

Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie

der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Pilotstudie zu einer sensorbestückten Einlegesohle mit
gesunden Probanden und Patienten mit diabetischer
Neuropathie**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Jan Malanowski

aus Starnberg

Magdeburg 2019

Bibliografische Beschreibung:

Malanowski, Jan:

Pilotstudie zu einer sensorbestückten Einlegesohle mit gesunden Probanden und Patienten mit diabetischer Neuropathie. – 2019 - 77 Bl., 17 Abb., 11 Tab., 4 Anl.

Kurzreferat:

Das Diabetische Fußsyndrom ist eine schwerwiegende Folgeerkrankung bei Diabetes mellitus, die mit erhöhter Mortalität und Morbidität einhergeht. Chronische Fußverletzungen bei Diabetikern entstehen durch unbemerkte übermäßige Druckbelastung im Bereich des Fußes. Die Druckbelastung verringert die regionale Durchblutung, was zu einer Schädigung und zum Absterben des Gewebes führen kann.

Die Therapie stellt Ärzte vor eine besondere Herausforderung, weshalb der Prävention ein besonders Gewicht zukommt. Aus diesem Anlass wurde an der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie in Magdeburg in Kooperation mit der IFAK System GmbH eine Einlegesohle entwickelt. Die Einlegesohle beinhaltet 8 Temperatur- und Drucksensoren, die kontinuierliche Messungen vornehmen können und bei Über-/unterschreiten von noch zu definierenden Grenzwerten via Smartphone einen Alarm auslösen. Die Hypothese der vorliegenden Arbeit ist, dass eine übermäßige, lokale Druckbelastung der Füße zu einer messbaren temporären Temperaturabnahme führt. Primäres Ziel der Arbeit ist der Nachweis, dass die genannte Hypothese eines Temperaturabfalls bei Patienten ohne Diabetes und ohne Polyneuropathie reproduzierbar ist. Zudem soll der Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Temperaturmessung bestimmt werden. Es wurde ein Kollektiv von 31 Probanden im Zeitraum von 07/2012 bis 05/2016 der klinischen Studie unterzogen.

Die Hypothese, dass es bei Druckbelastung während des Stehens zu einer Temperaturabnahme an den Prädilektionsstellen der Fußsohle von gesunden Probanden kommt, wurde bestätigt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Belastungsdauer und der Abnahme der gemessenen Fußtemperatur. Die Umgebungstemperatur beeinflusste die von uns vorgenommenen Messungen nicht, stieg jedoch asymptotisch an und wurde bei der Interpretation der Messwerte herausgerechnet.

Schlüsselwörter:

Diabetes, Diabetisches Fußsyndrom, Plantar-Druck, Neuropathie, Druckentlastung

I. INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG.....	1
1.1.	Aktuelle Situation und Prävalenz von Diabetes	1
1.2.	Diabetes und Folgeerkrankungen	1
1.3.	Das Diabetische Fußsyndrom.....	2
1.3.1.	Epidemiologie	3
1.3.2.	Pathogenese.....	4
1.3.3.	Risikofaktoren.....	6
1.3.4.	Klinik und Diagnostik.....	9
1.3.5.	Klassifikation	10
1.3.6.	Therapie.....	12
1.3.7.	Ökonomische Faktoren	12
1.3.8.	Präventionsmaßnahmen	13
1.4.	Zielsetzung der Arbeit	15
2.	MATERIAL & METHODEN	17
2.1.	Überblick und Versuchsplanung	17
2.1.1.	Studienplanung.....	17
2.1.2.	Begründung für den Aufbau der klinischen Prüfung	18
2.2.	Patientenkollektiv	18
2.3.	Material und Durchführung.....	20
2.3.1.	Beschreibung des Prüfproduktes.....	20
2.3.2.	Verfahren zum Einholen der Einverständniserklärung	21
2.3.3.	Testablauf.....	21
2.3.4.	Risiken der klinischen Prüfung.....	22
2.3.5.	Zeitlicher Rahmen der Studie.....	23
2.4.	Methodische Auswertungsgrundlagen	23
2.4.1.	Datenschutz	23
2.4.2.	Datenmanagement.....	23
2.4.3.	Vorgehen bei der biometrischen Auswertung.....	24
2.5.	Vorverarbeitung des Datensatzes	25
2.6.	Vorgehen bei der Auswertung.....	26

3.	ERGEBNISSE	28
	3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe auf Ebene der Studienteilnehmer	28
	3.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe auf Datensatzebene.....	28
3.2.	Allgemeine Ergebnisse	28
	3.2.1. Quantifizierung der Druck- und Temperaturkorrelation.....	30
3.3.	Analyse der Kontrollgruppe	34
	3.3.1. Einfluss der Belastungsdauer auf die gemessene Fußtemperatur	34
	3.3.2. Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Schuhinnentemperatur...	37
	3.3.3. Einfluss der Umgebungstemperatur auf die gemessene Fußtemperatur	38
	3.3.4. Korrelation zwischen Höhe der Umgebungstemperatur und Ausprägung der Temperaturabnahme	40
3.4.	Vergleich von Diabetikern und Kontrollgruppe.....	42
	3.4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung auf Ebene der Studienteilnehmer	42
	3.4.2. Matching des Datensatzes	43
	3.4.3. Alters- und Geschlechtsverteilung des gematchten Datensatzes	44
	3.4.4. Einfluss der Belastungsdauer auf die Temperaturentwicklung.....	44
	3.4.5. Compliance	47
4.	DISKUSSION	49
	4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse	49
	4.2. Diskussion der Ergebnisse.....	50
	4.2.1. Vergleichbarkeit mit anderen Studien.....	50
	4.2.2. Untersuchung der Kontrollgruppe.....	53
	4.2.2.1. Einfluss der Belastungsdauer.....	53
	4.2.2.2. Einfluss der Umgebungstemperatur.....	55
	4.2.3. Vergleich von Diabetikern und Kontrollgruppe	56
	4.3. Ausblick.....	57
5.	ZUSAMMENFASSUNG	59
6.	LITERATURVERZEICHNIS	I

7.	ANHANG.....	VII
7.1.	Danksagung.....	VII
7.2.	Ehrenerklärung.....	VIII
7.3.	Curriculum Vitae.....	IX
7.4.	Veröffentlichungen.....	IX
7.5.	Anlagen auf CD.....	
7.5.1.	Zustimmung der Ethikkommission.....	
7.5.2.	Patientenaufklärung und Einwilligungsbogen.....	
7.5.3.	Anamnesebogen.....	
7.5.4.	Fuß-Dokumentationsbogen der AG-Fuß in der DDG.....	

II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 01.	Ulkusentstehung bei Diabetikern.....	6
Abbildung 02.	Anzahl und Positionierung der Sensoren.....	21
Abbildung 03.	Intelligente Einlegesohle.....	29
Abbildung 04.	Druckabhängige Änderung der Fußtemperatur.....	30
Abbildung 05.	Hohe Druck-Temperatur-Korrelation.....	32
Abbildung 06.	Niedrige Druck-Temperatur-Korrelation.....	33
Abbildung 07.	Einfluss der Standdauer auf Δ_T	34
Abbildung 08.	Einfluss der Standdauer auf Δ_T einzelner Sensoren.....	36
Abbildung 09.	Entwicklung der Schuhinnentemperatur.....	37
Abbildung 10.	Verteilung der Schuhinnentemperatur bei einem Cutoff von 19 °C.....	38
Abbildung 11.	Einfluss der Umgebungstemperatur auf Δ_T	39
Abbildung 12.	Korrelation zwischen Δ_T und der Höhe der Umgebungstemperatur.....	41
Abbildung 13.	Altersverteilung im Untersuchungskollektiv.....	42
Abbildung 14.	Einfluss der Belastungsdauer auf Δ_T	45
Abbildung 15.	Dichteverteilung von Δ_T	46
Abbildung 16.	Druckentlastungen während den Standphasen.....	47
Abbildung 17.	Häufigkeit der Druckentlastungen während den Standphasen.....	48

III. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 01.	Diabetes mellitus und das Gefäßsystem.....	2
Tabelle 02.	Risikofaktoren für die Ausbildung eines Fußulkus.....	7
Tabelle 03.	International Working Group Classification.....	7

Tabelle 04. Schuhversorgung und Risikoklassen beim Diabetischen Fußsyndrom	8
Tabelle 05. Differentialdiagnose: Neuropathischer oder Ischämischer Fuß.....	10
Tabelle 06. University of Texas Wound Classification System	11
Tabelle 07. Beispiel: Δ_T der Sensoren MTK1, Digitus 1, Calcaneus	26
Tabelle 08. Beispiel: Δ_T der Sensoren MTK1, Digitus 1, Calcaneus	26
Tabelle 09. Kovariaten vor Durchführung des Matchings.....	43
Tabelle 10. Kovariaten nach Durchführung des Matchings	43
Tabelle 11. Deskriptive Statistik der Studienpopulation nach dem Matching.....	44

IV. ABKÜRZUNGEN

Tab.	Tabelle
Abb.	Abbildung
Pnp.	Polyneuropathie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
DAF	Diabetes adaptierte Fußbettung
TCC	Total Contact Cast
DFS	Diabetisches Fußsyndrom
ABI	Knöchel-Arm Index
DNOAP	Diabetische neuropathische Osteoarthropathie
DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
IWGDF	International Working Group on the Diabetic Foot
STABW	Standardabweichung
Δ_T	Temperaturdifferenz zwischen der ersten und letzten Temperaturmessung einer Belastungsphase
VAR	Veno-arteriöler Reflex

Meiner Familie

1. EINLEITUNG

1.1. Aktuelle Situation und Prävalenz von Diabetes

Der Diabetes mellitus zählt zu den vier häufigsten nicht ansteckenden Krankheiten, an der rund 422 Millionen Menschen weltweit leiden. 2014 schätzte die WHO, dass global 8,5 % der über 18-jährigen an Diabetes erkrankt waren und die Prävalenz weiter steigen wird (World Health Organization, 2016).

Dass Typ II Diabetes auch in Deutschland eine Volkskrankheit darstellt, wurde 2013 in der DEGS1 Studie unterstrichen (Heidemann et al., 2013): Es wurde aufgezeigt, dass in 2013 4,6 Mio. Bundesbürger im Alter zwischen 18 und 79 Jahren erkrankt waren, was einer Prävalenz von 7,2 % entspricht. Eine Delphi-Befragung ergab darüber hinaus eine hohe Dunkelziffer bezüglich prävalenter Typ II Diabetes Erkrankungen, die noch nicht diagnostiziert waren (Lottmann et al., 2014). Rückblickend stieg in Deutschland von 1999 bis 2011 die Zahl der diagnostizierten erwachsenen Diabetiker um 38 %, wovon ein Drittel auf die demographische Entwicklung zurückzuführen ist. Die Prävalenz des Typ II Diabetes wird sich auch innerhalb der nächsten zwei Dekaden in Deutschland drastisch erhöhen (Waldeyer et al., 2013). Besonders die Altersgruppe ≥ 50 Jahre und Personen mit niedrigem sozialen Status sind stark betroffen (Heidemann et al., 2013). Ein wirkungsvolles Mittel, um dem Trend entgegen zu wirken, ist die mit enormem Aufwand verbundene bevölkerungsweite Etablierung von Präventionsprogrammen (Brinks et al., 2012).

Zusätzlich leiden laut dem deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2014 in Deutschland 250.000 Menschen an Typ I Diabetes (Rathmann et al.).

Die hohe Zahl an Diabetikern und die lange Krankheitsdauer hat erhebliche Auswirkungen auf das Gesundheitssystem: 11 % (34,5 Mrd. €) der gesamten Ausgaben im Gesundheitsbereich werden für die Behandlung von Diabetespatienten ausgegeben. Besonders hervorzuheben ist dabei, dass die Behandlung der Grundkrankheit dabei nur 24 % der Kosten beansprucht und die der Folgeerkrankungen 76 % (Köster I).

1.2. Diabetes und Folgeerkrankungen

60 % aller diagnostizierten Diabetiker (Typ I und Typ II Diabetiker gleichermaßen (Rathur und Boulton, 2007)) leiden unter Komplikationen, die sehr schwerwiegend sein können (Lottmann et al., 2014). Neben Mikro- und Makroangiopathie stellt die Neuropathie einen wesentlichen Faktor für die weitere Pathogenese vieler Folgeschäden dar (Mehnert und Standl, 1998).

Eine Studie der Universität Cambridge fand heraus, dass sich das kardiovaskuläre Risiko (z. B. in Form eines Schlaganfalls oder einer koronaren Herzkrankheit zu erleiden) bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern verdoppelt (The Emerging Risk Factors Collaboration, 2010). Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Boden-Albala et al., 2008). Die diabetische Nephropathie ist der häufigste Grund für eine Niereninsuffizienz, rund 16% aller Diabetiker leiden an Nierenerkrankungen (Köster I). Auch die Augenfunktion kann durch den erhöhten Blutglukosespiegel geschädigt werden und im Rahmen der Diabetischen Retinopathie bis zur Blindheit führen. Die Diabetische Retinopathie ist mit 80% die häufigste Ursache für eine Erblindung bei Diabetikern (Waldhäusl et al., 2013a). Bei 15% aller Diabetiker liegt zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose schon eine Retinopathie vor (Mehnert und Standl, 1998). Das diabetische Fußsyndrom nimmt unter den Folgeerkrankungen von Diabetes eine besondere Stellung ein, da 25% der Diabetiker einmal im Leben davon betroffen sind und dies häufig zu gravierenden Konsequenzen für den Patienten führt (Lorenzen und Schunkert, 2004).

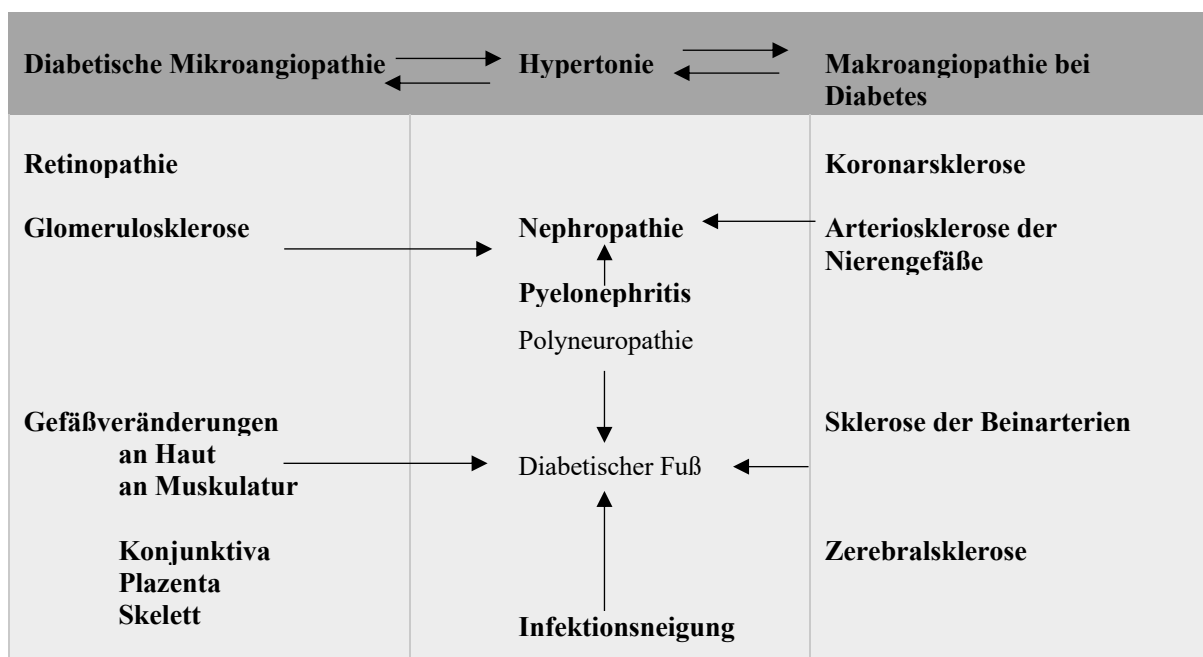


Tabelle 01. Diabetes mellitus und das Gefäßsystem [Entnommen aus: (Mehnert und Standl, 1998)].

1.3. Das Diabetische Fußsyndrom

Bei Diabetikern entstehen Fußkomplikationen durch das Zusammenwirken von makro- und mikroangiopathischen Gefäßveränderungen und Nervenschädigung (Neuropathie) (Lorenzen und Schunkert, 2004). Sowohl die schlechtere Wahrnehmung von krankhaften Veränderungen an den Füßen, als auch das Vorhandensein von Durchblutungsstörungen (pAVK) bedingen

einen Circulus vitiosus, an dessen Ende Amputationen stehen, die zu massiven Einschränkungen für den Patienten hinsichtlich Mobilität, Lebensqualität und Lebenserwartung führen (Ambrosch et al., 2003; Boyko et al., 1996; Peters et al., 2001; Waldhäusl et al., 2013b).

Unter dem Begriff „diabetisches Fußsyndrom“ werden Krankheitsbilder zusammengefasst, die bei unterschiedlicher Ätiologie und unterschiedlichen Pathomechanismen mit einer Schädigung der Fußintegrität einhergehen. Allen gemeinsam ist, dass Fußläsionen komplikationsbehaftet sind und bei verzögerter oder ineffektiver Behandlung die Amputation droht (Morbach et al., 2012). Zudem handelt es sich um ein dauerhaftes Leiden, da ein vermindertes Druck-/Schmerzempfinden durch den Verlust an Nervenfasern fortbesteht und Wiederholungsverletzungen regelhaft auftreten (Litzelman et al., 1997).

1.3.1. Epidemiologie

Das diabetische Fußsyndrom (DFS) stellt eine der häufigsten Folgeerkrankung des Diabetes da, ungefähr ein Viertel aller Diabetiker erkranken im Laufe ihres Lebens einmal daran (Lorenzen und Schunkert, 2004; Rathur und Boulton, 2007; Singh N et al., 2005). Fußprobleme führen häufiger als alle anderen Diabetes-assoziierten Langzeitkomplikationen zu Krankenhausaufnahmen und gehen mit erhöhter Mortalität und Morbidität einher (Boyko et al., 1996; Krentz et al., 1997; Noor et al., 2015). Ca. 3 % der Diabetiker weisen ein Ulkus auf (Prävalenz), die Zahl der Neuerkrankungen (Inzidenz) liegt zwischen 2 % und 7,5 % pro Jahr (Abbott et al., 1998, 2002; Eckardt und Lobmann, 2015a; Sämann et al., 2008). Eine deutschlandweite Studie ergab, dass Amputationen bei Diabetikern zu mehr als 85 % wegen eben dieser Grunderkrankung durchgeführt werden. Darüber hinaus beträgt das diabetesbedingte Amputationsrisiko bezogen auf die Gesamtbevölkerung 50 % (Icks et al., 2009). Bezogen auf die unteren Extremitäten lassen sich in Deutschland sogar 70 % der Amputationen auf Diabetes zurückführen (Heller et al., 2004). Eine Querschnittsstudie zeigte darüber hinaus, dass insgesamt 50 % aller Patienten mit DFS eine Minor- oder Majoramputation vorweisen (Sämann et al., 2008). Das Risiko, dass wegen des Diabetes eine Amputation durchgeführt werden muss, ist im Vergleich zu nicht Diabetikern stark erhöht. Eine deutschlandweite Studie von 2007 ergab ein mehr als 7-fach erhöhtes Risiko, verglichen mit Nichtdiabetikern (Icks et al., 2009). Eine ältere Studie von Trautner et al. aus 2002 ergab sogar ein 18-fach erhöhtes Risiko (Trautner et al., 2002). Die Wahrscheinlichkeit einer Reamputation am ipsilateralen Fuß innerhalb eines halben Jahres liegt bei ca. 19%. Nach vier Jahren wird darüber hinaus am kontralateralen Fuß in ca. 44 % der Fälle ebenfalls eine Amputation durchgeführt (Ebskov und Josephsen, 1980). Eine Studie geht

davon aus, dass von ca. 60.000 Amputationen insgesamt jährlich in Deutschland 70% bei Diabetikern durchgeführt werden, wovon 50% Majoramputationen sind (Heller et al., 2004; Karrer, 2011).

1.3.2. Pathogenese

Die Ursachen für das diabetische Fußsyndrom lassen sich unter ätiopathologischen Gesichtspunkten in die Trias Polyneuropathie, Ischämie und Infektion zusammenfassen (Kalish und Hamdan, 2010). Die initialen Auslöser sind Polyneuropathie und Ischämie, woraufhin sich Infektionen ausbilden. Verschiedene Studien zeigten, dass die Mehrheit der Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (70% - 100%) eine periphere Neuropathie mit wechselnden Graden einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit aufweisen. Die rein neuropathischen Läsionen betragen ca. 50%, die kombinierten neuropathisch-ischämischen Läsionen ca. 35% und rein ischämische Läsionen ca. 15% (Edmonds et al., 1986; Kumar et al., 1994; Morbach et al., 2004; Walters et al., 1992).

Bei der diabetischen Neuropathie der unteren Extremitäten können verschiedene Komponenten unterschieden werden (Lorenzen und Schunkert, 2004):

- Sensorische Neuropathie
- Motorische Neuropathie
- Peripher autonome Neuropathie

Die *sensorische Polyneuropathie* geht mit vermindertem Empfinden von Vibration, Berührung und Druck einher. Das führt zur Tolerierung von Druckspitzen im Fußbereich, gleichzeitig nehmen unwillkürliche Ausgleichsbewegungen ab. Bei der *motorischen Neuropathie* atrophieren die kleinen Fußmuskeln, was Fußfehlstellungen wie Haken-, Hammer- und Reiterzehen zur Folge haben kann (Hierl und Landgraf, 1999). Daraus resultiert eine Druckverlagerung auf den Vorfußbereich, was Hyperkeratosen, Schwielenhämatome, Infektionen und Gewebeseinschmelzungen verursachen kann (Delbridge et al., 1985; Lorenzen und Schunkert, 2004). Die *autonome Neuropathie* führt zu arterio-venösen Shunts in den Arteriolen, die eine Minderperfusion bewirken. Eine Störung der Schweißsekretion und Sebostase im Rahmen der Sudomotorik trocknet die Haut aus, was Einrisse der Haut begünstigt (Lorenzen und Schunkert, 2004).

Die makroangiopathischen Gefäßveränderungen sind für die ischämischen Ulzerationen verantwortlich und haben somit maßgeblichen Einfluss auf das DFS. Diabetiker leiden dreimal

häufiger an einer pAVK als Nicht-Diabetiker (Karrer, 2011). Anders als üblich, treten Gefäßläsionen im Rahmen des DFS vermehrt distal auf. Besonders Unterschenkelarterien sind bei Diabetikern betroffen (van der Feen et al., 2002). Durch das Zusammenspiel von Neuropathie und Ischämie kann der sonst übliche, mit einer kritischen Ischämie verbundene Ruheschmerz maskiert werden und erst durch die Manifestation von Fußulzerationen oder Gangrän erkannt werden (Rümenapf et al., 2008).

Die schlecht heilenden chronischen Fußverletzungen werden vor allem dadurch hervorgerufen, dass durch unbemerkte, protrahierte, repetitive und lokale Druckbelastung die regionale Durchblutung unterbunden wird, was eine Entzündungsreaktion nach sich zieht und im weiteren zu einer Schädigung und dann zum Absterben des Gewebes führen kann (Armstrong et al., 1998a; Lyder und Ayello, 2008; Veves et al., 1992). 32 mmHg beträgt der kapilläre arterielle Druck, bei dessen Überschreitung die Durchblutung unterbunden wird (Landis, 1930).

Bei den Betroffenen fehlt eine Rückmeldung über die Druckverhältnisse im Fußbereich und sämtliche Informationen einschließlich Schmerzempfindung sowie für „Druckfehlbelastungen“ (Pendsey, 2004). Die sensomotorische Polyneuropathie führt dazu, dass die Patienten Läsionen, die z. B. durch das Tragen von zu engen Schuhen oder beim Barfußlaufen entstehen, nicht wahrnehmen, so dass sich daraus Ulzerationen entwickeln, die unbehandelt zur Unterschenkelamputation führen können (20,46). Infektionen sind neben der Polyneuropathie und Ischämie ein häufiger Bestandteil des DFS. Die Infektion kann sich entlang von Sehnen am betroffenen Fuß ausbreiten und als Weichteilgewebsinfektion oder Osteomyelitis manifestieren. Infektionen lösen selten das DFS aus, die Wahrscheinlichkeit einer Amputation korreliert hingegen stark mit dem Vorhandensein eines infizierten Ulkus (Lepántalo et al., 2011). Laut Studienlage weisen 50 % der diabetischen Ulzera Infektionszeichen auf (Apelqvist, 2008).

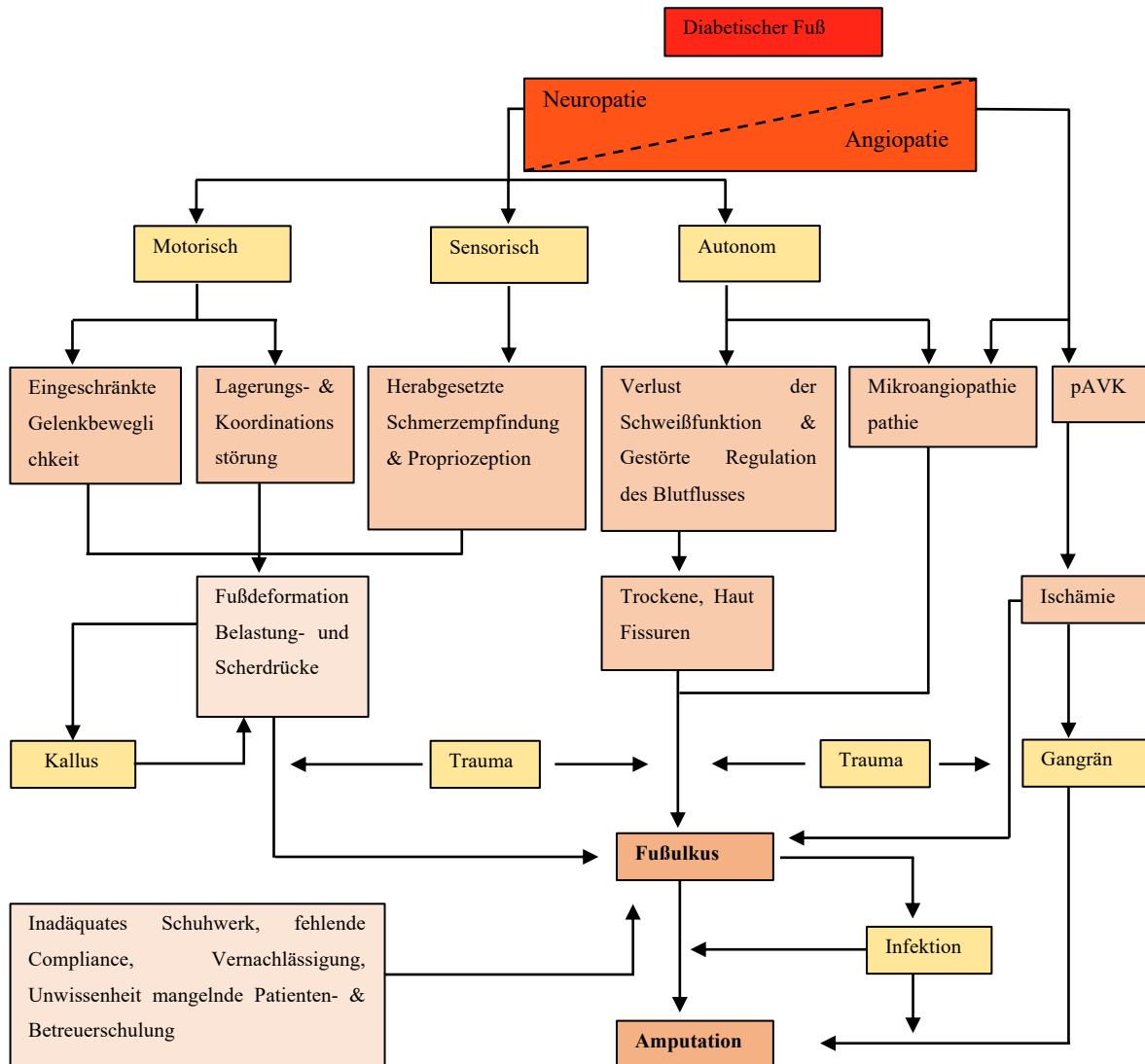


Abbildung 01. Ulkuserstehung bei Diabetikern

[Entnommen aus: (Apelqvist et al., 2000; Lepäntalo et al., 2011)].

1.3.3. Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entstehung eines diabetischen Fußsyndroms sind neben der peripheren Neuropathie und Ischämie auch vorangegangene Ulzerationen und eine hyperglykämische Stoffwechsellage im Sinne einer unzureichenden Diabeteseinstellung (Walters et al., 1992). Es ist wichtig zu differenzieren, ob sich die Risikofaktoren auf die Entstehung der peripheren Neuropathie, der pAVK, der Ulzeration oder die der Amputation auswirken. Meistens werden die Risikofaktoren des DFS gleichgesetzt mit den Risikofaktoren für Amputationen, was jedoch nicht bestätigt werden konnte (Eckardt und Lobmann, 2015b). 20% - 58% der Patienten entwickeln innerhalb eines Jahres nach Verheilen eines vorangegangenen Ulkus ein Neues (Jiang et al., 2015). Am häufigsten tritt das DFS bei Männern und Patienten auf, die älter als 60 Jahre

sind (Rathur und Boulton, 2007). Neue Studien weisen darauf hin, dass eine „Depression“ Einfluss auf das Auftreten und den Verlauf des DFS hat und dass dieser Zusammenhang unabhängig von der eigenen Fußpflege und biologischen Risikofaktoren ist. Ein Drittel der Personen, die ein diabetisches Fuß entwickeln, leiden an einer klinisch signifikanten Form der Depression (Minor oder Major Depression) (Gonzalez et al., 2011). Risikogruppen, Risikofaktoren und die jeweilige Regelversorgung des DFS sind in Tabelle 02, Tabelle 03 und Tabelle 04 dargestellt (Ismail et al., 2007).

Vorherige(s) Ulkus/Amputation	
Hohes Patientenalter	
Neuropathie	sensorisch, motorisch, autonom
Einschränkung der Sehfähigkeit	
Trauma	Schlechtes Schuhwerk Barfußgehen Stürze / Unfälle Gegenstände in den Schuhen
Biomechanik	Eingeschränkte Gelenkmobilität Knochenvorsprünge Fußdeformität / Osteoarthropathie Kallus
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	
Sozio-ökonomischer Status	Niedrige soziale Stellung Schlechter Zugang zu Gesundheitsleistungen Fehlende Compliance Niedriger Bildungsstand Keine oder unzureichende Schulung

Tabelle 02. Risikofaktoren für die Ausbildung eines Fußulkus (Kumar et al., 1994).

Die „International Working Group Classification“ ermöglicht es, das Risiko für ein DFS abzuschätzen. Sie wurde von der Internationalen Arbeitsgruppe Diabetischer Fuß (IWGDF) entwickelt und kann das DFS erfolgreich antizipieren (Peters und Lavery, 2001).

Risiko Gruppe 0	Keine Neuropathie, keine pAVK
Risiko Gruppe 1	Neuropathie, keine Fußdeformität, keine pAVK
Risiko Gruppe 2	Neuropathie und Fußdeformität und/oder pAVK
Risiko Gruppe 3	Ulkus in der Vergangenheit

Tabelle 03. International Working Group Classification (Schaper et al., 2003).

Risikogruppe	Erläuterung	Regelversorgung
<i>0</i>	Diabetes mellitus ohne PNP / pAVK	Aufklärung und Beratung Fußgerechte Konfektionsschuhe
<i>I</i>	Wie 0, mit Fußdeformität	Höheres Risiko bei späterem Auftreten einer PNP / pAVK Orthopädiesschuhtechnische Versorgung aufgrund orthopädischer Indikation
<i>II</i>	Diabetes mellitus mit Sensibilitätsverlust durch PNP / relevante pAVK	PNP mit Sensibilitätsverlust pAVK Diabetesschutzschuh mit herausnehmbarer konfektionierter Weichpolstereinlegesohle, ggf. mit orthopädischer Schuhzurichtung Höherversorgung mit DAF oder orthopädischen Maßschuhen bei Fußproportionen, die nach einem konfektionierten Leisten nicht zu versorgen sind. Fußdeformität, die zu lokaler Druckerhöhung führt, fehlgeschlagene adäquate Versorgung, orthopädische Indikationen
<i>III</i>	Z. n. plantarem Ulkus	Deutlich erhöhtes Ulkusrezidiv-Risiko gegenüber Gr. II Diabetesschutzschuh i.d.R. mit diabetesadaptierter Fußbettung, ggf. mit orthopädischer Schuhzurichtung Höherversorgung mit orthopädischen Maßschuhen bei Fußproportionen, die nach einem konfektionierten Leisten nicht zu versorgen sind, fehlgeschlagene adäquate Versorgung, orthopädische Indikationen
<i>IV</i>	Wie II mit Deformitäten bzw. Disproportionen	Nicht nach konfektioniertem Leisten zu versorgen orthopädische Maßschuhe mit DAF
<i>V</i>	DNOAP (Sanders II-V) LEVIN III	Orthesen i.d.R. bei DNOAP Typ IV-V (Sanders) oder bei starker Lotabweichung Knöchelübergreifende orthopädische Maßschuhe mit DAF, Innenschuhe, Orthesen
<i>VI</i>	Wie mit Fußteillamputation	Mindestens transmetatarsale Amputation, auch als innere Amputation Versorgung wie IV plus Prothesen
<i>VII</i>	Akute Läsion / floride DNOAP	Stets als temporäre Versorgung Entlastungsschuhe, Verbandsschuhe, Interimsschuhe, Orthesen, TCC ggf. mit DAF und orthopädischen Zurichtungen

Tabelle 04. Schuhversorgung und Risikoklassen beim Diabetischen Fußsyndrom (Morbach et al., 2012).

1.3.4. Klinik und Diagnostik

Die klinische Untersuchung setzt sich aus den folgenden Punkten zusammen:

- Inspektion der Füße
- Erhebung des neurologischen Status
- Erhebung des Gefäßstatus

Bei der Inspektion der Füße ist das Augenmerk auf Fußfehlstellungen wie Druckstellen und Hautveränderungen zu legen. Gang- und Standbild des Patienten sowie getragenes Schuhwerk sollten ebenfalls beurteilt werden (Lorenzen und Schunkert, 2004).

Die neurologische Befunderhebung geschieht mittels Reflexhammer (Reflexauslösbarkeit bzw. Tiefensensibilität), einer 128 Hz Stimmgabel zur Überprüfung des Vibrationsempfindens am Großzehengrundgelenk (pathologische Werte ergeben sich bei jüngeren Patienten unter 5/8 und bei älteren Patienten unter 4/8), einem Semmes-Weinstein Monofilament, mit dessen Hilfe man die Berührungssensibilität überprüfen kann, sowie dem Tip-Therm-Test zur Überprüfung des Temperaturempfindens (Karrer, 2011; Kumar et al., 1994; Lorenzen und Schunkert, 2004; Morbach et al., 2012)

Die Palpation der Fusspulse dient der initialen Überprüfung des Gefäßstatus. Ob eine pAVK vorliegt, kann mittels Dopplersonographie bzw Knöchel-Arm Index bestimmt werden. ABI Werte $< 0,9$ weisen auf eine relevante-, Werte $< 0,5$ auf eine kritische Stenose hin. Bis zu 30% der Diabetiker weisen eine Mediasklerose der Gefäße auf, was zu falsch-hohen Werten bei der dopplersonographischen Untersuchung führen kann, da höhere Drücke der Blutdruckmanschette aufgebracht werden müssen, um die Gefäße zu komprimieren. Falls pathologische Werte im Rahmen der Überprüfung des Gefäßstatus erhoben werden, können mittels Farbduplexsonographie, Becken-Bein Angiographie (DSA) und MR-Angiographie weitere Erkenntnisse gesammelt werden (Karrer, 2011; Kumar et al., 1994; Lorenzen und Schunkert, 2004; Morbach et al., 2012).

Etablierte Verfahren der Bildgebung zur Diagnostik des DFS sind Röntgenübersichtsaufnahmen in drei Ebenen und MRT Aufnahmen. Differentialdiagnostisch gilt es per MRT die Diabetisch-neuropathische Osteoarthropathie und die Osteomyelitis auszuschließen. Die Röntgenübersichtsaufnahme ermöglicht die Beurteilung der Knochenstruktur und der Anatomie, was besonders zur postoperativen Beurteilung von Teilamputationen Relevanz hat (Häring et al., 2011).

Anamnestisch sollte der Patient danach befragt werden, wie lange der Diabetes schon besteht, und wie gut die Blutzucker-Einstellung ist. Ebenfalls sollten die in Tabelle 02 dargestellten

Risikofaktoren abgefragt, bzw. berücksichtigt werden, besonders die Frage nach vergangenen oder bestehenden Ulzerationen ist wichtig (Karrer, 2011).

In Tabelle 05 wird das klinische Erscheinungsbild neuropathischer und ischämischer Ulzera gegenübergestellt.

Diagnostisches Kriterium	Polyneuropathie	Arterielle Durchblutungsstörung
Haut	Warm, trocken, rosig, haarlos, Hyperkeratosen, Ulzera, Blasen, Rhagaden, Hämatome	Gewebeatrophie, Nekrose an Zehen und Ferse
Sensorium	Reduzierte Sensibilität für Druck, Schmerz, Vibration, Temperatur	Keine oder nur diskrete Störungen
Fuß-/ Zehenstellung	Krallen-, Hammerzehen, Charcot-Fuß	Keine typische Fehlstellung
Schmerzsymptomatik	Dysästhesien, Schmerzen vorwiegend in Ruhe und nachts	Primär belastungsabhängige Schmerzen, später in Ruhe
Infektlokalisation	Plantar (Malum perforans)	Akral
ABI	> 0,9	< 0,8

Tabelle 05. Differentialdiagnose: Neuropathischer oder Ischämischer Fuß (Lorenzen und Schunkert, 2004).

Zur Vereinfachung der standardisierten klinischen Untersuchung gibt es einen Fußdokumentationsbogen der AG-Fuß (DDG), auf dem das vielfältige und komplexe Erscheinungsbild des DFS im klinischen Alltag erfasst und dokumentiert werden kann (siehe Anhang).

Eine häufige Komplikation des DFS ist die Infektion. Studien zeigten, dass im Falle einer Minoramputation bei 24% bis zu 60% und im Falle einer Majoramputation bei 10% bis 40% der Patienten eine Fußinfektion gegeben war (Eneroth et al., 1997; Hierl und Landgraf, 1999). Bei Vorliegen eines infizierten Fußulkus steigt die Wahrscheinlichkeit einer Minoramputation im Bereich des Unterschenkels um 50% an (van Battum et al., 2011). Entzündungszeichen können wegen herabgesetzter Leukozytenfunktion, pAVK, schlecht eingestelltem Blutzucker und Neuropathie reduziert sein (Lepántalo et al., 2011). Entzündungszeichen wie Fieber, Schüttelfrost, Leukozytose, bleiben laut Caputo et al. primär bei zwei Drittel der Patienten aus (Caputo et al., 1994).

1.3.5. Klassifikation

Wird bei einem Patienten eine Läsion im Sinne eines Diabetischen Fußsyndroms diagnostiziert, sollte diese nach dem Ausmaß der Gewebeerstörung und dem Vorliegen einer Infektion und oder Ischämie klassifiziert werden (Kumar et al., 1994).

Folgende Klassifikationssysteme des DFS sind geläufig:

- Wagner–Meggit Classification System
- Brodsky Depth Ischemic Classification
- University of Texas Classification

Die *Wagner-Meggit Klassifikation* wird in der Klinik sehr häufig angewandt, obwohl sie wichtige Parameter wie Ischämie und Infektion außer Acht lässt (Meggit, 1976). Sie umfasst sechs Stufen, welche die Ulkustiefe und das Vorhandensein von Gangrän beschreiben. Die *Brodsky-Klassifikation* ist eine Modifikation der Wagner-Meggit Klassifikation, die eine genauere und leichtere Einteilung ermöglichen soll (Brodsky, 1999; Noor et al., 2015). Das in Tabelle 06 dargestellte *University of Texas Wound Classification System (Wagner-Armstrong-Klassifikation)* ist eine Kombination aus Wagner-Klassifikation und Armstrong-Klassifikation. Laut Studien ist sie ein besserer Prädiktor bezüglich des klinischen Verlaufs als die Wagner-Klassifikation alleine (Lavery et al., 1996; Oyibo et al., 2001; Wagner, 1981). Die Wagner-Armstrong Klassifikation ist in klinischen Studien weit verbreitet und findet häufig Anwendung in Diabeteszentren (Noor et al., 2015). Je höher der Grad und das Stadium der Wagner-Armstrong Klassifikation ist, desto schlechter ist die klinische Prognose (Armstrong et al., 1998b).

Armstrong Stadium	Wagner Grad 0	Wagner Grad 1	Wagner Grad 2	Wagner Grad 3	Wagner Grad 4	Wagner Grad 5
A	prä- oder postulzerativer Fuß	Oberflächliche Wunde	Wunde bis zur Ebene von Sehne und Kapsel	Wunde bis zur Ebene von Knochen und Gelenken	Nekrose von Fußteilen	Nekrose des gesamten Fußes
B	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion	Mit Infektion
C	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie	Mit Ischämie
D	Mit Infektion Und Ischämie	Mit Infektion Und Ischämie	Mit Infektion Und Ischämie	Mit Infektion Und Ischämie	Mit Infektion Und Ischämie	Mit Infektion Und Ischämie

Tabelle 06. University of Texas Wound Classification System. Beschrieben werden diabetische Fußulzera nach dem Ausmaß der vorhandenen Gewebeerstörung nach Wagner (0-5), sowie Beschreibung von Infektion und Ischämie nach Armstrong (A-D) (Wagner, 1981).

Eine Sonderform des DFS stellt der *Charcot Fuß* da. Der Charcot Fuß wird auch als diabetische neuropathische Osteoarthropathie bezeichnet (DNOAP) und ist eine aseptische Auflösung von Knochen und Gelenken mit peripherer Neuropathie. Ungefähr 0,5-2,5% aller Diabetiker entwickeln einen Charcot Fuß. Verursacht wird der Charcot Fuß in 25-50% durch ein Trauma. Repetitive Mikrotraumata können ebenfalls eine DNOAP nach sich ziehen (Hofstaetter und Trieb, 2015).

1.3.6. Therapie

Die Behandlung des DFS muss multidisziplinär und Stadien-gerecht erfolgen. Wesentliche Bestandteile der Behandlung von diabetischen Fußulzera sind (Morbach et al., 2012):

- Stoffwechseleoptimierung und Behandlung internistischer Grunderkrankungen
- Infektionskontrolle
- Debridement avitaler Gewebeanteile
- effektive Druckentlastung (siehe Tabelle 04)
- lokale Wundbehandlung
- Therapie von Gefäßerkrankungen
- Patientenschulung

Ab einem Wagner Stadium 3 und Erschöpfung der oben aufgeführten Behandlungsmöglichkeiten können eine hyperbare Sauerstofftherapie oder eine Stammzelltherapie zum Einsatz kommen (Morbach et al., 2012). Das behandelnde Team sollte aus folgenden Disziplinen bestehen: Diabetologie, Chirurgie, Diabetesberatung, Schuhmacher und Podologie (Kumar et al., 1994).

Bei infizierten Ulzera führt am ehesten ein aggressives Debridement, die Anlage einer chirurgischen Drainage, ein Antibiotikaregime und eine sorgfältige Wundversorgung zu einer erfolgreichen Behandlung (Caballero und Frykberg, 1998). Leichte Infektionen heilen zu 80-90% bei adäquater Behandlung aus (Ambrosch et al., 2003). Wenn Infektionen in das tiefe Weichteilgewebe vordringen, ist eine Kombination aus Debridement und Antibiotikatherapie indiziert.

1.3.7. Ökonomische Faktoren

Das DFS hat finanziell erhebliche finanzielle Auswirkungen auf das Gesundheitssystem (Ambrosch et al., 2003). 25% der Kosten die durch die Behandlung von Diabetikern entstehen und 50% der Tage, die Diabetiker im Krankenhaus verbringen, entfallen auf das DFS (Karrer,

2011). Innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung fallen ca. 25.000€ Behandlungskosten pro Patient an (Ambrosch et al., 2003; Tennvall et al., 2000). Eine Amputation in Folge des DFS erhöht nicht nur die Mortalitätsrate um 15-25 %, sondern verdoppelt auch die Behandlungskosten (Ambrosch et al., 2003).

1.3.8. Präventionsmaßnahmen

Schon 1989 erkannten die WHO und der IDF den dringenden Handlungsbedarf bezüglich der Folgeerkrankungen von Diabetes. In der daraufhin erstellten St. Vincent Deklaration wurden Ziele zur Verbesserung des Umgangs mit den gesundheitlichen Folgen von Diabetes mellitus, unter anderem die Reduktion der Amputationsraten um die Hälfte, festgelegt (Böhm und Böhm-Palitzsch, 2001). Mehrere Studien haben in den Folgejahren die Auswirkungen der St. Vincent Deklaration untersucht (Stiegler et al., 1998; Trautner et al., 2001). Diese sind zu dem Schluss gekommen, dass die Amputationsrate nicht gesenkt werden konnte.

Das 2002 in Deutschland eingeführte *Disease-Management-Programm*, welches eine regelmäßige Erhebung des Fußstatus beim Hausarzt vorsieht, zeigt laut einer Studie aus dem Jahr 2009 keinen positiven Effekt bezogen auf die Amputationsraten. Lediglich neu aufgetretene Polyneuropathien konnten im Rahmen des DMP doppelt so häufig entdeckt werden (Linder et al., 2011).

Maßnahmen, wie Prävention, Patientenschulung und die adäquate Versorgung von Fußulzerationen können die Amputationsraten zwar um mehr als 50 % senken, sind jedoch sehr zeitaufwendig und teuer (Apelqvist et al., 2008; Apelqvist und Larsson, 2000).

Ein innovativer Ansatz, um die Entstehung diabetischer Fußkomplikationen zu antizipieren, beschäftigt sich mit der Temperaturmessung der Füße. Die Ulkuserstehung wird bei neuropathischen Ulzera lokal von einer Entzündungsreaktion und einer Autolyse von Gewebe begleitet, was lokal einen Temperaturanstieg zur Folge hat (Armstrong et al., 1997; Lavery et al., 2004). Wenn in der Thermographie ein Temperaturunterschied ($> 2,2^{\circ}\text{C}$) zwischen einer Region des einen Fußes und derselben Region des kontralateralen Fußes festgestellt wird, sollte der Patient den Fuß entlasten und einen Arzt konsultieren. Dadurch kann die Ulkusbildung vermieden werden (Lavery et al., 2004). In drei unabhängigen klinischen Studien konnten Lavery und Armstrong zeigen, dass die regelmäßige Temperaturmessung der Fußsohle eine vielversprechende Methode ist, um Ulzera frühzeitig zu erkennen (Armstrong et al., 2007; Lavery et al., 2004, 2007). Hochrisikopatienten, bei denen Fußtemperaturmessungen durchgeführt wurden,

zeigten ein 4- bis 10-fach niedrigeres Risiko, ein Ulkusrezidiv zu entwickeln als die Kontrollgruppe (Lazo-Porras et al., 2016). Das Monitoring der Fußtemperaturdifferenzen ist verglichen mit den herkömmlichen Präventionsmaßnahmen um 65 % bis 75 % effektiver (Bus, 2016).

In einer Studie aus dem Jahr 2007 konnten Armstrong et al. darüber hinaus zeigen, dass eine Woche bevor eine Ulzeration auftrat, die Temperatur der betroffenen Seite lokal begrenzt, 4,8 mal höher war als das identische Areal am kontralateralen, gesunden Fuß (Lavery et al., 2007).

In einem Review wurde erwähnt, dass die Fußthermographie mit tragbaren Handthermometern eine effektive Maßnahme sei, um Fußulzerationen vorzubeugen und zu vermeiden, es sollten aber weitere klinische Studien folgen (Bharara et al., 2012).

In einem 2016 erschienenem Artikel von Bus wird verdeutlicht, wie vielversprechend sensorbasierte Langzeittemperatur- und Druckmessungen des Fußes sind. Letztere Methode muss allerdings hinsichtlich technischer und klinischer Eigenschaften weiter erforscht werden, um Patienten schlussendlich effektiv helfen zu können. Desweiteren verweist Bus darauf, dass die Temperatur als ein potenzieller Surrogatmarker für gewebeschädigende Prozesse wie Scherspannungen am Fuß dienen könnte.

Das Monitoring der Fußtemperatur kann nachweislich die Inzidenz von Fußulzerationen senken. Was die Forschung in Bezug auf diesen Ansatz bislang schuldig bleibt, ist laut Bus der Nachweis über Kosteneffektivität und eine bessere Anwendbarkeit der Technik hinsichtlich der Diagnostik (Lazo-Porras et al., 2016). Laut Bharara et al. sollte das ideale Gerät, um Fußtemperaturen zu messen, benutzerfreundlich, überall erhältlich, reproduzierbar und genau sein (Bharara et al., 2006).

Die kontinuierliche Temperaturmessung mittels Sensoren, die in der Sohle oder an dem Schuh angebracht sind, kann auch für eine Überprüfung der Compliance des Patienten im Rahmen der Behandlung mit Entlastungsschuhen genutzt werden (Bus, 2016). Das ist relevant, da eine Studie ergab, dass es sehr große Unterschiede bezüglich der Adhärenz der Patienten gibt, medizinisch verschriebenes Schuhwerk zu tragen (10-100 % der Schritte pro Tag wurden laut einer Studie in den verschriebenen Schuhen zurückgelegt). Besonders zu Hause, wo die Aktivität der Patienten hoch ist, ist die Adhärenz (28 %) verglichen mit anderen Orten, außerhalb von zuhause, niedrig (69 %) (Waaajman et al., 2013).

1.4. Zielsetzung der Arbeit

Gemäß den oben gemachten Angaben erscheint die Prävention der Entstehung von neuropathischen Läsionen, die den größten Anteil der diabetischen Fußläsionen darstellen, entscheidend (Edmonds, 1986; Edmonds et al., 1986; Walters et al., 1992). Ein vorbeugendes Herangehen ist allerdings auf Grund der fehlenden Schmerzwahrnehmung erschwert. Ziel des Projektes ist die Entwicklung und Erprobung einer Einlegesohle für Diabetespatienten mit schwerer Nervenschädigung. Sie soll Informationen liefern, die aufgrund der Polyneuropathie fehlen und zur Primär- (und Sekundär-)Prophylaxe von Fußulzerationen eingesetzt werden.

Durch Druck- und Temperaturmessungen können mit zeitlicher und örtlicher Auflösung Druckpunkte bestimmt werden, bei der die Durchblutung unter einen zu bestimmenden Grenzwert abfällt (erkennbar an einem Temperaturabfall). Hält dieser an einer der Prädilektionsstellen über eine bestimmte Zeit hinaus an, soll dem Patienten ein akustisches/visuelles Signal mittels einer eigens für dieses Projekt entwickelten Software-Applikation übermittelt werden, das auf diesen Zustand hinweist und die fehlende Schmerzempfindung ersetzt. Ändert der Patient die Stellung oder Lage des Fußes für eine definierbare Zeit, so dass ein Entlastungszustand (Druckabfall, Temperaturanstieg) erreicht wird, erlischt das Signal. Auf diese Weise wird eine ausreichende Durchblutung im Fuß gesichert.

Die Hypothese, dass bei Druckbelastung die Temperatur an der Fußsohle abnimmt und eine „kritische“ Änderung als Signal für eine Rückmeldung an den Patienten über eine Smartphone Applikation verwendet werden kann, gilt es zu bestätigen.

Nach Erhebung aller Daten soll die Auswertung der Messwerte der gesunden Probanden erfolgen, um zu prüfen, ob die primäre Hypothese (Temperaturabfall unter Druckbelastung und Temperaturanstieg nach Entlastung) reproduzierbar ist. Hierzu werden 31 Probanden ohne Sensibilitätseinschränkungen und ohne Diabetes nach dem unten aufgeführten Prüfprotokoll getestet. In einer zweiten, parallel durch Frau J. Kellersmann angefertigten Arbeit soll ferner festgestellt werden, ob die Korrelation zwischen Druckerhöhung und Temperaturabfall am Fuß bei Diabetikern mit diabetischer peripherer Neuropathie gleichermaßen nachweisbar ist.

Diabetiker der genannten Zielgruppe werden laut Versorgungsleitlinien bislang im Regelfall im Abstand von 3 Monaten in entsprechenden Spezialpraxen behandelt. Dazu gehört die Versorgung mit Diabetes-Schutzschuhen und individuell angepassten Sohlen (DAF) durch orthopädische Schuhmacher. Die Sohle ist entsprechend der Fußgestalt ausgearbeitet und besteht aus Materialien, die einwirkende Druckkräfte möglichst gleichmäßig verteilen sollen. Punktu-

elle Belastungen können auf diese Weise aber nur zum Teil ausgeglichen werden. Druckbelastungen, die zu den gefürchteten Durchblutungsstörungen und Ulzerationen führen, werden regelmäßig nicht verhindert. Die Sohle soll deshalb ständiger Begleiter von entsprechend gefährdeten Patienten nach Anlage des Schuhwerks sein und letztlich die bei Diabetes gefürchtete Fußschädigung bis hin zur Amputation verhindern bzw. erheblich verzögern und somit den Behandlungsaufwand vermindern (Kosteneinsparung bei den Krankenkassen).

Die parallel in einem separaten zweiten Projekt erhobenen Daten der in etwa gleichgroßen Patientengruppe mit Diabetes und Polyneuropathie sollen unter denselben Gesichtspunkten analysiert werden wie die gesunde Probandengruppe. Im Anschluss sollen die gemessenen Temperaturverläufe unter qualitativen und quantitativen Aspekten verglichen werden.

2. MATERIAL & METHODEN

2.1. Überblick und Versuchsplanung

2.1.1. Studienplanung

Die durchgeführte klinische Studie ist prospektiv gestaltet, eine Anonymisierung der Daten erfolgte. Die klinische Prüfung wurde in der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg durchgeführt. Alle Mitarbeiter, die in den Studienablauf involviert waren, haben einen GCP und MPG Kurs absolviert, um die bestehenden ethischen und qualitativen Standards in Bezug auf eine klinische Prüfung bzw. zur Erprobung des Medizinproduktes zu gewährleisten.

Vor Beginn der klinischen Testung wurde eine Einlegesohle entwickelt. Die Einlegesohle enthält 8 Druck- und Temperatur-Sensoren, die in der Sohle eingelassen sind und kontinuierliche Messungen vornehmen können. Die 1. Generation der Einlegesohle zeichnete Druck und Temperatur an allen acht Messpunkten in einem Abstand von 20 Sekunden auf, die 2. Generation der Einlegesohle im Abstand von 3 Sekunden. Die Messergebnisse sind in ihrer Aussagekraft abhängig von der individuellen Position der eingebauten Sensoren, die mit den beschriebenen Messsystemen ermittelt werden kann. Physiologische bzw. nichtphysiologische Aspekte der Probanden sollten also zur Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Im Austausch mit den Kooperationspartnern des Projektes wurden die Anzahl sowie die Positionierung der Sensoren definiert. Entscheidende Kriterien zur Festlegung der Positionen sind die prominenten Fußregionen, die insbesondere bei Diabetikern mit Neuropathien (Risikogruppe 2 und 3 nach DDG AG Fuß) ein hohes Gefährdungspotenzial für Druckgeschwüre aufweisen.

Die erhobenen Daten werden auf einem ebenfalls in der Sohle eingebauten Chip hinterlegt. Die Anwendung der intelligenten Einlegesohle erfolgt ohne ersichtliche Gefährdung für die Probanden, da sie der zur Prävention von Ulzerationen eingesetzten DFB entspricht.

Vor dem Beginn der Studie wurde ein zustimmendes Ethikvotum eingeholt.

Die Studienteilnehmer mit Diabetes und Neuropathie wurden in Zusammenarbeit mit verschiedenen diabetologischen Schwerpunktpraxen in Magdeburg und aus dem stationären Patientenspektrum der Universitätsklinik Magdeburg rekrutiert. Um den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechende Patienten in den Praxen zu finden, wurden die Krankenakten auf potenziell geeignete Probanden hin gesichtet.

Darüber hinaus führte ein Beitrag des Mitteldeutschen Rundfunks, in dem über die Studie berichtet wurde, zur Rekrutierung vieler Probanden aus dem ganzen Raum Sachsen-Anhalt. Auch über Aushänge wurden Probanden auf die Studie aufmerksam gemacht.

Eine Betriebsversicherung ist den Probanden während der Studienteilnahme zur Verfügung gestellt worden.

2.1.2. Begründung für den Aufbau der klinischen Prüfung

Mit der intelligenten Einlegesohle sollen langfristig die - aufgrund der sensomotorischen Polyneuropathie - fehlenden Informationen über Druck im Fußbereich „simuliert“ werden. Zur Verwirklichung dieses Zieles ist es nötig, eine klinische Testung der Einlegesohle an Menschen durchzuführen. Durch die gemessenen Druck- und Temperaturkurven sollte ergründet, ob die Temperatur im Fußbereich sich unter Druckbelastung ändert.

Voruntersuchungen gesunder Probanden zeigten, dass bei einer Druckbelastung innerhalb von ca. 10 Minuten die Oberflächentemperatur einer Fußsohle lokal um etwa 1 °C sank und nach Druckentlastung in dem gleichen Zeitraum wieder auf den Ausgangswert ansteigt. Mit der Teilnahme von weiteren gesunden Probanden sollte festgestellt werden, ob dieser Effekt reproduzierbar ist. Wenn ja, sollten die registrierten Daten mit den entsprechenden Daten von Probanden mit Neuropathie verglichen werden. Sollte es bei Patienten mit Neuropathie ebenfalls zu einem Temperaturabfall kommen, würde dies die Grundlage bieten, Handlungsanweisungen an die Nutzer der Sohlen zu geben. Dadurch hoffen wir Temperatur-Grenzwerte festlegen zu können, unterhalb derer eine Entlastung des Fußes erfolgen sollte.

2.2. Patientenkollektiv

Bei der Durchführung der klinischen Testung als Pilotstudie wurde der Einschluss von 31 Probanden ohne Diabetes und sensomotorischer Neuropathie vordefiniert. Die Auswahl der Probanden erfolgte anhand der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien, welche am Tag der Testung durch den anwesenden Arzt überprüft wurden.

Einschlusskriterien für den gesunden Probanden

- Keine Makroangiopathie oder Hautdefekte der unteren Extremitäten
- Keine Polyneuropathie jeder beliebigen Ätiologie
- Kein Diabetes mellitus
- Keine körperlichen Deformitäten (Amputationen, Fuß-, Bein- oder Wirbelsäulendeformitäten etc.)
- Keine neuropathischen Ulzerationen im Fußbereich
- Keine Herzinsuffizienz St. III/IV nach NYHA

- Kein Myokardinfarkt vor ≤ 12 Wochen
- Einwilligungsfähigkeit
- schriftliches Einverständnis nach Aufklärung

Einschlusskriterien für Probanden mit Neuropathie (siehe Promotionsarbeit von Frau J. Kellersmann)

- Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2
- Sensomotorische periphere Polyneuropathie (Vibrationsempfinden mittels graduierter Stimmgabel nach Rydel/Seiffer $\leq 2/8$)
- guter Allgemeinzustand
- Abwesenheit von Fußdeformitäten, die eine orthopädische Schuhversorgung erfordern
- Abwesenheit von neuropathischen Ulzerationen oder anderen Wunden
- Abwesenheit von Makroangiopathie der unteren Extremitäten

Ausschlusskriterien für Probanden mit Neuropathie (siehe Promotionsarbeit von Frau J. Kellersmann)

- Neuropathische Ulzerationen im Fußbereich
- Makroangiopathie der unteren Extremitäten
- Herzinsuffizienz St. III/IV nach NYHA
- Körperliche Deformitäten (Amputationen, Fuß-, Bein-, oder Wirbelsäulendeformitäten etc.)
- Myokardinfarkt vor ≤ 12 Wochen
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Fehlendes schriftliches Einverständnis nach Aufklärung

Vor Beginn der klinischen Testung wurde eine klinische Untersuchung des Probanden zur Bestätigung eines guten Allgemeinzustands (Blutdruck-Messung, Pulsstatus der unteren Extremitäten, Lungen/Herz-Auskultation, Herzfrequenzkontrolle) durchgeführt. Eine Fuß-Inspektion erfolgte ebenfalls zum Ausschluss neu aufgetretener Läsionen oder einer beginnenden Infektion. Die Dokumentation von Körpergewicht, Größe, Alter und Geschlecht wurde durchgeführt. Alle Probanden sollten nach ärztlichem Urteil in gutem Allgemeinzustand sein. Eine relevante periphere arterielle Verschlusskrankheit wurde durch tastbare Pulse im Fußbereich

(A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior) und ABI Messung ausgeschlossen. Die Sensibilitätsprüfung der Studienteilnehmer wurde mittels Stimmgabel-Testung nach Rydel und Seifer vorgenommen.

Ein möglicher Faktor, der die Auswertung der registrierten Daten hätte beeinträchtigen können, ist das gleichzeitige Vorhandensein einer relevanten autonomen Neuropathie, welche durch „warme Füße“ (aufgrund der gestörten lokalen Vasomotorik) charakterisiert ist. Bei Verdacht auf eine relevante autonome Neuropathie wurde ggf. eine weitere Diagnostik (Valsalva-Pressmanöver und Orthostase-Test zur Diagnostik einer autonomen Neuropathie als Hinweis für weitere Nervenschädigungen des vegetativen Nervensystems) durchgeführt.

Falls die Einschlusskriterien für einen Probanden im Verlauf der klinischen Studie nicht mehr erfüllt waren, wurde der Proband von der weiteren Teilnahme ausgeschlossen.

Die Probanden konnten jederzeit auch ohne Angabe von Gründen ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Prüfung austreten.

Die bisherige medikamentöse sowie lokal prophylaktische (z. B. Diabetes-Schutzschuh) Therapie bei Probanden mit sensomotorischer Neuropathie wurde aufgrund der Verwendung der Schutzsohlen während der klinischen Studie nicht abgesetzt oder pausiert.

2.3. Material und Durchführung

2.3.1. Beschreibung des Prüfproduktes

Die entwickelte intelligente Einlegesohle basiert auf üblichen, ärztlich empfohlenen Einlegesohlen. In die Oberfläche der Einlegesohle wurde eine flache, gleichmäßig starke Vertiefung (Profil) eingearbeitet, in die ein Sensorsystem eingelegt wurde, an dem 8 dünne Druck- und Temperatursensoren angeschlossen wurden (Abbildung 02). Das Profil wurde so gestaltet, dass an den individuell bestimmten gefährdeten Orten gleichzeitig eine Temperatur- und Druckmessung erfolgen kann. Die 1. Generation der Einlegesohle zeichnete Druck und Temperatur an allen acht Messpunkten in einem Abstand von 20 Sekunden auf. Die 2. Generation der Einlegesohle im Abstand von 3 Sekunden. Die Positionierung der Sensoren erfolgte an Stellen, die besonders hohem Druck ausgesetzt sind. Um diese Druck-exponierten Areale ausfindig zu machen, kam die Pedobarographie zur Anwendung. Die Pedographie ist eine Druckmessung zur digitalen Darstellung der Belastung der Fußsohle in Dynamik. Im Austausch mit den Kooperationspartnern des Projektes wurden die Anzahl sowie die Positionierung der Sensoren schlussendlich definiert. Entscheidende Kriterien zur Festlegung der Positionen waren die prominenten Fußregionen (Abbildung 02), die insbesondere bei Diabetikern mit Neuropathie



Abbildung 02. Anzahl und Positionierung der Sensoren.

(Risikogruppen 2 und 3 nach DDG AG Fuß) ein hohes Gefährdungspotenzial für Druckgeschwüre aufweisen.

Im Anhang befinden sich das Handbuch und die Beschreibung der Einlegesohle, welche von der ifak System GmbH gestaltet wurde. Ebenfalls im Anhang befindet sich die Beschreibung der Materialeigenschaften der Einlegesohle, welche durch die OrthoFit Schuhtechnik GmbH gestaltet wurde. Die Einlegesohle ist durch eine Patent- und Gebrauchsmusteranmeldung der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg geschützt.

2.3.2. Verfahren zum Einholen der Einverständniserklärung

Vor Beginn der klinischen Testung wurde eine schriftliche Einwilligung des Probanden nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch eingeholt. Das Aufklärungsgespräch informierte den Probanden über den Ablauf und die Ziele der Testung. Die Einwilligung des Probanden wurde schriftlich festgehalten. Der Proband erhielt ebenfalls eine Kopie der Einverständniserklärung.

Die teilnehmenden Probanden waren selbstständig einwilligungsfähig. Betreute Probanden und Patienten, die geistig beeinträchtigt sind, wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

2.3.3. Testablauf

Am Tag der Testung wurden den Probanden, neben passenden Diabetiker-Schutzschuhen und der im Rahmen der Studie zu erprobende Einlegesohlen, auch Socken zur Verfügung gestellt, um möglichst einheitlich Messbedingungen zu schaffen.

In der von der ifak System GmbH entwickelten Smartphone-Applikation für die Studie wurde zuerst die passende Patientenummer ausgewählt. Anschließend verband der Prüfarzt das Smartphone via Bluetooth mit der Sohle und konnte dann die Temperatur- und Druckmessung der Sohle starten. Die Daten wurden ab diesem Zeitpunkt in der Sohle mittels Mikroprozessoren verarbeitet und auf einem Speicher hinterlegt.

Während der klinischen Testung sollten die Teilnehmer das folgende Testprotokoll durchlaufen, welches Wechsel zwischen Stehen mit gleichmäßiger Belastung und Entlastung im Sitzen beinhaltete:

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| – 5 Min. Druckbelastung | – 5 Min. Druckbelastung |
| – 5 Min. Druckentlastung | – 5 Min. Druckentlastung |
| – 10 Min. Druckbelastung | – 10 Min. Druckbelastung |
| – 5 Min. Druckentlastung | – 5 Min. Druckentlastung |
| – 20 Min. Druckbelastung | – 20 Min. Druckbelastung |
| – 5 Min. Druckentlastung | – 5 Min. Druckentlastung |

Das o.g. Protokoll wurde jeweils an verschiedenen Tagen bei zwei verschiedenen Umgebungstemperaturen durchgeführt: bei Raumtemperatur (22 °C) sowie einer Umgebungstemperatur von 10-15 °C.

Wenn die Testung abgeschlossen wurde, musste mittels Smartphone-Applikation die Testung beendet werden. Im Anschluss wurden die Daten von der Sohle auf das Smartphone transferiert und dann auf einen verschlüsselten Server geladen, um die abgeleiteten Druck- und Temperatur-Werte zunächst zu registrieren und elektronisch zu speichern, um sie nachfolgend auszuwerten.

2.3.4. Risiken der klinischen Prüfung

Von der Anwendung der intelligenten Einlegesohle ging praktisch keine Gefahr für die Studienteilnehmer aus. Das Testprotokoll beinhaltete nur leichtgradige körperliche Aktivität (aufstehen und hinsetzen), welche die Probanden, die die o.g. Einschlusskriterien erfüllten, problemlos durchführen konnten. Während der klinischen Testung war ständig ein Arzt anwesend. Falls eine Testung vorzeitig abgebrochen werden musste, wurde das entsprechend im GCP dokumentiert.

2.3.5. Zeitlicher Rahmen der Studie

Der zeitliche Rahmen der Studie erstreckte sich von Juli 2012 bis Mai 2016.

2.4. Methodische Auswertungsgrundlagen

2.4.1. Datenschutz

Einen wichtigen Grundsatz bei der Arbeit mit Patientendaten stellt der Datenschutz dar. Die Befragungen wurden pseudonymisiert erhoben. Jeder Studienteilnehmer erhielt eine fortlaufende Nummer, die keine Rückschlüsse auf seine Identität erlaubte. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage fortlaufender Nummern pseudonymisiert. Eine eindeutige Zuordnung erhobener Daten war über diese Codierung gegeben. Eine Rückverfolgung zu persönlichen Patientendaten wie Name und Geburtsdatum war ausschließlich zur internen Auswertung durch eine Liste möglich, die zusammen mit der Einverständniserklärung separat in der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie der Otto-von-Guericke Universität archiviert wurde.

Über die Datenschutzlage, die Verarbeitung der Daten sowie die Schweigepflichtgrundsätze wurden die Patienten aufgeklärt. Entsprechende Einwilligungserklärungen wurden unterzeichnet.

2.4.2. Datenmanagement

Die Untersuchungsergebnisse wurden nach Beendigung der Testung mittels Smartphone auf einem Server hochgeladen und dort anonymisiert gespeichert. Von dem Server aus ließen sich die Druck- und Temperaturwerte im .csv Format in Excel exportieren. Hierzu loggte sich das Studienpersonal zuerst mit einem Computer auf dem gesicherten Server, auf dem die Daten hinterlegt wurden, ein und luden sie herunter. In Excel konnte dann mit einem eigens für die Studie programmierten Template die Auswertung der Daten vorgenommen werden. Das Template wurde so programmiert, dass es die Druck- und Temperaturmessdaten im Verhältnis zueinander als Graphen anzeigte.

Neben der persönlichen Akte des jeweiligen Probanden wurden erhobene Daten auch auf einem Prüfbogen festgehalten, der mit Probandennummer versehen war. Die Weitergabe der in dieser Form verschlüsselten Daten erfolgte ausschließlich zu statistischen Zwecken. Zugang zu diesen Daten hatten nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen waren zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten waren vor fremdem Zugriff geschützt.

Aufgrund gesetzlicher Regelungen hatten bestimmte Personen (autorisierte Dritte) ein Recht auf Einsichtnahme in die personenbezogenen Daten / Akten. Dazu zählten Mitarbeiter der zuständigen Überwachungsbehörde. Die Einsichtnahme erfolgte nur im Rahmen der gesetzlich geregelten Aufgaben der Einsichtnehmenden, nämlich zum Zweck der Überprüfung der Daten (Monitoring).

Die durch die Messungen erhobenen Daten wurden elektronisch in einer Datenbank gespeichert. Zugang zu diesen elektronisch verschlüsselten pseudonymisierten Daten hatten dieselben Personengruppen. Eine Weitergabe der pseudonymisierten Daten und Speicherung in der Datenbank von unseren externen Mitarbeitern (z. B. ifak System GmbH) war ebenfalls möglich, zur Formatierung der gesammelten Daten. Nach Erreichen des Studienziels wurden die in externen Datenbanken gespeicherten Daten gelöscht.

Die personenbezogenen Daten werden nach Erreichen des Studienziels, spätestens jedoch nach 2 Jahren anonymisiert. Die Daten in dieser klinischen Prüfung werden für 15 Jahre archiviert.

2.4.3. Vorgehen bei der biometrischen Auswertung

Die biometrische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit der ifak System GmbH und Frau Prof. Spiliopoulou und Dr. Niemann (beide Fakultät für Informatik, Arbeitsgruppe KMD: Wissensmanagement und Wissensentdeckung) durchgeführt. Zur Analyse von Geschlecht und Alter kamen der *t-Test* zum Vergleich von Mittelwerten, sowie der *chi-Quadrat-Test* zur Erfassung von signifikanten Unterschieden zweier Subgruppen zum Einsatz. Außerdem wurden Spannweiten, Perzentile, Varianzen und Standardabweichungen der Alters- und Geschlechtsverteilung kalkuliert.

In allen Diagrammen und statistischen Tests der vorliegenden Arbeit wurde eine starke *Unabhängigkeit* zwischen den Messergebnissen der linken und rechten Fußseiten der Studienteilnehmer angenommen. Deshalb wurden die Datensätze von linker und rechter Sohle getrennt voneinander in die Auswertung einbezogen. Pro Messung eines Studienteilnehmers wurden folglich zwei unabhängige Datensätze erhoben.

Um die Studiengruppen bei signifikanten Unterschieden miteinander vergleichbar zu machen, wurde zum Matching das *Nearest Neighbor Propensity Score Matching* durchgeführt (Ho et al., 2011).

Die gemessenen Temperaturdifferenzen Δ_T nach 5, 10 und 20 Minuten, bei Innen- und Außentemperaturen, bei Diabetikern und gesunden Probanden wurden mittels Kruskal-Wallice Testverfahren verglichen. Das Kruskal-Wallice Testverfahren ist ein nichtparametrischer Test, mit

dem im Rahmen einer Varianzanalyse untersucht wird, ob unabhängige Stichproben hinsichtlich einer ordinalskalierten Variablen einer gemeinsamen Population entstammen (Kruskal und Wallis, 1952).

Anschließend wurde eine post-hoc-Analyse nach Dunn vollzogen. In allen statistischen Analysen definierten wir das Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$.

2.5. Vorverarbeitung des Datensatzes

Pro Studienteilnehmer wurden zwei Messungen bei verschiedenen Umgebungstemperaturen durchgeführt. Die jeweils gleichzeitig aufgenommenen Messergebnisse der linken und rechten Sohlenpaare wurden in allen Diagrammen separat betrachtet, da zwischen ihnen eine starke Unabhängigkeit angenommen wurde. Pro Messung und Studienteilnehmer konnten so zwei Datensätze mit sechs verschiedenen Standphasen aufgezeichnet werden. Hatte ein Studienteilnehmer an den Messungen bei Innen- sowie bei Außentemperatur teilgenommen, konnten also insgesamt vier Datensätze erhoben werden.

Alle im Folgenden durchgeführten statistischen Tests und die erstellten Diagramme sind auf *Datensatzebene* durchgeführt worden. Für jeden Datensatz wurde die Temperaturdifferenz Δ_T zwischen erstem und letztem Messpunkt der jeweiligen Standphase berechnet (ΔT).

Die ursprünglich gewonnenen Datensätze wurde mittels folgender Vorverarbeitungskriterien bearbeitet, um fehlerhafte Messungen von der Auswertung auszuschließen:

- Der Datensatz wurde entfernt, wenn die Daten des gegenüberliegenden Fußes nicht verfügbar waren.
- Der Datensatz wurde entfernt, wenn die Gesamtdauer der Messung < 70 Min. betrug.
- Alle Temperaturwerte die $< 10^\circ\text{C}$ oder $> 40^\circ\text{C}$ waren, wurden durch den Median des Datensatzes ersetzt.
- Alle extremen Druckwerte* wurden durch den Median des Datensatzes ersetzt.
- Lowess-Smoothing aller Druck- und Temperaturzeitreihen mit Smoother Span von 1 %
- Der Datensatz wurde entfernt, wenn mehr oder weniger als 6 Druckphasen existieren.

**Ein Druckwert x wird als extrem deklariert, wenn $x > 3 \cdot \text{Quartil} + 1.5 \cdot \text{Interquartilsabstand}$ oder $x < 1 \cdot \text{Quartil} - 1.5 \cdot \text{Interquartilsabstand}$*

Anschließend wurden die Zeitkurven mit einem lokal gewichteten Scatterplot Smoothing (LOWESS) (Cleveland, 1981) mit einer Spanne von 5 % geglättet.

Alle Auswertungen in Kapitel 3.3 basieren auf dem vorverarbeiteten Datensatz (Ausnahme: Abbildung 09).

2.6. Vorgehen bei der Auswertung

Beispielhaft werden in Tabelle 07 die von den Temperatursensoren MTK1, Digitus 1 und Calcaneus gemessenen Temperaturdifferenzen Δ_T eines Datensatzes aufgeführt, um das Vorgehen bei der Auswertung zu verdeutlichen:

ID*	Status	Standdauer (Min.)	Temperatur Δ MTK1 (°C)	Temperatur Δ Digitus 1 (°C)	Temperatur Δ Calcaneus (°C)
P058T01L	Gesund	4,7	0,070005749	0,08743877	0,310753196
P058T01L	Gesund	9,3	-1,116003798	-0,954125196	-0,436961357
P058T01L	Gesund	19,6	-1,515692464	-1,584644752	-1,010630605
P058T01L	Gesund	5,3	-0,487569363	-0,232888583	0,058407358
P058T01L	Gesund	10,8	-0,686630468	-0,558519849	-0,082273984
P058T01L	Gesund	17	-0,921120837	-0,956982469	-0,087940819

Tabelle 07. Beispiel: Δ_T der Sensoren MTK1, Digitus 1, Calcaneus.

*ID: P{Patienten-ID}T{Testung bei Innen(01)- oder Außentemperatur(02)}{Links|Rechts}.

Um eine übersichtlichere, aussagekräftigere Darstellung zu ermöglichen, wurden die zwei jeweils gleichlangen Standphasen zusammengefasst (5 Min. - 5 Min., 10 Min. - 10 Min., 20 Min. - 20 Min.).

ID	Status	Standdauer (Min.)	Temperatur Δ MTK1 (°C)	Temperatur Δ Digitus 1 (°C)	Temperatur Δ Calcaneus (°C)
P058T01L	Gesund	4,7	0,070005749	0,08743877	0,310753196
P058T01L	Gesund	5,3	-0,487569363	-0,232888583	0,058407358
P058T01L	Gesund	9,3	-1,116003798	-0,954125196	-0,436961357
P058T01L	Gesund	10,8	-0,686630468	-0,558519849	-0,082273984
P058T01L	Gesund	19,6	-1,515692464	-1,584644752	-1,010630605
P058T01L	Gesund	17	-0,921120837	-0,956982469	-0,087940819

Tabelle 08. Beispiel: Δ_T der Sensoren MTK1, Digitus 1, Calcaneus.

Die zeitlichen Abweichungen der Standphasen von den vorgegebenen Intervallen (5 Min., 10 Min., 20 Min.) wurden in allen Darstellungen vernachlässigt.

Jedem Datensatz sind dementsprechend pro Standphase acht (durch Zusammenlegen der gleichlangen Standphasen 16) Temperaturdifferenzen Δ_T zuzuordnen.

3. ERGEBNISSE

3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe auf Ebene der Studienteilnehmer

Die Kontrollgruppe umfasste insgesamt 31 Probanden. Davon waren 13 (42 %) weiblich und 18 (58 %) männlich. Das Durchschnittsalter lag im Mittel bei 45,3 Jahren, STABW: $\pm 20,7$ Jahre; Median 55 Jahre. Das Gewicht der Kontrollgruppe lag im Mittel bei 73,5 kg, STABW: $\pm 12,8$ kg; Median 74,5 kg.

3.1.2. Alters- und Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe auf Datensatzebene

Die Kontrollgruppe umfasste nach der Berücksichtigung der oben genannten Vorverarbeitungskriterien (siehe Seite 25) insgesamt 110 vollständig aufgezeichnete Datensätze. Davon wurden 61 Messungen bei Innentemperatur (30 rechte Sohle und 31 linke Sohle) und 49 Messungen bei Außentemperatur (24 rechte Sohle und 25 linke Sohle) durchgeführt. 62 (56,4 %) Datensätze lassen sich männlichen und 48 (43,6 %) Datensätze weiblichen Studienteilnehmern zuordnen.

Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe auf Datensatzebene lag im Mittel bei 47,9 Jahren, STABW: $\pm 19,8$ Jahre; Median 55,4 Jahre. Das Gewicht der Kontrollgruppe auf Datensatzebene lag im Mittel bei 73,4 kg, STABW: $\pm 12,8$ kg; Median 74,5 kg.

3.2. Allgemeine Ergebnisse

Die mit der Einlegesohle registrierten Temperaturen und Drücke wurden kontinuierlich an 8 verschiedenen Messpunkten pro Fuß abgeleitet. Lokalisiert sind die Druck- und Temperatursensoren an der Fußsohle (an den Prädilektionsstellen für die Entstehung eines DFS) wie links in Abbildung 03 dargestellt. Digitus I entspricht dem Großzehen, MTB I bis V entsprechen den Metatarsalköpfchen I-V. Abbildung 03 zeigt beispielhaft die Messung einer Fussseite. Dargestellt sind die über die Dauer der Messung entstandenen Druck- und Temperaturkurven für alle Sensoren eines Fußes. Auf der Abszisse ist die Zeit, und auf der Ordinatenachse die Temperatur abgebildet. In römischen Ziffern von I – VI unterteilt und als vertikale gestrichelte Linien angedeutet werden die unterschiedlich langen Standphasen über 5, 10, 20, 5, 10 und 20 Min. dargestellt.

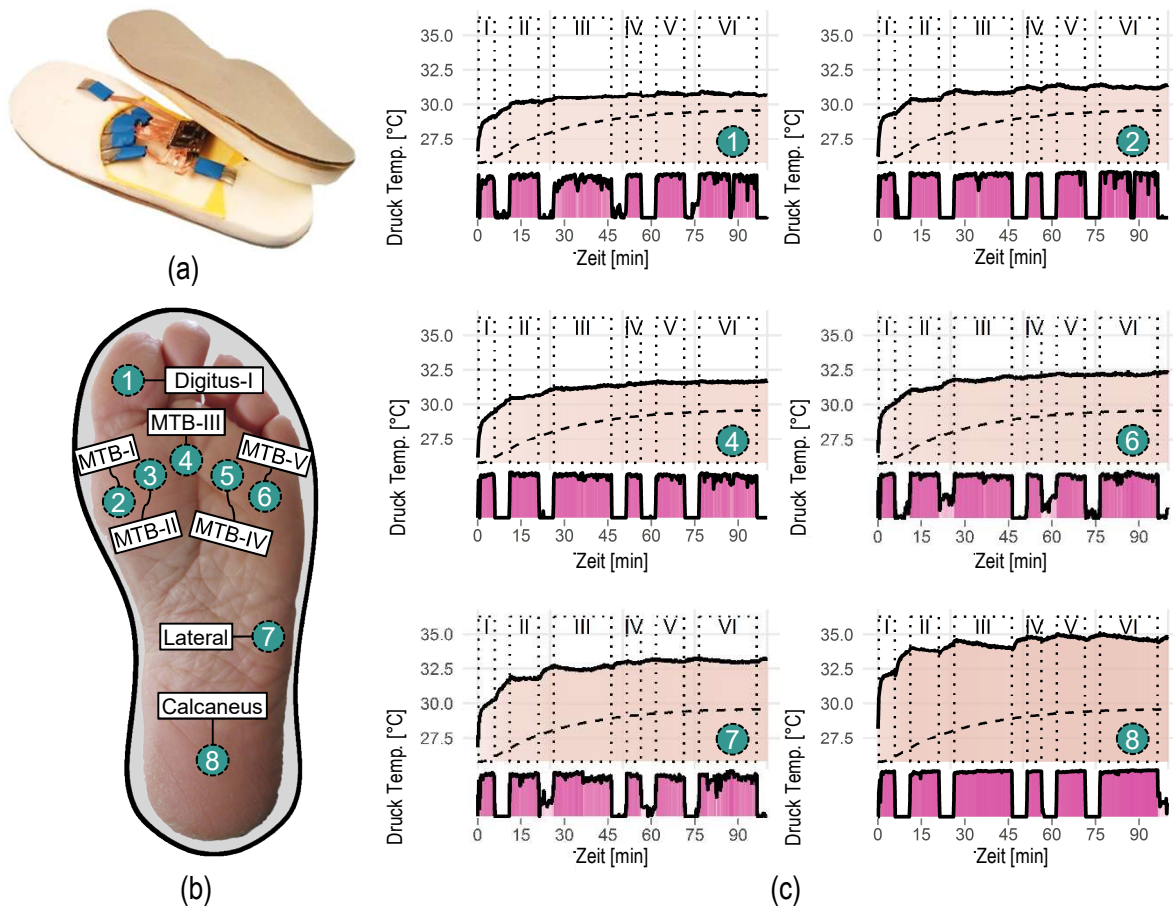


Abbildung 03. Intelligente Einlegesohle a) Prototyp der Einlegesohle, b) Position der Sensoren am Fuß, c) Beispielfhafte Druck- und Temperatur-Kurven von sechs Sensoren gemessen bei einem gesunden Probanden.

Zur Abklärung des Einflusses der Schuhinnentemperatur wurde zusätzlich eine Temperatursonde an innerhalb der Sohle platziert, die keinem druckexponierten Areal der Sohle zuzuordnen war und die gemessene Temperatur somit vom Druck unbeeinflusst blieb.

Diese Schuhinnentemperatur wird durch die gestrichelte, ansteigende Linie repräsentiert.

Zwischen den Standphasen liegen die jeweils fünfminütigen Sitzpausen. In Abbildung 03 kann bei einem exemplarischen Studienteilnehmer beobachtet werden, dass während konstanter Druckbelastung die Temperatur langsam und kontinuierlich abfällt (hier besonders ausgeprägt bei Sensor 8/Calcaneus). Zwischen den Druckbelastungen wird jeweils für 5 Minuten eine Entlastung durchgeführt. Nach Druckentlastung ist ein Temperaturanstieg zu verzeichnen. Es wird zusätzlich ein konstanter Anstieg der Umgebungstemperatur (Innenschuh-Temperatur) beobachtet, die sich nach ca. einer Stunde um 30°C stabilisiert. Der Umgebungstemperatur-Anstieg tritt am ehesten durch die innere Schuh-Erwärmung auf, trotzdem wird das Temperatur-Abfall-Phänomen unter Druckbelastung weiterhin beobachtet.

Um den Einfluss der Umgebungstemperatur auf die gemessenen Temperaturen an der Fußsohle zu minimieren, wurden die Messwerte des Sensors für die druckunabhängige Schuhinnentemperatur von dem Temperatursensor subtrahiert (siehe Abbildung 04). Hierdurch entstanden Temperaturkurven, welche nur Veränderungen der Fußsohlentemperatur abbildeten und nicht durch die Umgebungstemperatur beeinflusst wurden.

Abbildung 04 zeigt auf der Ordinate die gemessene Temperatur am Fuß (acht Sensoren verschiedenfarbig dargestellt) und der Umgebungstemperatur im Schuh an. Die Abszisse repräsentiert die Zeit in Minuten. Es wird ebenfalls exemplarisch die Abhängigkeit des Temperaturabfalls bei Druckbelastung und der anschließende Temperaturanstieg nach Druckentlastung verdeutlicht. Es konnte ein zeitabhängiger Temperaturabfall Δ_T unter konstanter Druckbelastung registriert werden. Nach Entlastung stieg die Temperatur wieder an. Die Temperatur-Differenz Δ_T vor Belastung und nach Belastung betrug ca. 0,5-1 °C. Lediglich in Phase I wurde ein Temperaturanstieg gemessen, der auf die Erwärmung der Sohle durch den Fuß nach dem Anziehen der Schuhe zu Beginn der Messung zurückzuführen ist.

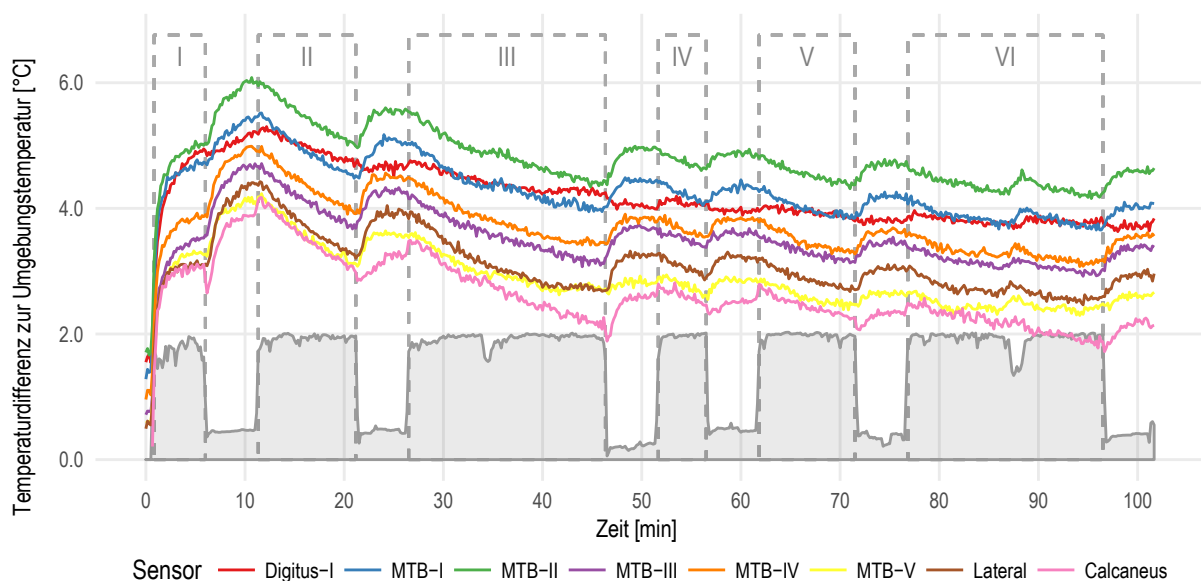


Abbildung 04. Druckabhängige Änderung der Fußtemperatur (Δ_T).

3.2.1. Quantifizierung der Druck- und Temperaturkorrelation

Um eine einheitliche, objektive Darstellung der Druck- und Temperaturkorrelationen aller Sensoren einer Sohle zu ermöglichen, wird ein Score berechnet. Pro Sohle und Messung wird also jeweils ein Wert berechnet, der die Temperaturdifferenzen Δ_T aller Sensoren vom Anfang der

Standphase bis zum Ende der Standphase einbezieht. Der Score quantifiziert somit, wie sehr die gemessenen Fußtemperaturdifferenzen Δ_T aller Sensoren einer Sohle während der 6 Standphasen einer Messung der These entsprechen, dass sie bei Druckbelastung abnehmen. Der Score reicht von 0 (keine Temperaturabnahme bei Druckbelastung des Fußes) bis 5 (hohe Temperaturabnahme bei Druckbelastung des Fußes).

Der Vorteil des Scores ist, dass sich der Untersuchende schnell einen Überblick über die Temperatur-Druck-Korrelation aller Stand- und Sitzphasen aller Sensoren einer Sohle verschaffen kann.

Der Score wurde für jede Messung jeweils für die linke und die rechte Sohlenseite berechnet und wie in Abbildung 05 und Abbildung 06 dargestellt. Exemplarisch wurde in Abbildung 05 und Abbildung 06 jeweils ein Patient mit hohem Score und einer mit niedrigem Score ausgewählt.

Bei dem Patienten mit hohem Score (4,7) kann man die Temperaturabnahmen während der Standphasen an allen acht Sensoren beobachten (gemessene Temperaturdifferenz Δ_T vom Anfang bis zum Ende der Standphase ist unterhalb der jeweiligen Temperaturkurve, im weißen Kästchen vermerkt). Das Beispiel mit niedrigem Score (1,5) weist hingegen nur am *lateralen* Sensor (L.T.) eine deutliche Temperaturabnahme auf.

Der Score berechnet sich wie folgt:

$$P = \begin{bmatrix} \delta_{MTK1.T,1}^P & \cdots & \delta_{MTK1.T,6}^P \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \delta_{Calcaneus.T,1}^P & \cdots & \delta_{Calcaneus.T,6}^P \end{bmatrix} \quad NP = \begin{bmatrix} \delta_{MTK1.T,1}^{NP} & \cdots & \delta_{MTK1.T,6}^{NP} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \delta_{Calcaneus.T,1}^{NP} & \cdots & \delta_{Calcaneus.T,6}^{NP} \end{bmatrix}$$

$$scr(s) = \frac{1}{2} \left(\sum_{i=1}^{|P|} \text{sgn}(\text{mean}(\delta_s^{NP}) - \delta_{s,i}^P) + \sum_{j=1}^{|NP|} \text{sgn}(\delta_{s,j}^{NP} - \text{mean}(\delta_s^P)) \right)$$

$$Score(s) = \frac{1}{|S|} \sum_{s=1}^{|S|} scr(s)$$

$\delta_{s,i}^P$: Temperaturanstieg an Sensor s während Belastungsphase i

$\text{mean}(\delta_s^P)$: Durchschn. Temperaturanstieg an Sensor s während aller Belastungsphasen

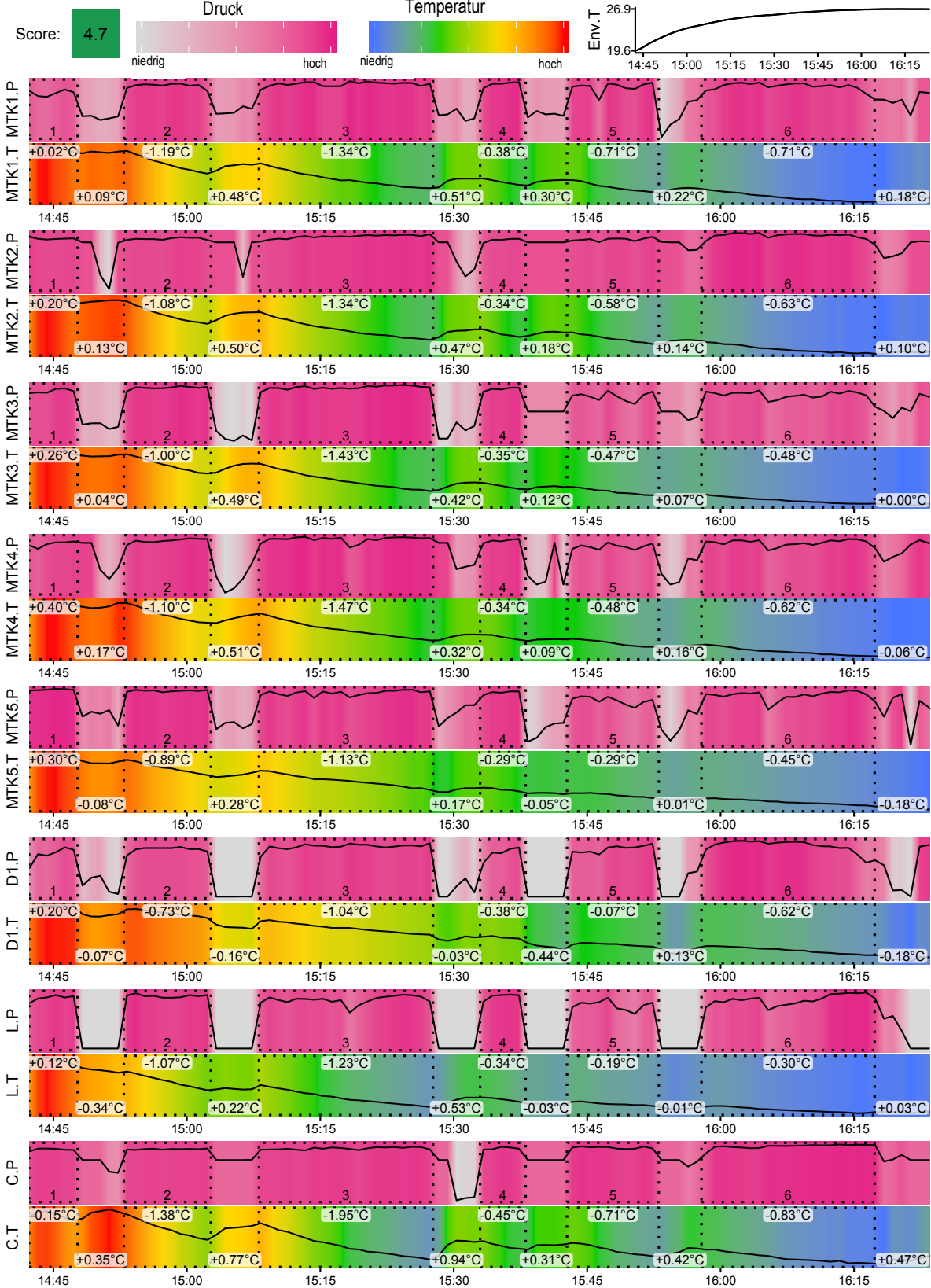


Abbildung 05. Hohe Druck-Temperatur-Korrelation (hoher Score).

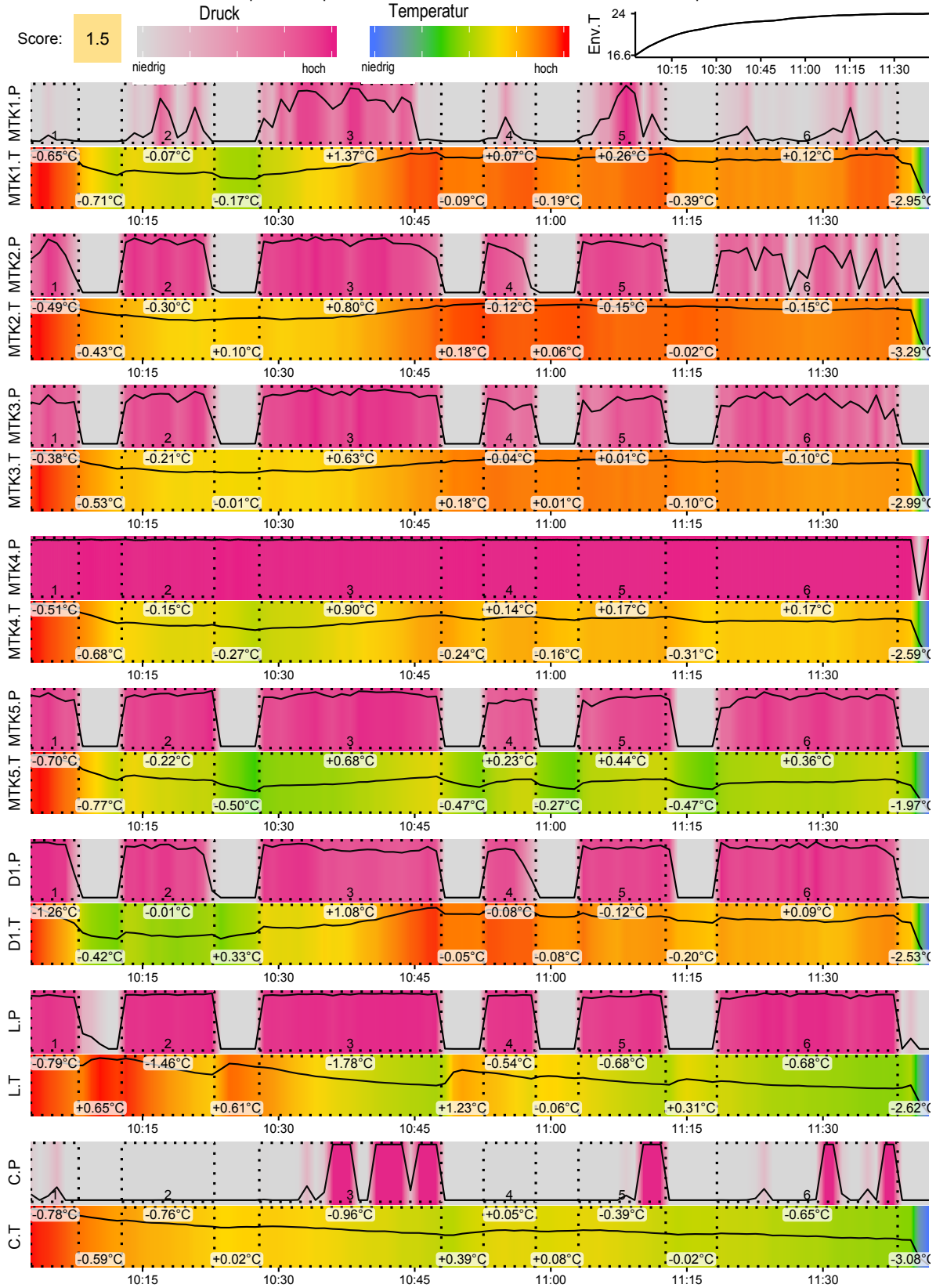


Abbildung 06. Niedrige Druck-Temperatur-Korrelation (niedriger Score).

3.3. Analyse der Kontrollgruppe

3.3.1. Einfluss der Belastungsdauer auf die gemessene Fußtemperatur

Die Boxplot-Diagramme in Abbildung 07 stellen den Einfluss der Dauer der Standphase auf die Temperaturentwicklung Δ_T an den gemessenen Stellen am Fuß dar. Die Temperaturdifferenzen Δ_T der unterschiedlichen Standphasen von 110 Datensätzen der gesunden Probanden des vorverarbeiteten Datensatzes wurden mittels multifaktorieller Signifikanzanalyse (Kruskal-Wallice-Test) statistisch verglichen. Es wurden die Messergebnisse der Testungen bei Raum- und Außentemperatur in die Boxplot-Diagramme in Abbildung 07 einbezogen und gemeinsam betrachtet.

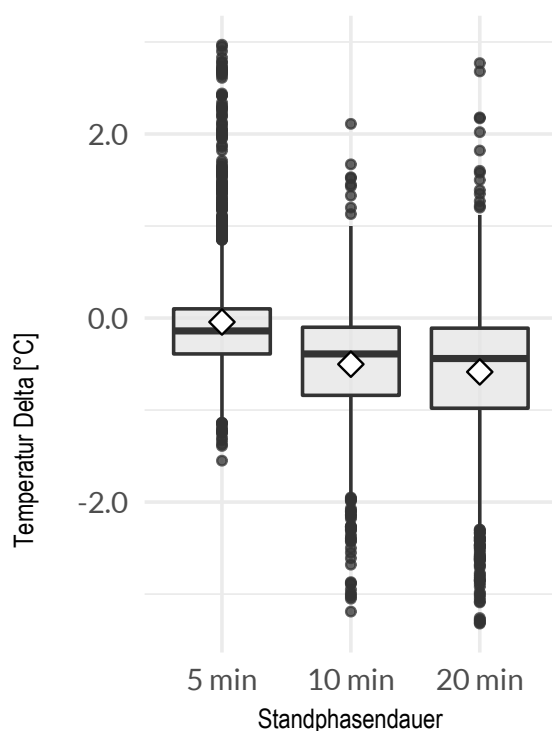


Abbildung 07. Einfluss der Standdauer auf Δ_T .

Die Signifikanztests zu Abbildung 07 ergaben folgendes:

1) Kein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,4523) zwischen den 5-minütigen und den 10-minütigen Standphasen.

2) Signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,002181) zwischen den 5-minütigen und den 20-minütigen Standphasen.

3) Signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,003662) zwischen den 10-minütigen und 20-minütigen Standphasen.

Von allen 110 Datensätzen der gesunden Probanden wurden anschließend Mittelwerte von Δ_T über alle Temperatursensoren für die Standphasen I – VI berechnet.

Mittelwerte von Δ_T für die zusammengefassten Standphasen der gesunden Probanden:

$\Delta_T = -0,04^\circ\text{C} \pm 0,64^\circ\text{C}$ (Standphase I + IV), $\Delta_T = -0,5^\circ\text{C} \pm 0,60^\circ\text{C}$ (Standphase II + V),

$\Delta_T = -0,59^\circ\text{C} \pm 0,75^\circ\text{C}$ (Standphase III + VI)

Mittelwerte von Δ_T für die einzelnen Standphasen der gesunden Probanden:

$\Delta_T = 0,01 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,83 \text{ }^\circ\text{C}$ (Standphase I), $\Delta_T = -0,75 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,67 \text{ }^\circ\text{C}$ (Standphase II), $\Delta_T = -0,84 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,87 \text{ }^\circ\text{C}$ (Standphase III), $\Delta_T = -0,18 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,32 \text{ }^\circ\text{C}$ (Standphase IV), $\Delta_T = -0,25 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,4 \text{ }^\circ\text{C}$ (Standphase V) and $\Delta_T = -0,33 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ (Standphase VI).

Analog zur Fragestellung, ob die Standdauer Einfluss auf die Temperaturentwicklung Δ_T am Fuß hat, wurde eine weitere Grafik erstellt (Abbildung 08). Diese Grafik stellt fünf der acht Sensoren dar (MTK-I, MTK-III, MTK-V, Lateral, Calcaneus) und zeigt, ob ein statistisch signifikanter Temperaturabfall Δ_T während der unterschiedlich langen Standphasen vorlag.

Abbildung 08 zeigt die quantitative Ausprägung der Temperaturabnahmen Δ_T von 110 Datensätzen der gesunden Probanden, während der unterschiedlich langen Standphasen. Auf der X-Achse ist die Temperaturdifferenz Δ_T zwischen Anfang und Ende der Standphase aufgetragen (-3°C ; $+1^\circ\text{C}$). Auf der Y-Achse ist die Ausprägung der jeweiligen Temperaturabnahme aufgetragen. Der statistische Test bezieht sich auf die Nullhypothese, dass der Temperaturabfall während der einzelnen Standphasen und an den verschiedenen Temperatursensoren gleich 0 ist.

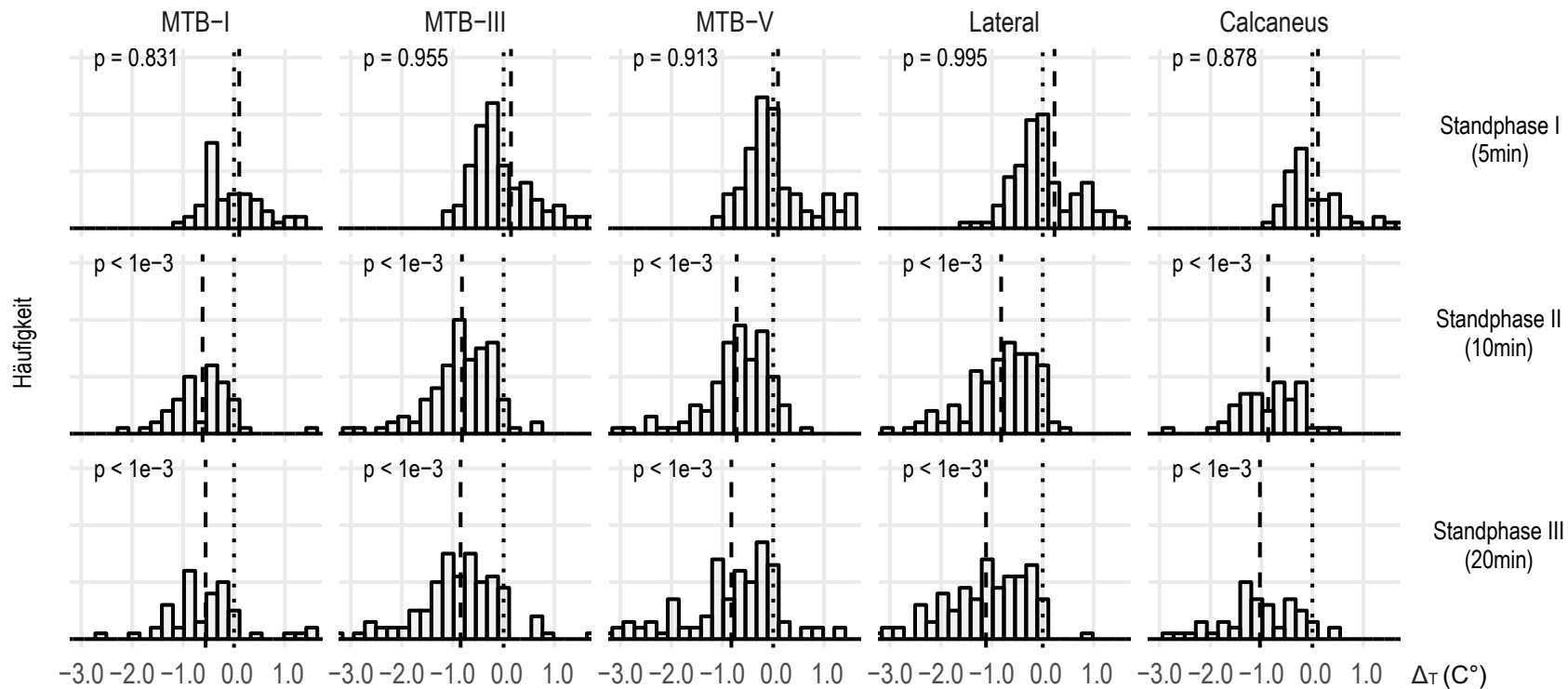


Abbildung 08. Einfluss der Standdauer auf Δ_T einzelner Sensoren.

In den Histogrammen in der obersten Reihe von Abbildung 08, welche die fünfminütige Standphase repräsentieren, lässt sich erkennen, dass der p-Wert sämtlicher Sensoren $> 0,05$ ist und somit die Nullhypothese bei einem Signifikanzniveau von 95% zu akzeptieren war. Der Unterschied der gemessenen Temperaturdifferenzen Δ_T von 0 war dementsprechend nach der fünfminütigen Standphase statistisch nicht signifikant.

Des Weiteren lässt sich aus Abbildung 08 ablesen, dass ab einer Standzeit von 10 Minuten die Nullhypothese abzulehnen ist und sich somit die Temperaturänderung während der Standphase signifikant von 0 unterschied (p-Wert für die Messungen der Sensoren MTK-I, MTK-III, MTK-V, Lateral, Calcaneus ≥ 10 Minuten $< 0,05$).

3.3.2. Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Schuhinnentemperatur

Um die Entwicklung der Umgebungstemperatur / Schuhinnentemperatur (*ambient temperature*) im Schuh zu untersuchen, wurden alle Datensätze der gesunden Probanden - basierend auf der Anfangsschuhinnentemperatur - in zwei gleichgroße Gruppen unterteilt. Der Cut-off Wert lag so bei 17,8 °C. Für die Erstellung der Grafik und die Berechnungen wurde der gematchte Datensatz (siehe Seite 43) verwendet.

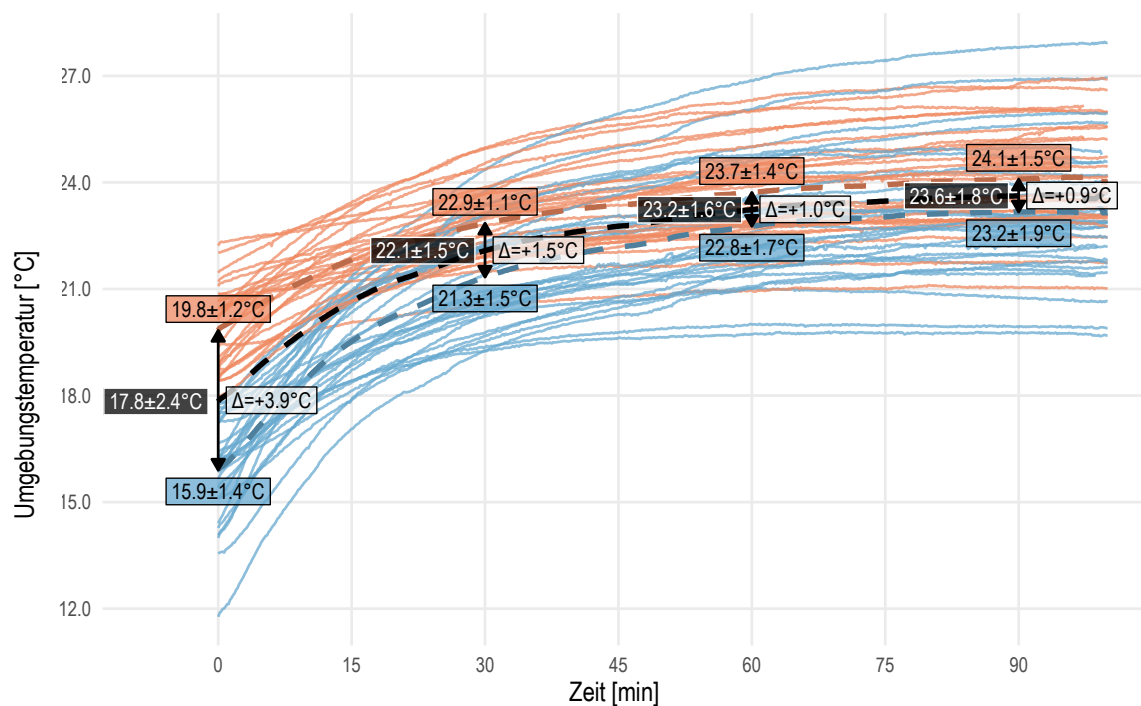


Abbildung 09. Entwicklung der Schuhinnentemperatur.

- „Niedrige Starttemperatur“ (blau): Schuhinnentemperatur zu Beginn der Messung: < 17,8 °C: Mittelwert: 15,9 °C, STABW: ± 1,4 °C
- „Hohe Starttemperatur“ (orange): Schuhinnentemperatur zu Beginn der Session: > 17,8 °C: Mittelwert: 19,8 °C, STABW: ± 1,2 °C
- Durchschnittliche Starttemperatur im Schuh aller 57 Datensätze (schwarz): 17,8 °C, STABW: ± 2,4 °C
- Die gestrichelten Linien zeigen die gemittelten Umgebungstemperaturverläufe der drei oben genannten Gruppen
- Die weißen Kästchen zeigen die Temperaturdifferenzen zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen nach 0, 30, 60 und 90 Minuten.

Die Schuhinnentemperaturen von allen 57 Datensätzen erhöhten sich im Laufe der Messung um durchschnittlich $5,8^{\circ}\text{C}$, von $17,8^{\circ}\text{C} \pm 2,4^{\circ}\text{C}$ zu Beginn, $22,1^{\circ}\text{C} \pm 1,5^{\circ}\text{C}$ (30 Min.), $23,2^{\circ}\text{C} \pm 1,6^{\circ}\text{C}$ (60 Min.) bis $23,6^{\circ}\text{C} \pm 1,8^{\circ}\text{C}$ (90 Min.).

Des Weiteren ist Abbildung 09 zu entnehmen, dass zu Beginn der Aufzeichnung zwischen der Gruppe mit hoher und der mit niedriger Umgebungstemperatur noch eine Temperaturdifferenz von durchschnittlich $3,9^{\circ}\text{C}$ vorlag. Im Verlauf der Messung näherten sich die Durchschnittstemperaturen einander an, so dass die Temperaturdifferenz nach einer halben Stunde noch $1,5^{\circ}\text{C}$ und nach 90 Minuten noch $0,9^{\circ}\text{C}$ betragen. Die Differenz der Umgebungstemperatur nahm somit im Laufe der Messung stark ab, blieb jedoch auch im weiteren Verlauf der Messung erhöht.

Man kann Abbildung 09 außerdem entnehmen, dass die Standardabweichungen der Durchschnittstemperaturen im Laufe der Zeit größer wurden. Dies deutet darauf hin, dass die gesunden Probanden mit zunehmender Messdauer vermehrt Druckschwankungen mit ihren Füßen ausübten.

3.3.3. Einfluss der Umgebungstemperatur auf die gemessene Fußtemperatur

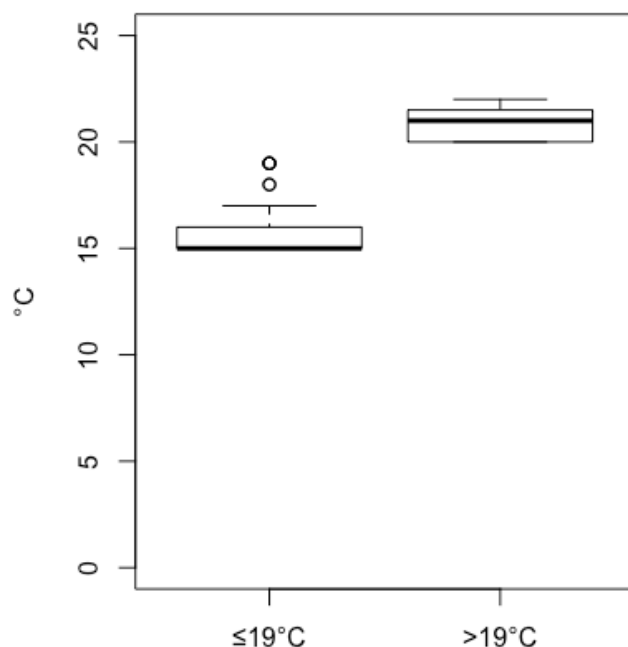


Abbildung 10. Verteilung der Schuhinnentemperatur bei einem Cutoff von 19°C .

Des Weiteren galt es in der Studie zu untersuchen, ob die unterschiedlichen Umgebungstemperaturen signifikanten Einfluss auf die gemessenen Temperaturdifferenzen Δ_T an den Fußsohlen der gesunden Probanden hatten. Die ursprünglich geplante Unterscheidung zwischen Messungen bei Innen- und Außentemperatur wurde nicht weiterverfolgt, da die Schwankungen der Umgebungstemperaturen zu groß waren. Die Umgebungstemperaturen der 1. und 2. Messung überschritten sich teilweise. Aus diesem Grund wurde bei einer Anfangsumgebungstemperatur von 19°C ein Cut-off aller

Messungen gemacht, um zwei Gruppen zu bilden und so den Einfluss der Umgebungstemperaturen zu untersuchen.

Um eine einheitliche Darstellung der Diagramme fortzuführen, wurde genauso vorgegangen wie in Tabelle 07 und in Tabelle 08 beispielhaft dargestellt. Die bei Startumgebungstemperaturen $\leq 19^\circ\text{C}$ und $> 19^\circ\text{C}$ aufgezeichneten Datensätze wurden in Abbildung 11 allerdings getrennt dargestellt und ausgewertet. Die Anfangsumgebungstemperaturen der Gruppe $\leq 19^\circ\text{C}$ unterschied sich signifikant von den Anfangsumgebungstemperaturen der Gruppe $> 19^\circ\text{C}$ ($p = 0,02507$).

Die Temperaturdifferenzen Δ_T der gleichlangen Standphasen von 59 Datensätzen der gesunden Probanden bei $\leq 19^\circ\text{C}$ (Mittelwert: $15,8^\circ\text{C}$, STABW: $\pm 1,2^\circ\text{C}$; Median: 15°C) und 51 Datensätzen der gesunden Probanden bei $> 19^\circ\text{C}$ (Mittelwert: $20,8^\circ\text{C}$; STABW: $\pm 0,8^\circ\text{C}$; Median: 21°C) Außentemperatur konnten mittels multifaktorieller Signifikanzanalyse (Kruskal-Wallice-Test) statistisch verglichen werden.

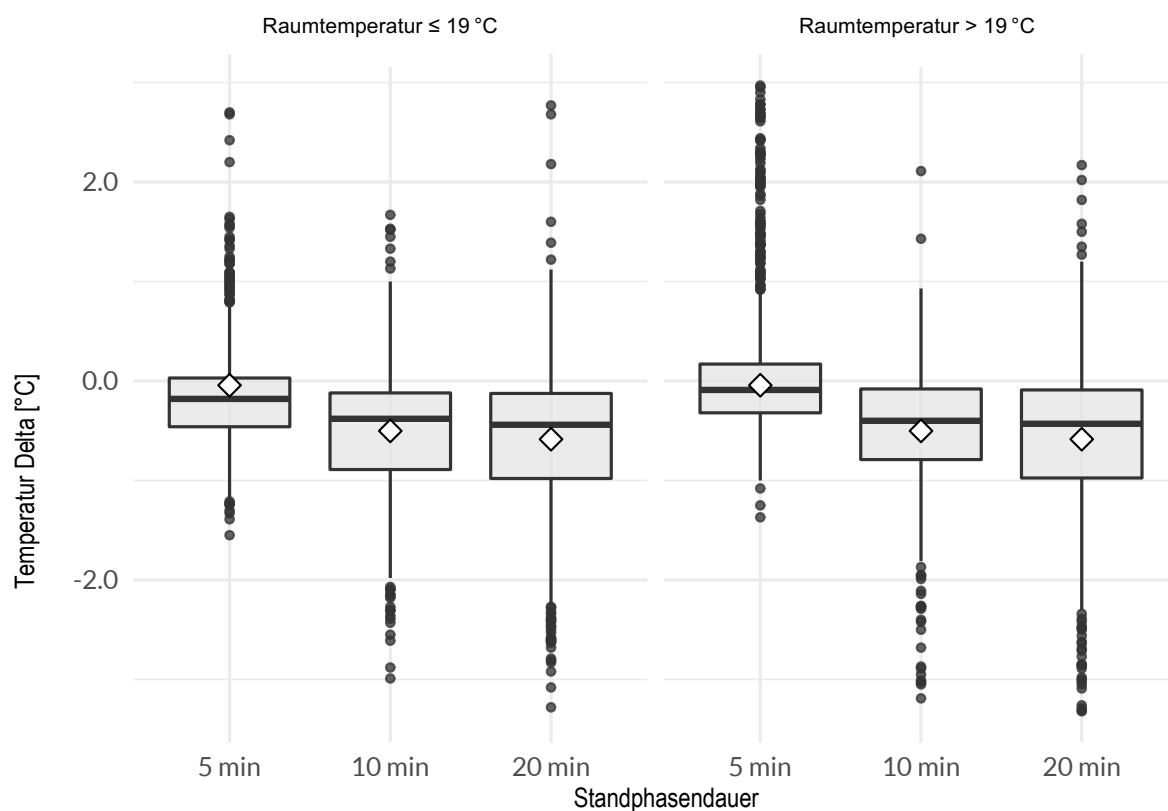


Abbildung 11. Einfluss der Umgebungstemperatur auf Δ_T .

Der Signifikanztest ergab, dass sich die gemessenen Temperaturdifferenzen Δ_T bei einem Signifikanzniveau von 95 % nach der fünfminütigen Standphase bei $\leq 19^\circ\text{C}$ und $> 19^\circ\text{C}$ nicht signifikant voneinander unterschieden. Bei dem Vergleich der Temperaturdifferenzen Δ_T der beiden zehnminütigen Standphasen und der beiden zwanzigminütigen Standphasen bei unterschiedlichen Umgebungstemperaturen konnten bei einem Signifikanzniveau von 95 % ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden:

1) Kein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,8296) zwischen den 5-minütigen Standphasen bei Umgebungstemperaturen $\leq 19^\circ\text{C}$ und $> 19^\circ\text{C}$.

2) Kein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,2373) zwischen den 10-minütigen Standphasen bei Umgebungstemperaturen $\leq 19^\circ\text{C}$ und $> 19^\circ\text{C}$.

3) Kein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,2109) zwischen den 20-minütigen Standphasen bei Umgebungstemperaturen $\leq 19^\circ\text{C}$ und $> 19^\circ\text{C}$.

Die Testungen bei verschiedenen Umgebungstemperaturen zeigten somit eine robuste Korrelation von Druck und Temperaturverhalten. Unter Druckbelastung wurde gleichermaßen bei Temperaturen $\leq 19^\circ\text{C}$ sowie bei $> 19^\circ\text{C}$ ein kontinuierlicher Temperaturabfall gemessen.

3.3.4. Korrelation zwischen Höhe der Umgebungstemperatur und Ausprägung der Temperaturabnahme

Um den Einfluss der Umgebungstemperatur auf die gemessene Temperaturentwicklung an der Fußsohle genauer zu analysieren, wurde in Abbildung 12 untersucht, ob ein linearer Zusammenhang zwischen (absoluter) Umgebungstemperatur zu Beginn einer Belastungsphase (X-Achse) und der Höhe des durchschnittlichen maximalen Temperaturabfalls aller Sensoren pro Belastungsphase (Y-Achse) besteht.

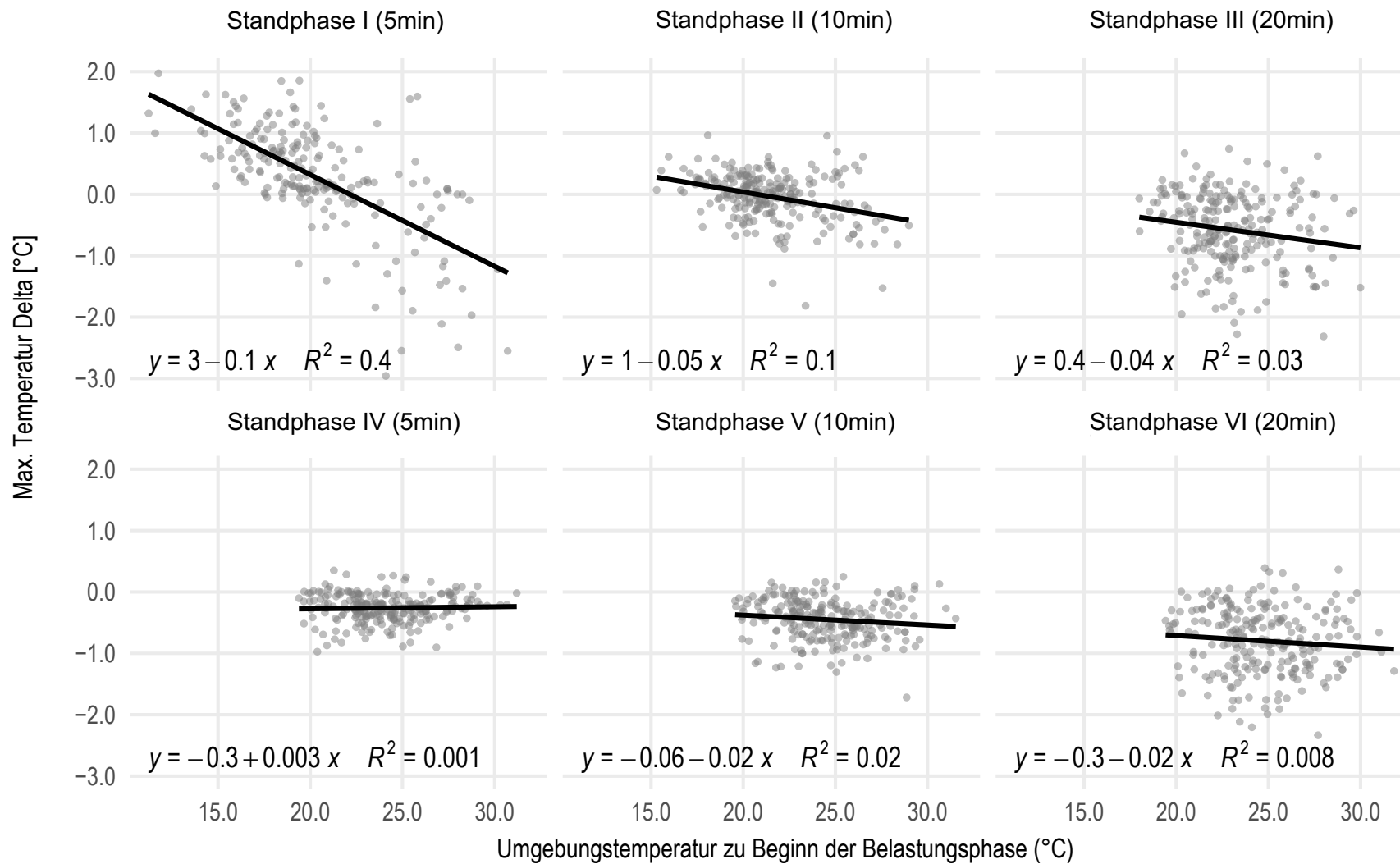


Abbildung 12. Korrelation zwischen Δ_T und der Höhe der Umgebungstemperatur.

Bei Betrachtung der Graphen in Abbildung 12 fällt auf, dass in der ersten Belastungsphase ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des gemessenen Temperaturabfalls an der Fußsohle und der Umgebungstemperatur bestand (je höher die *ambient temperature*, desto höher der Temperaturabfall ($R^2 = 0.4$)). Im Laufe der Messungen sank der Einfluss der Umgebungstemperatur auf den Temperaturabfall an der Fußsohle jedoch. Die Abnahme des Einflusses ist erkennbar durch die sinkenden R^2 -Werte: $0.4 \rightarrow 0.1 \rightarrow 0.03 \rightarrow 0.001 \rightarrow 0.02 \rightarrow 0.008$. In der zweiten Hälfte der Messung waren die R^2 -Werte so klein, dass der lineare Zusammenhang zwischen den anfänglichen Umgebungstemperaturen und dem höchsten Temperaturabfall vernachlässigbar ist.

3.4. Vergleich von Diabetikern und Kontrollgruppe

3.4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung auf Ebene der Studienteilnehmer

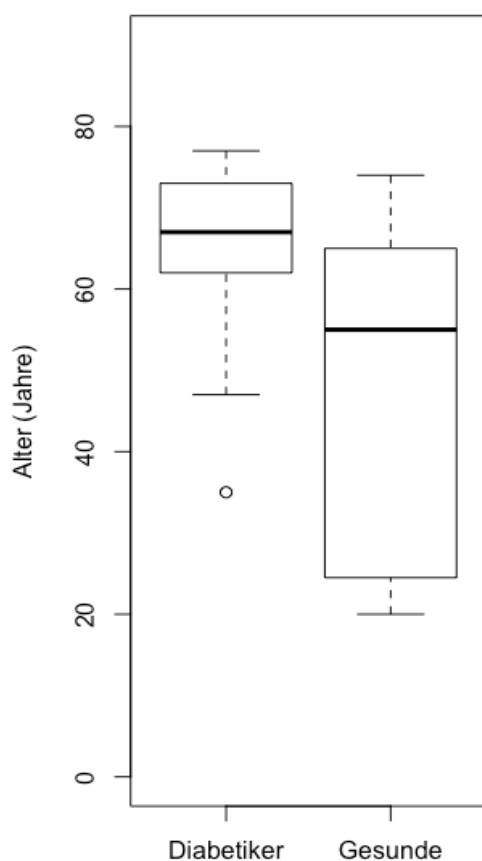


Abbildung 13. Altersverteilung im Untersuchungskollektiv.

Insgesamt konnten Frau Kellersmann (Diabetiker-Gruppe) und ich (Kontrollgruppe) 61 Patienten und Probanden in die Studie aufnehmen. Davon waren 21 (34,4%) weibliche und 40 (65,6%) männliche Studienteilnehmer. Das Durchschnittsalter betrug zum Erhebungszeitpunkt im Mittelwert 55 Jahre mit einer Standardabweichung (STABW) von ± 19 Jahren; Median 63 Jahre. Das Gewicht lag im Mittel bei 82,7 kg, STABW: $\pm 16,8$ kg; Median 82 kg. In der Diabetiker-Gruppe befanden sich 30 Patienten, davon 8 (26,7%) Frauen und 22 (73,3%) Männer. Das Durchschnittsalter lag bei 65 Jahren, STABW: $\pm 9,78$ Jahre; Median 67 Jahre. Die Polyneuropathie der Diabetespatienten nach Rydel Seifer am Großzehengrundgelenk gemessen, betrug im Mittelwert $1/8$, STABW: $\pm 0,96/8$; Median $1/8$. Das Gewicht der Diabetiker lag im Mittel bei 91,9 kg, STABW: $\pm 15,6$ kg; Median 90 kg. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe wurde auf Seite 28 beschrieben.

3.4.2. Matching des Datensatzes

Um den Datensatz der gesunden Probanden mit dem der Diabetiker statistisch vergleichbar zu machen, wurde ein Matching mit dem „Nearest Neighbor Propensity Score Matching“ durchgeführt. Nach Berücksichtigung aller Messungen des ursprünglichen Datensatzes (nach Vorverarbeitung), bei dem 6 Standphasen identifiziert werden konnten, lagen 206 Datensätze vor. Nachdem die Daten von Diabetikern und gesunden Probanden getrennt wurden, standen 96 Datensätze von Diabetikern 110 Datensätzen (siehe Seite 28) von Probanden der Kontrollgruppe gegenüber.

Vergleicht man beide Gruppen hinsichtlich der Kovariaten Alter, Geschlecht und Raumtemperatur, ergaben sich folgende Unterschiede:

	Alter (Durchschnitt)	Geschlecht (Frauen)	Umgebungstemperatur
Diabetiker	64,4 Jahre	26 %	19,2 °C
Kontrollgruppe	47,9 Jahre	43,6 %	18,2 °C

Tabelle 09. Kovariaten vor Durchführung des Matchings.

Die Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen waren hinsichtlich Alter und Raumtemperatur bei T-Test und einem Signifikanzniveau von 95 % signifikant. Ebenfalls signifikant unterschiedlich (Chi-Quadrat Test) waren die Geschlechterverteilungen.

Nach dem Matching mittels „Nearest Neighbor Propensity Score“ blieben von den ursprünglich 206 Datensätzen 114 übrig. Betrachtet man beide Studiengruppen getrennt, so ergaben sich 57 Datensätze der Diabetiker und 57 Datensätze der Kontrollgruppe.

	Alter (Durchschnitt)	Geschlecht (Frauen)	Umgebungstemperatur
Diabetiker	61,8 Jahre	33,3 %	19,3 °C
Kontrollgruppe	59 Jahre	45,6 %	18,3 °C

Tabelle 10. Kovariaten nach Durchführung des Matchings.

Nach T-Test (Alter und Raumtemperatur) und Chi-Quadrat-Test (Geschlecht) ergaben sich bei einem Signifikanzniveau von 95 % keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den einzelnen Kovariaten der beiden Studiengruppen. Beim Matching wurde hauptsächlich das Alter angeglichen, da dort der größte Unterschied zwischen den Diabetikern und der Kontrollgruppe lag. Durch das Matching gingen 92 Datensätze verloren. Alle Auswertungen in Kapitel 3.4. basieren auf dem gematchten Datensatz.

	Kontrollgruppe	Diabetiker	p-Wert	95 % KI
Studienteilnehmer				
n	31	30	—	—
Alter (Jahre)	46.3 ± 20.3	63.6 ± 12.3	< 0.001	[-25.9,-8.7]
Geschlecht (m)	58 %	73 %	0.325	—
Gematchter Datensatz				
#Datensätze	57	57	—	—
Alter (Jahre)	59.0 ± 15.8	61.8 ± 13.1	0.304	[-8.2,2.6]
Geschlecht (m)	54 %	67 %	0.250	—
Raumtemperatur (°C)	18.4 ± 2.7	18.6 ± 4.1	0.729	[-1.5,1.1]

Tabelle 11. Deskriptive Statistik der Studienpopulation nach dem Matching.

3.4.3. Alters- und Geschlechtsverteilung des gematchten Datensatzes

Die Diabetes-Gruppe umfasste nach dem Matching 57 (50%) Datensätze. Davon wurden 29 Messungen bei Innentemperatur (17 linke Sohle, 12 rechte Sohle) und 28 Messungen bei Außentemperatur (17 rechte Sohle, 11 linke Sohle) durchgeführt. 19 Datensätze (33,3%) ließen sich Frauen zuordnen und 38 (66,7%) Männern. Das Durchschnittsalter auf Datensatzebene lag bei 61,8 Jahren STABW: ± 13,2 Jahre; Median 66,1 Jahre. Das Gewicht der Diabetiker auf Datensatzebene betrug im Mittel bei 93,7 kg, STABW: ± 15,7 kg; Median 93 kg.

Die Kontrollgruppe umfasste nach dem Matching 57 (50%) Datensätze. Davon wurden 33 Messungen bei Innentemperatur (16 linke Sohle, 17 rechte Sohle) und 24 Messungen bei Außentemperatur (12 rechte Sohle, 12 linke Sohle) durchgeführt. 26 Datensätze (45,6%) ließen sich Frauen zuordnen und 31 (54,4%) Männern. Das Durchschnittsalter auf Datensatzebene lag bei 59 Jahren STABW: ± 15,8 Jahre; Median 65,2 Jahre. Das Gewicht der Probanden auf Datensatzebene betrug im Mittel bei 76,2 kg, STABW: ± 14,2 kg; Median 81 kg.

3.4.4. Einfluss der Belastungsdauer auf die Temperaturentwicklung

Eine weitere Fragestellung, die es zu überprüfen galt, bezog sich auf den Vergleich zwischen den gesunden Studienteilnehmern und den Probanden mit Diabetes und Polyneuropathie. Gefragt wurde, wie sich die Temperatur während der unterschiedlichen Standphasen an den Messpunkten an den Füßen bei Patienten mit Diabetes und Polyneuropathie im Vergleich zu der bei den gesunden Probanden gemessenen Temperatur verhielt. Um eine einheitliche Darstellung bei der Auswertung zu erreichen, wurde genauso vorgegangen wie in Tabelle 07 und Tabelle 08 beispielhaft dargestellt. Dieses Mal wurden jedoch die durchschnittlichen Temperaturdifferenzen Δ_T der jeweiligen Standphasen der Kontrollgruppe mit der der Diabetiker verglichen. Das Diagramm enthält sowohl Messungen, die bei einer Umgebungstemperatur < 19 °C wie

bei $> 19^{\circ}\text{C}$ durchgeführt wurden. Die Temperaturdifferenzen Δ_T der gleichlangen Standphasen von 57 Datensätzen der gesunden Probanden des 1. und 2. Testdurchgangs und 57 Datensätzen der Probanden mit Diabetes und Polyneuropathie des 1. und 2. Testdurchgangs konnten mittels multifaktorieller Signifikanzanalyse (Kruskal-Wallis-Test) statistisch verglichen werden. Grundlage der Auswertung war der gematchte Datensatz.

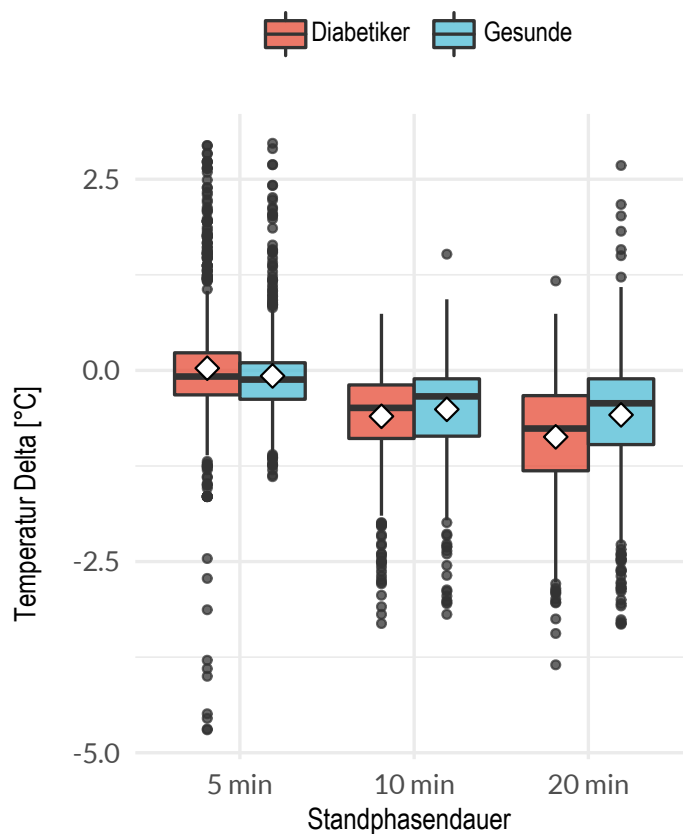


Abbildung 14. Einfluss der Belastungsdauer auf Δ_T .

Der statistische Test zu den fünfminütigen Standphasen in Abbildung 14 ergab, dass sich die gemessenen Temperaturdifferenzen Δ_T der Kontrollgruppe und der Diabetikergruppe bei einem Signifikanzniveau von 95 % nicht signifikant voneinander unterschieden ($p\text{-Wert} = 0,2785$). Bei dem Vergleich der Temperaturdifferenzen Δ_T der beiden zehnmütigen Standphasen ($p\text{-Wert} = 0,7831$) und der beiden zwanzigminütigen Standphasen ($p\text{-Wert} = 0,5033$) der unterschiedlichen Studiengruppen konnte bei einem Signifikanzniveau von 95 % ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Den Signifi-

kanztests konnte entnommen werden, dass sich beide Studiengruppen bezüglich der Temperaturabnahme während der jeweils identisch langen Standphasen statistisch nicht signifikant voneinander unterschieden. Die Dauer der Standphase wirkte sich also auf die Temperaturabnahme am Fuß der Diabetikergruppe und der Kontrollgruppe gleichermaßen aus.

Im nachfolgenden Diagramm sind Dichtefunktionen von Δ_T , der Temperaturdifferenz vom Anfang bis zum Ende der Standphase dargestellt. Es wurde Bezug auf die drei unterschiedlich langen Standphasen (gleichlange Phasen wurden zusammengefasst) für die Sensoren MTK-I, MTK-III, MTK-V, Lateral und Calcaneus genommen. Die p-Werte in Abbildung 15 bezogen sich auf die Nullhypothese, dass die Differenz zwischen den Temperaturabfällen von Diabetikern und Kontrollgruppe gleich 0 ist.

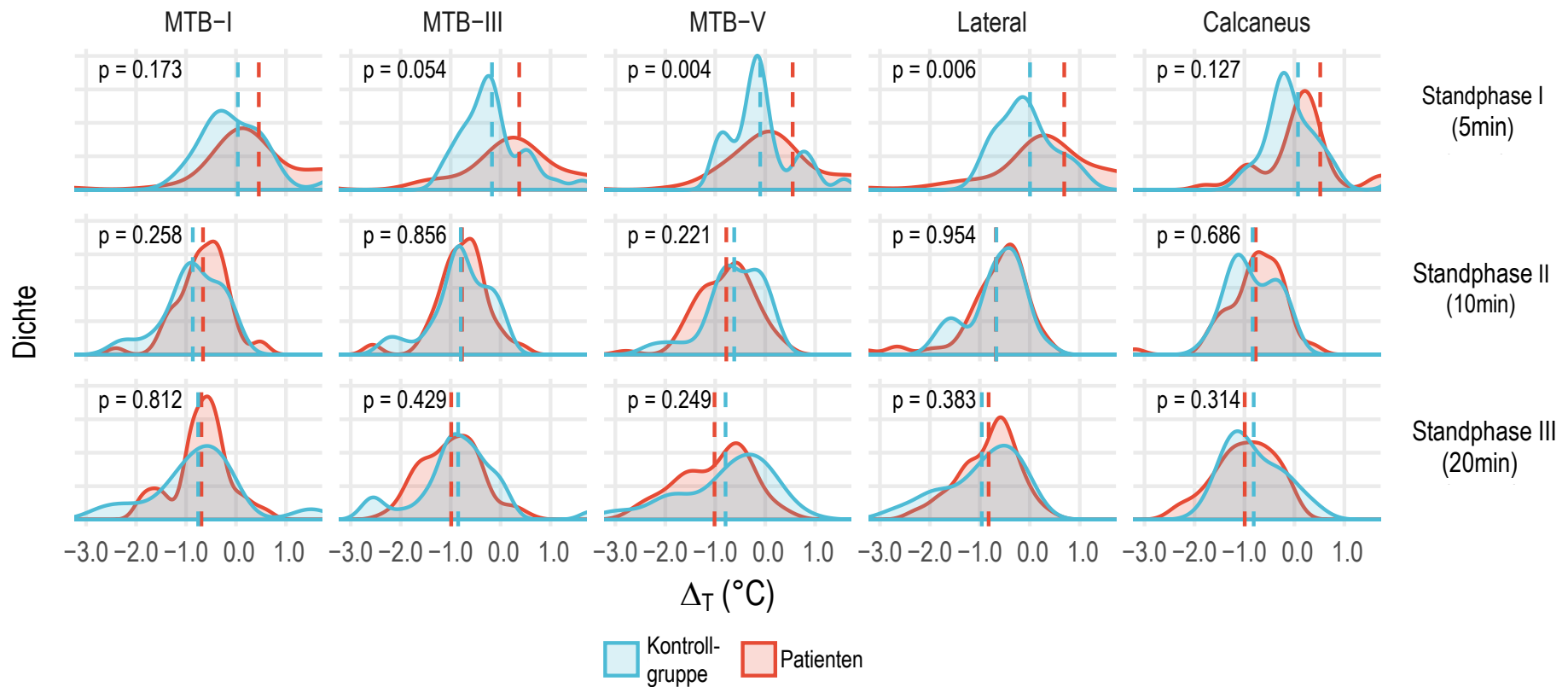


Abbildung 15. Dichteverteilung von Δ_T .

Für $\alpha = 0,05$ kann die Nullhypothese für jeden dargestellten Sensor in Abbildung 15 während jeder Standphase mit den Ausnahmen von MTK-III, MTK-V und Lateral während der fünfminütigen Standphase ($p < 0,05$) angenommen werden. Der Vergleich der Dichteverteilungen verdeutlichte die Homogenität innerhalb der beiden Studiengruppen auch bei Betrachtung der einzelnen Temperatursensoren.

3.4.5. Compliance

Jeder Proband wurde gebeten, den Druck während der Standphasen aufrecht zu halten und nur während der Sitzpausen zu entlasten. Um diesbezüglich die Adhärenz der Kontrollgruppe und der Diabetiker zu überprüfen, wurden zufällig je drei gesunde Probanden und drei Diabetiker mit Polyneuropathie ausgewählt. Dabei wurden die beiden zwanzigminütigen Standintervalle genauer betrachtet. Die Hypothese war hier, dass Diabetiker aufgrund der verminderten Schmerzsensitivität während der Standphasen weniger entlasteten und eine geringere Druckvariabilität aufwiesen.

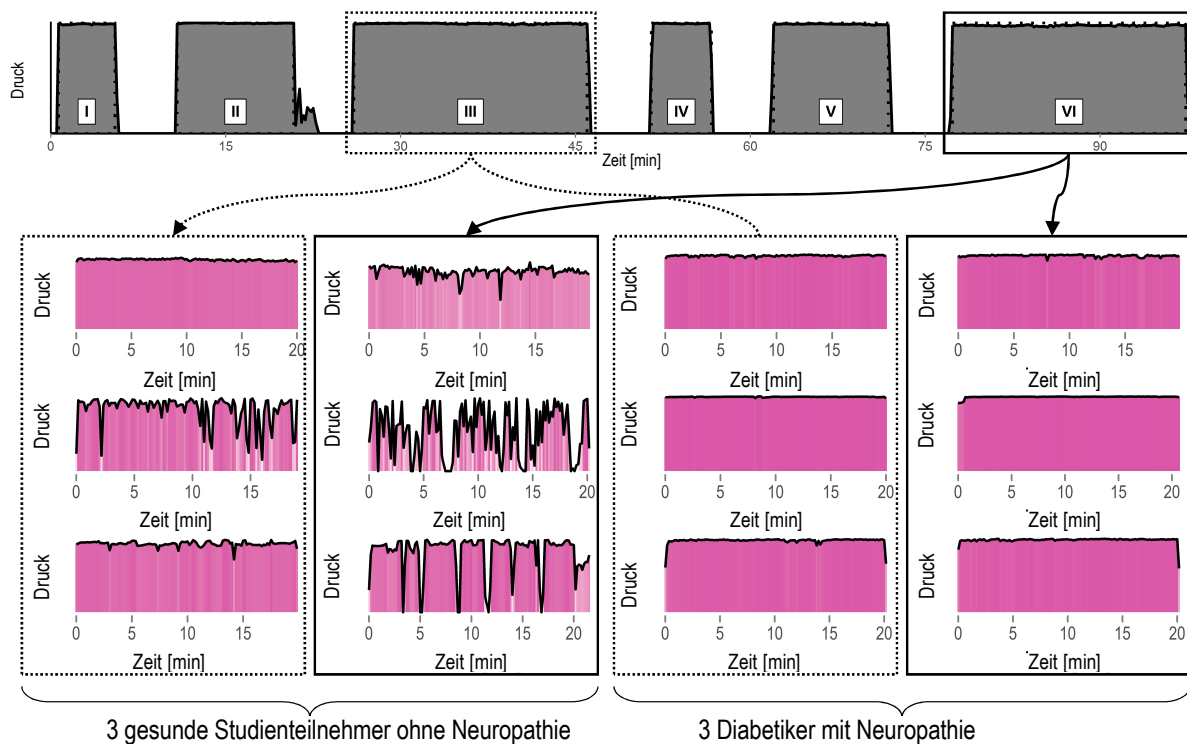


Abbildung 16. Druckentlastungen während den Standphasen.

Betrachtet man die Druckkurven der drei Diabetiker mit Polyneuropathie, zeigten sich durchweg kontinuierliche Verläufe. Die Druckkurven der drei Kontrollprobanden wiesen hingegen weitaus unregelmäßigere Verläufe auf.

Um die oben genannte Hypothese statistisch für die jeweils drei beispielhaft gewählten Probanden zu überprüfen, wurden die prozentualen Anteile an Entlastungen für die Diabetiker und die gesunden Probanden berechnet und anschließend statistisch miteinander verglichen.

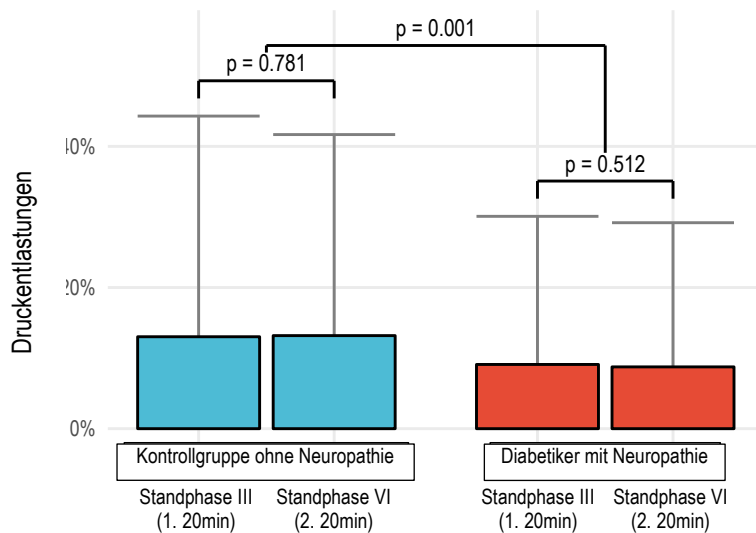


Abbildung 17. Häufigkeit der Druckentlastungen während den Standphasen.

Die unteren beiden p-Werte in Abbildung 17 (0,781; 0,512) beziehen sich auf die Nullhypothesen, dass sich die Varianz der aufgezeichneten Drücke an der Fußsohle nicht signifikant innerhalb der beiden zwanzigminütigen Standphasen der jeweiligen Gruppe unterschieden. Bei einem Signifikanzniveau von 95% ist die Nullhypothese sowohl für die Kontrollgruppe als auch für die Diabetikergruppe zu akzeptieren. Der obere p-Wert (0,001) bezieht sich auf die Nullhypothese, dass sich der Anteil an Druckentlastungen über beide zwanzigminütigen Standphasen zwischen den drei Diabetikern und den drei gesunden Probanden nicht unterschied. Da der p-Wert $< 0,05$ ist, war der prozentuale Anteil an Druckentlastungen während der zwanzigminütigen Standphasen signifikant größer als bei den Probanden mit Polyneuropathie.

4. DISKUSSION

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Wesentlicher Bestandteil dieser prospektiv kontrollierten Studie war die Analyse des Verhältnisses des entfalteten Sohlendrucks zur plantaren Fußtemperatur der Kontrollgruppe bei einem Studienprotokoll mit mehreren unterschiedlich langen Zyklen bestehend aus Stehen und Sitzen. Hierzu wurde eine Einlegesohle entwickelt, welche Temperatur und Druck an 8 Prädilektionsstellen für ein Diabetisches Fußsyndrom registriert. In die Kontrollgruppe konnten 31 Probanden eingeschlossen werden. In einer parallel von Frau Kellersmann angefertigten Studie wurden die Daten von 30 Diabetikern mit Polyneuropathie unter denselben Gesichtspunkten untersucht.

Die Hypothese, dass es bei Druckbelastung während des Stehens zu einer Temperaturabnahme an den Prädilektionsstellen der Fußsohle von gesunden Probanden kommt, konnte bestätigt werden.

Ab einer Standdauer von 10 Minuten waren die Temperaturabnahmen Δ_T an den Prädilektionsstellen (MTK-I, MTK-III, MTK-V, Lateral, Calcaneus) signifikant höher als 0 (p-Wert $< 1e^{-3}$). Des Weiteren war die Temperaturabnahme Δ_T nach der zwanzigminütigen Standphase signifikant höher als nach der zehnminütigen (p-Wert = 0,003662) sowie nach der fünfminütigen Standphase (p-Wert = 0,002181). Nach einer Standphase von 20 Minuten konnte eine Temperaturabnahme von ca. $-0,84^\circ\text{C} \pm 0,8^\circ\text{C}$ festgestellt werden.

Eine Abweichung der Schuhinnentemperaturen von durchschnittlich $3,9^\circ\text{C}$ zu Beginn der Messung glich sich bis auf eine durchschnittliche Differenz von $0,9^\circ\text{C}$ an. Die durchschnittliche Anfangsschuhinnentemperatur erhöhte sich innerhalb der neunzigminütigen Messungen um durchschnittlich $5,8^\circ\text{C}$ von $17,8^\circ\text{C} \pm 2,4^\circ\text{C}$ auf $23,6^\circ\text{C} \pm 1,8^\circ\text{C}$.

Zwischen den Probanden, die bei Umgebungstemperaturen $\leq 19^\circ\text{C}$ (Mittelwert: $15,8^\circ\text{C}$, STABW: $\pm 1,2^\circ\text{C}$; Median: 15°C) und denen, die bei $> 19^\circ\text{C}$ (Mittelwert: $20,8^\circ\text{C}$; STABW: $\pm 0,8^\circ\text{C}$; Median: 21°C) getestet wurden, konnte bezüglich der Temperaturdifferenz Δ_T kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Zudem konnte gezeigt werden, dass die Linearität zwischen der Höhe der Umgebungstemperatur und der Temperaturabnahme Δ_T an den Prädilektionsstellen im Laufe der Messungen soweit abfällt, dass sie vernachlässigbar ist.

Im Vergleich von gesunden Probanden und Diabetikern (Datenerhebung und Auswertung der Diabetiker durch Frau Kellersmann) konnte zwischen den jeweils gleichlangen Standphasen

(5 Minuten, 10 Minuten und 20 Minuten) bezüglich der Temperaturdifferenz Δ_T kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Zwischen jeweils drei exemplarisch ausgewählten Diabetikern mit Polyneuropathie und drei gesunden Probanden konnten bei Letzteren signifikant mehr, nicht studienprotokollkonforme Druckentlastungen während der zwanzigminütigen Standphasen festgestellt werden.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Vergleichbarkeit mit anderen Studien

Die entwickelte Einlegesohle basiert auf üblichen, ärztlich empfohlenen Einlegesohlen. In deren Oberfläche wurde ein Sensorsystem integriert, an dem 8 dünne Druck- und Temperatursensoren angeschlossen wurden. Das Profil wurde so gestaltet, dass an den Prädilektionsstellen zeitgleich eine Temperatur- und Druckmessung erfolgen konnte. Ein wesentlicher Bestandteil der Untersuchungen war es, die Veränderungen der plantaren Fußtemperaturen bei Druckbelastung zu verfolgen, weil infolge der Druckentfaltung eine Verminderung der Durchblutung der Fußsohle erwartet wurde (Armstrong et al., 1998a; Veves et al., 1992)

In einer Studie von Rayman et al. wurde der Blutfluss in den Füßen von Diabetikern mit Polyneuropathie mit dem von gesunden Probanden mittels Laser-Doppler-Flussmessung verglichen. Die Studie ist zu dem Ergebnis gekommen, dass der Blutfluss im Stehen in beiden Studiengruppen abnimmt. Allerdings war der Blutfluss bei Diabetikern in horizontaler Lage durchschnittlich viermal höher als bei gesunden Probanden. Wurden die Beine 50 cm unterhalb der Medioaxilliarlinie gelagert, war der Blutfluss sogar siebenmal höher als bei den gesunden Probanden (Rayman et al., 1986). Bestätigt wurde diese Beobachtung durch eine Temperaturmessung der Füße. Die Fußtemperatur der Patienten mit Polyneuropathie war signifikant höher als die der gesunden Probanden. Physiologisch verfügen Menschen über den veno-arteriolen Reflex (VAR), welcher durch den Sympathikus vermittelt wird. Der VAR ist ein Mechanismus, der die posturalen Veränderungen der Druckverhältnisse in den Gefäßen reguliert. Durch den Wechsel von der horizontalen in die vertikale Körperlage kommt es aufgrund der Zunahme des hydrostatischen Drucks zu einem Anstieg in der arteriellen und venösen Strombahn der unteren Extremität. Dem Druckanstieg wird durch eine Konstriktion der präkapilären Sphinkteren entgegengewirkt und somit in Folge des erhöhten peripheren arteriellen Widerstandes das Kapillarbett der unteren Extremitäten vor dem hydrostatischen Druckanstieg geschützt (Husmann und Amann-Vesti, 2010). Die in der Studie von Rayman et

al. beschriebene stärkere Durchblutung der Füße von Diabetikern mit Polyneuropathie ist darauf zurückzuführen, dass der VAR im Rahmen einer Neuropathie des sympathischen Nervensystems gestört ist.

Da der VAR zu einer verminderten Durchblutung der Füße im Stehen führt, könnte auch dieser Reflex verantwortlich für die von uns nachgewiesenen Temperaturabnahmen während der Standphasen sein.

Gegen diese Annahme spricht, dass die Studie von Rayman et al. bereits zwischen der dritten und vierten Minute, nachdem die Beine nach unten geneigt wurden, eine reduzierte Durchblutung nachwies. Wir konnten hingegen während der fünfminütigen Standphase keine signifikante Temperaturabnahme messen. Erst ab der zehnminütigen Standphase wurde sie signifikant. Die Temperaturabnahme verstärkte sich also je länger der Proband stand. Des Weiteren zeigte die Studie von Rayman et al. signifikante Differenzen der Fußdurchblutung zwischen Diabetikern mit Polyneuropathie und gesunden Probanden. In unserer Studie konnten wir hingegen feststellen, dass die Temperatur im Stehen in den Füßen von Gesunden und Diabetikern mit Polyneuropathie gleichermaßen abnahm.

Diese beiden Unterschiede zur Studie von Rayman et al. zeigen auf, dass die in unserer Studie nachgewiesene Temperaturabnahme nicht durch den VAR bedingt war.

Die Temperatur entlang der Fußsohle konnte in unserer Studie mittels Temperatursensoren, die thermisch leitend mit der Fußsohle verbunden waren, gemessen werden. Alternativ hätte man die von der Sohle ausgehende Strahlung messen können, um die Sohlentemperatur zu bestimmen.

Der Vorteil der zuletzt genannten Methode ist, dass so die Temperaturverteilung über die gesamte Sohle erfasst worden wäre. Nachteilig wäre gewesen, dass eine solche Messung im Schuh nicht möglich war und somit die Korrelation von Druck und Temperatur nicht überprüft werden konnte. Dagegen gestattete die sensorische Temperaturmessung nur Aussagen über die Punkte der Sohle, an denen die Sensoren angebracht waren. Hierbei war vorteilhaft, dass diese Sensoren in der Sohle so positioniert werden konnten, dass sie die Risikobereiche für ein DFS abdeckten.

In bisherigen Studien wurde die Fußtemperatur als Surrogatmarker einer bevorstehenden Ulzeration herangezogen. Dies war möglich, da regional ein signifikanter Temperaturanstieg ($> 2,2^{\circ}\text{C}$) im Vergleich zur selben Region am kontralateralen Fuß in Folge der begleitenden Entzündung messbar war (Apelqvist und Larsson, 2000; Armstrong et al., 1997, 2007; Bharara et

al., 2006, 2012; Bus, 2016; Lavery et al., 2004, 2007; Lazo-Porras et al., 2016). Die Temperaturmessungen erfolgten in diesen Studien entweder manuell mit Infrarotthermometer oder in einer neueren Studie automatisiert mittels einer Infrarotkamera (Lavery et al., 2004; Netten et al., 2013). Jedoch konnte als gravierender Nachteil dieser Herangehensweise, der Messung des Temperaturanstiegs, angesehen werden, dass für die Detektion des Temperaturunterschieds bereits eine Inflammation des Gewebes stattgefunden haben musste, der Patient also weniger wirksam durch Prävention vor einem Diabetischen Fußsyndrom geschützt war. Überstieg die Temperaturdifferenz der beiden korrespondierenden Messpunkte $2,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, mussten alle Aktivitäten, bei denen die Füße belastet wurden, eingeschränkt werden, bis die Differenz wieder $< 2,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ betrug. Darüber hinaus musste die Selbstmessung der Fußtemperatur mittels Infrarotthermometer zwei Mal täglich stattfinden, weshalb eine hohe Compliance der Patienten Voraussetzung war. Die Firma „Siren Smart Socks“ entwickelte deshalb Socken, welche in der Lage waren, die Fußtemperatur zu messen. Der Patient wurde via Smartphone alarmiert, falls ein signifikanter Temperaturanstieg der gleichen Region am gegenüberliegenden Fuß vorlag. Allerdings wurden die Socken ausschließlich als Wellness- und Gesundheitsprodukt vermarktet und die Fähigkeit zur Diagnose oder Prävention des DFS nicht beworben (Schneider und Severn, 2017).

In einer anderen Studie wurden Einlegesohlen entwickelt, die ausschließlich die Druckbelastungen an den Prädilektionsstellen für ein DFS registrierten, um ihm vorzubeugen. Es wurden Warnhinweise an die Patienten übermittelt, sobald der kritische Druck von 32 mmHg überschritten wurde. Bislang gibt es allerdings keine Evidenz dafür, dass die Verwendung der Einlegesohle mit Drucksensoren die Prävalenz vom DFS reduziert (90).

Eine Studie aus dem Jahr 2014 untersuchte einen ersten Prototyp einer Socke, welche mit 8 Drucksensoren ausgestattet war. In der Schlussfolgerung der Studie wurde auf das Hauptproblem der Socken hingewiesen, dass nämlich bislang keine Echtzeitmessungen mit ihnen vorgenommen werden konnten (Perrier et al., 2014). Socken, welche zur Prävention des DFS vorgesehen sind, bieten m. E. einige Vorteile: Zum einen unterscheiden sich die Socken mit Sensoren optisch nicht von herkömmlichen Socken, weshalb sie nicht als medizinisches Produkt am Patienten auffallen. Zum anderen werden Socken auch zu Hause getragen und der Patient wird dadurch nicht in seinen Alltagshandlungen eingeschränkt. In einer Posterpräsentation von Najafi et al. wurde die Genauigkeit eines Prototyps einer weiteren neuartigen Socke analysiert, welche in der Lage war, Druck, (erhöhte) Temperatur und herabgesetzte Gelenkwinkel in Echtzeit zu messen. Verringerte Gelenkwinkel (die Studie von Najafi et al. unter-

suchte die Gelenke zwischen Talus und Calcaneus und das Großzehengrundgelenk) gehen neben erhöhtem Druck und Temperatur ebenfalls häufig mit einem DFS einher. Die Studie ergab, dass diese Socken in der Lage waren, alle drei Messwerte akkurat zu bestimmen (Najafi et al., 2017a). Die Kosten dieser Socke lagen mit 70,000 \$ allerdings sehr hoch (Armstrong, 2013). Das Fraunhofer Institut entwickelte eine ähnliche Intelligente Socke, welche mit 40 Sensoren ausgestattet war und die Druckbelastung und -verteilung registrierte. Voraussichtlich wird ein Paar dieser Socken nicht mehr als 250€ kosten (Schneider und Severn, 2017). Studien dazu, ob Sohlen oder Socken, welche mit Drucksensoren ausgestattet wurden und Warnungen an den Benutzer übermittelten, zur Prävention des DFS geeignet sind und die Prävalenz senken, wurden bislang noch nicht durchgeführt. Dieses muss in künftigen Arbeiten thematisiert werden. Das von uns gewählte Verfahren unterschied sich maßgeblich von den zuvor diskutierten. Eine Studie von Najafi aus dem Jahr 2017 untersuchte die Adhärenz von Patienten bezüglich alarmbasierter Hinweise, die einen zu hohen Druck im Plantarbereich signalisierten. Das Resultat der Studie war, dass ein Minimum an Alarmen (einer alle zwei Stunden) notwendig war, damit die Patienten mit diabetischer Neuropathie optimal auf die Warnhinweise (übermittelt z. B. via Smartphone App) reagierten, in dem Sie den betroffenen Fuß entlasteten (Najafi et al., 2017b).

Fraglich ist allerdings die Compliance der Patienten bezüglich der Einlegesohle, da sie aktuell nur in medizinischem Schuhwerk getestet wurde, welches von vielen Patienten als unelegant empfunden wurde.

In Folgestudien muss darüber hinaus untersucht werden, ob die Sensoren der Einlegesohle tatsächlich immer genau den Bereich des Fußes überwachen, der einer erhöhten Gefahr ausgesetzt ist. Fußdeformitäten oder Fehler bei der Positionierung der Sohle im Schuh durch den Patienten könnten dazu führen, dass die Messungen in Regionen des Fußes stattfinden, die kein erhöhtes Risiko für ein DFS aufweisen. Überprüft werden muss ebenfalls, wie lange garantiert werden kann, dass die Sensoren voll funktionstüchtig sind und wann die Sohle bzw. das Sensorsystem ausgewechselt werden muss.

4.2.2. Untersuchung der Kontrollgruppe

4.2.2.1. Einfluss der Belastungsdauer

Bezüglich der Belastungsdauer gab es in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede: Die Temperaturdifferenzen Δ_T zwischen Anfang und Ende der zwanzigminütigen Standphase waren signifikant niedriger als die Temperaturabnahmen nach Ende der fünf- und zehnminütigen Standphasen (Abbildung 07). Des Weiteren besteht unserer Auswertung zu Folge ab einer

Standdauer von 10 Minuten ein signifikanter Temperaturabfall am Fuß (Abbildung 08), der auf eine Minderdurchblutung im Rahmen der Druckbelastung mit dem eigenen Körpergewicht zurückzuführen war. Nach einer Standphase von 20 Minuten konnte eine Temperaturabnahme von ca. $-0,84\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,87\text{ }^{\circ}\text{C}$ festgestellt werden. In einer Studie von Landis et al. wurde die Höhe des Verschlussdrucks der Kapillaren am Fuß untersucht. Die Autoren der Studie kamen zu dem Ergebnis, dass 32 mmHg diesem kritischen Druck entsprachen (Landis, 1930). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verifizieren die Hypothese von Landis et al., der zufolge ab einem bestimmten Druck die Durchblutung der Kapillaren im Fuß unterbunden bzw. einschränkt wurden. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass möglicherweise ein kritischer Grenzwert für den Temperaturabfall definiert werden kann, da die Ausprägung des Temperaturabfalls mit zunehmender Standdauer stieg. Der Abfall der Temperatur könnte somit als Signal genutzt werden, um eine Überlastung des Fußes, die maßgeblich an der Entstehung von Fußulzerationen beteiligt ist, anzuzeigen. Künftig könnten Patienten mit Hilfe der Einlegesohle wieder in den Zustand einer Rückkopplung versetzt werden, in dem akustische und optische Signale die Druckbelastung anzeigen. In einer Folgestudie muss dazu die Korrelation zwischen Temperaturabnahme bei Belastung und der Ulkuserstehung untersucht werden. Die Tatsache, dass die Schuhinnentemperatur bis ca. Minute 30 der Messung anstieg, machte die Korrektur der Temperaturmesswerte an der Fußsohle notwendig. Dies geschah durch Subtraktion der Umgebungstemperatur von den Temperaturmesswerten an der Fußsohle.

Fraglich ist, ob die Intelligente Einlegesohle auch neuropathische Ulzerationen verhindern kann, die durch moderaten und repetitiven Druck hervorgerufen werden. Wenn der Druck, der auf dem Fuß lastet, nicht konstant ist, kann die Durchblutung während der Entlastung rasch wieder für eine Normalisierung der Fußtemperatur sorgen. Aufgrund der repetitiven Druckbelastung könnte es gleichwohl zu einer inflammatorischen Autolyse des Gewebes kommen, die im weiteren Verlauf wiederum zum DFS führen kann (Volmer-Thole und Lobmann, 2016). In diesem Fall könnte mit der Sohle zusätzlich zu dem von uns gewählten Ansatz der von Armstrong et al. gewählte Ansatz verfolgt werden: Die Messung des inflammatorischen Temperaturanstiegs als präulzerativer Surrogatmarker (Armstrong et al., 2001; Lavery et al., 2007; Maluf et al., 2004). Diese Form der Antizipation des DFS wurde mit der von uns entwickelten Einlegesohle allerdings noch nicht getestet und sollte Gegenstand künftiger Studien sein. Hoher Druck über kurze Zeit, welcher direkt Verletzungen des Gewebes verursacht, kann auch ein DFS auslösen und würde so von der Sohle nicht verhindert werden (Volmer-Thole und Lobmann, 2016). Allerdings könnte die Sohle Druckspitzen oder den kumulierten Druck z. B. über 24 Stunden in Risikobereichen registrieren. Bei Überschreitung von zu definierenden

Druck-Grenzwerten könnte dem Patienten so - unabhängig von einer Temperaturabnahme - die Reduktion seiner Aktivitäten empfohlen werden.

Die von uns entwickelte Intelligente Einlegesohle wäre so in der Lage, etablierte Verfahren und den von uns gewählten Ansatz zu kombinieren.

4.2.2.2. Einfluss der Umgebungstemperatur

Die Schuhe, mit denen die Messungen durchgeführt wurden, stellten einen nahezu geschlossenen Raum dar, der sowohl von der Außentemperatur, als auch von der abgegebenen Fußwärme beeinflusst wurde. Um den Temperaturverlauf im Schuh während der Messungen zu überprüfen, bildeten wir zwei Gruppen, welche sich bezüglich ihrer Startumgebungstemperaturen unterschieden, und betrachteten die durchschnittlichen Schuhinnentemperaturen im Verlauf der neunzigminütigen Messung. Insgesamt erhöhte sich die Schuhinnentemperatur um $5,8^{\circ}\text{C}$. Die Abweichung der Schuhinnentemperaturen zwischen beiden Gruppen von durchschnittlich $3,9^{\circ}\text{C}$ zu Beginn der Messung glich sich bis auf eine durchschnittliche Differenz von $0,9^{\circ}\text{C}$ an. Allerdings waren die Schuhinnentemperaturen der Gruppe mit hohen Temperaturen während der gesamten Messung höher. Dies verdeutlicht, dass es (wie in Abbildung 04 dargestellt) notwendig war, die gemessenen Temperaturen an der Fußsohle von der Umgebungstemperatur zu subtrahieren, wodurch der Einfluss der Schuhinnentemperatur auf die Messungen an der Fußsohle reduziert wurde. Durch die Subtraktion ließ sich der Einfluss der Umgebungstemperatur jedoch nicht gänzlich entfernen. Während der ersten fünfminütigen Standphase wurde teilweise trotzdem noch ein Temperaturanstieg gemessen, der sich auf die initiale Erwärmung der Sensoren an der Fußsohle zurückführen ließ. Diese initiale Erwärmung durch den Fuß wurde erst verzögert von dem Umgebungstemperatursensor an der Unterseite der Sohle registriert, weshalb die Korrektur der Temperaturmesswerte an der Fußsohle durch Subtraktion der Umgebungstemperatur den Anfang der Messung nicht abdeckte und erst verzögert zu einer Abflachung bzw. Normalisierung der Messwerte führte (siehe Abbildung 04).

Auch deshalb galt es in der vorliegenden Arbeit, den Einfluss der Schuhinnentemperatur auf die gemessene Temperatur an der Fußsohle der gesunden Probanden während der Druckbelastung zu untersuchen, um sicherzustellen, dass die von uns bestätigte Primärhypothese davon unbeeinflusst blieb.

Hierzu überprüften wir, ob bei jeweils gleichlangen Belastungsphasen, die unterschiedlichen Anfangsumgebungstemperaturen der Probanden von $\leq 19^{\circ}\text{C}$ (Mittelwert: $15,8^{\circ}\text{C}$, STABW: $\pm 1,2^{\circ}\text{C}$; Median: 15°C) respektive $> 19^{\circ}\text{C}$ (Mittelwert: $20,8^{\circ}\text{C}$; STABW: $\pm 0,8^{\circ}\text{C}$; Median:

21 °C) signifikante Unterschiede bezüglich der gemessenen Temperaturabnahme an der Fußsohle verursachten. Statistische Tests zeigten hierbei keine signifikanten Unterschiede.

Beide oben beschriebenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Einfluss der Umgebungstemperatur (für die von uns überprüften Temperaturbereiche) auf die Temperaturmessungen an den Prädilektionsstellen für ein DFS vernachlässigbar sind, insofern die Temperaturmessergebnisse an der Fußsohle von dem Einfluss der Schuhinnentemperatur (durch Subtraktion) bereinigt wurden.

4.2.3. Vergleich von Diabetikern und Kontrollgruppe

Primär wurde im Vergleich beider Studiengruppen untersucht, ob nach den gleichlangen Druckphasen die gemessenen Temperaturdifferenzen Δ_T an den Füßen signifikante Unterschiede vorwiesen oder ob der Temperaturabfall unabhängig von Diabetes und der Neuropathie auch bei der Kontrollgruppe im gleichen Ausmaß messbar war. Eine Studie von Caselli et al. hat herausgefunden, dass mit zunehmendem Schweregrad der Neuropathie auch die Drücke am Fuß zunahmten, weshalb es von Interesse war, ob sich dieser Unterschied auch in unserer Studie bezüglich der Temperaturabnahme bemerkbar machen würde (Caselli et al., 2002). In allen statistischen Tests unserer Studie konnten allerdings bezüglich der Temperaturabnahme während der Standphasen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen festgestellt werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass unabhängig von Diabetes und Neuropathie eine in etwa gleich stark ausgeprägte Temperaturabnahme während der Druckexposition messbar war. Einzig die individuelle Positionierung des Fußes und die daraus resultierende verschiedenartige Einwirkung des Maximaldrucks auf die acht unterschiedlichen Sensoren führten zu Differenzen bei den gemessenen maximalen Temperaturabfällen. Der beschriebene Effekt in unserer Primärhypothese war jedoch gleichmäßig feststellbar.

Der Vergleich der Messwerte von Diabetikern und der Kontrollgruppe ist von großer Bedeutung, da sich das Druckmuster während der Standphasen bei Diabetikern aufgrund der Neuropathie möglicherweise deutlich von dem der Kontrollgruppe unterscheidet. Zu untersuchen galt es deshalb auch, ob die Kontrollgruppe aufgrund von Schmerzen durch die intakte Sensibilität Schwierigkeiten damit hatte, prüfungsprotokollkonform den Druck während der Standphasen gleichmäßig aufrecht zu halten. Kleinste Lageänderungen des Fußes während der Messungen hätten bereits zu einer Verringerung der Temperaturabnahme führen können, da das Blut wieder ungehindert in die Kapillaren des Fußes hätte einströmen können und somit die Temperatur wieder angestiegen wäre. Um die Druckschwankungen gesunder Probanden mit der von Diabetikern mit Neuropathie vergleichen zu können, wurden exemplarisch jeweils 3 Datensätze

ausgewählt und der Anteil an Druckentlastungen während der zwanzigminütigen Standphasen (Standphase III und VI) miteinander verglichen: Zwischen Standphase III und VI gab es bezüglich des prozentualen Anteils der Druckschwankungen weder bei Diabetikern noch bei den gesunden Probanden signifikante Unterschiede. Signifikante Unterschiede konnten jedoch im Vergleich beider Studiengruppen gefunden werden. Es zeigte sich, dass die Adhärenz bezüglich des Studienprotokolls in der Kontrollgruppe geringer war als in der Diabetiker Gruppe. Die vorhandene Sensibilität in den Füßen der gesunden Probanden führt dazu, dass häufiger Lageänderungen während der Standphasen vorgenommen wurden, um eine Minderdurchblutung und damit einhergehende Schmerzen zu vermeiden. Übereinstimmend mit dieser Beobachtung, berichteten viele gesunde Probanden während der langen Standphasen davon, Schmerzen beim Stehen zu verspüren, während die Diabetiker diese nicht verspürten. Die Zunahme der Standardabweichung der durchschnittlichen Umgebungstemperaturen im Laufe der Messung (Abbildung 09) deutet ebenfalls darauf hin, dass die gesunden Probanden, je länger die Messung dauerte, zunehmend Druckschwankungen vorwiesen, obwohl alle Probanden Sohlen, Schuhe und Socken der gleichen Machart trugen. Durch die Druckschwankungen wurde eine Reperfusion der Kapillaren ermöglicht, was einen Temperaturanstieg bedingte. Auch das Körpergewicht der Studienteilnehmer war von Interesse. Es war unklar, ob die Höhe der Temperaturabnahme am Fuß während des Stehens durch die Höhe des Körpergewichts beeinflusst wird. Eine Studie von Walsh et al. aus dem Jahr 2017 beschrieb eine Korrelation zwischen der Zunahme von Körpergewicht und erhöhtem Druck im Mittelfußbereich (Walsh et al., 2017). Das Körpergewicht wurde in der vorliegenden Studie nicht dem Matching unterzogen. Das durchschnittliche Körpergewicht beider Studiengruppen wich um 17,5 kg voneinander ab. Durch den oben beschriebenen statistischen Vergleich zwischen beiden Studiengruppen bezüglich der Temperaturabnahme während der Standphasen konnte zwar keine Aussage bezüglich möglicher Druckunterschiede am Fuß zwischen beiden Studiengruppen getroffen werden, eine Auswirkung des Körpergewichts ($85 \text{ kg} \pm 8,75 \text{ kg}$) auf die Höhe der Temperaturabnahme am Fuß während der Standphasen konnte allerdings ausgeschlossen werden.

4.3. Ausblick

Um mit der von uns entwickelten Einlegesohle effizient einem DFS vorzubeugen, müssen in weiteren Studien von der Sohle wahrgenommene Grenzwerte für den Temperaturabfall be-

stimmter Bereiche der Fußsohle definiert werden, die dauerhaft zur Entstehung eines DFS führen würden. In Bezug darauf entwarfen wir eine Studie, die täglich zwei Messperioden über einen Zeitraum von zwei Jahren vorsieht.

Aus den Ergebnissen der Studie erhoffen wir uns Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Temperaturveränderungen am Fuß und der Entstehung von Fußulzerationen.

Anschließend wird es Aufgabe sein, einen Algorithmus zu entwickeln, der die Information des Patienten über Belastungs- und Lageänderungen des Fußes anstrebt. Die Anwendung der Intelligenten Einlegesohle sollte so einen dynamischen Lernprozess auf den Weg bringen.

Eine Machbarkeitsstudie aus dem Jahr 2014 kam zu dem Schluss, dass es möglich sei, sensorbasiert die Körperhaltung von Menschen zu messen. So wurde Menschen mit Gangunsicherheiten während eines Gleichgewichtstrainings Feedback über ihre aktuelle Haltung gegeben. Mit Gleichgewichtsübungen konnte ihre Gehfähigkeit verbessert werden (Schwenk et al., 2014). Die von uns entwickelte Einlegesohle soll ebenfalls für die Verbesserung des Gleichgewichtsinns verwendet werden, da Diabetiker ein erhöhtes Risiko für Stürze aufweisen (Tilling et al., 2006).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Verschiedene Studien zeigten, dass die Mehrheit der Patienten mit Diabetischem Fußsyndrom eine periphere Neuropathie mit unterschiedlichen Graden einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit aufweisen. Die rein neuropathischen Läsionen betragen dabei ca. 50%. Bei den Betroffenen fehlte aufgrund der Neuropathie eine Rückmeldung über die Druckverhältnisse im Fußbereich, jegliches Schmerzempfinden sowie Rückmeldungen über „Druckfehlbelastungen“. Ziel des Projektes war die Entwicklung und Erprobung einer Einlegesohle für Diabetespatienten mit schwerer Nervenschädigung. Die primäre Hypothese war, dass bei gesunden Probanden der gemessene Temperaturabfall unter Druckbelastung mit der Druckerhöhung während des Stehens korreliert. Anschließend sollte unter den gleichen Gesichtspunkten ein Vergleich zu einer Studiengruppe mit Diabetes und Polyneuropathie gezogen werden. Die entwickelte Einlegesohle basierte auf den üblichen, ärztlich empfohlenen Einlegesohlen. In die Oberfläche der Einlegesohle wurde eine flache, gleichmäßig starke Vertiefung eingearbeitet, in die ein System von Druck- und Temperatursensoren angeschlossen wurde. Das Profil war so gestaltet, dass an den individuell bestimmten gefährdeten Orten gleichzeitig Temperatur und Druck gemessen werden konnte. Während der klinischen Testung durchliefen die Teilnehmer ein Testprotokoll, welches einen Wechsel zwischen Standphasen mit gleichmäßiger Belastung und Entlastungsphasen im Sitzen beinhaltete. Ab einer Standdauer von 10 Minuten waren die Temperaturabnahmen Δ_T an den Prädilektionsstellen (MTK-I, MTK-III, MTK-V, Lateral, Calcaneus) signifikant höher als 0 (p-Wert $< 1e^{-3}$). Des Weiteren war die Temperaturabnahme Δ_T nach der zwanzigminütigen Standphase signifikant höher als nach der zehnminütigen (p-Wert = 0,003662) sowie nach der fünfminütigen Standphase (p-Wert = 0,002181). Die unterschiedlichen Ausgangsumgebungstemperaturen von $\leq 19^\circ\text{C}$ (Mittelwert: $15,8^\circ\text{C}$, STABW: $\pm 1,2^\circ\text{C}$; Median: 15°C) und $> 19^\circ\text{C}$ (Mittelwert: $20,8^\circ\text{C}$; STABW: $\pm 0,8^\circ\text{C}$; Median: 21°C) beeinflussten die Temperaturabnahme Δ_T nicht signifikant. Um mit der von uns entwickelten Einlegesohle effizient einem DFS vorzubeugen, müssen in Folgestudien Grenzwerte für den Temperaturabfall definiert werden, die eine kritische Druckbelastung bestimmter Bereiche der Fußsohle hinsichtlich einer Ulkus-Entstehung anzeigen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Abbott, C.A., Vileikyte, L., Williamson, S., Carrington, A.L., und Boulton, A.J. (1998). Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 21, 1071–1075.

Abbott, C.A., Carrington, A.L., Ashe, H., Bath, S., Every, L.C., Griffiths, J., Hann, A.W., Hussein, A., Jackson, N., Johnson, K.E., et al. (2002). 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. J. Br. Diabet. Assoc.* 19, 377–384.

Ambrosch, A., Lehnert, H., und Lobmann, R. (2003). Mikrobiologische Aspekte und rationelle antibiotische Therapie des diabetischen Fußsyndroms. *Med. Klin.* 98, 259–265.

Apelqvist, J. (2008). The foot in perspective. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 24 Suppl 1, S110-115.

Apelqvist, J., und Larsson, J. (2000). What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? *Diabetes Metab. Res. Rev.* 16 Suppl 1, S75-83.

Apelqvist, J., Bakker, K., van Houtum, W.H., Nabuurs-Franssen, M.H., und Schaper, N.C. (2000). 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.* 16 Suppl 1, S84-92.

Apelqvist, J., Bakker, K., van Houtum, W.H., und Schaper, N.C. (2008). Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 24, S181–S187.

Armstrong, D.G. (2013). University of Arizona partners to test new SmartSox to head off diabetic ulcers.

Armstrong, D.G., Lavery, L.A., Liswood, P.J., Todd, W.F., und Tredwell, J.A. (1997). Infrared dermal thermometry for the high-risk diabetic foot. *Phys. Ther.* 77, 169–175.

Armstrong, D.G., Peters, E.J., Athanasiou, K.A., und Lavery, L.A. (1998a). Is there a critical level of plantar foot pressure to identify patients at risk for neuropathic foot ulceration? *J. Foot Ankle Surg. Off. Publ. Am. Coll. Foot Ankle Surg.* 37, 303–307.

Armstrong, D.G., Lavery, L.A., und Harkless, L.B. (1998b). Validation of a Diabetic Wound Classification System: The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 21, 855–859.

Armstrong, D.G., Abu-Rumman, P.L., Nixon, B.P., und Boulton, A.J. (2001). Continuous activity monitoring in persons at high risk for diabetes-related lower-extremity amputation. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 91, 451–455.

Armstrong, D.G., Holtz-Neiderer, K., Wendel, C., Mohler, M.J., Kimbriel, H.R., und Lavery, L.A. (2007). Skin Temperature Monitoring Reduces the Risk for Diabetic Foot Ulceration in High-risk Patients. *Am. J. Med.* 120, 1042–1046.

van Battum, P., Schaper, N., Prompers, L., Apelqvist, J., Jude, E., Piaggese, A., Bakker, K., Edmonds, M., Holstein, P., Jirkovska, A., et al. (2011). Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 28, 199–205.

Bharara, M., Cobb, J.E., und Claremont, D.J. (2006). Thermography and Thermometry in the Assessment of Diabetic Neuropathic Foot: A Case for Furthering the Role of Thermal Techniques. *Int. J. Low. Extrem. Wounds* 5, 250–260.

- Bharara, M., Schoess, J., und Armstrong, D.G. (2012). Coming events cast their shadows before: detecting inflammation in the acute diabetic foot and the foot in remission: Coming Events Cast Their Shadows Before. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 28, 15–20.
- Boden-Albala, B., Cammack, S., Chong, J., Wang, C., Wright, C., Rundek, T., Elkind, M.S.V., Paik, M.C., und Sacco, R.L. (2008). Diabetes, Fasting Glucose Levels, and Risk of Ischemic Stroke and Vascular Events: Findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Diabetes Care* 31, 1132–1137.
- Böhm, B.O., und Böhm-Palitzsch (2001). *Klinische Diabetologie* (Berlin [u.a.]: Springer).
- Boyko, E.J., Ahroni, J.H., Smith, D.G., und Davignon, D. (1996). Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 13, 967–972.
- Brinks, R., Tamayo, T., Kowall, B., und Rathmann, W. (2012). Prevalence of type 2 diabetes in Germany in 2040: estimates from an epidemiological model. *Eur. J. Epidemiol.* 27, 791–797.
- Brodsky, J.W. (1999). Evaluation of the diabetic foot. *Instr. Course Lect.* 48, 289–303.
- Bus, S.A. (2016). Innovations in plantar pressure and foot temperature measurements in diabetes: Innovations in Pressure and Temperature Measurement. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 32, 221–226.
- Caballero, E., und Frykberg, R.G. (1998). Diabetic foot infections. *J. Foot Ankle Surg. Off. Publ. Am. Coll. Foot Ankle Surg.* 37, 248–255.
- Caputo, G.M., Cavanagh, P.R., Ulbrecht, J.S., Gibbons, G.W., und Karchmer, A.W. (1994). Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N. Engl. J. Med.* 331, 854–860.
- Caselli, A., Pham, H., Giurini, J.M., Armstrong, D.G., und Veves, A. (2002). The forefoot-to-rearfoot plantar pressure ratio is increased in severe diabetic neuropathy and can predict foot ulceration. *Diabetes Care* 25, 1066–1071.
- Cleveland, W.S. (1981). LOWESS: A Program for Smoothing Scatterplots by Robust Locally Weighted Regression. *Am. Stat.* 35, 54–54.
- Delbridge, L., Ctercteko, G., Fowler, C., Reeve, T.S., und Le Quesne, L.P. (1985). The aetiology of diabetic neuropathic ulceration of the foot. *Br. J. Surg.* 72, 1–6.
- Ebskov, B., und Josephsen, P. (1980). Incidence of reamputation and death after gangrene of the lower extremity. *Prosthet. Orthot. Int.* 4, 77–80.
- Eckardt, A., und Lobmann, R. (2015a). In *Der diabetische Fuß Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie*, (Springer-Verlag), S. 7.
- Eckardt, A., und Lobmann, R. (2015b). In *Der diabetische Fuß Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie*, (Springer-Verlag), S. 2–3.
- Edmonds, M.E. (1986). The diabetic foot: pathophysiology and treatment. *Clin. Endocrinol. Metab.* 15, 889–916.
- Edmonds, M.E., Blundell, M.P., Morris, M.E., Thomas, E.M., Cotton, L.T., und Watkins, P.J. (1986). Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. *Q. J. Med.* 60, 763–771.
- Eneroth, M., Apelqvist, J., und Stenström, A. (1997). Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int.* 18, 716–722.

- van der Feen, C., Neijens, F.S., Kanters, S.D.J.M., Mali, W.P.T.M., Stolk, R.P., und Banga, J.D. (2002). Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* *19*, 366–370.
- Gonzalez, J.S., Hardman, M.J., Boulton, A.J.M., und Vileikyte, L. (2011). Coping and depression in diabetic foot ulcer healing: causal influence, mechanistic evidence or none of the above? *Diabetologia* *54*, 205–206.
- Häring, H.-U., Gallwitz, B., Müller-Wieland, D., Usadel, K.-H., und Mehnert, H. (2011). *Diabetologie in Klinik und Praxis* (Georg Thieme Verlag).
- Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W., und Scheidt-Nave, C. (2013). Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* *56*, 668–677.
- Heller, G., Günster, C., und Schellschmidt, H. (2004). [How frequent are diabetes-related amputations of the lower limbs in Germany? An analysis on the basis of routine data]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* *129*, 429–433.
- Hierl, F.X., und Landgraf, R. (1999). Klinische Symptomatologie und klinische Diagnostik beim diabetischen Fußsyndrom (DFS). *Internist* *40*, 1002–1008.
- Ho, D.E., Imai, K., King, G., Stuart, E.A., und others (2011). MatchIt: nonparametric preprocessing for parametric causal inference. *J. Stat. Softw.* *42*, 1–28.
- Hofstaetter, S.G., und Trieb, K. (2015). Diagnostik des Charcot-Fußes. *Orthop.* *44*, 45–49.
- Husmann, M., und Amann-Vesti, B. (2010). Physiologie und Pathophysiologie der arteriellen und venösen Mikrozirkulation. In *Schweiz Med Forum*, S. 643–6.
- Icks, A., Haastert, B., Trautner, C., Giani, G., Glaeske, G., und Hoffmann, F. (2009). Incidence of Lower-limb Amputations in the Diabetic Compared to the Non-diabetic Population. Findings from Nationwide Insurance Data, Germany, 2005–2007. *Exp. Clin. Endocrinol. Amp Diabetes* *117*, 500–504.
- Ismail, K., Winkley, K., Stahl, D., Chalder, T., und Edmonds, M. (2007). A Cohort Study of People With Diabetes and Their First Foot Ulcer: The role of depression on mortality. *Diabetes Care* *30*, 1473–1479.
- Jiang, Y., Ran, X., Jia, L., Yang, C., Wang, P., Ma, J., Chen, B., Yu, Y., Feng, B., Chen, L., et al. (2015). Epidemiology of type 2 diabetic foot problems and predictive factors for amputation in China. *Int. J. Low. Extrem. Wounds* *14*, 19–27.
- Kalish, J., und Hamdan, A. (2010). Management of diabetic foot problems. *J. Vasc. Surg.* *51*, 476–486.
- Karrer, S. (2011). Diabetisches Fußsyndrom. *Hautarzt* *62*, 493–503.
- Köster I, H.E. GMS | 12. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung | Häufigkeit und Kosten der Komplikationen und Begleiterkrankungen des Diabetes – Ergebnisse der KoDiM-Studie 2010.
- Krentz, A.J., Acheson, P., Basu, A., Kilvert, A., Wright, A.D., und Natrass, M. (1997). Morbidity and mortality associated with diabetic foot disease: a 12-month prospective survey of hospital admissions in a single UK centre. *The Foot* *7*, 144–147.
- Kruskal, W.H., und Wallis, W.A. (1952). Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *J. Am. Stat. Assoc.* *47*, 583–621.

- Kumar, S., Ashe, H.A., Parnell, L.N., Fernando, D.J., Tsigos, C., Young, R.J., Ward, J.D., und Boulton, A.J. (1994). The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* *11*, 480–484.
- Landis, E. (1930). Micro-injection studies of capillary blood pressure in human skin. *Heart* 209–228.
- Lavery, L.A., Armstrong, D.G., und Harkless, L.B. (1996). Classification of diabetic foot wounds. *J. Foot Ankle Surg. Off. Publ. Am. Coll. Foot Ankle Surg.* *35*, 528–531.
- Lavery, L.A., Higgins, K.R., Lanctot, D.R., Constantinides, G.P., Zamorano, R.G., Armstrong, D.G., Athanasiou, K.A., und Agrawal, C.M. (2004). Home monitoring of foot skin temperatures to prevent ulceration. *Diabetes Care* *27*, 2642–2647.
- Lavery, L.A., Higgins, K.R., Lanctot, D.R., Constantinides, G.P., Zamorano, R.G., Athanasiou, K.A., Armstrong, D.G., und Agrawal, C.M. (2007). Preventing Diabetic Foot Ulcer Recurrence in High-Risk Patients: Use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care* *30*, 14–20.
- Lazo-Porras, M., Bernabe-Ortiz, A., Sacksteder, K.A., Gilman, R.H., Malaga, G., Armstrong, D.G., und Miranda, J.J. (2016). Implementation of foot thermometry plus mHealth to prevent diabetic foot ulcers: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* *17*.
- Lepántalo, M., Apelqvist, J., Setacci, C., Ricco, J.-B., de Donato, G., Becker, F., Robert-Ebadi, H., Cao, P., Eckstein, H.H., De Rango, P., et al. (2011). Chapter V: Diabetic Foot. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* *42*, S60–S74.
- Linder, R., Ahrens, S., Köppel, D., Heilmann, T., und Verheyen, F. (2011). The benefit and efficiency of the disease management program for type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int* *108*, 155–62.
- Litzelman, D.K., Marriott, D.J., und Vinicor, F. (1997). Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* *20*, 1273–1278.
- Lorenzen, H.P., und Schunkert, H. (2004). The diabetic foot syndrome - diagnosis. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* *129*, 748–750.
- Lottmann, K., Bleß, H., Klein, S., Kienhöfer, J., Höcker, M., und Jacob, S. (2014). Versorgungslücke bei Typ-2-Diabetes in Deutschland – Ergebnis einer Delphi-Befragung. *Diabetol. Stoffwechs.* *9*.
- Lyder, C.H., und Ayello, E.A. (2008). Pressure Ulcers: A Patient Safety Issue. In *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*, R.G. Hughes, Hrsg. (Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US)), S.
- Maluf, K.S., Morley, R.E., Richter, E.J., Klaesner, J.W., und Mueller, M.J. (2004). Foot pressures during level walking are strongly associated with pressures during other ambulatory activities in subjects with diabetic neuropathy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* *85*, 253–260.
- Meggitt, B. (1976). Surgical management of the diabetic foot. *Br J Hosp Med* 227–232.
- Mehnert, H., und Standl, E. (1998). Typ-2-Diabetes. *Internist* *39*, 381–397.
- Morbach, S., Müller, E., Reike, H., Risse, A., und Spraul, M. (2004). Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlin. DDG Diab Stoffw* *13*.
- Morbach, S., Müller, E., Reike, H., Risse, A., Rümenapf, G., und Spraul, M. (2012). Praxisempfehlungen der Der DDG - Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetol. Stoffwechs.* *7*, S143–S151.

- Najafi, B., Mohseni, H., Grewal, G.S., Talal, T.K., Menzies, R.A., und Armstrong, D.G. (2017a). An Optical-Fiber-Based Smart Textile (Smart Socks) to Manage Biomechanical Risk Factors Associated With Diabetic Foot Amputation. *J. Diabetes Sci. Technol.* *11*, 668–677.
- Najafi, B., Ron, E., Enriquez, A., Marin, I., Razjouyan, J., und Armstrong, D.G. (2017b). Smarter Sole Survival: Will Neuropathic Patients at High Risk for Ulceration Use a Smart Insole-Based Foot Protection System? *J. Diabetes Sci. Technol.* *11*, 702–713.
- Netten, J.J. van, Baal, J.G. van, Liu, C., Heijden, F. van der, und Bus, S.A. (2013). Infrared Thermal Imaging for Automated Detection of Diabetic Foot Complications. *J. Diabetes Sci. Technol.* *7*, 1122–1129.
- Noor, S., Zubair, M., und Ahmad, J. (2015). Diabetic foot ulcer—A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* *9*, 192–199.
- Oyibo, S.O., Jude, E.B., Tarawneh, I., Nguyen, H.C., Harkless, L.B., und Boulton, A.J.M. (2001). A Comparison of Two Diabetic Foot Ulcer Classification Systems The Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care* *24*, 84–88.
- Pendsey, S. (2004). Biomechanics. In *Diabetic Foot: A Clinical Atlas*, (London; New York; Independence, KY: Martin Dunitz ; Distributed in the USA by Fulfillment Center, Taylor & Francis), S. 7–12.
- Perrier, A., Vuillerme, N., Luboz, V., Bucki, M., Cannard, F., Diot, B., Colin, D., Rin, D., Bourg, J.-P., und Payan, Y. (2014). Smart Diabetic Socks: Embedded device for diabetic foot prevention. *IRBM* *35*, 72–76.
- Peters, E.J.G., und Lavery, L.A. (2001). Effectiveness of the Diabetic Foot Risk Classification System of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care* *24*, 1442–1447.
- Peters, E.J., Childs, M.R., Wunderlich, R.P., Harkless, L.B., Armstrong, D.G., und Lavery, L.A. (2001). Functional status of persons with diabetes-related lower-extremity amputations. *Diabetes Care* *24*, 1799–1804.
- Rathmann, W., Tamayo Teresa, und Landgraf, R. *Deutscher Gesundheitsbericht, Diabetes 2014*.
- Rathur, H.M., und Boulton, A.J.M. (2007). The diabetic foot. *Clin. Dermatol.* *25*, 109–120.
- Rayman, G., Hassan, A., und Tooke, J.E. (1986). Blood flow in the skin of the foot related to posture in diabetes mellitus. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed* *292*, 87–90.
- Rümenapf, G., Dittler, S., Morbach, S., Amendt, K., und Radu, A. (2008). Interdisziplinäre Wundzentren in der Behandlung des diabetischen Fußsyndroms: Die Rolle des Gefäßchirurgen. *Chir.* *79*, 535–545.
- Sämman, A., Tajiyeva, O., Müller, N., Tschauener, T., Hoyer, H., Wolf, G., und Müller, U.A. (2008). Prevalence of the diabetic foot syndrome at the primary care level in Germany: a cross-sectional study. *Diabet. Med.* *25*, 557–563.
- Schaper, N.C., Apelqvist, J., und Bakker, K. (2003). The international consensus and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. *Curr. Diab. Rep.* *3*, 475–479.
- Schneider, W.L., und Severn, M. (2017). Prevention of Plantar Ulcers in People With Diabetic Peripheral Neuropathy Using Pressure-Sensing Shoe Insoles.
- Schwenk, M., Grewal, G.S., Honarvar, B., Schwenk, S., Mohler, J., Khalsa, D.S., und Najafi, B. (2014). Interactive balance training integrating sensor-based visual feedback of movement performance: a pilot study in older adults. *J. NeuroEngineering Rehabil.* *11*.

- Singh N, Armstrong DG, und Lipsky BA (2005). Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 293, 217–228.
- Stiegler, H., Standl, E., Frank, S., und Mendler, G. (1998). Failure of reducing lower extremity amputations in diabetic patients: results of two subsequent population based surveys 1990 and 1995 in Germany. *VASA Z. Für Gefäßkrankh.* 27, 10–14.
- Tennvall, G.R., Apelqvist, J., und Eneroth, M. (2000). Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 18, 225–238.
- The Emerging Risk Factors Collaboration (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375, 2215–2222.
- Tilling, L.M., Darawil, K., und Britton, M. (2006). Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. *J. Diabetes Complications* 20, 158–162.
- Trautner, C., Haastert, B., Spraul, M., Giani, G., und Berger, M. (2001). Unchanged incidence of lower-limb amputations in a German City, 1990-1998. *Diabetes Care* 24, 855–859.
- Trautner, C., Haastert, B., Giani, G., und Berger, M. (2002). Amputations and diabetes: a case-control study. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 19, 35–40.
- Veves, A., Murray, H.J., Young, M.J., und Boulton, A.J. (1992). The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: a prospective study. *Diabetologia* 35, 660–663.
- Volmer-Thole, M., und Lobmann, R. (2016). Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 17.
- Waaijman, R., Keukenkamp, R., de Haart, M., Polomski, W.P., Nollet, F., und Bus, S.A. (2013). Adherence to Wearing Prescription Custom-Made Footwear in Patients With Diabetes at High Risk for Plantar Foot Ulceration. *Diabetes Care* 36, 1613–1618.
- Wagner, F.W. (1981). The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 2, 64–122.
- Waldeyer, R., Brinks, R., Rathmann, W., Giani, G., und Icks, A. (2013). Projection of the burden of type 2 diabetes mellitus in Germany: a demographic modelling approach to estimate the direct medical excess costs from 2010 to 2040. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 30, 999–1008.
- Waldhäusl, W.-K., Gries, F.A., und Scherbaum, W.A. (2013a). In *Diabetes in der Praxis*, (Springer-Verlag), S. 296.
- Waldhäusl, W.-K., Gries, F.A., und Scherbaum, W.A. (2013b). In *Diabetes in der Praxis*, (Springer-Verlag), S. 333.
- Walsh, T.P., Butterworth, P.A., Urquhart, D.M., Cicuttini, F.M., Landorf, K.B., Wluka, A.E., Michael Shanahan, E., und Menz, H.B. (2017). Increase in body weight over a two-year period is associated with an increase in midfoot pressure and foot pain. *J. Foot Ankle Res.* 10, 31.
- Walters, D.P., Gatling, W., Mullee, M.A., und Hill, R.D. (1992). The distribution and severity of diabetic foot disease: a community study with comparison to a non-diabetic group. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 9, 354–358.
- World Health Organization (2016). *Global report on diabetes* (Geneva, Switzerland: World Health Organization).

7. ANHANG

7.1. Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten

7.2. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur
Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

*„Pilotstudie zu einer sensorbestückten Einlegesohle mit gesunden Probanden und Patienten
mit diabetischer Neuropathie“*

in der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie der
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch IFAK Systems GmbH Magdeburg unter Leitung von Dipl. Ing.
Thorsten Szczepanski

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als im
Methodenteil aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur
Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien
meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Unterschrift

7.3. Curriculum Vitae

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten

7.4. Veröffentlichungen

Teile der hier vorgestellten Arbeit wurden wie folgt veröffentlicht:

- Niemann U, Spiliopoulou M, Szczepanski T, Samland F, Grützner J, Senk D, Ming A, Kellersman J, Malanowski J, Klose S, Mertens PR;
Learning Pressure Patterns for Patients with Diabetic Foot Syndrome. In: Computer-Based Medical Systems (CBMS), 2016 IEEE 29th International Symposium on. IEEE; 2016. p. 54–59.
- Niemann U, Spiliopoulou M, Szczepanski T, Samland F, Grützner J, Senk D, Ming A, Kellersman J, Malanowski J, Klose S, Mertens PR;
Comparative Clustering of Plantar Pressure Distributions in Diabetics with Polyneuropathy May Be Applied to Reveal Inappropriate Biomechanical Stress. PLOS ONE. 2016 Aug 16;11(8):e0161326.

Eingereichte Paper:

- Niemann U*, Spiliopoulou M*, Malanowski J*, Kellersman J, Szczepanski T, Klose S, Dedonaki E, Walter I, Ming A, Mertens PR;
Temperature-Downshift and Discomfort while Standing: Comparative Study Results with Healthy Volunteers versus Diabetics Diagnosed with Sensory Neuropathy.

*geteilte Erstautorenschaft

7.5. Anlagen auf CD

7.5.1. Zustimmung der Ethikkommission

7.5.2. Patientenaufklärung und Einwilligungsbogen

7.5.3. Anamnesebogen

7.5.4. Fuß-Dokumentationsbogen der AG-Fuß in der DDG