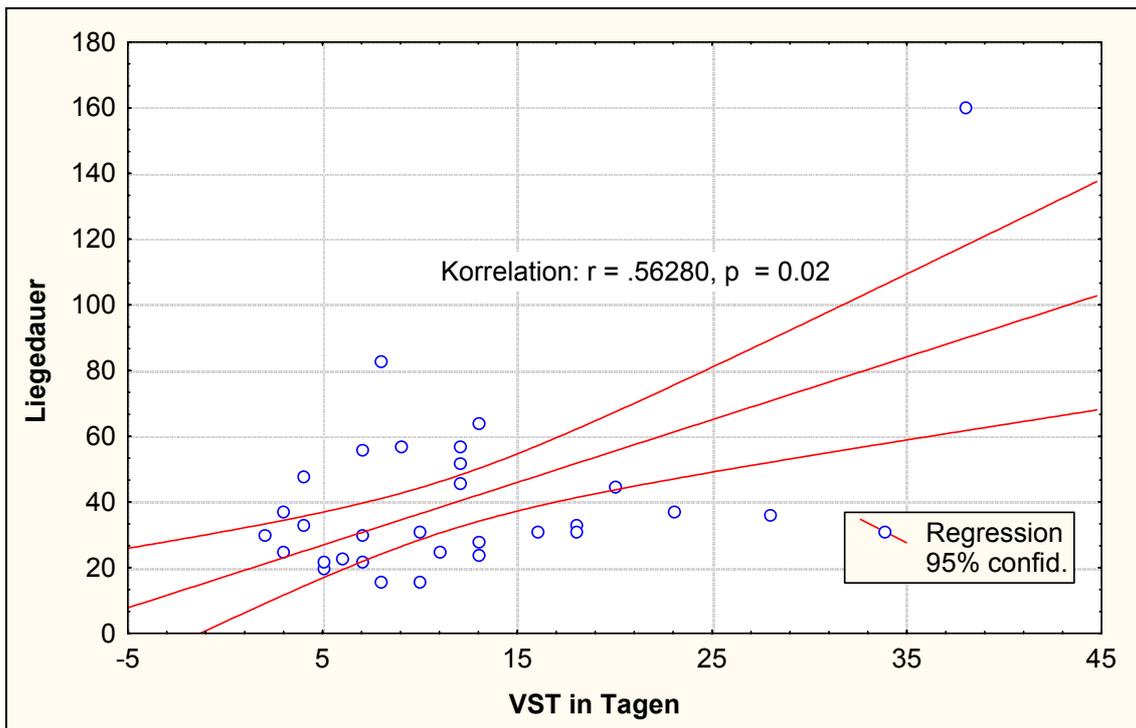


Abb. 34: Korrelation VST zur Dauer der stationären Behandlung

Die Dauer der Vakuumsaugbehandlung korrelierte signifikant mit der Anzahl der stationären Behandlungstage.

C.6.2. Vakuumsaugtherapie und Entzündungsparameter

Unter der VST kam es zu keinem signifikanten Anstieg sowohl der Leukozyten als auch des C-reaktiven Proteins (siehe Abbildungen). Insbesondere war auch eine längere Dauer der VST nicht mit einem Anstieg dieser Entzündungsparameter korreliert.

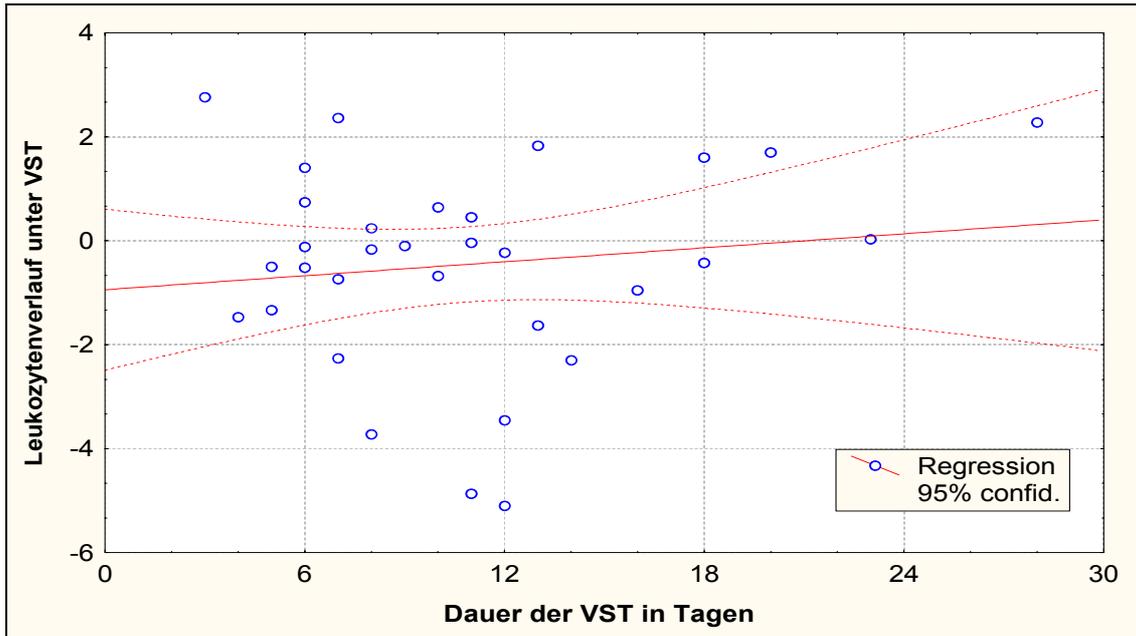


Abb. 35: Leukozytenzahl in Abhängigkeit der VST-Dauer

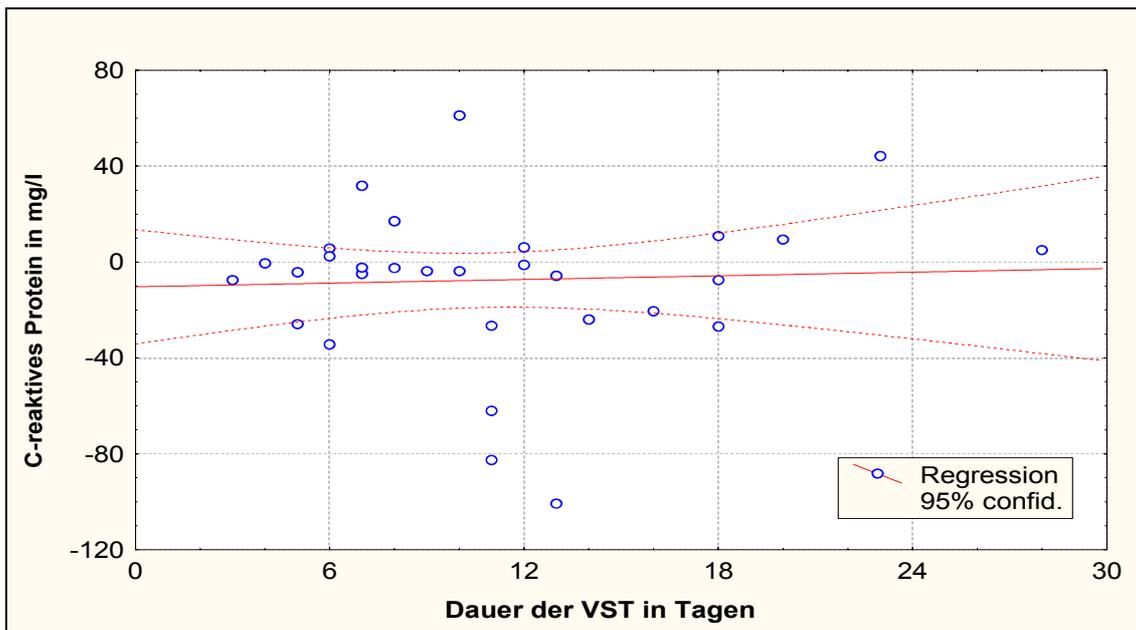


Abb. 36: C-reaktives Protein in Abhängigkeit der VST-Dauer

C.6.3. Einfluss patienteneigener Charakteristika auf das Therapieergebnis der Vakuumsaugtherapie

Sowohl Alter, Geschlecht und Anzahl respektive Schwere der Begleiterkrankungen hatten keinen signifikanten Einfluß auf das Ergebnis der lokalen Wundbehandlung mit der VST. Dies galt sowohl für das kurzfristige Therapiergebnis am Ende des stationären Aufenthaltes als auch für das in der Nachuntersuchung nach im Mittel 170 Tagen dokumentierte Langzeitergebnis.

Die Qualität der diabetischen Stoffwechsellage, gemessen am HbA1c-Wert, hatte ebenso keinen Einfluss auf das Ergebnis der Wundbehandlung.

Die unterschiedlichen Lokalisationen der Wunden (Unterschenkel und Knöchel, Fußsohle, Zehenbereich) zeigten keine signifikant differenten Behandlungsergebnisse. Auch das Ausmaß der Ulzeration und Infektion, eingeteilt in der Klassifikation nach WAGNER, beeinflusste das Therapieergebnis nicht signifikant.

C.6.4. Plastische Deckung und Langzeitergebnis

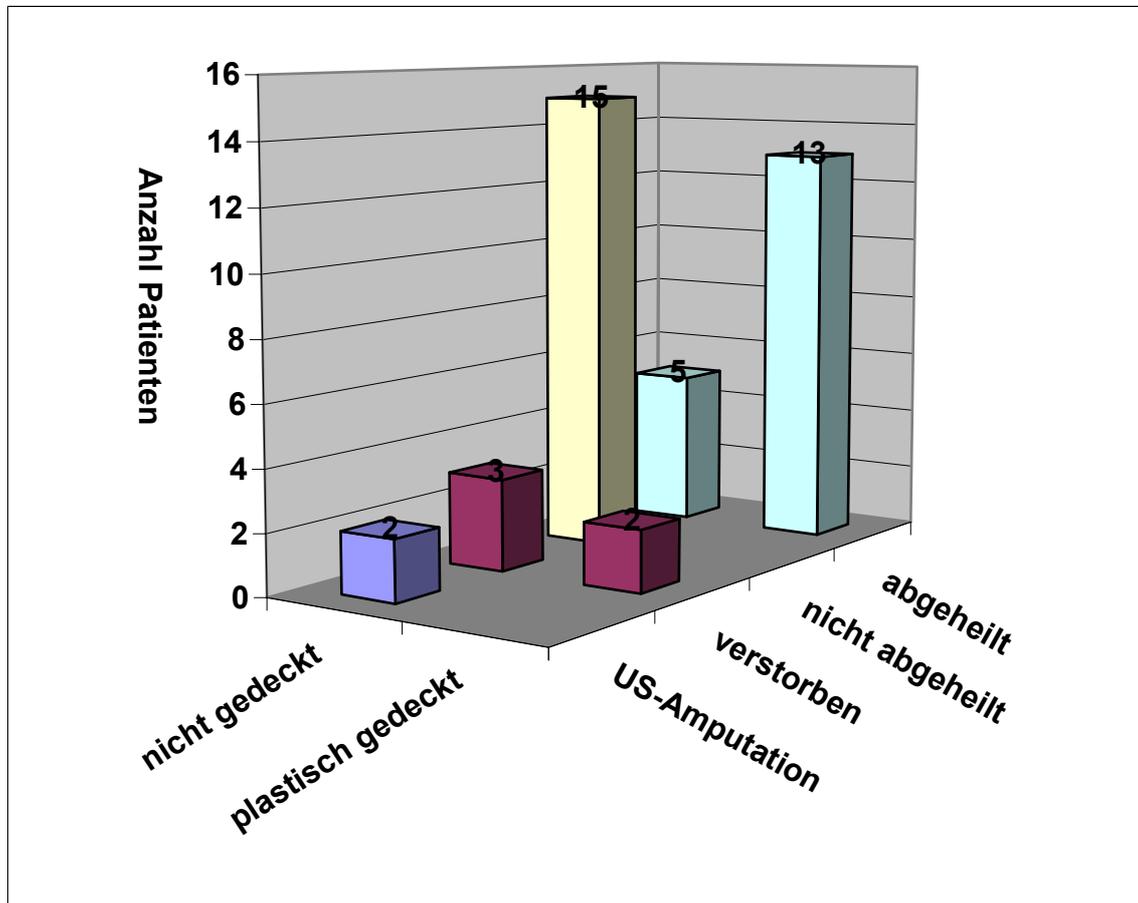


Abb. 37: Unterschiedliches Langzeitergebnis zwischen plastisch gedeckten Wunden und nicht-plastisch gedeckten Wunden

Wurden die Langzeitergebnisse aus der Nachuntersuchung korreliert zur plastisch-chirurgischen Hautdeckung, so zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen Wunden, welche eine Hautdeckung erhielten (15/40) gegenüber denen ohne Hauttransplantation (25/40). Jeweils zwei Patienten aus jeder Gruppe (plastische Hautdeckung versus Nicht-Hautdeckung) konnten nicht nachuntersucht werden, da sie nicht erreichbar waren. Nicht gedeckte Wunden waren auch in der Nachuntersuchung signifikant häufiger nicht abgeheilt, wohingegen alle plastisch gedeckten Läsionen weiterhin abgeheilt waren. Zwei Patienten aus der Gruppe der Hauttransplantierten waren im Nachbeobachtungszeitraum verstorben.

Von den 25 Patienten ohne Hauttransplantation waren drei Patienten im Nachbeobachtungszeitraum verstorben, bei zwei Patienten war eine Majoramputation in Form einer Unterschenkelamputation der betroffenen Extremität durchgeführt worden. Eine weiterhin nicht abgeheilte Wunde hatten in dieser Gruppe 15 Patienten (60 %), nur fünf Patienten (12,5 %) zeigten in der Nachuntersuchung eine abgeheilte Läsion.

C.7. Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt 40 Patienten mit 40 Wunden und einer mittleren Wundgröße von 55,8 cm² wurden mit einer Vakuumsaugtherapie behandelt. Die mittlere Dauer der VST betrug 11,2 ±7,3 Tage, im Mittel wurden 2,1 Therapiezyklen pro Wunde durchgeführt. 92,5% der VST konnten ohne Komplikationen beendet werden, in 2,5% war ein Abbruch aufgrund von lokalen Schmerzen notwendig. Bei 2,5% mußte die Behandlung wegen einer Wundinfektion abgebrochen werden. Eine Therapie mußte aufgrund einer nicht VST-assoziierten Komplikation abgebrochen werden (Gefäßverschuß). Bei 92,5% der Patienten konnte eine Wundkonditionierung erreicht werden. Bei 37,5% (15/40) wurden im Anschluß eine plastische Hautdeckung durchgeführt. Während der gesamten Dauer der VST-Behandlung trat nur insgesamt eine Wundinfektion neu auf, während in 39/40 die Entzündungsparameter zurückgingen oder gleich blieben.

Am Ende der stationären Behandlung waren 42,5 % der Wunden abgeheilt, 40% wurden mit weiterhin offener Wunde entlassen, eine Patientin verstarb während des stationären Aufenthaltes an einer gastrointestinalen Blutung. In der Nachuntersuchung im Mittel nach 170 Tagen zeigten sich folgende Langzeitergebnisse:

Alle Patienten, bei denen nach der VST eine plastische Deckung erfolgt war, hatten ein sehr gutes Ergebnis mit jeweils einer komplett abgeheilten Wunde. Hingegen waren nur fünf von insgesamt 25 nicht plastisch gedeckten Wunden in der Nachuntersuchung abgeheilt. Zwei Patienten dieser Gruppe wurden aufgrund der nicht heilenden Läsion unterschenkelamputiert. Jeweils zwei Patienten aus den unterschiedenen Gruppen waren im Nachbeobachtungszeitraum verstorben. Vier Patienten konnten nicht in die Nachuntersuchung eingeschlossen werden, da sie nicht erreichbar waren.

Die Wundgröße war signifikant mit der stationären Aufenthaltsdauer und der Dauer der VST korreliert.

Sowohl Kurz- als auch Langzeitergebnisse waren unabhängig von Alter und Geschlecht der Patienten, ätiologische Zuordnung der Wunden (angiopathisch,

neuropathisch, gemischt angioneuropathisch) sowie der Stoffwechselgüte (HbA1c). Das Wundstadium nach WAGNER sowie die Lokalisation der Wunde stellten ebenfalls keine Einflussfaktoren auf Kurz und Langzeitergebnisse dar.

D. Diskussion

In dieser Arbeit wird das bisher größte Kollektiv mit therapierefraktären chronischen Wunden bei Diabetes mellitus (Diabetisches Fußsyndrom), welche mittels Vakuumsaugtherapie behandelt wurden, dargestellt. Insgesamt 40 Patienten erhielten eine Vakuumsaugtherapie, 15 Patienten erhielten im Anschluß eine plastische Hautdeckung. Diese Untersuchung sollte folgende Fragen beantworten:

Kann mittels der in seiner Entwicklung noch jungen und neuen Therapieoption Vakuumsaugverband eine Wundheilung bzw. die Initiierung eines Heilungsprozesses bei chronischen, therapierefraktären Wunden erzielt werden?

Ist die Anwendung eines Okklusivverbandes bei Patienten mit Diabetes mellitus mit dem Risiko einer Wundinfektion verbunden?

Können in diesem Patientenkollektiv retrospektiv Kriterien identifiziert werden, die das Ergebnis einer VST beeinflussen?

Ist die im Anschluß an die VST durchgeführte Hauttransplantation eine sinnvolle Behandlungsoption, welche eine dauerhafte und stabile Wundheilung darstellt?

D.1. Vakuumsaugtherapie bei Diabetischem Fußsyndrom

Obwohl die Behandlung von Wunden zu den ältesten überlieferten medizinischen Tätigkeiten gehört, ist sie doch bis heute eine rein empirisch begründete Therapie geblieben. "Patienten mit chronischen Wunden gehören seit jeher zum Strandgut der Heilkunde" [20]. Eine evidenzbasierte Lokalthherapie im Sinne von „evidence based medicine“ ist zur Zeit nicht möglich. Viele Studien, die sich mit der Behandlung chronischer Wunden beschäftigen, leiden häufig an sehr kleinen Fallzahlen. Zudem liegen oft Mängel im Studiendesign vor. Die Patientenzahl ist zu niedrig, die Studienendpunkte sind meist weich (Verkleinerung der Wundgröße) und selten hart (komplette

Abheilung, Rezidivfreiheit im Verlauf). Insbesondere das Langzeitergebnis solcher Wundbehandlungen ist kaum untersucht worden. Gleichzeitig nimmt die Zahl von Patienten mit Diabetes mellitus und deren Folgen stetig zu. Das Diabetische Fußsyndrom ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen beim Diabetes mellitus, dessen Gefahr häufig unterschätzt wird. Die chronische therapierefraktäre Wunde aufgrund eines Diabetischen Fußsyndroms stellt die bei weitem häufigste Ursache einer nicht-traumatischen Amputation einer Extremität dar. Das weitere Schicksal dieser Patienten ist erschreckend. Über 20% der Patienten überleben eine Amputationsoperation nicht und versterben noch während des Krankenaufenthaltes [82]. Dabei ist die Mortalität nach hohen Amputationen (Ober- bzw. Unterschenkelamputation) um das siebenfache höher als nach Vorfuß- oder Zehenamputation [123],[138]. Nach Unter- oder Oberschenkelamputationen sind über 35% der Operierten nicht mehr in der Lage, ihren Alltag ohne fremde Hilfe zu meistern und müssen entweder zu Hause auf Dauer von Pflegediensten betreut oder sogar in Pflegeheime aufgenommen werden [132]. Auch das andere Bein ist nach einer hohen Amputation hochgradig gefährdet [38]: Innerhalb von vier Jahren ist bei mehr als der Hälfte auch das andere Bein abgesetzt [102]. Wie verschiedene Autoren aufzeigen konnten, kam es in Deutschland in den letzten Jahren nicht zu einer Verringerung der Amputationen [130],[127].

Debridement avitaler Gewebeanteile, Infektionskontrolle, Druckentlastung, lokale Wundbehandlung und die Therapie vorliegender Gefäßerkrankungen gelten als essentielle Komponenten einer multifaktoriellen Behandlung diabetischer Fußulzera [American Diabetes Association 1999 [4]. Für die lokale Wundbehandlung existiert eine Vielzahl spezifischer Produkte, die sich vereinfachend in Folien, Polymerschäume, Hydrokolloide, Alginate und Hydrogele unterteilen läßt. Aufgrund von Analysen zahlreicher kleinerer Studien, die diese Wundaufgaben gegen Gazeverbände bzw. untereinander verglichen, findet sich derzeit keine ausreichende Evidenz dafür, die Bevorzugung irgendeiner speziellen Auflage für die Wundbehandlung diabetischer Ulzera zu unterstützen [63],[88].

Die seit 1997 in Deutschland verfügbare VAC kann unseres Erachtens möglicherweise bisher therapierefraktäre Wunden so konditionieren, dass ein Wundverschluß erreicht werden kann und somit eine Extremitätenamputation

vermieden werden kann. Die bisher vorliegenden Untersuchungen zur Anwendung der Vakuumsaugtherapie [40],[45],[29],[43],[8],[12],[92] bei diabetischem Fußsyndrom sind, vor allem aufgrund kleiner Fallzahlen und fehlender Darstellung der Langzeitergebnisse, nicht aussagekräftig genug, um die Anwendung der VST im klinischen Alltag zu rechtfertigen. Wir konnten anhand des Verlaufes von 40 Patienten zeigen, daß unter Anwendung einer Vakuumsaugtherapie bei 92,5% der Patienten mit bis dahin therapierefraktären Wunden eine Verbesserung des Wundgrundes („Konditionierung“) erreicht werden konnte. 37,5 % der Patienten konnten einer plastischen Deckung mittels Hauttransplantation zugeführt werden. Damit konnte eine definitive Wundheilung erzielt werden, die auch langfristig stabil war. Von den verbliebenen 62,5 % der Fälle, in denen keine Hauttransplantation erfolgt, heilten nur insgesamt 12,5 % stabil ab. Somit führte die Behandlung mit der VST aber insgesamt in 50 % der Fälle zu einem kompletten und anhaltenden Wundverschluß. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert bei einem Patientenkollektiv, das teilweise über Jahre erfolglos konventionell wundtherapiert worden war. Die initial gestellte Frage, ob das Vakuumsaugverfahren eine sinnvolle Behandlungsmethode mit guten Langzeitergebnissen ist, kann damit uneingeschränkt bejaht werden.

| Autor | Publikation | Patientenzahl |
|-------------------------|--------------------|----------------------|
| Mc Callon ⁷⁷ | 2000 | N = 5 |
| Clare ⁷³ | 2002 | N = 13 |
| Armstrong ⁷⁵ | 2002 | N = 31 |
| Eginton ⁷¹ | 2003 | N = 6 |
| Eigene Studie | 2004 | N = 40 |

Abb.38: Publikationsübersicht aller bisherigen Studien zur Vakuumsaugtherapie bei Diabetischem Fußsyndrom

D.2. Komplikationen der Vakuumsaugtherapie

Bei der Anwendung einer neuen, bisher ungenügend evaluierten Therapie stellt sich vordringlich die Frage nach Sicherheit und Verträglichkeit des Behandlungsverfahrens. Insbesondere ist von verschiedenen Autoren auf die Gefahr von Wundinfektionen unter Okklusivverbänden, zu denen das VST-Verfahren im weiteren Sinne ebenfalls zählt, hingewiesen worden [47],[10]. Dieser Aspekt bedarf der höchsten Aufmerksamkeit, da insbesondere die Infektion in der Entstehung und auch in dem Verlauf einer diabetischen Fußläsion größten Anteil beigemessen wird. Boulton konnte diesbezüglich nachweisen, daß die Infektion einer Fußwunde das Amputationsrisiko deutlich erhöht [18]. Auch andere Autoren unterstrichen die Bedeutung der Infektion in der Pathogenese einer diabetischen Fußläsion [78]. Zudem kann der Beginn der Unterdruckbehandlung mit Schmerzen verbunden sein, meist abhängig von der Intensität des negativen Druckes. Im untersuchten Patientenkollektiv trat allein in einem Fall (2,5 %) eine Wundinfektion auf, die den Abbruch der Vakuumsaugbehandlung erforderte. Dieser Patient war neben dem Diabetes mellitus jedoch durch eine Knochenmarksinsuffizienz (Leukopenie unklarer Genese) zusätzlich immunsupprimiert und dadurch für Infektionen besonders anfällig. Zudem zeigte sich in diesem Fall eine MRSA-Infektion, wie im nächsten Abschnitt beschrieben. In allen anderen Fällen konnte eine klinisch relevante Infektion, entwickelt unter dem Occlusivverband, nicht beobachtet werden.

Neben der klinischen Verlaufsbeurteilung wurden in dieser Untersuchung engmaschig die Entzündungsparameter Leukozyten und C-reaktives Protein kontrolliert, um etwaige systemische Entzündungszeichen zu erkennen. Auch dabei zeigte sich im Rahmen der VST kein relevanter Anstieg dieser Parameter. Hierbei zeigte sich insgesamt ein Rückgang der Entzündungsparameter, wie auch von anderen Autoren unter der Behandlung mit einer VST beobachtet wurde [32],[76],[58]. Dies liegt am ehesten an dem kontinuierlichen Sekretabfluss in das Vakuumsystem, das eine Sekretretention und damit eine Bakterienvermehrung effektiv verhindern kann. Ferner muß bei der Verlaufsbeurteilung der genannten Entzündungsparameter berücksichtigt

werden, daß im Vergleich zu stoffwechselgesunden Patienten ein Anstieg der Leukozyten sowie ein Anstieg des C-reaktiven Proteins als Marker einer Infektion bei Patienten mit Diabetes mellitus weniger aussagekräftig sind [9],[39],[42].

Multiresistente Keime finden sich besonders häufig bei Patienten mit chronischen Wunden, insbesondere wenn bereits eine Vorbehandlung mit Antibiotika stattgefunden hat [129],[134]. Im untersuchten Patientenkollektiv konnten wir in acht Fällen (20%) einen methicillin-resistenten Staphylokokkus aureus-Keim (MRSA) nachweisen. Allein in einem dieser Fälle führte eine Progredienz der Wundinfektion unter der Vakuumsaugtherapie zum Abbruch derselben. In allen weiteren Fällen verhielten sich MRSA-besiedelte Wunden gleich gegenüber solchen Wunden ohne eine MRSA-Infektion. Die Behandlungsergebnisse unterschieden sich weder im stationären Setting noch in der Nachuntersuchung. Die Wundinfektion mit methicillin-resistenten Staph. aureus stellte somit keine relevante Kontraindikation für eine Behandlung mittels Vakuumsaugverband dar.

In einem weiteren Fall mußte die Behandlung noch am Tag des Therapiebeginns abgebrochen werden, da der Patient eine nicht tolerierbare Schmerzsymptomatik beklagte. Andere Komplikationen, insbesondere technischer Art, traten nicht auf. Somit beträgt die Gesamtkomplikationsrate 5%, keine dieser Komplikationen war als schwerwiegend oder lebensbedrohlich einzustufen. Damit konnte gezeigt werden, daß der erforderliche Okklusivverband in Verbindung mit dem negativen Sog keine relevanten Infektionsrisiken in sich birgt. Patienten mit Diabetes mellitus sind durch die diabetische Stoffwechsellage immunsuprimiert. Diabetes mellitus führt zu einer Einschränkung der Phagozytosefähigkeit, eine Verminderung der Makrophagemigration sowie zu einer Beeinträchtigung und Verringerung der Produktion spezifischer Antikörper [133]. Deshalb sind die an nicht diabetischen Patient gewonnenen Ergebnisse nur eingeschränkt übertragbar. Wir konnten erstmals zeigen, daß unter der Behandlung mit einer Vakuumsaugpumpe bei Diabetikern keine erhöhte Infektionsrate auftritt.

D.3. Welche Kriterien beeinflussen das Behandlungsergebnis?

Bisher liegen keine Untersuchungen vor, die es erlauben, prospektiv auf die Effektivität der Vakuumsaugtherapie bei Patienten mit DFS zu schließen. Unabhängig von der Art der lokalen Wundbehandlung stellen Durchblutungssituation, Ausdehnung der Wunde sowie Anzahl und Schwere der Begleiterkrankungen Determinanten des Behandlungsergebnisses dar. So konnten Pecoraro et al. [105] die arterielle Verschlusskrankheit als Risikofaktor einer Fußulzeration nachweisen, Holstein [70] zeigte den Einfluss einer pavK in der Abheilungsrate eines Diabetischen Fußsyndroms. Margolis konnte die Relation von Wundgröße und Abheildauer aufzeigen [86]. In einer Untersuchung von Apelqist et al. findet sich bei Patienten mit fortgeschrittenen Begleiterkrankungen (KHK, cavK, Niereninsuffizienz) ein erhöhtes Amputationsrisiko [6].

Deshalb wurde in der vorliegenden Untersuchung versucht, Parameter zu identifizieren, die Einfluß auf das Ergebnis der VST haben. Patienteneigene Faktoren wie Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Stoffwechsellage und die Wundausdehnung in der Klassifikation nach WAGNER stellten keine unabhängigen Einflußfaktoren des Behandlungsergebnisses dar. Den fehlenden Einfluß von Diabetestyp- und Dauer sowie Geschlecht und Wundlokalisierung zeigte auch Oyibo et al. in ihrer Untersuchung aus dem Jahre 2001 [104]. Auch die Wundfläche hatte in unserer Untersuchung keinen Einfluß auf das Behandlungsergebnis, sie korrelierte aber signifikant mit der Dauer der Pumpenbehandlung wie auch mit der Gesamtdauer der stationären Behandlung. Entscheidend für das Langzeitergebnis war allein die Tatsache, ob eine plastische Hautdeckung erfolgt war oder nicht. Patienten, bei denen eine Hauttransplantation durchgeführt worden war (15/40), zeigten nach im Mittel 170 Tagen einen 100%igen Wundverschluß. Dies ist sehr hervorzuheben, da die Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit einem abgeheilten Diabetischen Fußsyndrom sehr hoch ist [5]. War im Anschluss an die VST nach Erreichen einer Wundkonditionierung keine plastische Deckung mittels Eigenhaut durchgeführt worden (25/40), so zeigte sich in der Nachuntersuchung nur in

12,5 % der Fälle eine Wundabheilung. Die ausbleibende Wundheilung in der nicht hauttransplantierten Patientengruppe führte hier zu insgesamt zwei Unterschenkelamputationen. Dies ist auch einer der Limitationen der VST. Zwar kann in der überwiegenden Mehrzahl der Problemwunden durch die VST eine Wundgrundkonditionierung erreicht werden, eine stabile Wundheilung muß aber durch weitere rekonstruktive Maßnahmen, hier die Eigenhauttransplantation, gesichert werden. Die VST ist damit zwar in dem untersuchten Kollektiv mit therapierefraktären diabetischen Fußwunden als unabdingbar für die Vorbereitung auf plastische Maßnahmen zu werten. Das Verfahren kann und muß aber immer nur als ein, wenn auch entscheidender Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes eingesetzt werden.

E. Schlussfolgerung

Der Diabetes mellitus als eine chronische Erkrankung stellt eine erhebliche Belastung für Millionen Betroffener, aber auch für das Gesundheitssystem und seine Ressourcen dar. Das Diabetische Fußsyndrom ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen, dessen Gefahr oftmals unterschätzt wird und häufig zu Amputationen führt. Die geforderte 50%ige Reduktion solcher Amputationen [33] konnte bisher nur in spezialisierten Zentren erreicht werden. Gleichzeitig ist die lokale Wundbehandlung bei chronisch schlecht heilenden Wunden weiterhin eine rein empirische. In der vorliegenden Untersuchung konnten wir die Effektivität und Sicherheit des noch recht jungen Therapieverfahrens „Vakuumsaugverband“ nachweisen. Die Anwendung dieser lokalen Wundbehandlung bei 40 Diabetikern mit chronischen, zuvor therapierefraktären Fußulzera zeigte in der Beurteilung nach Therapieende in 92,5% der Fälle ein erfolgreiches Therapieziel. Mittels VST wurde eine Konditionierung des Wundgrundes erreicht. Komplikationen dieses Verfahrens stellten sich in 5% der Fälle ein. Insbesondere unter Berücksichtigung der erhöhten Infektanfälligkeit eines Diabetikers ist die enorm geringe Infektionsrate (1/40) unter dem notwendigen Folienokklusivverband hervorzuheben. Auch MRSA-Infektionen zeigten keinen relevanten Risikofaktor für einen erfolgreichen Einsatz einer Vakuumsaugpumpe. Ebenso zeigten die humoralen und zellulären Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Leukozyten) keinen relevanten Anstieg während der Behandlungszyklen.

Sowohl Kurz- als auch Langzeitergebnisse waren unabhängig von Alter und Geschlecht der Patienten, ätiologischer Zuordnung der Wunden, der Stoffwechselfüte oder dem Wundstadium nach WAGNER.

Die in der Untersuchung durchgeführte Langzeitbeobachtung zeigte hingegen ein erstaunlich klares Ergebnis. So wurde während der stationären Behandlung in 37,5% der Fälle eine plastische Defektdeckung mittels Hauttransplantation der Vakuumsaugtherapie angeschlossen. In 62,5% der Fälle wurde nach erfolgreicher Wundkonditionierung mittels VST eine konservative Wundbehandlung angeschlossen. In der Nachuntersuchung zeigte sich dann eine Abheilungsrate von 100% in der Gruppe der hauttransplantierten

Patienten. Dieser Sachverhalt verdeutlicht zum einen die wesentlich bessere Prognose einer plastisch gedeckten Wunde gegenüber einer spontan epithelialisierten Läsion. Darüber hinaus wird aber auch die Limitation der Vakuumsaugtherapie deutlich. Es kann zwar in der Mehrzahl der Problemwunden durch die VST eine Wundgrundkonditionierung erreicht werden. Eine stabile Wundheilung muß aber durch eine weitere rekonstruktive Maßnahme wie die Eigenhauttransplantation, hier als Reverdin-, Spalthaut- oder Verschiebeplastik, gesichert werden. Die Vakuumsaugtherapie ist damit zwar in dem untersuchten Kollektiv mit zuvor therapierefraktären diabetischen Fußwunden als Voraussetzung für eine plastische Defektdeckung zu werten. Sie kann und muß aber immer als ein entscheidender Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes gesehen werden.

F Literatur

- [1] **Ágren MS, Taplin CJ, Woessner JF Jr, Eaglstein WH, Mertz PM.** Collagenase in wound healing: effect of wound age and type. *J Invest Dermatol* 1992, 99(6): 709-714
- [2] **Alberti KGMM, Zimmet PJ.** New diagnostic criteria and classification of diabetes-again? *Diabetic Med* 1998; 15: 535-536
- [3] **American Diabetes Association:** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diab Care* 1997; 20: 1183-1197
- [4] **American Diabetes Association.** Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care. *Diab Care* 1999; 22: 1354-1360
- [5] **Apelquist J, Larsson J, Agardh CD.** Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Int Med* 1993; 233: 485-491
- [6] **Apelquist J, Larsson J, Agardh CD.** Medical risk factors in diabetic patients with foot ulcers and severe peripheral vascular disease and their influence on outcome. *J Diabetes Compl* 1992; 6: 167-174
- [7] **Apelquist J, Ragnarson-Tenwall G, Persson U, Larsson J.** Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting. An economic analysis of primary healing and healing with amputation. *Journal Int Med* 1994; 235: 463-471
- [8] **Armstrong DG, Lavery LA, Abu-Rumman P, Espensen EH, Vazquez JR, Nixon BP, Boulton AJ.** Outcomes of subatmospheric pressure dressing therapy on wounds of the diabetic foot. *Ostomy Wound Manag* 2002; 48(4): 64-68
- [9] **Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry H.** Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35(4): 280-283

- [10] **Atiyeh BS, Ioannovich J, Al-Amm CA, El-Musa KA.** Management of acute and chronic open wounds: the importance of moist environment in optimal wound healing. *Curr Pharm Biotechnol.* 2002; 3(3): 170-179
- [11] **Bale S, Banks V, Hagelstein S, Harding K-G.** A comparison of two amorphous hydrogels in the debridement of pressure sores. *J Wound Care* 1998; 7: 65-68
- [12] **Ballard K, McGregor F.** Use of vacuum-assisted closure therapy following foot amputation. *Br J Nurs.* 2001; 10(15 Suppl): 6-12
- [13] **Bell GI, Kayano T, Buse JB.** Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diab Care* 1990, 13: 198-208
- [14] **Berger J, Biswas C, Vicario PP, Strout HV, Saperstein R, Pilch PF.** Decreased expression of the insulin-responsive glucose transporter in diabetes and fasting. *Nature* 1989, 340: 70-72
- [15] **Bild D E, Selby J V, Sinnock P, Browner W S, Braveman P, Showstack J A.** Lower-extremity amputation in people with diabetes. *Epidemiology and prevention. Diabetes care* 1989; 12: 24-31
- [16] **Bolton LL, Johnson CL, Rijwijk LV.** Occlusive dressings: therapeutic agents and effects on drug delivery. *Dermatol Clin* 1992; 9: 573-583
- [17] **Boulton A.** Diabetic Neuropathy. In: Frykberg R, *The high risk foot in diabetes mellitus.* Churchill Livingstone 1991: S. 49-60
- [18] **Boulton AJM.** The pathogenesis of Diabetic Foot Problems: an Overview. *Diab Med* 1996; 13: 12-16
- [19] **Boyle PJ, Shah SD, Cryer PE.** Insulin, glucagon and catecholamines in prevention of hypoglycemia in fastin. *Am J Physiol* 1989, 256: E651-E661
- [20] **Brunner U.** In: *Lokalthérapeutische Standards für chronische Hautwunden,* Hrsg. Kammerlander G. Springer-Verlag Wien-New York, 2. Aufl. (2001): Geleitworte

[21] **Brocklehurst KJ, Payne VA, Davies RA, Carroll D, Vertigan HL, Aiston S, Wadell ID, Leighton B, Coghlan MP, Agius L.** Stimulation of hepatocyte glucose metabolism by novel small molecule glucocinase activators. *Diabetes* 2004, 53: 535-541

[22] **Brownlee M, Hammes H P.** Advanced glykosylated Endproducts in der Pathogenese diabetischer Spät komplikationen. *Diabetes und Stoffwechsel* 1992; 1: 331-335

[23] **Calvin M.** Cutaneous wound repair. *Wounds* 1998; 10: 12-32

[24] **Caputo G, Cavanagh P, Ulbrecht J.** Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331: 854-860

[25] **Cawston TE, Weaver L, Coughlan RJ, Kyle MV, Hazleman BL.** Synovial fluids from infected joints contain active metalloproteinases and no inhibitory activity. *Br J Rheumatol* 1989, 28(5): 386-392

[26] **Chedid M, Rubin JS, Csaky KG, Aaronson SA.** Regulation of keratinocyte growth factor gene expression by interleukin 1. *J Biol Chem* 1994, 269: 10753-10757

[27] **Cho Ch Y, Lo JS.** Dressing the part. *Dermatol. Clin* 1998; 16: 25-47

[28] **Choate ChS.** Wound dressings. A comparison of classes and their principles of use. *Journal Am Pod Med Ass* 1994; 84: 463-469

[29] **Clare MP, Fitzgibbons TC, McMullen ST, Stice RC, Hayes DF, Henkel L.** Experience with the vacuum assisted closure negative pressure technique in the treatment of non-healing diabetic and dysvascular wounds. *Foot Ankle Int.* 2002; 10: 896-901

[30] **DeFronzo RA, Bonnadinna RC, Ferannini E.** Pathogenesis of NIDDM. A Balanced Overview. *Diab. Care* 1992, 15: 317-368

[31] **Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff M-C, Allannic H, Genetet B.** Impaired leucozyte functions in diabetic patients. *Diab Med* 1997; 14: 29-34

[32] **Demaria RG, Giovannini UM, Teot L, Frapier JM, Albat B.** Topical negative pressure therapy. A very useful new method to treat severe infected vascular approaches in the groin. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2003; 44(6): 757 - 761

[33] **Diabetes care and research in Europe.** The St. Vincent Declaration. *G Ital Diabetol* 1990, 10 suppl.: 143-144

[34] **Donaghue V M, Chrzan J S, Rosenblum B I, Giurini J M, Habershaw G M, Veves A.** Evaluation of a collagen-allginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers. *Adv Wound Care* 1998; 11: 114-119

[35] **Doxey DL, Ng MC, Dill RE, Lacopino AM.** Platelet derived growth factor levels in wounds of diabetic rats. *Live Sci* 1995, 57: 1111-1117

[36] **Drucker DJ.** Glucagon-like peptides. *Diabetes* 1998, 47: 159-169

[37] **Dyck P J, Karnes J L, Daube J.** Clinical and neurological criteria for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Brain*, 1985; 108: 861-880

[38] **Ebskov B, Josephsen P.** Incidence of reamputation and death for gangrene of lower extremity. *Prosthet Orthot Int* 1980; 4: 77-80

[39] **Edelson GW, Armstrong DG, Lavery LA, Caicco G.** The acutely infected diabetic foot is not adequately evaluated in an inpatient setting. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2373-2378

[40] **Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA.** A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg*. 2003;17(6): 645-649

[41] **Eliopoulos G (Hrsg.).** Infections in diabetes mellitus. *Inf Dis Clin North Am* 1995: S. 211-221

- [42] **Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A.** Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int* 1997; 18: 716-722
- [43] **Espensen EH, Nixon BP, Lavery LA, Armstrong DG.** Use of subatmospheric (VAC) therapy to improve bioengineered tissue grafting in diabetic foot wounds. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002; 92(7): 395-397
- [44] **Feiken E, Romer J, Erikson J, Lund LR.** Neutrophils express tumor necrosis factor-alpha during mouse skin wound healing. *J Invest Dermatol* 1995, 105: 120-123
- [45] **Ferreira MC, Wada A, Tuma Jr P.** The vacuum assisted closure of complex wounds: report of 3 cases. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003; 58(4): 227-230.
- [46] **Flanagan M.** The characteristics and formation of granulation tissue. *J Wound Care* 1998; 7: 508-510
- [47] **Fletcher J.** Using film dressings. *Nurs Times*. 2003; 99(25): 24-30
- [48] **Gallacher S.** Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diab Med* 1995; 12: 916-920
- [49] **Gallacher S, Thomson G, Fraser WD, Fisher BM, Gemmell CG, MacCuish AC.** Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diab Med* 1995; 12: 916-920
- [50] **Garvey WT.** Glucose transport and NIDDM. *Diab Care* 1992, 15: 396-417
- [51] **Gjedde A, Crone C.** Blood-brain glucose transfer: repression in chronic hyperglycemia. *Science* 1981, 214: 456-457
- [52] **Goldstein E, Citron D, Nesbit C.** Diabetic foot infections. Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. *Diab Care* 1996; 19: 638-641
- [53] **Goodson WH, Hunt TK.** Studies of wound healing in experimental diabetes mellitus. *J Surg Res* 1977; 22: 221-227

- [54] **Gosling J, Slaymaker S, Gu L, Tseng S, Zlot CH, Young SG, Rollins BJ, Charol FJ.** MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *Clin Invest* 1999, 103(6): 773-778
- [55] **Granner DK, O'Brien RM.** Molecular physiology and genetics of NIDDM. *Diab Care* 1992, 15: 369-395
- [56] **Grayson M.** Diabetic foot infections. Antimicrobial therapy. *Inf Dis Clin North Am* 1995: 143-161
- [57] **Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW.** Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA*. 1995; 273(9): 721-723.
- [58] **Gustafsson R, Johnsson P, Algotsson L, Blomquist S, Ingemansson R.** Vacuum-assisted closure therapy guided by C-reactive protein level in patients with deep sternal wound infection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123(5): 895-900
- [59] **Häring HU.** The insulin receptor: signalling mechanism and contribution to the pathogenesis of insulin resistance. *Diabetologia* 1991, 34: 848-861
- [60] **Häring HU, Mehnert H.** Pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: candidates for signal transmitter defect causing insulin resistance of skeletal muscle. *Diabetologia* 1993, 36: 176-182
- [61] **Hammes HP, Wellensiek B, Kloting I, Sickel E, Brezel RG,** Brownlee M. The relation of glycaemic level to advanced glycation end-product (AGE) accumulation and retinal pathology in the spontaneous diabetic hamster. *Diabetologia* 1989, 41(2): 165-170
- [62] **Hanna JR, Giacobelli JA.** A review of wound healing and wound dressing products. *J Foot Ankle Surg* 1997; 36: 2-14
- [63] **Harding KG, Jones VP, Price P.** Topical treatment: which dressing to choose. *Diab Metab Res Rev* 2000; 16(Suppl.11): 547-550

- [64] **Harris IR, Yee KC, Walters CE, Cunliffe WJ, Kearney JN, Wood EJ, Inham E.** Cytokine and proteinase levels in healing and non healing chronic venous leg ulcers. *Exp Dermatol* 1995, 4: 342-349
- [65] **Hauner H, von Ferber L, Köster I.** Schätzung der Diabeteshäufigkeit anhand von Krankenkassen-Daten. *Dtsch. Med. Wschr.* 1992, 117: 645-650
- [66] **Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, Hansson A.** Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with high glucose is associated with increased formation of l-lactate. *Wound Repair Regen* 1998; 6: 135-141
- [67] **Hehenberger K, Katz G, Hansson A, Brismar K.** Fibroblasts derived from human chronic diabetic wounds have a decreased proliferation rate, which is recovered by the addition of heparin. *J Dermatol Sci* 1998, 16: 144-150.
- [68] **Hinman CD, Maibach HI.** Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature* 1963; 200: 377-378
- [69] **Hubner G., et al.** Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine* 1996, 8: 548-556
- [70] **Holstein P.** The distal blood pressure predicts healing of amputations on the feet. *Acta Orthop Scand* 1984; 55: 227-233
- [71] IWGDF <http://www.diabetic-foot-consensus.com/>
- [72] **Kahn CR, Goldfine AB.** Molecular determinants of insulin action. *J Diab Comp* 1993, 7: 92-105
- [73] **Kamal K, Du W, Mills I, Sumpio BE.** Antiproliferation effect of elevated glucose in human microvascular endothelial cells. *J Cell Biochem* 1998; 71: 491-501
- [74] **Krasner D.** Dressing decisions for the twenty-first century: on the cusp of a paradigm shift. *Wounds* 1996; 8: 16-23
- [75] **Kuzuya T, Matsuda A.** Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diab Care* 1997; 20(2): 219-220

- [76] **Labler L, Oehy K.** Vacuum sealing of problem wounds. *Swiss Surg.* 2002; 8(6):266-72
- [77] **Ladin DA.** Understanding dressings. *Clin Plast Surg* 1998; 25: 433-441
- [78] **Laing P.** The development and complications of diabetic foot ulcers. *Am J Surg.* 1998; 176(2A Suppl): 11-19
- [79] **Lammer J.** Perkutane transluminale Angioplastie (PTA). In: Lammer J, Schreyer H (Hrsg.): *Praxis der interventionellen Radiologie.* Hippokrates, Stuttgart 1991: S. 10-43
- [80] **Lawrence WTh.** Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg* 1998; 25: 321-340
- [81] **Leahy JL.** Natural history of beta cell dysfunction in NIDDM. *Diab Care* 1990, 13: 992-1010
- [82] **Levin M.** Preventing amputations in Patient with diabetes. *Diab Care* 1995; 18: 1383–1394
- [83] **Lithner F.** Adverse effects on diabetic foot ulcers of highly adhesive hydrocolloid occlusive dressings. *Diab Care* 1990; 13: 814-815
- [84] **Lütticken R.** Die Familie der Streptococcaceac. In: *Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie.* Brandis H, Pulverer G (Hrsg.). 6. Auflage Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York 1988; S. 290-302
- [85] **Luster A.** Chemokines-chemotactic cytokins that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998, 338: 436-445
- [86] **Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA.** Diabetic neuropathic foot ulcers: predicting which ones will not heal. *Am J Med* 2003; 115: 627-631
- [87] **Marx N.** Diabetes und Artherosklerose. *Diabetes und Stoffwechsel* 1998, 12: 205-211

- [88] **Masson J, O'Keeffe C, Hutchinson A, McIntosh A, Young R, Booth A.** A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. II: treatment. *Diabet Med* 1999, 16(11): 889-909
- [89] **Mast BA, Schultz GS.** Interactions of cytokines, growth factors and proteases in acute and chronic wound. *Wound Repair Regen* 1996, 4: 411-415
- [90] **Matschinsky FM, Glaser B, Magnuson MA.** Pancreatic β -cell glucokinase. Closing the gap between theoretical concepts and experimental realities. *Diabetes* 1998, 47: 307-315
- [91] **Mauch C, Kreig T, Bauer EA.** Role of the extracellular matrix in the degradation of connective tissue. *Arch Dermatol Res* 1994, 287(1): 107-114
- [92] **McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP.** Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manag* 2000; 46(8): 28-32
- [93] **Morgenroth K.** In: Einführung in die allgemeine Pathologie, Herausgeber Grundmann E; 8. Auflage, 1992: S. 113-116
- [94] **Morkykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown Ei, Mc Guirt W.** Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 553-562
- [95] **Mueckler MM, Caruso C, Baldwin SA, Panico M, Blench I, Morris HJ, Allard JW, Lienhard GH, Lodish HF.** Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science* 1985, 229: 941-945
- [96] **Murphy G, Hembry RM, Hughes CE, Fosang AJ, Hardingham TE.** Role and regulation of metalloproteinases in connective tissue turnover. *Biochem Soc Trans* 1990, 18(5): 812-815
- [97] **Niederau C, Reinauer M H.** Glykämie-Langzeitparameter. In: Thomas L (Hrsg.), Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. Auflage 2000, Th-Books-Verl.-Ges., Frankfurt/Main: S.145-152

- [98] **N.N.** Update on larval therapy. *J Wound Care* 1998; 7: 522-524
- [99] **Nwomeh BC, Liang HX, Cohen IK, Yager DR.** MMP-8 is the predominant collagenase in healing wounds and nonhealing ulcers. *J Surg Res* 1999, 81(2): 189-195
- [100] **Nwomeh BC, Yager DR, Cohen IK.** Physiology of chronic wound. *Clin Plast Surg* 1998; 25: 341-356
- [101] **Oliveria-Gandia M, Davis StC, Mertz PM.** Can occlusive dressing composition influence proliferation of bacterial wound pathogens? *Wounds* 1998; 10: 4-11
- [102] **O`Neal L, Bowker J, Levin M** (Hrsg.): *The diabetic foot*. 5th ed., Mosby St. Louis 1995
- [103] **Ovington LG.** The well-dressed wound: an overview of dressing types. *Wounds* 1998; 10 (Suppl A): 1A-9A
- [104] **Oyibo So, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Armstrong DG, Harkless LB, Boulton AJ.** The effects of ulzer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diab Med* 2001; 18(2): 133-138
- [105] **Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM.** Pathways to diabetic limb amputations: basis for prevention. *Diab Care* 1990; 113: 516-521
- [106] **Portig I, Maisch B.** Noninvasive methods in the diagnosis of macro- and microangiopathy of peripheral and carotid arteries. *Herz*. 2004; 29(1): 17-25.
- [107] **Ramasastry SS.** Chronic problem wounds. *Clin Plast Surg* 1998; 25: 367-396
- [108] **Ratzmann KP.** Eine Analyse von alters- und geschlechtsspezifischer Diabetesprävalenz sowie Behandlungsart: die Berlin-Studie. *Akt. Endokr. Stoffw.* 1991, 12: 220-223

- [109] **Rea S, James DE.** Moving GLUT4. The biogenesis and trafficking of GLUT4 storage vesicles. *Diabetes* 1997, 46: 1667-1677
- [110] **Reichel G.** Vegetative Symptome bei diabetischen Polyneuropathien. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1987; 55: 107-129
- [111] **Reike H.** In: Reike H (Hrsg.), *Diabetisches Fußsyndrom*, de Gruyter 1999: S. 1-3
- [112] **Reike H.** Infektionen beim diabetischen Fußsyndrom. In: *Diabetisches Fußsyndrom, Diagnostik und Therapie der Grunderkrankungen und Komplikationen*. H. Reike (Hrsg.), de Gruyter 1998 Berlin, New York: S. 95-119
- [113] **Reike H.** Wundheilung und lokale Wundbehandlung bei diabetischem Fußsyndrom. *Der Internist* 1999; 10: 1009-1017
- [114] **Risse A.** Stoffwechselmonitoring und-therapie. In: Reike H (Hrsg.), *Diabetisches Fußsyndrom Berlin-New York*, De Gruyter-Verlag 1999: S. 121-133
- [115] **Rhodes CJ, Alarcon C.** What β -cell defect could lead to hyperproinsulinemia in NIDDM? *Diabetes* 1994, 43: 511-517
- [116] **Schaeffer M, Tantry U, Efron PA, Ahrend G.** Diabetes-impaired healing and reduced wound nitric oxide synthesis: a possible pathophysiologic correlation. *Surgery* 1997, 121: 513-515
- [117] **Schmidt AM, Stern D.** Atherosclerosis and diabetes: The RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep* 2000 (5): 430-436
- [118] **Schneider E.** Die perkutane transluminale Angioplastie. Lokale Thrombolyse und perkutane Thrombenextraktion in der Behandlung von Extremitätenarterienverschlüssen. *Internist* 1989; 30: 440-446
- [119] **Schultz GS, Mast BA.** Molecular analysis of the environment of healing and chronic wounds: cytokines, proteases, and growth factors. *Wounds* 1998; 10 [Supplement F]: 1F-9F

- [120] **Schusdziarra V.** Gastrointestinale Hormone und Neuropeptide. Ihre Rolle bei der Nahrungsaufnahme und –verwertung. In: Klinische Pharmakologie-Grundlagen, Methoden, Pharmakologie. 4.Auflage, Ecomed Verlag Landsberg 1996: S. 1-14
- [121] **Spengel F A.** Chronische periphere arterielle Verschlusskrankheit. In: Classen M, Dierkesmann R, Heimpel H, Kalden J R, Koch K-M, Meyer I, Spengel F A, Ziegler R (Hrsg.). Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. Urban & Schwarzenberg, München, Wien (1997): S. 1-8
- [122] **Spranger J, Müller KM, Pfeiffer A.** Rolle von Wachstumsfaktoren bei mikrovaskulären diabetischen Komplikationen. Aktuelles aus der klinischen Hämorheologie und Mikrozirkulation. Pabst Science Publishers Lengerich 2002: 86-87
- [123] **Spraul M, Schönbach AM, Mühlhauser I, Berger M.** Amputationen und Mortalität bei älteren, insulinpflichtigen Patienten mit Diabetes. Zentralbl Chir 1999; 124: 25-31
- [124] **Starke AAR.** Pathobiochemie, Pathophysiologie und Pathogenese des Stoffwechselsyndroms Typ-2-Diabetes. In: Berger M (Hrsg.), Diabetes mellitus . Urban & Fischer, 2. Auflage, 2000: S. 423-442
- [125] **Steed DL; the Diabetic Ulcer Study Group.** Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. J Vasc Surg 1995; 21: 71-81
- [126] **Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L.** Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. J Am Coll Surg 1996; 183: 61-64
- [127] **Stiegler H, Standel E, Frank S, Mendler G.** Failure of reducing lower extremity amputations in diabetic patients: results of two subsequent based surveys in 1990 and 1995 in Germany. Vasa 1998; 27: 10-14
- [128] **Sucker C, Lanzer P.** Arteriosclerosis and media sclerosis. A comparison of 2 calcifying vascular diseases. Med Klin 2000; 15;95(4): 207-10

- [129] **Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA, Boulton AJM.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med* 1999; 16: 767-771
- [130] **Trautner C, Haastert B, Spraul M, Giani G, Berger M.** Unchanged incidence of lower-limb amputations in a German city, 1990-1998. *Diab Care* 2001; 24: 855-859
- [131] **Vande Berg JS, Ross R, Hollan C, Haywood-reid PL.** Fibroblast senescence in pressure ulcers. *Wound Rep Reg* 1998; 6: 38-49
- [132] **Van Houtum WH, Lavery LA, Harkless LB.** The costs of diabetes-related lower extremity amputations in the Netherlands. *Diab Med* 1995; 12: 777-781
- [133] **Venkatesan P, Lawn S, Macfarlane.** Conservative management of Osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Diab Med* 1997; 14: 487-490
- [134] **Wagner AH, Reike H, Angelkort B.** Highly resistant pathogens in patients with diabetic foot syndrome with special reference to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 1353-1356
- [135] **Wagner F W.** The diabetic foot. In: *Orthopedics* 1987; 10(1): 163-172
- [136] **Wiemann TJ, Smiell JM, Su Y.** Efficacy and safety of human platelet-derived growth factor-BB (Becaplemin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. *Diab Care* 1998; 21: 822-827
- [137] **Winter GD.** Formation of scab and the rate of epithelialization of superficial wound in the skin of young domestic pig. *Nature* 1962; 193: 293-294
- [138] **Wissenschaftliches Institut der AOK,** Presseinformation 12.02.2003, www.wido.de
- [139] **Wongworawat MD, Schnall SB, Holtom PD, Moon C, Schiller F.** Negative pressure dressings as an alternative technique for the treatment of infected wounds. *Clin Orthop.* 2003; 414: 45 - 48

[140] **World Health Organisation.** Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. WHO Tech. Rep. Ser. 1985: 727

G. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Jan Bucher

Geburtstag und –ort: 14. November 1968 in Dortmund

Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

Staatsangehörigkeit: deutsch

Konfession: römisch-katholisch

Adresse: Wenkerstraße 17, 44141 Dortmund

Ausbildung und Werdegang

Schulbesuch 1975 - 1979 Grundschule Dortmund Aplerbeck
1979 – 1988 Gymnasium an der Schweizer Allee, Dortmund
Juni 1988: Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst Oktober 1988 – Mai 1990
Westfälische Klinik für Psychiatrie Dortmund, (Krankenpflege)

Studium Oktober 1990 bis September 1995
Ruhr-Universität Bochum
1992 Ärztliche Vorprüfung
1993 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1995 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Oktober 1995 bis November 1996

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Oktober 1995 bis August 1996 Praktisches Jahr in den
Städtischen Kliniken Dortmund, Wahlfach Pädiatrie

1996 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Gesamtnote: gut

Beruflicher Werdegang

09.12.1996 – 08.06.1998 Arzt im Praktikum, Klinikum Dortmund gGmbH

09.06.1998 Approbation als Arzt

09.06.1998 – 31.07.2003 Assistenzarzt in der Weiterbildung Innere Medizin,
Klinikum Dortmund gGmbH

15.03.2003 Facharztprüfung Innere Medizin

02.10.2003 Ärztliche Qualifikation als Diabetologe DDG

Seit dem 01.09.2003 Anstellung als Oberarzt im Marien Hospital Dortmund,
Abteilung Innere Medizin

H. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Univ.-Prof. Dr. E. Zimmermann danke ich für die wissenschaftliche Betreuung, für die Ratschläge sowie die Anregungen und die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit. Herrn Univ.-Prof. Dr. P. Lunkenheimer danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Besonderer Dank gilt meinen Kollegen und Freunden Dr. Arnd Wagner und Dr. Berthold Amann, deren Unterstützung diese Arbeit erst ermöglicht hat. Herr Dr. Wagner gab hierbei nicht nur die Idee zum Thema der Arbeit. Herr Dr. Amann konnte in intensiven, freundschaftlich geführten Fachdiskussionen oftmals eine Bündelung der einen oder anderen Gedankenkonstrukte bewirken. Ferner bedanke ich mich bei meinem Chef Dr. K.M. Sondern für die Begleitung und Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit.

Die Rücksicht und der Ansporn meiner Frau waren unerlässlich, das Verständnis meiner Kinder wider Erwarten erstaunlich, ihnen danke ich nicht nur hier.

Herrn G. Hoelscher danke ich für die jederzeit angebotene und oftmals erforderliche Unterstützung in der modernen Rechnertechnologie, allein zweimalig war eine Neuinstallation der Festplatte nach Invasion eines Virus nötig.

Meinen klinischen Lehrern Dr. H. Reike und Dr. A. Risse sei an dieser Stelle für die intensive und weitreichende Ausbildung gedankt, das Thema der Dissertation basiert auf Ihrem und nun auch meinem Arbeitsschwerpunkt.

I Anhang

I.1. Photodokumentation

Photodokumentation von drei ausgewählten Therapieverläufen. Dargestellt wird jeweils das Therapieverfahren Vakuumsaugverband bei angioneuropathischen Fußläsionen an drei unterschiedlichen Lokalisationen.

Fall 1: Patient E.K., männlich, Alter 65 Jahre.

- Bild 1:** Beginn der stationären Behandlung am 12.03.2002
Bild 2: 5. Behandlungstag, Anlage des Vakuum-Saug-Verbandes.
Bild 3: 13. Behandlungstag, Beendigung der Vakuum-Saug-Therapie
Bild 4: 20. Behandlungstag, 5. Tag nach plastischer Defektdeckung.
Bild 5: 34. Behandlungstag, Entlassung aus der stationären Behandlung

Fall 2: Patientin F. U., Alter 72 Jahre.

- Bild 6:** Beginn der stationären Behandlung am 08.12.2001
Bild 7: 12. Behandlungstag, Anlage des Vakuum-Saug-Verbandes nach Nekrosektomie
Bild 8: 25. Behandlungstag, Beendigung der Vakuum-Saug-Therapie
Bild 9: 33. Behandlungstag, Beendigung der stationären Behandlung (weiter konventionelle lokale Wundbehandlung /.hier Hydrokolloidverband)

Fall 3: Patient K. F., Alter 76 Jahre.

- Bild 10:** Beginn der stationären Behandlung am 23.06.2002
Bild 11: 3. Behandlungstag, Anlage des Vakuum-Saug-Verbandes
Bild 12: 12. Behandlungstag, nach Beendigung der Vakuum-Saug-Therapie
Bild 13: 20. Behandlungstag, Beendigung der stationären Behandlung



Bild 1



Bild 2



Bild 3



Bild 4



Bild 5



Bild 6



Bild 7



Bild 8



Bild 9



Bild 10



Bild 11



Bild 12



Bild 13

I.2. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

| | |
|-----------------|--|
| AGE's | Advanced glycosylated endproducts |
| Art. Dors. Ped. | Arteria dorsalis pedis |
| Art. Tib. Post. | Arteria tibialis posterior |
| caVK | cerebrale arterielle Verschlusskrankheit |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DFS | Diabetisches Fußsyndrom |
| DNP | Diabetische Nephropathie |
| DOAP | Diabetische Osteoarthropathie |
| DRP | Diabetische Retinopathie |
| ECM | Extrazellulärmatrix |
| EGF | Epidermal growth factors |
| FGF | Fibroblast growth factors |
| Hb | Hämoglobin |
| HbA1c | glykosyliertes Hämoglobin |
| IGF-1 | Insulin like growth factors |
| K/A-Index | Knöchel/Arm-Index |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| MMP | Matrix-Metalloproteinasen |
| MRSA | Methicillinresistenter Staphylokokkus aureus |
| paVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PDGF | Plateled derived growth factors |
| PNP | Polyneuropathie |
| PU | Polyurethan |
| TGF-beta | Transforming growth factor beta |
| V.A.C.® | Vacuum-Assisted Closure |
| VST | Vakuum-Saug-Verband |
| WHO | World Health Organisation |