

Untersuchung zu Prävalenz und Art von Pilzinfektionen der Füße unter Berücksichtigung neuropathischer Defizite bei Menschen mit Diabetes mellitus

AZITA LENGLER

INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



edition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Untersuchung zu Prävalenz und Art von Pilzinfektionen
der Füße unter Berücksichtigung neuropathischer Defizite
bei Menschen mit Diabetes mellitus**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereiches Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Azita Lengler
geb. Karimpour

aus Kermanshah, Iran

Gießen 2010

Aus der Medizinischen Klinik III und Poliklinik

Direktor: Professor Dr. med. R.G. Bretzel

des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. med. R.G. Bretzel

2. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Goebeler

Tag der Disputation: 16. Juni 2010

Meinem Neffen, Tile Maximilian Graiff

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition und geschichtliche Hintergründe des Diabetes mellitus	1
1.2	Klassifikation des Diabetes mellitus	2
1.3	Epidemiologie	4
1.4	Folgen und Komplikationen der Diabeteserkrankung	4
1.5	Diabetisches Fußsyndrom	10
1.7	Ziel der vorliegenden Arbeit und Fragestellungen	14
2	Material und Methoden	15
2.1	Untersuchungskollektiv, Ein-/ Ausschlusskriterien	15
2.2	Instrumentarien	15
2.2.1	Fragebogen zum Fußcheck	15
2.2.2	Fußdokumentationsbogen	15
2.2.3	Methode der mykologischen Probeentnahme	16
2.2.4	Untersuchungsmethode der autonomen und peripheren Neuropathie	17
2.2.5	Untersuchungsset, Arbeitsmittel	21
2.2.6	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	22
2.2.7	Güte der Stoffwechseleinstellung (HbA1c)	22
2.2.8	Störung der Schilddrüsenfunktion (basales TSH)	22
2.2.9	Weitere Hilfsmittel	24
2.3	Studienablauf	25
2.3.1	Rekrutierung von Teilnehmern	25
2.3.2	Standardisierung von Befunderhebung und Probengewinnung	25
2.4	Befunderhebung und Probengewinnung	27
2.4.1	Mykologische Befunderhebung und Probengewinnung	27
2.4.2	Neuropathische Befunderhebung und Blutabnahme	28
2.5	Probenaufbereitung und Auswertung	29
2.5.1	Probentransport	29
2.5.2	Probenaufbereitung	29
2.5.3	Bestimmung von HbA1c und TSH	30
2.6	Statistische Auswertung	30
2.6.1	Ein-/Ausschluss	30
2.6.2	H ₀ -Hypothesen	30
2.6.3	Statistische Beratung/ Software	33
3	Ergebnisse	35
3.1	Charakterisierung des Studienkollektivs	35
3.1.1	Stichprobenumfang	35
3.1.2	Alter	36
3.1.3	Geschlecht	36
3.1.4	Nikotin- und Alkoholkonsum	36
3.1.5	Diabetesdauer	36
3.1.6	Diabetestherapie	37

3.2	Deskriptive Analysen.....	37
3.2.1	Neuropathischer - Defizit - Score (NDS).....	37
3.2.2	Neuropathischer Symptom - Score (NSS)	39
3.2.3	Sudomotorik (Schweißsekretion, Neuropad®).....	41
3.2.4	Mykologische Befunde	41
3.2.5	Weitere mögliche Einflussgrößen	46
3.3	Explorative Analysen.....	54
3.3.1	Neuropathischer Defizit - Score (NDS).....	54
3.3.2	Neuropathischer Symptom - Score (NSS)	60
3.3.3	Sudomotorik (Schweißsekretion, Neuropad®).....	62
3.3.4	Mykologische Befunde	66
3.3.5	Risiko Makroangiopathie.....	75
3.3.6	Risiko früherer Fußulzera und neurologische Qualitäten	77
3.4	Ergebniszusammenfassung	79
3.4.1	Studienkollektiv.....	79
3.4.2	Hauptfragestellungen	79
4	Diskussion	91
4.1	Ausprägungsgrad neuropathischer Defizite (NDS).....	91
4.2	Ausprägungsgrad neuropathischer Symptome (NSS)	93
4.3	Ausprägungsgrad der autonomen Neuropathie (Sudomotorik, Neuropad®).....	94
4.4	Häufigkeit und Art von Pilzinfektionen der Füße im Untersuchungskollektiv.....	96
4.5	Identifikation und Evaluation weiterer möglicher Risikofaktoren für Fußmykosen	98
4.6	Schlussfolgerungen.....	100
5	Zusammenfassung	101
5.1	Zusammenfassung deutsch.....	101
5.2	Summary	103
6	Literatur.....	105
7	Anhang.....	116
7.1	Ergänzende Tabellen.....	117
7.2	Instrumentarien.....	139
7.2.1	Ethikantrag	139
7.2.2	Fragebogen.....	144
7.2.3	Dokumentationsbogen	151
7.2.4	Schulungsmaterial	155
7.2.5	Befundbrief	158
7.3	Bisherige Veröffentlichungen aus den hier vorgelegten Daten.....	159
7.3.1	Originalarbeit.....	159
7.3.2	Als Abstract (ap) veröffentlichtes Poster.....	159
8	Erklärung.....	160
	Danksagung	161
	Tabellenverzeichnis.....	162
	Abbildungsverzeichnis	168

Abkürzungsverzeichnis

WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ADA	American Diabetes Association
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
IDDM	insulin dependent diabetes mellitus (insulinabhängiger Diabetes mellitus)
NIDDM	non insulin dependent diabetes mellitus (nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus)
IGT	impaired glucose tolerance
DM1	Diabetes mellitus Typ 1
DM 2	Diabetes mellitus Typ 2
ICA	Insulin Cell Antibody
IAA	Insulin Auto Antibody
GAD-65	Glutamatdehydrogenase 65
IDF	International Diabetes Federation
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
DDR	Deutsche Demokratische Republik
ZI	Zentralinstitut für kassenärztliche Versorgung
KHK	Koronare Herzkrankheit
pAVK	Peripher arterielle Verschlusskrankheit
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
N+/K+ ATPase	Natrium/Kalium Adenosintriphosphatase
DFS	Diabetisches Fußsyndrom

1 Einleitung

1.1 Definition und geschichtliche Hintergründe des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus beschreibt eine Stoffwechselerkrankung, deren Hauptmerkmal eine chronische Hyperglykämie darstellt, wobei die Ursachen multifaktoriell sein können und der Verlauf in der Regel chronisch progressiv ist.

Hinweise auf an Diabetes mellitus erkrankte Menschen mit den Symptomen der chronischen Hyperglykämie findet man bereits in frühen Geschichtseintragungen. So wird im Jahr 1550 vor Chr. auf den Papyrusrollen des „Alten Ägyptens“ über die Symptome Harnverlust und Glukosurie berichtet. In der altindischen Medizin bekommen die Symptome den Namen „honigsüßer Durchfluss“ und AVICENNA von Isfahan nennt die Erkrankung „Honig-Urin“.

Der chinesische Arzt TCHANG-THOUG-KING bezeichnet im Jahr 200 v. Chr. Durst, Polyurie und süßen Urin als Leitsymptome der Erkrankung. Bereits im Jahr 1 nach Christus beschreibt Aulus Cornelius CELSUS eine Harnflut, bei der der Erkrankte eine große Urinmenge ausscheidet und massiv an Gewicht abnimmt. Einen genetischen Zusammenhang vermutet Richard MORTON Ende des 17. Jh. und berichtet über seine Beobachtung, dass der Diabetes gehäuft in einzelnen Familien vorkommt. Trotz der über Jahrhunderte beobachteten Hinweise auf die Diabeteserkrankung konnte ihr bis Ende des 18. Jh. noch kein anatomisches Korrelat zugeordnet werden.

Erstmals 1869 beschreibt Paul LANGERHANS in seiner Dissertation über mikroskopische Untersuchungen der Bauchspeicheldrüse so genannte „helle Zellhaufen“, die sich von dem umgebenden Restgewebe deutlich unterscheiden (LANGERHANS 1869). Nähere Aufschlüsse über deren Funktion kann er jedoch nicht geben. Erst zwanzig Jahre später wurde durch Oskar MINKOWSKI und Josef von MERING der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Bauchspeicheldrüse hergestellt. Beide kamen durch ihre experimentellen Untersuchungen an pankreasextomierten Hunden zu diesem Ergebnis, nach dem sie bei den Tieren die bereits beschriebenen Leitsymptome wie Harnverlust und Glukosurie sowie erhöhte Blutzuckerwerte feststellten (MINKOWSKI 1893; VON MERING & MINKOWSKI 1890).

Die Vermutung, dass die von Langerhans beschriebenen „hellen Zellhaufen“ ein Sekret produzieren, welches wichtige Funktionen im Kohlenhydratstoffwechsel hat, äußerte 1893 erstmals Gustav Eduard LANGUESSE. Er nannte sie „Langerhanssche Insel“.

Schließlich gelang der Durchbruch in der Geschichte und Therapie des Diabetes mellitus im Jahr 1921, als der Physiologe BANTING und sein Schüler BEST aus dem Presssaft der Bauchspeicheldrüse einen Extrakt herstellten, der die Blutglukose eines an Diabetes erkrankten Hundes zu senken vermochte. Dieser Presssaft, der nach der Degeneration des exokrinen Pankreasanteiles entstand, wurde zunächst Isletin, später Insulin genannt. 1923 erhielt BANTING für die Entdeckung des Insulins den Nobelpreis (BENEDUM 1999).

Bereits im selben Jahr wurde in Deutschland das erste kommerziell hergestellte Insulinpräparat verfügbar. Durch Weiterentwicklungen stehen nun mehr als 80 Jahre nach der Entdeckung des Insulins eine ganze Reihe von gentechnisch hergestellten humaner und analoger Insulinpräparate zur Verfügung, die mit ihren unterschiedlichen Kinetiken eine individuelle Therapieanpassung erlauben (TATON et al. 2001).

1.2 Klassifikation des Diabetes mellitus

Laut Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird von einem manifesten Diabetes mellitus ausgegangen, wenn klassische Symptome wie vermehrter Durst, häufiges Wasserlassen und unklare Gewichtsabnahme, verbunden mit Blutzuckerwerten über 200 mg/dl, im Rahmen von Gelegenheitsmessungen vorzufinden sind oder wiederholt Nüchternblutzuckerwerte >126 mg/dl nachgewiesen werden (WHO 2008). Von der amerikanischen Diabetesfachgesellschaft (American Diabetes Association, ADA) wird als Vorstufe eines manifesten Diabetes mellitus der Begriff „gestörte Glukosetoleranz“ (impaired glucose tolerance, IGT) eingeführt, welcher sich an 2-Stundenwert in OGTT orientiert (>140 und <200 mg/dl). Daneben wird auch eine erhöhte Nüchternblutzuckerwerte unterschieden (110-126 mg/dl, impaired fasting glucose, IFG). Die Kriterien zur Diagnose und Klassifikation des Diabetes mellitus wurden 1997 von der ADA und der WHO revidiert (ALBERTI & ZIMMET 1998). In der neuen Klassifikation (aktuelle Version: (ADA 2008)) wird auf die Begriffe „insulinabhängiger Diabetes mellitus“ (IDDM) und „nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus“ verzichtet (NIDDM), da diese die Therapieoptionen und nicht die Pathomechanismen der Erkrankung kennzeichnen, hierzu darf auch auf die aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Klassifikation der DM der deutschen Diabetes Gesellschaft verwiesen werden (KERNER & BRÜCKEL 2007).

Nach der Pathogenese werden mehrere Diabetestypen unterschieden, wobei die größte Bedeutung dem Typ 1 und dem Typ 2 zukommt.

Für die Manifestation des Typ 1-Diabetes, der durch den absoluten Mangel an Insulin charakterisiert ist, werden verschiedene Ursachen wie Autoimmunprozesse (Nachweis von assoziierten Antikörpern: ICA, GAD-65, IAA), genetische Disposition sowie diverse Triggerfaktoren diskutiert (ATKINSON et al. 1990; BRETZEL 1988). Durch diese Faktoren verursacht, entsteht zu Beginn der Erkrankung eine Insulinitis, in deren Verlauf eine progrediente Zerstörung der β -Zellen des Pankreas erfolgt und letztlich in einem absoluten Insulinmangel resultiert.

Dagegen handelt es sich bei dem Typ 2-Diabetes entweder um eine periphere Insulinresistenz und/oder um eine gestörte Insulinsekretion der β -Zellen. Bei der Insulinresistenz kann ein familiär vererbbarer Defekt der Insulin-Rezeptorfunktion vorliegen (SHIMADA et al. 1990).

Auch unterschiedliche Genmutationen werden hierbei diskutiert (MOLLER et al. 1996).

Für die gegenwärtige Inzidenzzunahme des Diabetes mellitus, vor allem des DM Typ 2, ist als wesentlicher Risikofaktor die Adipositas zu nennen, von der zunehmend auch jüngere Menschen betroffen sind (GRIES et al. 2003). Vielfach besteht ein Diabetes mellitus im Rahmen eines metabolischen Syndroms. Dessen Kriterien beinhalten viszerale Adipositas, Dyslipidämie, niedriges HDL-Cholesterin, Blutdruck und Nüchternblutglukose. Die im Rahmen dieser Kriterien definierten Referenzwerte der International Diabetes Federation (IDF) (ALBERTI et al. 2005) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Kriterien des metabolischen Syndroms (International Diabetes Federation, IDF, 2005)

Kriterien	Männer	Frauen
Taillenumfang[cm]	> 94	> 80
Hypertriglyceridämie [mg/dl]	Mindestens 150	Mindestens 150
HDL-C [mg/dl]	< 40	< 50
Blutdruck [mmHg]	$\geq 130 / \geq 85$	$\geq 130 / \geq 85$
Nüchternblutglukose [mg/dl]	> 100	> 100

Daher kommt der Veränderung des Lebensstils als Haupttherapiekonzept eine immense Bedeutung zu. Hier konnte beispielsweise in der OSLO-Studie ein entsprechender Erfolg gezeigt werden: Es bestätigte sich, dass Normalgewicht, Ernährungsumstellung und vermehrte körperliche Aktivität zu signifikanter Verbesserung der Insulinresistenz führte (TORJESSEN et al. 1997). Reichen „Life-style-changes“ nicht aus, die Therapieziele zu erzielen, muss eine zusätzliche medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

1.3 Epidemiologie

Weltweit ist eine Zunahme der an Diabetes mellitus erkrankten Menschen zu beobachten. Nach Hochrechnungen der Weltgesundheitsorganisation wird die Anzahl der an Diabetes erkrankten Personen derzeit auf 180 Millionen geschätzt (WHO, Fact Sheet № 312, September 2006). Bis zum Jahr 2030 ist mit einem weiteren Anstieg der Erkrankten auf ca. 350 Millionen zu rechnen (RATHMANN & GIANI 2004).

In Deutschland ist die epidemiologische Datenlage zur Diabetes mellitus-Erkrankung und ihren Folgeerkrankungen lückenhaft. So liegen aktuell nur Schätzungen vor, die unter anderem aus den Daten des Bundes-Gesundheitssurveys, Erhebungen von Krankenversicherungen, Kliniken und Praxen sowie aus den Umsatzraten von Antidiabetika hervorgehen. Ende der 50er Jahre wurde in der ehemaligen DDR ein Diabetesregister eingerichtet. Aufgrund der verfügbaren Daten (MICHAELIS & JUTZI 1991) sowie Krankenkassendaten der AOK Dortmund (HAUNER et al. 1992) ergab sich für Deutschland Ende der 80 Jahre eine Gesamtprävalenz des Diabetes zwischen 4 und 5 % bzw. zwischen 3,5 und 4 Millionen Menschen. Hochrechnungen des Zentralinstitutes für die Kassenärztliche Versorgung (ZI) zeigen einen Anstieg der erkrankten Personen auf 5,2 Millionen (BRENNER et al. 2006). Basierend auf Krankenkassendaten der AOK Hessen ist ein Prävalenzanstieg von 7,2 % im Jahr 1998 auf 8,8 % im Jahr 2001 zu erkennen (HAUNER et al. 2003). Aktuell ist jedoch von rund 8 Millionen Diabetikern in Deutschland auszugehen, demzufolge dürften bereits 10 % der deutschen Bevölkerung an Diabetes mellitus leiden (HAUNER et al. 2008).

1.4 Folgen und Komplikationen der Diabeteserkrankung

Durch den medizinischen Fortschritt und die Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten, insbesondere der Insulintherapie, hat die Häufigkeit der Akutkomplikationen vor allem die Ketoazidose mit letalem Ausgang deutlich abgenommen. Betrug die Letalität durch das Coma diabeticum in der Prä-Insulin-Ära 75 %, so reduzierte sich diese durch die Anwendung der Insulintherapie auf weniger als ein Prozent (BRETZEL 1984). Trotz großer Fortschritte vermögen jedoch auch moderne Therapieregime nicht, diabetogene Sekundärkomplikationen im Sinne einer diabetischen Mikro- bzw. Makroangiopathie, Retinopathie, Nephropathie, diabetischen Polyneuropathie sowie des diabetischen Fußsyndromes konsequent zu verhindern.

Wesentlich für die Ausprägung diabetischer Sekundärkomplikationen sind Veränderungen an den kleinen und großen Blutgefäßen aufgrund einer chronischen Hyperglykämie. Diese

Veränderungen werden durch die Bindung und Ansammlung von kohlenhydratreichen Eiweißmolekülen an den Gefäßwänden verursacht. Betroffen sind vor allem die retinalen, glomerulären und endoneuronalen Kapillaren und Arterien (BROWNLEE 1997). Zudem führt die Höhe des Blutglukosespiegels nicht selten bei Diabetikern zu einer erhöhten Thrombogenität aufgrund einer verstärkten Aktivierung der Blutplättchen, zu einer Hyperkoagulation und einer verminderten Fibrinolyse. Eine Thrombogenität mit Gefäßveränderungen ist progredient und kann zu konsekutivem Endorganversagen führen (JOKL & COLWELL 1997).

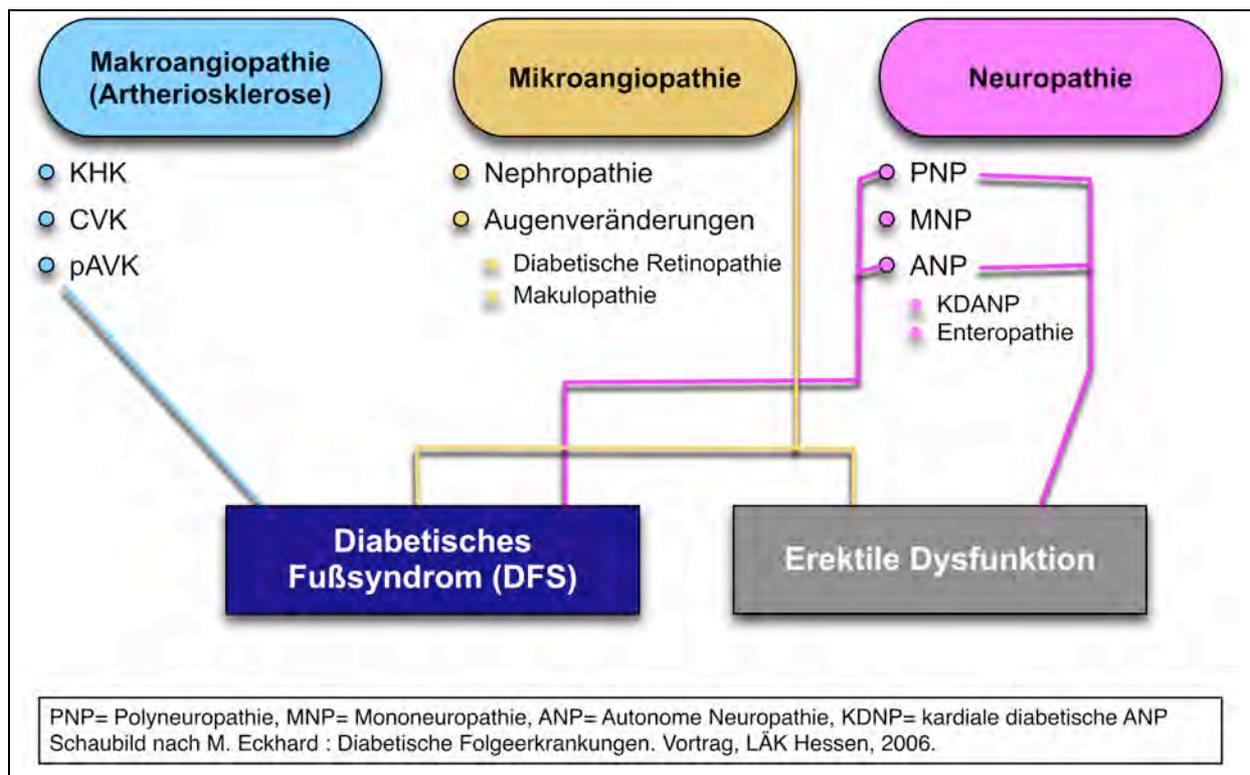


Abbildung 1: Diabetische Folgeerkrankungen - Übersicht

Die Sekundärkomplikationen und die daraus resultierenden diabetischen Folgeerkrankungen (vgl. Schema in Abbildung 1) gehören heute zu den häufigsten Todesursachen bei Diabetikern. Dies macht sich auch bei deren mittleren Lebenserwartung bemerkbar. Wie aus den Daten des US-amerikanischen National Health Interview Survey (NHIS) zu entnehmen ist, weisen Diabetiker in den Vereinigten Staaten, abhängig vom Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, eine deutlich verkürzte Lebenserwartung auf. Hiernach zeigen 40jährige Frauen eine Verkürzung um 14,3 und Männer um 11,6 Jahre (NARAYAN et al. 2003).

In den Industrieländern ist der Diabetes mellitus die viert häufigste Todesursache, allein die kardiovaskulären Erkrankungen (KHK) sind für 75 % der Gesamtmortalität verantwortlich (GEISS et al. 1995). Patienten mit kardialer autonomer diabetischer Neuropathie weisen eine

fünffach höhere Mortalität auf (EWING et al. 1991; SAMPSON et al. 1990). Der Typ 2-Diabetes, für sich allein betrachtet, erhöht das kardiovaskuläre Risiko um den Faktor zwei bis vier (WILSON & KANNEL 1992).

In dem Patientenkollektiv des Diabetes Typ 1 der EURODIAB IDDM Complication Study lag die Prävalenz einer **koronaren Herzerkrankung** (KHK) bei 9 % bei Männern und 10 % bei Frauen (KOIVISTO et al. 1996). Die Prävalenz von KHK bei Typ 2-Diabetikern betrug in der Paris Prospektive Study ca. 40 % bei Männern und etwa 45 % bei Frauen (BALKAU et al. 1997). Dabei stieg das kardiovaskuläre Risiko sowohl bei Diabetes mellitus Typ 1 als auch bei Diabetes mellitus Typ 2 mit der Dauer des Diabetes an (KROLEWSKI et al. 1991).

Wie die Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien zeigten, besteht bei Männern mit Diabetes mellitus eine 3,7-fach erhöhte **Myokardinfarkt**-Häufigkeit, bei Frauen ist dies um den Faktor 5,9 häufiger als im Vergleichskollektiv der Nicht-Diabetikerinnen (LÖWEL et al. 1999).

Eine weitere, ebenfalls durch die Makroangiopathie bedingte Folgeerkrankung, ist die Karotisstenose sowie die zerebrovaskuläre Schädigung und daraus resultierende Schlaganfälle. Den Ergebnissen der Framingham- und der Honolulu Heart-Study zufolge steigt die Apoplex-Inzidenz bei Diabetikern um den Faktor zwei bis drei (RODRIGUEZ et al. 2002).

Die **periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)** ist als eine weitere diabetische Komplikation zu nennen, die zu einer Durchblutungsstörung im Bereich der Bein- und Beckenarterien führt. Die Prävalenz einer pAVK beträgt bei Patienten mit Diabetes mellitus 20,9 % im Vergleich zu 7 % bei Nicht-Diabetikern (BEKS et al. 1995).

Als eine schwerwiegende Folgekomplikation, die durch die Mikroangiopathie verursacht wird, ist die **diabetische Nephropathie** zu nennen. Hiermit verbunden ist das chronische Nierenversagen mit terminaler Niereninsuffizienz und konsekutiver Dialysepflichtigkeit (HASSLACHER 2002; RITZ & USADEL 1999; WATKINS 2003). Lag in Deutschland im Jahr 1990 der Anteil der Diabetiker mit terminaler Niereninsuffizienz, die sich zur Dialyse vorstellten, bei 39 %, so stieg dieser 1995 auf 59 % an (RITZ & STEFANSKI 1996). Seit dieser Zeit zeigt sich vor allem ein stetig steigender Anteil der Patienten mit Typ 2-Diabetes, der eine Nierenersatztherapie benötigt (RITZ & STEFANSKI 1996; SCHWENGER et al. 2001). In den USA ist die diabetische Nephropathie der häufigste Grund für eine Dialysetherapie (AKMAL 2001).

Ein erstes messbares klinisches Zeichen der diabetischen Nephropathie ist die Mikroalbuminurie mit einer Nachweiskonzentration von 30 bis 300 mg Albumin pro Liter innerhalb von 24 Stunden im Sammelurin, bzw. 20-200 mg Albumin pro Liter im Spontanurin (MOLITCH et al. 2004). Die Inzidenz der Mikroalbuminurie bei Typ 1- Diabetikern erscheint zumindest in den nordeuropäischen Ländern in den letzten 20 bis 30 Jahren aufgrund der verbesserten Behandlung rückläufig zu sein (BOJESTIG et al. 1994; HOVIND et al. 2003). Im Gegensatz dazu ist bei Typ 2-Diabetikern in einem hohem Maß bereits bei der Diagnosestellung eine Mikroalbuminurie nachweisbar, nach UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) sogar bereits bei 7 % (ADLER et al. 2003). Hierfür wird vor allem eine lange präklinische Phase verantwortlich gemacht.

Die **diabetische Retinopathie und Makulopathie** sind diabetische Folgeerkrankungen (EURODIAB IDDM Complications Study 1994). Schon nach fünfjähriger Diabetesdauer ist bei ca. 20-25% der Typ 1-Diabetiker eine Retinopathie festzustellen, nach fünfzehn- bis zwanzigjähriger Erkrankungsdauer leiden bis zu 95% der Erkrankten an einer Retinopathie (KLEIN et al. 1984). Bei Patienten mit Typ-2 Diabetes ist bereits mit der Diagnosestellung bei 36% eine Retinopathie vorhanden (UKPDS-GROUP 1998). Die diabetische Makulopathie, die in drei verschiedenen Formen vorkommen kann, ist vor allem durch Makulaödem und Exudate gekennzeichnet, damit kombiniert können auch intraretinale Blutungen vorkommen. Da sowohl die Retinopathie als auch die Makulopathie lange Zeit symptomlos verlaufen können, muss eine regelmäßige Augenkontrolle durchgeführt werden. Zu den Risikofaktoren gehören Diabetesdauer, permanent erhöhte Blutzuckerwerte, arterielle Hypertonie und hormonelle Umstellung z.B. im Rahmen der Schwangerschaft oder Pubertät (HAMMES & LEMME 2002).

Eine weitere Folgekomplikation stellt die **diabetische Polyneuropathie** dar, wobei eine eindeutige Definition nicht festgelegt ist. So wird in der Literatur zwischen bis zu 16 verschiedenen diabetischen Polyneuropathien unterschieden (SINNREICH et al. 2005).

Eine einfache Beschreibung dieser Folgeerkrankung lautet: „Die diabetische Neuropathie ist das Vorhandensein von Symptomen oder Zeichen einer Dysfunktion eines peripheren Nerven bei Personen mit Diabetes mellitus, nachdem andere Gründe dafür ausgeschlossen wurden“ (BOULTON et al. 1998). Umso bedeutender ist bei der Diagnosestellung eine detaillierte Anamnese, verbunden mit spezifischer klinischer Untersuchung.

Häufig findet man eine Unterscheidung in symmetrische und asymmetrische Formen der Polyneuropathie. Bei der symmetrischen folgt eine weitere Differenzierung in eine sensorische

eine sensomotorische sowie autonome Neuropathie (THOMAS & TOMLINSON 1993). Somit kann die diabetische Polyneuropathie sowohl das periphere sensible, das motorische als auch das autonome Nervensystem betreffen (BRETZEL 2000).

Als die häufigste Form der diabetischen Polyneuropathie ist die distal sensorische oder sensomotorische Polyneuropathie zu nennen. Die Symptome, welche bei der sensorischen Form auftreten, können Taubheit, Kribbeln, Brennen, Schmerz- und Temperaturmissempfindungen sein. Im Bereich der unteren Extremitäten kommen die Beschwerden überwiegend symmetrisch vor, wobei häufig eine Schmerzwahrnehmungsstörung im Bereich der Füße beschrieben wird. Zusätzlich wird die distal sensorische Polyneuropathie in sowohl schmerzlose als auch schmerzhafte Formen unterteilt, wobei der schmerzlosen Form hinsichtlich der Chronifizierung von Ulzerationen eine große Bedeutung zukommt. Zudem haben weitere Symptome wie Verlust bzw. Beeinträchtigung von Druck, Vibration und Temperaturwahrnehmung einen wichtigen Einfluss. Bei der sensomotorischen Polyneuropathie werden weitere Symptome, die als brennender, pochender, ziehender Schmerz sowie Kälteempfindung und Allodynie auftreten, beschrieben.

Die Pathophysiologie der Schmerzsymptomatik basiert zum einen auf Defiziten der Nervenleitung, zum anderen werden elektrische Aktivitäten von einer geschädigten Nervenfasern auf eine benachbarte, ebenfalls lädierte Faser übertragen. Auch kann es durch Aktivitätsveränderung der Nervenendigungen zu einer abnormen Stimulierung der Schmerzrezeptoren mit konsekutiver neuropathischer Schmerzsymptomatik kommen. Zudem können die Schmerzen durch Schäden an A-, Delta- und C-Fasern, axonale Veränderungen, Störungen im Transmittersystem des zentralen Nervensystems sowie durch veränderte Durchblutung in der Peripherie verursacht werden (DYCK et al. 2003).

Für die Ätiologie der diabetischen Polyneuropathie, die noch nicht vollständig geklärt ist, werden verschiedene pathogenetische Mechanismen diskutiert. Der wichtigste Pathogenitätsfaktor ist jedoch die chronische Hyperglykämie. Damit verbunden ist ein gesteigerter Umsatz im Polyol-Stoffwechsel (BARDSLEY & WANT 2004; BOULTON et al. 2004b). Bei erhöhtem Glukosespiegel entsteht durch den enzymatischen Prozess Sorbitol, das ebenfalls enzymatisch zur Fructose umgewandelt wird (GREENE et al. 1993). Sorbitol wirkt als eine osmotisch wirksame Substanz und führt zu einer Minderung der Konzentration von Osmolyten, Myo-Inositol und Taurin in der Zelle. Taurin übt als Antioxidans und Bestandteil der Regeneration von Nervenzellen eine wichtige Funktion aus. So bewirkt die Verminderung dieser Substanz Zellschädigungen. Die Abnahme von Myo-Inositol führt über Zwischenmechanis-

men wiederum zur Reduktion der Na⁺/K⁺-ATPase-Aktivität (GREENE et al. 1993; STEVENS et al. 1993), wobei eine konsekutive Verringerung der Nervenleitgeschwindigkeit entsteht (BRISMAR & SIMA 1981; GREENE et al. 1987; MAYER & TOMLINSON 1983). Die Prävalenz der sensomotorischen Polyneuropathie liegt bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes im Mittel bei etwa 30 % (TESFAYE et al. 1996; THOMAS & TOMLINSON 1993; YOUNG et al. 1993b; ZIEGLER 1996).

Bei der diabetischen Mononeuropathie treten Störungen an bestimmten Nerven gehäuft auf. Allerdings liegt nicht immer nur der Befall eines einzelnen Nervs vor, häufig sind auch benachbarte Nerven mit betroffen. Bei der kranialen Mononeuropathie kann z. B. eine Schädigung des Nervus oculomotorius (3. Hirnnerv) zu retroorbitalen Schmerzen, Doppelbildern, Augenmuskellähmungen und Pupillenmotorikstörungen führen (BERGER 2000c). Außerdem kann es bei thorakolumbalen Nervenstammteilnahme zu einer thorakoabdominalen Neuropathie kommen, die sich als akuter, heftig tiefliegender und bohrender Schmerz darstellt. Die Prognose ist in der Regel gut, da sich die Symptome innerhalb von Monaten zurückbilden können (SUN & STREIB 1981).

Die autonome Neuropathie kann zu kardialen, respiratorischen, gastrointestinalen und urogenitalen Beeinträchtigung führen (VINIK et al. 2003). Zu den weiteren Organmanifestationen und klinischen Beschwerden können Störungen des neuroendokrinen Systems, der Sudomotorik, der Vasomotorik, der Pupillomotorik sowie der Trophik mit neuropathischem Ulkus gehören (GRIES & ZIEGLER 1996; HASLBECK 1993).

Für die Pathogenese der diabetischen autonomen Neuropathie wird prinzipiell die gleiche Pathogenese wie für die sensomotorische Neuropathie diskutiert. Eine Korrelation zwischen dem Auftreten schwerer rezidivierender Hypoglykämien und autonomer Polyneuropathie wurde in der EURODIAB-IDDM-Studie durch Untersuchungen langjähriger Diabetiker bestätigt (STEPHENSON et al. 1996).

Die Symptome der autonomen Neuropathie sind sehr vielfältig und können alle Organe betreffen, die autonom innerviert werden, wobei die Beschwerden sich z.B. in Form von orthostatischer Dysregulation, Gastroparese, Blasenentleerungsstörung, erektiler Dysfunktion sowie schwerwiegender kardialer autonomer Neuropathie manifestieren können. Als wesentliche Faktoren, welche das Auftreten dieser Folgekomplikationen begünstigen, sind insbesondere Diabetesdauer, glykämische Stoffwechseleinstellung sowie Fettstoffwechselfaktoren zu nennen. Meist ist der Typ 1-Diabetiker nach langjähriger Erkrankung betroffen. Eine Thera-

pie der autonomen Neuropathie führt selten zu einer „restitutio ad integrum“ (LOW et al. 2004).

Die sudomotorische Dysfunktion verbunden mit trophischen Störungen vor allem im Bereich der Füße stellen wichtige pathogenetische Faktoren für das diabetische Fußsyndrom dar.

1.5 Diabetisches Fußsyndrom

Das Diabetische Fußsyndrom (DFS) stellt insofern eine Besonderheit dar, als es die oben beschriebenen Komplikationen in sich vereint. Nach der international anerkannten Definition der WHO wird der diabetische Fuß als das Auftreten einer Ulzeration und/oder Gewebedestruktion beschrieben, wobei diese mit neurologischen Störungen und/oder verschiedenen Stadien der arteriellen Verschlusskrankheiten an den unteren Extremitäten sowie mit einer Infektion einhergehen (APELQVIST et al. 2000).

Je nach vorrangiger Störung werden beim DFS drei Entitäten unterschieden: neuropathische, ischämische und gemischt neuropathisch-ischämische Fußläsionen (BOULTON 1988, 1996; CAPUTO et al. 1994; SUMPIO 2000). Besonderes Kennzeichen des DFS ist die Polyneuropathie, von der im Laufe der Erkrankung mehr als 80 % der Patienten mehr oder weniger stark betroffen sind (BOULTON et al. 2004a). Bei mehr als 70% der Patienten mit Fußläsionen kommt es infolge neuropathischer Störung zu Fehlstellungen und Fehlbelastungen mit resultierenden Ulzera (Mali perforantes) (BOULTON 1990; CAPUTO et al. 1994; CHANTELAU 1999; MURRAY et al. 1996). Einen entscheidenden Einfluss übt hierbei die verminderte Druck- und Schmerzwahrnehmung der Patienten verbunden mit fehlendem Schutzreflex aus, in deren Folge Überlastungen und Traumen sehr spät oder gar nicht wahrgenommen werden. Die externen Traumen sind häufig mechanischer Art (z.B. zu enges Schuhwerk, falsche Nagelpflege). Sie verursachen gefolgt von einer Entzündung eine Verletzung der Kutis und Subkutis, wodurch es letztlich zur Ausbildung eines Fußulkus kommt (CHANTELAU 1999; LEVIN 1997). Querschnittuntersuchungen ergaben, dass diese Traumata sehr häufig (in 80- 90 % der Fälle) den Fußulzera voraus gehen (APELQVIST et al. 1990a; MACFARLANE & JEFFCOATE 1997). Die periphere arterielle Verschlusskrankheit stellt eine wesentliche Ursache bei 10-30% der Fußläsionen dar. Dabei schwanken die Angaben je nach Zentrum von 20-73% (CAPUTO et al. 1994; CHANTELAU 1999; REIKE & ANGELKORT 1999).

Besteht neben dem Fußulkus der so genannte Risikofuß mit Neuropathie und/oder Makroangiopathie, so ist die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms als sicher anzusehen (APELQVIST et al. 1990b).

Das diabetische Fußsyndrom ist eine der häufigsten Folgekomplikationen bei Diabetikern. Die Inzidenz wird auf 5 – 7,5% geschätzt und die Prävalenz mit 15 - 18% angegeben (FRYKBERG 1999; MANCINI & RUOTOLO 1997).

In Deutschland zählen 30 - 65% aller Diabetiker zu den Risikopatienten hinsichtlich der Manifestation dieser Folgeerkrankung. Es wird davon ausgegangen, dass rund 20% der stationären Aufenthalte eines Diabetikers aufgrund des DFS verursacht und erforderlich werden und etwa $\frac{1}{4}$ der Krankenhauskosten hierauf zurückzuführen sind (MANCINI & RUOTOLO 1997; REIBER 1996). Nach Ergebnissen der Studie „Kosten des Diabetes mellitus“ (KoDiM 2001) der PMV Forschungsgruppe, entfielen von den jährlichen Diabetes- Direktkosten von 2.507 Euro ca. 542 Euro auf die Behandlung der Grunderkrankung, etwa $\frac{4}{5}$ der Kosten waren durch die Behandlung und Pflege der Diabetesfolgeerkrankungen und deren Komplikationen verursacht (KÖSTER et al. 2005). Ein großes Problem stellen die mehrfach rezidivierenden Fußulzerationen dar, von denen etwa 25% der Patienten betroffen sind (MULLER et al. 2002). Bei den Fußläsionen stellen die bakteriellen Infektionen eine schwerwiegende Komplikation dar. Es wird zwischen Oberflächen und Tiefeninfektion unterschieden. Während sich oberflächliche Infektionen auf die Haut- und Unterhautstrukturen beschränken, nehmen tiefe Infektionen oftmals einen schweren Verlauf, da sie sich bis zu Muskulatur, Sehnen, Faszien und Knochen ausdehnen können.

Chronische Fußulzera sind zumeist polymikrobiell besiedelt und haben das Risiko einer invasiven Infektion. Vor allem bei Infektion tiefer Schichten kommt es häufig zu Mischinfektionen, deren Progression durch eine lokale Azidose begünstigt wird (MELENEY 1931).

Die Untersuchungen zur Erregersituation zeigen ein Vorkommen von 60 - 70% grammpositiver Aerobier (z.B. *Staphylococcus aureus*), 20 - 30% gramnegativer Aerobier (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*) und 4 - 15% Anaerobier wie z.B. Streptokokken (BAMBERGER et al. 1992; CAPUTO et al. 1994; GRAYSON 1995; LANDGRAF & HIERL 1999; LIPSKY et al. 1990).

Ein oft unterschätzter Einflussfaktor für die Entstehung von Fußinfektionen sind die Fußmykosen, wobei über deren Prävalenz bei Diabetikern nur wenige Daten vorliegen (GUPTA & HUMKE 2000; GUPTA et al. 1998; MAYSER et al. 2004; YOSIPOVITCH et al. 1998). Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Pilzinfektionen, dem Ausprägungsgrad

einer Neuropathie, glykämischer Stoffwechsellage und weiteren Stoffwechselfparametern fehlen weitgehend.

Fußpilzinfektionen können prinzipiell unterschieden werden in „Mocassin-Tinea“ (Mykose der Fußsohle), „Tinea pedis interdigitalis“ (Pilzinfektion der Zehenzwischenräume) sowie „Onychomykosen“ (Nagelpilz). Im Rahmen des DFS können allein Haut- und Nagelmykosen zu einer Befundverschlechterung führen bzw. einen eigenen Risikofaktor darstellen (JOSHI et al. 1999). So können sie im Bereich der Zehenzwischenräume und der Fußsohle zu Eintrittspforten für bakterielle Superinfektionen, insbesondere Erysipel und Lymphangitiden, werden. Oft nehmen solche Infektionen dramatische Verläufe. Problematisch sind unter anderem schwerere Onychomykosen, die über Druck nicht selten zu subungualen Ulzerationen führen und bei chronischem Verlauf zu Osteomyelitiden fortschreiten können. Ein wichtiger Grund hierfür ist, dass die Patienten durch die Nervenschädigungen eine Druckerosion von Nagelbett und Hyponychium nicht früh genug wahrnehmen, Infektionen zu spät erkannt werden und ärztliche Hilfestellung oft nicht rechtzeitig in Anspruch genommen wird. So erleiden Diabetiker mit Onychomykose nahezu viermal häufiger diabetische Ulzera bzw. Gangrän als Patienten ohne Onychomykosen (12 vs. 3,8%) (GUPTA & HUMKE 2000).

Als weitere allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung eines DFS sind Lebensalter, Diabetesdauer, Geschlecht soziale Faktoren und die ethnische Herkunft zu nennen (BENOTMANE et al. 2000; JACOBS & APPLEMAN 1999; MAYFIELD et al. 1998; RESNICK et al. 1999). Welchen Risikofaktor der Diabetestyp als solcher darstellt, ist nicht abschließend geklärt, es scheint jedoch, dass Patienten mit Typ 2-Diabetes auch wegen des höheren Lebensalters häufiger an Fußulzerationen erkranken (FLETCHER & DOLBEN 1996; MUGGEO 1998).

Die Diagnose einer Infektion bei DFS wird in erster Linie klinisch gestellt, wobei Hautrötung und Weichteilschwellung wichtige Zeichen sind. Systemische Zeichen wie Fieber oder Leukozytose sind eher selten und können im späteren Verlauf auftreten. Labormarker, die auf eine systemische Infektion hinweisen können, sind eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), ein erhöhtes C-Reaktives-Protein (CRP) oder auch erhöhte Blutzuckerwerte (CAPUTO et al. 1994).

Neben den höheren Rezidivraten der Fußläsionen, die nach 5 Jahren mit 70 % angegeben werden (APELQVIST et al. 1993), sind die Amputationen eine der schwerwiegendsten Folgen des diabetischen Fußsyndroms. Etwa 71 - 84% der nichttraumatischen Amputationen bei Diabetikern sind auf ein vorausgegangenes Fußulcus zurückzuführen (BRUNNER et al.

2001). Das Risiko eines Diabetikers, eine Amputation zu erleiden, ist im Vergleich zu Nicht-Diabetikern um Faktor 22 - 66 erhöht (HUNT 2001).

Die Inzidenz der diabetesbezogenen Amputationen wird auf 6 - 8/ 1000 Diabetiker pro Jahr geschätzt (APELQVIST et al. 1993). In Deutschland werden 70 Prozent aller hohen Amputationen an Diabetikern durchgeführt, wobei die Mortalitätsrate bei Majoramputationen erheblich erhöht ist (HELLER et al. 2004).

Bei den genannten Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus darf die psychosoziale Bedeutung aufgrund langer Hospitalisierungen, protrahierter Rehabilitationen und verstärktem Erfordernis häuslicher Pflege nicht außer Acht gelassen werden. Zusätzlich sind noch massive ökonomische Aspekte zu nennen. So verursachten nach einer Schätzung der KoDiM- Studie (Kosten des Diabetes mellitus) die sich auf die Versichertendaten von AOK und KV Hessen bezieht (hochgerechnet auf 5,8 Millionen Diabetiker im Jahr 2001) Diabetes-Exzess-Kosten in Höhe von 14,6 Milliarden Euro, wovon 12,8 Milliarden für die Krankenversorgung und 1,8 Milliarden für die Pflegeversicherung verausgabt wurden (HAUNER et al. 2003). Indirekte Kosten wie z.B. Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung wurden dabei noch nicht mit berücksichtigt.

Allein die Behandlungskosten von diabetischen Folgeerkrankungen nach KoDiM Studie wurde 2001 auf 9,6 Milliarden Euro geschätzt, mit 2,5 Milliarden Euro stand die Behandlung des DFS an der zweiten Stelle nach der kardialen sowie zerebralkulären Spätfolgen mit 3,7 Milliarden Euro.

Daher kommt der Primärprävention, gefolgt von Sekundär- und Tertiärprävention eine immense Bedeutung zu. Diese beinhalten unter anderem strukturierte Patientenschulungen, Identifikation von Hochrisikopatienten, Vermeidung von schweren glykämischen Stoffwechsellagen, optimale Blutdruckeinstellung, Vermeidung von Nikotin und Alkoholabusus sowie spezielle Präventionsmaßnahmen bei Diabetischem Fußsyndrom in Form regelmäßiger Inspektion der Füße inklusive Überprüfung auf geeignetes Schuhwerk.

Eine Möglichkeit der Prävention bieten die seit 2003 in Deutschland eingerichteten Disease-Management-Programme (DMP) der Krankenkassen, die unter anderem zum Ziel haben, die Versorgung chronisch kranker Patienten zu verbessern. Die Programme beinhalten an Hand von standardisierten Vorgaben und orientiert an den Leitlinien eine abgestimmte Behandlung von Krankheitsbildern, Rehabilitation und Pflege. Jedoch zeigen sich Probleme bei der Verwirklichung dieser Ziele, wie aus dem Qualitätsbereich DMP Hessen zu entnehmen ist. Hier-nach werden zu wenig auffällige Fußbefunde überhaupt dokumentiert und Überweisungen an

spezialisierte Einrichtungen unterbleiben (Qualitätsbereich DMP Hessen 02.06.2003 - 1. Halbjahr 2005).

1.7 Ziel der vorliegenden Arbeit und Fragestellungen

Rechtzeitiges Erkennen sensomotorischer und autonomer Neuropathie sowie die frühzeitige Identifizierung weiterer Risikofaktoren stellen wichtige Präventionsfaktoren für diabetische Fußkomplikationen dar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war zum einen die Erfassung der Häufigkeiten von Fußsohlen- und Fußnagelmykosen an einem größeren Kollektiv von Patienten mit sowohl Diabetes mellitus Typ 1 als auch Diabetes mellitus Typ 2. Zum anderen sollten mögliche prädiktive Risikofaktoren für Pilzinfektionen identifiziert werden. Dabei galt die Aufmerksamkeit sowohl den Ausprägungsgraden einer peripher sensiblen, motorischen und autonomen diabetischen Neuropathie sowie der Güte der Stoffwechseleinstellungen und auch Aspekten des Hygieneverhaltens.

Folgende Fragestellungen waren von besonderem Interesse:

1. Ausprägungsgrad neuropathischer Defizite (Neuropathie Defizit-Score, NDS)
2. Ausprägungsgrad neuropathischer Symptome (Neuropathie Symptomen-Score, NSS)
3. Ausprägungsgrad einer peripheren autonomen Neuropathie (Sudomotorik)
4. Häufigkeit und Art von Pilzinfektionen der Füße
5. Evaluation der Bedeutung weiterer möglicher Risikofaktoren für Fußmykosen

2 Material und Methoden

Für das vorliegende Studienprojekt lag ein positives Votum der Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vor (AZ 107/04 vom 22.07.2004). Alle Probanden wurden über Sinn und Zweck sowie persönlichen Nutzen und mögliche Risiken unter Zuhilfenahme eines Informationsschreibens aufgeklärt (Informations- und Aufklärungsschreiben s. Anhang) und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

2.1 Untersuchungskollektiv, Ein-/ Ausschlusskriterien

Untersucht wurden Studienteilnehmer mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 sowie gesunde Begleitpersonen (GBP) aus derselben Lebensgemeinschaft des an Diabetes mellitus erkrankten Teilnehmers (zur Rekrutierung vgl. 2.3.1).

Als Ausschlusskriterien galten ein Alter unter 18 Jahren sowie chronischer Alkohol- oder Drogenabusus, akute oder chronische Infektionskrankheiten oder floride Ulzera. Zudem wurden vorausgegangene Bandscheiben- oder Extremitätenoperationen erfasst, diese stellten jedoch kein primäres Ausschlusskriterium dar.

2.2 Instrumentarien

2.2.1 Fragebogen zum Fußcheck

Hinsichtlich der Fragen nach Diabetestyp, Diabetesdauer und Diabetestherapie, aktuellen oder früheren Pilzinfektionen sowie Fragen zum Hygieneverhalten kam ein Fragebogen zum Einsatz, der bereits im Rahmen einer Studie zu Fußmykosen bei Typ 1-Diabetikern verwendet wurde (MAYSER et al. 2004). Der Fragebogen umfasste insgesamt 37 Items (Fragebogen Fußcheck 2004, s. Anhang).

2.2.2 Fußdokumentationsbogen

Dem eingesetzten Fußdokumentationsbogen lag der Neuropathie Symptomen-Score (NSS) und der Neuropathie Defizit-Score (NDS) (Legende zum Fußdokumentationsbogen der AG Fuß der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG 2005)), (HASLBECK 2002; YOUNG et al. 1993b) zugrunde. Der NSS bildet neuropathische Beschwerden mit einem Score-System von 0 - 10 mit folgender Bewertung ab: ein Score von 3 - 4 bedeutet ein leichtes, 5 - 6 ein mäßiges und 7 - 10 ein schweres neuropathisches Symptom-Defizit. Zwar wird in der Originalarbeit von (YOUNG et al. 1993b) der maximal erreichte NSS-Score mit 9 Punkten beschrieben,

unsere Methodik und Beurteilung erfolgte jedoch nach den von Haslbeck et al. beschriebenen Diagnostikkriterien (HASLBECK et al. 2007; HASLBECK et al. 2004). Dagegen bildet der NDS bestehende neuropathische Defizite mit einem Score 0-10 ab. Die Bewertung des Scores zeigt bei Werten von 3-5 ein leichtes, 6-8 ein mäßiges und 9-10 ein schweres neuropathisches Defizit an (HASLBECK et al. 2004; YOUNG et al. 1993b).

Als Minimalkriterien für die Diagnose der peripheren Neuropathie gelten mäßig ausgeprägte neuropathische Defizite (NDS 6-8 Punkte) mit oder ohne Symptome (NSS 0-10) oder leichte neuropathische Defizite (NDS 3-5) mit mäßig ausgeprägten Symptomen (NSS 5-6 Punkte). Leichte Defizite allein oder in Kombination mit nur leichten Symptomen erlauben demnach noch keine sichere Neuropathie-Diagnose (HASLBECK et al. 2004; YOUNG et al. 1993b).

Beide Instrumente wurden um die Erfassung einer relevanten Makroangiopathie (durch Tasten der Fußpulse im Bereich der Arteriae tibiales posteriores und der Arteriae dorsales pedis) und der Schweißsekretionsuntersuchung mittels Neuropad[®] (s. 2.2.4.1) erweitert. (Fußdokumentationsbogen s. Anhang).

2.2.3 Methode der mykologischen Probeentnahme

Die mykologische Probenentnahme erfolgte in Abhängigkeit klinisch betroffener Strukturen (Nagel, Schuppenhaut der Fußsohle sowie Schuppenhaut des Interdigitalbereiches). Die Materialentnahme begann zuerst mit einer Desinfektion der mykoseverdächtigten Hautveränderungen, welche die Beseitigung bzw. Reduzierung der Anflugflora und Begleitkeime zum Ziel hatte. Um ein Kulturwachstum nicht zu verhindern, kam als Desinfektionsmittel Isopropanolol 70% zum Einsatz.

An der Fußsohle, bei Hautveränderungen im Randbereich, wo sich am stärksten die Schuppungen und Rötungen befinden und wo am ehesten Pilze nachweisbar sind, wurden mit der stumpfen Seite eines Skalpells Hautschuppen entnommen, wobei oberflächliche und grobe Schuppen verworfen wurden, da diese häufig abgestorbene Pilzteile und Verunreinigungen beinhalten. Feinere Schuppenmaterialien wurden in Petrischalen verbracht. Zwecks einer besseren Handhabung im Interdigitalbereich kamen sterile Zehenspreizer zum Einsatz, anschließend wurden mykoseverdächtige Materialien mit einem neuen Skalpell entnommen. Vor der Nagelmaterialentnahme erfolgte ebenfalls eine Desinfektion mit Isopropanolol 70%. Zerstörtes Nagelgewebe, wenn vorhanden, wurde mit einem Skalpell abgetragen und Nagelmaterial soweit wie möglich proximal von den Veränderungen mit Skalpell oder einer Ringkürette entnommen, wobei darauf geachtet wurde, dass die Probe so gut wie möglich die

Dicke der gesamten Nagelplatte umfasste. Nach dem Verbringen der Proben in vorbereitete und nummerierte Petrischalen, wurden diese mit Isolierband 3 M Transflex verschlossen und gesammelt. Die verwendeten Instrumente, sofern sie keine Einmalartikel waren, wurden nach dem Hygienestandard der Universitätshautklinik, Gießen, desinfiziert.

2.2.4 Untersuchungsmethode der autonomen und peripheren Neuropathie

Die Überprüfung der autonomen Polyneuropathie erfolgte mittels Neuropad[®]. Die Untersuchung der peripheren Neuropathie wurde anhand von Achillessehnenreflexbestimmung sowie der Überprüfung von Vibrations-, Druck-, Temperatur- und Schmerzempfindung durchgeführt.

2.2.4.1 Hidrometrie/Sudomotorik (Neuropad[®]-Pflaster)

Als ein Parameter der autonomen Neuropathie wurde die Schweißsekretion gemessen. Hierzu kam Neuropad[®] zum Einsatz. Neuropad[®] ist ein Indikatorpflaster, das bei Aufnahme von Wasser oder Schweiß seine Farbe aufgrund seines Kobalt-II-Salzgehaltes von blau zu rosa ändert. Dieser Farbumschlag ist bei Personen mit intakter Schweißsekretion zu mehr als 95% innerhalb von 10 Minuten erfolgt (ZICK et al. 2003).

Um Schweiartefakte auszuschließen, wurde die Zeit zum Ablufeten im Bereich der unteren Extremitäten so gewählt, dass die Probandenuntersuchung zuerst mit der mykologischen Probengewinnung begonnen wurde, die etwa 10 Minuten dauerte. Nach dieser standardisierten Abluftzeit wurde jeweils ein Neuropad[®] rechts und links plantar auf Höhe des Metatarsalkopfcgens I/II angebracht. Nach exakt 10 Minuten wurde das Ausmaß des Farbumschlages abgelesen. Dabei galt folgende Unterteilung (vgl. Anhang und Abbildung 2).

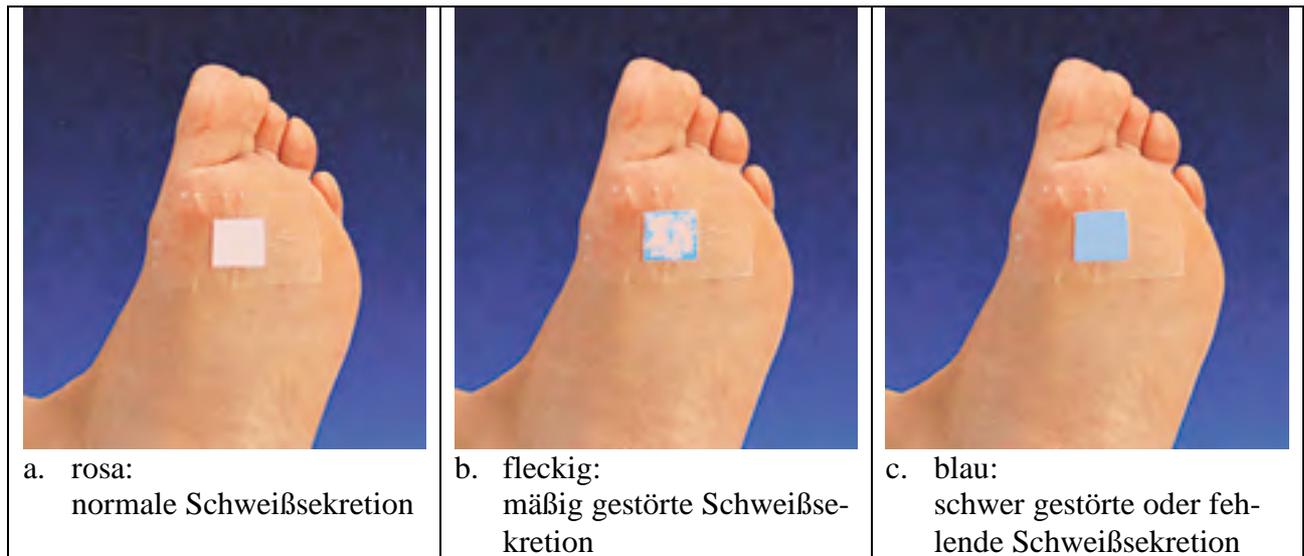


Abbildung 2: Farbumschläge des Neuropad®-Pflasters (Quelle: www.neuropad.de)

2.2.4.2 Achillessehnenreflex (Reflexhammer)

Untersucht wurde der Achillessehnenreflex (ASR) beidseits. Fehlender oder abgeschwächter ASR gilt als frühes Zeichen einer distal-symmetrischen diabetischen Polyneuropathie (NEUNDÖRFER 1996). Wir unterteilten die Befunde in drei Kategorie (HASLBECK et al. 2004; YOUNG et al. 1993b):

ASR auslösbar	=	normal
ASR nur nach Bahnung (Jenndrikischem Handgriff) auslösbar	=	vermindert
ASR nicht auslösbar	=	fehlend

Bei seitendifferentem Befund wurde der jeweils schwerere Befund in die NDS-Score-Bildung einbezogen. Bei fehlender Reflexauslösung wurden die Probanden nach bestehenden Rücken- und Bandscheibenproblemen sowie früheren Operationen an den unteren Extremitäten gefragt. Die Angaben wurden in den Dokumentationsbögen als Kommentar eingetragen (s. Anhang).

2.2.4.3 Vibrationsempfinden (Stimmgabel – Test)

Für die Prüfung der Vibrationsempfindung im Rahmen der sensomotorischen Neuropathiediagnostik kam die Stimmgabel nach Rydel und Seiffer zum Einsatz. Diese Stimmgabel besteht aus einer massiven Metallgabel, deren Frequenz 128 HZ durch aufschraubbare Gewichtsböcke auf 64 Hz reduziert ist. Die Gewichte tragen Skalen von 0 bis 8 Achtel. Dabei bedeutet 8/8 die Wahrnehmung selbst der geringsten Schwingungen und 0/8 den vollständigen Verlust der Wahrnehmung selbst der größten Schwingungsamplituden (BERGER 2000a;

LINIGER et al. 1990). Durch Anschlagen der Enden der Stimmgabel an der Handfläche bzw. durch Zusammendrücken der Gabelenden zwischen Daumen und Zeigefinger wurde diese zur Vibration gebracht und zuerst bei den Probanden am Handgelenk oder Sternum vorgetestet, um deren generelles Verständnis des folgenden Tests sicher zu stellen. Die Probanden wurden aufgefordert, sofort mitzuteilen, wenn selbst geringste Vibrationen nach Aufsetzen der unmittelbar neu angeschlagenen Stimmgabel auf das Großzehengrundgelenk und den Malleolus medialis komplett verschwunden waren. Exakt zu diesem Zeitpunkt wurde der Scheitelpunkt des Dreiecks abgelesen und mit $x/8$ angegeben (BERGER 2000a). Bei dieser Untersuchung sind altersabhängige Normwerte vorgegeben (BERGER 2000a).

Folgende Normwerte haben Gültigkeit:

<60 Jahre: 7/8-8/8

60-80 Jahre : 6/8

> 80 Jahre: 4/8-5/8

Für die NDS-Score-Bestimmung wurde jeweils ein Punkt bei verminderter bzw. fehlender Empfindung der Vibration vergeben (HASLBECK 2002). Lag auch hierbei ein unterschiedlicher Befund zwischen dem rechten und linken Fuß vor, so fand der schwerere Befund Berücksichtigung.

2.2.4.4 Druckempfinden (Monofilament nach Semmes-Weinstein (10 g Druck))

Die Untersuchung mit dem Monofilament dient der Bestimmung der Druckwahrnehmung (BERGER 2000b; SACKETT et al. 2000). Das Monofilament nach Semmes-Weinstein übt einen definierten Druck von 10 g aus. Als Prüforte galten Plantarbereiche der Metatarsalköpfchen Digiti 1 und 5 sowie die Fersen beidseits (aus: Leitlinien für die Praxis aus dem „Internationalen Consensus über den Diabetischen Fuß“). Auch bei diesem Teil der Untersuchung fand ein Vortest am Handrücken statt. Anschließend wurden die Probanden aufgefordert, bei geschlossenen Augen jegliche Druckwahrnehmung zu vermelden, wobei das Monofilament für mindestens 2 Sekunden senkrecht aufgesetzt und ein Druck ausgeübt wurde, bei dem sich das Filament gerade eben anfang zu biegen. Zudem wurde darauf geachtet, das Monofilament nicht auf ausgeprägte Verhornungen aufzusetzen. Dabei galt eine korrekte Wahrnehmung von mindestens zwei von drei Prüfungen als normal. Diese Untersuchung findet in dem NDS-Score leider keine Berücksichtigung und wurde daher gesondert betrachtet (s. Anhang).

2.2.4.5 Temperaturempfinden (TipTherm[®])

Mit Hilfe des TipTherms[®] wurde die Temperaturempfindung als eine weitere Qualität der sensorischen Neuropathie untersucht. Der Verlust der Temperaturempfindung an den unteren Extremitäten ist ebenfalls als ein Symptom bei distaler symmetrischer Polyneuropathie anzusehen (THISSEN 1986; ZIEGLER et al. 1988a; ZIEGLER et al. 1988b).

Das TipTherm[®] besteht aus zwei Materialien mit unterschiedlicher Wärmeleitfähigkeit (Stahl und Kunststoff) und definierter Geometrie. Dabei wird das metallische Ende aufgrund der besseren Leitfähigkeit vom gesunden Probanden als kälter empfunden als die aus Kunststoff bestehende Gegenseite.

Wie bereits bei den anderen Untersuchungen wurde auch hier ein Vortest am Handrücken oder Unterarm zur Sicherstellung der korrekt erfassten Aufgabenstellung vorgenommen. Die Probanden wurden aufgefordert, bei geschlossenen Augen den Kontakt des TipTherms in warm bzw. kalt zu differenzieren, wobei die Prüfung an den drei definierten Punkten am Fußrücken randomisiert erfolgte.

Dabei wurde eine korrekte Differenzierung von mindestens zwei von drei Tests als normal definiert, war keine korrekte Diskriminierung möglich, wurde die Temperaturempfindung als vermindert/fehlend gewertet und mit jeweils einem Punkt in den NDS-Score (rechts- und /oder links) einbezogen (HASLBECK et al. 2004). Lag ein unterschiedlicher Befund zwischen rechtem und linkem Fuß vor, so fand auch hier der schwerere Befund Berücksichtigung. (s. Anhang).

2.2.4.6 Schmerzempfinden (NeurotipTM)

NeurotipTM diente der Bestimmung des Schmerzempfindens. Als Prüfort wurde der Fußrücken festgelegt. Der Vortest erfolgte auch hierbei am Handrücken / Unterarm.

NeurotipTM wurde in randomisierter Reihenfolge jeweils mit spitzer bzw. stumpfer Seite an den beiden Füßen mindestens dreimal für jeweils zwei Sekunden aufgesetzt.

Als Norm wurde festgelegt, dass jeweils rechts und links zwei von drei Empfindungen richtig angegeben werden mussten. Auch hier wurde eine verminderte/fehlende Schmerzempfindung mit jeweils einem Punkt in den NDS-Score mit einbezogen. Lag ein unterschiedlicher Befund zwischen rechts und links vor, wurde auch hier der schwerere Befund mit einbezogen (HASLBECK et al. 2004).

2.2.5 Untersuchungsset, Arbeitsmittel

2.2.5.1 Es wurden für jeden Studienteilnehmer durchnummerierte Sets vorbereitet.

Diese enthielten:

- codierte Dokumentationsbögen
- drei entsprechend codierte Petrischalen jeweils mit der Aufschrift „Nagel“, „Haut“ und „Interdigital“ gekennzeichnet
- zwei codierte Blutentnahmeröhrchen (5 ml EDTA, 5 ml Serum).

2.2.5.2 Arbeitsmittel für mykologische Probegewinnung waren:

- Einmalskalpelle steril (FEATHER DISPOSABLE SCALPEL, Best.-Nr. 31602175, Fa. FEATHER SAFETY RAZOR Co., LTD. JAPAN)
- Ringküretten 4mm Best.-Nr. 31602104, 100x10 St., Firma Stiefel, Offenbach
- Zehenspreizer wurden uns von der dermatologischen Abteilung der Fa. Aventis in Bad Soden zu Verfügung gestellt
- Desinfektionsmittel: Sterillium[®] (mit Popanolol 2-ol, Propan1-ol) 500 ml, Best.-Nr. 11621010 FA. Bode-Chemie, Hamburg
- Petrischalen (wurden von der dermatologischen Abteilung der Fa. Aventis in Bad Soden zur Verfügung gestellt.
- Desinfektionsmittel: Isopropanolol 70%, Best.-Nr. 16018499, FA. Fischer, Saarbrücken.

2.2.5.3 Arbeitsmittel für neurologische Basisuntersuchung waren:

- Neuropad[®] -Pflaster, zur Verfügung gestellt durch Most Active Health Care GmbH, Riegel Deutschland.
- Reflexhammer (KaWe KO6 mit Kunststoff-Griff, schwarz mit Pinsel und Nadel 9,x Lieferschein Nr. 160804.1, Gesellschaft für neurologische Diagnostik GmbH, Düsseldorf, zur Verfügung gestellt durch „Most Active Health Care GmbH“, Riegel
- Stimmgabel c 128/c64 HZ nach Rydell-Seifert mit Plastikfuß und abnehmbaren Dämpfern 9,X Lieferschein Nr. 160804.1, Gesellschaft für neurologische Diagnostik GmbH, Düsseldorf, zur Verfügung gestellt durch „Most Active Health Care GmbH“, Riegel
- Monofilament 10gnach Semmes-Weinstein, 9,x Best.-Nr. PZN 0708360 Owen Mumford GmbH, Freudenberg/M

- Tip-Therm[®] GmbH Düsseldorf 9X Lieferschein Nr. 160804.1, Gesellschaft für neurologische Diagnostik GmbH, Düsseldorf, zur Verfügung gestellt durch „Most Active Health Care GmbH“, Riegel
- Neurotips[™] NT5405 Owen Mumford GmbH, Freudenberg/M

2.2.6 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Die Untersuchung zur Abschätzung einer relevanten peripheren Makroangiopathie erfolgte durch Erhebung des Pulsstatus für die A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis jeweils rechts und links. Als Makroangiopathie galt, wenn im Bereich der beiden Extremitäten zwei Pulse nicht zu tasten waren. Die pathologischen Befunde sowie die Empfehlung für weitere Diagnostik wurden den Probanden während der Untersuchung mitgeteilt.

2.2.7 Güte der Stoffwechseleinstellung (HbA1c)

Der HbA1c entspricht glykosiliertem Hämoglobin, das über eine instabile Aldimin-Form (labiles HbA1) in die stabile Ketoamin-Form (stabiles HbA1) übergeht. Der HbA1 besitzt die Untereinheiten a, b, c. Die wesentliche Fraktion ist c, sie entspricht 70 % des HbA1. Bei gutem Stoffwechsel ist der HbA1c-Anteil normal bei Werten unter 6,5 %. Um die aktuelle Güte der Blutzuckerstoffwechsellage zu bestimmen, wurde den Probanden 5 ml EDTA-Blut entnommen. Die Proben wurden bis zum Transport ins Labor in Kühlboxen gelagert und bis zur Parameterbestimmung in einem Kühlschrank bei 6-8°C aufbewahrt. Die Laboranalyse erfolgte mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography, Gerät: TOSOH Automated Glycohemoglobin Analyzer HLC- 723 GHbV A1c 2.2 Training Materials 1997.03 Ver 1.0; Normbereich des HbA1c: 4,0-6,2%).

Die Probanden wurden im Nachgang zu der Untersuchung durch eine schriftliche Mitteilung über den Befund des HbA1c informiert.

2.2.8 Störung der Schilddrüsenfunktion (basales TSH)

Das Thyreoideastimulierende Hormon (TSH) basal ist einer der sensitivsten Parameter zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. Die Bestimmung des Hormons genügt im Regelfall als Screeningtest zum Ausschluss einer Schilddrüsendysfunktion. Als Normbereich gilt eine Konzentration von 0,4 - 2,5 mU/l /Laborzertifikat Zentrallabor, UKGM, Giessen). Die TSH-Untersuchung wurde zum Ausschluss einer Schilddrüsenstoffwechselstörung (latente Hyperthyreose TSH < 0,4 mU/l, potentielle Hypothyreose TSH > 2,5 mU/l) wegen eines möglichen Einflusses auf die Schweißsekretion sowie auf die Eigenreflexe durchgeführt. Den Pro-

banden wurden hierfür 5 ml Serumblut entnommen. Die Proben wurden bis zum Transport in Kühlboxen gelagert und bis zur Bestimmung in einem Kühlschrank bei 6-8°C aufbewahrt.

Die Laboranalyse wurde mit Festphasen, zwei Phasen Chemilumineszenz immunometrischer Assay, durchgeführt (Gerät: IMMULITE 2000).

Auch hier erfolgte eine schriftliche Benachrichtigung der Probanden über den Befund zusammen mit dem oben genannten HbA1c-Wert.

2.2.9 Weitere Hilfsmittel

An weiteren Hilfsmitteln fanden Verwendung:

- 9 Untersuchungsliegen mit Papierrolle
- Tissuline Liegenabdeckungen (Papierrollen): 2-1g, 59 cm/50m (18x9)
A WI 04/036784 für Untersuchungsliegen
- Einmalhandschuhe (unsteril)
 - 15 Packungen klein "Nobaglove" Latex, P/ frei A Wi /04/036784
 - 15 Packungen mittel "Nobaglove" Latex, P/ frei A Wi/04/036784
 - 15 Packungen groß "Nobaglove" Latex, P/ frei A Wi/04/036784
- 300 Multifly-Kanülen mit Multi-Adapter, grün A WI /04/036784
- Zelletten Zellstofftupfer, 4x5cm (1000x12) A WI /04/036784
- Micropore 2,5 cm/9,14m A WI/04/036784
- Curapore Steril-Pflaster, 5 x 7 cm, Firma Lohmann-Rauscher, Bestellnummer 30504
- 10 x Stauschläuche (Standardartikel)
- Entsorgungsboxen-Container gelb; 21 E-SAFE A WI/04/036784
- Abfallsäcke rot 580x1000x34 my HDPE A WI/04/036784
- 15 x Hautdesinfektionsmittel (Kodanspray farblos) 250 ml Lageartikelnr., 116110222
Fa. Schülke und Mayer, Nordstätt, Germany
- 9 x Händedesinfektionsmittel: Sterillium[®] 500 ml, Best.-Nr. 11621010 FA. Bode-Chemie, Hamburg, Germany
- 20 x Leukosilk weiß, (Pflaster Acetseide 2,5cm x9,1 m, DuraporeTm) Best.-Nr. 30202455
- Isolierband Transflex 1,5 cm ,gelb-grün, 10 Rollen, Best.-Nr. 76916320
- Isolierband 1,5 cm ,rot, 10 Rollen, Best.-Nr. 76916330
- Isolierband 1,5 cm ,blau, 10 Rollen, Best.-Nr. 76916300
- Objektträger, klar 26x 76 mm, geschnitte Kanten LAN60 III-Fein, Best.-Nr. 32404600
- Deckgläser 24x26 mm ,Glasdicke 0,13-0,17mm Best.-Nr. 32404120
- Selektiv Agar Best.-Nr. 1.10415 Fa Merk, Bremen ,Germany 24x20
- Kimig- Agar Best.-Nr. 1.10421 Merk, Bremen, Germany 24x20
- Zur Herstellung von KOH 20%: Kaliumhydroxidplätzchen Best.-Nr. 1.05021.1000 1
kg, Aqua dest., steril 18x1 Liter 1319002
- 9 analoge Zeitmesser zur Zeitentnahme (Standardartikel, Laborartikel)
- Digitale Fotoapparate
- Permanent-Marker
- Kisten/Kartons für Transport der Pilzproben
- Kühlboxen und Blutprobenständer (Standard-Artikel)
- 9 x rote Abwurfeimer (60 Liter)

2.3 Studienablauf

2.3.1 Rekrutierung von Teilnehmern

Anlässlich des 9. Gießener Diabetikertages am 28.08.2004 wurde eine Untersuchung unter dem Motto „Fußcheck 2004“ angeboten und das Vorhaben in den regionalen Tageszeitungen angekündigt. Interessenten mit vorbekanntem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 sowie eine gesunde Begleitperson aus derselben Hausgemeinschaft wurden gebeten, bei Interesse im Vorfeld des Diabetikertages die dafür vorgesehenen Telefon-Hotline (Diabetesschulungszentrum der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Gießen) zu kontaktieren. Zudem wurden auch Patienten, die in diesem Zeitraum am Diabetes- Schulungszentrum der Medizinischen Klinik und Poliklinik III betreut wurden, auf das Vorhaben angesprochen.

Nach telefonischer Kontaktaufnahme der Interessenten und der Aufnahme der persönlichen Daten erfolgte die Zusendung der Fragebögen „Fußcheck 2004“ (s. Anlage) per Post. Vier Wochen vor der Veranstaltung wurde 87 Interessenten telefonisch eine genaue Uhrzeit für die Untersuchung am Untersuchungstag mitgeteilt. Bei 44 weiteren Personen erfolgte die zeitliche Terminvergabe erst am Tag der Veranstaltung. Aufgrund der großen Nachfrage bei begrenzter Veranstaltungsdauer (9:00 - 17:00Uhr) vereinbarten wir mit weiteren 43 Probanden einen zweiten Untersuchungstermin für den 25. September 2004.

2.3.2 Standardisierung von Befunderhebung und Probengewinnung

2.3.2.1 Trainingseinheit für die Helfer/Mitarbeiter

Um eine weitgehende Standardisierung der Befunderhebung und Probengewinnung sicherzustellen, wurden die Mitarbeiter, die sich aus ärztlichen Kollegen der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, der Klinik für Dermatologie und Venerologie sowie angehenden Ärzten und Ärztinnen (Studenten/innen im praktischen Jahr der dermatologischen Abteilung) zusammensetzten, wiederholt gemeinsam geschult (zwei Termine). Die Aufteilung der Mitarbeiter erfolgte auf insgesamt neun Untersuchungsteams. Jedem Team wurde ein Mitarbeiter aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III zur Erhebung der Neuropathie- und Makroangiopathie-Befunde sowie der Blutentnahme und je ein Mitarbeiter der dermatologischen Abteilung zur Erhebung des mykologischen Befundes und der mykologischen Probenentnahme zugeteilt. Die Inhalte der Trainingseinheiten betrafen sowohl die standardisierte Erhebung und Dokumentation der Befunde als auch den organisatorischen Ablauf am Untersuchungstag. So konnten im Vorfeld alle Zuständigkeiten geklärt werden (vgl. Anhang, 7.2.4).

2.3.2.2 Aufbau der Untersuchungsstraße

Am Vortag der Veranstaltung (28.08.2004) wurden in einem separierten Bereich des Parterres der Kongresshalle Gießen neun provisorische Untersuchungskabinen aufgebaut. Zusätzlich wurden Handouts, die noch einmal die Untersuchung und deren Reihenfolge aufzeigten, in jeder Kabine angebracht. Anschließend erfolgte die Ausstattung jeder Kabine mit einer Untersuchungsliege und dafür vorgesehenen Papierrollen, Abwurfeimern und Sitzhockern. Auf dem Tresen des Garderobebereiches, der als Ablage und Sammelstelle diente, wurden die Untersuchungsinstrumente, Hand- und Hautdesinfektionsmittel sowie Instrumentendesinfektionsmittel und Einmalhandschuhe aufgestellt. Jede Kabine wurde zudem mit einer Extra-Ausleuchtung versehen. Um einen Personenstau vor den Untersuchungskabinen zu verhindern, erfolgten Ein- und Austritt auf getrenntem Wege.

2.3.2.3 Anmeldung zur Untersuchung am Untersuchungstag

Zwei Anmeldebereiche wurden eingerichtet, der eine am Eingang der Kongresshalle, der andere im Parterre, wo die Untersuchungskabinen aufgebaut waren. Im Eingangsbereich erhielten die Interessenten, die sich vor Ort für die Untersuchung entschlossen hatten, durch zwei Mitarbeiter Informations- und Fragebögen. Sie wurden gebeten, die Bögen auszufüllen, anschließend wurde ihnen eine Uhrzeit für die Untersuchung genannt. Diejenigen Teilnehmer, die bereits im Vorfeld die Fragebögen erhalten hatten, wurden im zweiten Anmeldebereich im Parterre „Anmeldung Fußcheck 2004“ registriert und gaben hier ihre Fragebögen ab. Daraufhin erfolgte eine Überprüfung der Bögen durch zwei weitere Mitarbeiter auf ihre Vollständigkeit, insbesondere auf die Einschlusskriterien Diabeteserkrankung und gesunde Begleitperson. Danach wurde zwecks Anonymisierung eine Codierung der Fragebögen mit fortlaufender Zahlenangabe, die auf der ersten und der letzten Seite angebracht wurde, durchgeführt. Die Bögen der gesunden Begleitpersonen erhielten zudem den entsprechenden Code ihres diabetischen Angehörigen mit dem Zusatzbuchstaben B. Die Fragebögen wurden wieder eingesammelt und den Probanden ein bereits den Fragebögen entsprechendes vorcodiertes „Fußdokumentationsset“ ausgehändigt. Anschließend wurden die Probanden zu den Untersuchungskabinen geführt.



Abbildung 3: Eindrücke vom Untersuchungstag - obwohl in 9 Kabinen parallel über 8 Stunden untersucht wurde, konnten nicht alle Teilnahmewünsche erfüllt werden.

2.4 Befunderhebung und Probengewinnung

2.4.1 Mykologische Befunderhebung und Probengewinnung

Nachdem sich die Probanden mit ihrem codierten Dokumentationsset in eine der Untersuchungskabinen begeben hatten, wurden sie gebeten, ihre Füße zu entkleiden. Um die Hygienemaßnahmen zu gewährleisten sowie ein eventuelles Verschleppen der Fußkeime zu verhindern, wurde eine Einmalpapierunterlage auf dem Boden ausgelegt, die zusammen mit dem Papier der Untersuchungsliege nach jedem Probanden gewechselt wurde. Die Untersuchung begann mit der mykologischen Materialgewinnung. Jeder Untersuchungskabine wurden zwei Mitarbeiter der dermatologischen Abteilung zugeteilt. Ein Mitarbeiter führte die Untersuchung durch, der zweite übernahm die Aufgabe der Dokumentation. Durch die vorcodierten Dokumentationsbögen wussten die Untersucher nicht, um welchen Kollektivprobanden es sich handelte, sodass hier eine Blinduntersuchung vorlag. Die Reihenfolge der Untersuchungen wurde bewusst so gewählt, damit die Möglichkeit eines Mindest-Zeitraumes von 10 Minuten für das „Ablüften“ der Füße erreicht wurde. Dieser Zeitraum war eine nötige Voraussetzung für die standardisierte Bestimmung der Schweißsekretion mittels Neuropad®.

Es erfolgte die Inspektion der Füße auf Pilzbefall. Jeweils drei Proben wurden entnommen, diese stammten aus Nagelsubstanz, Haut der Fußsohle und dem Interdigitalraum. Die Petrischalen, in denen die Materialien gesammelt wurden, wurden durch weitere Mitarbeiter mit dem Isolierband Transflex verschlossen und in Transportbehältern gesammelt.

Zusätzlich erfolgte eine Fotodokumentation der auffälligen Befunde. Bei klinischem Verdacht auf Pilzbefall, speziell beim Nachweis von Nagelmykosen, wurde den Probanden Muster lokaler Antimykotika angeboten. Zudem wurde ihnen empfohlen, sich mit ihrem Hausarzt bzw. ihrer Hausärztin in Verbindung zu setzen. Den Studienteilnehmern wurde eine schriftliche Befundmitteilung bei positivem Nachweis nach Abschluss der Probenauswertung angeboten.

2.4.2 Neuropathische Befunderhebung und Blutabnahme

Im Anschluss an die mykologische Untersuchung wurde mit der neuropathischen Befunderhebung und der Gewinnung der Blutproben begonnen. Hierbei wurden jeder Kabine zwei Mitarbeiter der medizinischen Klinik III und Poliklinik zugeordnet. Auch hier führte ein Mitarbeiter die Befunderhebung durch, der zweite übernahm die Aufgabe der Dokumentation. Die Untersuchung begann mit dem Aufbringen von Neuropad[®] im Bereich der Füße im Plantarbereich des Metatarsalköpfchens I / II, anschließend wurde ein Zeitmesser auf 10 Minuten gestellt. Die empfohlene Zeitspanne von 10 Minuten zum Ablüften der Füße wurde durch die Dauer der vorherigen mykologischen Untersuchung erreicht. Danach erfolgte die Untersuchung auf eine sensomotorische Neuropathie mittels Achillessehnenreflexe, Vibrations-, Druck-, Temperatur- und Schmerzempfindungen jeweils rechts und links. Die Ergebnisse wurden ebenfalls in die Dokumentationsbögen eingetragen. Anschließend erfolgte das Tasten der Fußpulse. Nach exakt 10 Minuten wurde der Grad des Farbumschlages des Neuropad[®] abgelesen und das Pflaster anschließend entfernt. Pathologische Befunde wurden während der Untersuchung mitgeteilt und eine weitere Vorstellung beim Hausarzt / der Hausärztin empfohlen. Mit der Blutentnahme zur HbA1c und TSH-Bestimmung wurde auch dieser Teil der Untersuchung abgeschlossen.

Den Probanden wurde eine schriftliche Befundmitteilung der Blutuntersuchung nach Abschluss der Bestimmung angeboten.

2.5 Probenaufbereitung und Auswertung

2.5.1 Probentransport

Von insgesamt 174 Studienteilnehmern wurden 374 Einzelproben zum Nachweis eines mykologischen Befalles entnommen und nach Abschluss der Veranstaltung in das Pilzlabor der dermatologischen Abteilung gebracht.

Insgesamt 348 Blutproben wurden zur HbA1c- und TSH-Bestimmung entnommen; sie wurden in Kühlboxen aufbewahrt und in das endokrinologische Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III transportiert.

2.5.2 Probenaufbereitung

2.5.2.1 Mykologische Probenaufbereitung

Die mykologischen Proben, die in den codierten Petrischalen gesammelt worden waren, wurden zunächst bei der Aufbereitung mit kleinen, lateinischen Buchstaben gekennzeichnet:

Probe der Nagelsubstanz	=	a
Probe der Fußsohle	=	b
Probe aus dem Interdigitalraum	=	c

2.5.2.2 Objektträger

Es erfolgte die Beschriftung von Objektträgern mit der jeweiligen Codenummer und den Buchstaben a, b, und c. Dies geschah für insgesamt 522 Objektträger.

2.5.2.3 Kaliumhydroxid (KOH 20%)

Eine auf die Proben aufgetropfte 20%ige Kaliumhydroxidlösung diente zur Auflockerung der Substanzstrukturen der Nagelproben.

2.5.2.4 Mykologischer Nachweis mittels Mikroskop

Von jeder Probe wurde ein kleines Materialteil herauspräpariert und auf Objektträger gebracht, ein Tropfen KOH 20% wurde dazugegeben und mit Deckglas bedeckt. Anschließend wurden die Objektträger mit dem Ziel einer verbesserten Substanzlockerung für 30 Minuten in einer feuchten Kammer aufbewahrt. Danach wurde unter einem Leitz-Mikroskop mit einem Okular mit 12,5 x 18 mm Auflösung nach Hyphen gesucht. Die qualitative Bewertung der mikroskopischen Untersuchung wurde aufsteigend mit der Bezeichnung 1-fach + bis 3-

fach + vermerkt, wobei die aufsteigende Bezeichnung einen vermehrten Hyphennachweis kennzeichnete.

2.5.2.5 Anlegen der Pilzkulturen auf Kulturagar

Die Anzucht der Pilze erfolgte auf Agarplatten (Kimmig- und Selektivagar).

Der Selektivagar beinhaltet die Substanz Cycloheximid. Diese Substanz verhindert das Wachstum von Hefepilzen und damit eine Kontamination und fehlerhafte Auswertung. Vor der Anzucht der Pilzkulturen wurden die Agarplatten mit den Codenummern und den Buchstaben a (Nagelsubstanz), b (Haut der Fußsohle) und c (Interdigitalraum) gekennzeichnet, zudem wurden sie mit dem Datum des Kultivierungsbeginnes beschriftet. Danach wurden die jeweiligen Probenmaterialien in die Agarplatten gelegt und anschließend mit dem Isolierband 3 M Transflex luftdicht verschlossen und bei Raumtemperatur 6 Wochen bebrütet. Um eine Kontamination der Agarplatten mit durch Luft übertragbaren Pilzsporen zu verhindern, wurden die Fenster während der mykologischen Bearbeitung geschlossen gehalten.

Nach jeweils 6 und 8 Wochen wurden die Kulturen abgelesen. Die Pilzdifferenzierung erfolgte unter der Aufsicht von Herrn Professor Dr. med. P. Mayser (Abteilung Dermatologie des Universitätsklinikums Gießen). Insgesamt wurden 748 Kulturplatten angelegt.

2.5.3 Bestimmung von HbA1c und TSH

Um die Qualität der Blutzuckereinstellung der letzten 6 - 8 Wochen beurteilen zu können, erfolgte die Bestimmung von HbA1c im Serum. Zur Beurteilung der Schilddrüsenstoffwechsellage wurde eine TSH-Bestimmung durchgeführt. Insgesamt wurden 348 Proben gemäß der unter Kap. 2.2.7 (HbA1c) und 2.2.8 (TSH) beschriebenen Methoden ausgewertet.

2.6 Statistische Auswertung

2.6.1 Ein-/Ausschluss

Bei fehlender Reflexauslösung wurden die Probanden nach bestehenden Rücken- und Bandscheibenproblemen sowie früheren Operationen an den unteren Extremitäten gefragt. Die Angaben wurden in den Dokumentationsbögen als Kommentar dokumentiert. (s. Anhang).

2.6.2 H₀-Hypothesen

Zur Beantwortung der eingangs formulierten Fragestellungen (vgl. 1.7) nach Zusammenhängen unterschiedlicher Parameter wurden die nachfolgenden H₀-Hypothesen mittels nicht-pa-

parametrischer statistischer Verfahren überprüft. Hierbei kamen in Abhängigkeit der beteiligten Variablen Chi²- oder Fisher's Exact- Test zur Anwendung.

1. Häufigkeit (und Art) von Pilzinfektionen sind unabhängig von Geschlecht und Alter
2. Häufigkeit (und Art) von Pilzinfektionen sind unabhängig von Diabetesdauer
3. Häufigkeit (und Art) von Pilzinfektionen sind unabhängig von der Blutzuckereinstellung (HbA1c)
4. Häufigkeit (und Art) von Pilzinfektionen sind unabhängig von früheren antimykotischen Therapien
5. Die Häufigkeit und Art von Pilzinfektionen bei Diabetikern und den gesunden Begleitpersonen aus der gleichen Haushaltsgemeinschaft sind nicht verschieden
6. Das Hygieneverhalten der 4 Gruppen (DM1, DM2, DM1+DM2, GBP) unterscheidet sich nicht
7. Häufigkeit (und Art) von Pilzinfektionen ist unabhängig vom Hygieneverhalten
 - Regelmäßiger Arztbesuch mit Inspektion der Füße bezüglich einer Pilzinfektion
 - Tägliche Inspektion der Füße
 - Verwendung von Hautcreme/Hautöl
 - Verwendung von Antipilzmittel zur Vorbeugung
 - Regelmäßiger Besuch einer Fußlegerin/Fußpfleger
 - Tragen von Badeschuhen bei Besuch öffentlicher Bäder/Schwimmbad
8. Häufigkeit (und Art) von Pilzinfektionen sind bei den 4 Gruppen nicht verschieden
 - a. Nagelpilz
 - b. Fußsohlenpilz
 - c. Interdigitale Pilzinfektion
9. Häufigkeit (und Art) von Pilzinfektionen ist unabhängig vom Lebensraum der Teilnehmer (gesunde Begeleitpersonen vs. korrespondierendem Diabetiker im gleichen Haushalt)
 - a. Nagelpilz
 - b. Fußsohlenpilz
 - c. Interdigitale Pilzinfektion
10. Der Ausprägungsgrad einer diabetischen Polyneuropathie ist für die 4 Gruppen nicht verschieden

-
- a. NDS (numerisch)
 - b. NSS (numerisch)
 - c. Einzelqualitäten
 - i. Schmerzempfindung (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - ii. Achillessehnenreflex) ASR (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - iii. Vibrationsempfinden (numerisch: x/8)
 - iv. Temperaturempfinden (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - d. Sudomotorik (Neuropad[®]), (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
11. Der Ausprägungsgrad einer diabetischen Polyneuropathie ist für die 4 Gruppen nicht verschieden (korrigiert um Teilnehmer mit abnormalem TSH [TSH < 0,4 und > 2.5] ohne LT-4 Substitution)
- a. NDS (numerisch)
 - b. NSS (numerisch)
 - c. Einzelqualitäten
 - i. Schmerzempfindung (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - ii. Achillessehnenreflex) ASR (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - iii. Vibrationsempfinden (numerisch: x/8)
 - d. Temperaturempfinden (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - e. Schmerzempfindung (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - f. Sudomotorik (NeuropadTM), (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
12. Die Befunde für Polyneuropathie sind links vs. rechts nicht signifikant unterschiedlich
- a. NDS (numerisch)
 - b. NSS (numerisch)
 - c. Einzelqualitäten
 - i. Schmerzempfindung (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - ii. Achillessehnenreflex) ASR (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - iii. Vibrationsempfinden (numerisch: x/8)
 - d. Temperaturempfinden (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - e. Schmerzempfindung (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - f. Sudomotorik (Neuropad[®]), qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
13. Die Sudomotorik (Neuropad[®] , qualitativ: normal, fehlend, vermindert) korreliert nicht mit dem Ausprägungsgrad einer neuropathischen Sensibilitätsstörung
- a. NDS (numerisch)
 - b. NSS (numerisch)

- c. Einzelqualitäten
 - i. Schmerzempfindung (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - ii. Achillessehnenreflex) ASR (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - iii. Vibrationsempfinden (numerisch: x/8)
 - iv. Temperaturempfinden (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - v. Schmerzempfindung (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
14. Die Häufigkeit aktueller oder früherer Ulzerationen ist unabhängig vom Ausprägungsgrad einer diabetischen Neuropathie
- a. NDS (numerisch)
 - b. NSS (numerisch)
 - c. Einzelqualitäten
 - i. Schmerzempfindung (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - ii. Achillessehnenreflex) ASR (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
 - iii. Vibrationsempfinden (numerisch: x/8)
 - iv. Temperaturempfinden (qualitativ: normal, fehlend, vermindert)
15. Der Pulsstatus (qualitativ: normal, fehlend) der 4 Gruppen ist nicht verschieden
16. Der Pulsstatus ist links vs. rechts nicht signifikant unterschiedlich
17. Die Sudomotorik (Neuropad[®], qualitativ: normal, fehlend, vermindert) korreliert nicht mit dem Pulsstatus
18. Die Häufigkeit aktueller oder früherer Ulzerationen ist unabhängig vom Pulsstatus
19. Die Einschätzung bezüglich eines Mykosebefalls durch die Untersucher (Fuss-Check-Dokubogen) korreliert nicht mit dem tatsächlichen Mykosebefund (Mikroskopie und/oder Kultur)

2.6.3 Statistische Beratung/ Software

Hilfestellung bei der statistischen Auswertung erfolgte durch das Institut für medizinische Informatik, AG Statistik, Justus-Liebig-Universität Gießen und MoReData GmbH, Gießen.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe sozialwissenschaftlicher Standardsoftware (SAS[®], Version 9.0, SPSS[®], Vers. 13 und 16 (Mac)).

Die durch Erhebung und Untersuchungen gewonnenen Daten wurden deskriptiv und inferenzstatistisch ausgewertet. Die Auswertung erfolgte je nach Fragestellung für das Gesamtkollektiv und stratifiziert nach bestehendem Diabetesbefund. Zur Beschreibung der Verteilung des jeweils untersuchten Parameters wurden je nach Eigenschaft des Parameters die absolute, relative und kumulative relative Häufigkeit bzw. das Minimum und Maximum, die Quartile,

der Median und der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Die inferenzstatistische Auswertung erfolgte im Sinne der explorativen bzw. deskriptiven Datenanalyse.

Bei der Bewertung wurden Unterschiede jeweils dann als „signifikant“ gewertet, wenn die Wahrscheinlichkeit p aus Fisher's Exact-Test (dichotomale Variablen) bzw. Chi²- Test (mehrstufige Variablen) für ein rein zufälliges Auftreten unter 5% lag ($p \leq 0,05$)

3 Ergebnisse

Zunächst wurde das Studienkollektiv anhand seiner soziodemographischen und Diabetes-spezifischen Parameter deskriptiv charakterisiert, wobei von Beginn an eine Gruppeneinteilung anhand des Vorliegens eines Diabetes mellitus bzw. des jeweiligen Diabetes-Typs vorgenommen wurde. Zur Beantwortung der eingangs formulierten Fragestellungen wurden des Weiteren explorative Analysen anhand der H0-Hypothesen durchgeführt.

3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

Tabelle 2. Soziodemografische Daten für das Gesamtkollektiv und die Gruppen.

		Gesunde Begleitpersonen (GBP)	Typ-1 Diabetes (DM1)	Typ-2 Diabetes (DM2)	Gesamt
Stichprobenumfang					
	N	29	31	112	172
	%	16,9	18	65,1	
Altersverteilung [Jahre]					
	Min	28	27	37	27
	25.Perc.	50	48	59	56
	Median	63	58	66	65
	75. Perc.	67	67	73	71
	Max	81	76	89	89
	Mittel	59	56	66	63
Geschlecht					
weiblich	N	18	18	56	92
	%	62,1	58,1	50	53,5
männlich	N	11	13	56	80
	%	37,9	41,9	50	46,5
Raucherstatus					
Nichtraucher	N	27	28	103	158
	%	93,1	90,3	92	91,9
Raucher	N	2	3	9	14
	%	6,9	9,7	8,0	8,14
Alkoholkonsum					
Kein regelmäßiger Alkoholkonsum	N	24	26	100	150
	%	82,8	83,9	90,1	87,7
Alkoholkonsum	N	5	5	11	21
	%	17,2	16,1	9,9	12,3

3.1.1 Stichprobenumfang

An der Studie nahmen insgesamt 174 Probanden teil. Zwei Probanden wurden aus der Studie ausgeschlossen, bei dem einem handelte es sich um eine der Begleitpersonen, die anhand ei-

nes pathologischen HbA1c-Wertes von 6,7 % neu als Diabetiker identifiziert wurde, für einen weiteren Probanden waren die Datenangaben unvollständig. Die Auswertungen beziehen sich somit auf 172 Probanden (Tabelle 2).

3.1.2 Alter

In die Auswertung der Altersstruktur gingen N=171 Teilnehmer ein, bei einem Probanden fehlte die Altersangabe. Das Alter lag für die Gesamtstichprobe im Mittel bei 63 Jahren (Standardabweichung = 11,91 Jahre). Der Median betrug 65 Jahre, Minimum und Maximum 27 bzw. 89 Jahre. 25 % der Probanden waren bis zu 56 und 75 % bis zu 71 Jahre alt. Im Untersuchungs-Kollektiv der Typ 2-Diabetiker war der Altersdurchschnitt mit 66 Jahren am höchsten (Tabelle 2).

3.1.3 Geschlecht

Die Betrachtung der Geschlechterverteilung in der Gesamtstichprobe zeigte mit N=92 (53,5 %) eine Überrepräsentation von Frauen. In dem Kollektiv der Typ 2-Diabetiker waren die weiblichen und die männlichen Probanden in gleicher Anzahl mit je 56 Personen vertreten (Tabelle 2).

3.1.4 Nikotin- und Alkoholkonsum

Zu ihren Rauchgewohnheiten machten N=171 Teilnehmer Angaben, die Frage nach regelmäßigem Alkoholkonsum beantwortete eine Person nicht. In allen drei Teilnehmergruppen lag der Anteil der Nichtraucher über 90% (Tabelle 2). Insgesamt waren N=14 Personen nach eigener Angabe zur Zeit der Erhebung Raucher. Die Mehrzahl (N=150; 87,7%) der Studienteilnehmer verneinte regelmäßigen Alkoholkonsum. Mit 90,1% war ihr Anteil unter den Typ 2-Diabetikern am größten (Tabelle 2).

3.1.5 Diabetesdauer

Insgesamt lagen für N=141 der teilnehmenden Diabetiker beiden Typs Angaben zur Diabetesdauer vor, bei zwei Probanden fehlte diese Angabe. Für die Gesamtgruppe aller Diabetiker (Typ 1 und 2) lag die Diabetesdauer im Durchschnitt bei 169 Monaten (Standardabweichung: ± 134 Monate). Der Median betrug 120 Monate. Die kürzeste Diabetesdauer war 3 Monate, die längste 636 Monate. 25 % der Probanden litten zum Zeitpunkt der Untersuchung bis zu 60 Monate und 75 % bis zu 228 Monate an Diabetes. Im Kollektiv der Typ 1-Diabetiker lag das Maximum mit 636 Monaten höher als bei den Typ 2-Diabetikern (528 Monate) (Tabelle 3)

Tabelle 3: Deskriptive Auswertung der Diabetesdauer im Vergleich

Diabetestyp	Diabetesdauer in Monaten					
	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	Mittelwert
Typ-1 Diabetes (DM1)	3	192	276	420	636	279
Typ-2 Diabetes (DM2)	6	60	108	180	528	138
Gesamt	3	60	120	228	636	169

3.1.6 Diabetestherapie

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, wendet die Mehrzahl der Typ 1-Diabetiker mit 90,3% (N=28) eine intensivierete Insulintherapie an. Im Gegensatz dazu führte die Mehrheit der Typ 2-Diabetiker mit 48,2% (N=54) eine orale antidiabetische Therapie durch, lediglich etwa 26% gaben hier eine intensivierete Insulintherapie an.

Tabelle 4: Diabetestherapie bei teilnehmenden Diabetikern im Vergleich

Diabetestherapie	Diabetestyp			
	Typ 1-Diabetes (DM1)		Typ 2-Diabetes (DM2)	
	N	%	N	%
keine Insulintherapie	-	-	54	48,2
Insulin, max. 2 Injektionen/Tag	3	9,7%	29	25,9
intensivierete Insulintherapie	28	90,3	29	25,9
Gesamt	31	100	112	100

3.2 Deskriptive Analysen

Die interessierenden Befunde wurden zunächst für die drei Gruppen „Gesunde Begleitpersonen (GBP)“, „Diabetes mellitus Typ 1 (DM1)“, und „Diabetes mellitus Typ 2 (DM2)“ und bei einigen Parametern zusätzlich noch für beide Diabetikergruppen gemeinsam (DM1+2) ausgewertet. Für weitere Auswertungen wurden unter den Aspekten der oben formulierten Hypothesen (vgl. 2.6.2), ausgewählte Parameter zueinander in Bezug gesetzt.

3.2.1 Neuropathischer - Defizit - Score (NDS)

In die Auswertung neuropathischer Defizite anhand des Neuropathischen Defizit-Scores (NDS) gingen insgesamt N=165 Ergebnisse ein, für N=7 (N=1 aus GBP und N=6 aus DM2) konnte wegen unvollständiger Angaben kein Score gebildet werden.

Insgesamt ergaben sich deskriptiv bei N=57 (34,5%) Teilnehmern leichte (NDS 3-5), bei N=48 (29,1%) mäßige (NDS 6-8) neuropathische Defizite sowie bei N=20 (12,1%) eine schwere neuropathische Störung (NDS 9-10). Bei N=40 (24,2%) wurden keine Hinweise auf Defizite (NDS 0-2) gefunden. Die Verteilungen der Scores innerhalb der Teilnehmergruppen sind der Tabelle 5 und der Abbildung 4 zu entnehmen.

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Defizit - Scores (NDS) in den Teilnehmergruppen.

Neuropathischer Defizit – Score (NDS)	Kollektiv					
	GBP		DM1		DM2	
	N	%	N	%	N	%
normal (0-2)	13	46,43	9	29,03	18	16,98
leicht (3-5)	11	39,28	7	22,58	39	36,79
mäßig (6-8)	3	10,71	11	35,48	34	32,08
schwer (9-10)	1	3,57	4	12,91	15	14,15
Gesamt	28	100	31	100	106	100

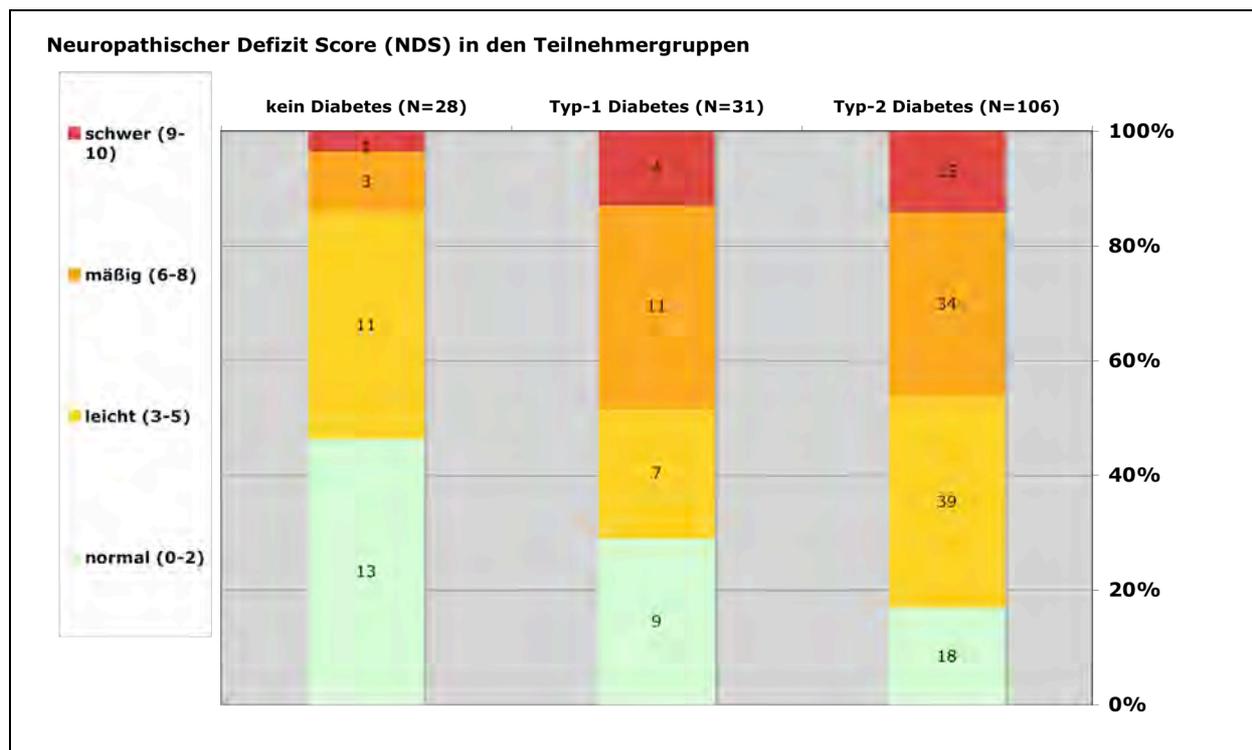


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Defizit-Scores (NDS) in den Teilnehmergruppen.

Für weitere explorative Auswertungen wurde der NDS anhand des Medians (NDS=5) als Cut-off-point so kategorisiert, dass Werte > 5 als mäßige bis schwere, Werte ≤ 5 als keine bis

leichte neuropathische Defizite eingeordnet wurden. Nach dieser Einteilung wiesen insgesamt 58,8% (N=97) der Teilnehmer keine bis leichte, 41,2% (N=68) mäßige bis schwere neuropathische Störungen auf.

Im Gruppenvergleich (Tabelle 6) kann ein signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und gesunden Begleitpersonen gezeigt werden ($p = 0,006$, $\chi^2 = 10,318$). In der Gruppe GBP ist der Anteil mit keinem oder nur leichtem neuropathischen Defizit ($NDS \leq 5$) deutlich höher (85,7%) als in den beiden Diabetesgruppen (DM1= 51,6%; DM2= 53,8%).

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen-Defizit-Scores NDS (dichotomisiert, cut-off = Median) in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi²-Test.

Kollektiv	Statistik	NDS		Gesamt
		≤ 5 keine bis leichte neuropathische Defizite	> 5 mäßig bis schwere neuropathische Defizite	
GBP	N	24	4	28
	%	85,7	14,3	100
DM1	N	16	15	31
	%	51,6	48,4	100
DM2	N	57	49	106
	%	53,8	46,2	100
Gesamt	N	97	68	165
	% von Gesamt	58,8	41,2	100

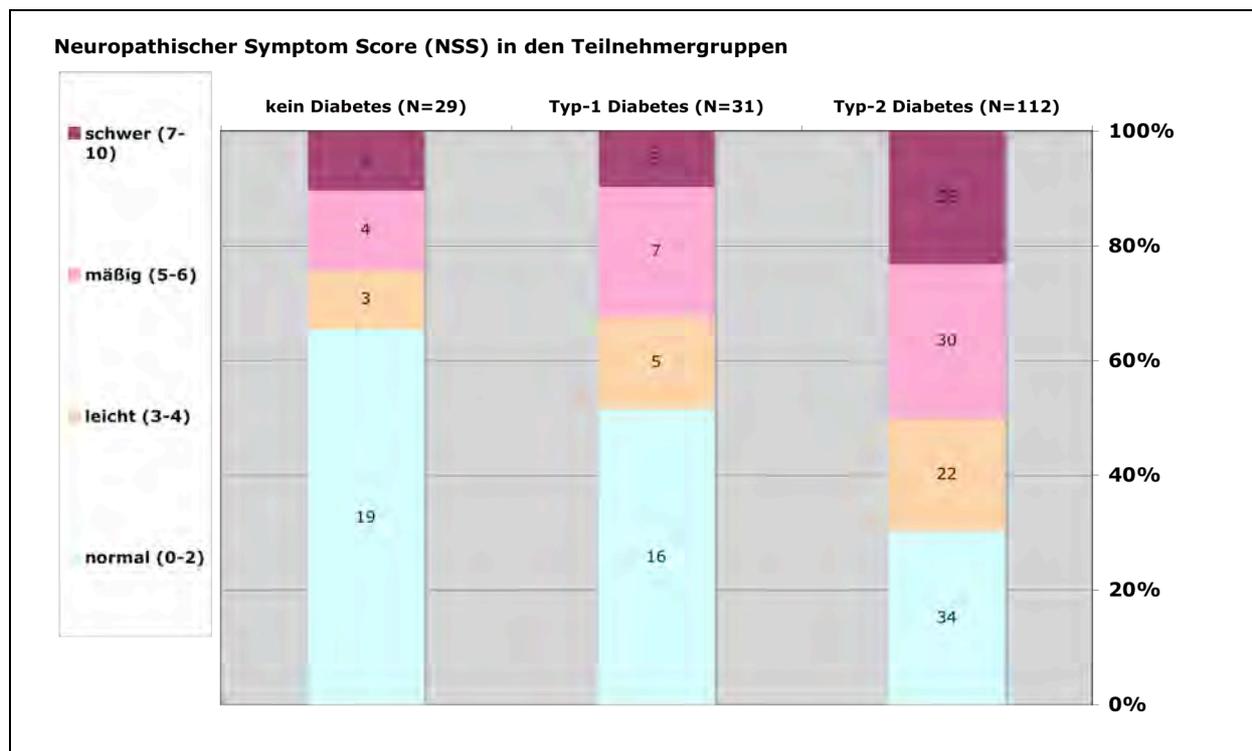
(Chi²-Test: $p = 0,006$; $\chi^2 = 10,318$ bei 2 df)

3.2.2 Neuropathischer Symptom - Score (NSS)

In die Auswertung des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) gingen Ergebnisse aller Teilnehmer ein. Die deskriptive Auswertung des NSS ergibt für 40,1% (N=69) aller Teilnehmer keine neuropathischen Symptome (NSS 0-2), bei 17,4% (N=30) leichte (NSS 3-4), bei 23,8% (N=41) mäßige (NSS 5-6) und bei 18,6% (N=32) schwere neuropathische Symptome (NSS 9-10). Die Verteilung der Ergebnisse des NSS in den einzelnen Teilnehmergruppen ist der Tabelle 7 und der Abbildung 5 zu entnehmen.

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) in den Teilnehmergruppen

Neurologischer Symptom-Score (NSS)	Kollektiv					
	GBP		DM1		DM2	
	N	%	N	%	N	%
normal (0-2)	19	65,52	16	51,61	34	30,35
leicht (3-4)	3	10,35	5	16,13	22	33,93
mäßig (5-6)	4	13,79	7	22,58	30	28,57
schwer (7-10)	3	10,35	3	9,68	26	7,15
Gesamt	29	100	31	100	112	100

**Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) in den Teilnehmergruppen**

Für weitere explorative Auswertungen wurde auch der NSS anhand des Medians (NSS=4) als Cut-off-point kategorisiert. Werte > 4 wurden demnach als mäßige bis schwere, Werte ≤ 4 als keine bis leichte neuropathische Symptome eingeordnet. Nach dieser Einteilung wiesen insgesamt 57,6% (N=99) der Teilnehmer keine bis leichte, 42,4% (N=73) mäßige bis schwere neuropathische Symptome auf.

Im Gruppenvergleich (Tabelle 8) kann ein signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und gesunden Begleitpersonen gezeigt werden ($p = 0,019$; $\chi^2 = 7,912$). In der Gruppe GBP ist der Anteil mit keinen oder nur leichten neuropathischen Symptomen ($NSS \leq 4$) deutlich höher (75,9%) als in den beiden Diabetesgruppen (DM1= 67,7%; DM2= 50,0%).

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom-Scores NSS (dichotomisiert, cut-off = Median) in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi²-Test

		NSS		
		≤ 4 keine bis leichte neuropathische Symptome	> 4 mäßige bis schwere neuropathische Symptome	Gesamt
GBP	N	22	7	29
	%	75,9	24,1	100
DM1	N	21	10	31
	%	67,7	32,3	100
DM2	N	56	56	112
	%	50,0%	50,0	100
Gesamt	N	99	73	172
	% von Gesamt	57,6	42,4	100

Chi²-Test: p = 0,019; $\chi^2 = 7,912$ bei 2 df

3.2.3 Sudomotorik (Schweißsekretion, Neuropad[®])

In die Auswertungen der Sudomotorik gingen N=171 Teilnehmer ein, bei einem Probanden aus der Gruppe der gesunden Begleitpersonen fehlte das Neuropad[®]-Ergebnis.

Eine intakte Sudomotorik (Neuropad[®]-Testergebnis = rosa) bestand bei insgesamt 9,9% der Teilnehmer, 62,6% wiesen eine gestörte (Neuropad[®]-Testergebnis = fleckig) und 27,5% sogar eine schwer gestörte bzw. fehlende Schweißsekretion (Neuropad[®]-Testergebnis = blau) auf. Für die Verteilung der Ergebnisse zeigten sich im Chi²-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den ausgewerteten Gruppen (p = 0,586) (vgl. Anhang, Tabelle 48).

Aus Tabelle 49 und Tabelle 50 geht hervor, dass insgesamt N=8 Personen eine unterschiedliche Sudomotorik zwischen rechtem und linkem Fuß aufwiesen. Für die jeweiligen Körperhälften waren in den Häufigkeitsverteilungen jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar (p = 0,776 rechts, p = 0,547 links).

3.2.4 Mykologische Befunde

Die Abbildungen 6 bis 8 geben Beispiele für mykologische Befunde, wie sie im Rahmen der Untersuchungen erhoben wurden.



Abbildung 6: Total-dystrophische Onychomykose (TDO; Erreger *T. rubrum*) mit Verdickung der Nagelplatten - Gefahr von Druckschäden bei gleichzeitig bestehender Polyneuropathie



Abbildung 7: Gleicher Patient wie in Abb. 6 - Moccasin-Tinea (Erreger *T. rubrum*), oft als trockene Haut fehlgedeutet.



Abbildung 8: Tinea pedis interdigitalis (Erreger *T. mentagrophytes*) – mögliche Eintrittspforte für komplikationsträchtige bakterielle Folgeinfektionen beim diabetischen Fußsyndrom.

Für N= 30 Teilnehmer wurde durch den jeweiligen Untersucher im Rahmen des Fußchecks der Verdacht einer Fußmykose dokumentiert. Bei N=19 von ihnen wurde dieser Verdacht durch einen positiven Befund im Nativpräparat und/ oder der Kultur bestätigt. Ebenfalls bestätigt wurden die Dokumentationen ohne Verdacht auf Mykose für N=85 Teilnehmern, bei denen auch kein Präparat einen positiven Befund ergab. Hieraus ergibt sich für die Befundung allein aus der Fußinspektion eine gesamte "Trefferquote" von 60,1%. Insgesamt wurde bei 47,32% (N=81) ein positiver Mykosebefund gestellt. Deskriptiv ist der Anteil mit Pilzbefall unter den Typ 2-Diabetikern (52,7%) höher als unter den Typ 1- Diabetikern (35,5%) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde

Mykologischer Befund	Kollektiv					
	GBP		DM1		DM2	
	N	%	N	%	N	%
kein Pilzbefall	18	62,07	20	64,52	53	47,32
Pilzbefall	11	37,93	11	35,48	59	52,68
Gesamt	29	100	31	100	112	100

3.2.4.1 Spektrum der Pilzerreger

Aus 153 der 374 entnommenen Einzelproben konnte eine positive Kultur und/oder ein positives Nativpräparat nachgewiesen werden. Onychomykosen (Nagelpilz) waren darunter mit N=49 nahezu gleich häufig vertreten wie Mocassin-Tinea (Fußsohle, N=47) und Tinea pedis interdigitalis (Zwischenzehenraum, N =41). Bei N=16 Probanden konnte in allen drei Regionen der klinische Verdacht auf einen Mykosebefall bestätigt werden (Tabelle 10, Abbildung 9).

Tabelle 10: Spektrum der Pilzerreger nach Lokalisation

Positive Kultur und/oder positives Nativpräparat	n
Onychomykosen	49
Mocassin-Tinea	47
Tinea pedis interdigitalis	41
Pilzbefall in alle 3 Regionen	16
Gesamt	153

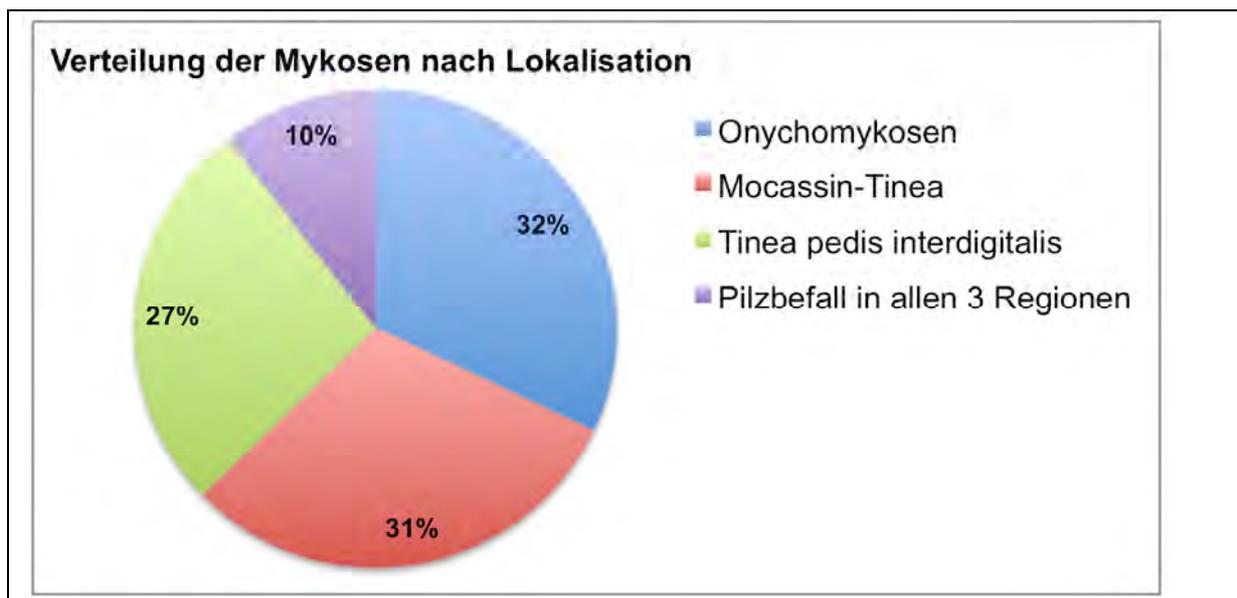


Abbildung 9 Verteilung der Mykosen nach Lokalisation.

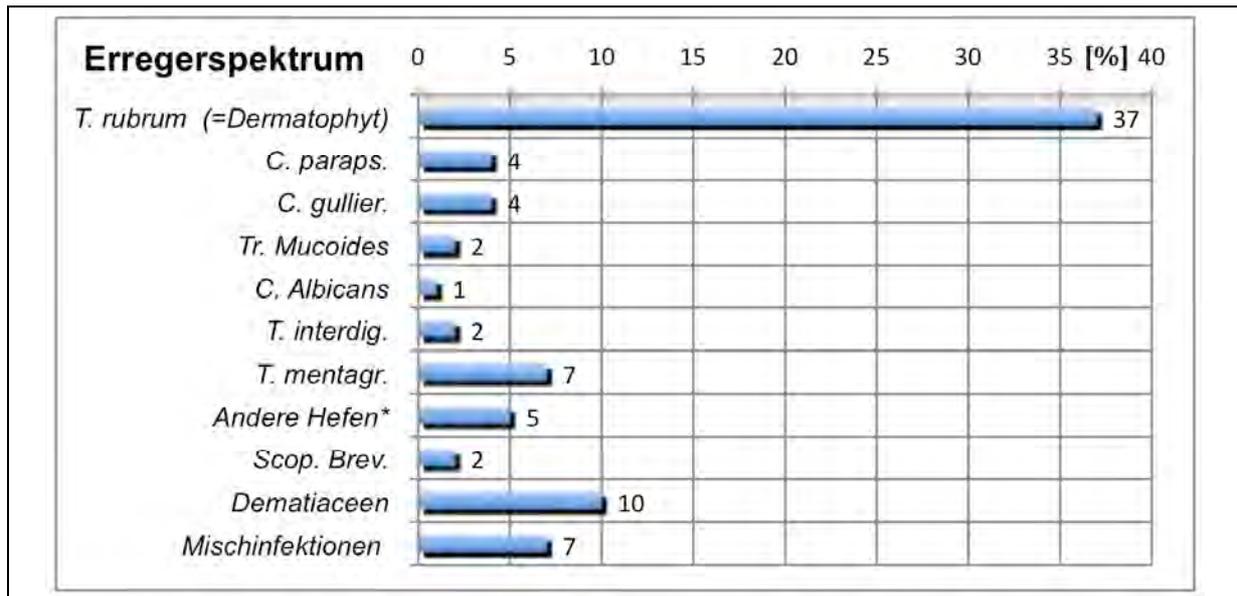


Abbildung 10: Spektrum der Pilzerreger, die in Kultur nachgewiesen wurden.

Wie Abbildung 10 zeigt, war der häufigste Erreger in der positiven Kultur der Dermatophyt *T. rubrum* (N=37). Hefepilze waren mit *C. parapsilosis* (N=4), *C. guilliermondii* (N=4) und *Tr. mucoides* (N=2) vertreten. *Candida albicans* wurde nur bei einer Onychomykose nachgewiesen und *T. interdigitale* kam bei N=2 Probanden vor. Bei N=7 Probanden bestand einen Pilzbefall mit *T. mentagrophytes*. Doppelinfektionen fanden sich in N=7 Fällen: dreimal war *T. rubrum* kombiniert mit *C. parapsilosis*, je einmal mit *C. guilliermondii* und *Tr. mucoides* und ebenfalls einmal traten *T. mentagrophyte* mit *C. parapsilosis* und *C. albicans* mit *C. parapsilosis* auf. In 10 Fällen bestand eine Pilzinfektion mit *Dematiaceen*, so genannten „Schwärzepilzen“.

3.2.4.2 Sonderbefund: Nachweis von Dematiaceen (Schwärzepilzen)

Unter den Probanden mit positivem mykologischen Befund (N=81) wurde bei 10 Personen (5,81 %) als seltene Pilzart Dematiaceen nachgewiesen. Diese Pilze sind durch ihre schwarze Farbe bei Wachstum auf Agarplatten charakterisiert und werden daher auch als „Schwärzepilze“ bezeichnet. Ein anderes Merkmal dieser seltenen Pilze ist das bevorzugte Vorkommen in Klimazonen mit hoher Feuchtigkeit. In der deskriptiven Auswertung zeigt sich bei Typ 1- und Typ 2-Diabetikern jeweils ein höherer Anteil (6,5% und 6,3%) an Personen mit Nachweis von Dematiaceen als in der Gruppe der gesunden Begleitpersonen (3,5%).

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung für *Dematiaceen* (Schwärzepilze) innerhalb der Teilnehmerkollektive

Dematiacee	Kollektiv					
	GBP		DM1		DM2	
	N	%	N	%	N	%
nicht vorhanden	28	96,55	29	93,55	105	93,75
Vorhanden	1	3,45	2	6,45	7	6,25
Gesamt	29	100	31	100	112	100

3.2.5 Weitere mögliche Einflussgrößen

3.2.5.1 Glykämische Stoffwechsellage - HbA1c

Die deskriptive Auswertung der glykämischen Stoffwechsellage (HbA1c-Wert) zeigt Tabelle 12. Erwartungsgemäß lagen die Werte für die Gruppe der gesunden Begleitpersonen durchweg niedriger als bei den Diabetikern und bleiben unterhalb des Referenzwertes von 4-6,2%. Die Werte der Typ 1-Diabetiker waren deskriptiv am höchsten (Median=7,2%) und liegen im Gegensatz zu denen der Typ 2-Diabetiker (Median=6,8%) oberhalb des anzustrebenden therapeutischen Zielwertes von 6,5%.

Tabelle 12: Glykämische Stoffwechsellage - Deskriptive Auswertung des HbA1c im Vergleich

Probandenkollektiv	Gemessener HbA1c Wert [%]					
	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	arithmetisches Mittel
GBP	5,00	5,20	5,40	5,60	6,10	5,45
DM1	6,00	6,80	7,20	7,90	11,70	7,56
DM2	4,20	6,20	6,80	7,40	10,80	6,88
Gesamt	4,20	5,85	6,70	7,40	11,70	6,76

3.2.5.2 Schilddrüsenfunktion – TSH

Der Schilddrüsenfunktionsparameter TSH lag für das Gesamtkollektiv durchschnittlich bei 0,824 mU/ml (Standardabweichung \pm 0,647), minimal bei 0,004 mU/ml und maximal bei 3,780 mU/ml. Der Median des TSH-Wertes war 0,684 mU/ml, 25% der Probanden hatten einen TSH-Wert von bis zu 0,402 mU/ml und 75% bis zu 1,110 mU/ml (Tabelle 13). Insgesamt lagen N=48 Teilnehmer außerhalb des Referenzwertes von 0,4-2,5 mU/ml, in der Gruppe der gesunden Begleitpersonen war der größte Median (0,734 mU/ml), bei den Typ 1-Diabetikern der höchste Maximalwert (3,780 mU/ml) zu beobachten.

Tabelle 13: Schilddrüsenfunktion – Deskriptive Auswertung der TSH- Serumkonzentration im Vergleich

Probandenkollektiv	gemessener TSH Wert [mU/ml]					arithmetisches Mittel
	Minimum	1.Quartil	Median	3.Quartil	Maximum	
GBP	0,017	0,374	0,734	0,918	1,640	0,696
DM1	0,004	0,511	0,710	1,150	3,780	0,901
DM2	0,004	0,407	0,678	1,145	2,870	0,836
Gesamt	0,004	0,402	0,684	1,110	3,780	0,824

3.2.5.2.1 Neurologische Parameter korrigiert für die Schilddrüsenfunktion

3.2.5.2.1.1 Schmerzempfinden

In die Auswertungen gingen N=123 Teilnehmer mit normalem TSH-Befund (0,4 - 2,5 mU/l) ein. Insgesamt wiesen 42,3% (N=52) ein vermindertes oder fehlendes Schmerzempfinden auf. Im Vergleich der Verteilung auf die Teilgruppen zeigten sich Verschiebungen dahingehend, dass sowohl unter den Typ 2- mit 51,3% (N=41) als auch Typ 1-Diabetikern mit 37,5% (N=9) der Anteil derjenigen mit vermindertem / fehlendem Schmerzempfinden deutlich höher war als bei den gesunden Begleitpersonen mit (10,5%; N=2) (Tabelle 14). Anhand des im Chi²-Test errechneten Wahrscheinlichkeitswertes $p = 0,005$ konnte hier ein Zusammenhang von vermindertem oder fehlendem Schmerzempfinden mit der Zugehörigkeit zu einer der beiden Diabetikergruppen gezeigt werden.

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung des Schmerzempfindens auf die Teilgruppen im Unterkollektiv der Teilnehmer mit Norm-TSH (0,4 - 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv		Schmerzempfinden			Chi ² -Test
		Normal	Vermindert Fehlend	Gesamt	p
GBP	N	17	2	19	0,005
	%	89,5	10,5	100	
DM1	N	15	9	24	
	%	62,5	37,5	100	
DM2	N	39	41	80	
	%	48,8	51,3%	100	
Gesamt	N	71	52	123	$\chi^2 = 10,713$ bei 2 df
	% von Gesamt	57,7	42,3	100	

3.2.5.2.1.2 Achillessehnenreflex

In die Auswertungen gingen N=122 Teilnehmer mit normalem TSH-Befund (0,4 - 2,5 mU/l) ein. Insgesamt wiesen 13,1% (N=16) einen verminderten und 49,2% (N=60) einen fehlenden Achillessehnenreflex auf. Im Vergleich der Verteilung dieser Ausprägungen auf die Teilgruppen zeigten sich Verschiebungen dahingehend, dass sowohl unter den Typ 1- mit 54,2% (N=13) als auch Typ 2-Diabetiker mit 52,5% (N=42) der Anteil derjenigen mit fehlendem Reflex deutlich höher war als bei den gesunden Begleitpersonen (Tabelle 15). Anhand des im Chi²-Test errechneten Wahrscheinlichkeitswertes $p = 0,031$ konnte hier ein Zusammenhang von vermindertem oder fehlendem Achillessehnenreflex mit der Zugehörigkeit zu einer der Diabetikergruppen gezeigt werden.

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Ausprägungen des Achillessehnenreflexes auf die Teilgruppen im Unterkollektiv der Teilnehmer mit Norm-TSH (0,4 - 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv		Achillessehnenreflex			Gesamt	Chi ² -Test
		Normal	Vermindert	Fehlend		p
GBP	N	11	2	5	18	0,031
	%	61,1	11,1	27,8	100	
DM1	N	11	0	13	24	
	%	45,8	0,0	54,2	100	
DM2	N	24	14	42	80	
	%	30,0	17,5	52,5	100	
Gesamt	N	46	16	60	122	$\chi^2 = 10,648$ bei 4 df
	% von Gesamt	37,7	13,1	49,2	100	

3.2.5.2.1.3 Vibrationsempfinden

In die Auswertungen gingen N=124 Teilnehmer mit normalem TSH-Befund (0,4 - 2,5 mU/l) ein. Insgesamt wiesen 66,1% (N=82) ein vermindertes oder fehlendes Vibrationsempfinden auf. Im Vergleich der Verteilung auf die Teilgruppen zeigten sich deskriptiv Verschiebungen dahingehend, dass sowohl unter den Typ 1- mit 70,8% (N=17) als auch Typ 2-Diabetikern mit 69,1% (N=56) der Anteil derjenigen mit vermindertem / fehlendem Vibrationsempfinden höher war als bei den gesunden Begleitpersonen (47,4%; N=9) (vgl. Anhang, Tabelle 51). Im statistischem Vergleich ergab sich jedoch mit $p = 0,170$ kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

3.2.5.2.1.4 Temperaturempfinden

In die Auswertungen gingen N=123 Teilnehmer mit normalem TSH-Befund (0,4 - 2,5 mU/l) ein. Insgesamt wiesen 56,9% (N=70) ein vermindertes oder fehlendes Temperaturempfinden auf. Im Vergleich der Verteilung auf die Teilgruppen zeigten sich deskriptiv Verschiebungen dahingehend, dass sowohl unter den Typ 1 mit 50,0% (N=12) als auch den Typ 2-Diabetikern mit 63,8% (N=51) der Anteil derjenigen mit vermindertem / fehlendem Temperaturempfinden höher war als bei den gesunden Begleitpersonen (36,8%; N=7) (vgl. Anhang, Tabelle 52). In dem statistischem Test war der Unterschied mit $p = 0,078$ jedoch nicht signifikant.

3.2.5.3 Makroangiopathie

In die Auswertung der peripheren Durchblutungsstörung gingen Ergebnisse der Pulsstatusuntersuchungen von N=164 Personen ein, es fehlten Befunde von einem Teilnehmer aus der Gruppe der Typ 1-Diabetiker und von N=7 der Typ 2-Diabetiker.

Insgesamt wurden danach N=31 (18,9%) Makroangiopathien diagnostiziert. In der Gruppe der gesunden Begleitpersonen war der Anteil von Personen mit peripheren Durchblutungsstörungen gering (3,4%) im Vergleich zu den beiden Diabetikerkollektiven, von denen das der Typ 2-Diabetiker den höheren Anteil (23,8%) aufwies. Für diese Unterschiede zeigte sich ein signifikantes Ergebnis im Chi²-Test ($p = 0,044$, $\chi^2 = 6,265$) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der Makroangiopathie auf die unterschiedlichen Teilnehmerkollektive; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv		Makroangiopathie		Gesamt
		Keine	vorhanden	
GBP	N	28	1	29
	%	96,6	3,4	100
DM1	N	25	5	30
	%	83,3	16,7	100
DM2	N	80	25	105
	%	76,2	23,8	100
Gesamt	N	133	31	164
	% von Gesamt	81,1	18,9	100

Chi²-Test: $p = 0,044$, $\chi^2 = 6,265$ bei 2 df

3.2.5.4 Frühere Fußulzera

In die Auswertung früherer und aktueller Fußulzera gingen die Angaben von N=170 Teilnehmern ein. Es fehlten Angaben von zwei Personen aus der Gruppe der Typ 2-Diabetiker. In der Gruppe der gesunden Begleitpersonen wurde nur in einem Fall und auch nur für die Häu-

figkeit „einmal“ ein Fußulkus angegeben. Ein Typ 1-Diabetiker berichtete über mindestens zwei Fußulzera. Von den Typ 2- Diabetikern wurden die häufigsten Ulzerationen angegeben: N=5 Personen hatten bis dato einmal, N=3 mindestens zweimal an Fußulzera gelitten (Tabelle 17).

Tabelle 17: Angaben zur Häufigkeit von Fußulzera in den Teilnehmergruppen

		Häufigkeit früherer Fußulzera			
Kollektiv		nie	einmal	zweimal oder öfter	Gesamt
GBP	N	28	1	0	29
	%	96,60	3,40	0,00	100
DM1	N	30	0	1	31
	%	96,80	0,00	3,20	100
DM2	N	102	5	3	110
	%	92,70	4,50	2,70	100
Gesamt	N	160	6	4	170
	% von Gesamt	94,10	3,50	2,40	100

3.2.5.5 Hygieneverhalten

3.2.5.5.1 Ärztliche Betreuung

Tabelle 18 zeigt, dass sowohl Typ 1- (37,9%) als auch Typ 2-Diabetiker (39,3%) deutlich häufiger ($p = 0,005$, $\chi^2=10,571$) ärztliche Betreuung in Anspruch nehmen als Nicht-Diabetiker (7,1%). Insgesamt wurde ein regelmäßiger Arztbesuch von N=55 Personen angegeben.

Tabelle 18: Regelmäßige ärztliche Betreuung in den unterschiedlichen Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi²-Test

		Regelmäßige ärztlicher Betreuung		
Kollektiv		Nein	Ja	Gesamt
GBP	N	26	2	28
	%	92,9	7,1	100
DM1	N	18	11	29
	%	62,1	37,9	100
DM2	N	65	42	107
	%	60,7	39,3	100
Gesamt	N	109	55	164
	% von Gesamt	66,5	33,5	100

Chi²-Test: $p = 0,005$, $\chi^2=10,571$

3.2.5.5.2 Eigeninspektion der FüÙe

Die Auswertung bezieht sich auf insgesamt N=166 Teilnehmer. Es fehlten Angaben von N=2 Personen mit Typ 1- und N=4 mit Typ 2-Diabetes. Die Mehrheit aller teilnehmenden Diabetiker (66,4%; N=91) gab an, die FüÙe täglich zu inspizieren, während dies nur 31% (N=9) der gesunden Begleitpersonen äußerten. Die Auswertung der Häufigkeitsverteilung (Tabelle 19) zeigt hier einen signifikanten Gruppenunterschied ($p = 0,002$ $\chi^2=12,527$).

Tabelle 19: Tägliche Inspizierung der FüÙe in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv		Tägliche Eigeninspektion der FüÙe		Gesamt
		Nein	Ja	
GBP	N	20	9	29
	%	69,0	31,0	100
DM1	N	10	19	29
	%	34,5	65,5	100
DM2	N	36	72	108
	%	33,3	66,7	100
Gesamt	N	66	100	166
	% von Gesamt	39,8	60,2	100

Chi²-Test: $p = 0,002$ $\chi^2=12,527$ bei 2df

3.2.5.5.3 Verwendung von Hautcreme oder -öl an den FüÙen

Es gingen N=169 Teilnehmer in die Auswertung ein, es fehlten die Angaben bei drei Typ 2-Diabetikern. Insgesamt gab die Mehrheit der Teilnehmer (71%; N=120) an, eine regelmäßige Pflege der FüÙe mit Hautcreme und/oder Hautöl durchzuführen. In der Gruppe der gesunden Begleitpersonen war ihr Anteil mit 58,6% (N=17) deskriptiv am geringsten, bei den Typ 1-Diabetikern am höchsten (77,4%; N=24), bei den Typ 2-Diabetikern war der Anteil mit 72,5% (N=79) nicht ganz so hoch (Tabelle 53). Diese deskriptiven Unterschiede waren im statistischen Test nicht signifikant ($p = 0,235$, $\chi^2=2,895$).

3.2.5.5.4 Prophylaktische Verwendung von Antipilzmitteln im Bereich der FüÙe

Es gingen Angaben von N=167 Teilnehmern in die Auswertung ein, für N=5 Typ 2-Diabetiker lagen keine Angaben zur Verwendung von Antipilzmitteln vor. Von insgesamt 140 Teilnehmern (84%) wurde die Verwendung eines Antipilzmittels zur Vorbeugung von Mykosen verneint. Unter den übrigen 16% (N=27), die eine Verwendung zur Mykoseprophylaxe angaben, beugten die Diabetiker im Vergleich zu GBP signifikant häufiger vor ($p = 0,028$ $\chi^2=7,116$) (Tabelle 20).

Tabelle 20: Prophylaktische Verwendung eines Antipilzmittels in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv		Prophylaktische Verwendung eines Antipilzmittels im Bereich der Füße		Gesamt
		Nein	Ja	
GBP	N	29	0	29
	%	100,0	0,0	100
DM1	N	26	5	31
	%	83,9	16,1	100
DM2	N	85	22	107
	%	79,4	20,6	100
Gesamt	N	140	27	167
	% von Gesamt	83,8	16,2	100

Chi²-Test: p = 0,028 $\chi^2 = 7,116$ bei 2df

3.2.5.5.5 Regelmäßige professionelle Fußpflege

Es gingen N=169 Angaben in die Auswertung ein, für N=1 Typ 1 und N=2 Typ 2-Diabetiker lagen keine Angaben zum Aufsuchen von Fußpflegern vor. Auf die Frage, ob regelmäßig eine professionelle Fußpfleger in Anspruch genommen wird, antworteten insgesamt 58,6% (N=99) mit „Nein“. Zwischen den Kollektiven waren Unterschiede in den Anteilen derer, die Fußpfleger aufsuchten, erkennbar (GBP=24,1%, DM1=36,7%; DM2=47,3%). Im Chi²-Test konnten diese Unterschiede jedoch nicht als signifikant bestätigt werden (p = 0,067, $\chi^2 = 5,402$) (Anhang, Tabelle 54).

3.2.5.5.6 Regelmäßige sportliche Aktivität

Auf die Frage, ob sie regelmäßig Sport treiben, antworteten insgesamt N=168 Teilnehmer, fehlende Angaben waren bei N=4 Personen aus dem Kollektiv der Typ 2-Diabetiker zu verzeichnen. Insgesamt gaben knapp 40% (N=67) an, regelmäßig Sport zu treiben. Hier war der Anteil unter den Typ 1-Diabetikern mit 67,7% am höchsten, unter den Typ 2-Diabetikern am niedrigsten (29,6%). Diese Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen der Angaben zum Sportverhalten wurden im statistischen Test als signifikant bestätigt (p < 0,0005; $\chi^2 = 15,623$) (Tabelle 21).

Tabelle 21: Regelmäßige sportliche Aktivität in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi²-Test

		Regelmäßiger Sport		
Kollektiv		Nein	Ja	Gesamt
GBP	N	15	14	29
	%	51,7	48,3	100
DM1	N	10	21	31
	%	32,3	67,7	100
DM2	N	76	32	108
	%	70,4	29,6	100
Gesamt	N	101	67	168
	% von Gesamt	60,1	39,9	100

Chi²-Test: $p < 0,0005$; $\chi^2 = 15,623$

3.2.5.5.7 Nutzung öffentlicher Bäder

Von insgesamt N=168 Teilnehmern gingen Angaben zur Nutzung öffentlicher Bäder in die Auswertung ein. Es fehlten Angaben von N=1 Person aus dem Kollektiv der gesunden Begleitpersonen und von N=3 Typ 2-Diabetikern. Insgesamt gaben mit 48,2% (N=81) weniger als die Hälfte aller Teilnehmer an, öffentliche Bäder zu nutzen, davon gab die Mehrzahl (N=67) an, Badeschuhe zu tragen (GBP 35,7%, DM1 35,5%, DM2 42,2%). Die Unterschiede im Gruppenvergleich wurden im Chi²-Test nicht als signifikant bestätigt ($p = 0,063$, $\chi^2 = 8,912$) (Tabelle 22).

Tabelle 22: Nutzung öffentlicher Bäder (mit und ohne Badeschuhe) in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi²-Test

		Nutzung öffentlicher Bäder mit / ohne Badeschuhe			
Patienten		Nein	Ja, mit Badeschuhen	Ja, ohne Badeschuhe	Gesamt
GBP	N	13	10	5	28
	%	46,4	35,7	17,9	100
DM1	N	15	11	5	31
	%	48,4	35,5	16,1	100
DM2	N	59	46	4	109
	%	54,1	42,2	3,7	100
Gesamt	N	87	67	14	168
	% von Gesamt	51,8	39,9	8,3	100

Chi²-Test: $p = 0,063$, $\chi^2 = 8,912$ bei 4 df

3.2.5.6 Korrelation von NDS und NSS

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse der deskriptiven Statistik für die beiden neuropathischen Scores im Vergleich. Wertet man zusätzlich noch den Zusammenhang zwischen NDS und NSS aus, ergibt sich eine schwache ($r=0,3028$) aber signifikante positive Korrelation $p \leq 0,0001$.

Tabelle 23: Deskriptive Statistik von NDS und NSS für das gesamte Teilnehmerkollektiv

Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
Neuropathischer Defizit-Score NDS	165	4,84	2,91	5,00	0	10,00
Neuropathischer Symptom-Score NSS	172	3,51	2,98	4,00	0	10,00

Korrelationskoeffizient (Spearman) für Zusammenhang von NDS zur NSS: $r = 0,303$;
 $p < 0,0001$

3.3 Explorative Analysen

3.3.1 Neuropathischer Defizit - Score (NDS)

3.3.1.1 NDS bezogen auf Alter, Geschlecht, Diabetesdauer und glykämische Stoffwechsellage (HbA1c)

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse der Häufigkeitsverteilungen zur Überprüfung des Einflusses von Alter, Geschlecht, Diabetesdauer und HbA1c auf den Neuropathischen Defizit-Score unter Angabe der Ergebnisse des Fisher's Exact-Test für die jeweiligen Untergruppen zusammengefasst. Für die Auswertungen von Diabetesdauer und HbA1c wurden naturgemäß nur die beiden Diabetikergruppen als Gesamtkollektiv angesetzt. In der Auswertung bezüglich des Alters gingen $N = 164$ Teilnehmer ein. Bei $N=1$ Personen aus der Gruppe GBP und $N = 6$ Diabetikern konnte kein NDS-Score gebildet werden und bei $N=1$ fehlte die Alterangabe. Der Median der Altersverteilung (65 Jahre) lieferte den cut-off für die Kategorisierung.

Im Fisher's Exact-Test zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Altersgruppen und der Ausprägung neuropathischer Defizite, aus denen hervorgeht, dass Teilnehmer, die älter als 65 Jahre alt waren, vermehrt höhere NDS Werte aufwiesen. Diese Unterschiede waren außer für die Gesamtpopulation ($p < 0,0005$) in der Gruppe der aller Diabetiker ($p = 0,001$) sowie in der Gruppe der Typ 2-Diabetiker ($p < 0,0005$) signifikant (Tabelle 24a).

In dem gesamten Kollektiv zeigte ein deutlich größerer Anteil der männlichen Probanden (50,6%; $N=39$) höhere NDS-Werte im Vergleich zu den weiblichen Personen (33%; $N = 29$).

Diese unterschiedliche Verteilung ist im Fisher's Exact-Test signifikant ($p = 0,016$). Betrachtet man die einzelnen Teilgruppen, so besteht die Signifikanz sowohl in der Gruppe aller Diabetiker ($p = 0,037$) als auch in der Gruppe der Typ 1-Diabetiker ($p = 0,009$) (Tabelle 24b).

Der Median der Diabetesdauer innerhalb der Stichprobe lag bei 120 Monaten. Dieser Wert wurde als Cut-off für die Kategorisierung verwendet. Für die Gruppe aller Diabetiker zeigte sich, dass bei längerer Diabetesdauer (>120 Monate) vermehrt höhere NDS-Werte auftraten (58,8% vs. 35,8%). Dieser Unterschied ist im Fisher's Exact-Test sowohl für die Gesamtgruppe ($p = 0,006$) als auch getrennt betrachtet für die beiden Diabetikerteilgruppen (DM1 $p = 0,026$, DM2 $p = 0,029$) signifikant (Tabelle 24c).

Es gingen insgesamt $N=137$ Teilnehmer in die Berechnungen ein, für $N=6$ konnten keine NDS-Werte gebildet werden. Der Median der HbA1c-Werte innerhalb der Stichprobe lag bei 6,7% und wurde als cut-off für die Kategorisierung der nachfolgenden Auswertung gewählt.

Deskriptiv war erkennbar, dass 62% der Probanden mit einem HbA1c- Wert unterhalb oder gleich dem Median ($\leq 6,7\%$) keine bis leichte neuropathische Defizite ($NDS \leq 5$) zeigten, während unter der Probanden, die eine schlechtere Blutzuckereinstellung hatten ($HbA1c > 6,7\%$), etwas mehr als die Hälfte (51,7%) mäßige bis schwere Defizite ($NDS > 5$) aufwiesen (Tabelle 24d).

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung des dichotomisierten Neuropathischen Defizit-Scores (NDS) bezogen auf (a) Alter, (b) Geschlecht, (c) Diabetesdauer und (d) diabetische Stoffwechsellage (HbA1c); Kreuztabellen mit Fisher's Exact-Test.

		NDS			Fisher's Exact-Test	
		≤ 5	> 5	Gesamt	Kollektiv	p
a) Alter						
≥ 65	N	38	46	84	GBP	0,545
	%	45,2%	54,8%	100%	DM1	0,447
< 65	N	58	22	80	DM2	<0,0005
	%	72,5%	27,5%	100%	DM1 + 2	0,001
Gesamt	N	96	68	164		
	% von Gesamt	58,5%	41,5%	100%	Gesamt	<0,0005
b) Geschlecht						
Weiblich	N	59	29	88	GBP	0,452
	%	67,0%	33,0%	100%	DM1	0,009
Männlich	N	38	39	77	DM2	0,275
	%	49,4%	50,6%	100%	DM1 + 2	0,037
Gesamt	N	97	68	165		
	% von Gesamt	58,8%	41,2%	100%	Gesamt	0,016
c) Diabetesdauer						
≤ 120 Mon.	N	43	24	67	GBP	--
	%	64,2%	35,8%	100%	DM1	0,026
> 120 Mon.	N	28	40	68	DM2	0,029
	%	41,2%	58,8%	100%	DM1 + 2	--
Gesamt	N	71	64	135		
	% von Gesamt	52,6%	47,4%	100%	Gesamt	0,006
d) HbA1c						
≤ 6,7	N	31	19	50	GBP	--
	%	62,0%	38,0%	100%	DM1	0,525
> 6,7	N	42	45	87	DM2	0,103
	%	48,3%	51,7%	100%	DM1 + 2	--
Gesamt	N	73	64	137		
	% von Gesamt	53,3%	46,7%	100%	Gesamt	0,085

3.3.1.2 Neuropathischer Defizit - Score (NDS) korrigiert für die Schilddrüsenfunktion

In einem Subkollektiv derer mit normaler Schilddrüsenfunktion (TSH-Wert 0,4-2,5 mU/ml) wurde eine weitere Auswertung zu Unterschieden der neuropathischen Defizite in den drei Teilnehmergruppen durchgeführt. Insgesamt gingen N=120 Teilnehmer mit Norm-TSH in diese Auswertung ein. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Ausprägungsstärke der neuropathischen Defizite bei Teilnehmern mit intakter Schilddrüsenfunktion

zwischen der Gruppe der GBP und dem Kollektiv aller Diabetiker im Chi²- Test ($p = 0,059$; $\chi^2 = 5,644$). Insgesamt hatten 41,7% der Personen mit Norm-TSH einen NDS-Wert von >5 (Anhang, Tabelle 55).

3.3.1.3 NDS bezogen auf die Sudomotorik (Neuropad[®])

Die Verteilung des Neuropathischen Defizit-Scores (NDS) wies signifikante Unterschiede im Chi²- Test ($p = 0,047$; $\chi^2 = 6,117$) bezogen auf die beiden Ausprägungen „fleckig“ und „blau“ der Schweißsekretion auf. Unter denjenigen mit gestörter (fleckiges Ergebnis) Schweißsekretion war der Anteil mit einem NDS >5 deutlich geringer (36,3%; N=37) als bei den Teilnehmern mit fehlender Schweißsekretion (blaues Ergebnis) (56,5%; N=26).

Signifikante Unterschiede zeigten sich auch für die Gruppe aller Diabetiker ($p = 0,021$). Tabelle 25 zeigt neben den zusammengefassten Ergebnissen des linken und rechten Fußes im Gesamtkollektiv auch die Ergebnisse der Chi²-Tests für die Teilgruppen und Teilergebnisse der Sudomotorik, getrennt für den linken und rechten Fuß.

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Defizit-Scores NDS (dichotomisiert, cut-off = Median) bezogen auf die Testergebnisse der Sudomotorik; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Schweißsekretion (li. & re. Fuß)		NDS		Gesamt
		≤ 5	> 5	
Rosa	N	11	5	16
	%	68,8	31,2	100
Fleckig	N	65	37	102
	%	63,7	36,3	100
Blau	N	20	26	46
	%	43,5	56,5	100
Gesamt	N	96	68	164
	% von Gesamt	58,5	41,5	100

Ergebnisse Chi²-Test (2df):

Kollektiv	Linker & Rechter Fuß p	Linker Fuß p	Rechter Fuß p
Gesamt	0,047	0,057	0,052
GBP	0,083	0,086	0,083
DM1	0,116	0,054	0,116
DM2	0,083	0,185	0,085
DM1 + 2	0,021*	0,053	0,024*

3.3.1.4 NDS bezogen auf frühere Fußulzera

In die Auswertung gingen insgesamt N=163 Teilnehmer ein. Deskriptiv ist erkennbar, dass in der Gruppe, die von mindestens einem Fußulcus berichtete, 75% (N=6) einen NDS-Wert >5 aufwiesen, während es aus der Gruppe ohne frühere Fußulzera nur 40% (N=62) waren. Im Fisher's Exact-Test war dieser Unterschied für das Gesamtkollektiv (Tabelle 26) jedoch nicht signifikant. Tabelle 27 zeigt die errechneten Wahrscheinlichkeiten für die Teilgruppen, aus der ein signifikanter Zusammenhang für das Kollektiv aller Diabetiker hervorgeht ($p = 0,043$).

Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Defizitscores NDS (dichotomisiert am Median) bezogen auf die Häufigkeitsangaben zu früheren Fußulzera; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Häufigkeit früherer Fußulzera		NDS		Gesamt
		≤ 5	> 5	
Kein Mal	N	93	62	155
	%	60,0	40,0	100
Mindestens ein Mal	N	2	6	8
	%	25,0	75,0	100
Gesamt	N	95	68	163
	% von Gesamt	58,3	41,7	100

Fisher's Exact-Test: $p = 0,057$

Tabelle 27: Ergebnisse der errechneten Wahrscheinlichkeiten (Fisher's Exact-Test) p für Zusammenhänge von früheren Fußulzera mit neuropathischen Defiziten (NDS) im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen

Häufigkeit frühere Fußulzera vs.	p
NDS im:	
Gesamtkollektiv	0,057
GBP	0,857
DM1	0,484
DM2	0,078
DM1 + 2	0,043*

* markiert signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen häufiger angegebenen früheren Fußulzera und vermehrt auftretenden NDS-Werten > 5, die auf einen Zusammenhang in der jeweiligen Teilgruppe schließen lassen

3.3.1.5 NDS bezogen auf das Druckempfinden (Monofilament nach Semmes-Weinstein)

Die Verteilung des Neuropathischen Defizit-Scores (NDS) wies signifikante Unterschiede im Chi²-Test ($p = 0,001$; $\chi^2 = 14,146$) bezogen auf die Ausprägungen des Druckempfindens auf. In der Gesamtauswertung des schlechtesten Befundes beider Füße war unter denjenigen mit fehlendem oder vermindertem Druckempfinden der Anteil derer mit einem NDS >5 jeweils deutlich höher, fehlend N=12 (70,6%), vermindert N=14 (66,7%) als bei den Teilnehmern mit normalem Druckempfinden N=42 (33,1%). Diese signifikant unterschiedlichen Verteilungen zeigten sich auch in den Einzelauswertungen für den linken und rechten Fuß (Tabelle 28).

Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Defizit-Scores NDS (dichotomisiert, cut-off = Median) bezogen auf die Testergebnisse des Druckempfindens (Monofilament nach Semmes-Weinstein); Kreuztabelle mit Chi²-Test

		NDS		Gesamt	Chi ² -Test
		≤ 5	> 5		
Druckempfinden, gesamt (schlechtester Befund beider Füße)					p
Fehlend	N	5	12	17	0,001
	%	29,4	70,6	100	
Vermindert	N	7	14	21	
	%	33,3	66,7	100	
Normal	N	85	42	127	
	%	66,9	33,1	100	
Druckempfinden, linker Fuß					
Fehlend	N	7	13	20	0,001
	%	35,0	65,0	100	
Vermindert	N	8	15	23	
	%	34,8	65,2	100	
Normal	N	82	40	122	
	%	67,2	32,8	100	
Druckempfinden, rechter Fuß					
Fehlend	N	8	17	25	<0,001
	%	32,0	68,0	100	
Vermindert	N	6	12	18	
	%	33,3	66,7	100	
Normal	N	83	39	122	
	%	68,0	32,0	100	
Gesamt	N	97	68	165	
	% von Gesamt	58,8	41,2	100	

3.3.2 Neuropathischer Symptom - Score (NSS)

3.3.2.1 NSS bezogen auf Alter, Geschlecht, Diabetesdauer und glykämische Stoffwechsellage (HbA1c)

In Tabelle 56 (Anhang) sind die Häufigkeitsverteilungen zur Überprüfung des Einflusses von Alter, Geschlecht, Diabetesdauer und HbA1c auf den Neuropathischen Symptom-Score (NSS) unter Angabe der Ergebnisse des Fisher's Exact-Test für die jeweiligen Untergruppen zusammengefasst. Für die Auswertungen von Diabetesdauer und HbA1c wurden nur die beiden Diabetikergruppen als Gesamtkollektiv angesetzt. Für keinen der Parameter konnten signifikante Gruppenunterschiede (Fisher's Exact-Test) bezüglich der Ausprägung neuropathischer Symptome (NSS ≤ 4 / > 4) gezeigt werden, weder im Gesamtkollektiv (Alter [$< / \geq 65$ J]: $p = 0,275$; Geschlecht: $p = 0,556$; Diabetesdauer [$\leq / > 120$ Monate]: $p = 0,342$; HbA1c [$\leq 6,7 / > 6,7\%$]: $p = 0,248$) noch in den einzelnen Teilgesamtheiten.

3.3.2.2 Neuropathischer Symptom - Score (NSS) korrigiert für die Schilddrüsenfunktion

In einem Subkollektiv mit normaler Schilddrüsenfunktion (TSH-Wert 0,4-2,5 mU/ml) wurde eine weitere Auswertung zu Unterschieden der neuropathischen Symptome in den drei Teilnehmergruppen durchgeführt. Insgesamt gingen N=124 Teilnehmer mit Norm-TSH in diese Auswertung ein. Für dieses Subkollektiv konnte gezeigt werden, dass der Anteil mit höherem NSS-Wert unter den Typ 2-Diabetikern (49,4%, N=40) signifikant ($p = 0,017$; $\chi^2 = 8,100$) höher ist als bei den Typ 1-Diabetikern (20,8%; N=5) und den gesunden Begleitpersonen (26,3%; N=5) (Tabelle 29).

Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom-Scores NSS (dichotomisiert, cut-off = Median) in den Teilgruppen für Teilnehmer mit normaler Schilddrüsenfunktion (TSH=0,4 - 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi²-Test

		NSS		Gesamt
		≤4	> 4	
Kollektiv				
GBP	N	14	5	19
	%	73,7	26,3	100
DM1	N	19	5	24
	%	79,2	20,8	100
DM2	N	41	40	81
	%	50,6	49,4	100
Gesamt	N	74	50	124
	% von Gesamt	59,7	40,3	100

Chi²-Test: p = 0,017, $\chi^2 = 8,100$ bei 2 df

3.3.2.3 NSS bezogen auf die Sudomotorik (Neuropad[®])

Bezüglich der neuropathischen Symptome (NSS-Score) wies weder das Gesamtkollektiv ($p = 0,369$; $\chi^2 = 1,992$; Anhang Tabelle 57) noch die Teilgruppen oder die Teilergebnisse des linken und rechten Fußes signifikante Unterschiede auf in der Ausprägung der Schweißsekretion (Chi²- Test).

3.3.2.4 NSS bezogen auf frühere Fußulzera

In die Auswertung gingen insgesamt N=170 Teilnehmer ein. Deskriptiv ist erkennbar, dass die Gruppe mit mindestens einem Fußulcus 70,0% (N=7) einen NSS-Wert > 4 aufwiesen, während es in der Gruppe ohne frühere Fußulzera nur 40,6% (N=65) waren. Im Fisher's Exact-Test war dieser Unterschied allerdings weder für das Gesamtkollektiv (Anhang, Tabelle 58) noch für die Teilgruppen (Anhang, Tabelle 59) signifikant.

3.3.2.5 NSS bezogen auf das Druckempfinden (Monofilament nach Semmes-Weinstein)

Die Verteilung des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) wies hoch signifikante Unterschiede im Chi²- Test ($p = 0,001$; $\chi^2 = 15,069$) bezogen auf die Ausprägungen des Druckempfindens. In der Gesamtauswertung des schlechtesten Befundes beider Füße war unter denjenigen mit fehlendem oder vermindertem Druckempfinden der Anteil in der Gruppe mit einem NSS >4 jeweils deutlich höher: fehlend N=11 (64,7%), vermindert N=16 (72,7%) normal N=46 (34,6%) als bei den Teilnehmern mit normalem Druckempfinden, hier war der Anteil mit NSS ≤4 deutlich höher N=87 (65,4%). Diese signifikant unterschiedlichen Verteilungen zeigten sich auch in den Einzelauswertungen des linken und rechten Fußes (Tabelle 30).

Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom - Scores NSS (dichotomisiert, cut-off = Median) bezogen auf die Testergebnisse des Druckempfindens (Monofilament nach Semmes-Weinstein); Kreuztabelle mit χ^2 -Test

		NSS		Gesamt	Chi ² -Test
		≤ 4	> 4		
Druckempfinden, gesamt (=schlechtester Befund beider Füße)					p
Fehlend	N	6	11	17	0,001
	%	35,3	64,7	100	
Vermindert	N	6	16	22	
	%	27,3	72,7	100	
Normal	N	87	46	133	
	%	65,4	34,6	100	
Druckempfinden, linker Fuß					
Fehlend	N	7	13	20	0,001
	%	35,0	65,0	100	
Vermindert	N	9	16	25	
	%	36,0	64,0	100	
Normal	N	83	44	127	
	%	65,4	34,6	100	
Druckempfinden, rechter Fuß					
Fehlend	N	7	19	26	<0,001
	%	26,9	73,1	100	
Vermindert	N	6	12	18	
	%	33,3	66,7	100	
Normal	N	86	42	128	
	%	67,2	32,8	100	
Gesamt	N	99	73	172	
	% von Gesamt	57,6	42,4	100	

3.3.3 Sudomotorik (Schweißsekretion, Neuropad®)

3.3.3.1 Sudomotorik (Neuropad®) bezogen auf Alter und Geschlecht

Die Ergebnisse für die Auswertung bezogen auf das Alter waren dahingehend verschoben, dass unter den jüngeren Teilnehmern (< 65 Jahre) der Anteil mit einem Normalbefund (rosa) deutlich höher war (76%, N=13) als bei den älteren (23,5%, N=4), während hier vor allem der Anteil mit fehlender Sudomotorik deutlich höher lag (61,7%; N=29). Diese Zusammenhänge erwiesen sich auch im statistischen Test als signifikant ($p = 0,026$; Tabelle 31).

Bezogen auf das Geschlecht ergaben sich keine Unterschiede in den Verteilungen der Sudomotorikbefunde (Anhang, Tabelle 60).

Tabelle 31: Häufigkeitsverteilung des Alters bezogen auf die Befunde der Sudomotorik (Neuropad®); Kreuztabelle mit Chi²-Test

		Alter		
Sudomotorik (Gesamt)		< 65 Jahre	≥ 65 Jahre	Gesamt
Normalbefund (rosa)	N	13	4	17
	%	76,5	23,5	100
Gestört (fleckig)	N	51	55	106
	%	48,1	51,9	100
Fehlend (blau)	N	18	29	47
	%	38,3	61,7	100
Gesamt	N	82	88	170
	% von Gesamt	48,2	51,8	100

Chi²-Test: p = 0,026; Chi²=7,287 bei 2 df

3.3.3.2 Sudomotorik (Neuropad®) bezogen auf die Diabetesdauer

In die Auswertungen gingen Befunde und Angaben von insgesamt N=141 Teilnehmern ein (Anhang, Tabelle 61). Deskriptiv ist in der Gruppe der Probanden mit einer Diabetesdauer ≤120 Monate ein höherer Anteil mit Normalbefund zu verzeichnen (69,2%) als bei den Teilnehmern mit der längeren Erkrankungsdauer von über 120 Monaten (30,8%), dieser Unterschied erreicht jedoch im statistischen Test keine Signifikanz.

3.3.3.3 Sudomotorik (Neuropad®) bezogen auf die glykämische Stoffwechsellage (HbA1c)

In die Auswertungen gingen Befunde von insgesamt N=143 Personen ein (Anhang, Tabelle 62). Für die Typ 1-Diabetiker zeigte sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Ausprägung einer gestörten Sudomotorik und der Güte der Stoffwechseleinstellung (p = 0,001). Bei den Typ 2-Diabetikern erzielten nur die Befunde für den rechten Fuß und die im Vergleich von gestörter „(fleckig)“ zu fehlender Sudomotorik „(blau)“ ein Signifikanzniveau (p = 0,034).

3.3.3.3.1 Weitere Dichotomisierungen des HbA1c

Ergänzend wurden Auswertungen der Sudomotorik und des HbA1c durchgeführt, für die der HbA1c jeweils bei einem Wert von 7% und von 8% dichotomisiert wurde. Weder für das Gesamtkollektiv (Anhang, Tabelle 63, Tabelle 64) noch für die Untergruppen konnten hier Zusammenhänge zwischen gestörter Sudomotorik und der glykämischen Stoffwechsellage anhand der statistischen Testergebnisse gezeigt werden.

3.3.3.4 Sudomotorik (Neuropad®) unter Berücksichtigung der Schilddrüsenfunktion

In einem Subkollektiv von Personen mit normaler Schilddrüsenfunktion (TSH-Wert 0,4-2,5 mU/ml) sowie für Teilnehmer mit Schilddrüsenüber- und -unterfunktion wurden weitere Auswertungen zu Unterschieden in der Schweißsekretion für die drei Teilnehmergruppen durchgeführt. Insgesamt gingen N=123 Teilnehmer mit Norm-TSH in diese Auswertung ein (Anhang, Tabelle 65), N=48 Personen wiesen Dysfunktionen der Schilddrüse auf, davon N=6 eine potentielle Unterfunktion (TSH > 2,5 mU/ml) und N=42 eine latente Überfunktion (TSH < 0,4 mU/ml). Es ergaben sich anhand der Verteilungen für keine Subgruppen signifikante Zusammenhänge mit dem Grad der Sudomotorik (Anhang, Tabelle 66 und Tabelle 67).

3.3.3.5 Korrelation von NDS und NSS mit der Sudomotorik (Neuropad®)

Tabelle 32 zeigt die Korrelationen des stetigen Scores für neuropathische Defizite (NDS) und Symptome (NSS) mit den dreistufigen (normal / gestört / fehlend) und dichotomisierten (normal / [gestört + fehlend]) Ergebnissen der Sudomotorik (Neuropad®). Es zeigte sich für das Kollektiv aller Diabetiker (DM1+2) eine Korrelation von $r=0,1727$, mit $p=0,044$ (Spearman), danach wiesen Personen mit steigendem Neuropathischen Defizit-Score (NDS) häufiger eine gestörte oder fehlende Sudomotorik auf. Bei der Betrachtung der Teilgruppen (DM1 und DM2) wurde kein Signifikanzniveau erzielt. Für das Neuropathische Symptom-Score (NSS) zeigte sich für keine der Teilgruppen eine signifikante Korrelation mit dem Grad der Sudomotorik.

Tabelle 32: Ergebnisse der Korrelationen der Sudomotorik (Neuropad®) mit Neuropathischem Defizit- (NDS) und Symptom- (NSS) Score für das Kollektiv aller Diabetiker (DM1+2) und in den Teilgruppen (DM1 und DM2)

Korrelationen		Sudomotorik, stetig			Sudomotorik, dichotom (normal/ [gestört + fehlend])		
		Kollektive: DM1+2	DM1	DM2	DM1+2	DM1	DM2
NDS (0-10)	r (Spearman)	0,230	0,277	0,204	0,173	0,289	0,119
	p	0,007	0,130	0,037	0,044	0,115	0,226
	N	137	31	106	137	31	106
NSS (0-10)	r (Spearman)	0,141	0,342	0,208	0,062	0,276	0,020
	p	0,094	0,060	0,114	0,462	0,132	0,838
	N	143	31	59	143	31	112

3.3.3.6 Zusammenhang zwischen den Graden der Sudomotorik (Neuropad®) und einzelnen neurologischen Qualitäten

3.3.3.6.1 Sudomotorik (Neuropad®) und Schmerzempfinden

Es gingen N=166 Personen in die Auswertung ein. Unter den Personen mit fehlender oder gestörter Schweißsekretion war der Anteil derer mit vermindertem oder fehlendem Schmerzempfinden mit 45,5% (N=20) bzw. 44,3% (N=47) höher, während vermindertes Schmerzempfinden unter jenen mit normaler Sudomotorik mit 12,5% (N=2) deutlich seltener (Tabelle 33) auftrat ($p = 0,046$).

Tabelle 33: Häufigkeitsverteilung der Schmerzempfindung bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Schweißsekretion (Gesamt)		Schmerzempfinden		Gesamt
		Normal	Vermindert / fehlend	
Normalbefund (rosa)	N	14	2	16
	%	87,5	12,5	100
Gestört (fleckig)	N	59	47	106
	%	55,7	44,3	100
Fehlend (blau)	N	24	20	44
	%	54,5	45,5	100
Gesamt	N	97	69	166
	% von Gesamt	58,4	41,6	100

Chi²-Test: $p = 0,046$; $\chi^2 = 6,175$ bei 2df

3.3.3.6.2 Sudomotorik (Neuropad®) und Achillessehnenreflex

Aufgrund fehlender Befunde zur Sudomotorik (N=1) und zum Achillessehnenreflex (N=4) gingen N=169 Teilnehmer in die Auswertung ein

Eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Schweißsekretion im Zusammenhang mit Befunden abgeschwächter oder fehlender Achillessehnenreflexe konnte weder für das Gesamtkollektiv ($p = 0,151$; $\chi^2 = 6,724$; Anhang, Tabelle 68) noch für die Teilgruppen bzw. Teilbefunde der Sudomotorik (Anhang, Tabelle 69) gefunden werden.

3.3.3.6.3 Sudomotorik (Neuropad®) und Vibrationsempfinden

Aufgrund eines fehlenden Befundes zur Sudomotorik gingen N=171 Teilnehmer in die Auswertung ein. Die Verteilung der Schweißsekretion im Zusammenhang mit Befunden verminderten oder fehlenden Vibrationsempfindens war weder für das Gesamtkollektiv ($p = 0,363$;

$\chi^2 = 2,025$; Anhang, Tabelle 70) noch für die Teilgruppen bzw. Teilbefunde der Sudomotorik (Anhang, Tabelle 71) signifikant verschieden.

3.3.3.6.4 Sudomotorik (Neuropad®) und Temperaturempfinden

Aufgrund fehlender Befunde zur Sudomotorik (N=1) und zum Temperaturempfinden (N=2) gingen N=169 Teilnehmer in die Auswertung ein.

Die Verteilung der Schweißsekretion in Bezug auf vermindertes oder fehlendes Temperaturempfinden war weder für das Gesamtkollektiv ($p = 0,089$; $\chi^2 = 4,842$; Anhang, Tabelle 72) noch für die Teilgruppen bzw. Teilbefunde der Sudomotorik (Anhang, Tabelle 73) signifikant verschieden.

3.3.4 Mykologische Befunde

Die Auswertung der mykologischen Befunde wurde im Hinblick auf den Einfluss diabetesrelevanter Parameter (Diabetesdauer, HbA1c, diabetische Neuropathien) für die diabetischen Teilgruppen (DM1 und DM2) und für die Parameter Alter und Geschlecht auch für das Gesamtkollektiv durchgeführt.

3.3.4.1 Mykologische Befunde bezogen auf Alter und Geschlecht

In die nachfolgende Auswertung gingen N=171 Personen des Gesamtkollektiv ein. Insgesamt wurde bei 47,4% von ihnen (N=81) ein Pilzbefall befundet. Unter den Teilnehmern aus der Altersgruppe ≥ 65 Jahren war deskriptiv ein höherer Anteil mit Pilzbefall zu verzeichnen (53,4% vs. 41,0% in der Gruppe <65 Jahre) (Tabelle 74). Dieser Unterschied konnte anhand des Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$) nicht als signifikant eingestuft werden ($p = 0,070$).

In Tabelle 34 sind die Häufigkeitsverteilungen zur Überprüfung des Einflusses des Geschlechts auf die mykologischen Befunde für das Gesamtkollektiv (Tabelle 34a) und die gesunden Begleitpersonen dargestellt (Tabelle 34b).

Der Anteil mit positivem Pilzbefund war bei den Männern signifikanter größer als bei den Frauen (56,3% vs. 39,1%, $p = 0,018$). Die unterschiedliche Geschlechtverteilung war sowohl bei den Diabetikern als auch bei den gesunden Begleitpersonen signifikant ($p = 0,033$). Dabei war im Kollektiv der Nicht-Diabetiker der Anteil an Personen mit Pilzbefall bei den Männern mit 63,6% fast dreimal so hoch wie der bei den Frauen (22,2%).

Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf das Geschlecht (a) im Gesamtkollektiv und (b) im Kollektiv der gesunden Begleitpersonen; Kreuztabellen mit Fisher's Exact-Test

			Mykologischer Befund			Fisher's Exact Test ($\alpha=0,05$)
			Kein Pilzbefall	Pilzbefall	Gesamt	p
a) Kollektiv: Gesamt						
Geschlecht	Weiblich	N	56	36	92	0,018
		% von w	60,90	39,10	100	
	Männlich	N	35	45	80	
		% von m	43,80	56,30	100	
	Gesamt	N	91	81	172	
		% von Gesamt	52,90	47,10	100	
b) Kollektiv: Gesunde Begleitpersonen						
Geschlecht	Weiblich	N	14	4	18	0,033
		% von w	77,80	22,20	100	
	Männlich	N	4	7	11	
		% von m	36,40	63,60	100	
	Gesamt	N	18	11	29	
		% von Gesamt	62,10	37,90	100	

3.3.4.2 Häufigkeit von Pilzinfektionen im Zusammenhang mit dem Neuropathischen Defizit – Score (NDS)

In die Auswertung gingen N=167 Teilnehmer ein. Die Verteilung der Personen anhand des mykologischen Befundes auf die dichotomisierten NDS-Werte wiesen deskriptiv eine leichte Verschiebung dergestalt auf, dass Personen mit mäßigen bis schweren neuropathischen Defiziten (NDS > 5) etwas häufiger Pilzbefall aufwiesen (51,5%; N=35) als diejenigen mit gar keinen oder nur leichten (44,3%; N=43) (Anhang, Tabelle 75). Diese Unterschiede waren jedoch weder für das Gesamtkollektiv noch für die Teilgruppen signifikant ($p = 0,228$).

3.3.4.2.1 Einfluss der Diabetesdauer auf den Neuropathischen Defizit - Score (NDS) in der Subgruppe mit positivem mykologischem Befund

In die Auswertung gingen N=67 Diabetiker mit positivem Pilzbefund ein, von ihnen zeigten insgesamt 50,7% (N=34) mäßige bis schwere neuropathische Defizite (NDS > 5). Unter den Diabetikern mit einer Diabetesdauer von über 120 Monaten war dieser Anteil deutlich höher (63,9%; N=23) als bei kürzerer Diabetesdauer (35,5%; N=11). Anhand der errechneten Wahrscheinlichkeiten zeigte sich daher ein Zusammenhang zwischen mäßigen bis schweren neuro-

pathischen Defiziten mit längerer Diabetesdauer bei positivem Pilzbefund ($p = 0,019$) (Tabelle 35).

Tabelle 35: Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse des Neuropathischen Defizit-Scores NDS (dichotom) bezogen auf die Diabetesdauer im Unterkollektiv der Diabetiker mit positivem mykologischem Befund; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.

Kollektiv: DM1+2			NDS		Gesamt	Fisher's Exact Test ($\alpha=0,05$)
			≤ 5	>5		p
Diabetesdauer	≤ 120 Monate	N	20	11	31	0,019
		%	64,5	35,5	100	
	> 120 Monate	N	13	23	36	
		%	36,1	63,9	100	
	Gesamt	N	33	34	67	
		%	49,3	50,7	100	
Kollektiv: DM1						0,364
Kollektiv: DM2						0,056

3.3.4.2.2 Einfluss der glykämischen Stoffwechsellage (HbA1c) auf den Neuropathischen Defizit - Score (NDS) in der Subgruppe mit positivem mykologischem Befund

In die Auswertung gingen N=68 Diabetiker mit positivem Pilzbefund ein, von ihnen zeigte insgesamt die Hälfte (N=34) mäßige bis schwere neuropathische Defizite ($NDS > 5$). Unter den Diabetikern mit einem höheren HbA1c ($>6,7$) war ihr Anteil deutlich höher (60,0%; N=27) als bei niedrigem HbA1c ($\leq 6,7$) (30,4%; N=7). Anhand der errechneten Wahrscheinlichkeiten zeigte sich ein Zusammenhang von mäßigen bis schweren neuropathischen Defiziten mit schlechterer glykämischer Stoffwechsellage bei positivem Pilzbefund ($p = 0,020$). Das gilt auch für das Teilkollektiv der Typ 2-Diabetiker ($p = 0,033$) (Tabelle 36), für die Typ 1-Diabetiker konnte keine statistische Testung durchgeführt werden, da alle Typ 1-Diabetiker mit positivem Pilzbefund einen HbA1c von über 6,7% hatten.

Tabelle 36: Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse des Neuropathischen Defizit-Scores NDS (dichotom) bezogen auf die Ergebnisse des HbA1c im Unterkollektiv der Diabetiker mit positivem mykologischem Befund; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Kollektiv: DM1+2			NDS		Gesamt	Fisher's Exact Test ($\alpha=0,05$)
			≤ 5	>5		p
HbA1c	$\leq 6,7\%$	N	16	7	23	0,020
		%	69,6%	30,4%	100%	
	$> 6,7\%$	N	18	27	45	
		%	40,0%	60,0%	100%	
	Gesamt	N	34	34	68	
		%	50,0%	50,0%	100%	
Kollektiv: DM1						-
Kollektiv: DM2						0,033

3.3.4.3 Häufigkeit von Pilzinfektionen im Zusammenhang mit dem Neuropathischen Symptom- Score (NSS)

In die Auswertung gingen alle N=172 Teilnehmer ein. Die Verteilung der Personen anhand des mykologischen Befundes auf die dichotomisierten NSS-Werte wiesen Unterschiede dahingehend auf, dass Personen mit mäßigen bis schweren neuropathischen Symptomen (NSS >4) deutlich häufiger Pilzbefall aufwiesen als diejenigen mit gar keinen oder nur leichten Symptomen N=42 (57,5%) vs. N=39 (39,4%), $p = 0,014$ (Gesamtkollektiv) bzw. $p = 0,041$ (DM1+DM2) (Tabelle 37).

Tabelle 37: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Ergebnisse des Neuropathischen Symptom-Scores NSS (dichotom); Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Kollektiv: Gesamt			Mykologischer Befund		Gesamt	Fisher's Exact Test ($\alpha=0,05$)
			Kein Pilzbefall	Pilzbefall		P
NSS	≤ 4	N	60	39	99	0,014
		%	60,6%	39,4%	100%	
	>4	N	31	42	73	
		%	42,5%	57,5%	100%	
	Gesamt	N	91	81	172	
		%	52,9%	47,1%	100%	
Kollektiv: GBP						0,223
Kollektiv: DM1						0,510
Kollektiv: DM2						0,065
Kollektiv: DM1+2						0,041

3.3.4.3.1 Einfluss der Diabetesdauer auf den Neuropathischen Symptom - Score (NSS) in der Subgruppe mit positivem mykologischem Befund

In die Auswertung gingen N=69 Diabetiker mit positivem Pilzbefund ein, von ihnen zeigten insgesamt 55,1% (N=38) mäßige bis schwere neuropathische Symptome (NSS > 4). Unter den Diabetikern mit einer Diabetesdauer von über 120 Monaten war dieser Anteil deskriptiv etwas geringer (50,0%; N=18) als bei kürzerer Diabetesdauer (60,6%; N=20). Ein signifikanter Zusammenhang konnte weder für das Kollektiv aller Diabetiker noch für die Teilgruppen gezeigt werden (DM1+2 $p = 0,261$; Fisher's Exact -Test) (Anhang, Tabelle 76).

3.3.4.3.2 Einfluss der glykämischen Stoffwechsellage (HbA1c) auf den Neuropathischen Symptom - Score (NSS) in der Subgruppe mit positivem mykologischem Befund

In die Auswertung gingen N=70 Diabetiker mit positivem Pilzbefund ein, von ihnen zeigten insgesamt 54,3% (N=38) mäßige bis schwere neuropathische Symptome (NSS > 4). Unter den Diabetikern mit einem höheren HbA1c war ihr Anteil höher (57,4%; N=27) als bei niedrigem HbA1c (47,8%; N=11), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,307$) (Anhang, Tabelle 77).

3.3.4.4 Häufigkeit von Pilzinfektionen im Zusammenhang mit der Sudomotorik

Es fehlte für eine Person der Befund zur Schweißsekretion, so dass N=171 Personen in die Auswertung eingingen. Unter den Personen mit fehlender Schweißsekretion war der Anteil mit Pilzbefall deutlich höher als bei jenen mit lediglich gestörter oder normal befundeter Sudomotorik 63,8% N=30 vs. 44,9% N=48 vs. 17,6% N=3, $p = 0,012$ (Tabelle 38). Auch bei gruppenspezifischer Betrachtung zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Grad der Sudomotorik und der Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befund (Tabelle 39).

Tabelle 38: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Ergebnisse der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Schweißsekretion (Gesamt)		Mykologischer Befund		Gesamt
		Kein Pilzbefall	Pilzbefall	
Normalbefund (rosa)	N	14	3	17
	%	82,4	17,6	100
Gestört (fleckig)	N	59	48	107
	%	55,1	44,9	100
Fehlend (blau)	N	17	30	47
	%	36,2	63,8	100
Gesamt	N	90	81	171
	% von Gesamt	52,6	47,4	100

Chi²-Test: p = 0,012

Tabelle 39: Ergebnisse der errechneten (Chi²-Test) Wahrscheinlichkeit p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und positiven mykologischen Befunden im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen

Schweißsekretion: vs.	Gesamtbefund aus beiden Füßen	Linker Fuß	Rechter Fuß
	p	p	p
Mykologischer Befund im:			
Gesamtkollektiv	0,012*	0,021*	0,004*
GBP	0,003*	0,021*	0,002*+
DM1	0,525	0,268	0,525
DM2	0,209	0,331	0,209
DM1&2	0,034*	0,121	0,015*

* markiert signifikante Unterschiede (p < 0,05) zwischen fehlender Sudomotorik und positiven mykologischen Befunden, die auf einen Zusammenhang in der jeweiligen Teilgruppe schließen lassen
+ markiert signifikante Unterschiede (p < 0,005) zwischen gestörter Sudomotorik und positiven mykologischen Befunden, die auf einen Zusammenhang in der jeweiligen Teilgruppe schließen lassen und

3.3.4.4.1 Zusammenhang zwischen Sudomotorik (Neuropad[®]) und dem Neuropathischem Defizit – Score (NDS) in der Subgruppe mit positivem mykologischem Befund

In die Auswertung gingen N=75 Teilnehmer mit positivem Pilzbefund ein, von ihnen zeigten insgesamt 46,7% (N=35) mäßige bis schwere neuropathische Defizite (NDS > 5). Unter den Personen mit fehlender Schweißsekretion war dieser Anteil deutlich höher (60,0%; N=18) als bei nur gestörter (37,8%; N=17) Sudomotorik. Anhand der errechneten Wahrscheinlichkeiten zeigte sich der Zusammenhang zwischen mäßigen bis schweren neuropathischen Defiziten

und fehlender Sudomotorik bei positivem Pilzbefund als signifikant ($p = 0,049$) (Tabelle 40). Signifikante Unterschiede bestanden auch für die zusammengefassten Befunde im Gesamtkollektiv, in der Gruppe aller (DM1+2) und der Typ 2-Diabetiker (Tabelle 41).

Tabelle 40: Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse des Neuropathischen Defizit-Scores NDS (dichotom) bezogen auf die Schweißsekretion im Unterkollektiv der Teilnehmer mit positivem mykologischem Befund; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Kollektiv: Gesamt			NDS		Gesamt
			≤ 5	>5	
Schweißsekretion	gestört	N	28	17	45
		%	62,2	37,8	100
	fehlend	N	12	18	30
		%	40,0	60,0	100
	Gesamt	N	40	35	75
		%	53,3	46,7	100

Fisher's-Exact Test: $p = 0,049$

Tabelle 41: Ergebnisse der errechneten (Fisher's Exact-Test) Wahrscheinlichkeit p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und neuropathischen Defiziten ($NDS > 5$) bei Teilnehmern mit positiven mykologischen Befunden (Gesamtkollektiv und Teilgruppen)

Schweißsekretion: vs.	Gesamtbefund aus beiden Füßen	Linker Fuß	Rechter Fuß
	p	p	p
Mykologischer Befund im:			
Gesamtkollektiv	0,049*	0,056	0,050
GBP	0,667	0,667	0,667
DM1	0,530	0,212	0,530
DM2	0,039*	0,072	0,038*
DM1&2	0,035*	0,032*	0,032*

* markiert signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen fehlender Sudomotorik und neuropathischen Defiziten, die auf einen Zusammenhang in der jeweiligen Teilgruppe schließen lassen

3.3.4.4.2 Zusammenhang zwischen Sudomotorik (Neuropad[®]) und dem Neuropathischem Symptom - Score (NSS) in der Subgruppe mit positivem mykologischem Befund

In die Auswertung gingen $N=78$ Teilnehmer mit positivem Pilzbefund ein, von ihnen zeigten insgesamt 51,3% ($N=40$) mäßige bis schwere neuropathische Symptome ($NSS > 4$). Es sind deskriptiv Unterschiede dahingehend erkennbar, dass unter den Personen mit fehlender Schweißsekretion ein höherer Anteil mäßige oder schwere neuropathische Symptome ($NSS > 4$) aufwies als mit nur gestörter Sudomotorik (56,7% $N=17$ vs. 47,9% $N=23$), die Unter-

schiede waren jedoch weder im Gesamtkollektiv noch in der Teilgruppe signifikant (Anhang, Tabelle 78 und Tabelle 79).

3.3.4.5 Häufigkeit von Pilzinfektionen im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren

3.3.4.5.1 Glykämische Stoffwechsellage (HbA1c) und mykologische Befunde

In Tabelle 80 (Anhang) sind die Häufigkeitsverteilungen zur Überprüfung des Einflusses der glykämischen Stoffwechsellage auf die mykologischen Befunde dargestellt.

Aus dem Gesamtkollektiv der Diabetespatienten gingen N=143 in diese Auswertungen ein, davon N=60 mit einem HbA1c \leq 6,7% und N=83 $>$ 6,7%. Es wurden bei insgesamt N= 70 Personen Pilzinfektionen befundet. Unterschiede in den Verteilungen fanden sich für keine der ausgewerteten Teilgruppen.

3.3.4.5.2 Diabetesdauer und mykologische Befunde

In Tabelle 81 (Anhang) sind die Häufigkeitsverteilungen zur Überprüfung des Einflusses der Diabetesdauer auf die mykologischen Befunde für das Kollektiv aller Diabetiker (Tabelle 81a), der Typ 1-Diabetiker (Tabelle 81b) sowie Typ 2-Diabetiker (Tabelle 81c) dargestellt.

Aus dem Gesamtkollektiv der Diabetespatienten gingen N=141 in diese Auswertungen ein, davon N=72 mit einer Diabetesdauer \leq 120 Monaten und N=69 $>$ 120 Monaten. Es wurden bei insgesamt N= 69 Personen Pilzinfektionen befundet. In der Gruppe mit der kürzeren Diabetesdauer war der Anteil mit Pilzbefall niedriger (45,8%) als in der Gruppe mit einer Diabetesdauer $>$ 120 Monate (52,2%).

Im Unterkollektiv der Typ 1-Diabetiker (N=31) war die Rate mit Pilzbefall insgesamt niedriger (35,5%) als bei den Typ 2-Diabetikern (N=110, Pilzbefall=52,7%). In beiden Unterkollektiven war jeweils für die Gruppe derjenigen mit längerer Diabetesdauer ein höherer Anteil an Patienten mit Pilzbefall zu verzeichnen (DM1=38,5%; DM2= 60,5%) als in der Gruppe mit kürzerer Diabetesdauer (DM1=20,0%; DM2= 47,8%). Keiner der beobachteten Unterschiede konnte anhand des Fisher's Exact-Test als signifikant ($\alpha=0,05$) eingestuft werden.

3.3.4.5.3 Häufigkeit von Pilzinfektionen und Diabetestherapie

Es gingen alle N=143 teilnehmenden Diabetiker in die Auswertung ein. In Tabelle 82 (Anhang) sind die Häufigkeitsverteilungen zur Überprüfung des Einflusses der Diabetestherapie auf die mykologischen Befunde für das Kollektiv aller Diabetiker (Tabelle 82a), der Typ 1-

Diabetiker (Tabelle 82b) sowie Typ 2-Diabetiker (Tabelle 82c) dargestellt. Signifikante Unterschiede in den Verteilungen fanden sich für keine der ausgewerteten Teilgruppen.

3.3.4.5.4 Häufigkeit von Pilzinfektionen bei Diabetikern und nicht-Diabetikern im gleichen Haushalt

Bei 60,7% (N=17/28) aller gesunden Begleitpersonen bestand keine Pilzinfektion. Bei den zugehörigen Diabetikern aus dem gleichen Haushalt hatten 70,6% (N=12) ebenfalls keine Pilzinfektion, bei N=5 Personen (29,4%) wurde hingegen Pilzbefall nachgewiesen. Den N=11 Begleitpersonen mit Pilzbefall konnten wiederum N=5 (45,5%) Diabetiker mit Pilzbefall zugeordnet werden. Kein Pilzbefall fand sich hier bei N=6 Diabetikern (54,5%). Die Unterschiede dieser Verteilung zeigen im Fisher's Exact-Test keine Signifikanz ($p = 0,321$) (Anhang, Tabelle 83).

3.3.4.5.5 Häufigkeit von Pilzinfektionen und ärztliche Betreuung

N=164 Teilnehmer gingen in diese Auswertung ein. Die Verteilung der Personen anhand ihres mykologischen Befundes auf ihre Angaben zum regelmäßigen Arztbesuch wiesen deskriptiv nur geringe Unterschiede auf, aus denen sich auch im statistischen Test kein Hinweis auf einen Zusammenhang ergab ($p = 0,292$; Fisher's Exact-Test) (Anhang, Tabelle 84).

3.3.4.5.6 Häufigkeit von Pilzinfektion und Eigeninspizierung der Füße

N=166 Teilnehmer gingen in diese Auswertung ein. Die Verteilung der Personen anhand ihres mykologischen Befundes auf ihre Angaben zur täglichen Inspektion ihrer Füße war nicht signifikant verschieden (Anhang, Tabelle 85).

3.3.4.5.7 Häufigkeit von Pilzinfektion und Verwendung von Hautcremes/ -ölen

In die Auswertung gingen N=169 Teilnehmer ein. Die Verteilung der Personen anhand des mykologischen Befundes auf ihre Angaben zur Verwendung von Hautcremes war nicht signifikant verschieden (Verwendung von Hautcremes ja 43,3% vs. nein 55,1%, $p = 0,111$) (Anhang, Tabelle 86).

3.3.4.5.8 Häufigkeit von Pilzinfektionen und regelmäßige professionelle Fußpflege

In die Auswertung gingen N=169 Teilnehmer ein. Die Verteilung der Personen anhand des mykologischen Befundes auf ihre Angaben zur Inanspruchnahme professioneller Fußpflege wiesen hier deskriptiv eine leichte Verschiebung dahin auf, dass Personen, die regelmäßig

Fußpflege in Anspruch nahmen, etwas häufiger Pilzbefall aufwiesen als diejenigen ohne Fußpflegerbesuche 51,4% vs. 43,4%, $p = 0,111$ (Anhang, Tabelle 87).

3.3.4.5.9 Häufigkeit von Pilzinfektionen und regelmäßige sportliche Aktivität

N=168 Teilnehmer gingen in diese Auswertung ein. Die Verteilung der Personen anhand ihres mykologischen Befundes auf ihre Angaben zu regelmäßiger sportlicher Aktivität wiesen deskriptiv nur geringe Unterschiede auf, aus denen sich auch im statistischen Test kein Hinweis auf einen Zusammenhang ergab ($p = 0,449$; Fisher's Exact-Test) (Anhang, Tabelle 88).

3.3.4.5.10 Häufigkeit von Pilzinfektionen und Nutzung öffentlicher Bäder

N=168 Teilnehmer gingen in diese Auswertung ein. Die Verteilung der Personen anhand ihres mykologischen Befundes auf ihre Angaben zur Nutzung öffentlicher Bäder mit und ohne Badeschuhe wiesen deskriptiv nur geringe Unterschiede auf, aus denen sich auch im statistischen Test kein Hinweis auf einen Zusammenhang ergab ($p = 0,953$; $\chi^2 = 0,096$) (Anhang, Tabelle 89).

3.3.4.5.11 Häufigkeit von Pilzinfektionen und frühere Therapien mit Antimykotika

In die Auswertung gingen N=167 Teilnehmer ein. Die Verteilung der Personen anhand des mykologischen Befundes auf ihre Angaben zur früheren Verwendung von Antimykotika wiesen deskriptiv eine leichte Verschiebung dahin auf, dass Personen, die früher Antimykotika verwendet hatten, etwas häufiger Pilzbefall aufwiesen als diejenigen ohne solche Vorbehandlungen 51,9% vs. 44,3%, $p = 0,304$ (Anhang, Tabelle 90).

3.3.5 Risiko Makroangiopathie

3.3.5.1 Makroangiopathie unter Berücksichtigung von Sudomotorik

Von N=164 Teilnehmern, für die Ergebnisse zur Makroangiopathie vorlagen, fehlte für N=1 Person der Befund zur Schweißsekretion, so dass N=163 Personen in die Auswertung eingingen. Ein Zusammenhang ($p = 0,012$; $\chi^2 = 8,901$) zwischen Makroangiopathie und Schweißsekretionsstörung konnte gezeigt werden: Unter den Personen mit fehlender Schweißsekretion war der Anteil mit Durchblutungsstörungen deutlich höher als bei jenen mit lediglich gestörter oder normal befundeter Sudomotorik 34,1% vs. 13,6% vs. 12,5% (Tabelle 42). Diese signifikante Unterschiede bestanden im Gesamtkollektiv, bei Typ 1-Diabetikern (DM1) sowie in der Gruppe der aller Diabetiker (DM1+2) (Tabelle 43).

Tabelle 42: Häufigkeitsverteilung der Makroangiopathie bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Schweißsekretion (Gesamt)	Statistik	Makroangiopathie		Gesamt
		Keine	vorhanden	
Normalbefund (rosa)	N	14	2	16
	%	87,5	12,5	100
Gestört (fleckig)	N	89	14	103
	%	86,4	13,6	100
Fehlend (blau)	N	29	15	44
	%	65,9	34,1	100
Gesamt	N	132	31	163
	% von Gesamt	81,0	19,0	100

Chi²-Test: p = 0,012; $\chi^2 = 8,901$ bei 2 df

Tabelle 43: Ergebnisse der errechneten (Chi²-Test) Wahrscheinlichkeit p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und Durchblutungsstörungen im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen

Schweißsekretion: vs.	Gesamtbefund aus beiden Füßen	Linker Fuß	Rechter Fuß
	p	p	p
Makroangiopathie im:			
Gesamtkollektiv	0,012*	0,021*	0,004*
GBP	0,782	0,813	0,782
DM1	0,046	0,016*	0,046*
DM2	0,118	0,262	0,034*
DM1+2	0,015*	0,031*	0,004*

* markiert signifikante Unterschiede (p < 0,05) zwischen gestörter und fehlender Sudomotorik und Makroangiopathien, die auf einen Zusammenhang in der jeweiligen Teilgruppe schließen lassen

3.3.5.2 Makroangiopathie unter Berücksichtigung von Fußulzera

Von N=164 Teilnehmern, für die Ergebnisse zur Makroangiopathie vorlagen, fehlten für N=2 Personen die Angabe zu früheren Ulzera, daher gingen N=162 in die Auswertung ein.

In der Gruppe der Personen, die angaben, mindestens einmal ein Fußulcus erlitten zu haben (N=10), wurde bei 50% eine Makroangiopathie festgestellt, während dies in der Gruppe ohne frühere Fußulzera nur bei 16,4% der Fall war (Tabelle 44). Die für diesen Unterschied im Fisher's Exact-Test errechnete Wahrscheinlichkeit (p = 0,020) zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen erlittenen Fußulzera und vermehrten Durchblutungsstörungen. Bei der Betrachtung der einzelnen Teilgruppen ergab sich ein signifikanter Zusammenhang auch für

das Teilkollektiv aller Diabetiker (DM1+2) ($p = 0,024$) und die Typ 2-Diabetiker ($p = 0,016$) (Tabelle 45).

Tabelle 44: Häufigkeitsverteilung der Makroangiopathie bezogen auf die Angaben früherer Fußulzera (Gesamtkollektiv); Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Ulkus		Makroangiopathie		Gesamt
		Keine	vorhanden	
Kein Mal	N	127	25	152
	%	83,6%	16,4%	100%
Mindestens ein Mal	N	5	5	10
	%	50,0%	50,0%	100%
Gesamt	N	132	30	162
	% von Gesamt	81,5%	18,5%	100%

Fishers- Exact –Test: $p = 0,020$

Tabelle 45 Ergebnisse der errechneten Wahrscheinlichkeit (Fisher's Exaxt-Test) p für Zusammenhänge von früheren Fußulzera und Durchblutungsstörungen im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen

Häufigkeit früherer Fußulzera vs. Makroangiopathie im	Fisher's Exact-Test
	p
Gesamtkollektiv	0,020*
GBP	0,966
DM1	0,833
DM2	0,016*
DM1+2	0,024*

* markiert signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen Makroangiopathien und häufigerer früherer Fußulzera, die auf einen Zusammenhang in der jeweiligen Teilgruppe schließen lassen

3.3.6 Risiko früherer Fußulzera und neurologische Qualitäten

3.3.6.1 Frühere Fußulzera und Schmerzempfinden

Es gingen N=165 Personen in die Auswertung ein. Unter den Personen, die angaben, in der Vergangenheit mindestens einmal an einem Fußulcus gelitten zu haben, war der Anteil mit vermindertem oder fehlendem Schmerzempfinden signifikant höher (80% vs. 39,4%, $p = 0,014$, Tabelle 46). Diese signifikanten Unterschiede zeigten sich im Gesamtkollektiv sowie im Kollektiv aller Diabetiker (DM1+2) und der Typ 2- Diabetiker (DM2 (Tabelle 47).

Tabelle 46: Häufigkeitsverteilung der Schmerzempfindung bezogen auf die Häufigkeitsangaben früherer Fußulzera; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Häufigkeit früherer Fußulzera		Schmerzempfinden		Gesamt
		Normal	Vermindert / fehlend	
Kein Mal	N	94	61	155
	%	60,6	39,4	100
Mindestens einmal	N	2	8	10
	%	20,0	80,0	100
Gesamt	N	96	69	165
	% von Gesamt	58,2	41,8	100

Fisher's Exact –Test: $p = 0,014$

Tabelle 47: Ergebnisse der Wahrscheinlichkeiten p (Fisher's Exact- und Chi²-Test) für Zusammenhänge häufigerer früherer Fußulzera mit häufigeren verschlechterten neurologischen Untersuchungsergebnissen im Gesamtkollektiv und in den Teilgruppen

Häufigkeit früherer Fußulzera versus:	Schmerzempfinden	Achillessehnenreflex	Vibrationsempfinden	Temperaturempfinden
	p	p	p	p
	Fisher's Exact-Test	Chi ² -Test	Fisher's Exact-Test	Fisher's Exact-Test
Gesamtkollektiv	0,014	0,403	0,141	0,156
GBP	0,759	0,678	0,552	0,621
DM1	0,675	0,616	0,710	0,484
DM2	0,002*	0,477	0,325	0,192
DM1+2	0,008*	0,315	0,247	0,097

* markiert signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen häufigeren früheren Fußulzera und verschlechtertem Schmerzempfinden, die auf einen Zusammenhang in der jeweiligen Teilgruppe schließen lassen.

3.3.6.2 Frühere Fußulzera und Achillessehnenreflex

Aufgrund fehlender Angaben zur Ulcushäufigkeit (N=2) und eines unvollständigen Achillessehnenbefundes konnten N=168 Personen in die Auswertung einbezogen werden.

Unter den 60 Probanden mit einem intakten Achillessehnenreflex gaben 96,67% (N=58) an, zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch kein Fußulcus gehabt zu haben. Bei 25 Probanden mit vermindertem Reflex gaben dies 96% (N=24) an und unter denjenigen mit fehlendem Achillessehnenreflex (N=83) waren es 91,56% (N=76). Auch wenn deskriptiv zu verzeichnen war, dass in der Summe der Anteil mit vermindertem oder fehlendem Achillessehnenreflex bei denjenigen mit mindestens einem Fußulcus höher war (70,0% und 10,0%) als in der Gruppe ohne (48,1% und 15,2%), konnte kein Zusammenhang zwischen Ulcushäufigkeit und

Achillessehnenreflex im Chi²-Test gezeigt werden ($p = 0,403$; $\chi^2 = 1,818$; Anhang, Tabelle 91). Dies gilt auch für die Teilgruppen (vgl. Tabelle 47).

3.3.6.3 Fußballera und Vibrationsempfinden

Es gingen N=170 Teilnehmer in die Auswertung ein. Eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Angaben zur früheren Fußballera im Zusammenhang mit Befunden verminderten oder fehlenden Vibrationsempfindens konnte weder für das Gesamtkollektiv ($p = 0,141$; Fisher's Exact-Test; Anhang, Tabelle 92) noch für die Teilgruppen (Tabelle 47) gefunden werden.

3.3.6.4 Fußballera und Temperaturempfinden

Es gingen N=168 Teilnehmer in die Auswertung ein. Eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Angaben zu früheren Fußballera im Zusammenhang mit Befunden verminderten oder fehlenden Temperaturempfindens konnte weder für das Gesamtkollektiv ($p = 0,156$; Fisher's Exact-Test; Anhang, Tabelle 93) noch die Teilgruppen (Tabelle 47) gefunden werden.

3.4 Ergebniszusammenfassung

3.4.1 Studienkollektiv

In die Auswertungen der Studie, an deren Teilnahme Diabetiker beiden Typs und jeweils gesunde Begleitpersonen aus dem gleichen Haushalt im Rahmen des „Fußcheck 2004“ aufgefordert waren, gingen insgesamt N=172 Personen mit einem mittleren Alter von 63 Jahren (Min. = 27; Max. = 89 Jahre) ein. Mit 53,5 % waren Frauen im Gesamtkollektiv etwas stärker vertreten als Männer.

Insgesamt waren N=143 der Teilnehmer Diabetiker (Typ 1: N= 31; Typ 2: N=112) mit einer mittleren Diabetesdauer von 169 Monaten (Median=120 Monate). Im Kollektiv der Typ 1-Diabetiker lag hier erwartungsgemäß das Maximum mit 636 Monaten höher als bei den Typ 2-Diabetikern (528 Monate).

Der Anteil der Nichtraucher lag bei über 90%, ebenso wurde regelmäßiger Alkoholkonsum von einem hohen Anteil (87,7%) der Studienteilnehmer verneint.

3.4.2 Hauptfragestellungen

1. Ausprägungsgrad neuropathischen Defizite (Neuropathie Defizit-Score, NDS)

Für den Neuropathischen Defizit-Score (NDS) ergaben sich insgesamt bei 34,5% der Teil-

nehmer leichte (NDS = 3-5), bei 29,1% mäßige (NDS = 6-8) sowie bei 12,1% schwere neuropathische Defizite (NDS 9-10). Im Gruppenvergleich konnten signifikante Unterschiede zwischen Diabetikern und gesunden Begleitpersonen gezeigt werden (NDS > 5 bei DM1 48,4%, DM2 46,2%, GBP 14,3%, $p = 0,006$).

Zudem zeigten sich im Fisher's Exact-Test signifikante Unterschiede auch zwischen den Altersgruppen und den Ausprägungen des Neuropathischen Defizit-Scores (NDS): Teilnehmer, die älter als 65 Jahre alt waren, wiesen vermehrt einen höheren NDS auf. Außer für die Gesamtpopulation ($p < 0,0005$) war dies in der Gruppe aller Diabetiker ($p = 0,001$) sowie in der Gruppe der Typ 2-Diabetiker ($p < 0,0005$) signifikant. Bezogen auf das Geschlecht zeigte sich ebenso ein signifikanter Zusammenhang dahingehend, dass Männer insgesamt deutlich häufiger höhere NDS-Werte aufwiesen als Frauen (50,6% vs. 33%). Diese Signifikanz bestand sowohl für die Gruppe aller Diabetiker ($p = 0,037$) als auch für die der Typ 1-Diabetiker ($p = 0,009$).

Es konnte auch gezeigt werden, dass mit längerer Diabetesdauer (>120 Monaten) die Häufigkeit neuropathischer Defizite (höhere NDS-Werte) zunahm (58,8% vs. 35,8%, $p = 0,006$).

Die Verteilung des Neuropathischen Defizit-Scores (NDS) wies bezüglich der Sudomotorik (Neuropad[®]) ebenfalls signifikante Unterschiede auf. Unter denjenigen mit stark gestörter bis fehlender Schweißsekretion war der Anteil derer in der Gruppe mit einem NDS > 5 deutlich höher als bei den Teilnehmern mit nur gestörter Sudomotorik (56,5% vs. 36,3%, $p = 0,047$). Bezüglich möglicher Zusammenhänge zwischen höherem NDS und früheren Fußulzera wiesen mehr Probanden in der Gruppe mit mindestens einem früheren Fußulcus zwar NDS-Wert >5 auf als Probanden in der Gruppe ohne frühere Ulzera (75% vs. 40%), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Bei Betrachtung der Gesamtauswertung des Druckempfindens (Monofilament, schlechtesten Befund beider Füße) war unter denjenigen mit fehlendem oder vermindertem Druckempfinden der Anteil mit einem NDS >5 jeweils deutlich höher (fehlend: 70,6%. vermindert: 66,7%) als bei denjenigen mit normalem Druckempfinden (33,1%), hierbei bestand eine statistische Signifikanz ($p = 0,001$).

Korrigiert für die Schilddrüsenfunktion (Teilnehmer mit normwertigem TSH-Basal) zeigte sich bei dem NDS kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der GBP und dem

Kollektiv aller Diabetiker ($p = 0,059$).

2. Ausprägungsgrad neuropathischer Symptome (Neuropathie Symptomen-Score, NSS)

Die deskriptive Auswertung des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) ergab für 40,1% aller Teilnehmer keine neuropathischen Symptome (NSS = 0-2), bei 17,4% leichte (NSS = 3-4), bei 23,8% mäßige (NSS = 5-6) und bei 18,6% schwere neuropathische Symptome (NSS = 9-10).

Auch für den NSS konnten signifikante Gruppenunterschiede zwischen Diabetikern und gesunden Begleitpersonen gezeigt werden (NSS > 4 bei DM1 32,3%, DM2 50%, GBP 24,1%; $p = 0,019$).

Im Bezug auf Alter, Geschlecht, Diabetesdauer und den neuropathischen Symptom-Score (NSS) wurden allerdings keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Weder für NDS noch für NSS wurde ein Zusammenhang zwischen höherem Score und der Güte der Blutzuckereinstellung gemessen an HbA1c anhand der gewählten Kategorisierung des Medians von \leq oder $> 6,7\%$ gezeigt.

Auch bei der Gesamtauswertung des Druckempfindens (Monofilament, schlechtester Befund beider Füße) bezogen auf den NSS ergaben sich hier Zusammenhänge aus dem statistischen Test. Unter denjenigen mit fehlendem oder vermindertem Druckempfinden war der Anteil in der Gruppe mit einem NSS >4 jeweils deutlich höher (fehlend: 64,7%; vermindert: 72,7% normal 34,6%, $p = 0,001$).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Sudomotorik (Neuropad[®]) und Neuropathischem Symptom-Score (NSS) war weder für das Gesamtkollektiv ($p = 0,369$) noch in den Teilgruppen zu erkennen.

Im Gegensatz zu den NDS zeigte NSS korrigiert für die Schilddrüsenfunktion ein signifikanter Unterschied dahingehend, dass der Anteil mit höheren NSS-Werten unter der Typ 2-Diabetikern signifikant höher war als bei den Typ 1-Diabetikern und den gesunden Begleitpersonen (DM1 20,8%, DM2 49,9%, GBP 26,3%; $p = 0,017$).

Zusätzlich konnte zwischen NDS und NSS eine schwache ($r=0,3028$) aber signifikante positive Korrelation $p \leq 0,0001$ gezeigt werden.

3. Ausprägungsgrad einer peripheren autonomen Neuropathie (Sudomotorik)

Eine intakte Sudomotorik bestand bei insgesamt 9,9% der Teilnehmer, 62,6% wiesen eine gestörte (DM1 67,7%, DM2 59,8%, GBP 67,9%) und 27,5% sogar eine stark gestörte bis fehlende Schweißsekretion auf (DM1 22,6%, DM2 31,3%, GBP 17,9%). Gruppenunterschiede konnten hier nicht gezeigt werden.

Aufgrund signifikant unterschiedlicher Verteilungen der Testergebnisse auf die am Median geteilten Altersklassen konnte ein Zusammenhang zwischen höherem Alter (Altersklasse ≥ 65 Jahre) mit dem vermehrten Auftreten eingeschränkter oder fehlender Sudomotorik gezeigt werden (Chi²-Test: $p = 0,026$).

Bezogen auf das Geschlecht zeigten sich ebenso wenig signifikante Unterschiede in den Verteilungen der Sudomotorikbefunde wie für die Diabetesdauer.

Im Unterkollektiv der Typ 1-Diabetiker weisen die Ergebnisse der Tests für den Gesamtbefund beider Füße und die Einzelbefunde darauf hin, dass eine vermehrt gestörte Sudomotorik mit höheren HbA_{1c}-Werten einhergeht (Chi²-Test: $p = 0,001$). Bei den Typ 2- Diabetikern erreichte nur für den rechten Fuß der Vergleich von gestörter (fleckig) zu fehlender (blau) Sudomotorik ein Signifikanzniveau ($p = 0,034$).

Die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen des steten Scores für NDS und NSS zeigten für das Gesamtkollektiv aller Diabetiker (DM1 und DM2) eine Korrelation (Spearman) von $r=0,17270$, deren Wahrscheinlichkeit mit $p = 0,044$ auf den Zusammenhang deutet, dass Personen mit steigendem Neuropathischen Defizit-Score (NDS) vermehrt eine gestörte oder fehlende Sudomotorik aufwiesen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen vermindertem Schmerzempfinden und einer vermehrt gestörten Schweißsekretion konnte gezeigt werden ($p = 0,046$).

Für die anderen untersuchten neurologischen Qualitäten Achillessehnenreflex, Vibrationsempfinden und Temperaturempfinden konnten keine Zusammenhänge zu gestörter Sudomotorik gefunden werden.

Probanden mit klinischen Zeichen einer Makroangiopathie wiesen überhäufig eine gestörte / fehlende Sudomotorik (Neuropad[®]) (Chi²-Test: $p = 0,012$) und frühere Fußulzera auf (Gesamtkollektiv: $p = 0,020$; Gesamt Diabetiker: $p = 0,024$; DM2: $p = 0,016$).

4. Häufigkeit und Art von Pilzinfektionen der Füße im Untersuchungskollektiv

Insgesamt wurde bei 47,1% (N=81) ein positiver Mykosebefund im Nativpräparat und/oder der Kultur gestellt. Deskriptiv war der Anteil der Probanden mit Pilzbefall unter den Typ 2-Diabetikern (52,7%) höher als unter den Typ 1-Diabetikern (35,5%). Der bei 30 Teilnehmern vermutete Pilzbefund wurde bei 19 Personen bestätigt (63,33%), die vermuteten negativen Pilzbefunde bestätigten sich bei 85 Teilnehmern. Für diese Vorhersage ergibt sich eine gesamte "Trefferquote" von 60,1%, die mit $p = 0,022$ im statistischen Test (χ^2) abgesichert ist, jedoch verbleiben noch immer N=57 Fälle, die ohne den mikrobiologischen Befund unentdeckt geblieben wären. Onychomykosen (Nagelpilz) waren mit n=49 nahezu gleich häufig vertreten wie Mocassin-Tinea (Fußsohle, N=47) und Tinea pedis interdigitalis (Zwischenzehenraum, N=41). Bei N=16 Probanden war in allen drei Regionen ein Mykosebefall nachzuweisen.

Der häufigste Erreger in der positiven Kultur war der Dermatophyt *T. rubrum* (n=37). In 10 Fällen bestand eine Pilzinfektion mit Dematiaceen, so genannten „Schwärzepilzen“, die bei Typ 1- und Typ 2-Diabetikern häufiger auftraten als bei den gesunden Begleitpersonen (6,5% bzw. 6,3% vs. 3,5%).

Insgesamt wurde bei N=81 Personen (47,4%) ein Pilzbefall (nativ oder in der Kultur) festgestellt. Während die Häufigkeitsverteilung der positiven Pilzbefunde bezogen auf die gewählten Altersklassen ($</\geq 65$ Jahre) im statistischen Test keinen Anhalt für einen Zusammenhang boten, war dies für die Auswertung bezogen auf das Geschlecht der Fall. Männer wiesen signifikant häufiger Pilzinfektionen auf. Dieser Unterschied war sowohl für das Gesamtkollektiv ($p = 0,018$) als auch für das Kollektiv der Nicht-Diabetiker ($p = 0,033$) signifikant (Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$)).

Für die Verteilung der Personen anhand der mykologischen Befunde bezogen auf die dichotomisierten NDS-Werte konnten weder für das Gesamtkollektiv noch für die Teilgruppen signifikante Assoziationen gezeigt werden (Gesamtkollektiv: $p = 0,228$; Fisher's Exact-Test). Hingegen konnte ein Zusammenhang von mäßigen bis schweren neuropathischen Symptomen (NSS>4) mit einem positiven Pilzbefund im Gesamtkollektiv ($p = 0,014$) und im Kollektiv aller Diabetiker (DM1+2; $p = 0,041$) gezeigt werden.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten positiver Pilzbefunde ($p = 0,003$; χ^2 -Test) und gestörter bzw. fehlender Sudomotorik (Neuropad[®]) konnte sowohl im

Gesamtkollektiv als auch bei gesunden Begleitpersonen und in der Gruppe aller Diabetiker gezeigt werden.

Bei der Betrachtung weiterer möglicher Einflussfaktoren auf die neuropathischen Scores (NDS und NSS) in der Subgruppe mit positivem Pilzbefall zur Korrektur um diesen Faktor ergaben sich Zusammenhänge zwischen längerer Diabetesdauer und dem NDS (Gesamtkollektiv, $p = 0,019$) nicht aber mit dem NSS ($p = 0,261$). Ähnlich verhielt es sich mit den Ergebnissen zum Einfluss der glykämischen Stoffwechsellage: Ein Zusammenhang zwischen mäßigen bis schweren neuropathischen Defiziten ($NDS > 5$) und schlechterer glykämischer Stoffwechsellage bei positiven Pilzbefund zeigte sich für das Gesamtkollektiv ($p = 0,020$) und das Teilkollektiv der Typ 2-Diabetiker ($p = 0,033$). Für die Teilgruppe DM1 konnte keine statistische Testung durchgeführt werden, da alle Typ 1-Diabetiker mit positivem Pilzbefund einen HbA1c von $> 6,7\%$ hatten.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Güte des Glukosestoffwechsel, gemessen an HbA1c, mit dem Neuropathischen Symptom-Score (NSS) konnte dagegen weder für das Kollektiv aller Diabetiker noch für die Teilgruppen demonstriert werden (DM1 und DM2: $p = 0,307$).

Im Gesamtkollektiv wiesen Probanden mit mäßigen bis schweren neuropathischen Defiziten ($NDS > 5$) und fehlender Sudomotorik signifikant häufiger einen positiven Pilzbefund auf ($p = 0,049$).

Für weitere mögliche Risikofaktoren wie Diabetestherapie, ärztliche Betreuung, Hygieneverhalten (Selbstinspektion der Füße, Verwendung von Hautcremes/ -ölen, regelmäßige professionelle Fußpflege, regelmäßige sportliche Aktivität, Nutzung öffentlicher Bäder, frühere Therapien mit Antimykotika) konnte kein statistisch abgesicherter Einfluss auf die Häufigkeit positiver Pilzbefunde identifiziert werden. Im Vergleich zu Daten gesunder Begeitpersonen konnten keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden.

5. Evaluation der Bedeutung weiterer möglicher Risikofaktoren für Fußmykosen:

Güte der Stoffwechseleinstellung (HbA1c)

Die glykämischen Stoffwechsellage (HbA1c-Wert) war erwartungsgemäß in der Gruppe der gesunden Begleitpersonen durchweg besser als bei den Diabetikern. Sie blieben unterhalb des

Referenzwertes von HbA1c = 4,0-6,2%. Die Werte der Typ 1-Diabetiker lagen höher als die der Typ 2-Diabetiker (7,2% vs. 6,8% Median).

Schilddrüsenfunktionsstörung (TSH)

Stratifiziert anhand der Schilddrüsenfunktion (TSH-basal: 0,4 - 2,5 mU/l, N=123) zeigten die beiden Gruppen der Diabetiker signifikant (Chi²-Test: p = 0,005) vermindertes oder fehlendes Schmerzempfinden im Vergleich zur Gruppe der gesunden Begleitpersonen (DM1=51,3%; DM2=37,5; GBP=10,5%). Hinsichtlich der Achillessehnenreflexe (ASR) zeigte der Gruppenvergleich ähnliche Ergebnisse: Der Anteil mit fehlendem ASR war bei den Diabetikern deutlich höher als bei den gesunden Begleitpersonen (54,2% vs. 52,5% vs. 27,8%, p = 0,031).

Relevante periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

Die Untersuchungen zur peripheren Durchblutungsstörung ergaben insgesamt bei N=31 (18,9%) die Diagnose einer Makroangiopathie. Der Anteil war in der Gruppe der gesunden Begleitpersonen signifikant geringer als in den beiden Diabetikerkollektiven (DM1 16,7%, DM2 23,8%, GBP 3,4%, p = 0,044).

Frühere Fußulzera

Frühere Fußulzera wurden insgesamt sehr selten angegeben. In der Gruppe der gesunden Begleitpersonen wurde nur in einem Fall und auch nur einmalig ein Fußulkus angegeben. Ein Typ 1-Diabetiker gab an, zweimal oder öfter Fußulzera gehabt zu haben. Bei den Typ 2-Diabetikern wurden die häufigsten Ulzerationen gefunden („einmal“: N=5; „zweimal oder öfter“: N=3).

Der Gruppenvergleich bezüglich Arztkonsultationen zeigte, dass Diabetiker beiden Typs deutlich häufiger (Chi²-Test: p = 0,005) ärztliche Betreuung in Anspruch nehmen als Nicht-Diabetiker. Die Diabetiker führten auch signifikant häufiger eine tägliche Inspektion ihrer Füße durch (p = 0,002).

Während sich für die Anwendung von Hautcremes und /oder Hautölen ebenso wenig statistisch erkennbare Gruppenunterschiede zeigten wie für die Inanspruchnahme professioneller Fußpflege, war der prophylaktische Einsatz von Antimykotika bei den Diabetikern signifikant häufiger (p = 0,028).

Weitere statistisch abgesicherte Gruppenunterschiede fanden sich bezüglich der sportlichen Aktivität. Insgesamt gaben knapp 40% der Teilnehmer an, regelmäßig Sport zu treiben. Hier war der Anteil unter den Typ 1-Diabetikern mit 67,7% am höchsten, unter den Typ 2-Diabetikern am niedrigsten (29,6%) (Chi²-Test: $p < 0,0005$). Für die Nutzung öffentlicher Bäder konnten keine Unterschiede zwischen den betrachteten Teilnehmergruppen gefunden werden.

Neuropathischer – Defizit – Score (NDS) und Neuropathischer - Symptom – Score (NSS)

Im Fishers – Exact Test zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen und den Ausprägungen des Neuropathischen – Defizit – Scores (NDS): Teilnehmer, die älter als 65 Jahre alt waren, wiesen vermehrt einen höheren NDS auf. Außer für die Gesamtpopulation ($p < 0,0005$) war dies in der Gruppe der aller Diabetiker ($p = 0,001$) sowie in der Gruppe der Typ-2-Diabetiker ($p < 0,0005$) signifikant. Bezogen auf das Geschlecht zeigte sich ein ebenso statistischer Zusammenhang dahingehend, dass Männer insgesamt deutlich häufiger (50,6%) höhere NDS-Werte aufwiesen als Frauen (33%). In den Teilgruppen findet sich diese Signifikanz auch für die Gruppe aller Diabetiker ($p = 0,037$) als auch in der Gruppe der Typ-1-Diabetiker ($p = 0,009$).

Für die Gruppe aller Diabetiker zeigte sich, dass bei längerer Diabetesdauer (>120 Monate) vermehrt höhere NDS-Werte auftraten (58,8% vers. 35,8%). Dieser Unterschied ist im Fishers- Exact- Test sowohl für die Gesamtgruppe ($p = 0,006$) als auch getrennt betrachtet für die beiden Diabetikerteilgruppen (DM1 $p = 0,026$, DM2 $p = 0,029$) signifikant (Tabelle 24c).

Für den Neuropathischen – Symptom – Score (NSS) konnten hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf Alter, Geschlecht und Diabetesdauer gefunden werden.

Weder für NDS noch für NSS konnte ein Zusammenhang zwischen höherem Score und der Güte der Blutzuckereinstellung (HbA1c) im Fisher's - Exact - Test anhand der gewählten Kategorisierung (Median des HbA1c \leq oder $> 6,7\%$) gezeigt werden.

Stratifiziert anhand der Schilddrüsenfunktion (TSH-basal 0,4-2,5 mU/ml) wurden für beide Scores weitere Auswertungen zu Unterschieden in den drei Teilnehmergruppen durchgeführt. Für den NDS zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Ausprägungsstärke des NDS bei Teilnehmern mit intakter Schilddrüsenfunktion zwischen der Gruppe der GBP und

dem Kollektiv aller Diabetiker (χ^2 - Test: $p = 0,059$), während gezeigt werden konnte, dass der Anteil derer mit höherem NSS-Wert unter den Typ-2-Diabetikern signifikant höher war als bei den Typ-1-Diabetikern und den gesunden Begleitpersonen (DM1=20,8%; DM2=49,4%; GBP=26,3%; $p = 0,017$).

Die Verteilung des Neuropathischen – Defizit - Scores (NDS) wies bezüglich der Testergebnisse der Sudomotorik (Neuropad®) signifikante Unterschiede (χ^2 - Test: $p = 0,047$) auf. Unter denjenigen mit lediglich gestörter (fleckiges Testergebnis) Schweißsekretion war der Anteil derer in der Gruppe mit einem NDS >5 deutlich geringer (36,3%) als bei den Teilnehmern mit fehlender Sudomotorik (56,5%). Dies zeigte sich außer im Gesamtkollektiv auch in der Gruppe aller Diabetiker ($p = 0,021$) und für die Ergebnisse des rechten Fußes ($p = 0,024$).

Ein Zusammenhang von Sudomotorik (Neuropad®) und Neuropathischem – Symptom Score (NSS) war im statistischen Test weder für das Gesamtkollektiv ($p = 0,369$) noch in den Teilgruppen, noch bei seitengetrennter Betrachtung (linker und rechter Fuß) zu erkennen.

Bezüglich möglicher Zusammenhänge von höherem NDS und früheren Fußulzera ist deskriptiv erkennbar, dass in der Gruppe, die von mindestens einem Fußulcus berichtete, 75% (N=6) einen NDS-Wert > 5 aufwiesen, während es aus der Gruppe ohne frühere Fußulzera nur 40% (N=62) waren. Dieser Unterschied war für das Gesamtkollektiv nicht signifikant.

In der Gesamtauswertung des Druckempfindens (Monofilament, schlechtestes Befund beider Füße) war unter denjenigen mit fehlendem oder vermindertem Druckempfinden der Anteil derer in der Gruppe mit einem NDS >5 jeweils deutlich höher (fehlend: 70,6%; vermindert: 66,7%) als bei denjenigen mit normalem Druckempfinden. Auch für den NSS ergaben sich hier Zusammenhänge aus dem statistischen Test: Unter denjenigen mit fehlendem oder vermindertem Druckempfinden war der Anteil derer in der Gruppe mit einem NSS >4 jeweils deutlich höher (fehlend: 64,7%; vermindert: 72,7%) (χ^2 - Test: $p = 0,001$). Für beide Parameter waren die Ergebnisse auch getrennt für linken und rechten Fuß statistisch signifikant.

Sudomotorik (Schweißsekretion, Neuropad®)

Aufgrund signifikant unterschiedlicher Verteilungen der Testergebnisse auf die am Median geteilten Altersklassen konnte ein Zusammenhang von höherem Alter (Altersklasse ≥ 65 Jahre) mit dem vermehrten Auftreten von fehlender Sudomotorik gezeigt werden. (χ^2 - Test:

p = 0,026).

Bezogen auf das Geschlecht zeigten sich ebenso wenig signifikanten Unterschiede in den Verteilungen der Sudomotorikbefunde wie für die Diabetesdauer.

Im Unterkollektiv der Typ-1-Diabetiker weisen die Ergebnisse der Tests für den Gesamtbefund beider Füße und die Einzelbefunde darauf hin, dass eine vermehrt gestörte Sudomotorik mit steigendem HbA1c-Wert einhergeht (Chi²- Test: p = 0,001). Bei den Typ-2-Diabetikern war dies nur bei den Befunden für den rechten Fuß und im Vergleich von „Gestörtem fleckig“ zu „Fehlendem (blau)“ Befund der Fall (p = 0,034).

Die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen der steten Scores für NDS und NSS zeigten für das Gesamtkollektiv aller Diabetiker (DM1 und DM2) eine Korrelation (Spearman) von r=0,17270, deren Wahrscheinlichkeit mit p = 0,044 auf den Zusammenhang deutet, dass Personen mit steigendem Neuropathischen - Defizit – Score (NDS) vermehrt eine gestörte oder fehlende Sudomotorik aufwiesen. In den einzelnen Teilgruppen (DM1 und DM2) waren keine signifikanten Korrelationen erkennbar.

Ein Zusammenhang von vermindertem Schmerzempfinden und einer vermehrt gestörten Schweißsekretion konnte gezeigt werden: Unter den Personen mit fehlender oder gestörter Schweißsekretion war der Anteil derer mit vermindertem oder fehlendem Schmerzempfinden 45,5% bzw. 44,3%, während vermindertes Schmerzempfinden unter jenen mit normaler Sudomotorik mit 12,5% deutlich seltener auftrat (Chi²- Test: p = 0,046). Für die anderen untersuchten neurologischen Qualitäten Achilliessehnenreflex, Vibrationsempfinden und Temperaturempfinden konnten keine Zusammenhänge zu gestörter Sudomotorik gefunden werden.

Mykologische Befunde

Insgesamt wurde bei N=81 Personen (47,4%) ein Pilzbefall anhand eines Nativpräparates oder positiven Kulturbefundes festgestellt. Während die Häufigkeitsverteilung der positiven Pilzbefunde auf die gewählten Altersklassen (< / ≥ 65 Jahre) im statistischen Test keinen Anhalt für einen Zusammenhang boten, war dies für die Auswertung bezogen auf das Geschlecht der Fall:

Für einen deutlich höheren (bis nahezu dreifachen bei GBP) Anteil der Männer (56,3%, bis Max 63,6% bei GBP) als der Frauen (39,1% bis Min 22,2% bei GBP) wurden Pilzinfektionen

befundet. Dieser Unterschied war sowohl für das Gesamtkollektiv ($p = 0,018$), als auch für das Kollektiv der Nicht-Diabetiker ($p = 0,033$) signifikant (Fisher's Exact Test ($\alpha=0,05$)).

Aufgrund der Verteilung der Personen anhand des mykologischen Befundes auf die dichotomisierten NDS-Werte konnten weder für das Gesamtkollektiv noch für die Teilgruppen Assoziationen gezeigt werden (Gesamtkollektiv: $p = 0,228$; Fisher's-Exact -Test). Ein Zusammenhang von mäßigen bis schweren neuropathischen Symptomen ($NSS > 4$) konnte hingegen mit einem positiven Pilzbefund im Gesamtkollektiv (Gesamt; $p = 0,014$) und im Kollektiv aller Diabetiker (DM1&2; $p = 0,041$) gezeigt werden.

Ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten positiver Pilzbefunde ($p = 0,003$; Chi²-Test) und gestörter bzw. fehlender *Sudomotorik* (*Neuropad*[®]) konnte ebenfalls gezeigt werden. Die errechneten Wahrscheinlichkeiten zeigten dies für die zusammengefassten und nach rechtem und linkem Fuß getrennten Befunde im Gesamtkollektiv, bei den gesunden Begleitpersonen sowie in der Gruppe aller Diabetiker.

Bei der Betrachtung weiterer möglicher Einflussfaktoren auf die neuropathischen Scores (NDS und NSS) in der *Subgruppe derer mit positivem Pilzbefall* zur Korrektur um diesen Faktor ergaben sich Zusammenhänge von längerer Diabetesdauer mit dem NDS (Gesamtkollektiv, $p = 0,019$) aber nicht mit dem NSS ($p = 0,261$). Ähnlich verhielt es sich mit den Ergebnissen zum Einfluss der glykämischen Stoffwechsellage: ein Zusammenhang von mäßigen bis schweren neuropathischen Defiziten ($NDS > 5$) mit schlechterer glykämischer Stoffwechsellage bei positivem Pilzbefund zeigte sich für das Gesamtkollektiv ($p = 0,020$) und das Teilkollektiv der Typ-2-Diabetiker ($p = 0,033$). Für die Teilgruppe DM1 konnte keine statistische Testung durchgeführt werden, da alle Typ-1-Diabetiker mit positivem Pilzbefund einen HbA1c von über 6,7% hatten.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Güte des Glucosestoffwechsel mit dem Neuropathischen – Symptom - Score (NSS) konnte dagegen weder für das Kollektiv aller Diabetiker noch für die Teilgruppen gezeigt werden (DM1 und DM2: $p = 0,307$).

Im Gesamtkollektiv wiesen Probanden mit mäßigen bis schweren neuropathischen Defiziten ($NDS > 5$) und fehlender Sudomotorik signifikant häufiger einen positiven Pilzbefund auf ($p = 0,049$).

Für weitere mögliche Risikofaktoren wie Diabetestherapie, ärztliche Betreuung, Hygienever-

halten (Selbstinspektion der Füße, Verwendung von Hautcremes/ -ölen, regelmäßige professionelle Fußpflege, regelmäßige sportliche Aktivität, Nutzung öffentlicher Bäder, frühere Therapien mit Antimykotica) konnte kein statistisch abgesicherter Einfluss auf die Häufigkeit positiver Pilzbefunde identifiziert werden. Im Vergleich zu Daten gesunder Begleitpersonen konnten keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden.

Makroangiopathie, Fußulzera

Probanden mit klinischen Zeichen einer Makroangiopathie wiesen überhäufig eine gestörte/ fehlende Sudomotorik (Neuropad®) (Chi²-Test: $p = 0,012$) und frühere Fußulzera auf (Gesamtkollektiv: $p = 0,020$; Gesamt Diabetiker: $p = 0,024$; DM2: $p = 0,016$).

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie unter dem Motto "Fußcheck 2004" war, zu untersuchen, wie häufig vor allem Diabetiker von Fußmykosen betroffen sind und ob Zusammenhänge zwischen der Häufigkeit und Art von Pilzinfektionen und möglichen Risikofaktoren (z.B. sensorischer Polyneuropathie mit oder ohne autonomer Beteiligung, Diabetesdauer oder glykämischer Stoffwechsellage) gezeigt werden können. Zusätzlich sollte die Bedeutung hygienischer Verhaltensmaßnahmen betrachtet werden.

In die Auswertungen der Studie gingen insgesamt N=172 Personen mit einem mittleren Alter von 63 Jahren ein. Mit 53,5 % waren Frauen im Gesamtkollektiv etwas stärker vertreten als Männer, eine Beobachtung, die im Rahmen epidemiologischer Erhebungen immer wieder gemacht wird (HOFFMANN et al. 2004; LATZA et al. 2004). Insgesamt waren N=143 der Teilnehmer Diabetiker (Typ 1: N=31; Typ 2: N=112) mit einer mittleren Diabetesdauer von 169 Monaten (Typ 1: 279 Monate, Typ 2: 138 Monate).

4.1 Ausprägungsgrad neuropathischer Defizite (Neuropathie Defizit – Score NDS)

An der Entstehung des diabetischen Fußsyndroms, einer multifaktoriell bedingten, Folgekomplikation bei Diabetikern, ist die Neuropathie mit etwa 90% als häufigster Risikofaktor beteiligt (ABBOTT et al. 2002; SIMMONS & FELDMAN 2002). Externe Traumen, die aufgrund bestehender Polyneuropathien nicht oder zu spät wahrgenommen werden, können zu zunächst unbemerkten Läsionen führen, die sich im weiteren Verlauf leicht infizieren und nicht selten zu schweren, mitunter tiefen Fußinfektionen führen und damit eine vitale Bedrohung sowohl für die betroffene Extremität als im Extremfall auch für das Individuum werden können (BOULTON 1988, 1996; CAPUTO et al. 1994; SHAW & BOULTON 1997; YOUNG et al. 1993a).

Bei 41,2% des gesamten Teilnehmerkollektives wurden mäßige bis schwere neuropathische Defizite anhand des Neuropathischen Defizit-Scores (NDS>5) beobachtet. Die übrigen Teilnehmer (58,8%) zeigten keine oder nur leichte neuropathische Defizite (NDS≤5). Während dies für 85,7% der gesunden Begleitpersonen zutrifft, fanden sich nur 51,6% der Typ 1-Diabetiker und nur 53,8% der Typ 2-Diabetiker in diesem Kollektiv mit einem $NDS \leq 5$, ($p = 0,006$). Diese Zahlen entsprechen in etwa der erwarteten Neuropathie-Prävalenz bei an Diabetes mellitus Erkrankten (TAPP et al. 2003). Männer wiesen häufiger einen höheren NDS-Wert auf als Frauen (50,6% vs. 33,0%). Für Typ 2-Diabetiker finden sich vergleichbare

Verteilungen auch in einer US-amerikanischen Studie (AABERG et al. 2008). Auch wurden sowohl längere Diabetesdauer als auch höheres Lebensalter als Risikofaktoren für neuropathische Defizite identifiziert (HASLBECK & RENNER 2000; PIRAT 1978).

Zwar wiesen Menschen mit einem höheren HbA1c numerisch schwerere neuropathische Defizite auf, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (51,7% vs. 38%, $p = 0,085$). Es ist allerdings hervorzuheben, dass die glykämische Stoffwechsellage, gemessen am HbA1c, bei der überwiegenden Zahl der diabetischen Teilnehmer im Median in einem guten bis sehr guten Bereich lag (DM1: 7,2% bzw. DM2: 6,8%). Zudem beschreibt der HbA1c lediglich eine Momentaufnahme der Glukosehomöostase der vorausgegangenen 6-8 Wochen, was nicht zwingend mit der Ausprägung eines vielleicht schon sehr viel früher erworbenen neuropathischen Defizits einhergehen noch maßgeblich für eine aktuelle oder chronische Fußmykosen sein muss. Über die Güte früherer Stoffwechseleinstellungen z.B. anhand in der Vergangenheit gemessener HbA1c-Werte der Probanden wurden keine Informationen eingeholt.

Des Weiteren wurden die Einzelqualitäten der neurologischen Parameter betrachtet, die zur Bildung des NDS-Scores die geforderte Relevanz besitzen. Nach Korrektur für die Schilddrüsenfunktion (Euthyreose) zeigt sich bei der Schmerzwahrnehmung ein signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und gesunden Begleitpersonen hinsichtlich einer verminderten bzw. fehlenden Wahrnehmung (48,1% vs. 10,5%, $p = 0,005$), hierbei waren die Typ 2-Diabetiker stärker betroffen als die an Diabetes Typ 1-Erkrankten (51,3% vs. 37,5%). Die Vibrationswahrnehmung war bei den Diabetikern im Vergleich zu den gesunden Begleitpersonen häufiger vermindert bzw. fehlend; allerdings blieb diese Differenz statistisch ohne Signifikanz (69,52% vs. 47,45%, $p = 0,170$). Die Stichprobe, insbesondere der gesunden Begleitpersonen, dürfte aufgrund der begrenzten Fallzahl nicht ohne weiteres als repräsentativ zu werten sein.

Das Druckempfinden, welches in den neuropathischen Scores (NDS und NSS) leider nicht abgebildet ist, zeigt hoch signifikante Zusammenhänge mit beiden Scores (bis zu $p \leq 0,001$ für NSS). Die Prüfung des Druckempfindens nach Semmes-Weinstein gilt als ein Untersuchungsparameter mit höchstem prädiktivem Wert für die Entstehung von Fußulzera (BOULTON 2008; BOYKO et al. 2006). Auch in unserer Untersuchungsreihe erwies sich ein vermindertes Druckempfinden als signifikanter Risikofaktor. Eine verminderte Schmerz- und Druckwahrnehmung wurde in vielfachen Untersuchungen als Risiko für ein verspätetes Erkennen von Läsionen oder Ulzerationen identifiziert (BOOTH 2000; BOULTON 1998; SIMMONS & FELDMAN 2002).

4.2 Ausprägungsgrad neuropathischer Symptome (Neuropathie Symptome-Score NSS)

Der Anteil an Probanden ohne oder mit nur leichter Ausprägung neuropathischer Symptome oder Defizite war ähnlich ($NSS \leq 4$: 57,6% ; $NDS \leq 5$: 58,8%). Die Diabetiker wiesen häufiger mäßige bis schwere Symptome ($NSS > 4$) auf als gesunde Begleitpersonen (46,15% vs. 24,1%, $p = 0,019$). Selbst wenn hinsichtlich mancher Parameter in dem Diabetikerkollektiv deskriptiv vermehrt pathologische Befunde gefunden wurden, konnte weder für Alter, Geschlecht, Diabetesdauer noch für HbA1c ein signifikanter Zusammenhang mit dem NSS belegt werden. Da bei der Bildung des NSS die subjektive Wahrnehmung abgefragt wird, die bekanntermaßen eine hohe Variabilität der Symptomangaben mit sich bringt, ist davon auszugehen, dass sich Unterschiede in dem begrenzten Kollektiv nicht ausreichend scharf abbilden. Darin dürfte auch die stark signifikante jedoch schwach bemessene Korrelation ($p \leq 0,0001$, $r = 0,3028$) zwischen NDS und NSS begründet sein.

Dies hebt die Bedeutsamkeit der Kombination einer gezielten Patientenanamnese verbunden mit einer präzisen klinischen Untersuchung bei der Diagnosestellung der diabetischen Polyneuropathie hervor. Young et al. (1993) folgerten, dass leichte neuropathische Defizite allein oder in Kombination mit leichten neuropathischen Symptomen noch keine Diagnose zulassen, jedoch eine Kontrolle des Befundes erfordern. In Diabetes-Fußambulanzen mit hohem Patientendurchlauf ist die Zeit zu umfangreicher Erhebung und Berechnung von NDS und NSS außerhalb klinischer Studien wohl kaum vorhanden und letzterer aufgrund der eingeschränkten Verwertbarkeit des NSS wohl auch gut verzichtbar. Daher ist der vielerorts empfohlene und in Leitlinien eingegangene kombinierte Einsatz von Stimmgabel und Monofilament für die Identifizierung von „Fuß-Risikopatienten“ von großem Vorteil. Begünstigend zu dem bereits erwähnten hohen prädiktiven Wert für die Testung mit dem Monofilament (HR 2.0) kommt dessen einfaches Handling hinzu. Auch zeigt sich bei der Kombination von Stimmgabel und Monofilament eine Sensitivität und Spezifität von 88,2% (ARMSTRONG et al 1998). Durch Kombination der Testkriterien kann die Spezifität bei gleichzeitig unverändert hoher Sensitivität noch gesteigert werden (ARMSTRONG et al. 1998; MCCABE et al. 1998; PLUMMER & ALBERT 1995).

4.3 Ausprägungsgrad der autonomen Neuropathie (Sudomotorik, Neuropad®)

In etwa einem Drittel manifestiert sich die diabetische Neuropathie in Form einer autonomen Neuropathie, die verschiedene Organsysteme betreffen und dabei sowohl das sympathische als auch das parasympathische Nervensystem involvieren kann (EWING & CLARKE 1986).

Zur Bedeutung der autonomen Neuropathie für das diabetische Fußsyndrom sind nur wenige Untersuchungen bekannt. Auch hinsichtlich eines Screenings für „Fuß-Risikopatienten“ sind wenige Untersuchungen bekannt. Die standardisierten Tests für eine autonome Neuropathie umfassen vor allem das Neuropathie-EKG zur Erfassung einer kardialen autonomen Neuropathie (KANP) sowie Messungen einer Magenentleerung oder einer Magen-Darmpassage (Transitzeit) mittels z.B. röntgendichter Partikel oder ein Atemtest zur Erfassung einer enteralen autonomen Neuropathie (EDMONDS et al. 1986; FLYNN & TOOKE 1995; SPALLONE & MENZINGER 1997). Von Zick et al. wurden im Bereich der unteren Extremitäten erstmals Untersuchungen der Sudomotorik mittels Neuropad® beschrieben (ZICK et al. 2003).

In der vorliegenden Untersuchung zeigten nahezu 90% der Probanden eine gestörte Sudomotorik, gemessen mittels Neuropad®. Bei dem überwiegenden Teil (63%) war die Schweißsekretion mäßiggradig gestört und bei etwa 27% der Teilnehmer zeigte sich eine stark gestörte bis fehlende Schweißsekretion. Dieser Befund überraschte vor allem wegen des hohen Anteils mit gestörter Sudomotorik auch unter den gesunden Begleitpersonen (85,7%).

Ein Bias seitens der Befunderhebung durch die unterschiedlichen Untersucher ist zwar prinzipiell denkbar, erscheint aber unwahrscheinlich, da die Mitarbeiter im Voraus mehrmals standardisiert geschult wurden (s. Handout im Anhang) und die Bewertung der Farbumschläge anhand der drei Kriterien (blau, fleckig, rosa) einfach und eindeutig zuzuordnen ist. Auch das Ablüften der Füße wurde durch den strukturierten Untersuchungsablauf standardisiert. Der Ablesezeitpunkt nach Aufkleben des Testpflasters wurde mittels Zeitmesser exakt eingehalten (ZICK et al. 2003). Einflüsse einer Störung der Schilddrüsenfunktion auf die Schweißsekretion wurden durch TSH-korrigierte Analysen bereinigt.

(PAPANAS et al. 2005) beschrieben ihre Untersuchung mit dem Neuropad® bei konstanter Raumtemperatur um 25°C. Bedingt durch die sommerlichen Außentemperaturen, enge räumliche Verhältnisse und hohes Personenaufkommen lag die Raumtemperatur während unserer

Untersuchung vermutlich ebenfalls in diesem Bereich. Überschreitungen dieser Temperatur sind allerdings möglich; die Raumtemperatur wurde nicht standardisiert erfasst.

Entgegen unserer Untersuchung waren bei anderen Studien, die zwischenzeitlich den Farbindikator Neuropad[®] eingesetzt haben, im Vorfeld Befunde hinsichtlich einer sensomotorischen Neuropathie bekannt, für die signifikant unterschiedliche Zeiten bis zum Farbumschlag des Indikators gemessen wurden. So beschrieb eine Untersuchung an Patienten mit Typ 2-Diabetes eine Zeit von 23,8 Minuten bis zum kompletten Farbumschlag bei bekannter peripherer Polyneuropathie. Bei Patienten ohne periphere Neuropathie erfolgte der Farbumschlag bereits nach 7,7 Minute (PAPANAS et al. 2005). In einer weiteren Studie war die vordiagnostizierte periphere Neuropathie in vier Graduierungen unterteilt und die unterschiedlichen Zeitangaben des Farbumschlages wurden entsprechend den Ausprägungsgraden der Neuropathie zugeordnet. So wird die Zeit des Farbumschlages bei schwerer peripherer Neuropathie von PAPANAS et al. mit mehr als 30 Minuten (1817 ± 127 sec.) angegeben (PAPANAS et al. 2007).

In Anlehnung an verfügbare Daten zum Neuropad[®]-Test zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen legten wir die Ablesezeit des Farbindikators einheitlich auf exakt 10 Minuten fest. Nach Zick et al. (2003) war bei mehr als 95 % der gesunden Personen nach 10 Minuten ein kompletter Farbumschlag erfolgt. Eine längere Dauer ist gemäß ZICK et al. (2003) als Hinweis auf das Vorliegen einer Neuropathie zu deuten. Damit ist jedoch nicht zwangsläufig das vermehrte Auftreten von Sudomotorikstörungen in dem Kollektiv der gesunden Begleitpersonen erklärt. Weiterhin bleibt auch die Frage nach Erklärungen für seitendifferente Fuß-Befunde bei immerhin 10,5% des Gesamtkollektivs – diese lassen sich auch nach Bereinigung hinsichtlich vorbekannter Bandscheiben-Operationen, Rückenleiden oder Operationen an den Füßen/Beinen nicht hinreichend sicher interpretieren.

Bei der Sudomotorik und den von uns erhobenen Neuropathiedefiziten konnten wir einen deutlichen Zusammenhang dahingehend feststellen, dass die Probanden mit stark eingeschränkter bis fehlender Sudomotorik höhere NDS-Werte aufwiesen als Personen mit nur mäßig gestörter Schweißsekretion (56,0% vs. 36,3%, $p = 0,047$). Zudem zeigt sich eine mit zunehmendem Alter abnehmende Schweißsekretion. Dieser Befund geht konform mit bekanntermaßen altersabhängigen Prozessen der Schweißsekretion.

Neuropad[®] kann, wie die bereits erwähnten Studien gezeigt haben, als ein ergänzendes Diagnostikmittel in Kombination mit den anderen Screeninguntersuchungen hinsichtlich der Identifikation von „Fuß-Risikopatienten“ eingesetzt werden. Jedoch bleibt die Frage offen,

wie die Ergebnisse im Rahmen des Einsatzes ohne kontrollierte Studienbedingungen zu interpretieren wären. Die Testmethode wird in ihrer Aussage durch mehrere Störgrößen beeinflusst. Von verschiedenen Seiten wird Neuropad® als Screeningmethode für die Selbstfrüherkennung der Patienten empfohlen. Die Sinnhaftigkeit dieser Empfehlungen muss aufgrund der Erfahrungen der hier präsentierten Studie zumindest in Frage gestellt werden: selbst bei dem kontrollierten Einsatz des Neuropads® mit geschultem Personal und unter standardisierten Bedingungen bleiben Fragen hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse offen. Hier müssen prospektive Langzeituntersuchungen an großen Untersuchungs-Kollektiven den prädiktiven Wert einer solchen Screeningmethode und deren Empfehlung als Selbsttest validieren.

4.4 Häufigkeit und Art von Pilzinfektionen der Füße im Untersuchungskollektiv

Die Bedeutung von Fußmykosen darf bei der Betrachtung von Fußinfektionen nicht unterschätzt werden, denn sie können mögliche Wegbereiter für bakterielle Superinfektionen sein. Über die Prävalenz von Pilzinfektionen bei Diabetikern im Bereich der Füße gibt es wenige Daten (GUPTA & HUMKE 2000; GUPTA et al. 1998; MAYSER et al. 2004; YOSIPOVITCH et al. 1998). Oft werden sogar Veränderungen im Fußbereich, die durch die Mykosen verursacht werden, vom Patienten selbst oder auch von den Gesundheitsdienstleistern als Diabetes-assoziierte trockene Haut fehlgedeutet, wie dies bereits eine Studie bei Langzeit-Diabetikern (Typ 1) zeigen konnte (MAYSER et al. 2004). Daher kommt der Prävention, der Früherkennung sowie der kurativen Behandlung von Fußmykosen bei Diabetikern eine besondere Bedeutung zu.

Neben dem Fehlen genauer Angaben zur Prävalenz von Pilzinfektionen bei Diabetikern ist auch deren Rolle bei der Entwicklung eines DFS bisher kaum untersucht. In einer ersten Studie anlässlich eines Langzeitdiabetikertreffens von Typ 1-Diabetikern waren im Jahr 2002 Untersuchungen zu Pilzinfektionen durchgeführt worden (MAYSER et al. 2004). In der hier vorliegenden Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 wurde bei insgesamt 81 von 172 Probanden (47%) ein positiver Pilznachweis gefunden (nativ und / oder durch Kultur). Die Infektionsrate bei Typ 1-Diabetikern in der ersten Studie betrug 85% (MAYSER et al. 2004). Mit 18,2% war der Anteil an Pilzinfektionen im Rahmen des Achillesprojektes hingegen sehr viel niedriger (ABECK et al. 2000).

Die Dauer der Diabeteserkrankung war in der ersten Studie deutlich länger als in der jetzigen, mit einem hohen Anteil an Typ 2-Diabetikern (35,8 vs. 14,1 Jahre). Die Prävalenz von Pilzinfektionen war im Kollektiv der Typ 2-Diabetiker descriptiv erkennbar höher als in der Gruppe der Typ 1-Diabetiker, jedoch nicht signifikant (52,7% vs. 35,5%, $p = 0,132$), was bereits in der unterschiedlichen Stichprobengröße begründet sein kann. Auch wenn wir in Bezug auf die „Hygienemaßnahmen“ keinen statistischen Zusammenhang zu der Häufigkeit von Pilzinfektionen nachweisen konnten, ist einerseits die erhöhte Motivation für die (angekündigte) Untersuchung sowie die aus den einzelnen „Hygienefragen“ erkennbare erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber den Füßen des hier untersuchten Diabetikerkollektivs, ein möglicher Grund für die im Vergleich zur ersten Untersuchung niedrigere Pilzinfektionsrate. Es ist zu erwarten, dass die Rate an Pilzinfektionen bei einem nicht selektierten, weniger motivierten, zufälligen Untersuchungskollektiv sehr viel höher liegen wird! Dabei ist ein positiver Pilzbefund bei bereits mehr als jedem zweiten Teilnehmer (DM2) bereits alarmierend häufig!

Dabei waren die Mykoseinfektionen etwa in gleich häufig als Onychomykosen bzw. Mocas-sin-Tinea (32,0% vs. 30,7%) lokalisiert. Etwas seltener war die Tinea pedis interdigitalis mit 26,8% vertreten. In 10,5% der Fälle waren alle drei Regionen betroffen. In Übereinstimmung mit der ersten Studie von MAYSER et al. (2004) sowie Ergebnissen anderer Untersuchungen (ALTERAS & SARYT 1979; BUXTON et al. 1996; GUPTA et al. 1998; LEVY 1997; LUGO-SOMOLINOS & SANCHEZ 1992; ROMANO et al. 2001) war *Trichophyton rubrum* mit 45,7 % der am häufigsten vertretene Erreger. Übereinstimmend ist zudem auch das Vorkommen dieser Pilzart im Bereich der Fußhaut ohne erkennbare klinische Zeichen, was die Gefahr zur Chronifizierung und ausbleibender Behandlung bei Fußpilzerkrankungen inklusive der Onychomykosen hervorhebt (MAYSER et al. 2004).

Bei Männern wurden vermehrt positive Pilzbefunde diagnostiziert, was sich bereits im Ergebnis der ersten Studie zeigte (MAYSER et al. 2004). Dies liegt möglicherweise in allgemeinen dermatologischen Geschlechtsunterschieden bezüglich mikrobiologischer Besiedlung (REICHEL et al. 2008) begründet. Kein Zusammenhang konnte hingegen zwischen höherem Alter und Pilzinfektionen gefunden werden.

Das Ergebnis in dem Subkollektiv der Diabetiker mit positivem Pilzbefall ist dahingehend interessant, dass mäßige bis schwere neuropathische Defizite (NDS) bei erhöhten Infektionsraten in einem signifikanten Zusammenhang zur längeren Diabetesdauer und der Güte der diabetischen Stoffwechsellage standen. Im Rahmen der zusätzlichen Untersuchung hinsichtlich einer autonomen Neuropathie (Sudomotorik, Neuropad[®]) bestand unter Diabetikern mit

nachgewiesener Pilzinfektion ein signifikanter Zusammenhang zwischen fehlender Sudomotorik und mäßigen bis schweren neuropathischen Defiziten ($NDS > 5$).

Anhand der signifikanten Zusammenhänge zwischen Makroangiopathie und vermehrt gestörter bzw. fehlender Sudomotorik sowie gehäuft vorkommenden früheren Ulzerationen können, wenngleich auch eingeschränkt durch die relativ begrenzte Fallzahlen auch in unserer Studie, die wichtigsten Risikoaspekte zur Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms (BOULTON 1988, 1996; CAPUTO et al. 1994; SHAW & BOULTON 1997; YOUNG et al. 1993c) aufgezeigt und nachvollzogen werden.

Besonderer Erwähnung bedarf der Befund einer seltenen Pilzart, die aufgrund ihrer schwarzen Pigmentierung auch als „Schwärzepilze“ bezeichnet wird (Dematiaceen). Diese wurden bei 10 Probanden (5.8%) nachgewiesen, wobei neben *Phialophora europaea* noch weitere Arten gefunden wurden. Die Bedeutung dieses Pilzes ist bisher nicht vollständig geklärt im Zusammenhang mit Fußmykosen diabetischer Patienten sind sie bisher nicht beschrieben. Sie kommen vorzugsweise in den tropischen und subtropischen Regionen und vor allem in faulendem Holz oder absterbenden Vegetationen vor (TSCHEN et al. 1984).

Zwar trat diese Pilzart signifikant häufiger bei Probanden auf, die angaben, vermehrt Sport zu treiben ($p = 0,022$), eine weitergehende Aussage erlauben unsere Daten allerdings leider nicht. Welche besonderen Bedingungen das Auftreten dieser Schwärzepilze bedingen und in welchem Zusammenhang insbesondere das Mikro-Milieu eines diabetischen Fußes dazu steht, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

4.5 Identifikation und Evaluation weiterer möglicher Risikofaktoren für Fußmykosen

Die Untersuchungen auf das Vorliegen von Fußmykosen wurden unter dem Aspekt möglicher Einflussfaktoren bei der Entstehung des diabetischen Fußsyndroms durchgeführt. Zwischen HbA1c (dichotomisiert am Median) und Pilzinfektionen war in unserer Untersuchung kein signifikanter Zusammenhang zu dokumentieren. Das kann einerseits an der Kollektivstärke andererseits aber auch in einer Setting-bedingten Selektion der Probanden begründet sein. Letzteres in sofern, dass es sich bei dem Diabetikerkollektiv überwiegend um Probanden handelte, die über ihre Erkrankung gut informiert waren und regelmäßige Vorsorgemaßnahmen durchführten, was sich neben den guten HbA1c-Werten (im Mittel 6.76%) auch in den signifikanten Unterschieden der „Hygienefragen“ wie täglicher Inspektion der Füße, Vorbeugung mit Antipilzmitteln und der Regelmäßigkeit von Arztbesuchen widerspiegelt.

Hinweise auf eine Makroangiopathie fanden wir bei 22,2% der Diabetiker. Nur wenige Probanden gaben frühere Fußulzera an (5,9%) und auch am Tag der Untersuchung wurden keine frischen Läsionen entdeckt.

4.6 Schlussfolgerungen

Pilzinfektionen sind mit bis zu knapp 53% der Fälle ein häufiger Befund bei Diabetikern und damit ein weithin unterschätztes Risiko. Jeder zweite Typ 2-Diabetiker (52,7%) hatte nachweislich eine Pilzinfektion, im Kollektiv der Typ 1-Diabetiker waren 35,5% der Probanden betroffen, aber auch 37,9% der gesunden Begleitpersonen wiesen einen Pilzbefall auf. Dieses Ergebnis ist umso überraschender, da die Teilnehmer eine akzeptable bis gut eingestellte Blutzuckerstoffwechsellage, gemessen am HbA1c, zeigten. Zudem gaben sie eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber ihren Füßen an. Auch muss dem hier untersuchten Kollektiv eine hohe Motivation unterstellt werden. Daher wird die Rate unentdeckter und unbehandelter Fußmykosen in einer repräsentativen zufälligen Stichprobe vermutlich sehr viel höher liegen. Ein Zusammenhang von Pilzinfektion bei Diabetikern und gesunden Begleitpersonen aus dem gleichen Haushalt konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht verifiziert werden.

Hinsichtlich der sensomotorischen Neuropathie zeigten 41% des Untersuchungskollektives mäßige bis schwere neuropathische Defizite ($NDS > 5$). Von neuropathischen Symptomen ($NSS > 4$) waren 42,4% der Teilnehmer betroffen. Diese Probanden wiesen auch vermehrt Pilzinfektionen auf. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen höheren NDS-Werten, längerer Diabetesdauer und höheren HbA1c-Werten bei Vorliegen einer Pilzinfektion konnte für die Gruppe der Diabetiker gezeigt werden.

Die Untersuchung mit dem Monofilament ist weder im NDS noch NSS abgebildet, wird jedoch nicht zuletzt in einer aktuellen Metaanalyse als Methode mit dem besten prädiktiven Wert für das Auftreten von Fußulzera identifiziert (BOULTON 2008). Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen mäßig bis stark gestörten neuropathischen Defiziten (NDS) bzw. Symptomen (NSS) und vermindertem Druckempfinden ($p = 0,001$).

Der Anteil der Probanden, die eine gestörte Schweißsekretion mittels Neuropad[®] zeigten, war mit fast 90% überraschend hoch. Aufgrund unserer Erfahrungen mit dem Neuropad[®] in einem kontrollierten und standardisierten Setting stellen wir dessen breit gestreuten Einsatz als Selbsttest zur Früherkennung einer relevanten neuropathischen Störung für diabetische Füße in Frage. Für eine ausreichend qualifizierte Beurteilung der diagnostischen Bedeutung des Neuropads[®] halten wir weiterführende, prospektive Untersuchungen an großen Patienten- und Probandenkollektiven für erforderlich. Im Hinblick auf die Tauglichkeit als Patientenselbsttest sind zudem prospektive Evaluationen unter Alltagsbedingungen zu fordern.

5 Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung

Eine überwärmte, trockene, spröde und rissige Fußhaut bei einem neuropathischen Fuß könnte mit einer erhöhten Rate an Fusspilzinfektionen einhergehen, welche ihrerseits ein Risiko für bakterielle Superinfektionen darstellen. Zur Prävalenz von Fuss-Mykosen bei Diabetikern existieren nur wenige Daten. Zusammenhänge mit dem Ausprägungsgrad einer diabetischen Neuropathie sind bisher kaum untersucht. Die Erhebung der Ausprägungsgrade neuropathischer Defizite (Neuropathie Defizit-Score, NDS) und Symptome (Neuropathie Symptom-Score, NSS), einer peripheren autonomen Neuropathie (Sudomotorik) und der Häufigkeit und Art von Pilzinfektionen der Füße sowie die Evaluation der Bedeutung weiterer möglicher Risikofaktoren für Fußmykosen waren die fünf Hauptfragestellungen der vorliegenden Arbeit. An den Untersuchungen nahmen 172 Teilnehmer teil, N=31 Patienten mit Typ 1-Diabetes (DM1), N=112 Typ 2-Diabetiker (DM2) und N=29 gesunde Begleitpersonen aus dem gleichen Haushalt eines Patienten (GBP). Neben einem Fragebogen zu Lebensgewohnheiten, Typ, Dauer und Therapie des Diabetes wurden die Probanden einer neurologischen und angiologischen klinischen Basisuntersuchung unterzogen, und es wurden mykologische Proben von den Füßen sowie Blutproben (für HbA1c und TSH-Bestimmung) entnommen. Die Untersuchung der Sudomotorik erfolgte mittels Neuropad[®]. Die interessierenden Befunde zur Beantwortung der fünf Hauptfragestellungen wurden stratifiziert für die drei Gruppen (GBP, DM1, DM2), bei einigen Parametern für beide Diabetikergruppen (DM1+2) ausgewertet. Das mittlere Alter im Gesamtkollektiv betrug 63 Jahre, Frauen waren stärker vertreten (53,5%). Die mittlere Diabetesdauer betrug 169 Monate. Es lassen sich zusammenfassend folgende Ergebnisse hinsichtlich der fünf Hauptfragestellungen hervorheben:

1. Ausprägungsgrad neuropathischen Defizite: Bei insgesamt 75,5% der Probanden wurden neuropathische Defizite (NDS) diagnostiziert, davon bei 41,2% mäßige bis schwere Defizite (NDS>5). *2. Ausprägungsgrad neuropathischer Symptome:* Über neuropathische Symptome (NSS) berichteten 59,8% der Teilnehmer, 42,2% hatten mäßige bis schwere Symptome (NSS>4). Signifikante Gruppenunterschiede konnten zwischen Diabetikern und GBP für beide Parameter (höhere NSS- und NDS-Werte bei Diabetikern) gezeigt werden. *3. Ausprägungsgrad einer peripheren autonomen Neuropathie (Sudomotorik):* Hinsichtlich einer autonomen Neuropathie wiesen insgesamt 90,1% der Teilnehmer eine mäßig/stark gestörte Schweißsekretion bei der Untersuchung mit dem Neuropad[®] auf, jedoch ohne signifi-

kante Gruppenunterschiede. *4. Häufigkeit und Art von Pilzinfektionen der Füße:* Insgesamt wurde bei 47,1% der Studienteilnehmer ein positiver Mykosebefund gestellt, die höchste Prävalenz zeigte die Gruppe der Typ 2-Diabetiker mit 52,7%. Häufigster Erreger war der Dermatophyt *Trichophyton rubrum* (N=37). Ein Zusammenhang zwischen Pilzbefall und NSS>4 war sowohl in dem gesamten Kollektiv ($p = 0,014$) als auch in der Gruppe der Diabetiker erkennbar ($p = 0,041$). Auch konnte im Gesamtkollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen Pilzbefall und gestörter/fehlender Sudomotorik (Neuropad[®]) nachgewiesen werden ($p = 0,003$). Zudem wiesen im Gesamtkollektiv Probanden mit NDS>5 und fehlender Sudomotorik signifikant häufiger einen positiven Pilzbefund auf ($p = 0,049$). *5. Evaluation der Bedeutung weiterer möglicher Risikofaktoren für Fußmykosen:* In der Subgruppe mit Pilzbefall (N=81) ergaben sich Assoziationen von längerer Diabetesdauer und NDS>5 ($p = 0,019$). Ein Zusammenhang für NDS>5 mit höheren HbA1c-Werten zeigte sich für das Gesamtkollektiv ($p = 0,020$) und DM2 ($p = 0,033$) bei Probanden mit Pilzbefall.

Die Untersuchung des Druckempfindens mit dem Monofilament zeigte eine signifikante Korrelation zu höheren Scores im NDS wie auch im NSS, ist selbst jedoch im NDS nicht abgebildet. Die höchste Sensitivität und Spezifität zeigt die Kombination der Untersuchung mit dem Monofilament mit der Testung auf Vibrationsempfinden.

Die kritische Untersuchung der Füße im Hinblick auf Fußmykosen sollte bei der hohen Durchseuchungsrate und der Bedeutung als relevanter Risikofaktor für exazerbierte schwere Fußkomplikationen obligater Bestandteil einer umfassenden Untersuchung diabetischer Füße in einer Diabetes-Schwerpunkteinrichtung bzw. im Rahmen des DMP-Diabetes aller diabetologisch tätigen Ärztinnen und Ärzte sein. Im Bezug auf eine autonome Neuropathie am Fuß kann die sehr hohe Rate an mäßig bis stark gestörter Schweißsekretion, insbesondere auch bei den gesunden Begleitpersonen, im Zusammenhang mit einer Anfälligkeit der Testmethode (Neuropad[®]) gegenüber möglichen Störgrößen stehen. Eine generelle Empfehlung zur Anwendung als Selbsttest für alle Diabetiker stellen wir aufgrund der hier gewonnenen Erkenntnisse in Frage und fordern stattdessen diesbezüglich weitere prospektive Studien an größeren Kollektiven und unter Alltagsbedingungen.

Dem Erkennen von Pilzinfektionen und deren suffizienter Behandlung sowie auch deren Vorbeugung/Vermeidung muss in der Prophylaxe diabetesbedingter Fußkomplikationen künftig eine größere Bedeutung beigemessen werden.

5.2 Summary

An over-warmed, dry, rough, and chafed pedal skin in a neuropathic foot could give rise to an elevated rate of mycotic foot infections which in turn are a risk factor for bacterial superinfections. There are only scanty data on the prevalence of mycotic foot infections in diabetics. Relationships with the degree of diabetic neuropathy have to date hardly been examined. The five main topics of the present study were the degrees of neuropathic deficiencies (neuropathic deficiency score NDS) and symptoms (neuropathic symptom score NSS), peripheral autonomous neuropathy and the frequency and kind of mycotic foot infections as well as the evaluation of the importance of further risk factors for foot mycoses. 172 subjects took part in the study: 31 patients with type 1 diabetes (DM1), 112 patients with type 2 diabetes (DM2), and 29 healthy accompanying persons from the patients' households (GBP). In addition to a questionnaire concerning life style, type, duration, and therapy of the diabetes, the subjects underwent a basic neurological and angiological clinical basic examination and mycological samples were taken from the feet as well as blood samples for HbA1c and TSH determination. The determination of sudomotor function was done by Neuropad[®] and the actual HbA1c were determined. The findings relevant for the answer to the five main questions were stratified for the three groups (GBP, DM1, DM2) and in some parameters for the two groups of diabetics (DM1+2). The mean age of all patients was 63 years, there were more women (53.5%). The mean duration of diabetes was 169 months. In altogether 75.5% of the subjects neuropathic deficits (NDS) were diagnosed, 41.2% of them had minor to medium deficits (NDS>5). 59.8% of the participants reported neuropathic symptoms, 42.2% had medium to major symptoms (NSS>4). Significant differences between groups could be shown for both parameters between diabetics and healthy accompanying persons (higher NSS- and NDS-values in diabetics). As regards autonomous neuropathy altogether 90.1% of the participants showed a partial/major disturbance of sweat secretion as shown by Neuropad[®] examination, however there were no significant differences between the groups. Altogether a positive mycotic result was determined in 47.1% of the participants with the highest prevalence of 52.7% in the group of the type 2 diabetics. The most frequent dermatophyte was *Trichophyton rubrum* (n=37). A relationship between mycotic infection and NSS>4 was noticeable in all participants (p = 0.014) as well as in the group of the diabetics (p = 0.041). In the whole collective a significant correlation between fungal infection and disturbed/missing sudomotoric reaction (Neuropad[®]) could also be demonstrated (p = 0.003). In the subgroup with mycotic infection (N=81) there were associations between a longer duration of diabetes and NDS>5

($p = 0,019$). A correlation between $NDS > 5$ with elevated HbA1c values was shown for the whole group ($p = 0.020$) and DM2 ($p = 0.033$) in the subgroup with fungal infection. In addition, in the group of all participants there were more frequently positive mycotic results in subjects with a $NDS > 5$ and missing sudomotoric reaction ($p = 0.049$).

The examination of pressure sensation with the monofilament exhibited a significant correlation with higher scores in NDS as well as in NSS, but was as such not represented in NDS. The highest sensitivity and specificity was shown in the combination of the examination with the monofilament with the test of vibration sensation.

In view of the high mycotic infection rate and its importance as a relevant risk factor for exacerbating serious foot complications, the critical foot examination for pedal mycoses should be an obligatory part of the comprehensive examination of diabetic feet in all specialized diabetes centres and should also be mandatory in the framework of DMP-diabetes of all diabetes practitioners.

With regard to autonomous pedal neuropathy the very high rate of moderately to strongly disturbed sweat secretion, especially also in healthy accompanying persons, could be related to the high tendency of the test method (Neuropad[®]) for possible disturbances. Therefore we

6 Literatur

- Aaberg, M. L., D. M. Burch, Z. R. Hud and M. P. Zacharias. Gender differences in the onset of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 83-87.
- Abbott, C. A., A. L. Carrington, H. Ashe, S. Bath, L. C. Every, J. Griffiths, A. W. Hann, A. Hussein, N. Jackson, K. E. Johnson, C. H. Ryder, R. Torkington, E. R. Van Ross, A. M. Whalley, P. Widdows, S. Williamson and A. J. Boulton. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002; 19: 377-384.
- Abeck, D., E. Haneke, S. Nolting, D. Reinel and C. Seebacher. Onychomykose: Aktuelle Daten zu Epidemiologie, Erregerspektrum, Risikofaktoren sowie Beeinflussung der Lebensqualität. *Dtsch Arztebl* 2000; 97: 1984-1986.
- ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 1: S55-60.
- Adler, A. I., R. J. Stevens, S. E. Manley, R. W. Bilous, C. A. Cull and R. R. Holman. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-232.
- Akmal, M. Hemodialysis in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S195-199.
- Alberti, K. G., P. Zimmet and J. Shaw. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
- Alberti, K. G. and P. Z. Zimmet. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
- Alteras, I. and E. Saryt. Prevalence of pathogenic fungi in the toe-webs and toe-nails of diabetic patients. *Mycopathologia* 1979; 67: 157-159.
- Apelqvist, J., K. Bakker, W. H. van Houtum, M. H. Nabuurs-Franssen and N. C. Schaper. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16 Suppl 1: S84-92.
- Apelqvist, J., J. Larsson and C. D. Agardh. The importance of peripheral pulses, peripheral oedema and local pain for the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 1990a; 7: 590-594.
- Apelqvist, J., J. Larsson and C. D. Agardh. The influence of external precipitating factors and peripheral neuropathy on the development and outcome of diabetic foot ulcers. *J Diabet Complications* 1990b; 4: 21-25.
- Apelqvist, J., J. Larsson and C. D. Agardh. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med* 1993; 233: 485-491.

-
- Armstrong, D. G., L. A. Lavery, S. A. Vela, T. L. Quebedeaux and J. G. Fleischli. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med* 1998; 158: 289-292.
- Atkinson, M. A., N. K. Maclaren, L. Holmes, D. W. Scharp, P. E. Lacy and W. J. Riley. The natural history and predictive value of Mr 64,000 autoantibodies for insulin-dependent diabetes mellitus. *J Autoimmun* 1990; 3 Suppl 1: 41-45.
- Balkau, B., M. Charles and E. Eschwege. Coronary Complication of diabetes: the epidemiologist/s prospective. *Medicographia* 1997; 19: 89-96.
- Bamberger, D., A. Borrero and B. Fagrelli. Bacteriology of 100 consecutive diabetic foot infection and in vitro susceptibility to ampicillin/sulbactam versus Cefoxitin. *Angiology* 1992; 43: 357-361.
- Bardsley, J. K. and L. L. Want. Overview of diabetes. *Crit Care Nurs Q* 2004; 27: 106-112.
- Beks, P. J., A. J. Mackaay, J. N. de Neeling, H. de Vries, L. M. Bouter and R. J. Heine. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 1995; 38: 86-96.
- Benedum, J. The early history of endocrine cell transplantation. *J Mol Med* 1999; 77: 30-35.
- Benotmane, A., F. Mohammedi, F. Ayad, K. Kadi and A. Azzouz. Diabetic foot lesions: etiologic and prognostic factors. *Diabetes Metab* 2000; 26: 113-117.
- Berger, M. Leitlinien für die Praxis aus dem " Internationalen Consensus über den diabetischen Fuß" Diabetes mellitus. Urban & Fischer Verlag. 2000a; 74.
- Berger, M. Leitlinien für die Praxis aus dem " Internationalen Consensus über den diabetischen Fuß" Diabetes mellitus. Urban & Fischer Verlag. 2000b; 94.
- Berger, M. Leitlinien für die Praxis aus dem " Internationalen Consensus über den diabetischen Fuß" Diabetes mellitus. Urban & Fischer Verlag. 2000c; 600.
- Bojestig, M., H. J. Arnqvist, G. Hermansson, B. E. Karlberg and J. Ludvigsson. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 330: 15-18.
- Booth, J. Assessment of peripheral neuropathy in the diabetic foot. *J Tissue Viability* 2000; 10: 21-25.
- Boulton, A. J. The diabetic foot. *Med Clin North Am* 1988; 72: 1513-1530.
- Boulton, A. J. Lawrence lecture. The diabetic foot: neuropathic in aetiology? *Diabet Med* 1990; 7: 852-858.
- Boulton, A. J. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabet Med* 1996; 13 Suppl 1: S12-16.
- Boulton, A. J. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. *Diabetes Metab* 1998; 24 Suppl 3: 55-65.

- Boulton, A. J. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 Suppl 1: S3-6.
- Boulton, A. J., F. A. Gries and J. A. Jervell. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998; 15: 508-514.
- Boulton, A. J., R. S. Kirsner and L. Vileikyte. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* 2004a; 351: 48-55.
- Boulton, A. J., R. A. Malik, J. C. Arezzo and J. M. Sosenko. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004b; 27: 1458-1486.
- Boyko, E. J., J. H. Ahroni, V. Cohen, K. M. Nelson and P. J. Heagerty. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1202-1207.
- Brenner, G., B. Häussler, E.-G. Hagenmeyer, P. Storz and S. Jessel. Wie häufig sind Diabetes und seine Komplikationen in Deutschland, GeorgThiemeverlag KG Seite 3 Weißbuch Diabetes in Deutschland 2006. Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven der Versorgung einer Volkskrankheit B. Häussler, E.-G. Hagenmeyer, P. Storz and S. Jessel. Stuttgart, Thieme Verlag. 2006; 116.
- Bretzel, R. Inseltransplantation und Diabetes mellitus. Experimentelle Grundlagen und klinische Versuche. 1984. München, Pflaum.
- Bretzel, R. G. [Principles of immunotherapy in insulin-dependent diabetes mellitus]. *Wien Klin Wochenschr* 1988; 100: 435-442.
- Bretzel, R. G. Diabetes Mellitus-Prävention und Therapie diabetischer Folgeerkrankungen. 2000. Bremen, Uni-Med-Verlag.
- Brismar, T. and A. A. Sima. Changes in nodal function in nerve fibres of the spontaneously diabetic BB-Wistar rat: potential clamp analysis. *Acta Physiol Scand* 1981; 113: 499-506.
- Brownlee, M. Advanced products of nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus: theory and practice*. Stanford, USA, Appleton & Lange. 1997; 229-246.
- Brunner, I., B. Böhm and B. Born. Der diabetische Fuß. *Klinische Diabetologie*. B. Böhm, K. Palitzsch, C. Rosak and G. Spinass. Berlin, Springer. 2001; 213-242.
- Buxton, P. K., L. J. Milne, R. J. Prescott, M. C. Proudfoot and F. M. Stuart. The prevalence of dermatophyte infection in well-controlled diabetics and the response to Trichophyton antigen. *Br J Dermatol* 1996; 134: 900-903.
- Caputo, G. M., P. R. Cavanagh, J. S. Ulbrecht, G. W. Gibbons and A. W. Karchmer. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331: 854-860.
- Chantelau, E. [Pathogenesis of diabetic foot disease]. *Internist (Berl)* 1999; 40: 994-1001.

- DDG. Fußdokumentationsbogen, Arbeitsgemeinschaft Diabetischer Fuß in der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) e.V. 2005.
- Dyck, P., F. Gries, N. Cameron, P. Low and D. Ziegler. Diabetic Sensorimotor Neuropathy: Treatment Textbook of Diabetic Neuropathy. F. A. Gries, N. E. Cameron, P. A. Low and D. Ziegler. New York, Thieme. 2003; 394.
- Edmonds, M. E., K. H. Nicolaidis and P. J. Watkins. Autonomic neuropathy and diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 1986; 3: 56-59.
- Ewing, D. J., O. Boland, J. M. Neilson, C. G. Cho and B. F. Clarke. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 182-185.
- Ewing, D. J. and B. F. Clarke. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 855-888.
- Fletcher, A. K. and J. Dolben. A hospital survey of the care of elderly patients with diabetes mellitus. *Age Ageing* 1996; 25: 349-352.
- Flynn, M. D. and J. E. Tooke. Diabetic neuropathy and the microcirculation. *Diabet Med* 1995; 12: 298-301.
- Frykberg, R. G. Epidemiology of the diabetic foot: ulcerations and amputations. *Adv Wound Care* 1999; 12: 139-141.
- Geiss, L., W. Herman and P. Smith. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes in America, 2nd ed. N. D. D. Group. Washington, DC, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 1995; NIH Publication No. 95-1468: 233-257.
- Grayson, M. L. Diabetic foot infections. Antimicrobial therapy. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 143-161.
- Greene, D. A., S. Chakrabarti, S. A. Lattimer and A. A. Sima. Role of sorbitol accumulation and myo-inositol depletion in paranodal swelling of large myelinated nerve fibers in the insulin-deficient spontaneously diabetic bio-breeding rat. Reversal by insulin replacement, an aldose reductase inhibitor, and myo-inositol. *J Clin Invest* 1987; 79: 1479-1485.
- Greene, D. A., A. A. Sima, M. J. Stevens, E. L. Feldman, P. D. Killen, D. N. Henry, T. Thomas, J. Dananberg and S. A. Lattimer. Aldose reductase inhibitors: an approach to the treatment of diabetic nerve damage. *Diabetes Metab Rev* 1993; 9: 189-217.
- Gries, A. and D. Ziegler. Serie – Diabetische Neuropathie: Klassifikation, Epidemiologie, Prognose und sozialmedizinische Bedeutung. *Dtsch Arztebl* 1996; 93: A-680-684.
- Gries, F., J. Eckel, P. Rösen and D. Ziegler. Diabetes mellitus : an introduction. Textbook of Diabetic Neuropathy. F. A. Gries, N. E. Cameron, P. A. Low and D. Ziegler. New York, Thieme. 2003; 394.
- Gupta, A. K. and S. Humke. The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 379-384.

- Gupta, A. K., N. Konnikov, P. MacDonald, P. Rich, N. W. Rodger, M. W. Edmonds, R. McManus and R. C. Summerbell. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998; 139: 665-671.
- Hammes, H. and K. Lemme. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. 15. P. d. d. D.-. Gesellschaft, DDG. 2002.
- Haslbeck, M. [Autonomic neuropathies in diabetes mellitus: diagnosis--therapy--risks]. *Z Gesamte Inn Med* 1993; 48: 162-176.
- Haslbeck, M. Diagnose und Therapie der sensomotorischen diabetischen Neuropathie Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). *Diabetes und Stoffwechsel*. W. Scherbaum and R. Landgraf. 2002; 11: 25-27.
- Haslbeck, M., D. Luft, B. Neundörfer, H. Stracke, V. Hollenrieder and R. Bierwirth. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2007: 150-156.
- Haslbeck, M., D. Luft, B. Neundörfer, H. Stracke and D. Ziegler. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Aktualisierte und zusammengefasste Version der Leitlinien Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen und der sensomotorischen diabetischen Neuropathie auf den Webseiten der DDG „www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de“/Evidenzbasierte Leitlinien/Neuropathie. Evidenzbasierte Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). W. Scherbaum and W. Kiess. 2004; Mai: 3-4.
- Haslbeck, M. and R. Renner. [Diabetic foot syndrome. An interdisciplinary diagnostic and therapeutic challenge]. *MMW Fortschr Med* 2000; 142: 39.
- Hasslacher, C. Diabetische Nephropathie. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). *Diabetes und Stoffwechsel*. W. Scherbaum and R. Landgraf. 2002; 11 (Suppl. 2): 17-19.
- Hauner, H., J. Hanisch, P. Bramlage, E. Steinhagen-Thiessen, H. Schunkert, K. H. Jockel, J. Wasem and S. Moebus. Prevalence of undiagnosed Type-2-diabetes mellitus and impaired fasting glucose in German primary care: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 18-25.
- Hauner, H., I. Koster and L. von Ferber. [Prevalence of diabetes mellitus in Germany 1998-2001. Secondary data analysis of a health insurance sample of the AOK in Hesse/KV in Hesse]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2632-2637.
- Hauner, H., L. von Ferber and I. Koster. [Estimation of the incidence of diabetes in the Federal Republic of Germany based on insurance data. A secondary data analysis of a representative random sample of locally insured persons in the city of Dortmund]. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 645-650.
- Heller, G., C. Gunster and H. Schellschmidt. [How frequent are diabetes-related amputations of the lower limbs in Germany? An analysis on the basis of routine data]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 429-433.

- Hoffmann, W., C. Terschuren, R. Holle, P. Kamtsiuris, M. Bergmann, A. Kroke, S. Sauer, A. Stang and U. Latza. [The problem of response in epidemiologic studies in Germany (Part II)]. *Gesundheitswesen* 2004; 66: 482-491.
- Hovind, P., L. Tarnow, K. Rossing, P. Rossing, S. Eising, N. Larsen, C. Binder and H. H. Parving. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1258-1264.
- Hunt, D. Diseases of the feet: Foot ulcers and amputations in people with diabetes mellitus. *Evidence Based Diabetes Care*. H. Gerstein and R. Haynes. Hamilton, ON, BC Decker. 2001; 515-522
- Jacobs, A. M. and K. K. Appleman. Foot-ulcer prevention in the elderly diabetic patient. *Clin Geriatr Med* 1999; 15: 351-369.
- Jokl, R. and J. Colwell. Arterial thrombosis and atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Reviews* 1997; 5: 316-330.
- Joshi, N., G. M. Caputo, M. R. Weitekamp and A. W. Karchmer. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1906-1912.
- Kerner, W. and J. Brückel. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2007; 2 Suppl 2: 147-149.
- Klein, R., B. E. Klein, S. E. Moss, M. D. Davis and D. L. DeMets. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-526.
- Koivisto, V. A., L. K. Stevens, M. Mattock, P. Ebeling, M. Muggeo, J. Stephenson and B. Idzior-Walus. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 689-697.
- Köster, I., L. von Ferber and H. Hauner. KoDiM-Studie: Direkte Kosten bei Diabetikern 2001. Kostenverteilung nach Kostenklassen und Merkmalen. 40. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, 2005 Berlin, Diabetes und Stoffwechsel.
- Krolewski, A. S., J. H. Warram, P. Valsania, B. C. Martin, L. M. Laffel and A. R. Christlieb. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 1991; 90: 56S-61S.
- Landgraf, R. and F. X. Hierl. [General therapy of patients with diabetic foot syndrome]. *Internist (Berl)* 1999; 40: 1018-1023.
- Langerhans, P. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Medizinische Fakultät Berlin, Friedrich-Wilhelm-Universität. 1869.
- Latza, U., A. Stang, M. Bergmann, A. Kroke, S. Sauer, R. Holle, P. Kamtsiuris, C. Terschuren and W. Hoffmann. [The problem of response in epidemiological studies in Germany (part I)]. *Gesundheitswesen* 2004; 66: 326-336.
- Levin, M. Diabetic foot wounds: pathogenesis and management. *Adv Wound Care* 1997; 10: 24-30.

- Levy, L. A. Epidemiology of onychomycosis in special-risk populations. *J Am Podiatr Med Assoc* 1997; 87: 546-550.
- Liniger, C., A. Albeanu, D. Bloise and J. P. Assal. The tuning fork revisited. *Diabet Med* 1990; 7: 859-864.
- Lipsky, B. A., R. E. Pecoraro and L. J. Wheat. The diabetic foot. Soft tissue and bone infection. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 409-432.
- Low, P. A., L. M. Benrud-Larson, D. M. Sletten, T. L. Opfer-Gehrking, S. D. Weigand, P. C. O'Brien, G. A. Suarez and P. J. Dyck. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2942-2947.
- Löwel, H., J. Stieber, W. Koenig, B. Thorand, A. Hörmann, J. Gostomzyk and U. Keil. Das Diabetes-bedingte Herzinfarktrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA- Ausburg-Studien 1985-1994. *Diab Stoffw* 1999; 8: 11-21.
- Lugo-Somolinos, A. and J. L. Sanchez. Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 408-410.
- Macfarlane, R. M. and W. J. Jeffcoate. Factors contributing to the presentation of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 1997; 14: 867-870.
- Mancini, L. and V. Ruotolo. The diabetic foot: epidemiology. *Rays* 1997; 22: 511-523.
- Mayer, J. H. and D. R. Tomlinson. Prevention of defects of axonal transport and nerve conduction velocity by oral administration of myo-inositol or an aldose reductase inhibitor in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1983; 25: 433-438.
- Mayfield, J. A., G. E. Reiber, L. J. Sanders, D. Janisse and L. M. Pogach. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2161-2177.
- Mayser, P., J. Hensel, W. Thoma, M. Podobinska, M. Geiger, H. Ulbricht and T. Haak. Prevalence of fungal foot infections in patients with insulin-dependent diabetes mellitus -underestimation of moccasin-type tinea. *Journal of experimental and clinical endocrinology and diabetology* 2004; 112: 258-263
- McCabe, C. J., R. C. Stevenson and A. M. Dolan. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med* 1998; 15: 80-84.
- Meleney, F. L. Bacterial Synergism in Disease Processes: With a Confirmation of the Synergistic Bacterial Etiology of a Certain Type of Progressive Gangrene of the Abdominal Wall. *Ann Surg* 1931; 94: 961-981.
- Michaelis, D. and E. Jutzi. Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenzrends im Zeitraum 1960-1987. *Z klin Med* 1991; 46: 59-64
- Minkowski, O. Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. *Arch f Ex Path U Pharmakol* 1893; 31: 85-189.
- Molitch, M. E., R. A. DeFronzo, M. J. Franz, W. F. Keane, C. E. Mogensen, H. H. Parving and M. W. Steffes. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S79-83.

-
- Moller, D. E., C. Bjorbaek and A. Vidal-Puig. Candidate genes for insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19: 396-400.
- Muggeo, M. Accelerated complications in Type 2 diabetes mellitus: the need for greater awareness and earlier detection. *Diabet Med* 1998; 15 Suppl 4: S60-62.
- Muller, I. S., W. J. de Grauw, W. H. van Gerwen, M. L. Bartelink, H. J. van Den Hoogen and G. E. Rutten. Foot ulceration and lower limb amputation in type 2 diabetic patients in dutch primary health care. *Diabetes Care* 2002; 25: 570-574.
- Murray, H. J., M. J. Young, S. Hollis and A. J. Boulton. The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabet Med* 1996; 13: 979-982.
- Narayan, K. M., J. P. Boyle, T. J. Thompson, S. W. Sorensen and D. F. Williamson. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003; 290: 1884-1890.
- Neundörfer, B. Diabetische Polyneuropathie sicher diagnostizieren. Abgeschwächte oder fehlende Achillessehnenreflexe sind erste Zeichen. . *Therapiewoche* 1996: 576-581.
- Papanas, N., G. Giassakis, K. Papatheodorou, D. Papazoglou, C. Monastiriotis, D. Christakidis, H. Piperidou and E. Maltezos. Use of the new indicator test (Neuropad) for the assessment of the staged severity of neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 58-61.
- Papanas, N., K. Papatheodorou, D. Christakidis, D. Papazoglou, G. Giassakis, H. Piperidou, C. Monastiriotis and E. Maltezos. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 195-198.
- Pirat, J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-188.
- Plummer, E. S. and S. G. Albert. Foot care assessment in patients with diabetes: a screening algorithm for patient education and referral. *Diabetes Educ* 1995; 21: 47-51.
- Rathmann, W. and G. Giani. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 2568-2569; author reply 2569.
- Reiber, G. E. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med* 1996; 13 Suppl 1: S6-11.
- Reichel, M., P. Heisig and G. Kampf. Bakteriendichte auf klinisch relevanten Hautarealen. *Hyg Med* 2008; 33 (Suppl. 1): 50-51.
- Reike, H. and B. Angelkort. [Structures for treatment of patients with diabetic foot syndrome]. *Internist (Berl)* 1999; 40: 1072-1076.
- Resnick, H. E., P. Valsania and C. L. Phillips. Diabetes mellitus and nontraumatic lower extremity amputation in black and white Americans: the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2470-2475.

- Ritz, E. and A. Stefanski. Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 167-194.
- Ritz, E. and K. H. Usadel. Nierenkrankheiten. *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 4. Aufl. . H. Mehnert, E. Standl and K. H. Usadel. Stuttgart, Thieme. 1999; 416-432.
- Rodriguez, B. L., R. D'Agostino, R. D. Abbott, A. Kagan, C. M. Burchfiel, K. Yano, G. W. Ross, H. Silbershatz, M. W. Higgins, J. Popper, P. A. Wolf and J. D. Curb. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 2002; 33: 230-236.
- Romano, C., L. Massai, F. Asta and A. M. Signorini. Prevalence of dermatophytic skin and nail infections in diabetic patients. *Mycoses* 2001; 44: 83-86.
- Sackett, D., W. Richardson, W. Rosenberg and R. Haynes. *Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. 2nd ed. .2000. New York, Churchill Livingstone.
- Sampson, M. J., S. Wilson, P. Karagiannis, M. Edmonds and P. J. Watkins. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *Q J Med* 1990; 75: 635-646.
- Schwenger, V., C. Mussig, O. Hergesell, M. Zeier and E. Ritz. [Incidence and clinical characteristics of renal insufficiency in diabetic patients]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 1322-1326.
- Shaw, J. E. and A. J. Boulton. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabetes* 1997; 46 Suppl 2: S58-61.
- Shimada, F., M. Taira, Y. Suzuki, N. Hashimoto, O. Nozaki, M. Tatibana, Y. Ebina, M. Tawata, T. Onaya and et al. Insulin-resistant diabetes associated with partial deletion of insulin-receptor gene. *Lancet* 1990; 335: 1179-1181.
- Simmons, Z. and E. L. Feldman. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 595-603.
- Sinnreich, M., B. V. Taylor and P. J. Dyck. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist* 2005; 11: 63-79.
- Spallone, V. and G. Menzinger. Autonomic neuropathy: clinical and instrumental findings. *Clin Neurosci* 1997; 4: 346-358.
- Stephenson, J. M., P. Kempler, P. C. Perin and J. H. Fuller. Is autonomic neuropathy a risk factor for severe hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1372-1376.
- Stevens, M. J., S. A. Lattimer, M. Kamijo, C. Van Huysen, A. A. Sima and D. A. Greene. Osmotically-induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. *Diabetologia* 1993; 36: 608-614.
- Sumpio, B. E. Foot ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343: 787-793.

- Sun, S. F. and E. W. Streib. Diabetic thoracoabdominal neuropathy: clinical and electrodiagnostic features. *Ann Neurol* 1981; 9: 75-79.
- Tapp, R. J., J. E. Shaw, M. P. de Courten, D. W. Dunstan, T. A. Welborn and P. Z. Zimmet. Foot complications in Type 2 diabetes: an Australian population-based study. *Diabet Med* 2003; 20: 105-113.
- Taton, J., Z. Milicevic, B. Mozejko-Pastewka, M. Bernas and A. Czech. How recombinant insulin analogs improve insulin therapy of diabetes mellitus: pathophysiology, clinical practice and recommendations. *Med Sci Monit* 2001; 7: 848-859.
- Tesfaye, S., L. K. Stevens, J. M. Stephenson, J. H. Fuller, M. Plater, C. Ionescu-Tirgoviste, A. Nuber, G. Pozza and J. D. Ward. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377-1384.
- Thissen, R. Ein neues Gerät zur Prüfung der Thermosensibilität verspricht effektive Früherkennung. *Rhein Ärztebl* 1986; 6: 251-259.
- Thomas, P. K. and D. R. Tomlinson. Diabetic and Hyperglycemic Neuropathy Peripheral neuropathy. P. J. Dyck. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1993; 1219-1250.
- Torjesen, P. A., K. I. Birkeland, S. A. Anderssen, I. Hjermann, I. Holme and P. Urdal. Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. The Oslo Diet and Exercise Study: a randomized trial. *Diabetes Care* 1997; 20: 26-31.
- Tschen, J. A., J. M. Knox, M. H. McGavran and W. C. Duncan. Chromomycosis. The association of fungal elements and wood splinters. *Arch Dermatol* 1984; 120: 107-108.
- UKPDS-Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- Vinik, A. I., R. E. Maser, B. D. Mitchell and R. Freeman. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579.
- von Mering, J. and O. Minkowski. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. . *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 1890; 26: 371-378.
- Watkins, P. J. Diabetic nephropathy ABC of Diabetes, 5th ed. P. J. Watkins. London, British Medical Journal Books. 2003; 65-71.
- WHO. Diabetes Programme. 2008, from <http://www.who.int/diabetes/en/>.
- Wilson, P. W. and W. B. Kannel. Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis. Hyperglycemia, diabetes and vascular disease. N. Rudermann, J. Williamson and M. Brownlee. New York, Oxford University Press 1992; 21-29.
- Yosipovitch, G., E. Hodak, P. Vardi, I. Shraga, M. Karp, E. Sprecher and M. David. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with

-
- diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 1998; 21: 506-509.
- Young, M. H., C. Y. Jeng, W. H. Sheu, S. M. Shieh, M. M. Fuh, Y. D. Chen and G. M. Reaven. Insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia and dyslipidemia in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993a; 72: 458-460.
- Young, M. J., A. J. Boulton, A. F. MacLeod, D. R. Williams and P. H. Sonksen. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993b; 36: 150-154.
- Young, M. J., A. Veves and A. J. Boulton. The diabetic foot: aetiopathogenesis and management. *Diabetes Metab Rev* 1993c; 9: 109-127.
- Zick, R., T. Schäper and U. Deeters. Periphere diabetische Neuropathie früh erkennen - Die Schweißsekretion am Fuß messen. *Early Detection of Peripheral Diabetic Neuropathy - Measurement of Perspiration in the Diabetic Foot* 2003: 288-290.
- Ziegler, D. Diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1996; 13 Suppl 1: S34-38.
- Ziegler, D., P. Mayer and F. A. Gries. Evaluation of thermal, pain, and vibration sensation thresholds in newly diagnosed type 1 diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988a; 51: 1420-1424.
- Ziegler, D., P. Mayer, K. Wiefels and F. A. Gries. Assessment of small and large fiber function in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without painful neuropathy. *Pain* 1988b; 34: 1-10.

7 Anhang

7.1 Ergänzende Tabellen

Tabelle 48: Häufigkeitsverteilung der Sudomotorik (Neuropad®) in den unterschiedlichen Teilnehmergruppen, Gesamtergebnisse mit dem jeweils schlechteren Befund von linkem oder rechtem Fuß; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv	Statistik	Sudomotorik (Neuropad®-Testergebnis)			
		Rosa	Fleckig	Blau	Gesamt
GBP	N	4	19	5	28
	%	14,3	67,9	17,9	100
DM1	N	3	21	7	31
	%	9,7	67,7	22,6	100
DM2	N	10	67	35	112
	%	8,9	59,8	31,3	100
Gesamt	N	17	107	47	171
	% von Gesamt	9,9	62,6	27,5	100

Chi²-Test: p = 0,586; $\chi^2 = 2,835$ bei 4 df)

Tabelle 49: Häufigkeitsverteilung der Sudomotorik (Neuropad®) in den unterschiedlichen Teilnehmergruppen, Ergebnisse des rechten Fußes; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv	Statistik	Sudomotorik (Neuropad®-Testergebnis) rechter Fuß			
		Rosa	Fleckig	Blau	Gesamt
GBP	N	4	19	5	28
	%	14,3	67,9	17,9	100
DM1	N	3	21	7	31
	%	9,7	67,7	22,6	100
DM2	N	12	68	32	112
	%	10,7	60,7	28,6	100
Gesamt	N	19	108	44	171
	% von Gesamt	11,1	63,2	25,7	100

Chi²-Test: p = 0,776; $\chi^2 = 1,780$ bei 4 df)

Tabelle 50: Häufigkeitsverteilung der Sudomotorik (Schweißsekretion) in den unterschiedlichen Teilnehmergruppen, Ergebnisse des linken Fußes; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv		Sudomotorik (Neuropad [®] -Testergebnis) linker Fuß			Gesamt
		Rosa	Fleckig	Blau	
GBP	N	4	20	4	28
	%	14,3	71,4	14,3	100
DM1	N	3	22	6	31
	%	9,7	71,0	19,4	100
DM2	N	14	67	31	112
	%	12,5	59,8	27,7	100
Gesamt	N	21	109	41	171
	% von Gesamt	12,3	63,7	24,0	100

Chi²-Test: p = 0,547, $\chi^2 = 3,064$ bei 4 df

Tabelle 51: Häufigkeitsverteilung des Vibrationsempfindens in den Teilnehmergruppen mit Norm-TSH (0,4 - 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv		Vibrationsempfinden			Chi ² -Test
		Normal	Vermindert Fehlend	Gesamt	p
GBP	N	10	9	19	0,170
	%	52,6	47,4	100	
DM1	N	7	17	24	
	%	29,2	70,8	100	
DM2	N	25	56	81	
	%	30,9	69,1	100	
Gesamt	Anzahl	42	82	124	$\chi^2 = 3,550$ bei 2 df
		33,9	66,1	100	

Tabelle 52: Häufigkeitsverteilung des Temperaturempfindens in den Teilnehmergruppen mit Norm-TSH (0,4 - 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv		Temperaturempfinden			Chi ² -Test
		Normal	Vermindert Fehlend	Gesamt	p
GBP	N	12	7	19	0,078
	%	63,2	36,8	100	
DM1	N	12	12	24	
	%	50,0	50,0	100	
DM2	N	29	51	80	
	%	36,3	63,8	100	
Gesamt	Anzahl	53	70	123	$\chi^2 = 5,114$ bei 2 df
		43,1	56,9	100	

Tabelle 53: Verwendung von Hautcremes/ -öl in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi²-Test

		Verwendung von Hautcreme / Hautöl im Bereich der Füße'		Gesamt
		Nein	Ja	
Kollektiv				
GBP	N	12	17	29
	%	41,4	58,6	100
DM1	N	7	24	31
	%	22,6	77,4	100
DM2	N	30	79	109
	%	27,5	72,5	100
Gesamt	N	49	120	169
	% von Gesamt	29,0	71,0	100

Chi²-Test: p = 0,235, $\chi^2 = 2,895$ bei 2df

Tabelle 54: Regelmäßige professionelle Fußpflege in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi²-Test

		Regelmäßiges Aufsuchen eines Fußpflegers/ einer Fußpflegerin		Gesamt
		Nein	Ja	
Kollektiv				
GBP	N	22	7	29
	%	75,9	24,1	100
DM1	N	19	11	30
	%	63,3	36,7	100
DM2	N	58	52	110
	%	52,7	47,3	100
Gesamt	N	99	70	169
	% von Gesamt	58,6	41,4	100

Chi²-Test: p = 0,067, $\chi^2 = 5,402$ bei 2 df

Tabelle 55: Kreuztabelle mit Chi²-Test – Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Defizit-Scores (NDS) (dichotomisiert, cut-off = Median) in den Teilnehmergruppen mit normaler Schilddrüsenfunktion (TSH=0,4 - 2,5 mU/ml)

		NDS		
Kollektiv		≤ 5	> 5	Gesamt
GBP	N	15	3	18
	%	83,3	16,7	100
DM1	N	12	12	24
	%	50,0	50,0	100
DM2	N	43	35	78
	%	55,1	44,9	100
Gesamt	N	70	50	120
	% von Gesamt	58,3	41,7	100

Chi²-Test: p = 0,059; $\chi^2 = 5,644$ bei 2 df

Tabelle 56: Häufigkeitsverteilung des dichotomisierten Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) auf (a) Alter, (b) Geschlecht, (c) Diabetesdauer und (d) diabetische Stoffwechsellage (HbA1c); Kreuztabellen mit Fisher's Exact-Test

		NSS			Fisher's Exact-Test	
		≤ 4	> 4	Gesamt	Kollektiv	p
a) Alter						
≥ 65	N	48	40	88	GBP	0,581
	%	54,5%	45,5%	100%	DM1	0,510
< 65	N	50	33	83	DM2	0,576
	%	60,2%	39,8%	100%	DM1+2	0,373
Gesamt	N	98	73	171		
	% von Gesamt	57,3%	42,7%	100%	Gesamt	0,275
b) Geschlecht						
Weiblich	N	53	39	92	GBP	0,453
	%	57,6%	42,4%	100%	DM1	0,597
Männlich	N	46	34	80	DM2	0,575
	%	57,5%	42,5%	100%	DM1 + 2	0,546
Gesamt	N	99	73	172		
	% von Gesamt	57,6%	42,4%	100%	Gesamt	0,556
c) Diabetesdauer						
≤ 120 Mon.	N	40	32	72	GBP	--
	%	55,6%	44,4%	100%	DM1	0,472
> 120 Mon.	N	35	34	69	DM2	0,154
	%	50,7%	49,3%	100%	DM1+2	--
Gesamt	N	75	66	141		
	% von Gesamt	53,2%	46,8%	100%	Gesamt	0,342
d) HbA1c						
< 6,7	N	31	22	53	GBP	--
	%	58,5%	41,5%	100%	DM1	0,704
≥ 6,7	N	46	44	90	DM2	0,092
	%	51,1%	48,9%	100%	DM1+2	--
Gesamt	N	77	66	143		
	% von Gesamt	53,8%	46,2%	100%	Gesamt	0,248

Tabelle 57: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) (dichotomisiert, cut-off = Median) bezogen auf die Testergebnisse der Sudmotorik; Kreuztabelle mit Chi²-Test

		NSS		Gesamt
		≤ 4	> 4	
Schw.sekr. (Gesamt)				
Rosa	N	12	5	17
	%	70,6	29,4	100
Fleckig	N	62	45	107
	%	57,9	42,1	100
Blau	N	24	23	47
	%	51,1	48,9	100
Gesamt	N	98	73	171
	% von Gesamt	57,3	42,7	100

Chi²-Test: p = 0,369; $\chi^2 = 1,992$ bei 2 df)

Tabelle 58: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) (dichotomisiert am Median) bezogen auf die Häufigkeitsangaben zu früheren Fußulzera; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

		NSS		Gesamt
		≤ 4	> 4	
Häufigkeit früherer Fußulzera				
Kein Mal	N	95	65	160
	%	59,4	40,6	100
Mindestens ein Mal	N	3	7	10
	%	30,0	70,0	100
Gesamt	N	98	72	170
	% von Gesamt	57,6	42,4	100

Fisher's Exact-Test: p = 0,068

Tabelle 59 Ergebnisse der errechneten Wahrscheinlichkeit (Fisher's Exaxt-Test) p für Zusammenhänge von früheren Fußulzera mit neuropathischen Symptomen (NSS) im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen

Häufigkeit früherer Fußulzera vs.	Fisher's Exact-Test
Neuropathischer Symptom Scor (NSS)	p
Gesamtkollektiv	0,068
GBP	0,759
DM1	0,323
DM2	0,135
DM1+2	0,051

Tabelle 60: Häufigkeitsverteilung des Geschlechts bezogen auf die Befunde der Sudomotorik (Neuropad®); Kreuztabelle mit Chi²-Test

Sudomotorik (Gesamt)	N	Geschlecht		Gesamt
		weiblich	männlich	
Normalbefund (rosa)	%	10	7	17
	N	58,8	41,2	100
Gestört (fleckig)	%	56	51	107
	N	52,3	47,7	100
Fehlend (blau)	%	26	21	47
	N	55,3	44,7	100
Gesamt	% von Gesamt	92	79	171
	N	53,8	46,2	100

Chi²-Test: p = 0,857; Chi²=0,308 bei 2 df

Tabelle 61: Häufigkeitsverteilung der Kategorien der Diabetesdauer bezogen auf die Befunde der Sudomotorik (Neuropad®); Kreuztabelle mit Chi²-Test

Schweißsekretion (Gesamtbefund für beide Füße)		Diabetesdauer		Gesamt
		≤ 120 Monate	> 120 Monate	
Normalbefund (rosa)	N	9	4	13
	%	69,2	30,8	100
Gestört (fleckig)	N	45	41	86
	%	52,3	47,7	100
Fehlend (blau)	N	18	24	42
	%	42,9	57,1	100
Gesamt	N	72	69	141
	% von Gesamt	51,1	48,9	100

Chi²-Test: p = 0,234; X²=2,904 bei 2 df

Tabelle 62: Häufigkeitsverteilung der am Median dichotomisierten Befunde für den HbA1c bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Schweißsekretion (Gesamtbefund für beide Füße)		HbA1c		Gesamt
		< 6,7	≥ 6,7	
Normalbefund (rosa)	N	5	8	13
	%	38,5	61,5	100
Gestört (fleckig)	N	36	52	88
	%	40,9	59,1	100
Fehlend (blau)	N	12	30	42
	%	28,6	71,4	100
Gesamt	N	53	90	143
	% von Gesamt	37,1	62,9	100

Chi²-Test: p = 0,393; Chi²=1,867 bei 2 df

Tabelle 63: Häufigkeitsverteilung der bei einem Cut-Off Wert von 7 dichotomisierten Befunde für den HbA1c bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Schweißsekretion (Gesamtbefund für beide Füße)		HbA1c		Gesamt
		< 7	≥ 7	
Normalbefund (rosa)	N	5	8	13
	%	38,5	61,5	100
Gestört (fleckig)	N	45	43	88
	%	51,1	48,9	100
Fehlend (blau)	N	19	23	42
	%	45,2	54,8	100
Gesamt	N	69	74	143
	% von Gesamt	48,3	51,7	100

Chi²-Test: p = 0,623; Chi²=0,945 bei 2 df

Tabelle 64: Häufigkeitsverteilung der bei einem Cut-Off Wert von 8 dichotomisierten Befunde des HbA1c bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Schweißsekretion (Gesamtbefund für beide Füße)		HbA1c		Gesamt
		< 8	≥ 8	
Normalbefund (rosa)	N	11	2	13
	%	84,6	15,4	100
Gestört (fleckig)	N	77	11	88
	%	87,5	12,5	100
Fehlend (blau)	N	35	7	42
	%	83,3	16,7	100
Gesamt	N	123	20	143
	% von Gesamt	86,0	14,0	100

Chi²-Test: p = 0,805; Chi²=0,434 bei 2 df

Tabelle 65: Häufigkeitsverteilung der Sudomotorik in den Teilnehmergruppen mit normaler Schilddrüsenfunktion (TSH=0,4 - 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv		Schweißsekretion			Gesamt
		Normalbefund (rosa)	Gestört (fleckig)	Fehlend (blau)	
GBP	N	3	11	4	18
	%	16,7	61,1	22,2	100
DM1	N	2	18	4	24
	%	8,3	75,0	16,7	100
DM2	N	7	50	24	81
	%	8,6	61,7	29,6	100
Gesamt	N	12	79	32	123
	% von Gesamt	9,8	64,2	26,0	100

Chi²-Test: p = 0,577; $\chi^2=2,866$ bei 4 df

Tabelle 66: Häufigkeitsverteilung der Sudomotorik in den Teilnehmergruppen mit Schilddrüsenüberfunktion (TSH<0,4 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv		Schweißsekretion gesamt, dichotom		Gesamt
		Normalbefund (rosa)	gestört/ fehlend (fleckig oder blau)	
GBP	N	1	9	10
	%	10,00	90,00	100
DM1	N	0	6	6
	%	0,00	100	100
DM2	N	2	24	26
	%	7,70	92,30	100
Gesamt	N	3	39	42
	% von Gesamt	7,10	92,90	100

Chi²-Test: p = 0,742; χ^2 = 0,596 bei 2 df

Tabelle 67: Häufigkeitsverteilung der Sudomotorik in den Teilnehmergruppen mit Schilddrüsenunterfunktion (TSH > 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv		Schweißsekretion gesamt, dichotom		Total
		Normalbefund (rosa)	gestört/ fehlend (fleckig oder blau)	
GBP	N	0	0	0
	%	--	--	--
DM1	N	1	0	1
	%	100,00	0,00	100
DM2	N	1	4	5
	%	20,00	80,00	100
Gesamt	N	2	4	6
	% von Gesamt	33,30	66,70	100

Chi²-Test: p = 0,121; χ^2 = 2,400 bei 1 df

Tabelle 68: Häufigkeitsverteilung der Ausprägungen des Achillessehnenreflexes bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Schweißsekretion (Gesamt)		Archillessehnenreflex			Gesamt
		Normal	Vermindert	Fehlend	
Normalbefund (rosa)	N	9	0	7	16
	%	56,3	0,0	43,8	100
Gestört (fleckig)	N	35	20	51	106
	%	33,0	18,9	48,1	100
Fehlend (blau)	N	16	5	26	47
	%	34,0	10,6	55,3	100
Gesamt	N	60	25	84	169
	% von Gesamt	35,5	14,8	49,7	100

Chi²-Test: p = 0,151; $\chi^2 = 6,724$ bei 2 df

Tabelle 69: Ergebnisse der errechneten (Chi²-Test) Wahrscheinlichkeiten p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und vermindertem/ fehlendem Achillessehnenreflex im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen

Schweißsekretion:	Gesamtbefund aus beiden Füßen	Linker Fuß	Rechter Fuß
vs.	p	p	p
Achillessehnenreflex im:			
Gesamtkollektiv	0,151	0,276	0,133
GBP	0,377	0,222	0,377
DM1	0,790	0,766	0,790
DM2	0,313	0,509	0,216
DM1+2	0,207	0,400	0,158

Tabelle 70: Häufigkeitsverteilung des Vibrationsempfindens bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi²-Test

		Vibrationsempfinden		
Schweißsekretion (Gesamt)		Normal	Vermindert / fehlend	Gesamt
Normalbefund (rosa)	N	7	10	17
	%	41,2	58,8	100
Gestört (fleckig)	N	33	74	107
	%	30,8	69,2	100
Fehlend (blau)	N	11	36	47
	%	23,4	76,6	100
Gesamt	N	51	120	171
	% von Gesamt	29,8	70,2	100

Chi²-Test: p = 0,363; $\chi^2 = 2,025$ bei 2df

Tabelle 71: Ergebnisse der errechneten (Chi²-Test) Wahrscheinlichkeiten p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und vermindertem Vibrationsempfinden im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen

Schweißsekretion:	Gesamtbefund aus beiden Füßen	Linker Fuß	Rechter Fuß
vs.	p	p	p
Vibrationsempfinden im:			
Gesamtkollektiv	0,363	0,856	0,394
GBP	0,520	0,726	0,520
DM1	0,985	0,945	0,985
DM2	0,558	0,981	0,468
DM1+2	0,584	0,978	0,504

Tabelle 72: Häufigkeitsverteilung des Temperaturempfindens bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi²-Test

		Temperaturempfinden		Gesamt
		Normal	Vermindert / fehlend	
Schweißsekretion (Gesamt)	N	10	7	17
	%	58,8	41,2	100
Normalbefund (rosa)	N	50	55	105
	%	47,6	52,4	100
Gestört (fleckig)	N	15	32	47
	%	31,9	68,1	100
Fehlend (blau)	N	75	94	169
	% von Gesamt	44,4	55,6	100

Chi²-Test: p = 0,089; $\chi^2 = 4,842$ bei 2df

Tabelle 73: Ergebnisse der errechneten (Chi²-Test) Wahrscheinlichkeiten p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und vermindertem Temperaturempfinden im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen

Schweißsekretion:	Gesamtbefund aus beiden Füßen	Linker Fuß	Rechter Fuß
vs.	p	p	p
Temperaturempfinden im:			
Gesamtkollektiv	0,363	0,856	0,394
GBP	0,520	0,726	0,520
DM1	0,985	0,945	0,985
DM2	0,558	0,981	0,468
DM1+2	0,584	0,978	0,504

Tabelle 74: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf das Alter im Gesamtkollektiv; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Kollektiv: Gesamt			Mykologischer Befund		Gesamt	Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$)
			Kein Pilzbefall	Pilzbefall		p
Alter	≥ 65 Jahre	N	41	47	88	0,070
		%	46,60	53,40	100	
	< 65 Jahre	N	49	34	83	
		%	59,00	41,00	100	
	Gesamt	N	90	81	171	
		% von Gesamt	52,60	47,40	100	

Tabelle 75: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Ergebnisse des Neuropathischen Defizit-Scores (NDS) (dichotom); Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Kollektiv: Gesamt			Mykologischer Befund		Gesamt	Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$)
			Kein Pilzbefall	Pilzbefall		p
NDS	≤ 5	N	54	43	97	0,228
		%	55,7	44,3	100	
	>5	N	33	35	68	
		%	48,5	51,5	100	
	Gesamt	N	87	78	165	
		%	52,7	47,3	100	
Kollektiv: GBP						0,548
Kollektiv: DM1						0,189
Kollektiv: DM2						0,477
Kollektiv: DM1+2						0,276

Tabelle 76: Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) (dichotom) bezogen auf die Diabetesdauer im Unterkollektiv der Diabetiker mit positivem mykologischem Befund; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Kollektiv: DM1+2			NSS		Gesamt	Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$)
			≤ 4	>4		p
Diabetesdauer	≤ 120 Monate	N	13	20	33	0,261
		%	39,4	60,6	100	
	> 120 Monate	N	18	18	36	
		%	50,0	50,0	100	
	Gesamt	N	31	38	69	
		%	44,9	55,1	100	
Kollektiv: DM1						0,364
Kollektiv: DM2						0,554

Tabelle 77: Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) (dichotom) bezogen auf den HbA1c-Wert im Unterkollektiv der Diabetiker mit positivem mykologischem Befund; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Kollektiv: DM1+2			NSS		Gesamt	Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$)
			≤ 4	>4		p
HbA1c	$\leq 6,7$	N	12	11	23	0,307
		%	52,2	47,8	100,0	
	$> 6,7$	N	20	27	47	
		%	42,6	57,4	100,0	
	Gesamt	N	32	38	70	
		%	45,7	54,3	100,0	
Kollektiv: DM1						--
Kollektiv: DM2						0,172

Tabelle 78: Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) (dichotom) bezogen auf die Schweißsekretion im Unterkollektiv der Teilnehmer mit positivem mykologischem Befund; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.

Kollektiv: Gesamt			NSS		Gesamt
			≤ 4	> 4	
Schweißsekretion	gestört	N	25	23	48
		%	52,1	47,9	100
	fehlend	N	13	17	30
		%	43,3	56,7	100
	Gesamt	N	38	40	78
		%	48,7	51,3	100

Fisher's-Exact Test: $p = 0,302$

Tabelle 79: Ergebnisse der errechneten (Fisher's Exact-Test) Wahrscheinlichkeit p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und neuropathischen Symptomen ($NSS > 4$) bei Teilnehmern mit positiven mykologischen Befunden (Gesamtkollektiv und Teilgruppen)

Schweißsekretion:	Gesamtbefund für beide Füßen	Linker Fuß	Rechter Fuß
vs.	p	p	p
Mykologischer Befund im:			
Gesamtkollektiv	0,302	0,564	0,474
GBP	0,667	0,667	0,667
DM1	0,470	0,721	0,470
DM2	0,376	0,549	0,565
DM1+2	0,275	0,535	0,448

Tabelle 80: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die glykämische Stoffwechsellage (HbA1c \leq oder $>$ 6,7%) (a) im Kollektiv aller Diabetiker (DM1+2), (b) bei Typ 1 (DM1) und (c) bei Typ 2-Diabetikern (DM2); Kreuztabellen mit Fisher's Exact-Test

			Mykologischer Befund			Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$)
			Kein Pilzbefall	Pilzbefall	Gesamt	p
a) Kollektiv: alle Diabetiker (DM 1+2)						
HbA1c	$\leq 6,7$	N	33	27	60	0,263
		%	55,00	45,00	100	
	$> 6,7$	N	40	43	83	
		%	48,20	51,80	100	
	Gesamt	N	73	70	143	
		% von Gesamt	51,00	49,00	100	
b) Kollektiv: Typ 1-Diabetiker (DM1)						
HbA1c	$\leq 6,7$	N	4	2	6	0,646
		%	66,70	33,30	100	
	$> 6,7$	N	16	9	25	
		%	64,00	36,00	100	
	Gesamt	N	20	11	31	
		% von Gesamt	64,50	35,50	100	
c) Kollektiv: Typ 2-Diabetiker (DM2)						
HbA1c	$\leq 6,7$	N	29	25	54	0,132
		%	53,70	46,30	100	
	$> 6,7$	N	24	34	58	
		%	41,40	58,60	100	
	Gesamt	N	53	59	112	
		% von Gesamt	47,30	52,70	100	

Tabelle 81: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Diabetesdauer (\leq oder >120 Monate) (a) im Kollektiv aller Diabetiker (DM1+2), (b) bei Typ 1 (DM1) und (c) bei Typ 2-Diabetikern (DM2); Kreuztabellen mit Fisher's Exact- Test

			Mykologischer Befund			Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$)
			Kein Pilzbefall	Pilzbefall	Gesamt	p
a) Kollektiv: alle Diabetiker (DM 1+2)						
Diabetesdauer	≤ 120 Monate	N	39	33	72	0,280
		%	54,20	45,80	100	
	> 120 Monate	N	33	36	69	
		%	47,80	52,20	100	
	Gesamt	N	72	69	141	
		% von Gesamt	51,10	48,90	100	
b) Kollektiv: Typ 1-Diabetiker (DM1)						
Diabetesdauer	≤ 120 Monate	N	4	1	5	0,405
		%	80,00	20,00	100	
	> 120 Monate	N	16	10	26	
		%	61,50	38,50	100	
	Gesamt	N	20	11	31	
		% von Gesamt	64,50	35,50	100	
c) Kollektiv: Typ 2-Diabetiker (DM2)						
Diabetesdauer	≤ 120 Monate	N	35	32	67	0,134
		%	52,20	47,80	100	
	> 120 Monate	N	17	26	43	
		%	39,50	60,50	100	
	Gesamt	N	52	58	110	
		% von Gesamt	47,30	52,70	100	

Tabelle 82: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Optionen der Diabetestherapie; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Diabetestherapie		Mykologischer Befund			Chi ² -Test
		Kein Pilzbefall	Pilzbefall	Gesamt	p
a) Kollektiv: alle Diabetiker (DM 1+2)					
Kein Insulin	N	28	27	55	0,444
	%	50,9	49,1	100	
Max. 2 Injektionen/ Tag	N	13	18	31	
	%	41,9	58,1	100	
Intensivierte Insulintherapie	N	32	25	57	
	%	56,1	43,9	100	
Gesamt	N	73	70	143	Chi ² =1,622 bei 2 df
	% von Gesamt	51,0	49,0	100	
b) Kollektiv: Typ 1-Diabetiker (DM1)					
Kein Insulin	N	0	1	1	0,343
	%	0,0	100,0	100	
Max. 2 Injektionen/ Tag	N	1	1	2	
	%	50,0	50,0	100	
Intensivierte Insulintherapie	N	19	9	28	
	%	67,9	32,1	100	
Gesamt	N	20	11	31	Chi ² =2,139 bei 2 df
	% von Gesamt	64,5	35,5	100	
c) Kollektiv: Typ 2-Diabetiker (DM2)					
Kein Insulin	N	28	26	54	0,629
	%	51,9	48,1	100	
Max. 2 Injektionen/ Tag	N	12	17	29	
	%	41,4	58,6	100	
Intensivierte Insulintherapie	N	13	16	29	
	%	44,8	55,2	100	
Gesamt	N	53	59	112	Chi ² =0,928 bei 2 df
	% von Gesamt	47,3	52,7	100	

Tabelle 83: Verteilung mykologischer Befunde bei Diabetespatienten und ihren gesunden Begleitpersonen; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Begleitperson		Diabetespatient		
		Kein Pilzbefall	Pilzbefall	Gesamt
Kein Pilzbefall	N	12	5	17
	%	70,6	29,4	100
Pilzbefall	N	6	5	11
	%	54,5	45,5	100
Gesamt	N	18	10	28
	% von Gesamt	64,3	35,7	100

Fisher's Exact Test: $p = 0,321$

Tabelle 84: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zur regelmäßigen ärztlichen Betreuung; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Kollektiv: Gesamt			Mykologischer Befund			Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$)
			Kein Pilzbefall	Pilzbefall	Gesamt	p
Regelmäßige ärztliche Betreuung	Nein	N	57	52	109	0,292
		%	52,3	47,7	100,0	
	Ja	N	32	23	55	
		%	58,2	41,8	100,0	
	Gesamt	N	89	75	164	
		%	54,3	45,7	100,0	

Tabelle 85: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zur Eigeninspektion der Füße; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Kollektiv: Gesamt			Mykologischer Befund			Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$)
			Kein Pilzbefall	Pilzbefall	Gesamt	p
Tägliche Inspektion der Füße	Nein	N	40	26	66	0,118
		%	60,6	39,4	100	
	Ja	N	50	50	100	
		%	50,0	50,0	100	
	Gesamt	N	90	76	166	
		%	54,2	45,8	100	

Tabelle 86: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zur Verwendung von Hautcremes/ -öl an den Füßen; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Kollektiv: Gesamt			Mykologischer Befund		Gesamt	Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$)
			Kein Pilzbefall	Pilzbefall		p
Verwendung von Hautcremes / -öl an den Füßen	Nein	N	22	27	49	0,111
		%	44,9	55,1	100	
	Ja	N	68	52	120	
		%	56,7	43,3	100	
	Gesamt	N	90	79	169	
		%	53,3	46,7	100	

Tabelle 87: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zur professionellen Fußpflege; Kreuztabelle mit Fisher's-Exact-Test

Kollektiv: Gesamt			Mykologischer Befund		Gesamt	Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$)
			Kein Pilzbefall	Pilzbefall		p
Regelmäßiges Aufsuchen eines Fußpflegers	Nein	N	56	43	99	0,192
		%	56,6	43,4	100	
	Ja	N	34	36	70	
		%	48,6	51,4	100	
	Gesamt	N	90	79	169	
		%	53,3	46,7	100	

Tabelle 88: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zur sportlichen Aktivität; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Kollektiv: Gesamt			Mykologischer Befund		Gesamt	Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$)
			Kein Pilzbefall	Pilzbefall		p
Regelmäßiger Sport	Nein	N	52	49	101	0,449
		%	51,5	48,5	100	
	Ja	N	36	31	67	
		%	53,7	46,3	100	
	Gesamt	N	88	80	168	
		%	52,4	47,6	100	

Tabelle 89: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zur Nutzung öffentlicher Bäder; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Kollektiv: Gesamt			Mykologischer Befund			Chi ² -Test
			Kein Pilzbefall	Pilzbefall	Gesamt	p
Nutzung öffentlicher Bäder	Nein	N	45	42	87	0,953
		%	51,7	48,3	100	
	Ja, mit Badeschuhen	N	36	31	67	
		%	53,7	46,3	100	
	Ja, ohne Badeschuhe	N	7	7	14	
		%	50,0	50,0	100	
Gesamt	N	88	80	168	$\chi^2 = 0,096$ bei 2 df	
	%	52,4	47,6	100		

Tabelle 90: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zu früheren Anwendung von Antimykotika; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Kollektiv: Gesamt			Mykologischer Befund			Fisher's Exact-Test ($\alpha=0,05$)
			Kein Pilzbefall	Pilzbefall	Gesamt	P
Frühere Anwendung von Antimykotika	Nein	N	78	62	140	0,304
		%	55,7	44,3	100	
	Ja	N	13	14	27	
		%	48,1	51,9	100	
	Gesamt	N	91	76	167	
		%	54,5	45,5	100	

Tabelle 91: Häufigkeitsverteilung der Ausprägungen des Achillessehnenreflexes bezogen auf die Angaben der Häufigkeit früherer Fußulzera; Kreuztabelle mit Chi²-Test

Häufigkeit früherer Fußulzera		Achillessehnenreflex			
		Normal	Vermindert	Fehlend	Gesamt
Kein Mal	N	58	24	76	158
	%	36,7	15,2	48,1	100
Mindestens einmal	N	2	1	7	10
	%	20,0	10,0	70,0	100
Gesamt	N	60	25	83	168
	% von Gesamt	35,7	14,9	49,4	100

Chi²-Test: p = 0,403; $\chi^2 = 1,818$ bei 2 df

Tabelle 92: Häufigkeitsverteilung des Vibrationsempfindens bezogen auf die Häufigkeitsangaben früherer Fußballer; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Häufigkeit früherer Fußballer		Vibrationsempfinden		Gesamt
		Normal	Vermindert / fehlend	
Kein Mal	N	50	110	160
	%	31,3	68,8	100
Mindestens einmal	N	1	9	10
	%	10,0	90,0	100
Gesamt	N	51	119	170
	% von Gesamt	30,0	70,0	100

Fisher's Exact –Test: $p = 0,141$

Tabelle 93: Häufigkeitsverteilung des Temperaturempfindens bezogen auf die Häufigkeitsangaben früherer Fußballer; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test

Häufigkeit früherer Fußballer		Temperaturempfinden		Gesamt
		Normal	Vermindert / fehlend	
Kein Mal	N	72	87	159
	%	45,3	54,7	100
Mindestens einmal	N	2	7	9
	%	22,2	77,8	100
Gesamt	N	74	94	168
	% von Gesamt	44,0	56,0	100

Fisher's Exact –Test: $p = 0,156$

7.2 Instrumentarien

7.2.1 Ethikantrag

ETHIK-KOMMISSION FORMALISIERTER ANTRAG

ZUR BEURTEILUNG EINES MEDIZINISCHEN FORSCHUNGSVORHABENS AM MENSCHEN IM FACHBEREICH HUMANMEDIZIN DER JLU-GIESSEN

Als Anlagen sind beizufügen: (bitte deutlich kennzeichnen!)

- a) detaillierte Beschreibung des Vorhabens
- b) Investigator's Brochure soweit vorhanden
- c) kurze Begründung der Studie
- d) genaues klinisches Studienprotokoll mit detaillierter Biometrie
- e) Patientenaufklärung
- f) Einverständniserklärung nach Muster
- g) Versicherungspolice (Vorhaben außerhalb der Klinikumshaftung)

I. Allgemeine Angaben

1. Datum der Antragstellung: .20.Juli 2004.....
2. Titel des Vorhabens:Fuß-Check 2004 anlässlich des 9. Gießener Diabetikertages am 28.08.2004.....
.....
evtl. Code des Sponsors:
- 2a. Handelt es sich um eine multizentrische Studie nein
- 2b. Erstbegutachtende Ethik-Kommission (deren Bescheid ggf. beifügen)
.- entfällt-
3. Leiter der Klinischen Prüfung gemäß AMG/MPG
.. - entfällt-.....
4. Hiesige(r) Prüfarzt / Prüfarzte:
Dr. med. M. Eckhard / PD Dr. med. P. Mayser.....
5. Gießener Institutionen, in der das Vorhaben durchgeführt werden soll:
Med. Klinik und Poliklinik III und Klinik f. Dermatologie u. Andrologie
6. Abteilungsleiter: Prof. Dr. R.G. Bretzel / Prof. Dr. W.B.Schill
7. Biometrische Bearbeitung durch: Institut f. medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Gießen
8. Kostenträger:
X Kommerzieller Sponsor (bitte nennen):...Fa. Aventis, Dermatologische Abteilung, 65812 Bad Soden sowie Fa. Most Acrive Health Care GmbH, 79359 Riegel.
 öffentliche Förderung (bitte nennen):
X oder Klinikum der JLU

5a: Einschlusskriterien: ..Typ-1 DM oder Typ-2 DM.seit mindestens 5 Jahren, oder gesunde Begleitperson eines o.g. Patienten aus der gleichen Hausgemeinschaft.....

5b: Ausschlusskriterien:....Alter \leq 17 Jahre..bzw. \geq 76 Jahre, chronischer Alkoholabusus, manifeste, unbehandelte Hypo- oder Hyperthyreose, bekannte allergische oder ekzematöse Hauterkrankungen, bekannte schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit

5c: Hauptzielkriterien: ...Feststellung der Häufigkeit.und Ausprägung von Fußsohlen- und Nagelmykosen bei Patienten mit Typ- oder Typ-2 Diabetes mellitus in Abhängigkeit des Ausprägungsgrades einer diab. Polyneuropathie.

5d: Nebenzielkriterien:

- 1) Prävalenz der Pilzinfektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu gesunden Probanden aus der gleichen Hausgemeinschaft
- 2) Korrelation der Befunde zur Güte der BZ-Stofwechseleinstellung (HbA1c)

5e: Abbruchkriterien: Wunsche des Patienten, sonst keine zu erwarten.

6. Studienart (Zutreffendes ankreuzen, eventuell mehrfach; ergänzen):

- offen
- randomisiert
- einfachblind
- doppelblind
- multizentrisch
- Prüfung gegen Standardtherapie
- Prüfung gegen Placebo
- explorative Studie

7. Studienbedingte Maßnahmen am Patienten/Probanden (bitte ankreuzen und ergänzen):

- stationärer Aufenthalt
- Blutentnahmen (\leq 10 ml)
- Blasenkatheter
- Endoskopie
- Biopsien (Probennahme von Hautschuppen und Nagelsubstanz)
- Röntgendiagnostik
- radioaktive Substanzen
- Therapiepausen
- Fahrten zum Untersuchungstermin/-ort

8. Dient die Studie

- auch unmittelbar den individuellen Interessen jedes einzelnen Patienten? ja

Wenn ja, worin besteht dieser Vorteil für den Patienten: ...individuelle Befundmitteilung über den Status einer diab. Polyneuropathie und eines evtl. vorhandenen Pilzbefalls mit ggf. erforderlichen therapeutischer Konsequenz.....

.....
- einem rein wissenschaftlichen Ziel ohne unmittelbaren Nutzen für den Patienten, aber mit mittelbarem Nutzen für zukünftige Patienten? nein

9a. **Bei Arzneimittelprüfungen** (bitte ankreuzen): - entfällt -

Das Medikament ist:

- neu entwickelt, nicht registriert.
- bekannt, nicht registriert.
- bekannt, registriert, mit neuer Indikation oder Dosierung.
- in anderen Ländern zugelassen oder registriert.
- bekannt, registriert.

9b. **Bei Medizinprodukten:** Besitzt das Produkt eine CE-Nr.? ja / nein

10a. Inwieweit bedeutet die Studie eine zusätzliche Belastung für Patienten/Probanden?

.....
Zeitaufwand von 15 min. für das Ausfüllen eines Fragebogens und weiteren ca. 15 min. f. die o.g. Untersuchung.....

10b. Welche typischen Nebenwirkungen oder Komplikationen sind zu erwarten?

- Hämatom infolge einer venösen Blutentnahme am Unterarm respektive im Bereich der Cubitalvene
- oberflächliche Hautläsion infolge der Probenentnahme
- lokale kontakt-allergische Reaktion auf Indikatorpflaster

.....
.....

10c. Welche Risiken bestehen für die Probanden oder Patienten?

...s.o., darüberhinaus keine zu erwarten

.....

10d. Wie können Komplikationen erkannt und behandelt werden?

im Falle einer Hautläsion infolge der Probenentnahme Versorgung durch steriles Wundpflaster.

11. Art und Höhe der Versicherung für Versuchspersonen, Projektleiter und Mitarbeiter (bitte ankreuzen).

- Es handelt sich um ein Projekt, welches unter Verantwortung des Abteilungsleiters durchgeführt werden soll, so daß die allgemeinen Haftungsgrundsätze des Klinikums gelten.
- Es handelt sich um ein Projekt nach dem Arzneimittel- oder Medizinproduktegesetz. Es besteht eine Probandenversicherung mit einer Deckungssumme von 1 Mio. DEM (bitte **Police** beifügen!).
- Es handelt sich um ein weiteres Projekt. Für Personenschäden besteht eine Haftpflichtversicherung mit einer Deckungssumme von DEM (bitte **Police** beifügen!).
- Es handelt sich um ein Projekt, bei dem für die Patienten/Probanden eine Wegeversicherung erforderlich ist (bitte **Police** beifügen!).

12. Wenn ein zu prüfendes Medikament nicht zugelassen oder für die beabsichtigte Indikation nicht zugelassen ist:

Sind die Unterlagen beim Bundesinstitut für Arzneimittel hinterlegt? - entfällt -

13. Der Antragsteller erklärt, dass er den Inhalt des von einem Sponsor zugeleiteten Studienprotokolls sowie den Inhalt der Investigator's Brochure zur Kenntnis genommen hat und keine Einwände dagegen erhebt. Er erklärt ferner, dass er bei zukünftigen Amendments, bzw. amendment-ähnlichen Schriftsätzen zum Antrag, in gleicher Weise verfahren wird.

14. Das dem Antrag zugrundeliegende Studienprotokoll ist beigelegt.

Mit der Durchführung
des Forschungsvorhabens
einverstanden

.....
Unterschrift des Abteilungsleiters

.....
Unterschrift des Antragstellers

Adresse:

.....

.....

☎ :

FAX:

@mail:

7.2.2 Fragebogen

Code: _____

**Fuß-Check 2004****9. Giessener Diabetikertag 28.8.2004**

Ein gemeinsames Projekt der Mediz. Klinik u. Poliklinik III und des Zentrums für Dermatologie und Andrologie des Universitätsklinikums Giessen

Alle Teilnehmer (Typ-1- und Typ-2 Diabetiker sowie nicht an Diabetes erkrankte Begleitpersonen) werden gebeten, diesen Fragebogen möglichst vollständig auszufüllen (Zutreffendes bitte ankreuzen) und am Veranstaltungstag am Anmeldestand für den Fuß-Check 2004 abzugeben. Dort erhalten Sie weitere Informationen zum Ablauf der Fußuntersuchung, die etwa 20 min. Zeit in Anspruch nehmen wird.

Initialen (Vorname/Nachname) ___ / ___		
Alter _____ Jahre	<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> männlich
Körpergröße / Körpergewicht	_____ cm	_____ kg
Diabetes -Erkrankung <input type="checkbox"/> Typ-1 <input type="checkbox"/> Typ-2 <input type="checkbox"/> Begleitperson ohne Diabetes		
Begleitperson zu Code-Nr.: _____		
Diabetesdauer (Jahre) _____ Jahre		
Spritzen Sie Insulin? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Wenn ja, wie oft spritzen Sie sich am Tag? _____ x pro Tag		
Wieviele Einheiten Insulin (gesamt) spritzen Sie sich pro Tag? ca. _____ IE pro Tag		
Nehmen Sie noch weitere Medikamente ein? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Wenn ja, welche Medikamente? (Name, Dosis in mg, wie oft, Beispiel: ASS 100 mg, 0-1-0)		
_____ mg _____	_____ mg _____	
_____ mg _____	_____ mg _____	
_____ mg _____	_____ mg _____	
_____ mg _____	_____ mg _____	
_____ mg _____	_____ mg _____	
_____ mg _____	_____ mg _____	
_____ mg _____	_____ mg _____	
_____ mg _____	_____ mg _____	

Vers. 1.3

mit freundl. Unterstützung der Fa. Aventis-Dermatologie

Fuß-Check 2004

2

Code: _____

Rauchen Sie ? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Trinken Sie regelmäßig Alkohol? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Wenn ja, wieviel Alkohol pro Woche trinken Sie etwa? _____ pro Woche		
Besteht eine Alkoholkrankheit ? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein		
Sind bei Ihnen diabetesbedingte Komplikationen bekannt? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
Wenn ja, welche?		
<input type="checkbox"/> Veränderungen am Augenhintergrund (Retinopathie)		
<input type="checkbox"/> Veränderungen der Nieren (Nephropathie)		
<input type="checkbox"/> Veränderungen an den Nerven (Neuropathie)		
<input type="checkbox"/> Herz- oder Gefäßerkrankungen		
<input type="checkbox"/> Herzinfarkt		
<input type="checkbox"/> Schlaganfall		
<input type="checkbox"/> Durchblutungsstörungen der Beine		
Welche der nachfolgend genannten neuropathie-bedingten Beschwerden haben Sie <u>an den Füßen oder Beinen</u> ?		
<input type="checkbox"/> Brennen		
<input type="checkbox"/> Taubheitsgefühl		
<input type="checkbox"/> Missempfindungen, Kribbeln		
<input type="checkbox"/> Schwächegefühl / Ermüdung		
<input type="checkbox"/> Krämpfe		
<input type="checkbox"/> Schmerzen		
wenn Schmerzen, wo sind diese lokalisiert?		
<input type="checkbox"/> Füße		
<input type="checkbox"/> Unterschenkel		
<input type="checkbox"/> Woanders		
Wann treten die o.g. Beschwerden auf?		
<input type="checkbox"/> nur nachts vorhanden		
<input type="checkbox"/> nur tagsüber vorhanden		
<input type="checkbox"/> tagsüber und nachts vorhanden		
<input type="checkbox"/> werde durch die Beschwerden nachts aus dem Schlaf geweckt		
<input type="checkbox"/> sonstiges _____		
Wodurch können die Beschwerden gemildert werden?		
<input type="checkbox"/> Gehen		
<input type="checkbox"/> Stehen		
<input type="checkbox"/> Sitzen oder Hinlegen		
<input type="checkbox"/> sonstiges _____		
Welche Schuhe tragen Sie gewöhnlich?		

vers. 1.2

Fuß-Check 2004

3

Code: _____

<input type="checkbox"/> Konfektionsschuh <input type="checkbox"/> Speziell für Diabetiker empfohlener Komfortschuh (Kaufhaus bzw. spezielles Schuhgeschäft) <input type="checkbox"/> Speziell angefertigte Einlagen (Schuhmacher) <input type="checkbox"/> Vom Schuhmacher angefertigte Maßschuhe <input type="checkbox"/> andere _____		
Hatten Sie bereits einmal ein Geschwür / Ulkus am Fuß Wenn ja, wie oft? <input type="checkbox"/> 1x <input type="checkbox"/> 2 x <input type="checkbox"/> bereits öfters	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Bitte geben Sie an, ob Sie eine der folgenden Ereignisse hatten Operationen an den Beinen/Füßen wenn ja, was wurde operiert? _____ _____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Operationen an der Wirbelsäule wenn ja, was wurde operiert? _____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Hatten Sie in der Vergangenheit schon einmal eine Pilzinfektion ?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> 1 x <input type="checkbox"/> öfters	<input type="checkbox"/> Nein
Wenn ja, an welcher Körperregion? a) Pilzinfektionen im Bereich der Füße/Fußnägel b) Pilzinfektionen im Bereich der Hände/Fingernägel c) Pilzinfektionen im Bereich der Geschlechtsteile d) Pilzinfektionen im Bereich der Mundhöhle e) Pilzinfektionen im Darm f) Sonstige Pilzinfektionen (bitte genauer angeben) g) Ich weiß es nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Monat / Jahr
Sind Pilzinfektionen mehrfach aufgetreten?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Wie wurden die Pilz-Infektionen bei Ihnen behandelt? Wenn ja, a) Äußerlich (Creme, Lösung, Puder, Nagellack (bitte anstreichen) b) Innerlich (Tabletten/Kapseln)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Nein

vers. 1.2

Wenn ja, worin besteht dieser Vorteil für den Patienten: ...individuelle Befundmitteilung über den Status einer diab. Polyneuropathie und eines evtl. vorhandenen Pilzbefalls mit ggf. erforderlichen therapeutischer Konsequenz.....

.....
- einem rein wissenschaftlichen Ziel ohne unmittelbaren Nutzen für den Patienten, aber mit mittelbarem Nutzen für zukünftige Patienten? nein

9a. **Bei Arzneimittelprüfungen** (bitte ankreuzen): - entfällt -

Das Medikament ist:

- neu entwickelt, nicht registriert.
- bekannt, nicht registriert.
- bekannt, registriert, mit neuer Indikation oder Dosierung.
- in anderen Ländern zugelassen oder registriert.
- bekannt, registriert.

9b. **Bei Medizinprodukten:** Besitzt das Produkt eine CE-Nr.? ja / nein

10a. Inwieweit bedeutet die Studie eine zusätzliche Belastung für Patienten/Probanden?

.....
Zeitaufwand von 15 min. für das Ausfüllen eines Fragebogens und weiteren ca. 15 min. f. die o.g. Untersuchung.....

10b. Welche typischen Nebenwirkungen oder Komplikationen sind zu erwarten?

- Hämatom infolge einer venösen Blutentnahme am Unterarm respektive im Bereich der Cubitalvene
- oberflächliche Hautläsion infolge der Probenentnahme
- lokale kontakt-allergische Reaktion auf Indikatorpflaster

.....
.....

10c. Welche Risiken bestehen für die Probanden oder Patienten?

...s.o., darüberhinaus keine zu erwarten

.....

10d. Wie können Komplikationen erkannt und behandelt werden?

im Falle einer Hautläsion infolge der Probenentnahme Versorgung durch steriles Wundpflaster.

Fuß-Check 2004

5

Code: _____

Vermuten Sie derzeit bei sich einen Nagelpilz?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Weiß nicht	
Ich kenne mich mit der Vorbeugung von Pilzinfektionen aus Ich würde gerne mehr darüber erfahren	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nein
Ich kenne mich mit den Komplikationen von Pilzinfektionen aus Ich würde gerne mehr darüber erfahren	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nein
Ich bin in regelmäßiger ärztlicher Betreuung, bei der auch auf Pilzinfektionen geachtet wird wenn ja, wie häufig? ____ x pro Jahr	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Ich inspiziere täglich meine Füße auf Verletzungen/Infektionen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Ich verwende eine Hautcreme/Hautöl im Bereich der Füße wenn ja, wie oft? ____ x pro Woche	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Ich verwende ein Antipilzmittel im Bereich der Füße zur Vorbeugung Wenn ja, welches? _____	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Ich suche regelmäßig eine Fußpflegerin/Fußpfleger auf	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Ich treibe regelmäßig Sport Wenn ja, welchen Sport? _____ Wenn ja, ____ Stunden pro Woche	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Nutzen Sie öffentliche Duschen und Schwimmbäder? Wenn ja, tragen Sie Badeschuhe?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Nein

vers. 1.2

Fuß-Check 2004

6

Code: _____

Ich habe folgende Veränderungen an den Füßen
(Zutreffendes bitte ankreuzen)

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Schmerzen | | |
| <input type="checkbox"/> Gefühlsausfälle | | |
| <input type="checkbox"/> Geschwür(e) | | |
| <input type="checkbox"/> Durchblutungsstörungen | | |
| <input type="checkbox"/> Veränderungen der Fußform | | |
| <input type="checkbox"/> trockene Haut | | |
| <input type="checkbox"/> vermehrte Hautschuppung | | |
| <input type="checkbox"/> Hauteinrisse | | |
| <input type="checkbox"/> Nagelveränderungen (Nagelverdickung, gelbliche Verfärbung der Nägel, Krümelnägel, Nagelbettentzündung (<u>bitte unterstreichen</u>)) | | |
| <input type="checkbox"/> „pilzverdächtige“ Veränderungen | | |
| <input type="checkbox"/> sonstige _____ | | |

Bitte auch noch die nächste (letzte) Seite beachten!

Fuß-Check 2004

7

Code: _____

Einverständniserklärung

Ich habe mir anhand des Informationsschreibens bzw. Aufklärungsbogens einen Überblick über die klinische Untersuchung verschafft.

Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen und bin insbesondere über den näheren Inhalt und den praktischen Ablauf der Untersuchung sowie mögliche Vorteile, Risiken oder Belastungen sowie Angelegenheiten des Datenschutzes informiert. Ich habe jederzeit das recht mein Einverständnis jederzeit und ohne Angabe von Gründen zu widerrufen. Durch den Widerruf entstehen mir keinerlei Nachteile.

Mit der Teilnahme an der klinischen Untersuchung bin ich einverstanden.

Mein Einverständnis umfasst auch die beschriebene Verwendung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere die Erhebung und Verarbeitung von Angaben über meine Gesundheit

.....
(Ort, Datum)

(Unterschrift Patient/in)

Wenn Sie über das Ergebnis der Untersuchung informiert werden wollen, so geben Sie bitte nachfolgend Ihre Adresse an, wir werden Ihnen nach Auswertung der Proben Ihren Befund mitteilen.

Name _____ Vorname _____

Straße _____

PLZ _____ Wohnort _____

Tel.: _____

(Diese Angaben sind freiwillig und dienen lediglich der Befundzuordnung für die Mitteilung Ihrer persönlichen Befunde an Sie; diese letzte Seite wird im Anschluß noch vor der weiteren wissenschaftlichen Auswertung der Daten von den Seiten mit Ihren Antworten getrennt!)

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!!!

Ihre Kommentare, Fragen und Anmerkungen

vers. 1.2

7.2.3 Dokumentationsbogen

Dokumentationsbogen Fuss -Check 2004



Verdacht auf Fußmykose?

Verdacht auf Nagelmykose?

Patientendaten	Patienten Nr.	Initialen des Patienten	Geburts- jahr	Geschlecht	Größe (cm)	Gewicht (kg)
	<input type="text"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	19 <input type="text"/>	männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Befund

Lokalisation

Hände/Füße	Rechts	Links	Rechts	Links
	5 4 3 2 1	1 2 3 4 5	5 4 3 2 1	1 2 3 4 5

Schweregrad der
Onychomykose

- leicht
mittel
schwer

Erstmaliges Auftreten

Tag	Monat	Jahr
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Dokumentationsbogen
Fuss -Check 2004**

Nagelmykose

Material-
entnahme



Proben Nr.

Hände/Füße	Rechts					Links					Rechts					Links				
	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5
Veränderung in %																				
0 %	<input type="checkbox"/>																			
bis 20 %	<input type="checkbox"/>																			
bis 40 %	<input type="checkbox"/>																			
bis 60 %	<input type="checkbox"/>																			
bis 80 %	<input type="checkbox"/>																			
bis 100%	<input type="checkbox"/>																			
Hyperkeratose																				
keine	<input type="checkbox"/>																			
leicht	<input type="checkbox"/>																			
mittel	<input type="checkbox"/>																			
stark	<input type="checkbox"/>																			
Nagelbrüchigkeit																				
keine	<input type="checkbox"/>																			
leicht	<input type="checkbox"/>																			
mittel	<input type="checkbox"/>																			
stark	<input type="checkbox"/>																			
Verfärbung																				
keine	<input type="checkbox"/>																			
leicht	<input type="checkbox"/>																			
mittel	<input type="checkbox"/>																			
stark	<input type="checkbox"/>																			

**Dokumentationsbogen
Fuss -Check 2004**

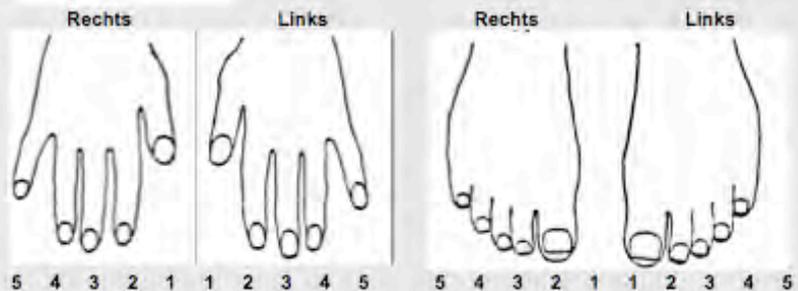
Hautmykose

Materialent-
nahme

Proben Nr.



Hände/Füße



Schuppung

keine	<input type="checkbox"/>																		
leicht	<input type="checkbox"/>																		
bis 40 %	<input type="checkbox"/>																		
mittel	<input type="checkbox"/>																		
stark	<input type="checkbox"/>																		

Hyperkeratose

keine	<input type="checkbox"/>																		
leicht	<input type="checkbox"/>																		
mittel	<input type="checkbox"/>																		
stark	<input type="checkbox"/>																		

Mazeration

keine	<input type="checkbox"/>																		
leicht	<input type="checkbox"/>																		
mittel	<input type="checkbox"/>																		
stark	<input type="checkbox"/>																		

Rhagaden

keine	<input type="checkbox"/>																		
leicht	<input type="checkbox"/>																		
mittel	<input type="checkbox"/>																		
stark	<input type="checkbox"/>																		

Dokumentationsbogen Fuss -Check 2004

Neuropathie-Check (1)	rechts				links			
Achillessehnenreflex	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> vermindert <input type="checkbox"/> fehlend				<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> vermindert <input type="checkbox"/> fehlend			
Vibrationsempfinden GZ = Grosszehengrundgelenk Mall. = Innenknöchel	GZ	___ / 8	Mall.	___ / 8	GZ	___ / 8	Mall.	___ / 8
Druckempfinden (Monofilament)	MFK1+MFK5+Ferse <input type="checkbox"/> 3/3 <input type="checkbox"/> 2/3 <input type="checkbox"/> 1/3 <input type="checkbox"/> 0/3				MFK1+MFK5+Ferse <input type="checkbox"/> 3/3 <input type="checkbox"/> 2/3 <input type="checkbox"/> 1/3 <input type="checkbox"/> 0/3			
Schmerzempfindung (Messung am Fußrücken)	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> vermindert <input type="checkbox"/> fehlend				<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> vermindert <input type="checkbox"/> fehlend			
Temperaturempfinden (Messung am Fußrücken)	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> vermindert <input type="checkbox"/> fehlend				<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> vermindert <input type="checkbox"/> fehlend			
Fußpulse (tastbar?)								
A. dors. pedis	<input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> fehlend		<input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> fehlend	
A. tib. posterior	<input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> fehlend		<input type="checkbox"/> normal		<input type="checkbox"/> fehlend	

Neuropathie-Check (2)	rechts			links		
Schweißsekretion = Farbumschlag von blau nach rosa innerhalb von 10 min. nach Aufkleben des Neuropad®	<input type="checkbox"/> rosa <input type="checkbox"/> fleckig <input type="checkbox"/> blau			<input type="checkbox"/> rosa <input type="checkbox"/> fleckig <input type="checkbox"/> blau		

Kommentar

Fragebogen-Nr.

7.2.4 Schulungsmaterial

Fuß-Check 2004
anlässlich des
9. Diabetikertages
am **28. August 2004**
Giessen



Priming-Session
25.08.2004

Fuß-Check 2004

Ziele

- attraktives Angebot an die Teilnehmer des 9. Giessener Diabetikertages
- Öffentlichkeitswirksame Präsentation der Abteilungen Dermatologie und „Med. Poli.“
- Studienprojekt - Erhebung von wissenschaftlich auswertbaren Daten

Fuß-Check 2004

Projektbeschreibung

- Bekannt: Häufigkeit von Fußpilzerkrankungen bei Diabetes mellitus häufiger
- Unklar:
 - Unterschiede Typ-1 / Typ-2 Diabetes?
 - Korrelation zu Grad einer diab. Neuropathie?
 - Weitere, prädisponierende Faktoren?
- Einmalig bisher in Deutschland:
 - Datenerhebung für Mykose und diab. PNP bei Typ-1, Typ-2 und Probanden aus der gleichen Hautgemeinschaft
 - bezügl. diab. PNP sensible wie auch autonome NP

Fuß-Check 2004

Bereits erledigte Vorarbeiten

- Fragebögen erstellt
- Dokumentationsbogen erstellt
- „Proben-Set-Tüte“ bereits vorbereitet und durchnummeriert
- Materialbedarf steht bereit
- Anmeldungen für Fuß-Check zum Großteil bereits erfolgt, freie Termin-Valenzen werden am Veranstaltungstag vergeben
- Fragebögen bereits an Teilnehmer versandt
- Großes Helferteam

Fuß-Check 2004

Lokalität

- Fuß-Check 2004 „Untersuchungsstraße“
- Fläche im Untergeschoß der Kongresshalle, vor den Garderoben (> 100 qm Fläche)
- 9 Untersuchungskabinen (Liege, Stuhl, Mülleimer, Abwurf, Ablage = Tresen der Garderobe)
- Anmeldungs-Desk = Stand der Fa. Aventis Dermatologie

Fuß-Check 2004

Ablauf (1) Anmeldung

- Termin klären
- Fragebogen ausgeben bzw. Fragebogen entgegennehmen und auf Plausibilität prüfen
- Code/Label auf 1. und letzte Seite des Fragebogens aufbringen (Achtung: bei Begleitpersonen auf Protokollierung des Codes des zugehörigen Patienten achten, Beispiel: Pat. Code = „0240“ dann auf Fragebogen der Begleitperson notieren „0240B“)
- „Untersuchungs-Set“ aushändigen (= vorbereiteter Gefrierbeutel mit Dokumentationsbogen, 2 Blutröhrchen, 3 Probengefäße, alle nummeriert)
- Patienten/Probanden zu US-Kabine begleiten?

Fuss-Check 2004

Ablauf (2) - in der Untersuchungskabine

- Entkleiden der Füße (beidseitig)
- Legen auf die Liege
- Myko-Team
 - Dokumentationsbogen ausfüllen
 - Fotodokumentation
 - Probenentnahme nach Anleitung
- PNP+BE-Team
 - Kleben der Neuropad-Pflasters u. Stellen des Zeitmessers auf 10 min.
 - Pulse fassen u. PNP-Untersuchung (Stimmgabeltest, Monofilament, TipTherm, NeuroTip, ASB)
 - Blutabnahme (HbA1c + TSH)
 - Ablesen des Neuropad-Ergebnisses nach 10 min.

Fuss-Check 2004

Ablauf (3) Fragebogen

- s. Anlage

Fuss-Check 2004

Ablauf (4) Entnahme der Haut- und Nagel-Proben

- s. Beschreibung (OA PD Dr. P. Maysner)

Fuss-Check 2004

Ablauf (5) Dokumentationsbogen

- s. Anlage

Fuss-Check 2004

Ablauf (6) Blutentnahme - Material

- Proben
 - 1 Röhrchen EDTA
 - 1 Röhrchen Serum
- Abnahmesystem Sarstedt Butterfly
- Desinfektion
- Tupfer
- Stauschläuche
- Abwurfbehälter
- Probensammlung: Tresen Ständer, Kühlboxen

Fuss-Check 2004

Ablauf (7) Neuropathie-Untersuchung (1)

- Autonome Neuropad ® (Schweißsekretion)



10 min

kein Farbumschlag,
blau = pathologisch

unvollst. Farbumschlag,
fleckig = pathologisch

vollst. Farbumschlag,
rosa = normal

Ablauf (8) Fuß-Check 2004

Neuropathie-Untersuchung (2)

- **Senso-motorische NP**
 - **Achillessehnenreflex (ASR)**
 - normal (bds. spontan auslösbar)
 - vermindert (nur nach Bahnung auslösbar)
 - fehlend (nicht auslösbar)



Ablauf (9) Fuß-Check 2004

Neuropathie-Untersuchung (3)

- **Sensorische NP**
 - **Vibrationsempfinden** (128 C Stimmgabel nach Rydel-Seiffert)
 - Prüflort: 1. Großzehengrundgelenk
2. Malleolus medialis
 - Angabe in ___ / 8 Normale Werte: altersabhängig
 - < 60 Jahre 7/8 - 8/8
 - 60-80 Jahre ≥ 6/8
 - > 80 Jahre ≥ 4/8

Praktisch:
Vor-Test, z.B. an der Hand
Augen schließen lassen
Stimmgabel anschlagen + Aufsetzen
Ablesen ___/8 zum Zeitpunkt des
völligen Verschwindens einer Vibrationswahrnehmung



Ablauf (10) Fuß-Check 2004

Neuropathie-Untersuchung (4)

- **Sensorische NP**
 - **Druckempfinden** (Monofilament nach Semmes-Weinstein, 10 g Druck)
 - Prüflort: Mittelfersalköpfchen (MTK 1,5)
Ferse
 - Normalwerte: 2 von 3 Testungen richtig




Praktisch: Vor-Test, z.B. an der Hand
Augen schließen lassen
Monofilament für 2 s senkrecht aufsetzen, soviel Druck, daß sich das Filament gerade eben biegt
Angabe in ___ / 3 für jede Seite

Achtung: nicht unmittelbar auf ausgeprägte Verhornung aufsetzen

Ablauf (11) Fuß-Check 2004

Neuropathie-Untersuchung (5)

- **Sensorische NP**
 - **Temperaturempfinden** (TipTherm)
 - Prüflort: Fußrücken
 - Normalwerte: 2 von 3 Testungen richtig



Praktisch: Vor-Test, z.B. an der Hand
Augen schließen lassen
TipTherm in randomisierter Reihenfolge jeweils mindestens auf jeder Seite 3 x für je 2 s aufsetzen

Ablauf (12) Fuß-Check 2004

Neuropathie-Untersuchung (6)

- **Sensorische NP**
 - **Schmerzempfinden** (Neurotip®)
 - Prüflort: Fußrücken
 - Normalwerte: mind. 2 von 3 Testungen richtig




Praktisch: Vor-Test, z.B. an der Hand
Augen schließen lassen
Neurotip in randomisierter Reihenfolge jeweils mit spitzer/stumpfer Seite an beiden Füßen mindestens 3 x für je 2 s aufsetzen

Hygienische Aspekte Fuß-Check 2004

- **Schutzmittel / Schutzkleidung**
- **bei jedem Pat. Handschuhwechsel**
- **Liegenauflage für jeden Pat. neu, 1 Stück Papier der Liegenauflage vor der Liege auf den Boden legen als Aufrittfläche für Aus- und Anziehen der Schuhe**
- **gebrauchte Butterfly und Neurotips (spitz/stumpf), Skalpell oder Curetten u.ä. in gelbe Abwurfbehälter**
- **Wischdesinfektion mit b. Bed.**
- **Sterilium für Händedesinf.**
- **Softasept für Hautdesinf. vor Blutentnahme**
- **Tupfer, Papierabfälle, Handschuhe, ... in die roten Müllsäcke**

7.3 Bisherige Veröffentlichungen aus den hier vorgelegten Daten

7.3.1 Originalarbeit

Eckhard, M., A. Lengler, J. Liersch, R. G. Bretzel and P. Mayser. Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus--results of two independent investigations. *Mycoses* 2007; 50: 14-19.

7.3.2 Als Abstract (ap) veröffentlichtes Poster

Eckhard, M., A. Lengler, J. Liersch, H. Ulbricht, K. Nietsch, R. Bretzel and M. P. Fußmykosen bei Diabetes mellitus - Ergebnisse des FussChecks anlaesslich eines großen regionalen Diabetikertages. 40. Jahrestagung der Deutschen Diabetesgesellschaft 2005, ICC Berlin, Kirchheim & Co GmbH, Mainz.

8 Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.

Azita Lengler

Fachärztin für Hygiene und Umweltmedizin

Fachärztin für Allgemeinmedizin

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Professor Dr. med. R.G. Bretzel und meinem Betreuer, Dr. med. Michael Eckhard, für die Überlassung des Themas, für die vielen Ideen und die Unterstützung während der gesamten Dauer der Arbeit herzlich danken.

Professor Dr. med. Peter Mayser gilt mein besonderer Dank für die Beratung und Unterstützung bei der mykologischen Befunderhebung.

Ganz herzlich möchte ich mich bei den Teilnehmern der Studie bedanken, die diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Gleichermaßen danke ich herzlich allen, die an der Logistik, den Erhebungen und Untersuchungen beteiligt waren: Martin Bayer, Ansgar Brandhorst, Markus Mann, A. Demirbag, Dr. Michael Eckhard, Dr. Britta Fischer, Fr. Förster (Labor, Dermatologie), Dr. Geiger (Fa. Aventis), Stefanie Gutsuz, Dr. Hofer (Fa. Aventis), Dr. Jutta Liersch Pia Kranich, Monika Kuncke, Yvonne Lauer, Hannelore Mälzer, Markus Mann, Konstantin Mavrakis (†), Prof. Dr. Peter Mayser, Ilker Mehmet, Dr. Nitsch (Fa. Aventis), Hege Reinhardt, Ruth Reuter, Jutta Sitte, Sina Streichert, Kirstin Sturm, Dr. Ulbricht (Fa. Aventis), Matthias Viehmann, Ralf Weber, Daniel Winter, Kerstin Wollenhaupt.

Für die statistische Beratung bedanke ich mich bei Jürgen Reitze, Institut MoReData GmbH, Gießen und möchte an dieser Stelle auch Frau Marion Mann († 2008) vom Institut für medizinische Informatik, AG Statistik, Justus-Liebig-Universität Gießen gedenken, die mich bei den ersten statistischen Bewertungen unterstützt hat.

Andreas und Barbara Schulz danke ich für die Unterstützung bei der Literaturrecherche, Professorin a.D. Dr. rer. nat. Anna Barbara Fischer, Dr. oec. troph. Jutta Liersch, Christina Paulus-Schmidt und Dipl.-Ing. Anja zur Nieden (MPH), für das Korrekturlesen und die guten Ratschläge zur Manuskripterstellung.

Selbstverständlich gilt mein Dank auch allen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik III und Poliklinik und der Dermatologie, die an dieser Studie beteiligt waren und mich in irgendeiner Form unterstützt haben und hier nicht näher aufgeführt werden können.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien des metabolischen Syndroms (International Diabetes Federation, IDF, 2005).....	3
Tabelle 2. Soziodemografische Daten für das Gesamtkollektiv und die Gruppen.	35
Tabelle 3: Deskriptive Auswertung der Diabetesdauer im Vergleich.....	37
Tabelle 4: Diabetestherapie bei teilnehmenden Diabetikern im Vergleich.....	37
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Defizit - Scores (NDS) in den Teilnehmergruppen.....	38
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen-Defizit-Scores NDS (dichotomisiert, cut-off = Median) in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi ² -Test.	39
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) in den Teilnehmergruppen.....	40
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom-Scores NSS (dichotomisiert, cut-off = Median) in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi ² -Test	41
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde	43
Tabelle 10: Spektrum der Pilzerreger nach Lokalisation	44
Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung für <i>Dematiaceen</i> (Schwärzepilze) innerhalb der Teilnehmerkollektive.....	46
Tabelle 12: Glykämische Stoffwechsellage - Deskriptive Auswertung des HbA1c im Vergleich.....	46
Tabelle 13: Schilddrüsenfunktion – Deskriptive Auswertung der TSH-Serumkonzentration im Vergleich.....	47
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung des Schmerzempfindens auf die Teilgruppen im Unterkollektiv der Teilnehmer mit Norm-TSH (0,4 - 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi ² -Test	47
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Ausprägungen des Achillessehnenreflexes auf die Teilgruppen im Unterkollektiv der Teilnehmer mit Norm-TSH (0,4 - 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	48
Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der Makroangiopathie auf die unterschiedlichen Teilnehmerkollektive; Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	49
Tabelle 17: Angaben zur Häufigkeit von Fußulzera in den Teilnehmergruppen	50
Tabelle 18: Regelmäßige ärztliche Betreuung in den unterschiedlichen Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi ² -Test	50
Tabelle 19: Tägliche Inspizierung der Füße in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi ² -Test	51
Tabelle 20: Prophylaktische Verwendung eines Antipilzmittels in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi ² -Test	52
Tabelle 21: Regelmäßige sportliche Aktivität in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi ² -Test	53

Tabelle 22: Nutzung öffentlicher Bäder (mit und ohne Badeschuhe) in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi ² -Test	53
Tabelle 23: Deskriptive Statistik von NDS und NSS für das gesamte Teilnehmerkollektiv ...	54
Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung des dichotomisierten Neuropathischen Defizit-Scores (NDS) bezogen auf (a) Alter, (b) Geschlecht, (c) Diabetesdauer und (d) diabetische Stoffwechsellage (HbA1c); Kreuztabellen mit Fisher's Exact-Test.	56
Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Defizit-Scores NDS (dichotomisiert, cut-off = Median) bezogen auf die Testergebnisse der Sudmotorik; Kreuztabelle mit Chi ² –Test	57
Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Defizitscores NDS (dichotomisiert am Median) bezogen auf die Häufigkeitsangaben zu früheren Fußulzera; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.....	58
Tabelle 27: Ergebnisse der errechneten Wahrscheinlichkeiten (Fisher's Exact-Test) p für Zusammenhänge von früheren Fußulzera mit Neuropathischen Defiziten im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen.....	58
Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Defizit-Scores NDS (dichotomisiert, cut-off = Median) bezogen auf die Testergebnisse des Druckempfindens (Monofilament nach Semmes-Weinstein); Kreuztabelle mit Chi ² -Test	59
Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom-Scores NSS (dichotomisiert, cut-off = Median) in den Teilgruppen für Teilnehmer mit normaler Schilddrüsenfunktion (TSH=0,4 - 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	61
Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom - Scores NSS (dichotomisiert, cut-off = Median) bezogen auf die Testergebnisse des Druckempfindens (Monofilament nach Semmes-Weinstein); Kreuztabelle mit Chi ² – Test	62
Tabelle 31: Häufigkeitsverteilung des Alters bezogen auf die Befunde der Sudomotorik (Neuropad [®]); Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	63
Tabelle 32: Ergebnisse der Korrelationen der Sudomotorik (Neuropad [®]) mit Neuropathischem Defizit- (NDS) und Symptom- (NSS) Score für das Kollektiv aller Diabetiker (DM1+2) und in den Teilgruppen (DM1 und DM2).....	64
Tabelle 33: Häufigkeitsverteilung der Schmerzempfindung bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	65
Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf das Geschlecht (a) im Gesamtkollektiv und (b) im Kollektiv der gesunden Begleitpersonen; Kreuztabellen mit Fisher's Exact-Test	67
Tabelle 35: Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse des Neuropathischen Defizit-Scores NDS (dichotom) bezogen auf die Diabetesdauer im Unterkollektiv der Diabetiker mit positivem mykologischem Befund; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.	68
Tabelle 36: Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse des Neuropathischen Defizit-Scores NDS (dichotom) bezogen auf die Ergebnisse des HbA1c im Unterkollektiv der Diabetiker mit positivem mykologischem Befund; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test	69

Tabelle 37: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Ergebnisse des Neuropathischen Symptom-Scores NSS (dichotom); Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.....	69
Tabelle 38: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Ergebnisse der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	71
Tabelle 39: Ergebnisse der errechneten (Chi ² -Test) Wahrscheinlichkeit p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und positiven mykologischen Befunden im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen.....	71
Tabelle 40: Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse des Neuropathischen Defizit-Scores NDS (dichotom) bezogen auf die Diabetesdauer im Unterkollektiv der Teilnehmer mit positivem mykologischem Befund; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.....	72
Tabelle 41: Ergebnisse der errechneten (Fisher's Exact-Test) Wahrscheinlichkeit p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und neuropathischen Defiziten (NDS > 5) bei Teilnehmern mit positiven mykologischen Befunden (Gesamtkollektiv und Teilgruppen).....	72
Tabelle 42: Häufigkeitsverteilung der Makroangiopathie bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	76
Tabelle 43: Ergebnisse der errechneten (Chi ² -Test) Wahrscheinlichkeit p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und Durchblutungsstörungen im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen.....	76
Tabelle 44: Häufigkeitsverteilung der Makroangiopathie bezogen auf die Angaben früherer Fußulzera (Gesamtkollektiv); Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.....	77
Tabelle 45 Ergebnisse der errechneten Wahrscheinlichkeit (Fisher's Exaxt-Test) p für Zusammenhänge von früheren Fußulzera und Durchblutungsstörungen im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen.....	77
Tabelle 46: Häufigkeitsverteilung der Schmerzempfindung bezogen auf die Häufigkeitsangaben früherer Fußulzera; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.....	78
Tabelle 47: Ergebnisse der Wahrscheinlichkeiten p (Fisher's Exact- und Chi ² -Test) für Zusammenhänge häufigerer früherer Fußulzera mit häufigeren verschlechterten neurologischen Untersuchungsergebnissen im Gesamtkollektiv und in den Teilgruppen.....	78
Tabelle 48: Häufigkeitsverteilung der Sudomotorik (Neuropad [®]) in den unterschiedlichen Teilnehmergruppen, Gesamtergebnisse mit dem jeweils schlechteren Befund von linkem oder rechtem Fuß; Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	117
Tabelle 49: Häufigkeitsverteilung der Sudomotorik (Neuropad [®]) in den unterschiedlichen Teilnehmergruppen, Ergebnisse des rechten Fußes; Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	117
Tabelle 50: Häufigkeitsverteilung der Sudomotorik (Schweißsekretion) in den unterschiedlichen Teilnehmergruppen, Ergebnisse des linken Fußes; Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	118
Tabelle 51: Häufigkeitsverteilung des Vibrationsempfindens in den Teilnehmergruppen mit Norm-TSH (0,4 - 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	118
Tabelle 52: Häufigkeitsverteilung des Temperaturempfindens in den Teilnehmergruppen mit Norm-TSH (0,4 - 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	118

Tabelle 53: Verwendung von Hautcremes/ -öl in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi ² -Test	119
Tabelle 54: Regelmäßige professionelle Fußpflege in den Teilnehmergruppen; Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	119
Tabelle 55: Kreuztabelle mit Chi ² -Test – Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Defizit-Scores (NDS) (dichotomisiert, cut-off = Median) in den Teilnehmergruppen mit normaler Schilddrüsenfunktion (TSH=0,4 - 2,5 mU/ml)	120
Tabelle 56: Häufigkeitsverteilung des dichotomisierten Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) auf (a) Alter, (b) Geschlecht, (c) Diabetesdauer und (d) diabetische Stoffwechsellage (HbA1c); Kreuztabellen mit Fisher's Exact-Test	121
Tabelle 57: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) (dichotomisiert, cut-off = Median) bezogen auf die Testergebnisse der Sudmotorik; Kreuztabelle mit Chi ² –Test	122
Tabelle 58: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) (dichotomisiert am Median) bezogen auf die Häufigkeitsangaben zu früheren Fußulzera; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.....	122
Tabelle 59 Ergebnisse der errechneten Wahrscheinlichkeit (Fisher's Exaxt-Test) p für Zusammenhänge von früheren Fußulzera mit neuropathischen Symptomen (NSS) im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen.....	122
Tabelle 60: Häufigkeitsverteilung des Geschlechts bezogen auf die Befunde der Sudomotorik (Neuropad [®]); Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	123
Tabelle 61: Häufigkeitsverteilung der Kategorien der Diabetesdauer bezogen auf die Befunde der Sudomotorik (Neuropad [®]); Kreuztabelle mit Chi ² -Test	123
Tabelle 62: Häufigkeitsverteilung der am Median dichotomisierten Befunde für den HbA1c bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi ² -Test... 124	124
Tabelle 63: Häufigkeitsverteilung der bei einem Cut-Off Wert von 7 dichotomisierten Befunde für den HbA1c bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	124
Tabelle 64: Häufigkeitsverteilung der bei einem Cut-Off Wert von 8 dichotomisierten Befunde des HbA1c bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi ² -Test	125
Tabelle 65: Häufigkeitsverteilung der Sudomotorik in den Teilnehmergruppen mit normaler Schilddrüsenfunktion (TSH=0,4 - 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi ² -Test .. 125	125
Tabelle 66: Häufigkeitsverteilung der Sudomotorik in den Teilnehmergruppen mit Schilddrüsenüberfunktion (TSH<0,4 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi ² -Test	126
Tabelle 67: Häufigkeitsverteilung der Sudomotorik in den Teilnehmergruppen mit Schilddrüsenunterfunktion (TSH > 2,5 mU/ml); Kreuztabelle mit Chi ² -Test	126
Tabelle 68: Häufigkeitsverteilung der Ausprägungen des Achillessehnenreflexes bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi ² -Test.....	127
Tabelle 69: Ergebnisse der errechneten (Chi ² -Test) Wahrscheinlichkeiten p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und vermindertem/ fehlendem Achillessehnenreflex im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen	127

Tabelle 70: Häufigkeitsverteilung des Vibrationsempfindens bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi ² -Test	128
Tabelle 71: Ergebnisse der errechneten (Chi ² -Test) Wahrscheinlichkeiten p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und vermindertem Vibrationsempfinden im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen.....	128
Tabelle 72: Häufigkeitsverteilung des Temperaturempfindens bezogen auf die Befunde der Schweißsekretion; Kreuztabelle mit Chi ² -Test	129
Tabelle 73: Ergebnisse der errechneten (Chi ² -Test) Wahrscheinlichkeiten p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und vermindertem Temperaturempfinden im Gesamtkollektiv und den Teilgruppen	129
Tabelle 74: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf das Alter im Gesamtkollektiv; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.....	129
Tabelle 75: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Ergebnisse des Neuropathischen Defizit-Scores (NDS) (dichotom); Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.....	130
Tabelle 76: Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) (dichotom) bezogen auf die Diabetesdauer im Unterkollektiv der Diabetiker mit positivem mykologischem Befund; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test	130
Tabelle 77: Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) (dichotom) bezogen auf den HbA1c-Wert im Unterkollektiv der Diabetiker mit positivem mykologischem Befund; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test	131
Tabelle 78: Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) (dichotom) bezogen auf die Schweißsekretion im Unterkollektiv der Teilnehmer mit positivem mykologischem Befund; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.	131
Tabelle 79: Ergebnisse der errechneten (Fisher's Exact-Test) Wahrscheinlichkeit p für Zusammenhänge von gestörter Schweißsekretion und neuropathischen Symptomen (NSS > 4) bei Teilnehmern mit positiven mykologischen Befunden (Gesamtkollektiv und Teilgruppen)	131
Tabelle 80: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die glykämische Stoffwechsellage (HbA1c ≤ oder > 6,7%) (a) im Kollektiv aller Diabetiker (DM1+2), (b) bei Typ 1 (DM1) und (c) bei Typ 2-Diabetikern (DM2); Kreuztabellen mit Fisher's Exact-Test	132
Tabelle 81: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Diabetesdauer (≤ oder >120 Monate) (a) im Kollektiv aller Diabetiker (DM1+2), (b) bei Typ 1 (DM1) und (c) bei Typ 2-Diabetikern (DM2); Kreuztabellen mit Fisher's Exact- Test.....	133
Tabelle 82: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Optionen der Diabetestherapie; Kreuztabelle mit Chi ² -Test	134
Tabelle 83: Verteilung mykologischer Befunde bei Diabetespatienten und ihren gesunden Begleitpersonen; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test	135
Tabelle 84: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zur regelmäßigen ärztlichen Betreuung; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test	135

Tabelle 85: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zur Eigeninspektion der Füße; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.....	135
Tabelle 86: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zur Verwendung von Hautcremes/ -öl an den Füßen; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test	136
Tabelle 87: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zur professionellen Fußpflege; Kreuztabelle mit Fisher's-Exact-Test	136
Tabelle 88: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zur sportlichen Aktivität; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.....	136
Tabelle 89: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zur Nutzung öffentlicher Bäder; Kreuztabelle mit Chi ² -Test	137
Tabelle 90: Häufigkeitsverteilung der mykologischen Befunde bezogen auf die Angaben zu früheren Anwendung von Antimykotika; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test	137
Tabelle 91: Häufigkeitsverteilung der Ausprägungen des Achillessehnenreflexes bezogen auf die Angaben der Häufigkeit früherer Fußulzera; Kreuztabelle mit Chi ² -Test	137
Tabelle 92: Häufigkeitsverteilung des Vibrationsempfindens bezogen auf die Häufigkeitsangaben früherer Fußulzera; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.....	138
Tabelle 93: Häufigkeitsverteilung des Temperaturempfindens bezogen auf die Häufigkeitsangaben früherer Fußulzera; Kreuztabelle mit Fisher's Exact-Test.....	138

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diabetische Folgeerkrankungen - Übersicht	5
Abbildung 2: Farbumschläge des Neuropad [®] -Pflasters (Quelle: www.neuropad.de)	18
Abbildung 3: Eindrücke vom Untersuchungstag - obwohl in 9 Kabinen parallel über 8 Stunden untersucht wurde, konnten nicht alle Teilnahmewünsche erfüllt werden.....	27
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Defizit-Scores (NDS) in den Teilnehmergruppen.....	38
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des Neuropathischen Symptom-Scores (NSS) in den Teilnehmergruppen.....	40
Abbildung 6: Total-dystrophische Onychomykose (TDO; Erreger <i>T. rubrum</i>) mit Verdickung der Nagelplatten - Gefahr von Druckschäden bei gleichzeitig bestehender Polyneuropathie	42
Abbildung 7: Gleicher Patient wie in Abb. 6 - Mocassin-Tinea (Erreger <i>T. rubrum</i>), oft als trockene Haut fehlgedeutet.	42
Abbildung 8: Tinea pedis interdigitalis (Erreger <i>T. mentagrophytes</i>) – mögliche Eintrittspforte für komplikationsträchtige bakterielle Folgeinfektionen beim diabetischen Fußsyndrom.	43
Abbildung 9 Verteilung der Mykosen nach Lokalisation.	44
Abbildung 10: Spektrum der Pilzerreger, die in Kultur nachgewiesen wurden.	45

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5598-1

