

Das diabetische Fußsyndrom – Neue Aspekt in Diagnostik und Therapie

PD Dr. med. Ralf Lobmann

Der Diabetes als klassische „Wundheilungsstörung“ ist verbunden mit verschlechterter Wundheilung und hoher Infektionsrate.

Aufgrund des Systemcharakters des Diabetes mellitus ist von einer umfassenden Störung von Stoffwechsel und Funktionsprozessen des Organismus auszugehen, die sich neben einer Verminderung auch in einer Störung der Struktur, der Zusammensetzung und des Verhältnisses einzelner Wachstumsfaktoren und Mediatoren der Wundheilung (Interleukine, Wachstumsfaktoren, Proteasen etc.) zueinander äußert.

Die normale Reaktion auf eine Gewebsverletzung ist ein zeitlich und strukturell geordneter zellulärer Prozess, der in der annähernd vollständigen Wiederherstellung der anatomischen und funktionellen Integrität endet. Die einzelnen Phasen der Wundheilung - Inflammation, Proliferation und Epithelialisierung - sind zum Teil überlappend und werden durch Zytokine und Wachstumsfaktoren koordiniert. Dabei spielt das zeitliche und konzentrationsabhängige Arrangement dieser Faktoren eine wichtige Rolle.

Bei chronischen Wunden ist der Wundheilungsprozeß verlängert oder unvollständig und äußert sich in einem unzureichenden anatomischen und funktionellen Ergebnis

Insbesondere Störungen der Wundheilung beim Patienten mit Diabetes mellitus sind durch eine Dysfunktion der Granulozyten mit gestörter Freisetzung von Mediatoren und einem gestörten Profil von Wachstumsfaktoren zu erklären. Zum Beispiel finden sich in diabetischen Wunden erniedrigte Spiegel von PDGF und deutlich erhöhte Spiegel von Proteasen, und hier in besonderer Weise Matrix-Metalloproteasen (MMP's).

In der ersten Phase der Wundheilung sind die Proteasen für das zelluläre Wunddebridement und die Fenestrierung der Basalmembran verantwortlich. Dadurch wird die Zellmigration in das Wundgebiet gefördert. In den späteren Phasen der Wundheilung, der Granulation und des Remodelings sind MMP's entscheidend für den geordneten Matrixaufbau, die Fibroblastenstimulation und die Angiogenese. Im Verlauf dieser Gewebsreparation kommt es mit fortschreitender Heilung zu einem Anstieg der Inhibitoren der Matrix-Metalloproteasen (TIMP-1, TIMP-2) und schließlich zum Abschluß der Wundheilung.

Persistierend hohe Konzentrationen der MMP's können dagegen zu einer Chronifizierung von Wunden führen, indem neben der protrahierten physiologischen Wirkung der Proteasen eine hohe MMP-Aktivität geeignet ist, Wachstumsfaktoren und auch deren Rezeptoren zu denaturieren.

Seit mehr als einer Dekade werden klinische Studien initiiert, um die topische Applikation von exogenen, autolog oder rekombinant hergestellten Wachstumsfaktoren zur Beschleunigung der Wundheilung bei chronischen Wunden zu untersuchen. Diese Studien zeigten teilweise positive Ergebnisse, doch es bietet sich zur Zeit noch ein uneinheitliches Bild.

Bis heute ist nur ein rekombinanter Wachstumsfaktor (PDGF-BB), für den klinischen Einsatz beim diabetischen Fußulkus ausreichend klinisch erprobt.

Dabei bleibt fraglich, ob ein Wachstumsfaktor alleine in der Lage ist, die Gewebereparatur und die Störungen auf verschiedenen Ebenen der Heilung bei chronischen Wunden zu regulieren.

Ein weiterer Ansatz besteht in der Modulation der MMP's durch Protease-Inhibitoren; neben experimentellen Ansätzen (Doxycyclin, Infliximab, All-trans-Reninolsäure) stehen bereits verschiedenen Wundaufgaben mit Protease-mindernder Kompetenz (Promogran, Dermax) zur Verfügung.

Neben der Modulation der Wundheilung durch den topischen Einsatz von Wachstumsfaktoren scheint somit die Therapie mit so genannten Proteasen-Inhibitoren sinnvoll, um die Balance von Proteasen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren wiederherzustellen und dadurch die Wunde in ein aktives Stadium zu überführen. Erste klinische Studien scheinen sowohl dieses Wirkprinzip, als auch die klinische Effektivität zu bestätigen

Es bleibt aber auch festzustellen, daß zum einen die meisten diabetischen Ulzerationen durch Schulung und Information der Patienten vermieden werden könnten. Zum anderen können rund 70% der neuropathischen Fußläsionen beim Patienten mit einem Diabetes mellitus durch eine strukturierte und stadiengerechte Therapie (Entlastung, Debridement, Antibiose, local good wound care; TIME) zur Abheilung gebracht werden.

Innovative Therapieoptionen sind aber bei der großen Zahl von chronifizierten Läsionen eine sinnvolle und hilfreiche Ergänzung.