

**Evidenzbasierte Leitlinie
der Deutschen Diabetes-Gesellschaft**



www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms

Herausgeber: W.A. Scherbaum, Th. Haak

Autoren: S. Morbach¹, E. Müller¹, H. Reike¹, A. Risse¹, G. Rümenapf², M. Spraul¹

Deutsche Diabetes Gesellschaft¹
Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie²

Anfragen zum Inhalt der Leitlinie, sowie Anregungen und Kommentare bitte an:

Prof. Dr. med. W. A. Scherbaum
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie
des Universitätsklinikums Düsseldorf
WHO Collaborating Center for Diabetes
European Training Center in Endocrinology and Metabolism
Moorenstr. 05
40225 Düsseldorf
e-Mail: Scherbaum@uni-duesseldorf.de

Die Erstellung der evidenzbasierten Leitlinien erfolgt im Auftrag der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)

Präsident: Prof. Dr. med. Thomas Haak

Leitlinienkommission DDG
Prof. Dr. W. A. Scherbaum, Düsseldorf (Vorsitz)
Prof. Dr. R. Landgraf, München
Prof. Dr. E. Standl, München
Prof. Dr. H. P. Meißner, Berlin
Prof. Dr. Dr. H. G. Joost, Berlin

Vom Vorstand der DDG beauftragte Expertengruppe:
Dr. S. Morbach, Soest (Sprecher der Arbeitsgruppe)
Dr. E. Müller, Bernkastel-Kues
Dr. H. Reike, Werl
Dr. A. Risse, Dortmund
Prof. Dr. M. Spraul, Rheine

Vetreter der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG):
Prof. Dr. G. Rümenapf, Speyer, Koordinator der Kommission Diabetischer Fuß der DGG

Literaturrecherche Dr. Bernd Richter Coordinating Editor, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group

2. Auflage

Copyright © Deutsche Diabetes-Gesellschaft, vertreten durch den jeweiligen Präsidenten

Inhaltsverzeichnis

- 1 Epidemiologie des Diabetischen Fußes
- 2 Soziale und ökonomische Faktoren
- 3 Pathophysiologie der Fußulzeration
- 4 Diabetische Neuropathie
- 5 Periphere arterielle Verschlusskrankheit und Diabetes
- 6 Biomechanik und Schuhwerk
- 7 Behandlungsprinzipien und Ergebnisse beim diabetischen Fußsyndrom
- 8 Diabetische Fußinfektionen
- 9 Neuro-Osteoarthropathie
- 10 Amputationen bei Menschen mit Diabetes
- 11 Prävention
- 12 Organisation der Fußversorgung
- 13 Literaturverzeichnis
- 14 Appendix

1. Epidemiologie des diabetischen Fußes

Ulzerationen

Die bedeutsamsten unerwünschten Konsequenzen diabetischer Fußprobleme sind Fußulzera und Amputationen.

Die Prävalenz des Fußulkus in der diabetischen Bevölkerung beträgt 2 bis 10 %. Eine entsprechende Inzidenz von 2,2 bis 5,9 % wurde berichtet. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die meisten dieser Daten auf Querschnittsuntersuchungen selektierter

Patientenpopulationen diabetischer Personen beruhen, die tendenziell unter 50 Jahre alt sind.

In Studien, die sich auf jüngere Personen mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes konzentrieren, wurde die Prävalenz auf 1,7 bis 3,3 % geschätzt. Im Vergleich dazu lag die Prävalenz bei 5 bis 10 %, falls die Mehrzahl der Patienten entweder älter als 50 Jahre oder Typ 2 Diabetiker waren

[Borssen et al., 1990, EK III; Walters et al., 1992, EK III ; Kumar et al., 1994, EK III; Ramsey et al., 1999, EK III; Boyko et al., 2006 EK III; Leese et al., 2006 EK III; Sämann et al., 2008, EK III].

Bei der Diskussion der Risikofaktoren für den diabetischen Fuß ist es wichtig, zwischen Faktoren zu differenzieren, die sich auf eine periphere Neuropathie und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit beziehen, sowie solchen, die mit der Entwicklung von Fußulzera in Verbindung stehen und solchen, die mit der Amputation in Zusammenhang gebracht werden. In den meisten Fällen wurden die Risikofaktoren für die Entwicklung eines Fußulkus mit denen für die untere Extremitätenamputation gleichgesetzt. Dass diese tatsächlich identisch sind konnte jedoch bisher nicht nachgewiesen werden.

Zahlreiche Faktoren wurden mit der Entstehung von Fußulzera in Zusammenhang gebracht (Tabelle 1). Es besteht allgemeine Übereinstimmung, dass der wichtigste endogene Risikofaktor für die Entwicklung eines Fußulkus die Anwesenheit einer peripheren sensomotorischen Neuropathie ist. Darüber hinaus sind vor allem Deformitäten, Ischämie, vorhergehende Ulcerationen oder Amputationen, eingeschränktes Sehvermögen aber auch eine schlechte Diabeteseinstellung und das Vorhandensein einer Onychomykose des Fußes entscheidend [McNeely et al., 1995, EK III; Litzelmann et al., 1997, EK Ib; Lavery et al., 1998, EK III; Boyko et al., 1999, EK III; Reiber et al., 1999, EK III; Boyko et al., 2006 EK III; Leese et al., 2006 EK III; Lepore et al., 2006 EK III, Prompers et al., 2007, EK III; Lavery et al., 2008, EK III].

80 bis 90 % der in Querschnittsuntersuchungen beschriebenen Fußulzera ging ein Trauma (z.B. inadäquate oder schlecht sitzende Schuhe oder plantarer Druck) voraus [Apelqvist et al.,

1990, EK III; Pecoraro et al., 1990, EK III; Macfarlane et al., 1997, EK III]. Die Anzahl rein neuropathischer Läsionen, kombinierter neuro-ischämischer Läsionen und rein ischämischer Läsionen variierte beträchtlich. Ungefähr 70 bis 100 % der Patienten mit Fußulzera wiesen Zeichen einer peripheren Neuropathie mit wechselnden Graden einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit auf. In populationsbezogenen Querschnittsuntersuchungen betrug der Anteil der neuropathischen Läsionen ca. 50 %, an neuro-ischämischen Läsionen ca. 35 % und an ischämischen Läsionen ca. 15 % [Edmonds et al., 1986, EK III; Walters et al., 1992, EK III; Kumar et al., 1994, EK III].

Es gibt nur wenige Informationen über die Langzeitprognose diabetischer Fußulzera. In einer prospektiven Studie wurden Rezidivraten von 34 % nach 1 Jahr, von 61 % nach 3 Jahren und von 70 % nach 5 Jahren beschrieben. Im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe war die Mortalitätsrate bei Patienten mit primärer Heilung zweifach und bei Patienten mit einer vorherigen Amputation vierfach erhöht [Apelqvist et al., 1993 EK III]. In einer anderen Studie wurde der Verlauf von 370 Patienten mit Fußulzera untersucht. Im Nachuntersuchungszeitraum von 715 Tagen (Median) kam es bei 33% nicht zu einer Abheilung der Ulzera. Zwar kam es bei 62% der Patienten zu einer Abheilung des Ulkus, aber bei 40% der abgeheilten Patienten kam es zu einem Rezidiv. Nur 36% der Gesamtpopulation blieb während des Nachuntersuchungszeitraumes am Leben und ulkusfrei [Pound et al., 2005 EK III] (siehe auch Kapitel 7).

Es ist belegt, dass in etwas 85% der Fälle Fußulzera Amputationen bei Menschen mit Diabetes vorangehen [Larsson et al., 1998, EK III].

Amputationen

Ungefähr 40 bis 70% aller nicht-traumatischen Amputationen der unteren Extremität werden bei Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt. Zwischen verschiedenen Ländern und geographischen Regionen wurde eine große Variation der Amputationsraten dokumentiert. Die höchsten Zahlen wurden für Indianerreservate in den USA angegeben, und die niedrigsten Inzidenzen wurden in dänischen, schwedischen, spanischen und englischen Gebieten gefunden. Adäquat durchgeführte populationsbasierte Studien über die Inzidenz von Amputationen an der unteren Extremität sind jedoch, insbesondere in weniger entwickelten Ländern, rar. Die Unterschiede in der Inzidenz beruhen in vielen Fällen auf demographischen Faktoren, der unterschiedlichen Prävalenz des Diabetes in verschiedenen Regionen, sowie

auch auf Variationen in den Registrierungssystemen, Unterschieden in der Kostenerstattung der verschiedenen Prozeduren und unterschiedlichen Studiendesigns. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren beträgt die Inzidenz diabetesbezogener Amputationen wahrscheinlich 3-40/100.000 Einwohner/Jahr oder 0,5-7/1.000 diabetische Personen/Jahr in den meisten industrialisierten Ländern. In einigen ethnischen Gruppen ist sie noch wesentlich höher [Ebskov, 1991, EK III; Lee et al., 1993, EK III; Larsson et al., 1995, EK III; The LEA Study Group, 1995; Reiber et al., 1995, EK III; Van Houtum et al., 1996, EK III; Calle-Pascual et al., 1997, EK III; Trautner et al., 1997, EK III; Morris et al., 1998, EK III; Group, 2000, EK III; Connelly et al., 2001, EK III; Jeffcoate et al., 2004 EK IV; Boulton et al., 2005 EK IV]. In der Lancetausgabe von 12.11.2005 sind anlässlich des Weltdiabetestages zum diabetischen Fußsyndrom sehr plakative Schätzungen, beruhend auf Berechnungen der International Working Group on the Diabetic Foot, publiziert worden: „Every 30 seconds a lower limb is lost somewhere in the world as a consequence of diabetes“. Es wird angenommen, dass 4 Millionen Menschen auf der Welt derzeit an einem diabetischen Fußulkus leiden. Bis zu 25% aller Diabetiker erleiden im Laufe ihres Lebens ein Fußulkus [Singh N. et., al. 2005 EK III].

Die Inzidenz der Amputationen in Deutschland ist relativ hoch im Vergleich zu den Zahlen aus den Niederlanden, Dänemark und vor allem Spanien [Van Houtum et al., 1996, EK III; Van Houtum et al., 2004, EK IV; Calle-Pascual et al., 1997, EK III; Trautner et al., 1997, EK III; Stiegler et al., 1998, EK III; Madani et al., 1999, EK III; Holstein et al., 2000, EK III; Jeffcoate et al., 2004 EK IV; Boulton et al., 2005 EK IV]. Neue Zahlen des Wissenschaftlichen Institutes der AOK zeigen eine deutlich höhere Anzahl von Amputationen als die bisherigen hochgerechneten Zahlen aus Leverkusen [Trautner et al., 1997 EK III]. Anhand der Leistungszahlen deutscher Krankenhäuser wurden die stationär durchgeführten Amputationen in Deutschland erhoben. Hiernach ergaben sich für das Jahr 2001 43.544 Amputationen und zusätzlich 3.981 Revisionsoperationen [Heller et al., 2004, EK III]. Für 2002 ergaben sich 55.367 Amputationen bei 41.488 Patienten und für 2003 60.937 Amputationen bei 45.536 Patienten [Heller et al., 2005, EK III]. Im Jahr 2004 fand sich dann nur ein geringer Anstieg auf 62.279 Amputationen, wobei jedoch der Anteil der Majoramputationen mit 25911 weiterhin hoch war (persönliche Mitteilung). Eine exakte Angabe des Anteils der bei Diabetikern durchgeführten Amputationen ist aus diesen Zahlen allerdings nicht möglich. 66,4% der in Arbeit aus dem Jahr 2001 beschriebenen Amputationen wurden Diabetikern zugeschrieben [Heller et al., 2004, EK III]. Diese Angaben stimmen mit den Ergebnissen früher publizierter Studien aus Deutschland überein, in denen der Anteil der Diabetiker an der Gesamtzahl der Amputationen bei 60-70% lag. In diesen

früheren Studien fand sich auch jeweils eine hohe Rate von Majoramputationen (Amputationen oberhalb des Sprunggelenkes) von ca. 50 % [Trautner et al., 1997, EK III; Stiegler et al., 1998, EK III; Madani et al., 1999, EK III; Spraul et al., 1999, EK III].

Im Gegensatz zu einigen europäischen Ländern kam es in Deutschland nicht zu einer Verringerung der Amputationen in den letzten Jahren [Stiegler et al., 1998, EK III; Holstein et al., 2000, EK III; Calle-Pascual et al., 2001, EK III; Trautner et al., 2001, EK III; Van Houtum et al., 2004, EK III; Heller et al., 2005, EK III]. Für die Stadt Leverkusen liegen jetzt neue Daten für Amputationen bei Diabetikern von 1990 bis 2005 vor, die einen Rückgang der Amputationen in dieser Region belegen [Trautner et al., 2007, EK III]. Für den Zeitraum von 1990 bis 1998 fand sich kein Rückgang der Inzidenz von Amputationen bei Menschen mit Diabetes. In der neuen Untersuchung fand sich nun eine signifikante Reduktion der Amputationen um 3 % pro Jahr, so dass sich eine Reduktion der Amputationen von 37 % über einen Zeitraum von 15 Jahren berechnen läßt. Anzumerken ist allerdings, dass dieser beobachtete Rückgang an Amputationen von einer im europäischen Vergleich relativ hohen Amputationsinzidenz ausgeht. Auch die jetzt beobachteten Amputationsinzidenzen liegen deutlich höher als in Madrid oder den Niederlanden, wobei der Vergleich von Amputationsinzidenzen durch Unterschiede in der angewandten Methodik immer schwierig ist. Auffallend ist jedoch in Leverkusen und auch entsprechend in den Daten von Heller für Deutschland die hohe Zahl an Majoramputationen. [Trautner et al., 2007, EK III, Van Houtum et al., 2004, EK III; Heller et al., 2005, EK III; Jeffcoate et al., 2004 EK IV; Boulton et al., 2005 EK IV].

Das Risiko von Reamputationen bei Diabetikern ist hoch. In einer kürzlich publizierten Studie [Izumi et al., 2006, EK III] betrug das kumulative Risiko reamputiert zu werden 27% nach 1 Jahr, 48% nach 3 Jahren und 61% nach 5 Jahren. Die ipsilaterale Reamputationsrate war, insbesondere in den ersten 6 Monaten, höher als die kontralaterale, Das in dieser Studie untersuchte Kollektiv bestand überwiegend aus hispanischen Amerikanern und war mit einem mittleren Alter von 54 Jahren relativ jung. Dennoch war die Mortalität mit 34% im Gesamtkollektiv und mit 56% bei denjenigen, die initial eine Majoramputation erlitten hatten, nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren hoch (siehe auch Kapite 10).

Die Mortalität bei Patienten mit Diabetes und Amputation ist wesentlich höher als bei amputierten Patienten ohne Diabetes. Die mittlere Überlebenszeit nach Minor- und Majoramputationen des Fußes betrug bei 70-jährigen Patienten 27 Monate bei den Diabetikern und 47 Monate bei den Nichtdiabetikern. Nach 2 Jahren waren 46% und nach 5

Jahren 68% der amputierten Diabetiker verstorben. Auch die Rate der Reamputationen lag bei den Diabetikern doppelt so hoch wie bei den Nichtdiabetikern [Schofield et al., 2006 EK III]. (siehe auch Kapitel 10) .

Schlechte Diabeteseinstellung	HbA1c
Vorherige(s) Ulkus / Amputation	
Neuropathie	Sensomotorisch
Einschränkung der Sehfähigkeit	
Trauma	Schlechtes Schuhwerk Barfußgehen Stürze / Unfälle Gegenstände in den Schuhen
Biomechanik	Eingeschränkte Gelenkmobilität Knochenvorsprünge Fußdeformität / Osteoarthropathie Kallus
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	
Sozio-ökonomischer Status	Niedrige soziale Stellung Schlechter Zugang zu Gesundheitsleistungen Fehlende Compliance/Vernachlässigung Niedriger Bildungsgrad Keine oder unzureichende Schulung

Tabelle 1: Faktoren, die die Entstehung eines Fußulkus begünstigen

2. Soziale und ökonomische Faktoren

Diabetische Fußkomplikationen sind aufgrund langdauernder Hospitalisation, Rehabilitation und verstärkter Notwendigkeit von häuslicher Betreuung, sowie sozialen Dienstleistungen teuer.

Vergleiche zwischen den mit Fußulzera und Amputationen assoziierten Kosten in verschiedenen Studien sind schwierig zu erstellen, da diese in Bezug auf Studiendesign, Methodik, Definitionen, Gesundheitssystem und Kostenerstattung variieren. Normalerweise berücksichtigen diese Studien lediglich die Kosten für das Gesundheitssystem (direkte Kosten). Gewöhnlich werden die indirekten Kosten auf 40 bis 50 % der absoluten Kosten einer chronischen Erkrankung geschätzt. Außerdem werden selten die finanziellen Konsequenzen für die amputierten Patienten und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität berücksichtigt [Ragnarsson-Tenvall et al., 1997; Reiber et al., 1998]. Nach Befunden aus den

USA waren fast 77 % der fußamputierten Diabetiker über 70 Jahre nicht in der Lage, nach dem chirurgischen Eingriff nach Hause zurückzukehren. Zusätzliche finanzielle Hilfen und soziale Dienstleistungen wurden erforderlich [Lavery et al., 1997, EK III]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer niederländischen Studie beobachtet [Lavery et al., 1996, EK III].

Nach Schätzungen kostet eine Primärheilung eines Ulkus am Fuß (Heilung ohne Amputation) 7000 bis 10000 US Dollar (USD) [Apelqvist et al., 1994, EK III]. Die Kosten für die Behandlung von Ulzera über einen Zeitraum von 2 Jahren lagen in einer amerikanischen Studie bei 28000 USD pro Ulkus [Ramsey et al., 1999, EK III]. Die Kosten über einen Zeitraum von 3 Jahren (incl. neue Ulzerationen, soziale Dienstleistungen, häusliche Betreuung) wurden in einer schwedischen Studie auf 16100 bzw. 26700 USD geschätzt. In dieser Studie betrugen die absoluten Behandlungskosten von 274 diabetischen Patienten mit einem Fußulkus ca. 3,5 Millionen USD im ersten Jahr und mehr als 7,5 Millionen USD (Geldwert von 1990) im Zeitraum von drei Jahren [Apelqvist et al., 1995, EK III]. In einer neueren Arbeit [Stockl et al., 2004, EK III] wurden die medizinischen Kosten der Behandlung von Ulcera entsprechend der Wagner Klassifikation in einem großen Patientenkollektiv untersucht. Die Kosten reichten von USD 1892 für Ulzera im Wagner-Stadium 1 bis zu USD 27721 für Ulzera in den Wagner-Stadien 4/5.

Die mit einer Amputation verbundenen Kosten sind dann besonders hoch, wenn - zusätzlich zu den mit dem Krankenhausaufenthalt assoziierten Kosten - die Kosten für eine weitere ambulante medizinische Behandlung bis zur Heilung berücksichtigt werden (Tabelle 2). 1992 lag die durchschnittliche Kostenerstattung für die Amputation einer unteren Extremität in den USA bei 10969 USD für Medicare und bei 26940 USD für private Versicherungen. Dabei muss man berücksichtigen, dass in vielen Berichten die Amputationskosten unterschätzt werden, da viele Patienten nicht bis zum kompletten Heilungsabschluss nachverfolgt werden. In einer prospektiven schwedischen Studie betrugen die Heilungskosten einer Majoramputation 65000 USD (Geldwert von 1990), wobei 77 % der Kosten nach der Amputation (geriatriische Stationen, Rehabilitation) anfielen [Apelqvist et al., 1994, EK III]. Laut einer ähnlichen Studie lagen die Langzeitkosten über 3 Jahre nach Heilung einer initialen Minor- oder Majoramputation inklusive häuslicher Betreuung und sozialer Dienstleistungen zwischen 43100 und 63100 USD [Apelqvist et al., 1995, EK III]. In den USA sind die Medicare Kosten für Diabetespatienten mit einem Fußulkus dreimal höher als für Diabetespatienten im allgemeinen, wobei auf die stationäre Behandlung 74 % der

Behandlungskosten von Ulzera entfallen. Entsprechend einer Kostenanalyse betragen die jährlichen Kosten neuropathisch bedingter Fußulzera in den USA ca. 10,7 Milliarden US USD (Kosten in 2001) und betragen damit 27 % der direkten medizinischen Ausgaben für Diabetes mellitus und 9 % der Gesamtausgaben im amerikanischen Gesundheitssystem [Gordois et al., 2003, EK III].

Die gesteigerte Mortalität bei Patienten mit Fußulzera wird auf das Vorliegen vielfältiger kardio-zerebro-vasculärer Erkrankungen sowie des häufigen Bestehens einer Nephropathie zurückgeführt [Pound et al., 2005, EK III; Schofield et al., 2006 EK III; Jeffcoate et al., 2006 EK III]. Die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität von Patienten mit Fußulzera oder vaskulären Problemen ist erheblich herabgesetzt und es besteht bei Ihnen ein vermehrtes Aufkommen an Depressionen [Morgan et al. 2006; Valensi et al., 2005; Goodridge et al., 2006, EK III; Ismail et al., 2007]. Verschiedene Studien belegen, dass ein multidisziplinäres Vorgehen, das Prävention, Patientenschulung und eine multifaktorielle Behandlung der Fußulzera umfasst, die Amputationsraten um 43 bis 85 % reduzieren kann [Edmonds et al., 1986 EK III; Malone et al., 1989, EK Ib; Falkenberg et al., 1990, EK III; Larsson et al., 1995, EK III]. Berücksichtigt man die hohen Kosten von Ulzera und Amputationen sowohl für das Individuum als auch für die Gesellschaft, so erscheinen die relativ geringen Kosten einer präventiven Fußversorgung in den meisten Gesundheitssystemen als kosteneffektiv [Litzelman et al., 1993, EK Ib; McCabe et al., 1998, EK Ib; Dargis et al., 1999, EK III].

Aufgrund dieser Datenlagen hat der amerikanische Kongress im Jahre 2003 den „Diabetic Foot Complication and Lower Extremity Reduction Act“ verabschiedet. Dieser sieht für den Zeitraum von 2004 bis 2008 eine jährliche Förderung von jeweils 25 Millionen USD für Versorgungsforschung des diabetischen Fußsyndroms vor, mit dem Ziel durch eine effektive Prävention und Therapie Amputationen und Fußulzera zu vermeiden und damit auch erhebliche Kosten zu sparen [www.theorator.com/bills108/hr3203.html; Härtegrad A].

Autor	Land	Kosten
Primärheilung		
Bouter et al. (1988)	Holland ^a	USD10000
Apelqvist et al. (1994)	Schweden ^c	USD 7000
	Heilung mit Amputation	
Connor (1987)	Großbritannien ^a	USD 14000
Bouter et al. (1988)	Holland ^a	USD 15000
Bild et al. (1989)	USA ^a	USD 8000 - 12000
Reiber (1992)	USA ^b	USD 20000 - 25000
Thompson et al. (1993)	Neuseeland ^a	USD 11000
Apelqvist et al. (1994)	Schweden ^c	USD 43000 ^d - 65000 ^e
van Houtum et al. (1995)	Niederlande ^a	USD 14500
	Langzeitkosten (3-Jahresperiode)	
Apelqvist et al. (1995)	Schweden ^c	Primärheilung USD 16100 ^f - 26700 ^g Heilung mit Amputation USD 43100 ^d - 63100 ^e
a) Krankenhauskosten, b) inklusive Rehabilitation, c) absolute direkte Kosten bis zur Heilung, d) Minoramputation, e) Majoramputation, f) ohne Ischämie, g) mit Ischämie		

Tabelle 2: Kosten, die mit Ulzerationen und nicht-traumatischen unteren Extremitätenamputationen assoziiert sind

3. Pathophysiologie der Fußulzeration

Ursächlich für Fußläsionen ist in der Regel eine Kombination mehrerer gleichzeitig auftretender Faktoren (multifaktorielles Geschehen).

Die sensorische Neuropathie [Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG, 2000] führt zu einem Verlust der Wahrnehmung schädigender Stimuli oder Traumata, was zur Ulkusbildung führen kann [Young et al., 1994, EK III; McNeely et al., 1995, EK III; Boulton 1996, EK IV; Cavanagh et al., 1998, EK IV; Laing 1998, EK IV; Boyko et al., 1999, EK III; Härtegrad A].

Die motorische Neuropathie bewirkt eine muskuläre Schwäche und Atrophie mit Beeinträchtigung des Gangbildes und einer plantaren Druckumverteilung. Patienten mit motorischer Neuropathie haben oft eine Flexionsdeformität der Zehen, die zu Arealen erhöhten Drucks z.B. unter den Metatarsale-Köpfchen und sowohl apikal als auch interdigital und dorsal an den Zehen führt [Boulton 1996, EK IV; Armstrong et al., 1998, EK IV; Laing

1998, EK IV; Bus et al., 2004 EK III; Bus et al., 2005 EK III; International Consensus on the Diabetic Foot 2007, EK IV; Härtegrad C]. Die autonome Neuropathie führt zu trockener Haut mit Rissen und Fissuren. Ein gesteigerter Blutfluss durch eröffnete arterio-venöse Shunts hat einen warmen, manchmal ödematösen Fuß mit dilatierten Fußrückenvenen zur Folge [Boulton 1996, EK IV; Härtegrad B].

Eine eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit (limited joint mobility) vermutlich auf dem Boden einer Proteinglycierung an Gelenken, Sehnen, Weichteilen und Haut führt zusammen mit einem veränderten Gangbild und Fußdeformitäten zu einer abnormen biomechanischen Belastung des Fußes mit verändertem plantaren Druckverteilungsmuster und verstärkt wirkenden Scherkräften [Barnett et al., 1995, EK III; Laing 1998, EK IV; Zimny S et al., 2004 EK III; Härtegrad B]. Infolge repetitiver Traumata, die aufgrund der erwähnten sensorischen Neuropathie nicht als solche wahrgenommen werden, entwickelt sich überschießende und fehlentwickelte Hornhaut (Schwiele, Kallus). Diese verliert ihre physiologisch protektiven Eigenschaften und ist infolge einer Verhornungsstörung derb und hart und ist selber druckauslösend und für Läsionen verantwortlich [Murray et al., 1996, EK III]. Unter solchem Kallus kommt es infolge persistent einwirkender Druck- und Scherkräfte oft zu Entwicklung sogenannter subkeratotischer Hämatome [Murray et al., 1996, EK III]. Zuletzt entwickelt sich an den exponierten Stellen eine Ulzeration [Murray et al. 1996, EK III; Apelqvist et al., 1989, EK III; Härtegrad A].

Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung von Ulzerationen ist die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) [Pecoraro et al., 1990, EK III; McNeely et al., 1995, EK III; Härtegrad A]. Im Zusammenhang mit kleineren Verletzungen kommt es häufig zu schmerzhaften Ulzerationen [Boulton 1996, EK IV]. Häufig tritt die pAVK in Kombination mit einer Neuropathie auf. Ödeme oder septische Thrombosen können darüber hinaus einen Verschluss, vor allem bereits geschädigter Endarterien mit konsekutiver Gangrän verursachen [Tooke et al., 1996, EK IV; Härtegrad B]. Eine okkludierende Mikroangiopathie als Ursache einer Ulzeration ist jedoch unwahrscheinlich [LoGerfo et al., 1984, EK III; Rayman et al., 1995, EK III; Tooke et al., 1996, EK IV; Härtegrad B], wenngleich eine funktionelle Mikroangiopathie [Jörneskog et al., 1995, EK III; Greenman et al., 2005, EK III] mit Verdickung der Basalmembran und endothelialer Kapillarschwellung nachweisbar ist [Tooke 1996, EK IV]. In zwei Arbeiten [Chabbert-Buffet et al., 2003, EK III; Lefrandt et al., 2003, EK III] wurde nachgewiesen, dass ein wesentlicher Teil der bisher als funktionelle Mikroangiopathie bezeichneten Störungen der Mikrozirkulation durch den Ausfall des Sympathikus im Rahmen der autonomen Neuropathie verursacht wird.

Zu den genannten endogenen Risikofaktoren treten Fußdeformitäten hinzu, die als Regionen mit hohem mechanischem Stress gelten. [Armstrong et al., 1998, EK IV; Cavanagh et al., 1998, EK IV]. Hierzu gehören auch Fußdeformitäten oder Veränderungen der Fußintegrität infolge operativer Eingriffe oder vorangegangener Ulzerationen [Armstrong et al., 1998, EK IV; Boyko et al., 1999, EK III; Härtegrad A].

Eine Infektion kompliziert ein Ulkus mit der Folge eines erhöhten Amputationsrisikos [Boulton 1996, EK IV; Laing 1998, EK IV].

Wichtigster Auslöser einer Fußulzeration ist eine Traumatisierung durch ungeeignetes Schuhwerk [Apelqvist et al., 1989, EK III]. Hinzu kommen akute mechanische [Apelqvist et al., 1989, EK III], thermische oder seltener chemische Traumatisierungen als Läsionsauslöser. Seltener sind primäre Nagel- oder Nagelbetterkrankungen bzw. Läsionen für ein diabetisches Fußsyndrom ursächlich [Apelqvist et al., 1989, EK III; Litzelman et al., 1997, EK Ib; Macfarlane et al., 1997, EK III] [Härtegrad A].

Letztendlich führt aber das Zusammenspiel mehrerer der genannten Risikofaktoren zum eigentlichen Diabetischen Fußsyndrom [Pecoraro 1990, EK III; Boulton 1996, EK IV; Armstrong et al., 1998, EK IV; Laing 1998, EK IV; Härtegrad A].

Die Beherrschung der genannten biomedizinischen Risiken sollte zu einer Reduktion der Inzidenz des Fußsyndroms führen. Präventive Strategien unterliegen aber vor allem dem persönlichen Engagement [Vileikyte et al. 2004, EK III]. Insofern vervollständigen angesichts der Realität einer unveränderten Inzidenz andere Faktoren das Risikospektrum. Zu diesen als psychosozialen Faktoren umschriebenen gehört mangelhafte Kenntnis bei Betroffenen, Angehörigen und Fachpersonal bezüglich der biomedizinischen Faktoren aber auch hinsichtlich Empfehlungen zu risikobewusstem Verhalten (Fußpflege, Schuhversorgung, Kontrolluntersuchungen etc.) [Spraul 1999, EK IV]. Faktoren wie Selbstbewusstsein, persönliche Überzeugungen, sozialer Kontext (Alleinleben, soziale Kontakte, sozioökonomische Klassenzugehörigkeit), Kontrollverhalten und anderes bedingen neben negativen Emotionen, Ängsten und Depression Vernachlässigung und Fehleinschätzung oder Verleugnung des Eigenrisikos und der Eigeneffektivität mit entsprechenden Konsequenzen hinsichtlich der Läsionsentstehung und des Therapieerfolges. Dabei erscheinen Geschlechtsunterschiede eine nicht unerhebliche Rolle zu spielen, so nehmen beispielsweise Männer seltener das Angebot podiatrischer Pflege wahr als Frauen [Birke et al., 1998, EK III; Cavanagh et al., 1998, EK IV; National Clinical Guidelines 2003, EK IV, Vileikyte et al. 2004 EK III, Woods et al. 2005, EK IV, International Consensus on the Diabetic Foot 2007, EK IV; Härtegrad A].

Entwicklungsschritte bei der diabetischen Fußulzeration:

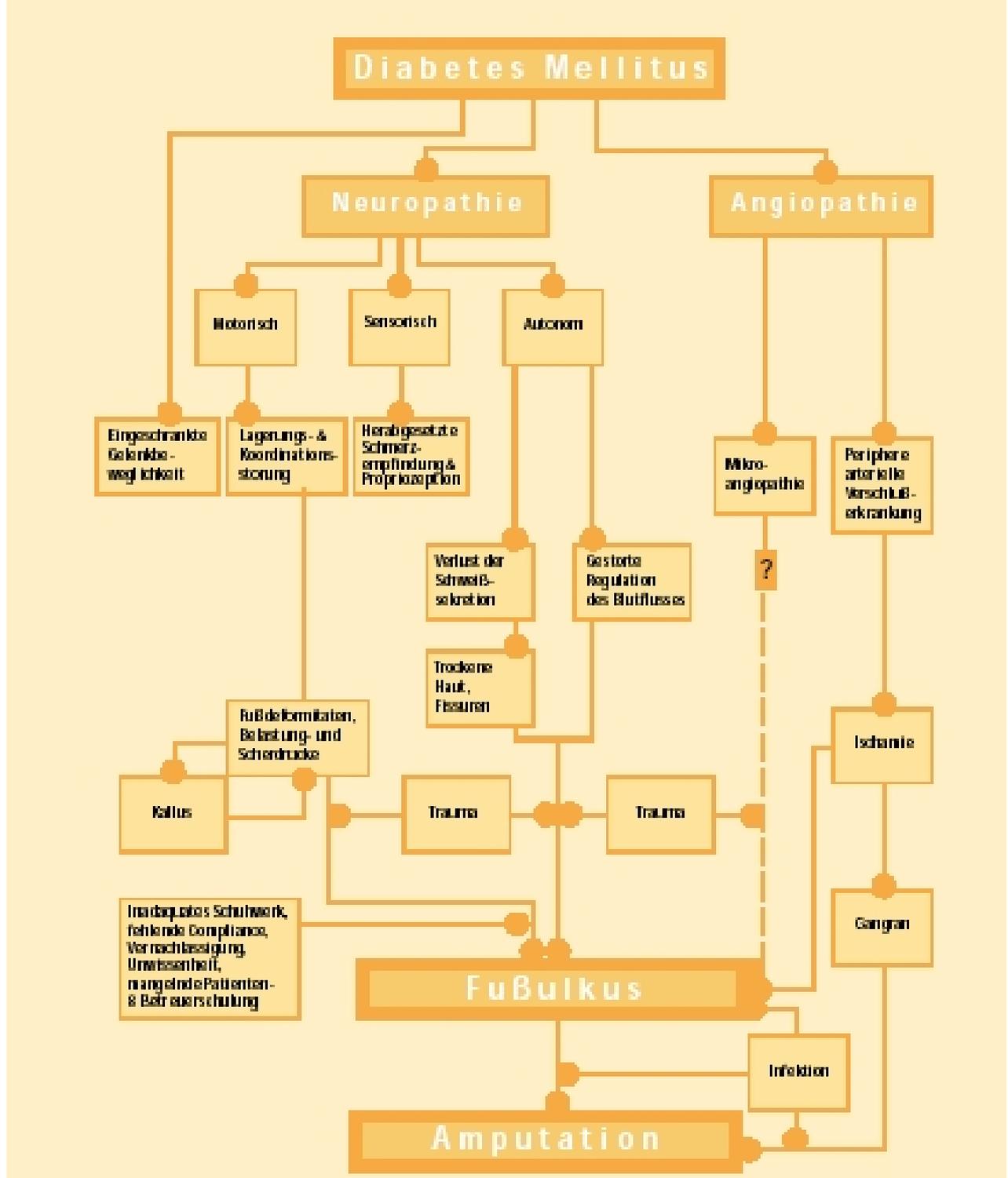


Abbildung 1: Pathogenese der diabetischen Fußulzeration
(aus: Internationaler Konsensus über den diabetischen Fuß / Internationale
Arbeitsgruppe über den diabetischen Fuß.-Mainz: Kirchheim, 1999, Seite 39)

4. Diabetische Neuropathie

Eine diabetische Neuropathie ist eine klinisch manifeste Erkrankung peripherer Nerven infolge Diabetes mellitus nach Ausschluss anderer Ursachen. Sowohl das somatische als auch das autonome Nervensystem können betroffen sein [Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG, 2000, EK IV]. Die sensible oder sensomotorische und die autonome Neuropathie als spezielle Manifestationsformen einer diabetischen Neuropathie sind anerkannte Risikofaktoren für das Entstehen von Fußläsionen [siehe Kapitel 3]

Diagnostik

Ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik einer sensomotorischen Neuropathie ist eine detaillierte Anamnese. Dabei sind gezielt subjektive Symptome einer sensorischen Neuropathie zu erfragen: Brennende oder stechende Schmerzen, Parästhesien wie Kribbeln oder Taubheitsempfinden, Temperaturempfindungsstörungen oder Hyperästhesien, Hyperpathien, Allästhesien uvm. Im Gegensatz zur paVn treten diese Missempfindungen häufig dann auf wenn die Patienten zur Ruhe kommen. Schlafstörungen sind eine häufige Folge. Die Symptome der Neuropathie werden mit Hilfe des neurologische Symptomen Score (NSS) erfasst [Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG, 2000, EK IV; Young et al., 1993, EK IIb; Härtegrad B]. Zu den subjektiv oft nicht empfundenen Symptomen zählen die verminderte Wahrnehmung von Schmerzen (Hypalgesie bis Analgesie), Temperaturen (Thermhypästhesie bis -anästhesie) und Vibration (Pallhypästhesie bis -anästhesie) [Boulton et al., 1998, EK IV; Internationaler Consensus über den Diabetischen Fuß, 1999, EK IV; Härtegrad A]. Beide Störungen (verminderte Wahrnehmung und Mißempfindungen) können gleichzeitig auftreten (painful-painless leg). Neben den symptomatischen und nicht symptomatischen Phänomenen der Neuropathie darf nicht vergessen werden, dass Symptome sich oft dem Bewusstsein entziehen oder nicht artikuliert werden können. Vor allem das oft nicht der Neuropathie zugeordnete Symptom der Unsicherheit (unsteadyness) infolge des Sensibilitätsverlustes [Hinterstrangsymptomatik mit Verlust des Lageempfindens] hat für die Betroffenen oft weitreichende Konsequenzen bezüglich Befindlichkeit und der Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) [Vileikyte et al. 2005 EK III]. Nicht selten wird die Diagnose einer Neuropathie erst durch die Manifestation einer Fußulzeration gestellt.

Auch deswegen muss eine Anamnese immer durch eine neurologische Untersuchung der Füße ergänzt werden [Internationaler Consensus über den Diabetischen Fuß, 1999, EK IV]. Am Beginn der klinischen Untersuchung stehen Inspektion und Palpation der Füße hinsichtlich Hautstatus (Integrität, Turgor, Schweißbildung, Muskelatrophie, Deformitäten, Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG – Diabetisches Fußsyndrom, Update 2008

Temperatur etc.) [Boulton et al., 1998, EK IV; National Clinical Guidelines 2003, EK IV; Härtegrad A].

Die Diagnosekriterien für eine diabetische Neuropathie mit spezieller Relevanz hinsichtlich des diabetischen Fußsyndroms umfassen analog dem Neuropathie Defizit Score (NDS), [Young et al., 1993, EK Iib; Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG, 2000, EK IV; Pham et al. 2000, EK Iib] die Überprüfung des Achillessehnenreflexes, des Vibrations-, des Schmerz -, des Temperatur- und des Berührungsempfindens [Young et al., 1993, EK Iib; Vileikyte et al., 1997, EK III; Boulton et al., 1998, EK IV; National Clinical Guidelines 2003, EK IV]. Zur Erfassung der Tiefensensibilität dient die Überprüfung des Achillessehnenreflexes mit einem Reflexhammer [Apelqvist et al., 1993, EK III; McNeely et al., 1995, EK III].

Das Vibrationsempfinden wird mit Hilfe der Biothesiometrie durchgeführt. Sie hat einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich der Ulkuserstehung [Kumar et al. 1991, EK III; Young et al., 1994, EK III; Härtegrad A]. Die Stimmgabel nach Rydell-Seiffer stellt hierzu eine einfache und praktikable Alternative dar [Thivolet et al., 1990 EK III; Perkins et al., 2001 EK III, Meijer et al., 2005 EK Ib; Kästenbauer et al., 2004 EK III; International Consensus on the Diabetic Foot 2007, EK IV; Härtegrad B]. Die Testung erfolgt am Großzehengrundgelenk oder dorsal am Interphalangealgelenk von D1. Die untere Normgrenze für Personen unter 40 Jahre beträgt dabei 5/8 auf einer semiquantitativen Skala [Hilz et al., 1998, EK Iib; Claus et al., 1988, EK III]. Die untere Normgrenze für Personen unter 61 Jahre betrug dabei ein Empfinden von 4/8 und derjenigen über 61 Jahre 2,5/8 auf der semiquantitativen Skala [Kästenbauer et al., 2004, EK III].

Die Schmerzempfindung kann mit einfachen spitzen Gegenständen, die keine Verletzung verursachen sollten, geprüft werden.

Die Drucksensibilität wird, ebenfalls mit hohem prädiktivem Wert für eine Ulkuserstehung, mit Hilfe des 10g Monofilaments nach Semmes-Weinstein geprüft [Kumar et al., 1991, EK III; McNeely et al., 1995, EK III; Boyko et al., 1999, EK III; Pham et al. 2000, EK Iib; Miranda-Palma et al., 2005; Härtegrad A].

Alle Untersuchungen zur Erfassung einer sensomotorischen Neuropathie sind stets bilateral durchzuführen [Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG, 2000, EK IV; Härtegrad A]. Bei seitendifferenten Befunden sollte immer eine neurologische Fachuntersuchung erfolgen, da eine andere Ursache der Neuropathie zu vermuten ist . Bei seitendifferenten Befunden sollte immer eine neurologische Fachuntersuchung erfolgen, da eine höhergelegene Störung zu vermuten ist.

Zur Therapie der sensorischen und zu Diagnostik und Therapie der autonomen diabetischen Neuropathie sei auf die entsprechenden Evidenzbasierten Diabetes-Leitlinien der DDG verwiesen.

5. Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Eine Durchblutungsstörung der unteren Extremität (periphere arterielle Verschlusskrankheit, pAVK) gehört zu den wichtigen Ursachen für die Entstehung einer Fußläsion bei Diabetes mellitus [Reiber GE et al., 1992, EK III], und beeinflusst entscheidend ihre Abheilung bzw. das Behandlungsergebnis [Holstein,1984, EK Iib; Larsson et al., 1993;EK III; Härtegrad B]. Bei diabetischen Patienten sind die Arteriosklerose und die Mediasklerose die häufigsten arteriellen Erkrankungen. Die Arteriosklerose bewirkt eine Ischämie durch Verengung und Verschluss der Arterie. Die Mediasklerose (Mönckeberg-Sklerose) ist eine Kalzifizierung der Tunica media, die einen starren Kanal hervorruft, ohne jedoch das arterielle Lumen einzuengen. Daher verursacht die Mediasklerose zwar keine Ischämie, führt aber zu falsch hohen Dopplerdruckwerten [Emanuele et al.,1981, EK III; Härtegrad B]. Das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Mediasklerose ist erhöht [Redberg et al., 2002, EK IV, Härtegrad C].

Die pAVK kann als Zeichen einer generellen arteriosklerotischen Erkrankung betrachtet werden. Sie ist ein Marker für eine kardiovaskuläre Morbidität [Kallio et al., 2003, EK Iib; Norman et al., 2006, EK III; Wild et al., 2006, EK III; Härtegrad A].

Bei einer Prävalenz von 16 % entwickeln 24 % der untersuchten Typ 2 Diabetiker innerhalb von 11 Jahren eine pAVK. Es ist immer noch unklar, warum gerade diabetische Patienten vermehrt eine arteriosklerotische Gefäßerkrankung entwickeln. Insbesondere die Rolle der Hyperglykämie für die Atherogenese ist unklar und immer noch Diskussionsgegenstand. Die Prävalenz der PAVK nimmt allerdings auch bei Nicht-Diabetikern ab einem HbA1c-Wert von 5,3% zu [Munter et al., 2005]. Die Nephropathie ist innerhalb der diabetischen Population ein Marker für eine generalisierte vaskuläre Erkrankung [Schömig et al., 2000, EK Iib; Härtegrad B].

Die Erkrankung der peripheren Arterien ist nicht diabetes-spezifisch. Allerdings findet sich im Vergleich zu Nicht-Diabetikern eine häufigere Manifestation an den Unterschenkeln [Van der Feen et al., 2002, EK III], wobei die Füße häufig ausgespart bleiben [Faglia et al., 1998, EK Iib; Sumpio, 2000, EK Iib; Jude et al., 2001, EK III][Härtegrad B].

Zum Stellenwert der diabetischen Mikroangiopathie: siehe Kapitel 3.

Symptome

Der Schmerz in den Beinen unter Belastung oder in Ruhe hat für die Stadieneinteilung der pAVK nach Fontaine wegweisende Bedeutung. Bei Diabetikern mit gleichzeitig bestehender sensibler Neuropathie ist dieses Symptom allerdings häufig nicht vorhanden. Die Neuropathie kann also durch fehlende Schmerzsymptomatik eine pAVK maskieren [Faglia et al., 1998, EK IIb; Härtegrad A].

Eine kritische Extremitätenischämie (Critical Limb Ischemia) ist definiert durch einen persistierenden ischämischen Ruheschmerz, der einer mehr als zweiwöchigen regelmäßigen Analgesie bedarf. Auch das Auftreten einer Ulzeration oder Gangrän des Fußes oder der Zehen bei einem systolischen Blutdruck des Knöchels unter 50 mm Hg oder einem systolischen Zehendruck unter 30 mm Hg sind Zeichen für eine kritische Extremitätenischämie mit kurzfristigem Handlungsbedarf [Second European Consensus Document on Chronic Critical Ischaemia, 1992, EK IV; Härtegrad B].

Untersuchungen

Nicht apparative Untersuchungen

Eine Palpation der Pulse der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis ist obligat. Das Auffinden der Fußpulse durch Tasten hängt von der Raumtemperatur, vom Geschick des Untersuchers aber auch von den lokalen Gegebenheiten, wie z.B. dem Vorliegen von Ödemen ab. Bei fehlenden Pulsen an den Füßen sollten die Pulse der A. poplitea und der A. femoralis untersucht werden. Die A. dorsalis pedis kann angeboren fehlen. Tastbare Fußpulse schließen eine pAVK nicht aus [Rivers et al., 1990, EK IIb; Faglia et al., 1998, EK IIb; Härtegrad B]. Insgesamt ist das Tasten der Knöchelpulse wenig zuverlässig; die Interobserver-Übereinstimmung ist bei ruhigen Untersuchungsbedingungen am höchsten, die Zahl der Fehldiagnosen ist hoch [Lundin et al., 1999, EK IIb; Williams et al., 2006, EK III]. Bei unklarem Pulsstatus sollten weitere diagnostische Methoden zur Anwendung kommen.

Apparative Untersuchungen

Die Basisuntersuchung ist eine Messung des arteriellen Verschlussdruckes über der A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior und die Bestimmung des Knöchel-Arm-Druckindex (ABI = Ankle-Brachial Index; Knöchel-Arm-Index: systolischer Knöcheldruck dividiert durch systolischen Blutdruck über der A. radialis).

Der Nachweis eines erniedrigten ABI (unter 0,9) mittels Verschlussdruckmessung ist nicht nur ein sehr guter Marker für eine pAVK, sondern auch für eine kardiovaskuläre Erkrankung im Allgemeinen. Die Zehendruckmessung bei Mediasklerose gibt nur wenig neue Informationen. Bessere Resultate mit dem Hinweis auf eine Mediasklerose finden sich nur für Patienten mit einem ABI von 1,3 und höher und [Brooks et al., 2001), EK III; Härtegrad B]. Die Werte für ABI werden durch Mediasklerose verfälscht [Emanuele et al., 1981, EK III; Williams et al., 2006 EK III; Härtegrad B]. Der Knöchel-Verschlussdruck gibt eine gute Information über die Prognose einer Läsion. Bei Druckwerten unter 40 mmHg kommt es bei keinem Patienten zu einer Heilung [Apelqvist et al., 1989, EK Iib; Härtegrad B].

Insbesondere hilft die Dopplerdruckmessung bei der Unterscheidung zwischen den Differentialdiagnosen des geröteten Fußes (bakterielle Entzündung, Gicht und kritischer Ischämie, diab. Osteoarthropathie [„Charcot-Fuß“]) [Humphreys et al., 1999, EK IV; Härtegrad B]. Dennoch überschätzt die Verschlussdruckmessung die peripheren Verschlussdruckwerte, so dass zusätzliche Untersuchungen notwendig werden können [Johansson et al., 2002, EK Iib, Härtegrad B]. Eine alternative Untersuchungsmethode zur Abschätzung der arteriellen Perfusion ist die hydrostatische Zehendruckmessung (Pole-test) [Smith et al., 1994, EK III, Härtegrad B].

Zur Abschätzung der Prognose für eine Heilung bei pAVK ist die transcutane Sauerstoffdruckmessung der doppler-sonographischen Verschlussdruckmessung überlegen [Padberg et al., 1996, EK Iib, Härtegrad B].

Die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) gilt als wichtige diagnostische Methode für die Abklärung der Becken/Beinarterien sowie zur Darstellung der Oberschenkel- und Knieschlagadern. Sie ist weit verbreitet, nicht invasiv, beliebig wiederholbar, ohne Strahlenbelastung, kostengünstig, unabhängig von Nieren- und Schilddrüsenfunktion, und sie gestattet die Darstellung von Gefäßwand, Lumen und umgebenden Gewebe [Koelemay et al., 1996, EK Iib]. Ist die FKDS nicht verfügbar, oder sind die Befunde nicht eindeutig, sind zusätzliche bildgebende Verfahren notwendig (MRA, DSA, Angio-CT). Für die Planung einer Revaskularisation gerade bei Diabetikern ist die genaue Darstellung der schmalkalibrigen

Unterschenkelschlagadern unerlässlich. Häufig muß die FKDS der cruro-pedalen Arterien deshalb durch eine MR-Angiographie (MRA) oder die DSA ergänzt werden [Avenarius et al., 2002, EK Iib].

Invasive Untersuchungen

Eine pAVK ist auch bei fehlender klinischer Symptomatik, normalem ABI und gutem Sauerstoffpartialdruck, und sogar bei tastbaren Knöchelpulsen möglich [Rivers et al., 1990, EK Iib; Faglia et al., 1998, EK Iib; Collins et al., 2006; Härtegrad B].

Die intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (i.a. DSA) mit Darstellung der Arterien des Fußes ist noch immer der diagnostische Goldstandard, was die Genauigkeit der Gefäßdarstellung betrifft. Indikationen sind: Ulcus Wagner 2 mit Wundheilungsstörungen nach mehr als 1 Monat ambulanter Therapie, Ulcus Wagner >2 [Faglia et al, 1998, EK Iib, Härtegrad B]. Die diagnostische DSA wird aber aufgrund ihrer Nachteile (Invasivität, Patientenaufklärung > 24 h zuvor, vorherige Blutentnahme für Laboruntersuchungen) und ihrer Risiken (Strahlenbelastung, Arterienverletzung, Nachblutung, Jod-haltiges Kontrastmittel(KM): KM-induzierte Nephropathie, allergische Reaktionen (1%), Hyperthyreose, Mortalität 0,16% [Hartnell et al., 2000] zunehmend durch die MRA verdrängt. Allerdings sind beide Methoden nur vergleichbar, wenn sie jeweils unter optimalen Bedingungen angefertigt wurden [Kreitner et al., 2000; Nogren et al., 2007, EK IV].

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ist die dritthäufigste Ursache (12 %) für das akute Nierenversagen in der Klinik [Nash et al., 2002, EK III; Härtegrad B] und kann eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes, die Notwendigkeit der Dialyse, und eine erhöhte Todesgefahr bedeuten [Pannu et al., 2006, EK Ia; Härtegrad A].

Patientenabhängige Risikofaktoren für eine KM-induzierte Nephropathie sind : chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus [Pannu et al., 2006, EK Ia], pAVK [Toprak et al., 2006; EK III], Anämie, Linksherzinsuffizienz [Rashid et al., 2006]. Patientenunabhängige Risikofaktoren sind: hoch-osmolares, niedrig-osmolares, ionisches KM, hohe KM-Viskosität, KM-Volumen [Jo et al., 2006; EK Ib].

Die meisten Patienten mit pAVK, unabhängig davon, ob ein Diabetes vorliegt oder nicht, haben bereits zum Zeitpunkt der Diagnostik eine am Serum-Kreatinin nicht erkennbare prä- oder intrarenale Niereninsuffizienz (in 65 % CrCl < 60 ml) [Rashid et al., 2006; EK III].

Die Gefahr einer KM-induzierten Nephropathie bei der Kombination aus Diabetes mellitus und vorbestehender Niereninsuffizienz ist 5,5 mal höher als bei Normalpersonen, bei Diabetes mellitus allein 1,6 mal [Dangas et al. 2005; EK Iib].

-Bei der DSA sollten möglichst geringe KM-Mengen verwendet werden. Die Durchführung der DSA nach vorheriger Lokalisation der ROI (Region of Interest) bzw. Ausschluß einer höhergradigen Stenose oder eines Verschlusses selektiv über einen antegraden Zugang in der Leiste des betroffenen Beines mit alleiniger Darstellung der AFC und der distal Gefäße bietet neben der verminderten Kontrastmittelmenge auch die Möglichkeit den Eingriff zu einer therapeutischen Intervention auszuweiten [Nogren et al., 2007, EK IV] .

Als Sicherheitsmaßnahmen bei Verwendung von Jod-haltigem KM gelten zudem: Hydration [Pannu et al., 2006, Ek Ia; Trivedi et al., 2003, EK Ib], Gabe von Natriumbicarbonat [Merten et al.; 2004,EK Ib], isoosmolares KM [Aspelin et al., 2006, EK Ib] , N-Acetyl-Cystein (ACC) [Tepel et al., 2000, EK Ib; Birck et al., 2003; EK Ia; Pannu et al., 2006, EK Ia; Trivedi et al., 2003, EK Ib].

Die alternativ empfohlene kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie (ceMRA) kann in kurzer Zeit das gesamte Gefäßsystem von den Nieren bis zu den Fußarterien darstellen, was eine optimierte interdisziplinäre Therapieplanung gestattet. -Dabei werden Gadolinium (Gd)-haltige Kontrastmittel intravenös in Dosen von 0.1 – 0.2 mmol/kg Körpergewicht verabreicht. Sie sind bei niereninsuffizienten Patienten potentiell nephrotoxisch [Ergun et al., 2006, EK III]. Als Risikofaktoren gelten Alter, diabetische Nephropathie, niedrige Hämoglobin- und Albuminspiegel im Serum, eine niedrige GFR, intraarterielle KM-Gabe, große KM-Menge. [Sam et al., 2003, EK III]. -Da Gadolinium-Chelate bei niereninsuffizienten Patienten zu einer „nephrogenen fibrosierenden Dermatopathie“ bzw. „nephrogenen systemischen Fibrose“ führen können-, mit einer Letalität von 5 % [FDA, 2006, EK IV] -gilt die ceMRA bei niereninsuffizienten Patienten als kontraindiziert.

Behandlung

Prophylaxe und Rezidivprophylaxe

Bei Patienten mit hohem Risiko für eine pAVK ist Acetylsalicylsäure in einer Dosis von 75 bis 150 mg pro Tag auch als Dauertherapie eine effektive Prophylaxe [Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002, EK Ia, Härtegrad A].

Nicht-invasive Therapie

Unter Dalteparin (Niedermolekulares Heparin) heilten mehr Läsionen ab und weniger Amputationen waren notwendig [Kalani et al., 2003, EK Ib].

Bewegungsmangel ist für Personen ohne Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung [Redberg et al., 2002, EK IV; Härtegrad C]. Umgekehrt bestimmt das Ausmaß der physikalischen Aktivität im täglichen Leben bei Patienten mit peripherer arterielle Verschlusskrankheit die Mortalität und die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse [Garg et al., 2006].

Bezüglich der Ulkulentstehung scheint die Qualität der Aktivität (z.B. Variabilität der Belastung) bedeutsamer als die Quantität zu sein [Armstrong et al., 2004, EK III].

Obgleich es keine Studien gibt, die nachweisen, dass eine Behandlung von Hypertonie und Dyslipidämie einen Nutzeffekt auf ischämische Fußprobleme hat, wird eine Behandlung dieser Risikofaktoren empfohlen [Grundy et al., 2002, EK III; Härtegrad B].

Die Evidenz für eine pharmakologische Therapie zur Verbesserung der peripheren Perfusion für Patienten mit einer kritischen Extremitätenischämie (CLI) ist nicht ausreichend, um den Routinegebrauch eines bestimmten Medikaments für diesen Zweck zu befürworten [Internationale Arbeitsgruppe über den Diabetischen Fuß, 1999, EK IV; Härtegrad B].

Der konservativen Behandlung der pAVK im Stadium III und IV nach Fontaine kommt im Vergleich zur Revaskularisation eine nachgeordnete Bedeutung zu [Dormandy et al., 2000, EK IV].

In letzter Zeit wurden auch erste Daten über die Therapie der PAVK mit Stammzellen publiziert. Bartsch et al. stellten einen Einzelfall vor, wobei mit einer kombinierten intraarteriellen und intramuskulären Injektion von autologen mononuklearen Stammzellen erfolgreich therapiert wurde. Huang et al. stimulierten mit „granulocyte colony stimulating factor“ die Produktion von „stem/progenitor cells“, die dann ebenfalls intramuskulär in die ischämischen Beine injiziert wurden. Hierbei zeigte sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg des Knöchel/Arm-Index und auch der Abheilungsrate der Ulzera [Bartsch et al., 2005; Huang et al., 2005, EK Ib; Rogers et al., 2008, EK III].

Interventionelle oder operative Revaskularisation

Die pAVK ist bei vielen Diabetikern mit Fußproblemen der Hauptrisikofaktor für das Ausbleiben der Wundheilung und die Amputation [Dormandy et al., 2000, EK IV].

Gefäßdiagnostik und operative Revaskularisation ermöglichen eine signifikante Senkung der Majoramputationen [Holstein et al., 2000; EK III; Härtegrad A]. Durch eine fortschrittliche

interdisziplinäre Behandlung können mehr als 90 % der Patienten mit kritischer Extremitätenischämie arteriell revaskularisiert werden, mit einer Senkung der Amputationsrate bis zu 80 % [The Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland, 1995, EK IV]. In nahezu allen vorliegenden Behandlungsstudien wurden gemischte Populationen von Diabetikern und Nichtdiabetikern untersucht. Zumindest in Bezug auf die gefäßchirurgische Maßnahmen unterscheiden sich jedoch weder die therapeutischen Optionen noch die Behandlungserfolge zwischen den beiden Gruppen [Panaiyotopoulos et al., 1997, EK III; Härtegrad B]. Symptomfreie Patienten profitieren nicht von einer Revaskularisation [Redberg et al., 2002, EK IV, Härtegrad C].

Die endoluminären Verfahren, insbesondere die Angioplastie mit/bzw. ohne Implantation eines Stents nehmen an Bedeutung zu. Werden die Klassifikationen der Gefäßläsionen der einzelnen Gefäßprovinzen und die entsprechenden Therapieempfehlungen (interventionell, gefäßchirurgisch) beachtet, so sind die Ergebnisse vergleichbar [Dormandy et al., 2000]. Im Vergleich zur Bypass-Operation bietet der primäre Therapieversuch mittels PTA keinen Vorteil, was das amputationsfreie Intervall bzw. die Lebensqualität im weiteren Verlauf angeht. Die chirurgische Behandlung ist allerdings innerhalb des ersten Nachbeobachtungsjahres 30% teurer als die interventionelle Behandlung [Adam et al., 2005, EK Ib]. Zudem erreicht die endovaskuläre Behandlung gefäßchirurgischen Eingriffen vergleichbare Ergebnisse, bei gleichzeitig niedrigerer periinterventioneller Morbidität [Bettmann et al., 2004, EK III].

Daher können Patienten mit PAVK vom US- oder OS-Typ, bei denen die PTA oder die Gefäßoperation technisch machbar sind, je nach lokalen Gegebenheiten und lokaler Expertise entweder mit dem einen oder dem anderen Verfahren primär behandelt werden. Patienten mit hoher Ko-Morbidität und reduzierter Lebenserwartung sollten zunächst mittels PTA behandelt werden, sofern technisch durchführbar. Falls im weiteren Verlauf eine Bypass-Operation notwendig werden sollte, wird die Prognose durch die vorangegangene PTA nicht verschlechtert [Adam et al., 2005, EK Ib].

Bei Diabetikern findet sich eine häufigere Manifestation der an sich nicht diabetes-spezifischen Arteriosklerose an den Unterschenkelarterien, mit erhaltener femoro-poplitealer und pedaler Strombahn [van der Veen et al. 2002; EK III]. Dabei ergeben sich für Diabetiker die gleichen Behandlungsstrategien wie für Nichtdiabetiker, und auch die Behandlungsergebnisse sind vergleichbar [Einzelheiten bezüglich der gefäßchirurgischen oder

interventionellen Differentialtherapie: Bauer et al., Nationale Versorgungsleitlinie Typ 2 Diabetes, 2006, EK IV].

Kurzstreckige Läsionen der Unterschenkelschlagadern können dilatiert werden, was weniger traumatisch und infektionsgefährdend ist als die offene Gefäßchirurgie [Dorros et al., 2001; Faglia et al., 2002; Haider et al., 2006, EK III]. Längerstreckige Verschlüsse der Unterschenkelarterien werden durch Venenbypasses überbrückt, wobei die proximalen Anastomosen auch die A. poplitea betreffen ("distal-origin"), und die distalen Anastomosen bis auf den Fuß hinunter reichen können (sog. crurale oder pedale Bypasses [Rümenapf et al., 2004, EK IV]).

Da exzellente Kurz- und Langzeitergebnisse distaler Rekonstruktionen bei diabetischen Patienten publiziert wurden, sollte ein aggressiveres Vorgehen hinsichtlich Revaskularisationseingriffen gefördert werden. Wann immer eine größere Amputation erwogen wird, sollte die Möglichkeit einer Revaskularisation stets zuerst bedacht werden [van Gils et al., 1999, EK Iib, Härtegrad B].

6. Biomechanik und Schuhwerk

Mechanische Faktoren spielen eine wichtige Rolle in der Ätiologie der Mehrzahl diabetischer Fußulzera. Typischerweise tritt eine Verletzung bei gleichzeitig bestehender sensorischer Neuropathie aufgrund einer Fußdeformität (wie z.B. prominente Metatarsale-Köpfchen oder Hammerzehen) auf. Bedingt durch wiederholte Einwirkung von erhöhten plantaren Drücken und möglicherweise Scherkräften auf spezifische Fußregionen während des Gehens kommt es zu Verletzungen. Der Druck verursacht eine Gewebsschädigung, die als Prä-Ulkus (Einblutung in eine Schwielen, Bläschen, kleinere Hautverletzung) beginnen kann. Wenn das Trauma anhält - da der Patient die schützende Wahrnehmung durch die Neuropathie verloren hat - können sich durchgreifende Hautulzera mit dem damit verbundenen Infektionsrisiko bilden.

Zwischen pathologischen Fußdrücken und dem Auftreten plantarer Ulzerationen wurde eine deutliche Beziehung nachgewiesen. Der prädiktive Wert erhöhter Plantardrucke ist jedoch nicht ausreichend, um diese Methode als Screeningmaßnahme für das Risiko der Entwicklung eines plantaren Ulkus zu verwenden [Lavery et al 2003, EK III].

Der Fußdruck kann während des Barfußgehens unter Benutzung verschiedener Geräte gemessen werden, die optische oder elektronische Methoden zur Abbildung des plantaren

Druckmusters des Fußes benutzen. Innensohlen zur Druckmessung im Schuh sind ebenfalls verfügbar und können bei der Überprüfung der Wirksamkeit therapeutischen Schuhwerks nützlich sein.[Boulton et al., 1993, EK IV; Cavanagh et al., 1996, EK IV]

Einige zu pathologischen Fußdrucken beitragende Faktoren werden in der Tabelle 3 dargestellt:

Intrinsische Faktoren	Extrinsische Faktoren
Knöchelne Vorsprünge	Ungeeignetes Schuhwerk und/oder Socken bzw. Strümpfe
Eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit	Barfußgehen
Gelenkdeformität	Stürze und Unfälle, z.B. durch Sehstörungen, Ataxie
Kallus	Objekte innerhalb der Schuhe
Veränderte Gewebeeigenschaften	Aktivitätsniveau bzw. Variabilität der Aktivität
Neuro-osteoarthropathische Gelenke	Vorangegangene Fußchirurgie

Tabelle 3: Faktoren, die zu einem pathologischen Fußdruck (und einer eventuellen Scherbelastung) beitragen

Weitere biomechanischer Aspekte sind möglicherweise ebenfalls für die diabetische Fußkrankung relevant. Die periphere Neuropathie verursacht ein verstärktes Schwanken beim Stehen [Testung der Hinterstrangsymptomatik. Romberg'scher Stehversuch [Walton, 1977, EK IV], vermehrte Stürze und Verletzungen während des Gehens und möglicherweise einen veränderten Gang (Gang- und Standataxie durch Verlust des Lageempfindens [Conrad, et al 1996 EK IV] sowie häufigere Fußtraumata. Metatarsalfrakturen sind z.B. häufig. [Cavanagh et al., 1993, EK IV]. Kallus sollte immer entfernt werden, da er zu erhöhtem Druck beiträgt [Young et al., 1992, EK III]. Ein operierter Fuß (z.B. Strahlresektion oder Teilamputation) wird ebenfalls eine ausgeprägte pathologische Druckverteilung aufweisen. Die motorische Neuropathie kann gleichfalls zum Auftreten von Fußdeformitäten beitragen. Eine eingeschränkte Beweglichkeit der Fußgelenke und des Knöchels ist wahrscheinlich mit einem erhöhten Plantardruck assoziiert. [Caputo et al., 1994, EK IV; Arkkila et al., 1997, EK III; Bus et al., 2004, EK III; D`Ambrogi et al, 2005, EK III]

Therapeutisches Schuhwerk

Diese Art von Schuhen sollen das Ulkus vom Druck entlasten. Wenn ein Ulkus besteht, wird es auch bei adäquater Blutversorgung nicht heilen, bis die mechanische Belastung entfernt wird. Patienten mit einem Fußulkus müssen eine Druckentlastungsintervention erhalten. Entlastungsmöglichkeiten beinhalten Bettruhe, Gehstützen oder einen Rollstuhl. Spezielle Techniken wie z.B. der Voll-Kontaktgips (total contact cast) und „Scotchcast boots“ sind sehr effektiv, wenn sie korrekt gefertigt und eng überwacht werden. [Härtegrad A]. Wegen des Risikos einer Verursachung neuer Ulzerationen müssen diese Techniken jedoch mit Vorsicht und durch erfahrenes Personal angewandt werden [Pua et al., 2006, EK III]. Orthesen können in spezialisierten Zentren benutzt werden. Vorfußläsionen können mit Vorrichtungen entlastet werden, die ein Gehen nur auf einem Teil des Fußes gestatten, (Vorfuß- bzw. Fersenentlastungsschuhe) [Chantelau et al., 1993, EK III; Härtegrad B]. Diese Vorrichtungen gestatten wegen der Gangunsicherheit und der Notwendigkeit, Gehstützen zu benutzen, allerdings nur kurze Gehstrecken. In einigen Studien wurden Vorfußentlastungsschuhe mit einem TCC verglichen, wobei sich eine geringere Wirksamkeit der Vorfußentlastungsschuhe zeigte [Armstrong et al., 2001, EK Ib; Ha Van et al., 2003, EK III; Birke et al., 2002; EK III]. Mehrere Studien zu anderen Arten von druckentlastendem Schuhwerk liegen vor, jedoch keine kontrollierten Studien.

Weiterhin ist die Patientenschulung entscheidend. Eine wegweisende Studie hierzu zeigte mit versteckten Aktivitätsmonitoren in einem zweischaligen Vollkontakt-Gips (TCC), dass der TCC im Schnitt nur während 28% der täglichen Aktivität tatsächlich getragen wurde [Armstrong et al., 2003, EK III]. Entsprechend dieser Erkenntnis wird inzwischen auch der nicht-abnehmbare Cast oder Walker empfohlen. In einer Arbeit hierzu kam es zu einer hervorragenden Abheilungsquote bei zwei nicht-abnehmbaren Entlastungshilfsmitteln, ohne Unterschied zwischen einem TCC und einer zusätzlich fixierten konfektionierten Gehorthese [Katz et al., 2005, EK III]. Vergleichbare Ergebnisse zeigte eine Studie mit einer primär nicht abnehmbaren Gehorthese [Piaggessi et al., 2007, EK III]. Der Patient muss verstehen, dass selbst einige wenige gewichtsbelastende Schritte auf einem ulzerierten Fuß eine Heilung verhindern können. Es ist wichtig darauf zu achten, dass eine Druckentlastung selbst in der sitzenden und liegenden Position gegeben ist. Die meisten Patienten benötigen eine Versorgung mit adäquatem Entlastungs-Schuhwerk sowohl für den Haus- als auch für den Straßengebrauch.

Schützendes Schuhwerk

Schuhe, die die Fußdrücke unterhalb des Schwellenwertes für eine Ulzeration senken, sind für die Prävention sowohl eines initialen als auch eines Rezidiv-Ulkus von entscheidender Bedeutung. Patienten sollten niemals wieder Schuhe tragen, die bereits zu einem Ulkus führten.

Die Prinzipien der Schuhverschreibung für diabetische Patienten basieren eher auf ausreichendem Platz und geeigneter Fußbettung als auf biomechanischer, orthopädischer Korrektur. Eine abgestufte Vorgehensweise für die Schuhverschreibung wird von der Fußdeformität des Patienten und seinem Aktivitätsniveau abhängig gemacht. Je größer die Deformität und der Aktivitätsgrad sind, umso komplexer ist der Aufbau des Schuhs zur Reduktion des Verletzungsrisikos. Da Zehendeformitäten (wie z.B. Klauenzehen) häufig sind, ist immer ausreichender Raum im Zehenbereich wichtig. Dies erfordert oft besonders weite Schuhe. Die Oberseite mancher Spezialschuhe kann so geformt werden, dass dorsale Deformitäten darin Platz finden. Patienten mit einem aktiven Lebensstil haben ein beträchtlich höheres Fußverletzungsrisiko als Individuen mit vorwiegend sitzender Lebensweise [Morbach et al., 2001, EK III; Armstrong et al., 2003, EK III].

Die Palette der protektiven Schuhe reicht von üblichen Sportschuhen mit weichen Innensohlen für Patienten mit minimalen/mäßigen Deformitäten und geringen/mittleren Aktivitätsgraden bis zu Maßschuhen mit einer Orthese, Entlastungspolsterung in der Brandsohle und Schuhen mit versteifter Rolle für Patienten mit signifikanten Deformitäten und/ oder mäßigen bis hohen Aktivitätsgraden. Hierbei hat sich das abgestufte Versorgungsschema der Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß der DDG als hilfreich erwiesen. [Spraul et al., 1999, EK IV]. Dieses Schema hat inzwischen eine weite Verbreitung, insbesondere auch bei den Kostenträgern, gefunden.

Für Zwischenstadien von Deformitäten und Aktivitätsgraden sind konfektionierte Diabetes-Schutzschuhe mit flacher, konfektionierter oder maßgeformter Fußbettung häufig effektiv. [Uccioli et al., 1995, EK Ib; Striesow, 1998, EK III; Busch et al., 2003, EK IIb; Härtegrad A]. Bei signifikanter Deformität (wie z.B. Mittelfußkollaps bei der Neuro-Osteoarthropathie) kann eine Entlastungsothese notwendig werden. Nach einer Minoramputation sind protektive Schuhe und eine Orthese eventuell erforderlich. Die Schuhe sollten gemeinsam durch den Hersteller, z.B. Orthopädienschuhmacher und durch den Verordner, z.B. Diabetologe in spezialisierten Behandlungseinrichtungen für Diabetiker mit Fußläsionen, abgegeben werden. Beiden muss klar sein, dass sich bei einer Person mit einer Neuropathie alle Schuhe „gut anfühlen“, selbst wenn die Schuhe zu klein sind und daraus bei

insensitiven Personen häufig ein Missverhältnis zwischen Fuß- und Schuhgröße resultiert [Chantelau et al., 2002; Nixon et al., 2006; Harrison et al., 2007]. Auch in geübten Händen muss das schützende Schuhwerk häufig überprüft werden, um effektiv zu sein. Die Schuhe und insbesondere die Fußbettungen sollten häufig auf Verschleiß kontrolliert und wenn nötig ersetzt werden (eventuell 3 bis 4 mal pro Jahr). Die Materialien, die zur Druckentlastung verwendet werden, verlieren abhängig vom Körpergewicht der Patienten ihre Rückstellungskraft und damit ihr Entlastungspotential gerade in den besonders druckbelasteten Fußregionen.

Ein standardisiertes Qualitätsmanagement für die schuhtechnische Versorgung des diabetischen Fußes ist daher zwingend erforderlich, insbesondere für die individuell handwerklich gefertigten diabetes-adaptierten Fußbettungen und Maßschuhe.

Eine Anzahl von Studien konnte nachweisen, dass schützendes Schuhwerk ein Ulkusrezidiv bei 60 bis 85% der Patienten vorbeugen kann [Chantelau et al., 1994, EK III; Uccioli et al., 1995, EK Ib; Striesow, 1998, EK III; Härtegrad A]. Die Daten über die Wirksamkeit von Schuhen bei diabetischen Patienten sind jedoch insgesamt rar und werden auch kritisch bewertet, weitere Studien sind daher dringend erforderlich [Maciejewski et al., 2004, EK IV; Litzelman et al., 1997, EK Ib]

Die sog. „Compliance“ ist häufig ein bedeutsames Problem, und die Patienten tragen oft trotz Verordnung von speziellem Schuhwerk ihre konventionellen Schuhe. Dies ist wahrscheinlich eine der Hauptursachen für die häufig fehlende Effektivität der Druckentlastung. Die Patienten sollten ebenfalls wissen, dass das Tragen adäquater Schuhe eine lebenslange Verpflichtung darstellt. Deshalb sollten Patienten zwischen verschiedenen Schuhen auswählen können, die ihren „kosmetischen“ Bedürfnissen entsprechen [Breuer, 1994, EK III; Chantelau et al., 1994, EK III; Johnson et al., 2006, EK III]. Idealerweise sollten die Schuhe mehrmals täglich gewechselt werden, um ausgedehnte Druckperioden auf knöcherne Vorsprünge zu vermeiden. Strümpfe (gepolsterte Socken) können druckentlastend wirken, aber es muss darauf geachtet werden, dass für den Fußrücken ausreichend Platz im Schuh vorhanden ist [Garrow et al., 2005, EK III; Veves et al., 1992, EK III].

Zusätzlich müssen die Patienten für ihre protektiven Schuhe zumindest teilweise selber zahlen. Falls sie sich dies nicht leisten können, ist die Wahrscheinlichkeit ungeeignete Schuhe zu tragen, erhöht. Davon sollte abgeraten werden, da selbst das kurzzeitige Tragen von inadäquaten Schuhen zu einem Ulkusrezidiv führen kann.

Falls das Schuhwerk wiederholte Ulzerationen nicht verhindert, muss entweder der Aktivitätsgrad des Patienten drastisch eingeschränkt oder an einen chirurgischen Eingriff gedacht werden. Verfahren wie metatarsale Osteotomien können hier zur Anwendung kommen.

7. Behandlungsprinzipien und Ergebnisse beim diabetischen Fußsyndrom

Behandlung diabetischer Fußulzerationen

Das chronische Fußulkus ist die klassische Form von Fußkomplikationen bei Diabetikern [Falanga, 2005 EK IV]. Hierbei entsteht zunächst eine akute Läsion, die dann unter dem Einfluss extrinsischer (siehe Kapitel 3) und intrinsischer Einflüsse, wie z. B. kritischen Durchblutungsstörungen, dem Mangel an endogenen Wachstumsfaktoren [Blakytyny et al., 2000; Jude et al., 2002], der Bildung abnormer extrazellulärer Matrixkomponenten mit eingeschränkter Fibroblastenaktivität [Hehenberger et al., 1998] und eines überhohen Proteasengehaltes bzw. einer Verschiebung des Verhältnisses von Proteasen zu deren Inhibitoren im Wundsekret [Lobmann et al., 2002; Lobmann et al., 2005; Muller et al., 2008] zur chronischen Wunde mit oft eingeschränktem Heilungspotential wird. Die meisten der bisher publizierten Vergleichsstudien zur Behandlung diabetischer Ulzera sind aufgrund methodischer Mängel sowie meist kleiner Fallzahlen in ihrer Aussagekraft beschränkt.

Das Débridement avitaler Gewebeanteile, vollständige Druckentlastung, Infektionsbehandlung, stadiengerechte lokale Wundbehandlung und die Therapie vorliegender Gefäßerkrankungen gelten als essentielle Komponenten einer multifaktoriellen Behandlung diabetischer Fußulzera [American Diabetes Association, 1999, EK IV; Härtegrad A].

Débridement avitaler Gewebeanteile
Vollständige Druckentlastung
Infektionsbehandlung
Stadiengerechte lokale Wundbehandlung
Revaskularisation

Tabelle 4: Grundprinzipien der Behandlung des diabetischen Fußsyndroms

Débridement

Der Begriff Debridement beschreibt die Entfernung oberflächlicher Beläge oder infizierten Gewebes und kann prinzipiell mechanisch, enzymatisch, autolytisch, biologisch (Maden), biochemisch (Enzyme) oder chemisch (Antiseptika) erfolgen [International Working Group on the Diabetic foot 2007, EK IV].

Zur Unterstützung der biologischen Resorptionsvorgänge sollte zur Beseitigung infizierten oder abgestorbenen Gewebes ein mechanisches Débridement am Krankenbett, in der Sprechstunde oder im Operationssaal vorgenommen werden [The International Working Group on the Diabetic Foot, 2003, EK IV; Härtegrad A]. Dabei ist das Ausmaß des Débridements anhängig vom Lokalbefund und kann bis zur Knochenresektion bei Vorliegen einer Osteomyelitis reichen. Ziel ist es den Wundgrund für nachfolgende Behandlungsmaßnahmen zu konditionieren und damit die Abheilung zu beschleunigen [Steed et al., 1996, EK Ib, Saap et al., 2002, EK III].

Wenn es mit den o.g. Maßnahmen nicht gelingt alle vorhandenen Beläge zu entfernen, können andere Formen des Wunddébridements erwogen werden.

Zur enzymatischen Wundreinigung stehen spezielle Enzyme mit unterschiedlichen Zielsubstanzen zur Verfügung (z.B. Fibrin, Kollagen). Ein wissenschaftlicher Wirksamkeitsbeweis für diese Verfahren liegt bisher nicht vor [International Consensus Working Group, 2003, EK IV].

Beim autolytischen Débridement erfolgt die Wundreinigung durch körpereigene Enzyme. Die Effektivität der Anwendung von Hydrogelpräparaten in dieser Indikation ist in drei randomisierten kontrollierten Studien beschrieben [Smith, 2002, EK Ia; Härtegrad B].

Das biomechanische Debridement durch die Anwendung von Maden (Fliegenlarven) beruht auf der Verflüssigung von Wundbelägen und nekrotischen Gewebeanteilen durch Proteasen im Madensekret, deren inhibierenden Eigenschaften auf das Wachstum bestimmter Bakterien sowie dem Gehalt an fibroblastenstimulierenden Wachstumsfaktoren im Sekret [Thomas et al, 1995; Sherman et al, 2003, EK III]; Bowling et al., 2007, EK III]. Eine neuere Fall-Kontroll-Studie fand eine signifikante Verkürzung der Heilungsdauer und Verminderung der Amputationsraten bei Anwendung der Maden-Therapie bei Patienten mit ischämischen Fußläsionen (Armstrong-Grade C und D) [Armstrong et al., 2005, EK III].

Zu neueren Verfahren zum mechanischen Débridement wie die ultraschall-assoziierte Wundbehandlung, die Hydrotherapie und die Hochdruck-Spülung werden ebenso wie die traditionelle „wet-to-dry“ Methode zur Behandlung diabetischer Ulzera derzeit nicht empfohlen [International Working Group on the Diabetic Foot, 2003, EK IV].

Lokale Wundbehandlung/Wundauflagen

Die lokale Wundbehandlung ist nur ein Teil der Gesamttherapie des diabetischen Fußulkus. Auch modernste lokale Wundbehandlungsmethoden können eine fortgesetzte Traumatisierung, Ischämie oder Infektion nicht kompensieren oder korrigieren. Seit der Beobachtung, dass bei Schweinen [Winter et al., 1962] und bei oberflächlichen menschlichen Hautverletzungen [Hinman et al., 1963] ein feuchtes Wundmilieu eine deutlich beschleunigte Reepithelisierung bewirkt, ist die Anwendung feuchter Wundbehandlungsverfahren bei chronischen nicht-ischämischen Wunden allgemein anerkannt. Eine Ausnahme bildet nur die trockene Gangrän bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Diabetes mellitus. Es existiert eine unübersichtliche Vielfalt spezifischer Produkte zur feuchten Wundbehandlung, die sich vereinfachend in unterschiedliche Produktgruppen unterteilen lassen (z.B. Folien, Polymerschäume, Hydrokolloidverbände, Alginat, Hydrogele). Aufgrund von Analysen zahlreicher kleinerer Studien, die diese Wundauflagen gegen Gazeverbände bzw. untereinander verglichen, findet sich derzeit keine ausreichende Evidenz dafür, die Bevorzugung irgendeiner speziellen Auflage für die Wundbehandlung diabetischer Ulzera zu unterstützen [Harding et al., 2000, EK IV; Mason et al., 1999, EK Ia]. Die Auswahl der Wundaufgabe sollte im individuellen Fall anhand des vorliegenden Wundheilungsstadiums, der Exsudatmenge, dem Vorliegen oder Fehlen von Infektionszeichen, dem Vorliegen eines regelhaften oder pathologischen Heilungsverlaufs sowie von Anwendungsaspekten und Kosten-Effektivitäts-Kriterien getroffen werden.

In den vergangenen Jahren wurden eine Reihe neuer Produkte zur Lokalbehandlung chronischer Wunden entwickelt, die darauf abzielen, spezifische Abnormalitäten in der Wundheilungskaskade zu korrigieren (Hyaluronsäure [Vazquez et al., 2003, EK III], Proteasen-modulierende Produkte [Veves et al., 2002, EK Ib], Wachstumsfaktoren [Wieman et al., 1998, EK Ib; Embil et al., 2000, EK IIB; Tsang et al., 2003 Afshari et al; 2005] . Des weiteren wurde die Anwendung von Keratinozytentransplantaten [Lobmann et al., 2003, EK III; Bayram et al., 2005, EK III], sowie von Präparaten aus artefiziell konstruierter Extrazellulärmatrix (ECM) mit darin kultivierten neonatalen Fibroblasten („Bioengineered Tissues“) [Gentzkow et al., 1996, EK Ib; Veves et al., 2001, EK Ib; Caravaggi et al., 2003, EK Ib; Marston et al., 2003, EK IIa] in die Behandlung des diabetischen Fußsyndroms eingeführt.

Untersuchungen zur Anwendung dieser Produkte zur Behandlung des diabetischen Fußsyndroms wurden zumeist an nicht-infizierten, rein neuropathischen Ulzerationen durchgeführt. Die publizierten Ergebnisse können daher nicht ohne Einschränkung auf infizierte und/oder ischämische diabetische Ulzera übertragen werden, die bei den meisten der in der täglichen Praxis behandelten Patienten vorliegen [International Working Group on the Diabetic Foot, 2007, EK IV].

Auch die Applikation örtlich begrenzten negativen Drucks („Vacuum-assisted closure“) findet in der Behandlung des diabetischen Fußsyndroms zunehmend Anwendung. Nach vorliegender Expertenmeinung handelt es sich bei sorgfältiger Patientenauswahl und Beachtung bestehender Kontraindikationen bei dieser Methode um ein wirksames, sicheres und kosteneffektives Verfahren zur Unterstützung der Wundheilung bei Diabetikern [Andros et al., 2006, EK IV; Flack et al., 2008; Apelqvist et al., EK Ib]. Für die Vermeidung von (Re-)Amputationen bei Zustand nach partieller Fußamputation, die Verkürzung der Heilungszeit der Wunde bei der Kombination mit chirurgischen Verfahren und die Verkürzung der Krankenhausverweildauer finden sich Hinweise auf Vorteile der Vakuumversiegelungstherapie aus einer randomisierten, kontrollierten Studie [Armstrong et al., 2005, EK Ib].

Die Reinigung der Wundoberfläche sollte bei jedem Verbandswechsel erfolgen. Die Verwendung antiseptischer Substanzen hierzu erscheint nach aktueller Datenlage bei klinisch sauberen (infektfreien) Ulzera nicht gerechtfertigt [International Working Group on the Diabetic Foot, 2007, EK IV].

Silberhaltige Wundauflagen werden bei infizierten Wunden häufig verwendet. Ein Cochrane Review über die Wertigkeit silberhaltiger Wundauflagen beurteilte die vorliegenden Studien als nicht aussagekräftig genug [Bergin et al., 2006, EK Ia] . Eine neue randomisierte Studie [Jude et al., 2007, EK Ib] fand einen positiven Effekt für eine silberhaltige Wundauflage, hinsichtlich der Abnahme der Wundtiefe, nicht jedoch für das primäre Studienziel.
Formulierung .

Druckentlastung

Grundvoraussetzung für die Heilung von Fußwunden bei Diabetikern ist, neben der ausreichenden Sauerstoffversorgung und Durchblutung, die vollständige und andauernde Entlastung von Druckkräften. Patienten mit einem Fußulkus müssen deshalb eine Druckentlastungsintervention erhalten. Entlastung kann in Abhängigkeit von der individuellen

Situation des betroffenen Patienten durch therapeutisches Schuhwerk, konfektionierte oder maßgefertigte Orthesen, Ruhigstellung im Vollkontakt – Gips (TCC), durch Benutzung von Gehstützen oder eines Rollstuhles oder durch strikte Bettruhe erzielt werden [Internationaler Consensus über den Diabetischen Fuß 1999, EK IV; Härtegrad A]. Diese Therapieprinzipien werden im entsprechenden Kapitel 6 dargestellt.

Revaskularisierende Maßnahmen und Infektionskontrolle: Diese Therapieprinzipien werden in den entsprechenden Kapiteln 5 und 8 dargestellt.

Weitere Behandlungsansätze

Die Optimierung der Blutglucosewerte, die konsequente Behandlung von Begleiterkrankungen, die Vermeidung bzw. Beseitigung von Ernährungsdefiziten [American Diabetes Association, 1999, EK IV] sowie die Beseitigung vorliegender Ödeme [Armstrong et al., 2000, EK Ib] sind wichtige Komponenten der Fußulkusbehandlung bei Menschen mit Diabetes [Härtegrad A]. Der wissenschaftliche Beweis eines positiven Effektes von Nahrungsergänzung auf die Wundheilung bei mangelernährten Diabetespatienten konnte in einer kürzlich publizierten randomisierten Studie nicht erbracht werden [Eneroth et al., 2004, EK Ib].

Zur möglichen Rolle der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) beim diabetischen Fußsyndrom liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor [Faglia et al., 1996, EK Ib; Leslie et al., 1998, EK Ib; Barnes et al., 2006 EK IV; Berendt, 2006, EK IV]. In einem systematischen Review wurden fünf kontrollierte Studien (zwei davon randomisiert) in dieser Indikation identifiziert. Die Autoren kommen nach Analyse dieser Studien zu dem Schluss, dass evidenzbasierte Kriterien zur Auswahl der Patienten für dieses Verfahren oder zur Vorhersage, welche Patienten von diesem Verfahren profitieren könnten, derzeit nicht existieren [Wunderlich et al., 2000, EK I a].

In einem Cochrane Review fand sich ein positiver Effekt bezüglich der Amputationsraten beim diabetischen Fuß. Die Autoren sahen jedoch erhebliche methodologische Probleme bei den analysierten Studien [Kranke et al., 2004, EK Ia]. In einem kürzlich publizierten Review [Hailey et al., 2007, EK Ia] wurde ein sehr positives Statement gezogen, dass mittels HBO eine Reduktion der Majoramputationen um 32% möglich wäre im Vergleich zu einer Reduktion von nur 11% bei Standardtherapie. Es liegen allerdings keine neuen kontrollierten Studien vor, welche die unterschiedliche Bewertung in den Reviews bezüglich HBO

rechtfertigen würden. Die zuletzt publizierte randomisierte Studie [Abidia et al., 2003, EK Ib], zeigte keinen Unterschied in der Amputationshäufigkeit bei HBO vs. Standardtherapie. Die unterschiedliche Wertung beruht im wesentlichen auf der Studie von Faglia [Faglia et al., 1996, EK Ib], die bereits bei Publikation wegen einem deutlich höheren Anteil an niereninsuffizienten Patienten und einer geringeren Rate an Revaskularisationen bei der Nicht-HBO Patientengruppe kritisiert wurde [Chantelau, 1997]. Angesichts der erheblichen Kosten dieser Therapie und der unsicheren Datenlage sollte sie nur im Rahmen von kontrollierten randomisierten Studien angewendet werden [Berendt, 2006, EK IV]. In einigen Studien wurde der Einfluss einer elektrischen Stimulation (Elektrotherapie) auf die Heilungsrate ischämischer diabetischer Fußläsionen beschrieben, wobei der Effekt eng mit dem erreichbaren Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes (TCPO₂) s.o. assoziiert war [Bakker et al., 1997, EK IIa; Peters et al., 2001, EK Ib; Härtegrad C]. Keine der vorliegenden Studien zur Ultraschall-, Magnet- oder Lasertherapie zeigt bisher Effekte, die den Einsatz bei der Behandlung des diabetischen Fußsyndroms rechtfertigen würden [International Working Group on the Diabetic Foot 2007, EK IV].

Die Anwendung des selektiven Serotoninantagonisten Ketanserin hat sich trotz guter Evidenzlage bei topischer und systemischer Anwendung in der Behandlung diabetischer Ulzera nicht durchgesetzt [Apelqvist et al., 1990, EK IIb; Martinez-de Jesus et al., 1997, EK Ib; Quatresooz P et al., 2006] [Härtegrad A].

Behandlungsergebnisse beim diabetischen Fußsyndrom

In einer prospektiven schwedischen Studie an 314 Patienten mit Fußulzera, die von einem multidisziplinären Team an einer Universitätsklinik behandelt wurden, wurde eine Primärheilung in 62 % der Fälle berichtet. Amputationen wurden bei 25 % der Patienten erforderlich und 13 % der Patienten verstarben vor Ulkusabheilung [Apelqvist et al., 1992, EK IIb]. In einer großen, prospektiven, europaweiten Studie zur Behandlung des diabetischen Fußsyndroms waren nach einem Jahr 23% der Patienten nicht abgeheilt. Unabhängige Prädiktoren der Nicht-Heilung waren höheres Lebensalter, männliches, Geschlecht, Herzinsuffizienz, Stand- und Gehunfähigkeit, terminale Niereninsuffizienz, Neuropathie und periphere arterielle Verschlusskrankheit [Prompers et al., 2008, EK IIb]. Zwei sehr interessante Arbeiten zur Prognose von Patienten mit diabetischen Fußulzera wurden kürzlich publiziert [Pound et al., 2005 EK III; Jeffcoate et al., 2006 EK III]. In beiden Untersuchungen wird nicht nur, wie üblich, die Abheilung von Ulzera beschrieben, sondern die Chance von

Patienten ohne Ulkus und ohne Amputation nach einem bestimmten Zeitraum noch am Leben zu sein. Insgesamt zeigt sich dabei, dass trotz relativ hoher initialer Heilungsraten von Ulzera (66% nach 12 Monaten), die langfristige Prognose der Patienten, bedingt durch hohe Ulkusrezidiv- und Mortalitätsraten ungünstig erscheint. In dem untersuchten Kollektiv [Jeffcoate et al., 2006 EK III] von 449 Patienten waren nach 12 Monaten nur 202 Patienten (45%) ohne Ulkus und ohne Amputation noch am Leben.

Das Behandlungsergebnis diabetischer Fußulzera ist unabhängig vom Diabetestyp, der Diabetesdauer, dem Geschlecht der Betroffenen, der Ulkuslokalisation sowie dem Schweregrad einer vorliegenden arteriellen Verschlusskrankheit [Oyibo et al., 2001, EK IIb; Ince et al., 2007, EK III]. Die Vorbestehensdauer der Wunde und die Wundgröße beeinflussen die Abheildauer [Margolis, 2003, EK III]. Größere Wundtiefe, eine begleitende Infektion sowie das Bestehen einer pAVK beeinflussen die Abheildauer und erhöhen das Amputationsrisiko [Armstrong et al., 1998, EK IIb; Oyibo et al., 2001, EK II b; Zimny et al., 2002, EK III; Jeffcoate et al 2007, EK III, Leese et al 2007, EK III]. Die relative Abnahme der Wundgröße in den ersten vier Wochen der Behandlung ist ein robuster Prädiktor für die Abheilungswahrscheinlichkeit neuropathischer Fußulzera nach 12 Wochen bzw. nichtischämischer postoperativer Fußwunden nach 16 Wochen [Sheehan et al., 2003, EK III; Laver et al., 2008, EK III].

Fortgeschrittenes Lebensalter beeinflusst das Behandlungsergebnis ungünstig und vergrößert die Wahrscheinlichkeit einer Extremitätenamputation, schließt eine Primärheilung jedoch keinesfalls aus [Apelqvist et al., 1992, EK IIb]. Weiterhin findet sich bei Patienten in allen Stadien der diabetischen Nierenerkrankung [McGrath et al., 2000; Margolis et al., 2008] sowie bei Vorliegen kardialer oder zerebrovaskulärer Erkrankungen ein erhöhtes Amputationsrisiko [Apelqvist et al., 1992, EK IIb].

Eine adäquate klinische Klassifizierung der Verletzung ist für die Therapieplanung diabetischer Fußläsionen unverzichtbar [Apelqvist et al., 1989, EK III; Härtegrad A]. Die gebräuchliche Klassifikation nach Wagner beschreibt diabetische Fußulzera nach dem Ausmaß der vorhandenen Gewebeerstörung [Wagner, 1981, EK III]. Das University of Texas Wound Classification System (sog. „Armstrong-Klassifikation“), ist der alleinigen Wagner-Klassifikation durch zusätzliche Beschreibung von Infektion und Ischämie hinsichtlich der Abschätzung des erreichbaren Behandlungsergebnisses überlegen [Oyibo et al., 2001, EK IIb; Härtegrad A].

Nach erfolgter Abheilung besteht ein beträchtliches Risiko für Rezidivulzerationen [Apelqvist et al., 1993, EK III, siehe auch Kapitel 1]. Eine schlechtere Blutglucoseeinstellung, höherer

Alkoholkonsum und eine schwerer ausgeprägte diabetische Neuropathie charakterisieren die Rezidivpatienten [Mantey et al., 1998, EK III]. Eine lebenslange strukturierte Nachbetreuung von Menschen mit Diabetes und abgeheilten Fußverletzungen ist daher unabdingbar [Härtegrad A]

Wagner-Grad →	0	1	2	3	4	5
↓ Armstrong Stadium						
A	Prä- oder postulzerativer Fuß	Oberflächliche Wunde	Wunde bis zur Ebene von Sehnen oder Kapsel	Wunde bis zur Ebene von Knochen und Gelenken	Nekrose von Fußteilen	Nekrose des gesamten Fußes
B	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion	mit Infektion
C	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie	mit Ischämie
D	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie	mit Infektion und Ischämie

Tabelle 5: Beschreibungsmöglichkeiten des DFS mittels der kombinierten Wagner-Armstrong-Klassifikation

8. Diabetische Fußinfektionen

Die Diagnose einer Infektion ist eine klinische Diagnose und wird bei systemischen oder lokalen Zeichen der Infektion gestellt und beispielsweise nach der PEDIS-Klassifikation in unterschiedlichen Schweregraden zugeordnet [American Diabetes Association, 1999; EK IV; International Working Group on the Diabetic Foot, 2003, EK IV; Lipsky et al., 2004, EK IV; Härtegrad C]. Allerdings ist die Datenlage zur klinischen Diagnose einer Infektion sowie zur Gewinnung und Analyse mikrobieller Proben bei diabetischen Ulzera sehr weich. In einer systematischen Übersicht erfüllten nur drei Studien annähernd die Referenzkriterien. Anhand der vorliegenden Studienergebnisse kann kein optimales Vorgehen zur Diagnostik der Infektion beim diabetischen Fußsyndrom festgelegt werden [O'Meara et al., 2006; EK Ia]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus sind die systemischen Zeichen der Infektion (Fieber, erhöhte BSG, Leukozytose, erhöhtes CRP) weniger aussagekräftig als bei Nicht-Diabetikern [Armstrong, et al., 1996, EK III; Edelson et al., 1996; EK III; Eneroth et al. 1997; EK IIb; Härtegrad B]. Möglicherweise ist die gleichzeitige Bestimmung von Procalcitonin und CRP-Serumkonzentrationen geeignet, nicht-infizierte von leicht infizierten diabetischen Fußulzera zu unterscheiden [Jeandrot et al., 2008; EK III]. Die mikrobiologische Diagnostik ergänzt

lediglich die klinische Diagnose [International Working Group on the Diabetic Foot, 2003, EK IV; Härtegrad B].

Das Ausmaß einer Infektion wird in leicht und schwer, lebensbedrohlich und nicht-lebensbedrohlich unterteilt. Die stationäre Aufnahme ist bei schwerer Infektion indiziert [International Consensus Working Group, 2003, EK IV, Härtegrad B].

Zur Keimgewinnung erscheinen tiefe Gewebeproben aussagekräftiger als oberflächliche Abstriche [Wheat et al., 1986, EK III, Härtegrad B; Lipsky et al. 1990, EK III, Härtegrad C; Pellizzer et al. 2001, EK IIb, Härtegrad B].

Chronische Wunden sind häufig von 3 bis 5 unterschiedlichen Bakterienarten besiedelt. Multiresistente Keime finden sich besonders häufig bei mit Antibiotika vorbehandelten sowie bei vorher stationär behandelten Patienten und verschlechtern die Prognose [Tentolouris et al., 1999, EK III; Wagner et al. 2001, EK III; Hartemann-Heurtrier et al., 2004 EK III][Härtegrad B].

Die bakterielle Infektion des Knochens lässt sich nicht immer von der nicht-bakteriellen Neuroarthropathie unterscheiden [Lipsky 1997, EK IV]. Klinisch lässt sich die Diagnose bei vorhandener Möglichkeit, den Knochen mit einem stumpfen Gegenstand zu sondieren (positiver „probe to the bone“-Test) vermuten [Grayson, 1995, EK IIa; Wrobel et al., 1998, Shone et al., 2006; Lavery et al., 2007]. Dabei schließt ein negativer Test die Diagnose aus. Der positive Voraussagewert ist aber niedrig.

Mikrobiologisch stellt die Knochenbiopsie den Goldstandard dar, wobei sich eine sehr schlechte Übereinstimmung mit oberflächlichen Wundabstrichen zeigte [Lipsky, 1997, EK IV; Ertugrul et al., 2006 EK III; Senneville et al. 2006 EK III].

In Ostitiden findet sich im Gegensatz zu Wundinfektionen häufig nur ein oder zwei Keime [Lipsky, 1997, EK IV; Ertugrul et al., 2006 EK III; Senneville et al. 2006 EK III; Kessler et al., 2006].

Die Behandlung einer chronischen Wunde mit Infektion besteht nicht nur aus antibiotischer Therapie, sondern muss alle Stufen der Behandlung des diabetischen Fußes (Revaskularisation, Blutglucoseeinstellung, lokale Wundbehandlung) beinhalten [International Consensus Working Group, 2003, EK IV; Härtegrad B].

Als Vorgehensweise bei schwerer Infektion werden die stationäre Aufnahme, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Stoffwechselkontrolle, parenterale antibiotische Therapie, Drainage und sonstige chirurgische Maßnahmen empfohlen [International Consensus Working Group, 2003, EK IV; Härtegrad B].

Eine nach klinischen Kriterien nicht infizierte Wunde heilt unter antibiotischer Therapie nicht schneller ab [Hirschl et al., 1992, EK III; Chantelau et al. 1996, EK Ib][Härtegrad B] [O'Meara et al., 2001, EK Ia; Härtegrad A]. Eine Antibiotikatherapie sollte daher nur bei relevanten Infektionen begonnen werden [International Consensus Working Group, 2003, EK IV, Härtegrad B].

Die Auswahl des Antibiotikums ist zunächst ungezielt und erfolgt nach empirischen Kriterien. Sie sollte die häufigsten Keime erfassen [International Working Group on the Diabetic Foot, 2003, EK IV]. Das Kulturergebnis sollte die Umstellung auf eine gezielte Therapie mit möglichst schmalen Spektrum zur Folge haben. Allerdings muss bei gutem klinischem Erfolg die antibiotische Therapie nicht unbedingt gewechselt werden [International Working Group on the Diabetic Foot, 2003 EK IV, Härtegrad B].

Der Nachweis einer überlegenen Wirksamkeit ist bisher für keines der angewandten Antibiotikaregime erbracht [Cunha, 2000, EK IV]. Mehrere Studien konnten die Gleichwertigkeit bestimmter Therapieformen beweisen. In einer prospektiven randomisierten doppelblinden Multicenterstudie (SIDESTEP) beim infizierten diabetischen Fußsyndrom konnte beim Vergleich der Behandlung mit Ertapenem mit der Gabe von Piperacillin/Tazobactam eine gleichwertige Wirksamkeit beider Regime nachgewiesen werden [Lipsky et al., 2005, EK Ib]. Daptomycin ist die erste Substanz einer neuen Klasse von zyklischen Lipopeptiden. Bei einer Einmalgabe/24h ist es in vitro bakterizid wirksam gegen MRSA, penicillin-resistente Streptokokken und vor allem Vancomycin-resistente Enterokokken. Die Wirksamkeit von Daptomycin bei Weichteilinfektionen und das Nebenwirkungsprofil entspricht derjenigen der semisynthetischen Penicilline (Flucloxacillin, Oxacillin, etc.) bei Infektionen mit grampositiven Keimen und derjenigen von Vancomycin bei Infektionen mit oxacillinresistenten Keimen. [Lipsky et al., 2005, EK Ib, Härtegrad B]. Die Kombination Piperacillin/Tazobactam erreicht bakterizide Konzentrationen bei Patienten mit infiziertem diabetischem Fußsyndrom [Legat et al., 2005].

Zugelassen für die Behandlung des Diabetischen Fußsyndroms sind u.a.

Piperacillin/Tazobactam, Linezolid und Ertapenem. Die übrigen gebräuchlichen Antibiotika sind für Weichteil- und Knocheninfektionen zugelassen. Für Linezolid wurde die Behandlung von Weichteilinfektion im März 2007 beschränkt auf Infektionen mit gram-positiven Keimen, da es in einer Studie zu signifikant vermehrten Todesfällen bei gramnegativen Infektionen gekommen ist [Fachinformation Linezolid (Zyvoxid®)].

Die empfohlene Therapiedauer liegt bei ein bis vier Wochen [Grayson et al., 1994, EK Ib; Lipsky et al., 1997, EK Ib][Härtegrad A].

Insgesamt ist die Datenlage zur Therapie von Weichteil- und Knocheninfektionen aber schlecht. In einer Metaanalyse zu dieser Frage kommt eine englische Arbeitsgruppe zu dem Schluss, dass weder unter Kosten-Nutzen-Aspekt noch unter dem Gesichtspunkt der Wirksamkeit die Studienlage eine eindeutige Empfehlung zulässt [Nelson et al., EK Ia, Härtegrad A]. Gleiches gilt für die Diagnostik einer Infektion [O'Meara et al., EK Ia, Härtegrad A].

Ungeklärt ist weiterhin ob bei nachgewiesener Osteomyelitis/Ostitis ein chirurgisches oder konservatives Vorgehen angezeigt ist. Bei bakterieller Osteomyelitis kann neben der chirurgischen Therapie mit Resektion des betroffenen Knochens [Ha Van et al. 1996, EK III, Pittet et al, 1999, EK IIb] auch die konservative antibiotische Therapie erwogen werden, da in bis zu 75 % der Fälle die Osteomyelitis geheilt oder zumindest zum Stillstand gebracht werden konnte [Pittet et al., 1999, EK IIb; Senneville et al., 2001, EK III; Venkatesan at al., 1997, EK III, Bamberger et al. 1987, EK III; Embil et al., 2006, EK III; Senneville et al., 2008, EK III; Game et al., EK III; Härtegrad B].

Es wird daher empfohlen, dass eine elektive Knochenresektion nur durchgeführt wird bei erheblicher Schädigung der Weichteile, dem Verlust der mechanischen Funktion oder der Integrität des Fußes oder wenn das Ausmaß der Osteomyelitis das Bein oder das Leben des Patienten gefährdet [International Working Group on the Diabetic Foot 2007 EK IV].

Die Therapiedauer liegt bei 2 Wochen im Falle der Resektion des infizierten Knochens bzw. 2 bis 6 Monate bei konservativem Vorgehen [Venkatesan at al., 1997, EK III, Härtegrad B; Pittet et al., 1999, EK IIb, Härtegrad B; Senneville et al., 2001, EK III, Härtegrad C].

Die Einlage von mit Antibiotika imprägnierten Materialien kann zur Heilung der Ostitis beitragen [O'Meara et al., 2001, EK Ia, Härtegrad C]. Ansonsten kann eine lokale antibiotische Therapie z. Zt. aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen werden [Härtegrad B].

Durch die unselektierte und häufig langdauernde Anwendung von Antibiotika beim diabetischen Fuß kommt es vermehrt zur Resistenzentwicklung, insbesondere zur Häufung von MRSA-Infektionen und Besiedlungen. Dies erfordert bereits jetzt einen erheblichen Aufwand in der ambulanten- und der stationären Therapie von Patienten mit diabetischem Fuß. Daneben ist die Entwicklung häufiger und schwerer Clostridium difficile- assoziierter Diarrhoen ein echtes Problem. Es wurde eine neue, besonders toxische, Variante dieses Keimes nachgewiesen [Loo et al., 2005 EK III; McDonald et al., 2005 EK 2003].

Eine Studie untersuchte prospektiv welche Faktoren die Entwicklung einer Infektion beim diabetischen Fuß begünstigen. Eine Kohorte von 1666 konsekutiven Patienten wurde prospektiv über 2 Jahre verfolgt. Dabei traten bei 151 Patienten (9%) 199 Fußinfektionen auf. Bis auf eine Infektion resultierten alle aus Ulzera oder penetrierenden Verletzungen. Bei 20% der Patienten fand sich eine Osteomyelitis. Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Infektion waren Ulzera Wagner Grad 3, Wunden mit einer Vorbestehensdauer von mehr als 300 Tagen, Rezidivulzera, traumatische Wunden und das Vorliegen einer pAVK. Das Risiko der Patienten ins Krankenhaus eingewiesen zu werden war 56-mal höher bei Patienten mit Fußinfektion und das Risiko für Amputationen 155-mal höher als bei der Gruppe ohne Infektionen [Lavery et al., 2006, EK III].

klinische Manifestierung der Infektion	Infektions- schwere	PEDIS Grad
Wunde ohne Eiterung oder Anzeichen von Entzündung.	nicht infiziert	1
Vorhandensein von ≥ 2 Entzündungszeichen (Eiterung, Rötung, (Druck-) Schmerz, Überwärmung oder Verhärtung), aber jedes Entzündungszeichen ≤ 2 cm um das Ulkus, Infektion ist auf die Haut oder das oberflächliche subkutane Gewebe beschränkt; keine anderen örtlichen Komplikationen oder systemische Erkrankung.	leicht	2
Infektion (wie oben) bei einem Patienten, der systemisch gesund und Stoffwechselstabil ist, aber ≥ 1 der folgenden Charakteristiken aufweist: Entzündungszeichen erstrecken sich > 2 cm um das Ulkus, Lymphangitis, Ausbreitung unter die oberflächliche Faszie, Abszess im tiefen Gewebe, Gangrän und Betroffensein von Muskel, Sehne, Gelenk oder Knochen.	moderat	3
Infektion bei einem Patienten mit systemischen Infektionszeichen oder instabilem Kreislauf (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotonie, Verwirrtheit, Erbrechen, Leukozytose, Azidose, schwere Hyperglykämie oder Azotämie).	schwer	4

Anmerkung. Das Vorhandensein einer kritischen Ischämie verschiebt den Schweregrad der Infektion (im Hinblick auf die Prognose) in Richtung „schwer“, kann jedoch die klinischen Zeichen der Infektion abmindern.

PEDIS, „Perfusion“ (Perfusion), „Extent/Size“ (Ausmaß/Größe), „Depth/tissue loss“ (Tiefe/Gewebeverlust), „Infection“ (Infektion) und „Sensation“ (Sinnesempfindung).

Tabelle 6: Klinische Klassifikation von Fußinfektionen [modifiziert nach International Consensus Working Group, 2003 und Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2004.]

9. Neuro-Osteoarthropathie

Die unter anderem als Folge der Neuropathie auftretende neuropathisch bedingte Erkrankung von Knochen und gelenkigen Verbindungen (Neuro-Osteoarthropathie) ist eine der komplexesten und schwerwiegendsten Fußkomplifikationen beim Diabetes mellitus [Internationaler Consensus über den Diabetischen Fuß, EK IV].

Die diabetische Neuro-Osteoarthropathie (DNOAP) kann als progressive und destruktive Arthropathie einzelner oder multipler Gelenke und/oder Knochen definiert werden [Frykberg, 2000, EK IV]. Die genaue Pathogenese des akuten Charcot Fußes ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Alle Patienten haben eine periphere Neuropathie. Die autonome Neuropathie vasomotorischer oder trophisch bedeutsamer Nerven bedingt eine Beeinträchtigung der Zirkulation und möglicherweise der Nutrition betroffener Knochen. Eine repetitive, durch den Sensibilitätsverlust begünstigte Traumatisierung, verursacht im Verlauf die Destruktion von Knochen und Gelenken (neurotraumatologische Hypothese). Darüberhinaus besteht eine deutliche Entzündungsreaktion auf dem Boden einer prädisponierenden Osteopenie. Ein nicht eindeutig detektierter Trigger führt zu einer erhöhten Freisetzung proinflammatorischer Cytokine, die einerseits osteoklasen-aktivierende Eigenschaften besitzen, deren Freisetzung andererseits durch die resultierende Gewebstraumatisierung (Osteolysen, Frakturen) weiter stimuliert wird. [Baumhauer et al., 2006; Jeffcoate et al. 2005, EK IV; Sanders 2004, EK IV; EK IV; Frykberg 2000, EK IV; Härtegrad A].

Die Inzidenz der DNOAP liegt bei ca. 0,3 % pro Jahr [Fabrin et al., 2000, EK IV], die Prävalenz beträgt in spezialisierten Fußbehandlungseinrichtungen ca. 13 % [Armstrong et al., 1997, EK IV, Lobmann et al., EK IV]. Eine DNOAP tritt bei bis zu ca. 25 % der Patienten bilateral auf [Larson et al., 1991, EK IV; Sanders et al., 1991, EK IV; Armstrong et al., 1997, EK IV]. Prädilektionsstellen für die diabetischen NOAP sind die Gelenke von Fuß und Knöchel [Larson et al., 1991, EK IV; Frykberg 2000, EK IV].

Traumata sind eine wesentliche Bedingung für die Entstehung einer Osteoarthropathie [Sanders et al. 1991, EK IV; Frykberg 2000, EK IV; Internationaler Consensus über den Diabetischen Fuß 1999, EK IV; Härtegrad A]. Durch sie entsteht eine reaktive Hyperämie mit deutlicher Schwellung und Hyperämie sowie klinisch erfassbarer Entzündungsreaktion. Dies führt zu einer weiteren ossären Resorption sowie Mikrofrakturierungen und Destruktion mit Subluxation, Luxation und Destruktion der gelenkigen Verbindungen. Bei fortgesetzter mechanischer Belastung infolge einer verlorenen Sensibilität kommt es schließlich zu einer

weit reichenden Destruktion der Fußintegrität, [Frykberg, 2000, EK IV; Härtegrad A] die wiederum zur Entwicklung von Ulzera führt [Boyko et al., 1999, EK III].

Klinisch wird die akute, inflammatorische Phase der Destruktion als akute DNOAP oder akuter, aktiver Charcot-Fuß bezeichnet [Armstrong et al., 1997, EK IV]. Neben der genannten Schwellung und sichtbaren Deformitäten tritt charakteristischer Weise eine Erhöhung der Hauttemperatur gegenüber der nicht-befallenen Seite in Erscheinung (Temperaturdifferenz $>2^{\circ}\text{C}$) [Armstrong et al., 1997, EK IV; Frykberg, 2000, EK IV; Härtegrad A]. Trotz der sensiblen Neuropathie ist eine akute DNOAP oftmals von Schmerzen begleitet [Armstrong et al., 1997, EK IV; Reike, 1999, EK IV; Frykberg, 2000, EK IV; Härtegrad B]. Eine sensible Neuropathie ist bei meist gut palpablen Fußpulsen stets nachweisbar, eine Mediasklerose, bei deren Genese die erwähnten proinflammatorischen Zytokine ebenfalls beteiligt sind, in immerhin 90%.

Die Phase der Konsolidierung des akuten Prozesses mit dem körpereigenen Versuch der Rekonstruktion wird auch als chronische, inaktive DNOAP bezeichnet [Sanders et al., 1991, EK IV; Frykberg, 2000, EK IV].

Neben der klinischen Diagnose ist das Nativ-Röntgenbild eine entscheidende Methode bei der Diagnostik einer DNOAP [Reike, 1999; Edmonds et al., 2007; EK IV; Härtegrad A].

Es kann initial unauffällig sein (Stadium 1), Mikrofrakturen nachweisen (Stadium 2) oder Frakturen, Erosionen oder lokalisierte Knochennekrosen (Stadium 3) oder Frakturen, Luxationen und Dislokationen oder später auch Exostosen, periostale Proliferationen oder ein Remodelling aufweisen (Stadium 4) [Reike, 1999, EK IV; Frykberg 2000, EK IV; Edmonds et al. 2007, EK IV, Härtegrad A]. Die MR-Tomographie zur Erfassung eines initialen Knochenmarködems oder von Mikrofrakturen oder von Veränderungen im Bereich des Bandapparates hat sich als zusätzliches bildgebendes Verfahren inzwischen etabliert. Dies gilt vor allem für die Erfassung der Stadien 1 und 2 einer Osteoarthropathie mit unauffälligem Röntgenbefund [Edmonds et al., 2007; EK I; Chantelauet al., 2006, EK III]. Der Stellenwert von Szintigraphien mit verschiedenen Tracersubstanzen, und insbesondere der Computertomographie sind umstritten [Frykberg, 2000, EK IV; Härtegrad C].

Nach Sanders [Sanders et al., 1991, EK IV] werden fünf verschiedene Befallsmuster der DNOAP unterschieden:

- I Interphalangealgelenke, Metatarso-Phalangealgelenke, Metatarsalia
- II Tarso-Metatarsalgelenke
- III Naviculo-Cuneiforme-Gelenke, Talo-Naviculargelenk, Calcaneo-Cuboid-Gelenk
- IV Sprunggelenke
- V Calcaneus

Die Therapie des akuten Charcot-Fußes hat die Verhinderung einer weiteren Traumatisierung und den funktionellen Erhalt des Fußes zum Ziel. Dabei kommt der rechtzeitigen und damit frühzeitigen Diagnose einer DNOAP eine zentrale Rolle zu [Larsen et al., 1991, EK IV; Chantelau 2005, EK III; Härtegrad A].

Die Primärtherapie besteht in einer vollständigen Druckentlastung (Bettruhe, Rollstuhl, Gehstützen, Casts) für 8 bis 12 Wochen [Sanders et al. 1991, EK IV; Frykberg 2000, EK IV; Härtegrad A] und Ruhigstellung des betroffenen Fußes in einem total contact cast [Armstrong et al., 1997, EK IV; Schon et al., 1998, EK IV; Härtegrad B], der für durchschnittlich 4 bis 5 Monate, nicht selten auch wesentlich länger, getragen wird. Abhängig vom klinischen Verlauf, vor allem von der gemessenen Hauttemperaturdifferenz ($< 2^{\circ}\text{C}$), wird dann auf andere Formen der Entlastung und schließlich auf eine Maßschuhversorgung übergegangen [International Working Group on the Diabetic Foot 2007, EK IV; Armstrong et al., 1997, EK IV; Schon et al., 1998, EK IV; Härtegrad B]. Möglicherweise stellt die primäre Versorgung mit einer Zweisohlenorthese, die auch unterschiedlichen Beinschwelungszuständen Rechnung tragen kann, eine praktikable Alternative zum total contact cast dar [Reike, 1999, EK IV; Härtegrad C].

Ein begleitende Therapie mit Bisphosphonaten bezogen auf die nachweislich veränderte Knochendichte ist bisher nicht eindeutig gesichert [Selby et al., 1994, EK IV; Jude et al., 2001, EK Ib; Pitocco et al., 2005, EK Ib ; Härtegrad C]. Gleiches gilt für die elektrische Magnetfeldstimulation oder eine Calcitonintherapie [Hanft et al., 1998, Bem et al. 2006; EK IIb].

Operative Eingriffe nach Ausschluss einer knöchernen Infektion z. B. durch bioptische Sicherung, sind bei konservativ nicht ausreichend zu versorgenden Fußdeformitäten oder instabilen Pseudarthrosen indiziert [Reike, 1999, EK IV; Frykberg, 2000, EK IV; Härtegrad B]. Sie dienen primär der Ulkusprophylaxe oder dem Ziel eine Schuhversorgung zu ermöglichen [Armstrong et al., 1997, EK IV]. Darüber hinaus sind dislozierte

Knöchelfrakturen (Sanders IV) oft eine Indikation zur operativen Korrektur um eine weitere Gelenkdestruktion zu verhindern [Schon et al., 1998, EK IV].

Patienten mit DNOAP bedürfen einer dauerhaften Nachbetreuung [Härtegrad A]. Die Häufigkeit von Fußulzeration in der Folge liegt bei etwa 37 %, die Rezidivrate einer OAP ist vergleichbar [Fabrin et al., 2000, EK IV].

10. Amputationen bei Menschen mit Diabetes

Wenn bei Menschen mit Diabetes eine Amputation erforderlich wird, sollte ein möglichst distales Amputationsniveau gewählt werden, das einerseits realistische Heilungschancen besitzt und andererseits dem Patienten eine optimale Funktion belässt [American Diabetes Association, 1999, EK IV; Härtegrad A]. Der Vorteil des distalen Amputationsniveaus ist der Erhalt der Belastungsfläche und damit der Gehfähigkeit [Rümenapf, 2003, EK IV]. Durch die steigende Anzahl interventioneller und chirurgischer Gefäßeingriffe werden Majoramputationen (Amputationen oberhalb des Sprunggelenkes) [Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie, 1998, EK IV] bei Diabetikern, zumindest in ausgewählten Zentren, seltener durchgeführt [Lo Gerfo et al., 1992, EK III]. Dadurch steigt jedoch die Anzahl von Minoramputationen (lokal begrenzte Amputation bis unterhalb des Sprunggelenkes) und damit die Anzahl deformierter Füße, die spezielle Schuhe und Orthesen erfordern (siehe Kapitel 6).

Minoramputationen

Eine erfolgreiche Revaskularisation ist der primäre Prädiktor für die Abheilung nach operativen Eingriffen am Fuß [Yeager et al., 1998, EK IIb; Härtegrad A]. Lokalbefunde, die chirurgische Eingriffe erforderlich machen können umfassen freiliegende Sehnen, Knochen (Osteitis) und Gelenke sowie das Vorliegen von Nekrosen [Albrektsen et al., 1993, EK III]. Bei schlecht heilenden, gut durchbluteten plantaren Ulzerationen stellt die Resektion der Metatarsale-Köpfchen möglicherweise eine Alternative zur konservativen Therapie dar [Griffiths et al., 1990, EK III; Härtegrad B].

Die Absetzungslinien richten sich bei der operativen Sanierung des diabetischen Fußes primär nicht nach anatomischen Gegebenheiten, sondern nach dem vorliegenden Lokalbefund [Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie, 1998, EK IV].

Diese sog. „Grenzzonenamputation“ bezeichnet eine Kombination aus Amputation in der Grenzzone zum vitalen Gewebe, Nekrosektomie und Débridement [Rümenapf, 2003, EK IV]. Neben dem angiographischen Befund kann die Bestimmung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes zur Bestimmung des Amputationsniveaus hilfreich sein [Misuri et al., 2000, EK III].

Bei ausreichender Perfusion ist die transmalleolare Amputation nach Syme [Pinzur et al., 2003, EK III; Härtegrad B] sowie die partielle Calcanektomie sind bei tiefreichenden Nekrosen im Fersenbereich [Bollinger et al., 2002, EK III; Härtegrad B] einer primären Unterschenkelamputation hinsichtlich Erhalt der Gehfähigkeit und Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten überlegen.

Lässt sich mit konservativer Wundbehandlung eine vollständige Wundheilung nicht erzielen, können plastisch-chirurgische Techniken zur Beschleunigung des Wundverschlusses erwogen werden. Hierzu kann bei granulierenden Wunden die autologe (Spalt)-Hauttransplantation angewandt werden. Bei Exposition funktioneller Strukturen (Sehnen, Knochen, Gelenkkapseln) kommen, abhängig von der Größe und der Lokalisation des Defektes, lokale Lappenplastiken mit oder ohne axialer Gefäßversorgung zum Einsatz [Attinger et al., 2002; Puttirutvong et al., 2004; Yamaguchi et al., 2004]. Bei ausgedehnten Defekten bei denen lokale bzw. regionale Verfahren nicht mehr möglich sind, kann zur Vermeidung von Majoramputationen auf mikrochirurgische Verfahren zurückgegriffen werden [Karp et al., 1994].

Bei fehlender Möglichkeit zur arteriellen Rekonstruktion kann nach erfolgter Infektionskontrolle die Amputation einer Gangrän durch spontane Demarkation (Auto-Amputation) angestrebt werden [Apelqvist et al., 1990, EK III; Härtegrad B].

Majoramputationen

Die Extremität des Diabetikers ist in ihrem Erhalt bedroht, wenn

1. eine bestehende, distale Infektion aufsteigt
2. eine verminderte Durchblutung zum Untergang von Muskelgewebe mit daraus folgender Bedrohung anderer Organfunktionen führt
3. therapieresistente, vom Patienten nicht mehr tolerierbare Ruheschmerzen bestehen [Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie, 1998, EK IV; Härtegrad A].

Eine primäre Majoramputation kann bei Patienten mit bedeutsam eingeschränkter präoperativer Gehfähigkeit ebenso wie bei Patienten die bettlägerig oder anderweitig schwer behindert sind indiziert sein [Internationale Arbeitsgruppe über den Diabetischen Fuß, 1999, EK IV; Taylor et al., 2005]. Bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz und fortgeschrittenen Stadien kardiovaskulärer Erkrankungen kann sie in ausgewählten Fällen die zu bevorzugende Behandlungsform zur Vermeidung langzeitiger erfolgloser beinerhaltender Therapieversuche darstellen [Wölfle et al., 2003; Volaco et al., 2004; Taylor et al., 2005; Engelhardt et al., 2005].

Eine gut durchgeführte Majoramputation zusammen mit einer erfolgreichen Rehabilitation kann die Lebensqualität des Patienten verbessern [American Diabetes Association, 1999, EK IV; Härtegrad B].

Ein schlecht heilendes Ulkus ist keine Indikation für eine Majoramputation [Apelqvist et al., 1995, EK III; Härtegrad A].

Zur Erleichterung der Rehabilitation ist die Erhaltung des Kniegelenks äußerst wichtig. Mehr als zwei Drittel aller Unterschenkelamputierten bleiben nach Prothesenversorgung gehfähig, während der Anteil nach Oberschenkelamputation weniger als 50 % und nach bilateraler Extremitätenamputation weniger als 20 % beträgt [Moore et al., 1989, EK III; Hagberg et al., 1992]. Es wird angenommen, dass die Ergebnisse der Rehabilitation und der Prothesenanpassung zwischen nicht-diabetischen und diabetischen Personen vergleichbar sind [Internationale Arbeitsgruppe über den Diabetischen Fuß, 1999, EK IV].

Die Notwendigkeit dauerhafter pflegerischer Betreuung der Patienten ist ebenso von der Amputationshöhe abhängig, wie deren kurz- und mittelfristige Überlebenswahrscheinlichkeit [Van Houtum et al., 1995, EK III; Lavery et al., 1997, EK III; Larrson et al., 1998, EK IIb; Pomposelli et al., 1998, EK III; Faglia et al., 2001, EK IIb][Härtegrad B].

Ein Kostenvorteil für eine primäre Majoramputation gegenüber einem Erhaltungsversuch mit Revaskularisation mittels Bypasschirurgie besteht nicht [Raviola et al., 1998, EK III; Härtegrad B]. Die Langzeitkosten nach Majoramputation liegen sogar bedeutsam höher als nach Ulkusheilung ohne Extremitätenamputation [Apelqvist et al., 1995, EK IIb; Härtegrad B].

Aufgrund des erhöhten Risikos für eine nachfolgende kontralaterale Amputation nach erfolgter Majoramputation [Ebskov et al., 1980, EK III; Larrson, 1998, EK IIb; Izumi et al., 2006, EK III ; Härtegrad A], ist ein Überwachungsprogramm mit regelmäßiger Kontrolle der

Durchblutungssituation für den verbleibenden Fuß entscheidend [Carrington et al., 2001, EK IIb; Härtegrad B].

Empfehlungen zum Vorgehen vor einer geplanten Amputation:

1. Ein Fußbefund, der eine Amputation veranlassen könnte, sollte einwandfrei diagnostiziert werden (Unterscheidung zwischen infiziert-neuropathischem Fuß und arterieller Verschlusskrankheit). Mindestens notwendig sind die Erhebung des Gefäßstatus (einschließlich Angiographie), eine orientierende neurologische Untersuchung (z. B. mit der Stimmgabel nach Rydel-Seiffer) sowie eine Röntgenuntersuchung des Fußskeletts. Eventuell sollte eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt werden.
2. Bei fehlenden Hinweisen auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit ist eine Majoramputation als primäre Behandlungsmaßnahme nicht indiziert.
3. Bei vorhandenen Hinweisen auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit ist die Revaskularisation vor einer Amputation in jedem Fall in Betracht zu ziehen.
4. Vor einer Amputation sollte immer sowohl ein gefäßchirurgisch als auch ein diabetologisch erfahrener Arzt konsultiert werden.

[Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß in der Deutschen Diabetesgesellschaft, 1993, EK IV; Härtegrad A].

11. Prävention

Die Rezidivrate von Fußläsionen im Rahmen des diabetischen Fußsyndroms ist hoch. Sie beträgt bis zu 70 % nach fünf Jahren [Apelqvist et al. 1993, EK III], begleitet von einer Amputationsrate von 12 % und einer Überlebensrate von nur 58 % gegenüber 79 % einer vergleichbaren Bevölkerungsgruppe [Apelqvist et al. 1993, EK III]. Somit kommt der Sekundär- und Tertiär, aber angesichts epidemiologischer Daten (siehe Kapitel 1) auch der Primärprävention von Fußläsionen eine große Bedeutung zu.

Zur Reduktion der Prävalenz von Fußläsionen um bis zu 50 % können fünf Eckpfeiler genannt werden [Internationaler Consensus über den Diabetischen Fuß 1999, EK IV, Härtegrad A]:

1. Regelmäßige Inspektion und Untersuchung der Füße sowie des Schuhwerks
2. Identifikation von Hochrisikopatienten
3. Schulung von Patienten, Familienangehörigen und Mitarbeitern des Gesundheitswesens
4. Geeignetes Schuhwerk
5. Behandlung sonstiger krankhafter Veränderungen des Fußes

1. Regelmäßige Inspektion und Untersuchung der Füße sowie des Schuhwerks

Zahlreiche Untersuchungen konnten die Bedeutung regelmäßiger Untersuchungen von Füßen und Schuhwerk, sowohl hinsichtlich der Prävention als auch hinsichtlich der Feststellung von Läsionen nachweisen [Apelqvist et al. 1993, EK III; Litzelman et al. 1993, EK Ib; Barnett et al. 1995, EK IV; Levin 1995 EK IV; Härtegrad A]. So zeigen die Studien neben bestehenden endogenen Risikofaktoren (siehe Kapitel 3) auch exogene Risikofaktoren, wie z. B. inadäquates Schuhwerk auf [Barnett et al. 1995, EK IV]. Bei der Untersuchung endogener Risikofaktoren kommt der Erfassung der Patientenanamnese (Alter, Ulkusanamnese, Amputationsanamnese), der Diagnostik der Neuropathie und von Durchblutungsstörungen eine besondere Bedeutung zu [Apelqvist et al. 1993, EK III; American Diabetes Association, 2002, EK IV].

Bei der Prävention von Fußläsionen ist die unmittelbare und verantwortliche Beteiligung der Patienten unabdingbar und durchaus auch realisierbar, möglicherweise unter zu Hilfenahme eines regelmäßigen vergleichenden Hauttemperaturscreenings [Litzelman et al. 1993 EK Ib; Birke et al 1998, EK III; Vileikyte et al. 2004, EK III, Lavery 2007 EK IIa; Härtegrad A]. Ebenso kommt aber auch einer regelmäßigen professionellen Fußuntersuchung eine große präventive Bedeutung zu [Levin 1995, EK IV; Ronnema et al., 1997, EK Ib; Singh et al. 2005, EK Ia; Härtegrad A].

2. Identifikation von Hochrisikopatienten

Die Erfassung und Kategorisierung von Hochrisikopatienten mittels eines strukturierten Screening-Verfahrens korreliert mit dem realen Läsionsrisiko und ist somit eine sinnvolle Maßnahme in der Prävention von Fußläsionen [Rith-Najarian et al.1992, EK III, McCabe et al 1998, EK Ib; Härtegrad B]. Hierzu gehören im wesentlichen

- die Erfassung von Fußdeformitäten [Rith-Najarian et al.1992, EK III, Lavery et al. 1998, EK III] oder
- eines erhöhten plantaren Drucks [Lavery et al. 1998, EK III, Pham et al. 2000, EK IIb],
- die Anamnese einer vorausgegangenen Läsion [Rith-Najarian et al.1992, EK III, Lavery et al. 1998, EK III],
- ein Neuropathiescreening mit dem 10g Monofilament [Kumar et al., 1991, EK III; Rith-Najarian et al.1992, EK III; McNeely et al., 1995, EK III; Klenerman et al 1996, EK III; Boyko et al. 1999, EK III; National Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes 2002, EK IV] bzw. mittels Biothesiometrie [Kumar et al., 1991, EK III; Young et al., 1994, EK III ; Abbott et al. 1998, EK III; Lavery et al. 1998, EK III, National Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes 2002, EK IV] oder der 128-Hz – Stimmgabel [Perkins et al., 2001, EK III, Meijer et al., 2005, EK Ib; Kästenbauer et al., 2004 EK III].
- die Verwendung des Neuropathie Disability Scores [Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie DDG 2000, EK IV; Pham et al. 2000, EK IIb] und
- die Diagnostik einer eingeschränkten Durchblutung [Rith-Najarian et al.1992, EK III, Pham et al. 2000, EK IIb]. Letztere ist möglicherweise mehr ein Marker für zukünftige Wundheilungsstörungen oder einer Amputation [Lavery et al. 1998, EK III].

Die Erfassung folgender Parameter im Rahmen einer Screening-Untersuchung erscheint nach der Datenlage sinnvoll und praktikabel [Härtegrad A]:

Anamnese einer Fußläsion

Anamnese einer vorangegangenen Amputation

Neuropathiesymptome

Fußinspektion

Fußdeformität inklusive Limited Joint Mobility (LJM)

Neuropathiescreening mit dem Monofilament oder der 128 Hz-Stimmgabel

Pulsstatus

Die Parameter sollten mindestens einmal jährlich erfasst werden [National Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes, 2002, EK IV; ADA 2004, EK IV].

Derzeit gilt folgendes Risikoklassifikationssystem als internationaler Konsens [Internationaler Consensus über den Diabetischen Fuß 1999, EK IV, Härtegrad A]:

Kategorie	Riskoprofil	Untersuchungen
0	keine sensorische Neuropathie	1 x jährlich
1	sensorische Neuropathie	1 x alle 6 Monate
2	sensorische Neuropathie und Zeichen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und/oder Fußdeformitäten	1 x alle 3 Monate
3	früheres Ulkus	1 x alle 1 bis 3 Monate

3. Schulung von Patienten, Familienangehörigen und Mitarbeitern des Gesundheitswesens

Die Schulung von Patienten mit Diabetes mit dem Ziel der Ulkusprävention ist eine wichtige vor allem kurzfristig wirksame Interventionsmöglichkeit zur Reduktion der Ulkusrate und von Amputationen vor allem bei Hochrisikopatienten, gleichwohl erscheint die wissenschaftliche Evidenz hierfür schwach [Malone et al. 1989, EK Ib; EK IV, Litzelman et al. 1993 EK Ib; Valk et al. 2001, EK Ia; Härtegrad A]. Wesentliche Schulungsinhalte betreffen die Fußselbstuntersuchung und die Fußpflege einschließlich der Vermittlung praktischer Fähigkeiten (wie schneide ich Zehennägel?) und beziehen sich auf die Zuverlässigkeit, mit der vereinbarte Maßnahmen eingehalten werden (Schuhversorgung etc.) mit nachweislichem Erfolg [Spraul et al. 1991, EK IV; Pieber et al. 1995, EK Iib, Singh et al 2005, EK Ia, International Consensus 2007, EK IV]. Zur Optimierung der Schulungseffektivität sind wahrscheinlich verhaltensorientierte und praxisnahe Formen der Schulung und des Umganges mit Patienten noch geeigneter als die oft geübte Form der Instruktion [Cavanagh et al.1998, EK IV, Woods et al. 2005, EK IV; International Consensus 2007, EK IV]. Prinzipiell sollte die Schulung evaluiert und der Schulungserfolg dokumentiert werden [International Consensus 2007, EK IV].

Neben der Schulung der Betroffenen kommt einer adäquaten und wiederholten Instruktion der Betreuer eine ebenbürtig bedeutsame Rolle zu [Litzelman et al. 1993, EK Ib, American Diabetes Association, 2004, EK IV; Härtegrad A].

4. Geeignetes Schuhwerk

siehe Kapitel 6

5. Behandlung sonstiger krankhafter Veränderungen des Fußes

Einer weitgehenden Reduktion unmittelbarer Läsionsrisikofaktoren kommt sicherlich eine wesentliche Bedeutung bei der Läsionsprophylaxe zu. Dabei ist eine verletzungsfreie Fußpflege eine Vorbedingung [Härtegrad B]. Daneben ist die regelmäßige Entfernung von Hornhautschwielen als unmittelbarem Risikofaktor eine wichtige prophylaktische Intervention [Caputo et al. 1994, EK IV, Murray et al. 1996, EK III, American Diabetes Association 2002, EK IV; Härtegrad A].

Das übergeordnete Ziel prophylaktisch chirurgischer Eingriffe an den Füßen von Diabetikern ist die Verminderung des Langzeitrisikos für Ulzerationen und Amputationen. Erfolgt die Auswahl hierfür geeigneter Patienten nach eingehender Untersuchung und adäquater Klassifikation, unterscheiden sich die Ergebnisse solcher Eingriffe bei Diabetikern hinsichtlich kurzfristiger Komplikationen (Wunddehiszenz, Infektion) sowie langfristiger Erfolgsaussichten (Ulkusfreiheit) nicht von denen bei Nicht-Diabetikern [Armstrong et al., 1996, EK III; Härtegrad B]. Ausreichende wissenschaftliche Evidenz um irgendein spezifisches Operationsverfahren in dieser Indikation zu bevorzugen, existiert zum jetzigen Zeitpunkt nicht.

Gegebenenfalls können auch Maßnahmen der Revaskularisation als Prophylaxe empfohlen werden [American Diabetes Association, 2002, EK IV; Härtegrad C].

Die frühzeitige Behandlung von weiteren, zu Fußläsionen disponierenden, Erkrankungen (Tinea pedis, Onychomykose, Nageldeformitäten [Onychocryptosis, Onychiauxis, Onychiauxis] und Paronychien) kann ebenfalls zu den prophylaktischen Maßnahmen gezählt werden [Internationaler Consensus über den Diabetischen Fuß 1999, EK IV; Härtegrad B]. Hierzu existieren jeweils nationale und internationale Leitlinien [Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft, 2002, EK IV; Roberts et al., 2003, EK IV; International Consensus 2007, EK IV].

12. Organisation der Fußversorgung

Wenn Patienten und Allgemeinärzte freiwillig an einem organisierten Einbestell- und Nachuntersuchungssystem teilnehmen, ist ein sogenanntes shared care System, ein Betreuungsangebot für chronisch Kranke durch Allgemeinärzte und Krankenhausärzte, genauso effektiv wie eine Diabetes-Fußambulanz am Krankenhaus [Hickman et al., 1994, EK III; IDF 2005, EK IV; Härtegrad B]. Behandlungsergebnisse und Mortalität sind bei reiner Betreuung durch den Hausarzt oder durch eine Krankenhausambulanz schlechter als bei shared Care [Hayes et al., 1984, EK Ib; Hoskins et al., 1993, EK Ib; Härtegrad A].

Der zeitgerechte und effektive Informationsaustausch zwischen Krankenhaus und ambulantem Setting verbessert die Qualität der Versorgung [Härtegrad C]. Die Güte des Informationsflusses zwischen verschiedenen Leistungsanbietern beeinflusst das Behandlungsergebnis. Dies gilt sowohl für den Inhalt als auch für den Zeitabstand [Hampson et al., 1996]. Es werden strukturierte Arztbriefe empfohlen.

Die Betreuung durch ein multidisziplinäres Team (Diabetologe, Chirurg, Diabetesberaterin, Schuhmacher und Podologe) hat eine deutliche Senkung der Inzidenz für hohe Amputationen und für Amputationen überhaupt bewirkt [Larsson et al., 1995, EK III; Pinzur et al., 1996, EK III; Härtegrad B].

In Deutschland wurden ähnliche verzahnte Betreuungssysteme mit definierten Behandlungskorridoren vorgeschlagen [Reike, 1999, EK IV; Hutchinson et al., 2000, EK IV], in der stationären Betreuung wurden problemzentrierte Visiten mit allen am Prozess beteiligten Personen/Berufsgruppen eingeführt [Reike, 1999, EK IV].

Die AG Fuß in der DDG hat ein inzwischen vielfach anerkanntes Qualitätsmanagementsystem entwickelt [www.ag-fuss-ddg.de], das den Anforderungen der IDF, den Vorgaben des Sozialgesetzbuches und den Erfordernissen des Shared Care nach interdisziplinärer Kooperation gerecht wird [IDF 2005, EK IV, Lobmann et al. 2007, EK IV; International Working group on the Diabetic Foot 2007, EK IV] und gleichzeitig den Weg für ein effektives Qualitätsmanagement ebnet. Hierzu ist die Etablierung von berufs- und standesübergreifenden Behandlungsteams erforderlich mit einheitlicher Dokumentation und einem gemeinsamen recall-system wie weiter oben beschrieben. Darüberhinaus ermöglicht es eine Ergebnisevaluation einschließlich Benchmarking bei der Behandlung von Patienten mit Diabetischem Fußsyndrom [Lobman et al 2007; EK IV].

Zur Organisation der Fußversorgung gehört auch die Erstellung und Implementierung von Leitlinien. Die bloße Verbreitung vorhandener Leitlinien an die sogenannten Endverbraucher

ist ineffektiv, es bedarf Strategien der Implementierung und der Reflexion. Die Publizierung der evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft auch über die viel frequentierte Homepage der AWMF und die Herausgabe der Nationalen Versorgungsleitlinie [Nationale Versorgungsleitlinie 2006], der die vorliegende Leitlinie als wesentliche Quelle dient, durch maßgebliche Instanzen der Gesundheitsversorgung tragen sicher wesentlich zur Publizität der Leitlinien bei. Der Verweis auf vorhandene Leitlinien [IDF 2005] in Publikationen und bei Veranstaltungen und Kongressen stellt einen wichtigen Multiplikator dar. Schließlich ist die Integration von Leitlinien oder zumindest Teilaspekten in den Behandlungsalltag zentral. Dies geschieht beispielsweise und dann auch nachvollziehbar und kontrollierbar im Rahmen der oben erwähnten Zertifizierung von Fußbehandlungseinrichtungen (Verwendung einheitlicher Dokumentationssysteme, Schuhverordnungsregularien, Klassifikation etc.) oder auch ansatzweise bei der Erstellung und Durchführung von DMP oder anderen Strukturverträgen. Die Ergebnisevaluation erlaubt in diesem Zusammenhang auch mittelbar eine Evaluation der Leitlinienqualität. Die politische Anerkennung des Zertifikates ist eine wesentliche Rahmenbedingung für die Implementierung von Leitlinien.

13. Literaturverzeichnis

Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998;7:1071-1075, Evidenzklasse III

Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, Masson EA, McCollum PT. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:513-518 Evidenzklasse Ib

Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H; BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial *Lancet* 2005; 366: 1925–34, Evidenzklasse Ib

Afshari M, Larijani B, Fadayee M, Darvishzadeh F, Ghahary A, Pajouhi M, Bastanhigh M-H, Baradar-Jalili R, Vassigh A-R. Efficacy of topical epidermal growth factor in healing diabetic foot ulcers. *Therapy* 2005; 2: 759-765

Ailawadi G, Stanley JC, Williams DM, Dimick JB, Henke PK, Upchurch Jr GR. Gadolinium as a nonnephrotoxic contrast agent for catheter-based arteriographic evaluation of renal arteries in patients with azotemia. *J Vasc Surg* 2003;37:346-352

Albrektsen SB, Henriksen BM, Holstein P. Minor amputations after revascularization for gangrene. *Acta Orthop Scand* 1997;68(3):291-293, Evidenzklasse III

American Diabetes Association. Preventive foot care in diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27 Supp 1, S63-64 Evidenzklasse IV

American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care. *Diabetes Care* 1999;22:1354-1360, Evidenzklasse IV

Andros G, Armstrong DG, Attinger CE, Boulton AJ, Frykberg RG, Joseph WS, Lavery LA, Morbach S, Niezgoda JA, Toursarkissian B. Consensus statement on negative pressure wound therapy (V.A.C. Therapy) for the management of diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage.* 2006; Suppl:1-32, Evidenzklasse IV

Antithrombotic Trialists Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy *BMJ* 2002;(324):71-86, Evidenzklasse Ia

Apelqvist J. Prognostic value of systolic ankle and toe blood pressure levels. *Diabetes Care* 1989;12: 373-378, Evidenzklasse IIb

Apelqvist J. Wound healing in diabetes: outcome and costs. *Clin Podiatr Med Surg* 1998;15:21-40

Apelqvist J, Agardh CD. The association between clinical factors and outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;18:43-53, Evidenzklasse IIb

Apelqvist J, Armstrong DG, Lavery LA, Boulton AJ. Resource utilization and economic costs of care based on a randomized trial of vacuum-assisted closure therapy in the treatment of diabetic foot wounds. *Am J Surg* 2008 Mar 18; Epub ahead of print

Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. The importance of peripheral pulses, peripheral oedema and local pain for the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 1990;7:590-594, Evidenzklasse III

Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Int Med* 1993;233:485-491, Evidenzklasse III

Apelqvist 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, Evidenzklasse IIb

Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, Stenstrom A, Agardh CD. Wound classification is more important than site of ulceration in the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 1989;6(6):526-530, Evidenzklasse III

Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, Stenstrom A, Persson G. Ketanserin in the treatment of diabetic foot ulcer with severe peripheral vascular disease. *Int Angiol* 1990;9(2):120-124, Evidenzklasse IIb

Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD, Stenström A. The influence of external precipitating factors and peripheral neuropathy on the development and outcome of diabetic foot ulcers. *J Diabetes Compl* 1990;4:21-25, Evidenzklasse III

Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G, Larsson J, Persson U. Long-term costs for foot ulcers in diabetic patients in a multidisciplinary setting. *Foot Ankle Int* 1995;16(7):388-394, Evidenzklasse III

Apelqvist J, Ragnarsson-Tennvall G, Persson U, Larsson J. Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting - an economic analysis of primary healing and healing with amputation. *J Int Med* 1994;235:463-471, Evidenzklasse III

Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß in der Deutschen Diabetesgesellschaft. Empfehlungen zur Amputationsvermeidung beim "Diabetischen Fuß" 1993; Evidenzklasse IV

Arkkila PET, Kantola IM, Viikari JSA. Limited joint mobility in non-insulin dependent diabetic (NIDDM) patients: correlation to control of diabetes, atherosclerotic vascular disease, and other diabetic complications. *J Diabetes Compl* 1997;11(4):208-217. Evidenzklasse III

Armstrong DG., Dang C., Nixon BP, Boulton AJM. The hazards of the holiday foot: persons at high risk for diabetic foot ulceration may be more active on holiday. *Diabet Med* 2003; 20:247

Armstrong DG, Lavery LA, Bushman TR. Peak foot pressures influence the healing time of diabetic foot ulcers treated with total contact casts. *J Rehabil Res Dev* 1998;35(1):1-5

Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21(5):855-859, Evidenzklasse IIb

Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Who is at risk for diabetic foot ulceration? *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 1998;15:11-19, Evidenzklasse IV

Armstrong DG, Lavery LA, Holtz-Neiderer K, Mohler MJ, Wendel CS, Nixon BP, Boulton AJ. Variability in activity may precede diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 2004;27(8):1980-1984

Armstrong DG, Lavery LA; Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9498):1704-1710, Evidenzklasse Ib

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, Evidenzklasse III

Armstrong DG, Lavery LA, Stern S, Harkless LB. Is prophylactic diabetic foot surgery dangerous? *J Foot Ankle Surg* 1996;35(6):585-589, Evidenzklasse III

Armstrong DG, Nguyen HC. Improvement in healing with aggressive edema reduction after debridement of foot infection in persons with diabetes. *Arch Surg* 2000;135:1405-1409, Evidenzklasse Ib

Armstrong DG, Nguyen HC, Laverly LA. Off-loading the diabetic foot wound: A randomised clinical trial. *Diabetes Care* 2001:1019-1022

Armstrong DG, Perales TA, Murff RT, Edelson GW, Welchon JG. Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc* 1996; 86:224-227, Evidenzklasse III

Armstrong DG, Salas P, Short B, Martin BR, Kimbriel HR, Nixon BP, Boulton AJ. Maggot therapy in "lower-extremity hospice" wound care: fewer amputations and more antibiotic-free days. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005;95(3):254-257.

Armstrong DG, Todd WF, Lavery LA, Harkless LB, Bushman TR. The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot speciality clinic. *Diabetic Med* 1997;14:357-363, Evidenzklasse IV

Armstrong DG, Lavery LA, Kimbriel HR, Nixon BP, Boulton AJM. Activity patterns of patients with diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 2003;26:2595-2597

Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, the NEPHRIC study investigators. Nephrotoxic effects of high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-499, Evidenzklasse Ib

Attinger CE, Ducic I, Cooper P, Zelen CM. The role of intrinsic muscle flaps of the foot for bone coverage in foot and ankle defects in diabetic and nondiabetic patients. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(4):1047-1054

Avenarius JK, Breek JC, Lampmann LE, van Berge Henegouwen DP, Hamming JF. The additional value of angiography after colour-coded duplex on decision making in patients with critical limb ischaemia. A prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23(5):393-397

Bamberger DM, Daus GP, Gerding DN. Osteomyelitis in the feet of diabetic patients. Long-term results, prognostic factors, and the role of antimicrobial and surgical therapy. *Am J Med* 1987;83:653-60

Barnes RC Point: Hyperbaric oxygen is beneficial for diabetic foot wounds. *Clinical Infectious Diseases* 2006, 43: 188-192.

Barnett SJ, Shield JPH, Potter MJ, Baum JD. Foot Pathology in Insulin Dependent Diabetes. *Archives of Disease in Childhood* 1995;73:151-153, Evidenzklasse III

Bartsch T, Brehm M, Falke T, Kogler G, Wernet P, Strauer B-E: Rapid healing of a therapy-refractory diabetic foot after transplantation of autologous bone marrow stem cells. *Medizinische Klinik* 2005, 100: 676-680

Bauer H, Germann G., Gries FA, Imig H, Morbach S, Riepe G, Rothe U, Rümenapf G, Stiegler H, Tepe G, Uebel T, Weck M, Witte M: Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes-Prävention und Therapie von Fußkomplikationen. Berlin Düsseldorf:BÄK, AWMF, KBV 2006

Baumhauer JF; O'Keefe RJ; Schon LC; Pinzur MS. Cytokine-induced osteoclastic bone resorption in charcot arthropathy: an immunohistochemical study. *Foot Ankle Int* 2006 ;27(10):797-800

Bayram Y, Deveci M, Imirzalioglu N, Soysal Y, Sengezer M. The cell based dressing with living allogenic keratinocytes in the treatment of foot ulcers: a case study. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 988-996

Bem R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibová J, Jude EB. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1392-1394, Evidenzklasse Ib

Berendt AR, Lipsky B. Is this bone infected or not? Differentiating neuro-osteoarthropathy from osteomyelitis in the diabetic foot. *Curr Diab Rep* 2004;4(6):424-429

Berendt AR, Counterpoint: Hyperbaric oxygen for diabetic foot wounds is not effective. *Clinical Infectious Diseases* 2006, 43: 193-198

Bergin SM, Wraight P: Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, CD005082, Evidenzklasse Ia.

Bettmann MA, Dake MD, Hopkins LN, Katzen BT, White CJ, Eisenhauer AC, Pearce WH, Rosenfield KA, Smalling RW, Sos TA, Venbrux AC. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group VI: revascularization. *Circulation* 2004;109(21):2643-2650, Evidenzklasse III

Bild DE, Selby JV, Sinnock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA. Lower-extremity amputation in people with diabetes. *Epidemiology and prevention. Diabetes Care* 1989;12(1):24-31

Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnülle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003;362:598-603

Birke JA, Rolfsen RJ. Evaluation of a Self-Administered Sensory Testing tool to Identify Patients at Risk of Diabetes Related Foot Problems. *Diabetes Care* 1998;21:23-25, Evidenzklasse III

Birke JA, Pavich MA, Patout Jr CA, Horswell R: Comparison of forefoot ulcer healing using alternative off-loading methods in patients with diabetes mellitus. *Adv Skin Wound Care* 2002;15:210-215. Evidenzklasse III

Blakytyn R, Jude EB, Gibson MJ, Boulton AJ, Ferguson MW. Lack of insulin-like growth factor 1 (IGF 1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J Pathol* 2000;190(5):589-594

Bollinger M, Thordarson DB. Partial calcaneotomy: an alternative to below knee amputation. *Foot Ankle Int* 2002;23(10):927-932, Evidenzklasse III

Borssen B, Bergenheim T, Lithner F. The epidemiology of foot lesions in diabetic patients aged 15-50 years. *Diabet Med* 1990;7:438-444, Evidenzklasse III

Bouter KP, Storm AJ, de Groot RR, Uitslager R, Erkelens DW, Diepersloot RJ. The diabetic foot in Dutch hospitals: epidemiological features and clinical outcome. *Eur J Med* 1993;2(4):215-218

Boulton AJM. The Pathogenesis of Diabetic Foot Problems: an Overview. *DiabetMed* 1996; 13:S12-S16, Evidenzklasse IV

Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the Diagnosis and Outpatient Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabet Med* 1998;15:508-514, Evidenzklasse IV

Boulton AJM, Veves A, Young MJ. Etiopathogenesis and management of abnormal foot pressures. In: Levin ME, O'Neal LW, Bowker JH, Eds. *The Diabetic Foot*. 5th ed. St. Louis: Mosby Year Book;1993:233-246, Evidenzklasse IV

Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot diseases. *Lancet* 2005;366:1719-1724

Bowling FL, Salgami EV, Boulton AJ. Larval therapy: a novel treatment in eliminating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2007;30(2):370-371, Evidenzklasse III

Boyko E.J., Ahroni JH, Stensel V. A Prospective Study of Risk Factors for Diabetic Foot Ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1999;22:1036-1042, Evidenzklasse III

Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 2006, 29: 1202-1207

Breuer U. Diabetic patients compliance with bespoke footwear after healing of neuropathic foot ulcers. *Diabete Metabol* 1994;20:415-419, Evidenzklasse III

Brooks B, Dean R, Patel S, Wu B, Molyneaux L, Yue DK. TBI or not TBI: that is the question. *Diabet Med* 2001;18: 528-532, Evidenzklasse III

Bus SA, Maas M, Cavanagh PR, Michels RPJ, Levi M. Plantar fat-pad displacement in neuropathic diabetic patients with toe deformity. *Diabetes Care* 2004,27:2376-2381

Bus SA, Maas M, de Lange A, Michels RP, Levi M. Elevated plantar pressures in neuropathic diabetic patients with claw/hammer toe deformity. *Journal of Biomechanics* 2005, 38: 1918-1925.

Busch K, Chantelau E. Effectiveness of a new brand of stock 'diabetic' shoes to protect against diabetic foot ulcer relapse. A prospective cohort study. *Diabet Med.* 2003;20(8):665-669, Evidenzklasse IIb

Calle-Pascual, AL, Redondo MJ, Ballesteros M. Nontraumatic lower extremity in diabetic and non-diabetic subjects in Madrid, Spain. *Diabet Metab* 1997;23:519-523, Evidenzklasse III

Calle-Pascual AL, Garcia-Torre N, Moraga I. Epidemiology of nontraumatic lower extremity amputation in Area 7, Madrid, between 1989 and 1999. *Diab Care* 2001;24:1686-1689, Evidenzklasse III

Caputo CM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *New Engl J Med* 1994;31(13):854-860, Evidenzklasse IV

Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Sommaria M, Dalla Noce S, Faglia E, Mantero M, Clerici G, Fratino P, Dalla Paola L, Mariani G, Mingardi R, Morabito A. HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2003;26(10):2853-2859, Evidenzklasse Ib

Chabbert-Bufferet N, LeDevehat C, Khodabandhelou T, Allaire E, Gaitz JP, Tribout L, Abdoucheli-Baudot M. Evidence for Associated Cutaneous Microangiopathy in Diabetic Patients with Neuropathic Foot Ulceration. *Diabetes Care* 2003,26:960-961

Carrington AL, Abbott CA, Griffiths J, Jackson N, Johnson SR, Kulkarni J, Van Ross ER, Boulton AJ. A foot care program for diabetic unilateral lower-limb amputees. *Diabetes Care* 2001;24(2):216-221, Evidenzklasse IIb

Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Caputo, GM. The Non-Healing Diabetic Foot Wound: Fact or Fiction? *Ostomy/Wound Management* 1998;44 (3A)Suppl:6S-12S, Evidenzklasse IV

Chantelau E. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1997;20:120

Chantelau E. The perils of procrastination: effects of early vs. delayed detection and treatment of incipient Charcot fracture. *Diabet Med.* 2005;22(12):1707-1712

Chantelau E, Breuer U, Leisch AC. Outpatient treatment of unilateral diabetic foot ulcers with half shoes. *Diabetic Med* 1993;10:267-270, Evidenzklasse III

Chantelau E, Gede A. Foot dimensions of elderly people with and without diabetes mellitus - a data basis for shoe design. *Gerontology.* 2002;48(4):241-244

Chantelau E, Haage P. An audit of cushioned diabetic footwear: Relation to patient compliance. *Diabetic Med* 1994;11:114-116, Evidenzklasse III

Chantelau E, Poll LW. Evaluation of the diabetic charcot foot by MR imaging or plain radiography- an observational study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114(8):428-431, Evidenzklasse III

Chantelau E, Tanudjaja T, Altenhöfer F, Ersanli Z, Lacigova S, Metzger C. Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial. *Diabet Med* 1996;13:156-159, Evidenzklasse Ib

Claus D, Carvalho VP, Neundorfer B, Blaise JF. Perception of Vibration. Normal Findings and Methodologic Aspects. *Nervenarzt* 1988;59:138-142, Evidenzklasse III

Collins TC, Suarez-Almazor M, Petersen N. An absent pulse is not sensitive for the early detection of peripheral arterial disease. *Fam Med* 2006 38 (1): 38-42

Connelly J, Airey M, Chell S. 2001. Variation in clinical decision making is a partial explanation for geographical variation in lower extremity amputation rates. *Br J Surg* 2001; 88:529-535, Evidenzklasse III

Conrad B, Ceballos O – Baumann (Hrsg): *Bewegungsstörungen in der Neurologie*, Stuttgart, 1996, 287ff.

Cunha BA. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. *J Foot Ankle Surg* 2000;39:253-257, Evidenzklasse IV

D`Ambrogi E, Giacomozzi C, Macellari V, Uccioli L. Abnormal foot function in diabetic patients: the altered onset of Windlass mechanism. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 1713-1719

Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, Lansky AJ, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Mehran R. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95(1):13-19

Dargis V., Pantelejeva O., Jonushaite A. Benefits of a Multidisciplinary Approach in the Management of Recurrent Diabetic Foot Ulceration in Lithuania. A prospective study. *Diabetes Care* 1999;22:1428-1431, Evidenzklasse III

Day J. Diabetic Patient Education: Determinants of Success. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2000;16 (Suppl1): S70-S74, Evidenzklasse IV

De Sonnaville JJJ, Colly LP, Wijkkel D, Heine RJ. The prevalence and determinants of foot ulceration in type 2 diabetic patients in a primary health care setting. *Diabetes Research and Clin Pract* 1997;35:149-156, Evidenzklasse III

Deutsche Diabetesgesellschaft. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathien. 2000, Evidenzklasse IV

Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie. Leitlinie zur amputationsbedrohten Extremität. Deutscher Ärzteverlag Köln, 1998, Evidenzklasse IV

Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1-S296 , Evidenzklasse IV

Dorros G, Jaff MR, Dorros AM, Mathiak LM, He T. Tibioperoneal (outflow lesion) angioplasty can be used as primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia: five-year follow-up. *Circulation* 2001;104(17):2057-2062

Ebskov LB. Epidemiology of lower limb amputation in diabetics in Denmark. *Int Orthop* 1991;115:285-288

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

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, Evidenzklasse III

Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME, Thomas EM, Cotton LT, Watkins PJ. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialised foot clinic. *QJ Med New Series* 1986;60:763-771

Edmonds ME, Petrova NL, Edmonds A, Buxton-Thomas M, Elias DA. A new staging system for Charcot osteoarthropathy incorporating MRI abnormalities. 5th International Symposium on the Diabetic Foot, 2007; P 132

El-Shazly M, Abdel-Fattah M, Scorpiglione N. Risk factors for lower limb complications in diabetic patients. *Diabetes Compl* 1998;12:10-17, Evidenzklasse III

Emanuele MA, BJ Buchanan, Abaira C. Elevated leg systolic pressures and arterial calcification in diabetic occlusive vascular disease. *Diabetes Care* 1981;4: 289-292, Evidenzklasse III

Embil JM, Papp K, Sibbald G, Tousignant J, Smiell JM, Wong B, Lau CY. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) for healing chronic lower extremity diabetic ulcers: an open-label clinical evaluation of efficacy. *Wound Repair Regen* 2000;8(3):162-168, Evidenzklasse IIb

- Embil JM, Rose G, Trepmann E et al. Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Int* 2006;27:771-779
- 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, Evidenzklasse IIb
- Eneroth M, Larsson J, Oscarsson C, Apelqvist J. Related Articles, Links
Nutritional supplementation for diabetic foot ulcers: the first RCT. *J Wound Care*. 2004;13(6):230-234, Evidenzklasse Ib
- Engelhardt M, Bruijnen H, Schaal J, Wolfle KD. Risk factors for survival in patients with end-stage renal disease undergoing infrainguinal bypass surgery. *Vasa*. 2005;34(4):250-254
- Ergun I, Keven K, Uruc I, Ekmekci Y, Canbacan B, Erden I, Karatan O. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:697-700; Evidenzklasse III
- Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K et al.: The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: Microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabetic Medicine* 2006, 23: 649-653
- Fabrin J, Larsen K, Holstein PE. Long-term Follow-Up in Diabetic Charcot Feet with Spontaneous Onset. *Diabetes Care* 2000;23:796, Evidenzklasse IV
- Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Michael M, Campagnoli P, Morabito A. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19(12):1338-1343, Evidenzklasse Ib
- Faglia E, Favales F, Quarantiello A. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcer. *Diabetes Care* 1998,4:625-630, Evidenzklasse IIb
- Faglia E, Favales F, Morabito A. New ulceration, new major amputation, and survival rates in diabetic subjects hospitalized for foot ulceration from 1990 to 1993: a 6.5-year follow-up. *Diabetes Care* 2001;24(1):78-83, Evidenzklasse IIb
- Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Clerici G, Fratino P, De Cata P, Dalla Paola L, Mariani G, Poli M, Settembrini PG, Sciangula L, Morabito A, Graziani L. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 2002;252(3):225-232
- Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005,366:1736-1743
- Falkenberg M. Metabolic control and amputations among diabetics in primary health care - a population-based intensified program governed by patient education. *Scand J Prim Health Care* 1990;8:25-29
- Flack S, Apelqvist J, Keith M, Trueman P, Williams D. An economic evaluation of VAC therapy compared with wound dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Wound Care*. 2008;17(2):71-78

FDA, public health advisory update on magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents containing gadolinium and nephrogenic fibrosing dermatopathy. 2006;
http://www.fda.gov/cder/drug/davisory/gadolinium_agents_20061222. Evidenzklasse IV

Frykberg RG. Charcot Foot. An Update on Pathogenesis and Management. In: *The Foot in Diabetes* 3rd ed. Boulton AJM (Ed.) John Wiley & Sons Ltd. 2000;235-260, Evidenzklasse IV

Frykberg RG, Mendeszoon E. Mangement of the Diaebetic Charcot Foot. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2000;16 (Suppl 1): S59-S65, Evidenzklasse IV

Game FL, Jeffcoate WJ. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetologia* 2008;51(6):962-967

Garg PK, Tian L, Criqui MH, Liu K, Ferrucci L, Guralnik JM, Tan J, McDermott MM. Physical Activity During Daily Life and Mortality in Patients With Peripheral Arterial Disease. *Circulation* 2006; 114: 242-248

Garrow AP, van Schie CH, Boulton AJ: Efficacy of multilayered hosiery in reducing in-shoe plantar foot pressure in high-risk patients with diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28: 2001-2006

Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, Mengel M, Prendergast JJ, Ricotta JJ, Steed DP, Lipkin S. Use of dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1996;19(4):350-354, Evidenzklasse Ib

Gordois A., Scuffham P, Shearer A. The Health Care Costs of Diabetic Peripheral Neuropathy in the U.S. *Diabetes Care* 2003;26:1790-1795

Goodridge D, Trepman E, Sloan J, Guse L, Strain LA, McIntyre J et al.: Quality of life of adults with unhealed and healed diabetic foot ulcers. *Foot & Ankle International* 2006, 27: 274-280

Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994;18:683-693, Evidenzklasse Ib

Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 1995;273:721-723, Evidenzklasse IIa

Greenman RL, Panasyuk S, Wang X et al. Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot. *Lancet* 2005,366:1711-1717

Griffiths GD, Wieman TJ. Metatarsal head resection for diabetic foot ulcers. *Arch Surg*. 1990;125(7):832-835, Evidenzklasse III

Group TG. Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe, North America and East Asia. The global lower extremity amputation study group. *Br J Surg* 2000;87:328-337, Evidenzklasse III

Grundey SM, Garber A, Goldberg R, Havas St, Holman R, Lamendola C, Howard WJ, Savage P, Sowers J, Vega GL. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease. Writing Group IV: Lifestyle and Medical Management of Risk Factors. *Circulation* 2002;105:e153-e158, Evidenzklasse III

Hagberg E, Berlin OK, Renstrom P. Function after through-knee compared with below-knee and above-knee amputation. *Prosthet Orthot Int.* 1992;16(3):168-173

Haider SN, Kavanagh EG, Forlee M, Colgan MP, Madhavan P, Moore DJ, Shanik GD. Two-year outcome with preferential use of infrainguinal angioplasty for critical ischemia. *J Vasc Surg.* 2006;43(3):504-512

Hailey D, Jacobs P, Perry DC, Chuck A, Morrison A, Boudreau R. Overview of Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcer. (Technology overview no 25). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007

Hampson JP, Roberts RI, Morgan DA. Shared care: a review of the literature. *Family Practice* 1996;13: 264-279, Evidenzklasse IV

Hanft JR, Goggin JP. The Role of Combined Magnetic Field Bone Growth Stimulation as an Adjunct in the Treatment of Neuroarthropathy/Charcot Joint: An Expanded Pilot Study. *Journal of Foot and Ankle Surgery* 1998;37: 510-515, Evidenzklasse IV

Harding KG, Jones VP, Price P. Topical treatment: which dressing to choose. *Diabet Metab Res Rev* 2000;16 (Suppl.11):547-550, Evidenzklasse IV

Hartmann-Heurtier A, Robert J, Jaqueminet S et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabetic Medicine* 2004,21 :710-715

Hartnell, G: MRAngiography Compared With Digital Subtraction Angiography *AJR* 2000, 175: 1188-1189

Harrison SJ, Cochrane L, Abboud RJ, Leese GP. Do patients with diabetes wear shoes of the correct size? *Int J Clin Pract.* 2007;61(11):1900-1904, Evidenzklasse III

Ha Van G, Siney H, Danan JP, Sachon C, Grimaldi A. Treatment of osteomyelitis in the diabetic foot. Contribution of conservative surgery. *Diabetes Care.* 1996;19(11):1257-1260

Ha Van G, Siney H, Hartmann-Heurtier A, Jaqueminet S, Greau F, Grimaldi A. Nonremovable, windowed, fiberglass cast boot in the treatment of diabetic plantar ulcers. *Diabetes Care* 2003,26:2848-2852

Hayes TM, Harries JM. Randomised controlled trial of routine hospital clinic care versus routine general practice care for Type II diabetics. *British Medical Journal* 1984;289:728-730, Evidenzklasse Ib

Hehenberger K, Kratz 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(2):144-151

Heller G, Günster C, Schellschmidt H. Wie häufig sind Diabetes-bedingte Amputationen unterer Extremitäten in Deutschland? Eine Analyse auf Basis von Routinedaten. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:429-433 Evidenzklasse III

Heller G, Gunster C, Swart E. The frequency of lower limb amputations in Germany. Dtsch Med Wochenschr 2005;130:1689-1690

Hickman M, Drummond N, Grimshaw J. A taxonomy of shared care for chronic disease. Journal of Public Health Medicine 1994, 16: 447-54, Evidenzklasse III

Hilz MJ, Axelrod FB. Normative Values of Vibratory Perception in 530 Children, Juveniles and Adults Aged 3-79 Years. Journal of Neurological Science 1998;159:219-225, Evidenzklasse IIb

Hinman CD, Maibach HI. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. Nature 1963;200:377-378

Hirschl M, Hirschl AM. Bacterial flora in mal perforant and antimicrobial treatment with ceftriaxone. Chemotherapy 1992;38:275-280, Evidenzklasse III

Hissink RJ, Manning HA, van Baal JG. The MABAL shoe, an alternative method in contact casting for the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. Foot Ankle Int 2000;21:320-323

Holstein P. The distal blood pressure predicts healing of amputations on the feet. Acta Orthop Scand 1984;55:227-233, Evidenzklasse IIb

Huang P, Li S, Han M, Xiao Z, Yang R, Han ZC: Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. Diabetes Care 2005, 28:2155-2160

Hoffmann U, Fischereder H, Reil A, Fischer M, Link J, Kramer BK. Renal effects of gadopentate dimeglumine in patients with normal and impaired renal function. Eur J Med Res 2005;20:149-154; Evidenzklasse III

Holstein P, Ellitsgaard N, Olsen BB, Ellitsgaard V. Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes. Diabetologia 2000;43:844-847, Evidenzklasse III

Hoskins PL, Fowler PM, Constantino M, Forrest J, Yue DK, Turtle JR. Sharing the care of diabetic patients between hospital and general practitioners: does it work? Diabet Med 1993; 10: 81-86, Evidenzklasse Ib

Humphreys W. The painful red foot-inflammation or ischemia? BMJ 1999;318:925-926, Evidenzklasse IV

Hutchinson A, McIntosh A, Feder G, Home PD, Mason J, O'Keeffe C, Young R. Clinical Guidelines and Evidence Review for Type 2 Diabetes: Prevention and Management of Foot Problems London: Royal College of General Practitioners 2000, Evidenzklasse IV

Ince P, Kendrick D, Game F, Jeffcoate W. The association between baseline characteristics and the outcome of foot lesions in a UK population with diabetes. Diabet Med. 2007; 24(9):977-981, Evidenzklasse III

International Consensus Working Group: International consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot, 2003, Evidenzklasse IV

International Consensus Working Group: Progress report: Wound Healing and Treatment of people with Diabetic Foot Ulcers. 2003, Evidenzklasse IV

Internationale Arbeitsgruppe über den Diabetischen Fuß. Internationaler Consensus über den Diabetischen Fuß 1999. Mainz. Kirchheim Verlag, Evidenzklasse IV

International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot 2007, Evidenzklasse IV

International Diabetes Federation (IDF). Global Guideline for Type 2 Diabetes. Foot Care. 2005; 15: 58-62 Evidenzklasse IV

Ismail K, Winkley K, Stahl D, Chalder T, Edmonds M. A cohort study of people with diabetes and their first foot ulcer: the role of depression on mortality. Diabetes Care. 2007;30(6):1473-1479

Izumi Y, Satterfield K, Lee S, Harkless LB: Risk of reamputation in diabetic patients stratified by limb and level of amputation: A 10-year observation. Diabetes Care 2006, 29: 566-570

Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Finge S, Rodier M, Corbeau P, Sotto A, Lavigne JP. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. Diabetologia. 2008;51(2):347-352, Evidenzklasse III

Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. Lancet. 2005 10;366(9502):2058-2061; Evidenzklasse IV

Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL: Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. Diabetes Care 2006, 29: 1784-1787

Jeffcoate WJ., van Houtum WH. Amputation as a marker of the quality of foot care in diabetes. Diabetologia. 2004;47(12):2051-2058. 2004

Johansson KEA, Marklund BRG, Fowelin JHR. Evaluation of a new screening method for detecting peripheral arterial disease in a primary health care population of patients with diabetes mellitus. Diabet Med 2002;19: 307-310, Evidenzklasse IIb

Jörneskog G, Brismar K, Fagrell B. Skin Capillary Circulation is More Impaired in the Toes of Diabetic than Non-Diabetic Patients with Vascular Disease. Diabetic Medicine 1995, 12:36-41;Evidenzklasse III

Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:924-930, Evidenzklasse Ib

Johnson M, Newton P, Goyder E: Patient and professional perspectives on prescribed therapeutic footwear for people with diabetes: A vignette study. *Patient Education & Counselling* 2006, 64: 167-172

Jude EB, Blakytyn R, Bulmer J, Boulton AJ, Ferguson MW. Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2002;19(6):440-447

Jude EB, Samson O, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral Arterial Disease in Diabetic and nondiabetic Patients. A comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24(8):1433-1437, Evidenzklasse III

Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, Donohoe M, Foster AV, Edmonds ME, Boulton AJ. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2001;44(11):2032-2037, Evidenzklasse Ib

Jude EB, Apelqvist J, Spraul M, Martini J. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine* 2007; 24:280-288

Kästenbauer T, Sauseng S, Brath H, Abrahamian H, Irsigler K. The value of the Rydel-Seiffer tuning fork as a predictor of diabetic polyneuropathy compared with a neurothesiometer. *Diabetic Medicine* 2004,21:563-567

Kästenbauer T, Sokol G, Auinger M, Irsigler K. Running shoes for relief of plantar pressure in diabetic patients. *Diabet Med*. 1998;15(6):518-522

Kalani M, Apelqvist J, Blomb M, Brismar K. Effect of Dalteparin on Healing of Chronic Foot Ulcers in Diabetic Patients With Peripheral Arterial Occlusive Disease *Diabetes Care* 2003;26:2575–2580, Evidenzklasse Ib

Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepäntalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diab Care* 2003;26,4: 1241-1245, Evidenzklasse IIb

Karp NS, Kasabian AK, Siebert JW, Eidelman Y, Colen S. Microvascular free-flap salvage of the diabetic foot: a 5-year experience. *Plast Reconstr Surg*. 1994;94(6):834-840

Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, Prieto-Sanchez L, Armstrong DG, Bowker JH, Mizel MS, Boulton AJM. A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of plantar neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2005,28:555-559

Kessler L, Piemont Y, Ortega F, Lesens O, Boeri C, Averous C et al.: Comparison of microbiological results of needle puncture vs. superficial swap in infected diabetic foot ulcer with osteomyelitis. *Diabetic Medicine* 2006, 23: 99-102

Klenerman L, McCabe C, Cogley D. Screening for patients at risk of diabetic foot ulceration in a general diabetic outpatient clinic. *Diabet Med* 1996;13:561-563, Evidenzklasse III

Koelemay MJ, den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJ. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasound. *Br J Surg* 1996;83:404-409

Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD004123, Evidenzklasse Ia.

Kreitner KF, Kalden P, Neufang A, Düber C, Krummenauer F, Küstner E, Laub G, Thelen M. Diabetes and Peripheral Arterial Occlusive Disease: Prospective Comparison of Contrast-Enhanced Three-Dimensional MR Angiography with Conventional Digital Subtraction Angiography. *AJR* 2000, 174, 171-179

Kumar S, Ashe HA, Parnell LN. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population based study. *Diabet Med* 1994;11:480-484, Evidenzklasse III

Kumar S, Fernando DJS, Veves A. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;13:63-68, Evidenzklasse III

Larsen K, Holstein PE. Stress Fractures as the Cause of Charcot Feet. In: Proceedings of the First International Symposium on the Diabetic Foot. Bakker K (Ed.). Amsterdam: Excerpta Medica 1991;108-116, Evidenzklasse IV

Larsson J, Apelqvist J, Agardh CD, Stenström A. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabet Med* 1995;12:770-776, Evidenzklasse III

Larsson J, Apelqvist J, Castenfors J, Agardh CD, Stenström A. Distal blood pressure as a predictor for the level of amputation in diabetic patients with foot ulcer. *Foot and Ankle* 1993;14:247-253, Evidenzklasse III

Larsson J, Agardh CD, Apelqvist J, Stenstrom A. Long-term prognosis after healed amputation in patients with diabetes. *Clin Orthop* 1998;350:149-158, Evidenzklasse IIb

Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med* 1998;15:157-162, Evidenzklasse III

Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med* 1998;15:157-162, Evidenzklasse III

Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJM. Predictive value of foot pressure assessment as part of a population-based diabetes disease management program. *Diabetes Care* 2003;26:1069-1073

Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA: Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29: 1288-1293

Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care*. 2007;30(2):270-274

Lavery LA, Barnes SA, Keith MS, Seaman JW Jr, Armstrong DG. Prediction of healing for postoperative diabetic foot wounds based on early wound area progression. *Diabetes Care*. 2008;31(1):26-29, Evidenzklasse III

Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Athanasiou KA, Armstrong DG, Agrawal CM. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care*. 2007;30(1):14-20, Evidenzklasse IIa

Lavery LA, Peters EJ, Williams JR, Murdoch DP, Hudson A, Lavery DC. Foot. Reevaluating the way we classify the diabetic foot: restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care* 2008;31(1):154-156, Evidenzklasse III

Lavery LA, Van Houtum WH, Armstrong DG. Institutionalization following diabetes-related lower extremity amputation. *Am J Med* 1997;103(5):383-388, Evidenzklasse III

Lavery LA., Van Houtum WH, Harkless LB. In-hospital mortality and disposition of diabetic amputees in The Netherlands. *Diabet Med* 1996;13:192-197

Levin ME. Preventing Amputation in the Patient with Diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:1383-1394, Evidenzklasse

Lee JS, Lu M, Lee VS, Russell D, Bahr C, Lee ET. 1993. Lower-extremity amputation. Incidence, risk factors, and mortality in the Oklahoma Indian Diabetes Study. *Diabetes* 1993; 42: 876-882, Evidenzklasse III

Leese GP, Reid F, Green V, McAlpine R, Cunningham S, Emslie-Smith AM, Morris AD, McMurray B, Connacher AC. Stratification of foot ulcer risk in patients with diabetes: A population-based study. *International Journal of Clinical Practice* 2006, 60: 541-545

Legat FJ, Krause R, Zenahlik P, Hoffmann C, Scholz S, Salmhofer W, Tscherpel J, Tscherpel T, Kerl H, Dittrich P. Penetration of piperacillin and tazobactam into inflamed soft tissue of patients with diabetic foot infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(10):4368-4371

Lefrandt JD, Bosma E, Oomen PHN, Hoeven JH, Roon AM, Smit AJ, Hoogenberg K. Sympathetic mediated vasomotion and skin capillary permeability in diabetic patients with peripheral neuropathy. *Diabetologia* 2003;46:40-47

Lepore G, Maglio ML, Cuni C, Dodesini AR, Nosari I, Minetti B, Trevisan R. Poor glucose control in the year before admission as a powerful predictor of amputation in hospitalized patients with diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 2006, 29:1985

Leslie CA, Sapico FL, Ginunas VJ, Adkins RH. Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1988;11(2):111-115, Evidenzklasse Ib

Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-26, Evidenzklasse IV

Lipsky BA, Baker PD, Landon GC, Fernau R. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of two parental-to-oral regimens. *Clin Infect Dis* 1997;24:643-648, Evidenzklasse Ib

Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet*. 2005 12;366(9498):1695-1703

Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39:885–910, Evidenzklasse IV

Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Ahroni, JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990;150:790-797, Evidenzklasse III

Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(2):240-245

Litzelman DK, Marriot DJM, Vinicor F. Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20(8):1273-1278, Evidenzklasse Ib

Litzelman DK, Marriot DJM, Vinicor F. The role of footwear in the prevention of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:156-162, Evidenzklasse Ib

Litzelman D, Slemenda W, Langefeld C, Hays L, Welch A, Bild D. Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann of Intern Med* 1993;119:36-41, Evidenzklasse Ib

Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, Waldmann K, Schiweck S, Lehnert H. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia* 2002;45(7):1011-1016

Lobmann R., Müller E., Kersken J., Bergmann K., Brunk-Loch S., Groene C., Lindloh C., Mertes B., Spraul M. The diabetic Foot in Germany: analysis of quality in specialised diabetic foot care centres. *The Diabetic Foot Journal* 2007; 10(2):68-72

Lobmann R, Pittasch D, Muhlen I, Lehnert H. Autologous human keratinocytes cultured on membranes composed of benzyl ester of hyaluronic acid for grafting in nonhealing diabetic foot lesions: a pilot study. *J Diabetes Complications* 2003;17(4):199-204, Evidenzklasse III

- Lobmann R, Schultz G, Lehnert H. Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications. *Diabetes Care*. 2005;28(2):461-471
- LoGerfo FW, Coffman JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. *New Engl J Med* 1984;311:1615-1619, Evidenzklasse III
- Loo VG, Poirier L, Miller MA et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*- associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-2449
- Lundin M, Wiksten JP, Peräkylä T, Lindfors O, Savolainen H, Skyttä J, Lepäntalo M. Distal pulse palpation; is it reliable? *World J Surg* 1999;23:252-255
- Macfarlane RM, Jeffcoate WJ. Factors contributing to the presentation of diabetic foot ulcers. *Diabetic Med* 1997;14:867-870, Evidenzklasse III
- Madani SF., Stammler C, Muller UA. The frequency of lower-limb amputations in people with diabetes in the German state of Thuringia. *Diabetes und Stoffwechsel* 1999;8:201-206
- Maciejewski ML, Reiber GE, Smith DG et al. Effectiveness of diabetic therapeutic footwear in preventing reulceration. *Diabetes Care* 2004;27:1774-1782
- Malone JM, Snyder M, Anderson G, Bernhard VM, Holloway GA, Brunt TJ. Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg* 1989;158:520-524, Evidenzklasse Ib
- Mantey I, Foster AV, Spencer S, Edmonds ME. Why do foot ulcers recur in diabetic patients? *Diabet Med* 1999;16(3):245-249, Evidenzklasse III
- Marciniak M. Qualifizierte Fußpflege/Behandlung zur Rehabilitation von Patienten mit diabetischem Fuß-Syndrom. Eine Kohortenstudie. *Diabetes und Stoffwechsel*. 1998;7:81-85.
- Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R, Dermagraft Diabetic Foot Ulcer Study Group. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes Care* 2003;26(6):1701-1705, Evidenzklasse Ib
- Martinez-de Jesus FR, Morales-Guzman M, Castaneda M, Perez-Morales A, Garcia-Alonso J, Mendiola-Segura I. Randomized single-blind trial of topical ketanserin for healing acceleration of diabetic foot ulcers. *Arch Med Res* 1997;28(1):95-99, Evidenzklasse Ib
- Mason 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, Evidenzklasse Ia
- 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, Evidenzklasse III

Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI. The association between renal failure and foot ulcer or lower extremity amputation in those patients with diabetes. *Diabetes Care* 2008 Apr 4; Epub ahead of print

Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1701-1705, Evidenzklasse IIa

McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection program. *Diabetic Med* 1998;15:80-84, Evidenzklasse Ib

McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isoosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:692-699, Evidenzklasse Ia

McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic toxic gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-2441

McGrath NM, Curran BA. Recent commencement of dialysis is a risk factor for lower-extremity amputation in a high-risk diabetic population. *Diabetes Care* 2000;23(3):432-433

McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. *Diabetes Care* 1995;18:216-219, Evidenzklasse III

Meijer J-WG, Smit AJ, van der Hoeven JH, Hoogenberg K, Links TP. Back to the basics in diagnosing diabetic polyneuropathy with the tuning fork! *Diabetes Care* 2005; 28: 2201-2205

Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-2334, Evidenzklasse Ib

Miranda-Palma B, Sosenko JM, Bowker JH, Mizel MS, Boulton AJM. A comparison of the monofilament with other testing modalities for foot ulcer susceptibility. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2005,70:8-12

Misuri A, Lucertini G, Nanni A, Viacava A, Belardi P. Predictive value of transcutaneous oximetry for selection of the amputation level. *J Cardiovasc Surg* 2000; 41(1):83-87, Evidenzklasse III

Moore TJ, Barron J, Hutchinson F 3rd, Golden C, Ellis C, Humphries D. Prosthetic usage following major lower extremity amputation. *Clin Orthop* 1989;238:219-224, Evidenzklasse III

Morbach S, Mollenberg J, Quante C., Ochs H. Diabetic holiday foot syndrome – the dimension of the problem and patients' characteristics. *Pract Diabetes Int* 2001;18:48-50, Evidenzklasse III

- Morgan CL, McEwan P, Morrissey M, Peters JR, Poole C, Currie CJ: Characterization and comparison of health-related utility in people with diabetes with various single and multiple vascular complications. *Diabetic Medicine* 2006, 23: 1100-1105
- Morris AD, McAlpine R, Steinke D. Diabetes and lower limb amputations in the community. A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 1998;5:738-743, Evidenzklasse III
- Mueller MJ, Diamond JE, Sinacore DR. Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers. Controlled clinical trial. *Diabetes Care* 1989;12:384-388, Evidenzklasse Ib
- Müller E. Pathophysiologie und Pathogenese des diabetischen Fußsyndroms. *Der Diabetologe* 2006; 2: 9-17
- Munter P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V: Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2005; 28:1981–1987
- Muller M, Trocme C, Lardy B, Morel F, Halimi S, Benhamou PY. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabet Med* 2008;25(4):419-426, Evidenzklasse III
- Murray HJ, Young MJ, Hollis S, Boulton AJM. The Association Between Callus Formation, High Pressure and Neuropathy in Diabetic Foot Ulceration. *DiabetMed* 1996;13:979-982, Evidenzklasse III
- Myerson M, Papa J, Eaton K. The total contact cast for management of neuropathic plantar ulceration of the foot. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74A:261-269
- Nabuurs-Franssen MH, Slegers R, Huijberts MSP et al. Total contact casting of the diabetic foot in daily practice: a prospective follow-up study. *Diabetes Care* 2005;28:243-247
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-936, Evidenzklasse III
- Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C, and DASIDU Steering Group. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2006; 23(4): 348-355
- Niezgoda JA, Van Gils CC, Frykberg RG, Hodde JP. Randomized clinical trial comparing OASIS Wound Matrix to Regranex Gel for diabetic ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2005; 18: 258-266
- Nixon BP, Armstrong DG, Wendell C, Vazquez JR, Rabinovich Z, Kimbriel HR, Rosales MA, Boulton AJ. Do US veterans wear appropriately sized shoes?: the Veterans Affairs shoe size selection study. *J Am Podiatr Med Assoc* 2006;96(4):290-292
- Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006, 29: 575-580

Norgren L, Hiatt WR: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Surg* 2007, 33 Suppl. 1: S1-S75, Evidenzklasse IV

O'Meara SM, Cullum NA, Majid M, Sheldon TA. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg* 2001;88:4-21, Evidenzklasse Ia

O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds, (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess* 2000;4:1-237, Evidenzklasse Ia

O'Meara S, EA Nelson EA, S Golder S, JE Dalton JE, D Craig D, C Iglesias C, and DASIDU Steering Group. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(4): 341-347

Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Armstrong DG, Harkless LB, Boulton AJ. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2001;18(2):133-138, Evidenzklasse IIb

Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care* 2001;24(1):84-88, Evidenzklasse III

Padberg FT, Back TL, Thompson PN, Hobson RW 2nd. Transcutaneous oxygen (TcPO₂) estimates probability of healing in the ischemic extremity. *J Surg Res* 1996;60(2):365-369

Panayiotopoulos YP, Tyrrell MR, Arnold FJ, Korzon-Burakowska A, Amiel SA, Taylor PR. Results and cost analysis of distal [crural/pedal] arterial revascularisation for limb salvage in diabetic and non-diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14(3): 214-220, Evidenzklasse III

Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;295:2765-2779, EK Ia

Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990;113:516-521, Evidenzklasse III

Pellizzer G, Strazzabosco M, Presi S. Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection." *Diabet Med* 2001,18:822-827, Evidenzklasse IIb

Perkins BA, Zinman B, Olaleye D, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001; 24: 250-256 Evidenzklasse III

Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG, Fleischli JG. Electric stimulation as an adjunct to heal diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82(6):721-725, Evidenzklasse Ib

Petre M, Tokar P, Kostar D, Cavanagh PR. Revisiting the total contact cast. *Diabetes Care* 2005,28:929-930

Pham H, Harkless LB, Armstrong DG. Screening Techniques to Identify People at High Risk for Diabetic Foot Ulceration. *Diabetes Care* 2000; 23:606-611, Evidenzklasse IIb

Pieber TR, Holler A, Siebenhofer A, Brunner GA, Semlitsch B, Schattenberg S, Zapotoczky H, Rainer W, Krejs GJ. Evaluation of a structured teaching and treatment programme for type 2 diabetes in general practice in a rural area of Austria. *Diabet Med.* 1995;12(4):349-354

Pinzur MS, Stuck RM, Sage R, Hunt N, Rabinovich Z. Syme ankle disarticulation in patients with diabetes. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(9):1667-1672, Evidenzklasse III

Pinzur MS, Stuck R, Sage R, Pocius L, Trout B, Wolf B, Vrbos L. Benchmark analysis on diabetics at high risk for lower extremity amputation. *Foot Ankle Int* 1996;17(11): 695-700, Evidenzklasse III

Pitocco D, Ruotolo V, Caputo S, Mancini L, Collina CM, Manto A, Caradonna P, Ghirlanda G. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1214-1215, Evidnzklasse Ib

Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD. Outcome of diabetic foot infections treated conservatively. A retrospective cohort study with long-term follow-up. *Arch Intern Med* 1999;159:851-856, Evidenzklasse IIb

Plank J, Haas W, Rakovac I, Gorzer E, Sommer R, Siebenhofer A, Pieber TR. Evaluation of the impact of chiropodist care in the secondary prevention of foot ulcerations in diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1691-1695

Pomposelli FB Jr., Arora S, Gibbons GW, Frykberg R, Smakowski P, Campbell DR, Freeman DV, LoGerfo FW. Lower extremity arterial reconstruction in the very elderly: successful outcome preserves not only the limb but also residential status and ambulatory function. *Vasc Surg* 1998;28(2):215-25, Evidenzklasse III

Pound N, Chipchase S, Treece K, Game F, Jeffcoate W: Ulcer-free survival following management of foot ulcers in diabetes. *Diabetic Medicine* 2005, 22: 1306-1309

Pua BB, Muhs BE, Maldonado T, Ben Arie E, Sheehan P, Gagne PJ: Total-contact casting as an adjunct to promote healing of pressure ulcers in amputees. *Vascular & Endovascular Surgery* 2006, 40: 135-140

Puttirutvong P. Meshed skin graft versus split thickness skin graft in diabetic ulcer coverage. *J Med Assoc Thai* 2004;87(1):66-72

Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, van Acker K, van Baal J, van Merode F, Schaper N. High prevalence of ischemia, infection and serious comorbidities in patients with diabetic foot disease in Europe; Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007 Evidenzklasse III

Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggese A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008; 51(5):747-755, Evidenzklasse III

Quatresooz P, Kharfi M, Paquet P, Vroome V, Cauwenbergh G, Pierard GE. Healing effect of ketanserin on chronic leg ulcers in patients with diabetes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(3):277-281

Ragnarsson-Tennvall G, Apelqvist J. Cost-effective management of diabetic foot ulcers. *PharmacoEconomics* 1997;12:42-53

Ramsey S.C., Newton K., Blough D. Incidence, Outcomes, and cost of foot ulcers in Patients with Diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:382-387, Evidenzklasse III

Rashid ST, Salman M, Agarwal S, Hamilton G. Occult renal impairment is common in patients with peripheral vascular disease and normal serum creatinine. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:294-299

Raviola CA, Nichter LS, Baker JD, Busuttill RW, Machleder HI, Moore WS. Cost of treating advanced leg ischemia. Bypass graft vs primary amputation. *Arch Surg* 1988;123(4):495-496, Evidenzklasse III

Rayman G, Malik RA, Sharma AK, Day JL. Microvascular response to tissue injury and capillary ultrastructure in the foot of type 1 diabetic patients. *Clin Sc (Colch)* 1995;89(5):467-474, Evidenzklasse III

Redberg RF, Greenland P, Fuster V. Prevention Conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Writing Group III: Risk assessment for persons with diabetes. *Circulation* 2002;105:e144-e152, Evidenzklasse IV

Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. *Diabetes in America*. 2nd ed. Washington, ED: DHHS; 1995

Reiber GE, Pecoraro RE, Koepsell TD. Risk factors for amputations in patients with diabetes mellitus. A case-control study. *Ann Int Med* 1992;117(2):97-105, Evidenzklasse III

Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcer. *Am J Surg* 1998;176(suppl IIa):5-10

Reiber G.E., Vileikyte L, Boyko EJ. Causal Pathways for Incident Lower-Extremity Ulcers in Patients With Diabetes From Two Settings. *Diabetes Care* 1999;22:157-162, Evidenzklasse III

Reike H. Diabetische Osteoarthropathie und Charcot Fuß. In: *Diabetisches Fußsyndrom*. Reike H (Ed.). Berlin: De Gruyter 1999;69-80, Evidenzklasse IV

- Reike H: Inhaltliche und formale Strukturen für eine erfolgreiche Betreuung von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom. In: Reike H: Diabetisches Fußsyndrom. De Gruyter, Berlin 1999;191-204
- Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM. Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. A prospective evaluation of simple screening criteria. *Diabetes Care*: 1992;15(10):1386-1389
- Rivers SP, Scher L, Veith FJ: Indications for distal arterial reconstruction in the presence of palpable pedal pulses. *J Vasc Surg* 1990;12(5): 552-557, Evidenzklasse I Ib
- Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. *British Journal of Dermatology* 2003; 148: 402-410
- Rogers LC, Bevilacqua NJ, Armstrong DG. The use of marrow-derived stem cells to accelerate healing in chronic wounds. *Int Wound J* 2008;5(1):20-25, Evidenzklasse III
- Ronnemaa T, Hamalainen H, Toikka T, Liukkonen I. Evaluation of the impact of podiatrist care in the primary prevention of foot problems in diabetic subjects. *Diabetes Care*. 1997;20(12):1833-1837
- Rümenapf G. Grenzzonenamputation bei Diabetikern – Offene Fragen und kritische Bewertung. *Zentralbl Chir* 2003;128:726-733, Evidenzklasse IV
- Rümenapf G, Neufang A, Schmiedt W, Wölfle KD, Lang W. Gefäßchirurgie bei Diabetikern mit Fußproblemen. *Dt Arztebl* 2004;101(49):A-3348-3354, Evidenzklasse IV
- Saap LJ, Falanga V. Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 354-359. Evidenzklasse III
- Sämann A, Tajiyeva O, Müller N, Tschauner T, Hoyer H, Wolf G, Müller UA. Prevalence of the diabetic foot syndrome at the primary care level in Germany: a cross-sectional study. *Diabet Med* 2008;(5):557-563
- Sam AD 2nd, Morasch MD, Collin J, Song G, Chen R, Pereles FS. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2003;38:313-318, Evidenzklasse III
- Sanders LJ, Frykberg RG. Diabetic neuropathic osteoarthropathy: the Charcot foot. In: *The high risk foot in diabetes mellitus*. Frykberg RG (Ed). New York, NY: Churchill Livingstone, 1991;297-338, Evidenzklasse IV
- Sanders LJ. The Charcot foot : historical perspective 1827-2003. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2004, 20 (Sup1): 9-12
- Schömig, M, Ritz, E, Standl E, Allenberg J: The Diabetic Foot in the Dialyzed Patient. *J Am Soc Nephrol* 2000;11: 1153-1159, Evidenzklasse I Ib
- Schofield CJ, Libby G, Brennan GM, McAlpine RR et al. Mortality and Hospitalization in Patients after Amputation. *Diabetes Care* 2006, 29:2252-2256

Schon LC, Easley ME, Weinfeld SB: Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. Clin Orthop 1998;349:116-131, Evidenzklasse IV

Second European Consensus Document on Chronic Critical Ischaemia. Eur J Vasc Surg 1992;6(suppl A):1-32, Evidenzklasse IV

Seebacher, C, Ginter-Hanselmeyer G. Leitlinien der Dt. Dermatologischen Gesellschaft, der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen. Onychomykose. AWMF Leitlinienregister Nr. 013/003. 2002, Evidenzklasse IV

Seebacher C, Korting HC. Leitlinien der Dt. Dermatologischen Gesellschaft, der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft. Tinea der freien Haut. AWMF Leitlinienregister Nr. 013/002. 2004, Evidenzklasse IV

Seebacher C. Leitlinien der Dt. Dermatologischen Gesellschaft, der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen. Candidose der Haut. AWMF Leitlinienregister Nr. 013/005. 2005, Evidenzklasse IV

Selby PL, Young MJ, Boulton AJM. Bisphosphonates: A new treatment for diabetic Charcot neuroarthropathy? Diabet Med 1994;11:28-31, Evidenzklasse IV

Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. J Antimicrob Chemotherap 2001;48:927-930, Evidenzklasse III

Senneville E, Lombart A, Beltrand E, Valette M, Legout L, Cazaubiel M, Yazdanpanah Y, Fontaine P. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. Diabetes Care. 2008;31(4):637-642, Evidenzklasse III

Senneville E, Melliez H, Beltrand E, Legout L, Valette M, Cazaubiel M et al.: Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: Concordance with ulcer swap cultures. Clinical Infectious Diseases 2006, 42: 57-62

Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. Diabetes Care 2003;26(6):1879-1782

Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. Diabetes Care 2003;26:446-451, Evidenzklasse III

Shone A, Burnside J, Chipchase S, Game F, Jeffcoate W: Probing the validity of the probe-to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes (1). Diabetes Care 2006, 29: 945

Siancore DR, Mueller MJ, Diamond JE, Blair VP, Drury D, Rose SJ. Diabetic plantar ulcers treated by total contact casting. Physical therapy 1987;67:1543-1549

Smith FC, Shearman CP, Simms MH, Gwynn BR. Falsely elevated ankle pressures in severe leg ischaemia: the pole test--an alternative approach. *Eur J Vasc Surg.* 1994;8(4):408-412, Evidenzklasse III

Smith J. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003556, Evidenzklasse Ia

Spraul M. Prävention des diabetischen Fußsyndroms. *Internist* 1999;40:1056-1066

Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293 (2): 217-228 Evidenzklasse Ia

Spraul M, Schönbach AM, Mühlhauser I, Berger M. Amputationen und Mortalität bei älteren, insulinpflichtigen Patienten mit Typ 2-Diabetes. *Zentralbl Chir* 1999;124: 25-31, Evidenzklasse III

Steed DL, Donohue D, Webster M, Lindsey L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. *J Am Coll Surg* 1996;183:61-64, Evidenzklasse Ib

Stiegler H, Standl E, Frank S, Mendler G. 1998. Failure of reducing lower extremity amputations in diabetic patients: results of two subsequent population based surveys in 1990 and 1995 in Germany. *Vasa* 1998; 27:10-14, Evidenzklasse III

Striesow F. Konfektionierte Spezialschuhe zur Ulkusrezidivprophylaxe beim diabetischen Fußsyndrom. *Med Klein* 1998;93:695-700, Evidenzklasse III

Stockl K, Vanderplas A, Tafesse E, Chang E. Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2129-2134

Sumpio BE. Foot Ulcers. *New Engl J Med* 2000;343,11:787-793, Evidenzklasse IIb

Taylor SM, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, Hamontree SE, Cull DL, Messich HS, Robertson RT, Langan EM 3rd, York JW, Carsten CG 3rd, Snyder BA, Jackson MR, Youkey JR. Preoperative clinical factors predict postoperative functional outcomes after major lower limb amputation: an analysis of 553 consecutive patients. *J Vasc Surg* 2005;42(2):227-235

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, Evidenzklasse III

Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of Radiographic-Contrast-Agent-Induced Reductions in Renal Function by Acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-184, Evidenzklasse Ib

The Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. Critical limb Ischemia: Management and outcome. Report of a national survey. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;10:108-113

Thomas S, Jones M, Shutler S, Jones S. Using larvae in modern wound management. *J Wound Care* 1996;5:60-69

The LEA Study Group. Comparing the incidence of lower extremity amputations across the world: the global lower limb extremity amputation study. *Diabetic Med* 1995;12:14-18

Thivolet C, El Farkh J, Petiot A. Measuring vibration sensations with graduated tuning fork: simple & reliable means to detect diabetic patients at risk of neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1990;13(10):1077-1080, Evidenzklasse III

Thompson C, McWilliams T, Scott D, Simmons D. Importance of diabetic foot admissions at Middlemore Hospital. *N Z Med J* 1993;12;106(955):178-180

Tooke JE, Brash PD. Microvascular Aspects of Diabetic Foot Disease. *Diabet Med* 1996, 13:S26-S29, Evidenzklasse IV

Toprak O, Cirit M, Yesil M, Byme DW, Postaci N, Bayata S, Majchrzak KM, Esi E. Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy in non-diabetic elderly patients with renal impairment. *Kidney Blood Press Res* 2006;29:2-9

Tovey F.I. The manufacture of diabetic footwear. 1984;1:69-71

Trautner C, Standl E, Haastert B, Giani G, Berger M. Geschätzte Anzahl von Amputationen in Deutschland. *Diabetes und Stoffwechsel* 1997;6:199-202, Evidenzklasse III

Trautner C., B. Haastert, M. Spraul, G. Giani, M. Berger. Unchanged incidence of lower-limb amputations in a German city, 1990-1998. *Diabetes Care* 2001; 24:855-859, Evidenzklasse III

Trautner C, Haastert B, Mauckner P, Gätcke LM, Giani G. Reduced incidence of lower-limb amputations in the diabetic population of a German city, 1990-2005: results of the Leverkusen Amputation Reduction Study (LARS). *Diabetes Care*. 2007;30(10):2633-2637, Evidenzklasse III

Trivedi HL, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, Hewett J. A randomised prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:c29-c34; Evidenzklasse Ib

Tsang MW, Wong WK, Hung CS, Lai KM, Tang W, Cheung EY, Kam G, Leung L, Chan CW, Chu CM, Lam EK. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1856-1861

Uccioli L, Aldeghi A, Faglia E. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1995; 18:1376-78, Evidenzklasse Ib

Valensi P, Girod I, Baron F, Moreau-Defarges T, Guillon P: Quality of life and clinical correlates in patients with diabetic foot ulcers. *Diabetes & Metabolism* 2005, 31: 263-271

Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; 4: CD001488.pub2 Evidenzklasse Ia

- Van der Feen C, Neijens FS, Kanters SDJM, Mali WPTM, Stolk RP, Banga JD. Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes. *Diabet Med* 2002, 19:366-370, Evidenzklasse III
- Van Gils CC, Wheeler LA, Mellstrom M, Brinton EA, Mason S, Wheeler CG. Amputation prevention by vascular surgery and podiatry collaboration in high-risk diabetic and nondiabetic patients. The Operation Desert Foot experience. *Diabetes Care* 1999, 22:678-683, Evidenzklasse IIb
- Van Houtum WH, Lavery LH. Outcomes associated with diabetes-related amputations in the Netherlands and the State of California. *J Int Med* 1996;240:227-231, Evidenzklasse III
- Van Houtum WH, Lavery LA, Harkless LB. The costs of diabetes-related lower extremity amputations in the Netherlands. *Diabet Med* 1995,12(9):777-781, Evidenzklasse III
- Van Houtum WH, Lavery LH, Harkless LB. The impact of diabetes-related lower extremity amputations in the Netherlands. *J Diabetes Compl* 1996;10:325-330, Evidenzklasse III
- Van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D, Schaper NC, Bakker K. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in the Netherlands: 1991-2000. *Diabetes Care* 2004, 27:1042-1046, Evidenzklasse III
- Vazquez JR, Short B, Findlow AH, Nixon BP, Boulton AJ, Armstrong DG. Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract* 2003,59(2):123-127, Evidenzklasse III
- Venkatesan P, Lawn S, Macfarlane RM, Fletcher EM, Finch RG, Jeffcoate WJ. Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *Diabet Med* 1997,14:487-490, Evidenzklasse III
- Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML, Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care* 2001, 24(2):290-295
- Veves H., Masson EA, Fernando DFS, Boulton AJM. Use of experimental padded hosiery to reduce abnormal foot pressure in diabetic patients. *Diabetes Care* 1989;12:653-655
- Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg*. 2002,137(7):822-827, Evidenzklasse Ib
- Vileikyte L, Hutchings G, Hollis S. The tactile circumferential discriminator: A new, simple screening device to identify diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Care* 1997,20(4):623-626, Evidenzklasse III
- Vileikyte L, Rubin RR, Leventhal H. Psychological aspects of diabetic neuropathic foot complications: an overview. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2004; 20 (Suppl 1) S13-S18, Evidenzklasse III

Vileikyte L, Leventhal H, Gonzales JS et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms. *Diabetes Care* 2005. 10: 2378-2383

Volaco A, Chantelau E, Richter B, Luther B. Outcome of critical foot ischaemia in longstanding diabetic patients: a retrospective cohort study in a specialised tertiary care centre. *Vasa*. 2004;33(1):36-41

Wagner AH, Reike H, Angelkort B. Highly resistant pathogens in patients with diabetic foot syndrome with special reference to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Dtsch Med Wochenschr* 2001,126: 1353-1356, Evidenzklasse III

Wagner FW. The Dysvascular foot: A system for diagnosis and treatment. *Foot and Ankle* 1981,2:64-122, Evidenzklasse III

Walters DA, Gatling W, Mullee MA The distribution and severity of diabetic foot disease: a community based study with comparison to a non-diabetic group. *Diabetic Med* 1992;9:354-358, Evidenzklasse III

Waltin JN. *Brain's Diseases of the Nervous System*, New York 1977, 472, 857, Evidenzklasse IV

Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Diabetic foot infections. Bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 1986, 146: 1935-40, Evidenzklasse III

Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care* 1998,21(5):822-827, Evidenzklasse Ib

Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG: Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care* 2006, 29: 637-642

Williams DT, Harding KG, Price P: An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28:2206-2210

Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wound in the in the skin of young domestic pig. *Nature* 1962,193:293-294

Wölfle KD, Schaal J, Rittler S, Bruijnen H, Loeprecht H. Infrainguinal bypass grafting in patients with end-stage renal disease and critical limb ischaemia: Is it worthwhile? *Zentralblatt für Chirurgie* 2003,128:709-714

Woods S, Clever HU. Psychologische Aspekte des diabetischen Fußsyndroms. *Diabetologe* 2006, 2:18-26 Evidenzklasse IV

Wrobel JS, Conolly JE. Making the diagnosis of osteomyelitis: the role of prevalence. *J Am Podiatr Med Assoc* 1998; 88: 337-343

Wunderlich RP, Peters EJ, Lavery LA. Systemic hyperbaric oxygen therapy: lower-extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care* 2000,23(10):1551-1555, Evidenzklasse Ia

Yamaguchi Y, Yoshida S, Sumikawa Y, Kubo T, Hosokawa K, Ozawa K, Hearing VJ, Yoshikawa K, Itami S. Rapid healing of intractable diabetic foot ulcers with exposed bones following a novel therapy of exposing bone marrow cells and then grafting epidermal sheets. *Br J Dermatol* 2004;151(5):1019-1028

Yeager RA, Moneta GL, Edwards JM, Williamson WK, McConnell DB, Taylor LM Jr, Porter JM. Predictors of outcome of forefoot surgery for ulceration and gangrene. *Am J Surg*. 1998,175(5):388-390, Evidenzklasse IIb

Young M, Boulton AJM. A Multicentre Study of the Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy in the United Kingdom Hospital Clinic Population. *Diabetologia* 1993, 36:150-154, Evidenzklasse IIb

Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJM. The prediction of neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. *Diabetes Care* 1994,17:557-561, Evidenzklasse III

Young MJ, Cavanagh PR, Thomas G, Johnson MM, Murray H, Boulton AJM. The effect of callus removal on dynamic foot pressures in diabetic patients. *Diabetic Med* 1992; 9:55-57

Zimny S, Schatz H, Pfohl M. Determinants and estimation of healing times in diabetic foot ulcers. *J Diabetes Compl* 2002,16(5):327-332, Evidenzklasse III

Zimny S, Schatz H, Pfohl M. The role of limited joint mobility in diabetic patients with an at-risk foot. *Diabetes Care* 2004,27:942-946