

Klinik für Angiologie

9. Symposium zum diabetischen Fuss,

Uniklinik Balgrist 05.11.2021

Durchblutung beim diabetischen Fuss

Thomas Meier



UniversitätsSpital
Zürich



Universität Zürich

Übersicht

- Allgemeines
- Vaskuläre Aspekte bei der Pathogenese des DFS
- Prognose des DFS bei Arteriopathie
- Vaskuläre Abklärung angiologisches Assessment bei DFS
- Vaskuläre Therapie bei DFS
- Prävention und Screening aus angiologischer Sicht

Allgemeines

Balgrist Symposium
zum Diabetischen Fuss
Praxis des Débridements und
neurologische Probleme
beim diabetischen Fuss



WHO-Definition



Diabetic foot syndrome (DFS) =

- **Infection, ulceration and / or destruction** of deep tissues associated with
- **neurological** abnormalities and
- **various degrees of peripheral vascular disease**
- in the **lower limb**
- as a **late complication of diabetes mellitus**

Pathogenese

9. Balgrist Symposium
zum Diabetischen Fuss
Praxis des Débridements und
neurologische Probleme
beim diabetischen Fuss



Multifaktorielle Genese

Diabetes mellitus Typ 1 / 2

Risikofaktoren

- Hohes Alter
- Nikotin- und Alkoholabusus

Prädisposition:

- **Mikro-/Makroangopathie: 25%**
 - Ischämie
- **Neuropathie: 50%**
 - Fussmuskelhypotrophie
 - Koordinationsstörung
 - Verminderte Nozizeption
 - Verminderte Schweißsekretion
 - Av-Shunts → Oedem
- **Störungen der Biomechanik**
- **Psychische Störungen**

25%

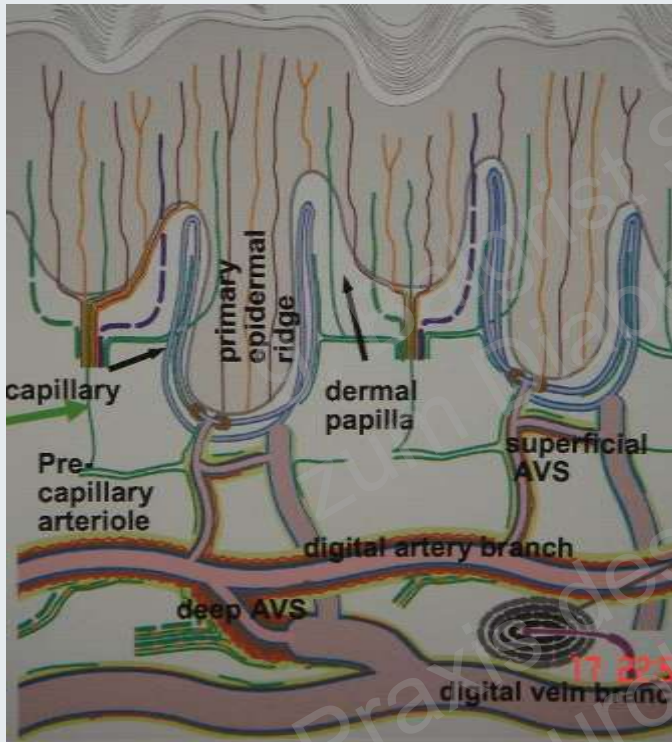
Auslöser

- Thermisches Trauma (Wärmeflasche)
- Mechanisches (Bagatell-)Trauma (Druck, Stich)
- Ungenügende Fusspflege
- Fussdeformität

DFS

- Ulkus und Gangrän
- Weichteilinfekt / Osteomyelitis
- Osteoarthropathie

Mikroangiopathie



Papilläres Netz

= Kapillaren

Nutritiver Blutfluss

Subpapilläres Netz

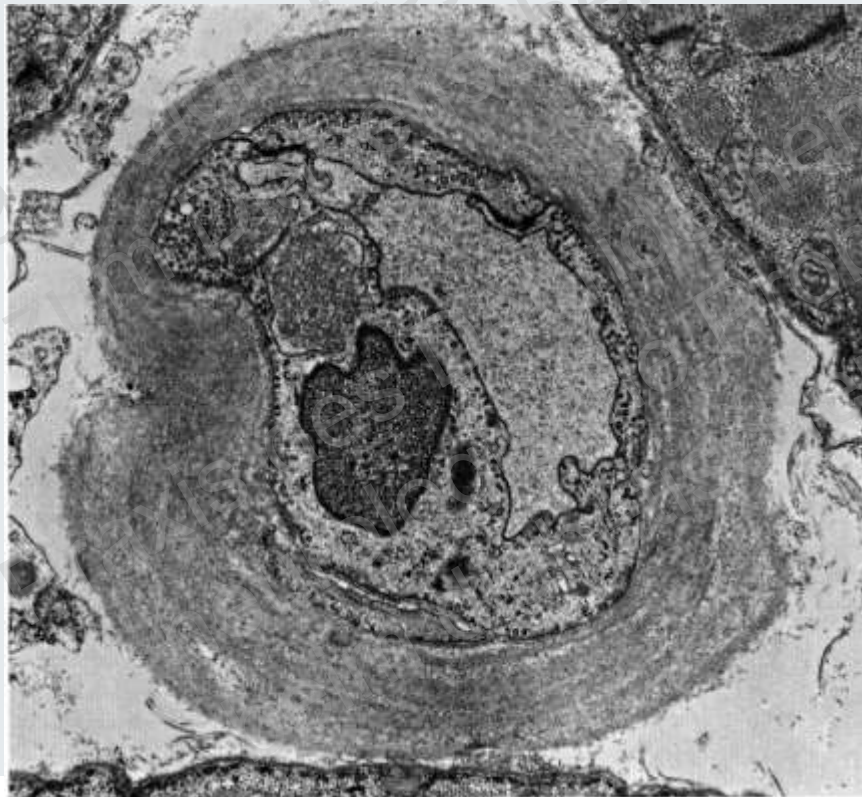
= AV-Shunts, Arteriolen, Venulen

Thermoregulativer Blutfluss

Gestörte Mikrozirkulation der Haut infolge:

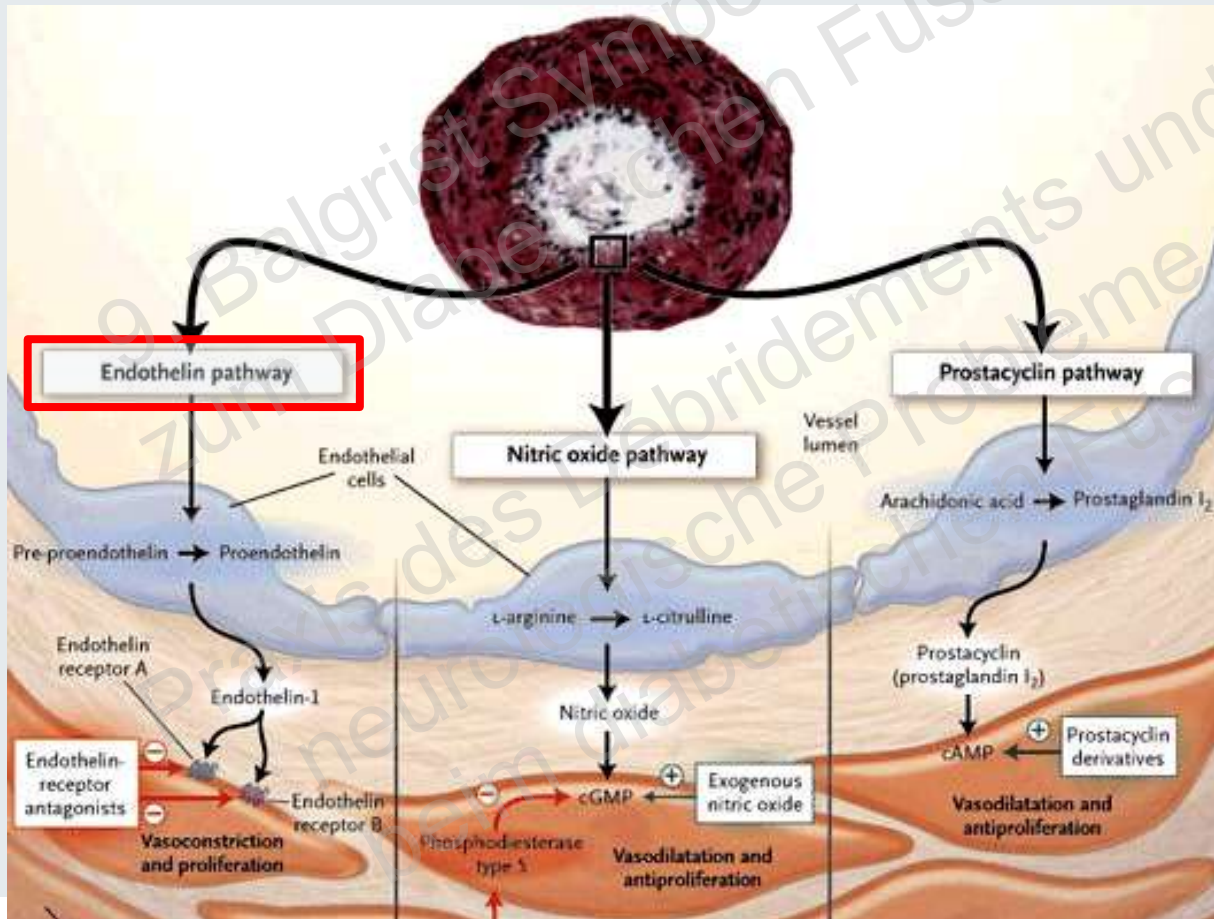
Diabetische Mikroangiopathie

- **Basalmembranverdickung an den Kapillaren**
→ Diffusionsstörung



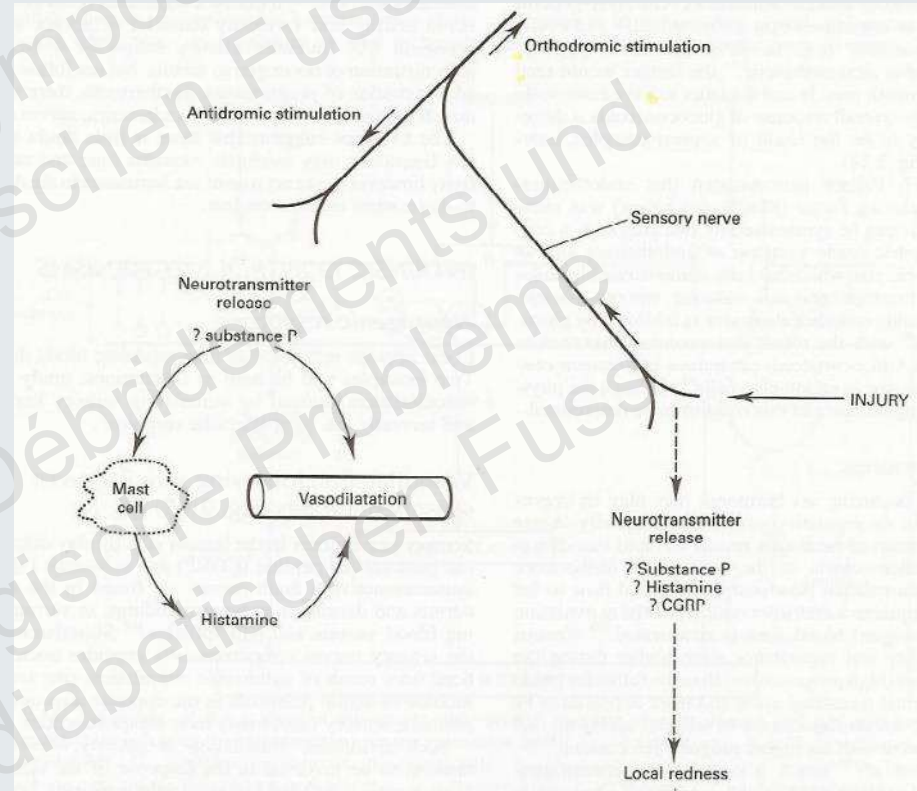
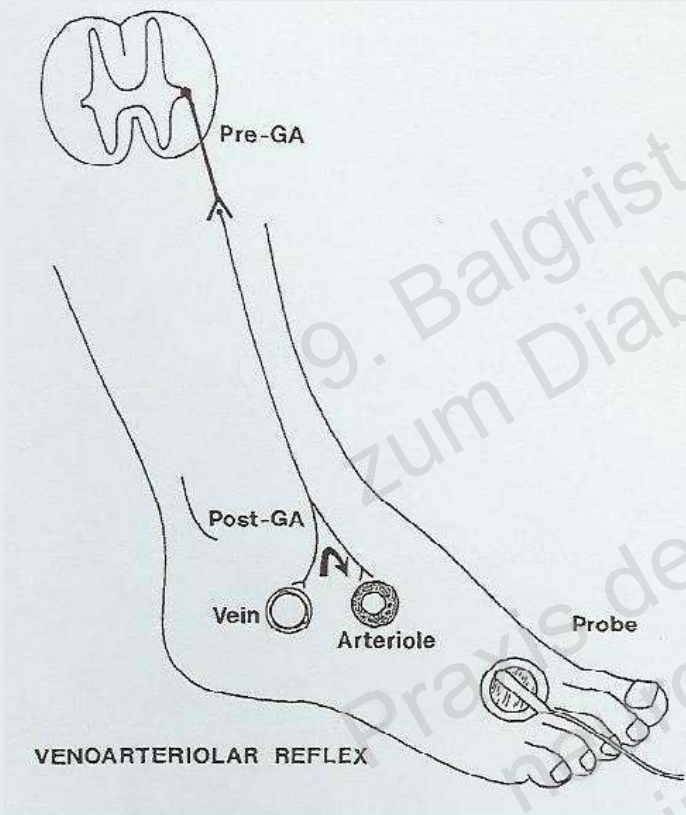
Diabetische Mikroangiopathie

- Vasoregulationsstörung infolge Endothelinüberschusses



Mikroangiopathie

- Vasoregulationsstörung infolge Neuropathie



- Gestörter VAR (Axonreflex) → Oedem
- Gestörte Vasodilatation bei antidromer Stimulation sensibler Neurone → Ischämie

Makroangiopathie

Es gibt beim Diabetes v.a. 2 Formen:



Atherosklerose

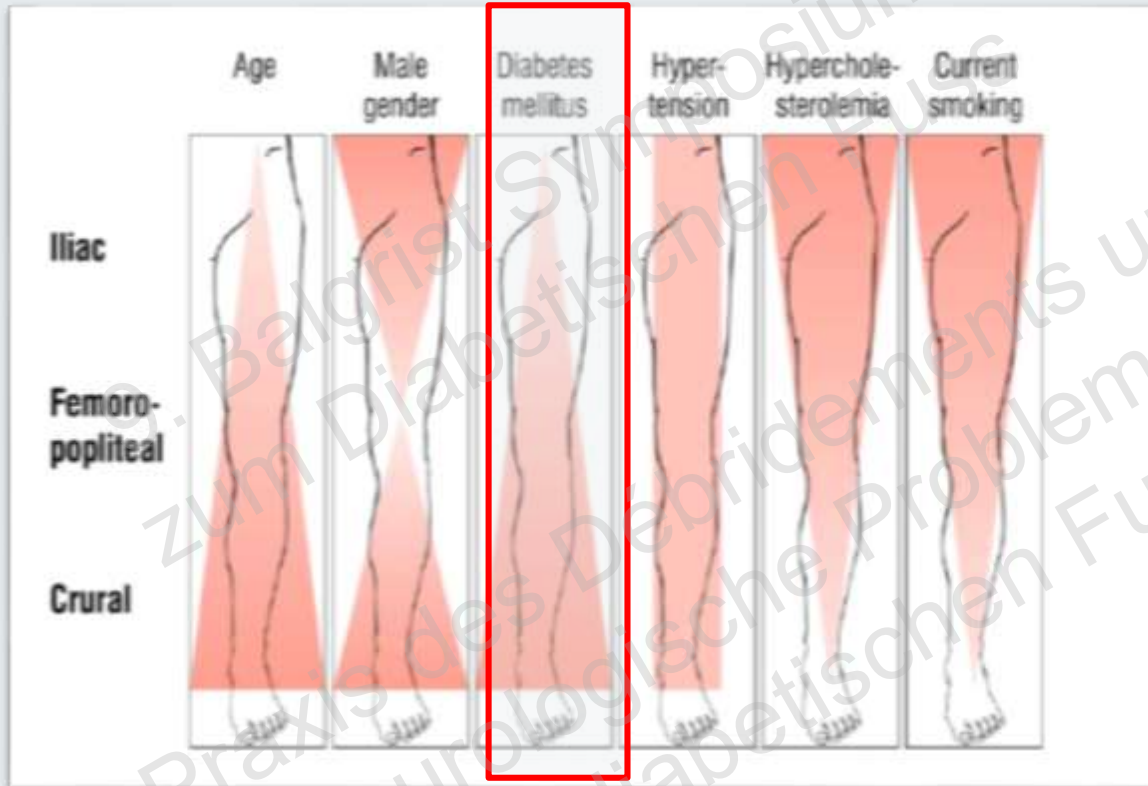
- Arteriosklerose der Intima
 - Obstruierte Arterien
- Ischämie



Mediasklerose

- Arteriosklerose der Media
 - inkompressible Arterien
- diagnostische Probleme

Makroangiopathie



Prädilektionsstellen der Arteriosklerose

Prognose / Bedeutung der Makroangiopathie



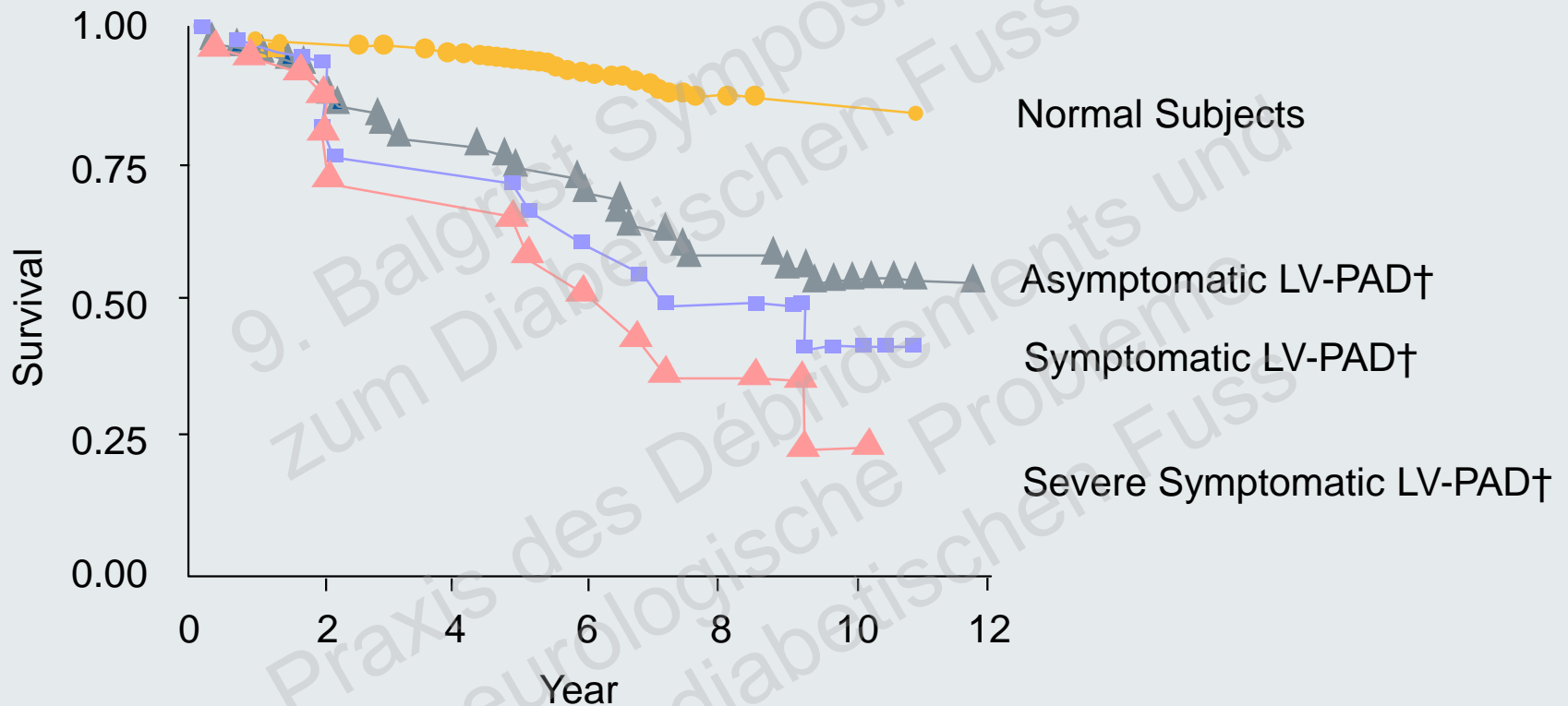
Arteriell-diabetisches Ulkus =

- „Marker“ für generalisierte Arteriosklerose
- Prognose quoad pedem et vitam negativ beeinflusst

Prognose

- Häufigste assoziierte Kompl. bei Dm Typ 1 mit DFS
 - 30% Myokardinfarkt
 - 30% Terminale Niereninsuffizienz

Prognose / Bedeutung der Makroangiopathie



PAVK (Large vessel PAD) in diversen Stadien und Gesamtmortalität

5 Jahres Mortalität bei DFS = 30%

*Kaplan-Meier survival curves based on mortality from all-causes

1. Criqui MH. *Vasc Med* 2001; 6(suppl 1): 3–7.

Vaskuläre Abklärung / angiologisches Assessment



Indikation zur angiologischen Abklärung

„Ein Ulkus am Fuss des Diabetikers, das **innert 4 Wochen nicht abheilt**, muss angiologisch abgeklärt werden“

„Eine Mikroangiopathie und Neuropathie darf nicht als einzige Ursache des Ulkus akzeptiert werden!!!“

Ziel der angiologischen Abklärungen

- Rechtzeitige Erkennung der Makroangiopathie
- Bestimmung des Schweregrades der Ischämie
- Lokalisation der Obstruktion vor Revaskularisation
- Beurteilung der Heilungsprognose der Ulzera

Diagnose der Makroangiopathie Lokalisation der Obstruktion



Jede Abklärung beginnt mit der Anamnese, aber....

50% der Diabetiker mit PAVK haben **keine oder atypische** Symptome (Polyneuropathie!)

→ Beschwerden (Claudicatio, Ruheschmerzen, Hautläsionen) müssen sehr **genau erfragt** werden

→ Man würde die PAVK als Ursache des Ulkus häufig verpassen

Inspektion



CAVE: Infekt / Mikroangiopathie / Neuropathie
führen **trotz kritischer Ischämie zu gerötetem
Fuss** auch bei Hochlagerung!

Druckkulkus, Malum perforans, Gangrän



Palpation der Pulse

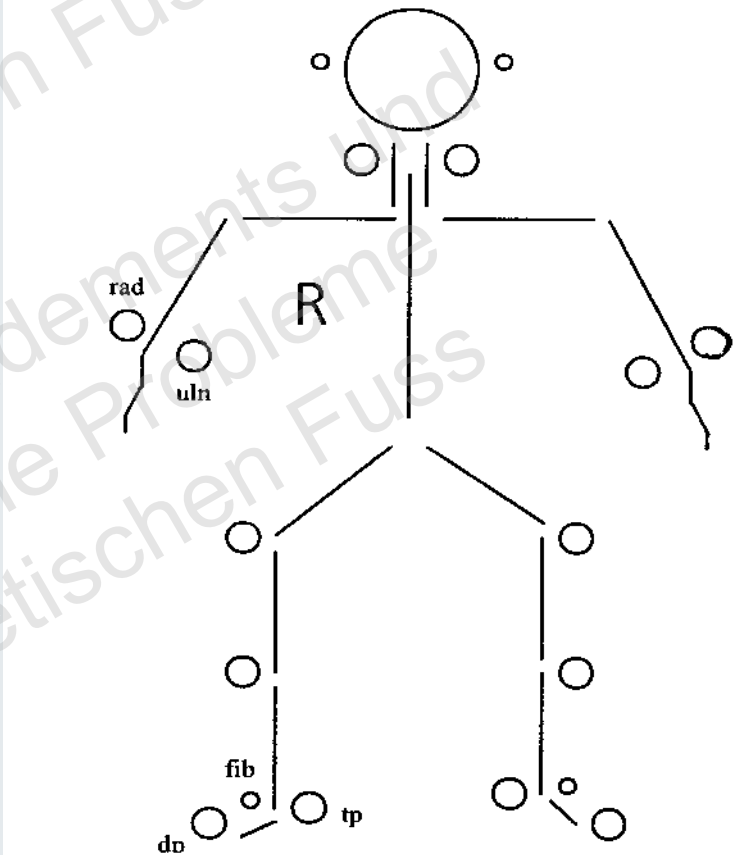


Palpation der Pulse

- Kongenital fehlende Fusspulse bei Kindern ohne PAVK:
 - A. tib. posterior in 2% d.F.
 - A. dors. pedis in 8.7% d.F.

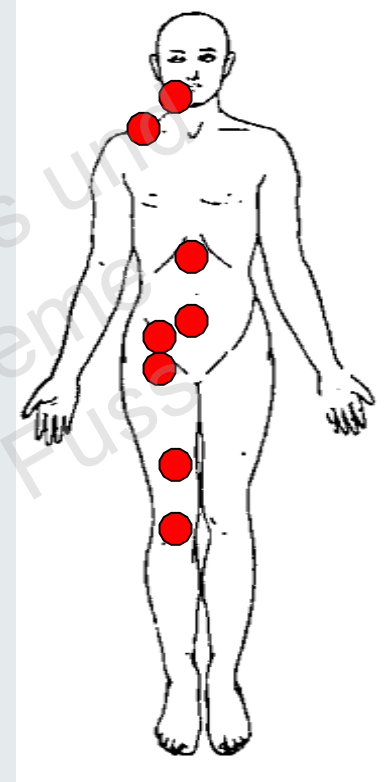
CAVE:

- hohe Rate an falsch positiven / negativen Befunden
- Mediocalzinose



Arterienauskultation

- alle Gefäßstationen
- in Ruhe und wenn möglich nach Belastung
- **CAVE: Gefäßgeräusche fehlen häufig wegen kruraler Lokalisation der Obstruktionen**



Knöchelarterien-Druckmessung



**CAVE: häufig falsch hoch (Mediakalzinose)
→ Maskierung einer Atherosklerose**

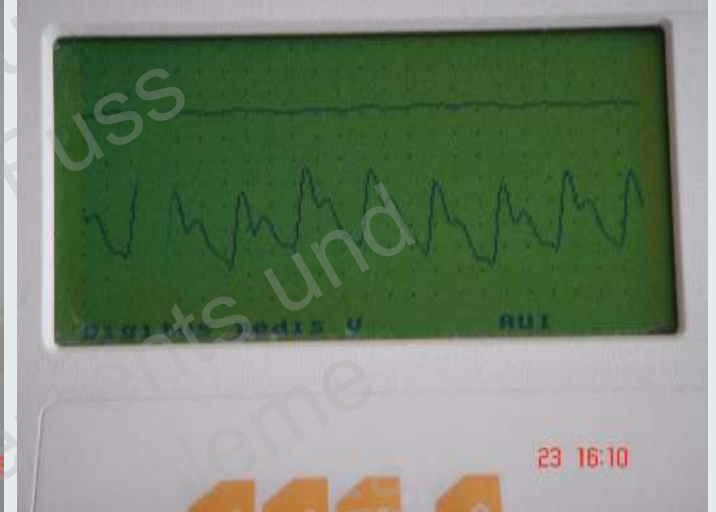
Ankle-Brachial-Index (ABI)

$$\text{ABI} = \frac{\text{höchster Knöchel-Blutdruck}}{\text{höchster Arm-Blutdruck}}$$

ABI-Interpretation:

- > 1.3 inkomprimierbar → GZ-Druckmessung
- 0.90 - 1.3 normal
- 0.40 - 0.90 leichte bis moderate PAVK
- < 0.40 schwere PAVK

Grosszehenarterien-Druck (toe blood pressure TBP)



TBP und TBI (Toe-Brachial Index)

Zur Beurteilung der diabetischen Makroangiopathie **zuverlässiger als Knöchelarteriendruck**, da **Zehenarterien weniger arteriosklerotisch verändert** sind

Zeichen für PAVK:

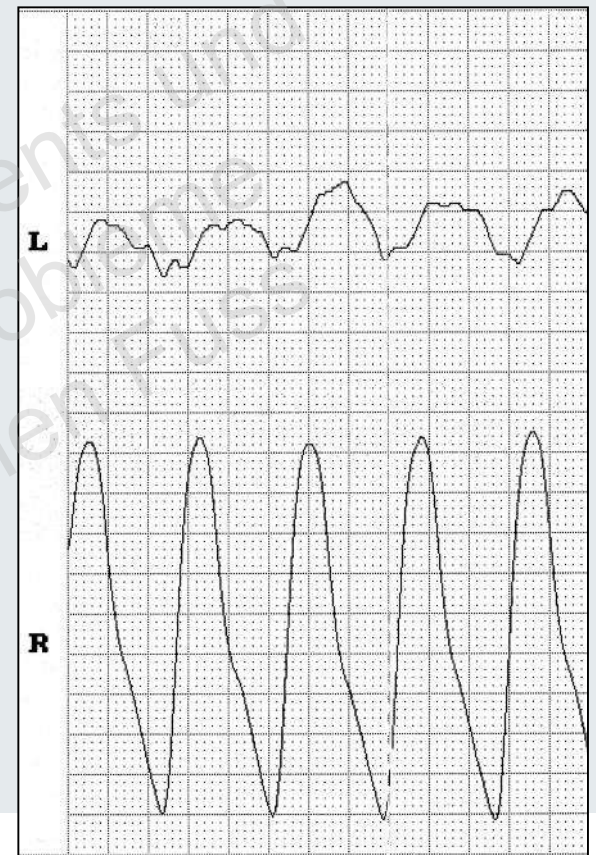
- TBI < 0.7

Zeichen für schwere PAVK des Fusses:

- TBP < 50 mmHg (TASC II, 2007)

Oszillographie

→ Lokalisation der Obstruktion

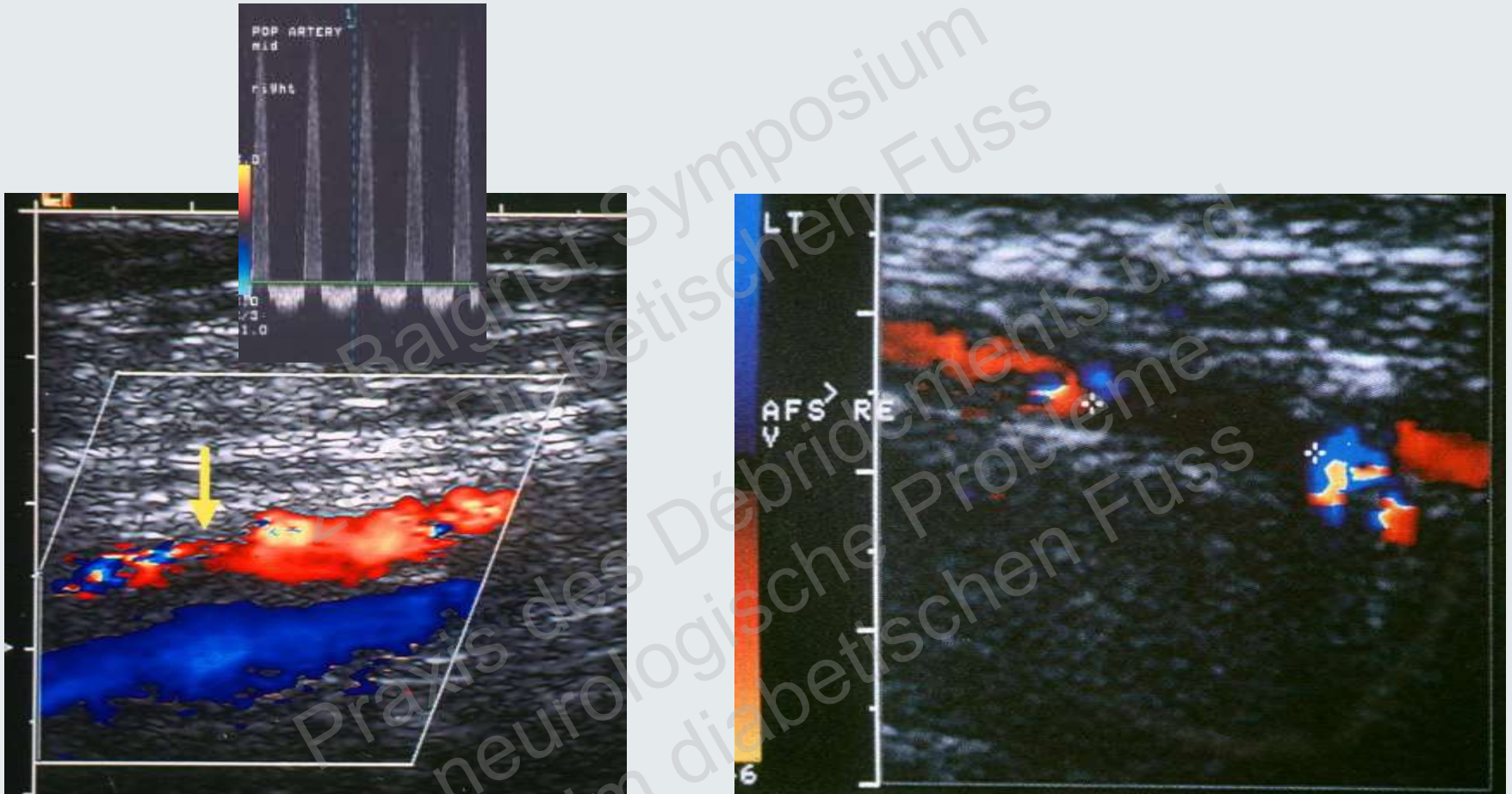


Bildgebung



- Bei Verdacht auf behandlungsbedürftigen Arteriopathie!
- Ziel:
 - Genaue Lokalisation der Stenose/Verschluss
 - Ausdehnung
 - Interventionsplanung
- **Duplexsonographie:** Untersuchung der Wahl
- **Femoralisangiographie:** bei V.a. crurale Arteriopathie resp wenn 1 Fusspuls fehlt

Farbcodierte Duplexsonographie



Stenose

Verschluss

Angiographie

60J. Diabetiker, PAVK Stadium III



i.a. DSA



MRA

(zur Verfügung gestellt durch Prof
D. Weishaupt)

Bestimmung Schweregrad der Perfusionsstörung Beurteilung des Heilungspotentials



Kritische distale Druckwerte für die Wundheilung bei Diabetiker

- $ABI < 0.6$
- Knöchelarteriendruck $< 70 \text{ mmHg}$

**Falls $ABI > 0.6$ und Knöcheldruck $> 70 \text{ mmHg}$ bei DFS
Bestimmung von :**

- Grosszehen Druck (TBP)
- Transkutane Sauerstoffmessung (TcPO₂)

Grosszehen-Arteriendruck (TBP)

| TBP (mmHg) | Heilungschance eines Ulcus |
|------------|-------------------------------|
| > 50 | Gut („likely to heal“) |
| 50 – 30 | Grenzwertig („borderline“) |
| < 30 | Schlecht („unlikely to heal“) |

Transkutane Sauerstoffdruck-Messung (tcPO₂)



Transkutane Sauerstoffdruck-Messung (tcPO₂)

| TcPO ₂ (mmHg) | Heilungschance eines Ulcus |
|--------------------------|-------------------------------|
| > 50 | Gut („likely to heal“) |
| 50 – 30* | Grenzwertig („borderline“) |
| < 30 | Schlecht („unlikely to heal“) |

* Je nach Literatur auch 40-20mmHg

Transkutane Sauerstoffdruck-Messung (tcPO₂)

Wird beeinflusst von

- Infektion: Hyperämie oder Stealphänomen
 - Neuropathie: Vasoregulationsstörung
 - Oedem: verlängerte Diffusionsstecke
 - Fussposition
- Cut off für schlechte Wundheilung variiert ja nach Studie deutlich

Skin Perfusion Pressure (SPP) Messung

= Manschettendruck bei Wiederauftreten des Flux (Laser Doppler Perfusion Monitoring) an der Haut am Ulkusrand



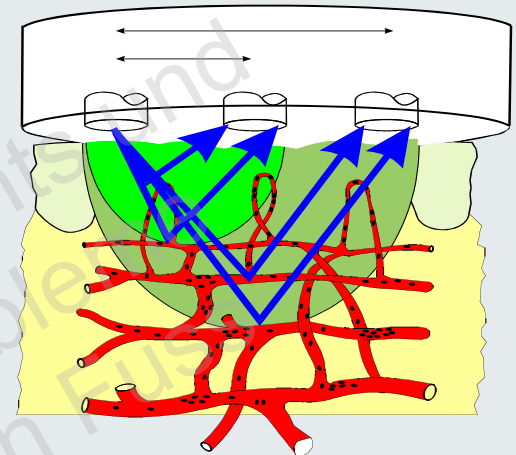
PROBE 404 SPP Probe

Suitable for skin perfusion pressure (SPP) measurements. The flat design allows for placement and blood perfusion monitoring underneath a cuff. Fixed to the skin using double adhesive tape. Fibre separation: 0.25 mm.

Laser Doppler Fluxmetrie

Flux

- ist ein relatives Mass des mikrovaskulären Blutflusses (aller bewegten Teilchen in einem definierten Areal)
- wird angegeben in arbiträren „perfusion units“ (PU)



Skin Perfusion Pressure (SPP) Messung

Kritische Druckwerte für die Wundheilung

| SPP (mmHg) | Heilungschance eines Ulcus |
|------------|-------------------------------|
| > 30 | Gut („likely to heal“) |
| < 30 | Schlecht („unlikely to heal“) |

Ander verwendete prognostische Parameter

- **Ankle Peak Systolic Velocity (APSV):** mean PSV (peak systolic velocity) entlang der distalen A. tibialis posterior im Bereich des Knöchels duplexsonographisch ermittelt
- **Microvascular oxygen saturation:** Spektrophotometrie bei der ein reflektiertes Xenon-Lichtsignal in elektrisches Signal umgewandelt wird und Spektren für oxygeniertes und desoxygeniertes Hb ergibt
- **Hyperspectral imaging:** anatomisches Mapping von mikrozirkulatorischen Veränderungen basierend auf reflektiertes Licht verschiedener Wellenlängen an Molekülen wie Oxy-Hb und Deoxy-Hb



Prognostische Bedeutung von ABI und tcPO2 bzgl Wundheilung und Amputationshöhe

| Outcome | ABI | | TcPO ₂ | |
|------------------------|----------|-----------|-------------------|------------|
| | Estimate | 95% CI | Estimate | 95% CI |
| Complete ulcer healing | | | | |
| Sensitivity | 0.48 | 0.36-0.61 | 0.72 | 0.61-0.81 |
| Specificity | 0.52 | 0.42-0.63 | 0.86 | 0.68-0.95 |
| DOR | 1.02 | 0.40-2.65 | 15.81 | 3.36-74.45 |
| Limb amputation | | | | |
| Sensitivity | 0.52 | 0.49-0.54 | 0.75 | 0.73-0.77 |
| Specificity | 0.73 | 0.63-0.81 | 0.58 | 0.52-0.64 |
| DOR | 2.89 | 1.65-5.05 | 4.14 | 2.98-5.76 |

25 Studien
 Sens / Spez. für die
 Voraussage der
 Wundheilung und
 Amputationshöhe
 - niedrig für ABI
 - hoch für TcPO₂ (cut off
 50mmHg)

CI, Confidence interval.

DOR diagnostic odds ratio

Prognostische Bedeutung von SSP und TBP bzgl Wundheilung und Amputationshöhe

SSP:

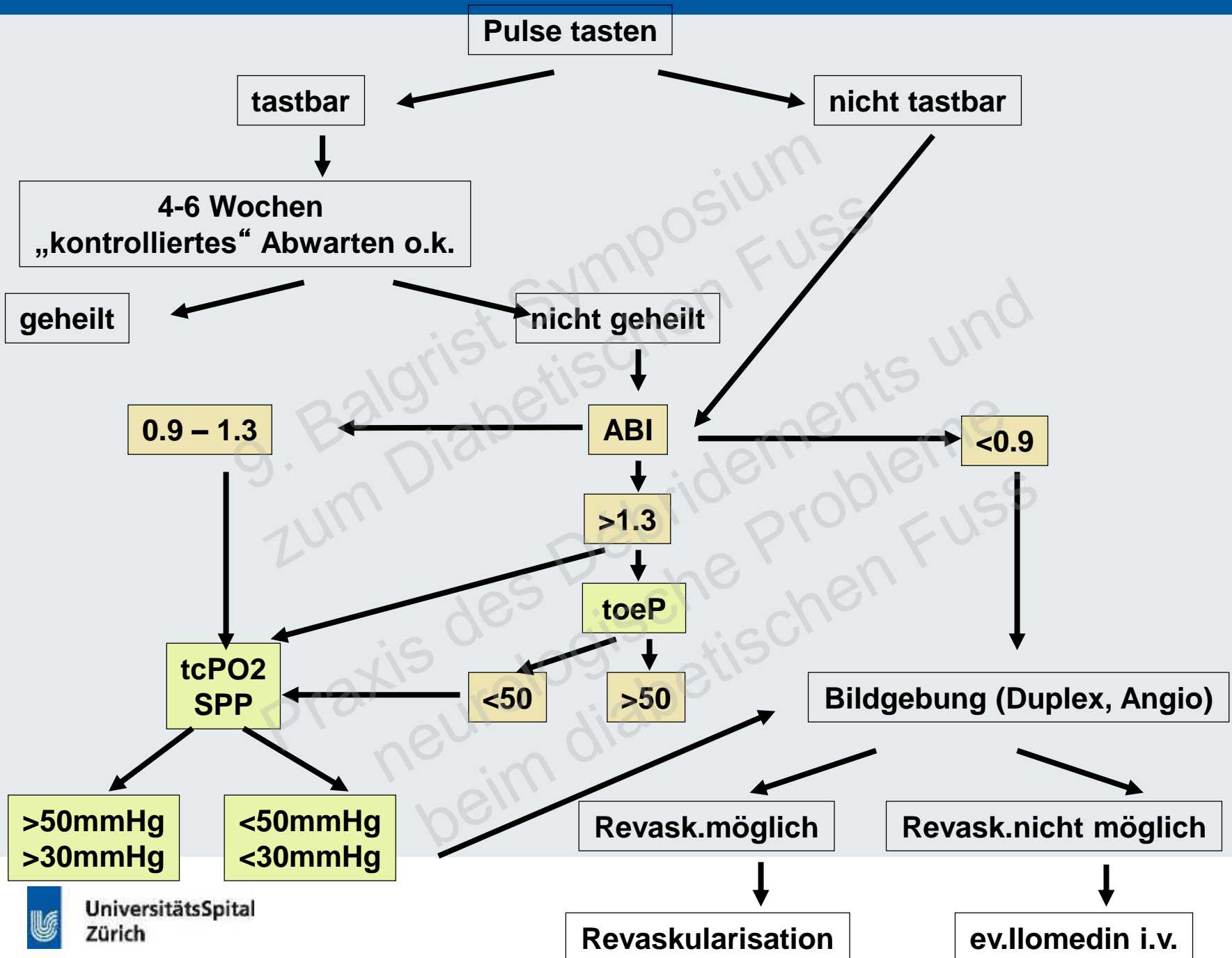
- 2 Studien
- Bei Treshhold 30 mmHg für Wundheilung: Sens 85%, Spez 73%

TBP:

- 2 Studien
- Bei cutoff 30 mmHg für Wundheilung: Sens 15%, Spez 97% PPV 67%, NPV 77%

TBI:

- In 2 Studien kein Unterschied des TBI zwischen nicht heilenden und heilenden Ulcera!!! → unbrauchbar

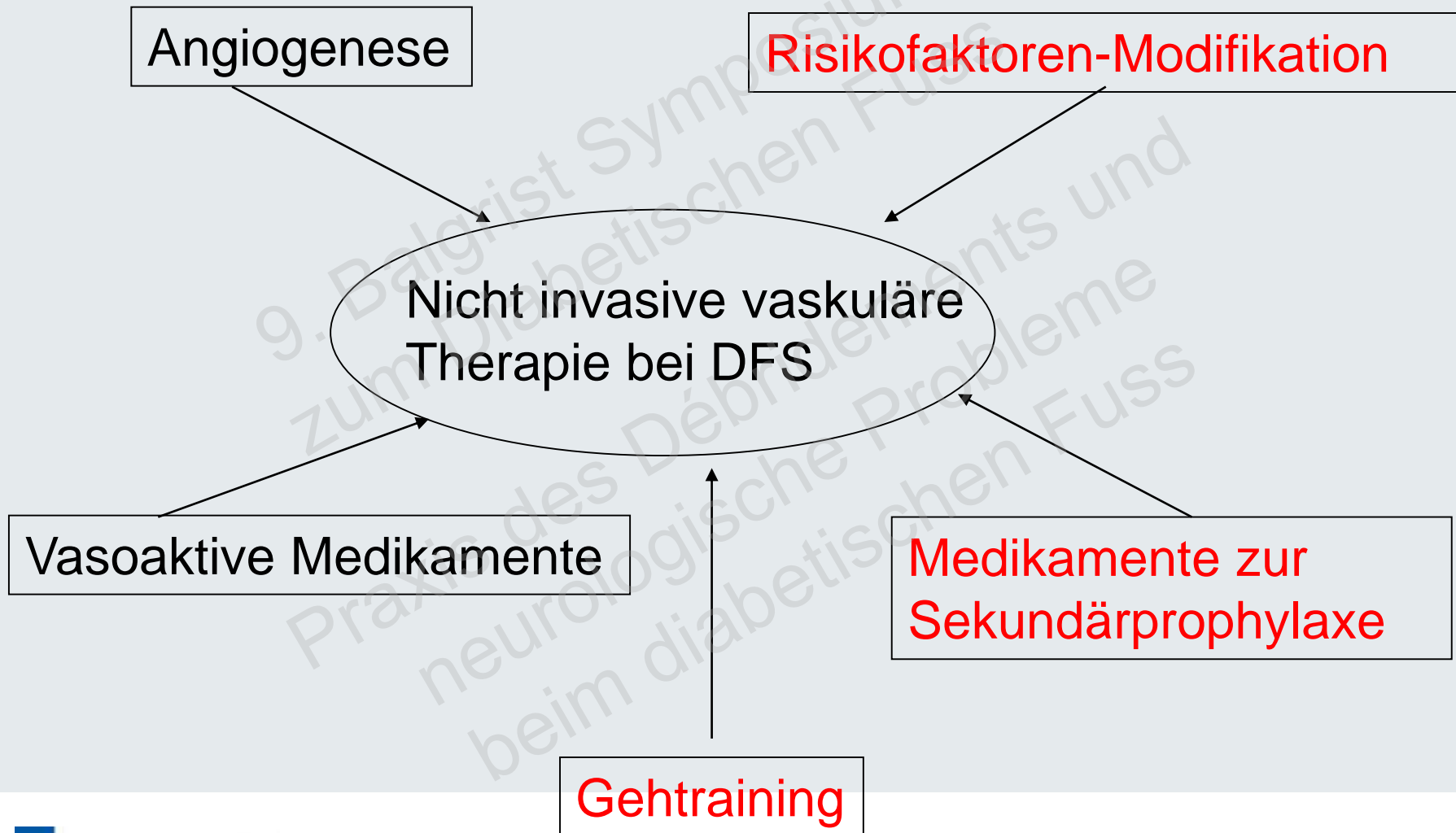


Therapie

9. Balgrist Symposium
zum Diabetischen Fuss
Praxis des Débridements und
neurologische Probleme
beim diabetischen Fuss



Therapie der PAVK (Atherosklerose)



Medikamente bei Atherosklerose

Thrombozytenaggregationshemmung:

- Aspirin cardio: 100 - 300mg/d,
- Ev. Clopidogrel (Plavix): 75 mg/d
- Wirkung in allen Gefässregionen

Statin:

- **Ist nicht nur „Cholesterinsenker“: verschiedene andere günstige Effekte auf Arterien**
- Wirkung in allen Gefässgebieten



Schweizer Konsensus zur Therapie mit Thrombozyten-Funktionshemmern in der Angiologie

Kurt A. Jäger^a, Beatrice R. Amann-Vesti^b, Martin Banyai^c, Iris Baumgartner^d, Manuela Birrer^e, Henri Bounameaux^f, Corina R. Canova^g, Ulrich Frank^h, Beat Frauchigerⁱ, Augusto F. Gallino^j, Ernst Gröchenig^k, Daniel Holtz^l, Regula M. Jenelten^m, Lucia Mazzolaiⁿ, Hans Stricker^o, Daniel Desalmand^p

Tabelle 2. Empfehlungen für Patienten mit Basisbehandlung.

| Risikokonstellation | Empfohlene Behandlung |
|--|--|
| PAVK Stadium I | Unbefristet ASS |
| Stabile PAVK Stadium II | Unbefristet ASS |
| Stabile PAVK plus neue zerebrale Symptome unter ASS* | Unbefristet Clopidogrel |
| PAVK Stadium III/IV – Kritische Ischämie | Unbefristet Clopidogrel |
| Diabetischer Fuss mit oder ohne Wunden | Unbefristet ASS |
| Karotisstenose symptomatisch/asymptomatisch | Unbefristet ASS |
| Karotisstenose mit Rezidivsymptomatik unter ASS* | Unbefristet Clopidogrel |
| Karotidisdissektion ohne Embolien/Vertebraldissektion | Unbefristet ASS |
| Karotidisdissektion mit Embolien | Eventuell i.v.-Heparin/orale Antikoagulation |
| Stenose supraaortal/obere Extremitäten symptomatisch oder asymptomatisch | Unbefristet ASS |
| Thoracic-Outlet-Syndrom | Keine antithrombotische Therapie |

Modifikation der Risikofaktoren

Behandlung von:

- **Blutfetten**(Lipide): Zielwerte
 - LDL-Cholesterin **< 1.8 mmol/l bis <1.4 mmol/l**
 - HDL-Cholesterin **> 1.0 mmol/l**
 - Triglyzeride **< 3.0 mmol/l**
- **Rauchen**: Stopp
- **Blutdruck**: Ziel **< 130/85** (ACE-H!)
- **Blutzucker**: Ziel HBA1c **< 7.0%**; BZ **< 8.0**
- **Übergewicht**: Ziel-BMI **< 30**

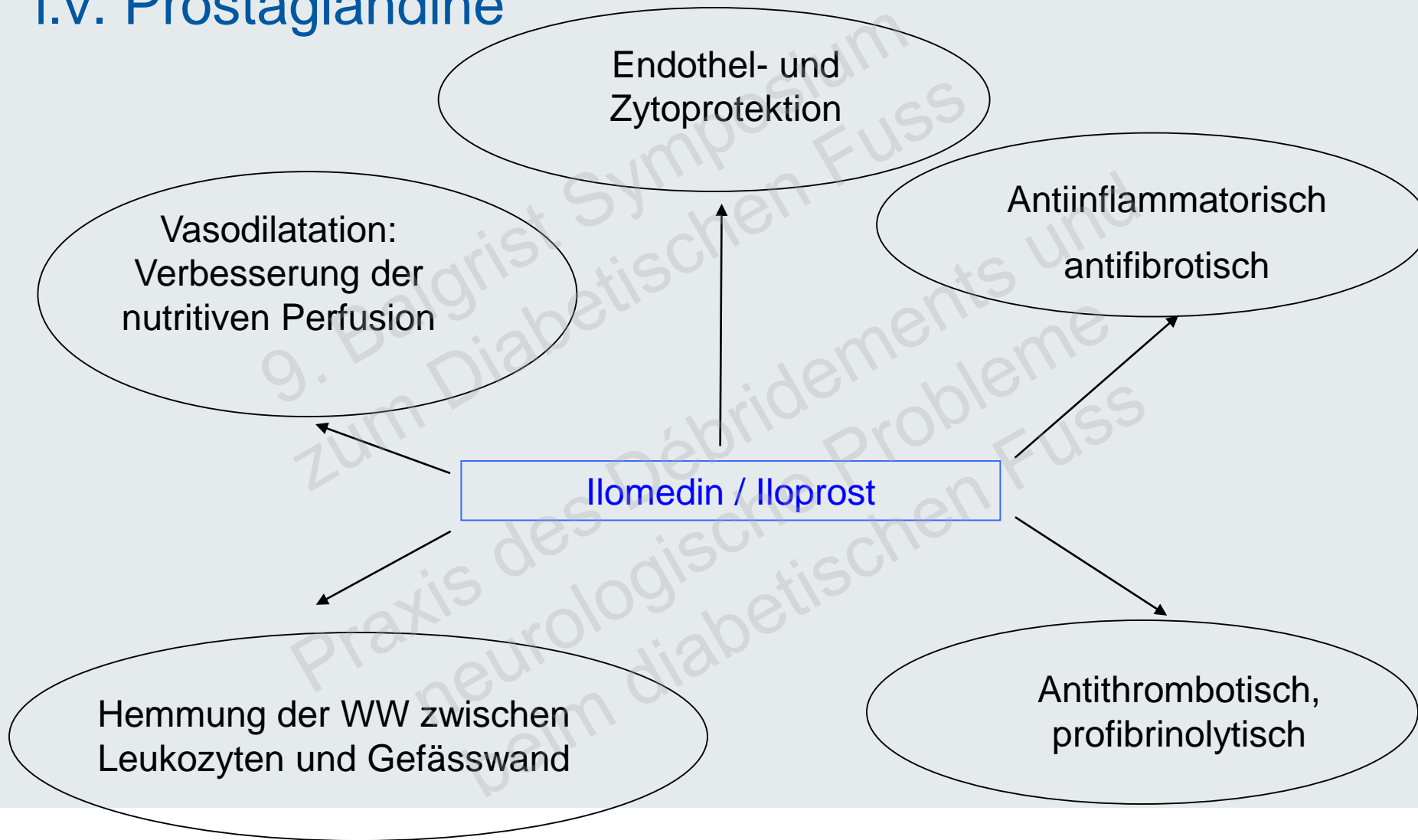


Gefässaktive Medikamente

- Prostanoid (Ilomedin – Infusionen, 4h/d, 2 – 3Wo)
 - Verbesserung der Mikrozirkulation
- **Kein Platz haben:** PADMA 28 resp PadMed, Cilostazol (Pletal), Pentoxifyllin (Trental), Buflomedil (Loftyl)
- Entothelin-Rezeptorantagonisten (Bosentan, Tracleer®)?
→ **BOOTS Studie** bei Diabetischem Fuss



i.v. Prostaglandine



Angiogenese Förderung

Intramuskuläre Gentherapie mit non viral 1FGF Plasmid DNA

XRP0038/NV1FGF 4mg (or PLACEBO) will be administrated at 2-week intervals for a total of 4 administrations (4 mg each).


Scheduled on day 1, day 15 +/-2, day 29 +/-2 and day 43 +/-2.

in order to avoid missing administration, a window of +/- 4 days is allowed



Angiogenese Förderung

Intramuskuläre Stammzelltherapie (TACT)



500 ml Bone marrow
General anesthesia

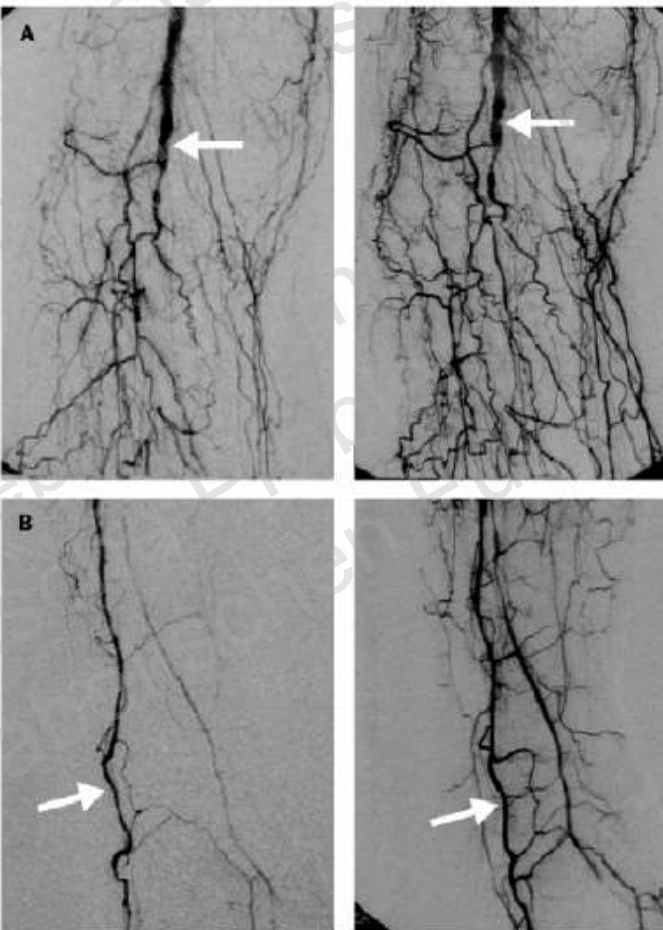
Isolation of BM-MNC
Cellseparator
(Mononuclear Cells)
in 30 ml

Intramuscular Injection
M. gastrocnemius
40 Injection Sites
1.5 cm deep

45 Patients

Before Implantation **24 weeks after Implantation**

A **B**



The figure displays four angiographic images arranged in a 2x2 grid. The top row, labeled 'A', shows the vascular network 'Before Implantation'. The bottom row, labeled 'B', shows the vascular network '24 weeks after Implantation'. The left column (A and B) shows the main artery, with white arrows pointing to it. The right column shows the branching network of smaller vessels. In the '24 weeks after Implantation' images (B), there is a noticeable increase in the density and branching of the vascular network compared to the 'Before Implantation' images (A).

Therapie der PAVK

Invasive vaskuläre Therapie des DFS

Revaskularisation

- Endovaskulär-kathetertechnisch
- Offen-chirurgisch

Amputation

Indikationen zur Revaskularisation

Cave:

- Trotz schwieriger Arterienanatomie und geringer Offenheitsrate soll der **Eingriff versucht werden**. Denn: selbst wenn die Arterie wieder zugeht nachdem das Ulkus abgeheilt ist kann das Ulkus geschlossen bleiben (Ankicken der Wundheilung)
- ev. sind **wiederholte** Revaskularisationen nötig
- Angiosom-Konzept hat **keinen prognostisch Vorteil** und daher beim DFS von geringer Bedeutung

Ziel der Revaskularisation

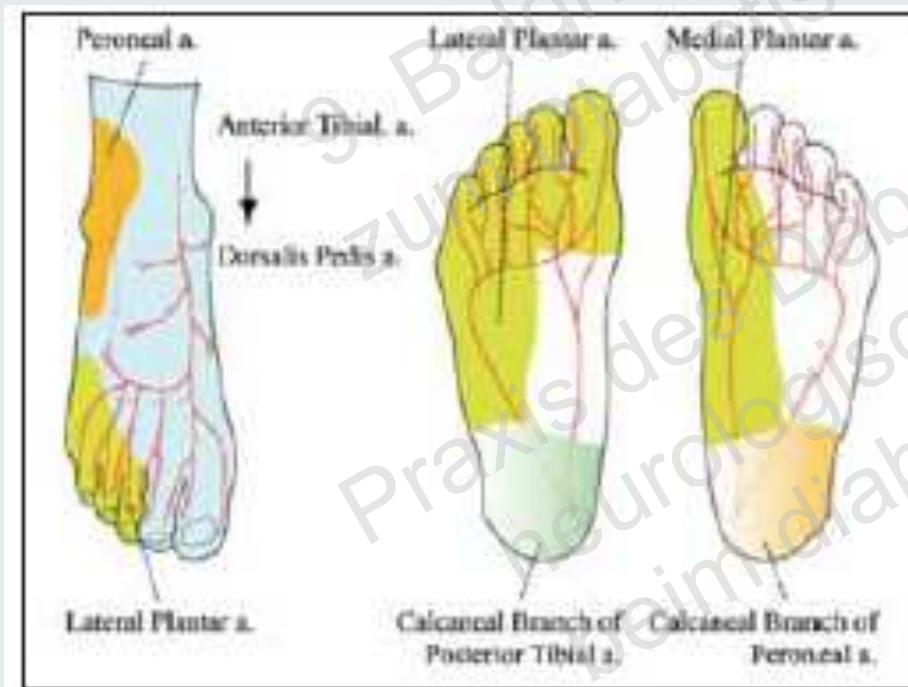
- Pulsatiler Fluss in mind. 1 Fussarterie
 - Idealerweise: Feeder-Arterie des Ulkus (ANGIOSOM-Konzept)

Therapie: Angiosom-Konzept

Angiosom = dreidimensionales Gefässterritorium

Am Fuss:

- 6 Angiosome,
- 3 Feeder-Arterien = Unterschenkelarterien

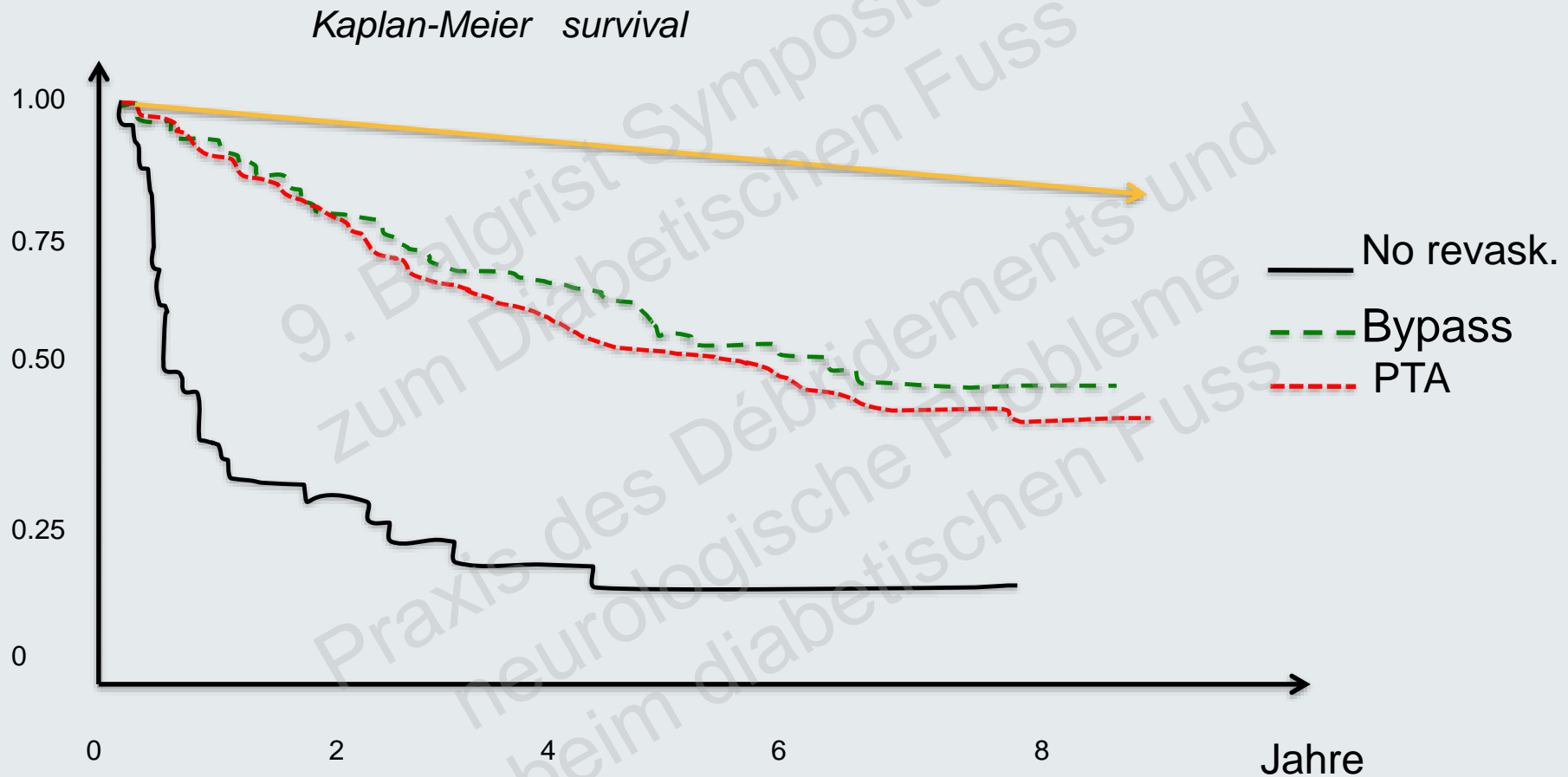


Ulkuslokalisation gem.
Angiosom-Konzept erlaubt die
gezielte Revaskularisation

Nutzen der Revaskularisation bei arteriellen Ulkus

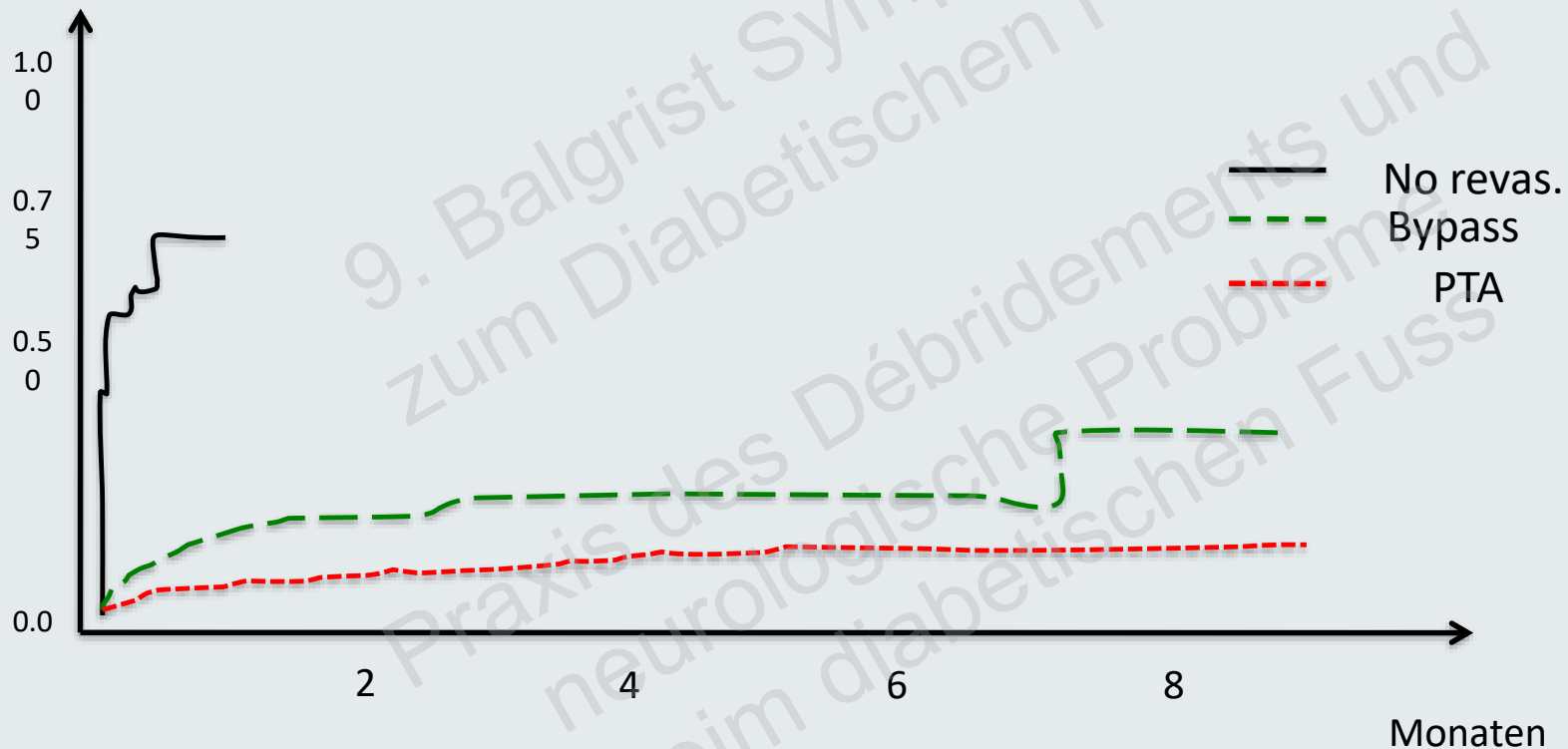
- **Reduktion des Wundschmerzes**
- **beschleunigt Wundheilung**
- **Verminderte Mortalität**
- **Verminderte Rate an Major Amputations (Rate an minor amputations ist tendenziell zunehmend): Limb salvages Rates > 88%**

Überleben bei Diabetiker mit CLI und Ulkus



Amputationrate bei diabetischem Fuss

Kaplan-Meier major amputation



Limb salvage rate bei DFS

Table 1 Mid-Term Outcomes of Endovascular Therapy for Critical Limb Ischemia

| First Author | Patients (n) | Diabetes (%) | Outcome | Rate (%) | Follow-Up Time (y) |
|--------------------------|-----------------------|--------------|---------|----------|--------------------|
| Laird ⁴⁰ | 155 | | AFS | 82 | 0.5 |
| Giles ¹³ | 176 | 72 | RAS/LS | 39/84 | 1 |
| DeRubertis ³² | 184 | 57 | LS | 88 | 1 |
| Conrad ¹⁵ | 447 | 66 | LS | 88 | 1 |
| Romiti ¹² | 2,653 (meta-analysis) | 61 | LS | 82 | 3 |

Abbreviations: AFS, amputation-free survival; LS, limb salvage; RAS, reintervention, amputation, or stenosis > 60%.

LSR nach **endovaskulärer Revaskularisation (PTA, BMS)** bei ausgesuchter Population, auch mit DFS, fwup 1-3 J.: **> 80%**

LSR ohne Revaskularisation **<45%**

LSR nach **DES und DEB?**

Nutzen der Revaskularisation auf Infektion

Verbesserte Perfusion führt zu:

- „keinen direkten Effekten auf die Infektion“
- Aber: indirekt zur besseren Heilung via
 - höhere Antibiotika-Konzentration im infizierten Gewebe
 - Höheren Leukozytenzahlen im infizierten Gewebe
 - Besserer Wundheilung

Screening und Prävention aus angiologischer Sicht



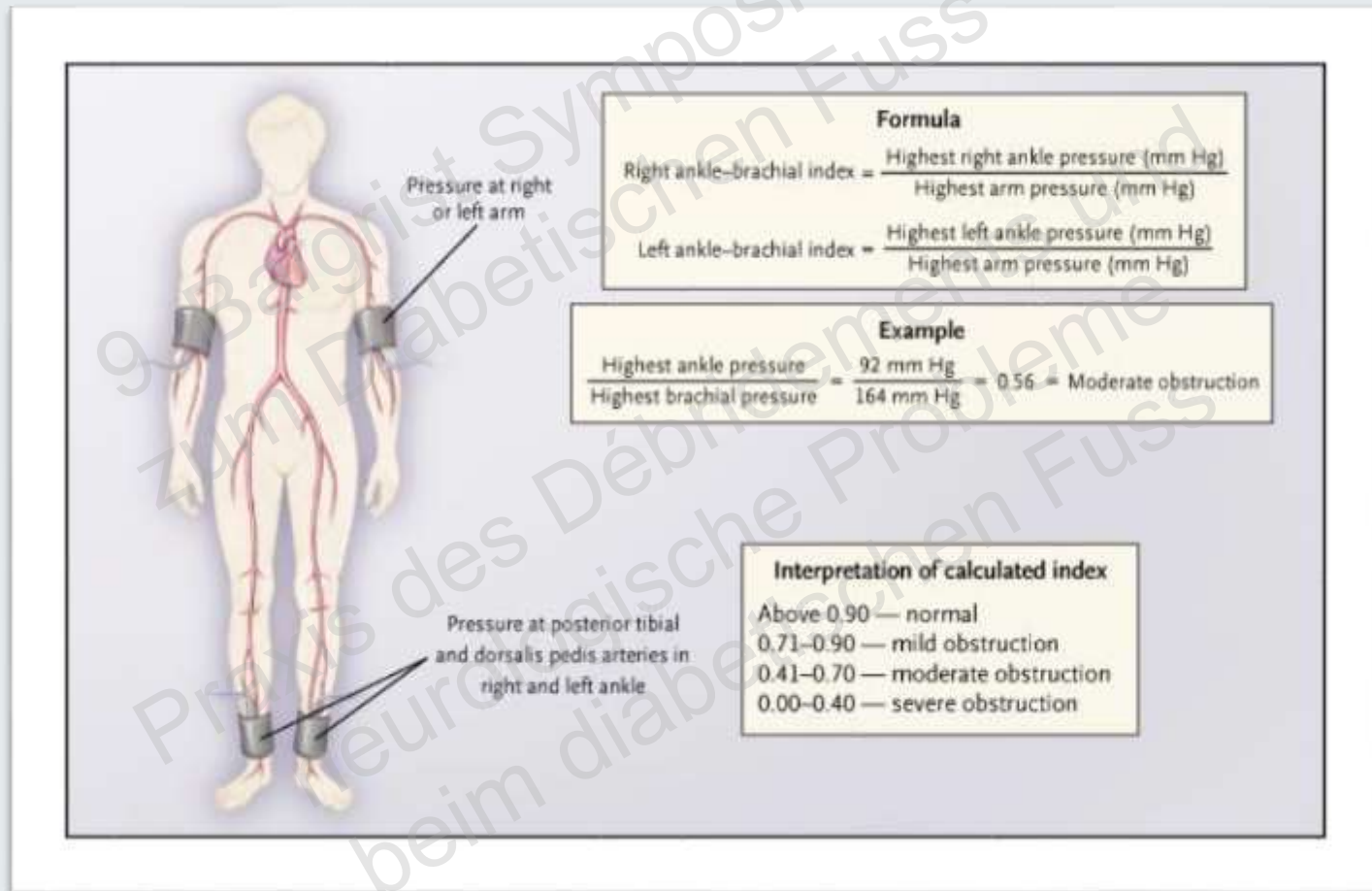
Bedeutung des diabetischen Fusses

- „Der diabetische Fuss **ist ohne Schutz**“
- „Der diabetische Fuss **schweigt**“
- „Der diabetische **Fuss ist voller Dynamik**“
 - Foudroyanter Infekt!
 - Amputation

daher:

- bei jeder ärztlichen Konsultation: **Fussstatus → Risikofuss?**
- diabetische Fuss = **Notfallsituation**

ABI-Messung (Ankle-Brachial Index)



ABI-Screening beim Diabetiker

American Diabetes Association empfiehlt PAVK-Screening mittels ABI bei Diabetes-Patienten

–ABI-Screening ist indiziert bei Diabetes und

- Alter >50 Jahre
- Alter <50 Jahre mit anderen PAVK-Risikofaktoren oder Diabetesdauer >10 Jahre

–Bei normalen Werten

- Belastungstest
- ABI-Test alle 5 Jahre wiederholen



Take-home messages

Angiologische Abklärung des diabetischen Fussulkus

- Wegen Medialcalzinose, Infekt, Mikroangiopathie und Neuropathie können beim Diabetiker die klassischen **klinischen Zeichen** der chronisch kritischen Ischämie **fehlen**
- Die **Prognose der Ulkusheilung** kann auch beim Diabetiker genau und einfach bestimmt werden mittels
 - Wundbeurteilung
 - Grad der Ischämie: ABI, TBP, TcPO₂ (SSP)
 - Grad des Fussinfektes



Take-home messages

Angiologische Abklärung des diabetischen Fussulkus

- Die **Prognose der Ulkushheilung** kann auch beim Diabetiker genau und einfach bestimmt werden mittels
 - Wundbeurteilung
 - Grad der Ischämie: ABI, TBP, TcPO₂ (SSP)
 - Grad des Fussinfektes

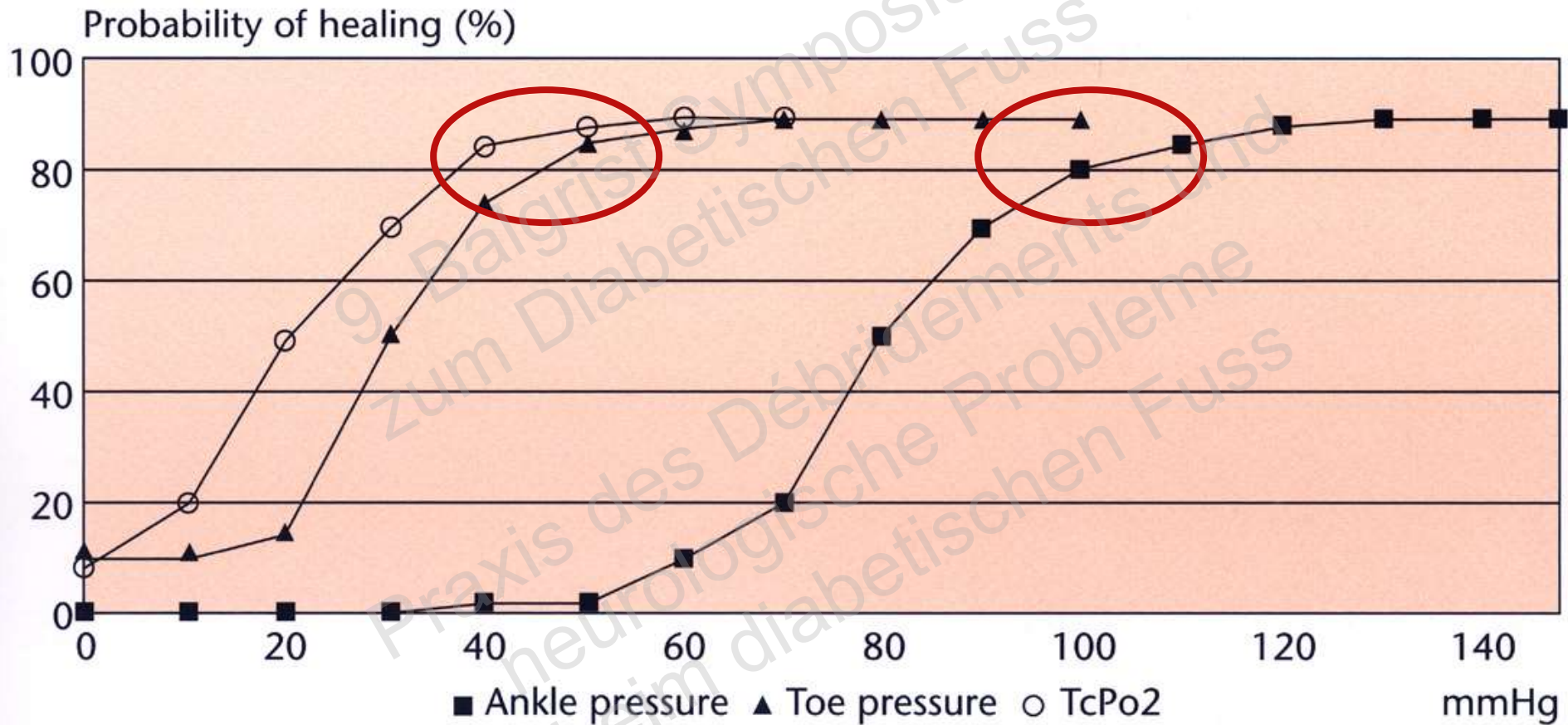
Take-home messages:

Angiologische Abklärung des diabetischen Fussulkus

- PAVK ist der **wichtigste Faktor** für die Prognose der Ulzera beim diabetischen Fuss
- Jedes Ulkus, das **nicht innert 4 Wochen abheilt**, muss angiologisch abgeklärt werden
- **Puls?** Fehlt → **ABI?** <0.9 oder > 1.3 → **weiterführende angiologische Spezialuntersuchungen**



Abschätzung der Heilungschance



Non-invasive evaluation and an estimate of probability of healing

Take-home messages

Diabetisches Fuss-Syndrom

= multifaktorielle Genese

= multidisziplinäre Betreuung

9. Bärzlist Symposium
zum Diabetischen Fuss
Praxis des Débridements und
neurologische Probleme
beim diabetischen Fuss



Besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit



9. Balgrist Symposium zum Diabetischen Fuss

Praxis des Débridements und
neurologische Probleme
beim diabetischen Fuss

