

# Elektrostimulatie bij diabetische voet

E. Lenselink\*

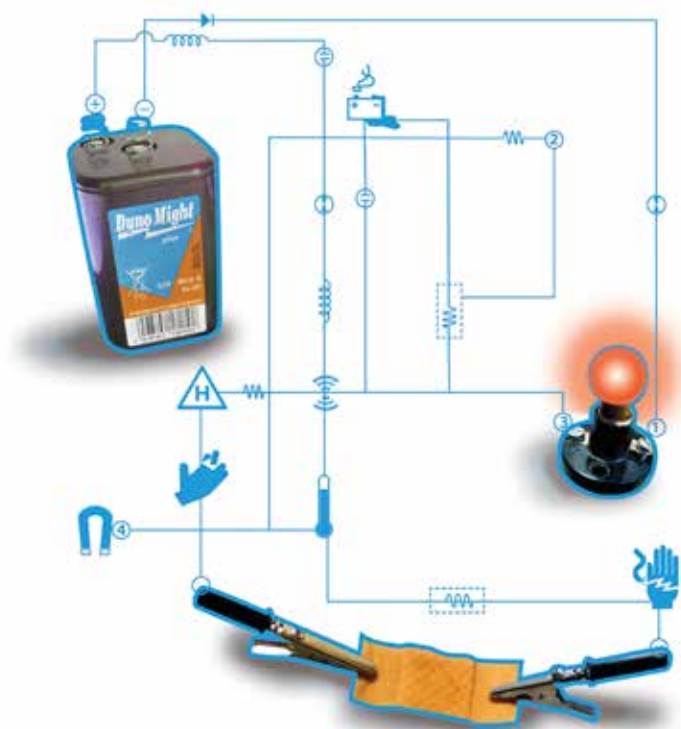
Het diabetisch voetulcus is een veel voorkomend probleem dat wereldwijd ongeveer vier miljoen mensen per jaar treft (1,2). Het is een ulcus aan de voet bij een patiënt met diabetes en komt vaak voor in combinatie met neuropathie en/of perifeer arterieel vaatlijden (2). Andere factoren die bijdragen tot het ontstaan van ulcera zijn deformiteiten, externe trauma, perifeer oedeem en een ulcus of amputatie in de voorgeschiedenis (3).

## Vasomotorische neuropathie

De wondgenezing bij diabetische voetulcera wordt beïnvloed door zowel micro- als macro-angiopathie (4). Vasomotorische neuropathie beïnvloedt de perifere zenuwen die verantwoordelijk zijn voor de doorbloeding in de arteriolen (2). Arterioveneuze shunting in deze haarvaatjes veroorzaakt disfunctie van de microcirculatie dat uiteindelijk leidt tot gebrek aan voeding en zuurstof dat weer weefselischemie veroorzaakt (2,5,6). Macrovasculair vaatlijden wordt veroorzaakt door arteriosclerose van de perifere arteriën en leidt tot een verminderde bloedstroom in het weefsel. Dat leidt uiteindelijk weer tot ischemische voetulcera (7,8). Daarnaast zijn in de cellen verschillende verstoringen die de wondgenezing bij patiënten met diabetes beïnvloeden. Bijvoorbeeld een verminderde reactie van de fibroblasten op verschillende groeifactoren (4), een veranderde leukocyten- en matrix metalloproteïnase functie en verminderde collageen cross-linking (9).

## Elektrostimulatie

Behandeling van diabetische voetwonden omvat: behandeling van infectie, revascularisatie, offloading, lokale wondbehandeling, glucoseregulatie en chirurgie (10,11). Elektrostimulatie (ES) is een relatief nieuwe aanvullende therapie, waarbij elektrische stroom wordt afgegeven aan de wond om genezing van chronische wonden (waaronder diabetische voetwonden) te stimuleren (12,13). Wetenschappelijk onderzoek suggereert dat ES bijdraagt aan de verhoging van de lokale zuurstofspanning in het weefsel (14,15), verbeterde zuurstof saturatie (16) en verbeterde doorbloeding (17,18). Daarnaast wordt gedacht dat ES de wondgenezing stimuleert door het imiteren van de natuurlijke stroom die in de wond aanwezig is (12,19). Kloth (15) veronderstelt dat de reactie op ES bij diabetes patiënten zou uitblijven of in ieder geval vertraagd zou zijn vanwege de neuropathische veranderingen die de werking van het vasomotorische controlesysteem beïnvloeden. Andere onderzoekers suggereren dat ES juist de afgenomen lokale weefselperfusie tegengaat (20).



## Effect van ES op wondgenezing

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de elektrische stroom van de epidermis essentieel is voor de normale regeneratie (21,22). Deze elektrische stroom ontstaat door ionentransport tussen het endotheel en het epitheel (22,23). Wanneer de huid kapot gaat ontstaat onmiddellijk een door de wond geïnduceerd elektrisch veld, dat blijft totdat migrerende epitheelcellen de wond weer volledig hebben bedekt (24,25). De meeste moleculen, inclusief groeifactoren en cytokinen in wondvocht, zijn elektrisch geladen. Het is mogelijk dat het elektrische veld in de wond deze moleculen transporteert met behulp van een chemische stof waar andere cellen op reageren (23). De elektrische stroom faciliteert epitheliale celmigratie, epitheliale celdeling, ontkiemen van zenuwen, leukocyten-

infiltratie, macrofaagmigratie, fibroblastproliferatie, collageensynthese, endothele cel remodelering met angiogenese, kortom het omvat het hele wondgenezingsproces (12,20,23-28).

Petrofsky et al. (29) veronderstellen dat bloedvaatjes in de huid verwijden door ES, terwijl dit bij intacte huid niet zo is. De resultaten van hun onderzoek lieten zien dat aan de wondranden de doorbloeding groter was in vergelijking met de omgeving verder van de wond af. Daarnaast verandert ES het elektrische veld in de wond wat leidt tot een verhoogd aantal witte bloedcellen, een remming van bacteriële groei en het stimuleert een pro-angiogenetische reactie (29,30).

### Applicaties

In de literatuur worden verschillende applicaties van ES beschreven, zoals directe stroom, alternerende stroom, hoogvoltage pulserende stroom en laag intensiteit directe stroom (12,13,31). Er bestaat nauwelijks overeenkomst ten aanzien van duur, frequentie, locatie of polariteit van ES (20). Daardoor is het niet duidelijk welke therapie leidt tot het beste behandelings-effect. Een eerdere meta-analyse van gepubliceerde onderzoeken Gardner et al. (12) vond dat het aantal genezen wonden per week 22% in de ES groep was en 9% in de controle groep. Dit suggereert dat ES een substantiële verbetering geeft bij de genezing van chronische wonden van verschillende etiologie.

### Effect van ES bij dieronderzoek

Het is waarschijnlijk zo dat de veranderde functie van neutrofielen en macrofagen leidt tot een verminderde fibroblast proliferatie en collageenaanmaak bij patiënten met diabetes (32). Thawer en Houghton (23) onderzochten hoe elektrostimulatie van invloed is op wondgenezing bij muizen met en zonder diabetes (tabel 1). Deze resultaten geven geen duidelijk bewijs dat ES de genezing van een diabetische voetwond stimuleert. Daarnaast kunnen resultaten van dieronderzoek niet automatisch worden vertaald naar mensen, omdat de wondgenezing van dieren anders is dan bij mensen (33) en omdat bij dieren geen chronische wonden voorkomen (34,35).

### Effect van ES op perfusie bij personen met diabetes

Hoe ES precies werkt op wondgenezing is niet goed bekend. Sommige onderzoekers veronderstellen dat ES de zenuwen activeert waardoor vasoconstrictie wordt geremd en vasodilatatie wordt bevorderd (36). Anderen suggereren dat ES de doorbloeding vergroot, wat de microcirculatie verbetert (15,37,38). Frost et al. (17) onderzochten de microvasculaire reactie op ES bij diabetespatiënten met en zonder neuropathie. De resultaten lieten een toegenomen doorbloeding zien, maar dit effect was minder bij patiënten

met neuropathie. Ondanks dat dit effect verminderd was, was er nog steeds een effect meetbaar. Deze resultaten worden bevestigd in een meta-analyse die de evidence evalueerde van het effect van ES ten aanzien van symptomatische diabetische perifere neuropathie (39). Dit suggereert dat ES een goede aanvullende behandeling kan zijn om de microcirculatie bij diabetisch voet ulcera te verbeteren, zelfs in aanwezigheid van neuropathie. Peters et al. (36) lieten in hun onderzoek zien dat na een uur ES perfusie statistisch significant verbeterd was in de groep met perifeer arterieel vaatlijden ( $p = 0.040$ ), maar niet in de groep zonder perifeer arterieel vaatlijden. Daarnaast lieten onderzoekers zien dat het effect van ES niet aanhield nadat de stimulatie was gestopt.

Een tweede onderzoek door Gilcreast et al. (19) liet een negatieve uitkomst zien na behandeling met ES. Patiënten waarbij het zuurstofniveau wel verbeterde hadden ernstigere neuropathie en adequate doorbloeding (teendruk > 70 mmHg). Deze resultaten zijn in tegenstelling met de studies van Frost et al. (17) en Peters et al. (36) die juist een verbeterde perfusie lieten zien bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden. Onderzoekers hadden geen verklaring voor dit resultaat. Mogelijk heeft dit iets te maken met het feit dat een kwart van de patiënten geen wond had. Petrofsky (29) liet zien dat ES juist de perfusie rondom de wond verbetert en niet werkt op de intacte huid.

### Effect van ES op diabetische voet ulcera

Een randomized controlled trial (RCT) van Lundeborg et al. (40) zou het effect van ES moeten aantonen door dit te vergelijken met placebobehandeling. De onderzoekers suggereerden dat ES mogelijk een positief effect heeft op de doorbloeding, collageensynthese en het in gang zetten van de reëpithelialisatie. Een latere RCT door Baker et al. (41) werd geconcludeerd dat asymmetrische bi-fasische ES de meest effectieve vorm van ES is. Peters et al. (42) deden gerandomiseerd onderzoek met Texas classificatie graad 1A - 2 diabetische voetulcera. Alle geïnfecteerde en ischemische ulcera werden geëxcludeerd. In deze studie liet men zien dat compliance sterk van invloed is op de uitkomst.

Goldman et al. (37) suggereren dat ES in het bijzonder van belang is bij behandeling van ischaemische ulcera, hoewel de genezingsstijd erg lang is. Daarom deden ze RCT (38). Na twee en een halfjaar voldeden slechts acht patiënten aan de inclusie criteria; deze waren verdeeld over twee groepen. De resultaten lieten zien dat wonden die behandeld werden met ES sterker in omvang afnamen dan in de controlegroep ( $p < 0.05$ ) en dat ook een toename in  $TcPO_2$  ( $p < 0.01$ ) en doorbloeding plaatsvond ( $p < 0.05$ ). Volgens Goldman et al (38) was dit de eerste studie die verbeterde microcirculatie liet zien met behulp van twee verschillende

**Tabel 1. Resultaten onderzoek elektrostimulatie bij diabetische voet ulcera**

Auteur	Methode	Interventie	Controle	Soort	Uitkomst
Lundeberg et al. (1992)	RCT 12 weken	32 DFU met ES 2 x dd 20 minuten	32 DFU met placebo	Altenerende constante stroom	10 genezen met ES en 4 in de controle groep ( $p < 0.05$ ).
Baker et al 1997	RCT verschillende typen ES 4 groepen van 20 patiënten	Asymmetrische bifasische stroomsymmetrische bifasische stroom	Een heel laag niveau van stimulatie stroom en placebo		Geen verschil tussen groepen, na samenvoegen controle groepen 2x meer genezen wonden in de asymmetrische bifasische stroom groep
Frost et al. (1997)	Metten micro- vasculaire reactie in verschillende groepen met Laser doppler op dorsum voet en hallux	ES bij 57 DM patiënten met en zonder neuropathie	21 gezonde proef personen	TENS	Toegenomen bloeddoo- rstroming in alle groepen Dit effect minder bij de hallux ( $=0.05$ ) en bij patiënten met neuropathie ( $p < 0.05$ ),
Peters et al. (1998)	Perfusie in de voet gemeten met TcPO <sub>2</sub>	ES 4 x 1 uur gedurende één dag patiënten met DM	Patiënten met en zonder PAOD	Sok met electrode verbonden met ES apparaatje 50 V	Perfusie verbeterd met perifeer PAOD ( $p = 0.040$ ), maar niet zonder PAOD
Gilcreast et al 1998	Perfusie in de voet gemeten met TcPO <sub>2</sub>	108 patiënten met DFU	24 risico op DFU patiënten	100V	73% lager TcPO <sub>2</sub> na ES ( $p < 0.05$ ) 27% hoger TcPO <sub>2</sub> na ES, NS
Peters et al. (2001)	RCT dubbel blind 12 w	20 DFU ES 1 dd 8 uur	Placebo 20 DFU	Sok met electrode verbonden met ES-apparaatje 50 V	Meer genezing in de behandelgroep NS bij meer compliance wel significant
Thawer en Houghton (2001)	Dier onderzoek muizen met en zonder DM histologie	5x dd 15 minuten ES 16 dagen	Placebo	12.5 V	Collageen aanmaak vertraagd bij DM muizen ( $p < 0.01$ ), meer collageen aanmaak met ES, NS
Goldman et al. (2003)	Retro-spectief patiënten niet geschikt voor revascularisatie	ES bij 11 patiënten met ischemische wonden, waar van negen diabetes patiënten		HVPC 100 V	Na een jaar was 90% genezen in de ES groep en 29% in de controle groep ( $p < 0.05$ ), een trend verhoging TcPO <sub>2</sub> , NS
Goldman et al. 2004	RCT enkel blind	ES 4 patiënten met ischemische wonden met en zonder DM	Placebo 4 patiënten met ischemische wonden met en zonder DM	HVPC max 360 V	Grotere wond reductie in ES groep ( $p < 0.05$ ). Toename TcPO <sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ) en Laser Doppler ( $p < 0.05$ ) in ES groep
Burdge et al. (2009)	Retro-spectief 16 weken	30 patiënten met 45 ulcera (Texas 1A-3D)		HVPC 3 x per week 45 min	Geen verschil tussen Texas graad en wond uitkomst variabelen
Kwan et al. 2013	SR en meta- analyse	113 ES	105 placebo		OR: 2.8 (95% CI=1.5-5.5, $p = 0.002$ )

testen. Hieruit blijkt volgens de onderzoekers dat ES arteriolaire vasodilatatie en formatie van dermale capillairen stimuleert. Meer recent vonden Burdge et al. (43) retrospectief geen verschil tussen Texas graad en wond uitkomst variabelen, zoals neuropathie, ischemie, infectie, wondleeftijd en -omvang en het aantal behandelingen. Een recente systematische review van vijf RCT's onderzocht het effect van ES voor de behandeling van diabetische voetulcera (44). Door de heterogeniteit van de uitkomstmaten konden maar drie studies (40-42) worden geïncludeerd voor een meta-analyse. Wanneer het aantal genezen wonden werd vergeleken was de kans 2,8 keer zo groot dat een wond genas met ES. Wel moet worden vermeld dat geïncludeerde studies methodologisch zwak waren en het aantal patiënten erg klein was.

## Conclusie

Hoe het onderliggende mechanisme werkt dat ervoor zorgt dat ES de wondgenezing stimuleert, blijft erg onduidelijk. Er werd slechts één studie gevonden die de invloed van ES op celniveau bij de wondgenezing van diabetisch ulcera onderzocht (32). De onderzoekers vonden dat collageenaanmaak anders is bij wonden van dieren met en zonder diabetes, maar ze vonden geen bewijs dat ES leidt tot meer genezen wonden bij diabetespatiënten met een ulcus. Onderzoeken die het effect van ES op de doorbloeding onderzochten gebruikten verschillende uitkomstmaten. Hoewel onderzoeksresultaten lieten zien dat het effect van ES minder is in patiënten met neuropathie, was bij de meeste onderzoeken toch een positief effect te zien van ES op de doorbloeding. Daarnaast lieten onderzoeken zien dat ES ook een positief effect gaf bij de doorbloeding van ischemische ulcera. Onderzoeken die het effect van ES op genezing van diabetische voetulcera onderzochten, lieten betere genezing zien met ES. Deze onderzoeken hebben wel verschillende beperkingen. Ten eerste bevatten de meeste onderzoeken weinig patiënten. Goldman et al (38) hadden bijvoorbeeld maar vier patiënten in een groep. Hierdoor kunnen de resultaten van deze onderzoeken niet automatisch gegeneraliseerd worden naar een hele populatie. Ten tweede is er een gebrek in uniformiteit ten aanzien van duur, frequentie, locatie, polariteit en voltage van de therapie.

## Samengevat

Hoewel het lijkt dat ES een positief effect heeft op de wondgenezing, is het niet duidelijk of dit komt door verbeterde doorbloeding of dat ES direct op de cellen werkt en zo de wondgenezing stimuleert. Daarom is verder onderzoek vereist om het effect van wond ES op genezing van diabetische voetulcera te bewijzen en om uit te zoeken welke mechanismen hierbij betrokken zijn.

## Literatuur

1. International Working Group of the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot, 2011.
2. Jeffcoate WJ, Harding KG. **Diabetic foot ulcers**. *Lancet*, 2003;361:1545-51.
3. Boulton AJM. **The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis**. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 2008;24:S3-S6.
4. Falanga V. **Wound healing and its impairment in the diabetic foot**. *Lancet*, 2005;366:1736-43.
5. Economides PA. **Etiopathogenesis of foot ulceration in diabetes**. *Eounds*, 2006;12(6):3B-6B.
6. Mudge E. **The role of microvascular disease in diabetic foot ulceration**. *The Diabetic Foot*, 2002;5(1):37-44.
7. Donnelly R et al. **Vascular complications of diabetes**. *British Medical Journal*, 2000;360:1062-6.
8. Murphie P. **Macrovascular disease aetiology and diabetic foot ulceration**. *Journal of wound Care*, 2001;10(4):103-7.
9. Singh N et al. **Preventing foot ulcers in patients with diabetes**. *JAMA-J. Am Med Assoc*, 2005;293(2):217-28.
10. Cavanagh PR et al. **Treatment for diabetic foot ulcers**. *Lancet*, 2005;366:1725-35.
11. Kravitz SR et al. **The treatment of diabetic foot ulcers: reviewing the literature and a surgical algorithm**. *Advances in Skin & Wound Care*, 2007;20:227-37.
12. Gardner SE et al. **Effect of electrical stimulation on chronic wound healing: a meta-analysis**. *Wound Repair Regen*, 1999;7(6):495-503.
13. Thakral G et al. **Electrical stimulation to accelerate wound healing**. *Diabetic Foot & Ankle*, 2013;4(0):1-9.
14. Dodgen P et al. **The effects of electrical stimulation on cutaneous oxygen supply in diabetic older adults (abstract)**. *Phys Therapy*, 1987;67(5):793.
15. Kloth LC. **Electrical Stimulation for Wound Healing: A Review of Evidence From In Vitro Studies, Animal Experiments, and Clinical Trials**. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 2005;4(1):23-44.
16. Debreceeni L et al. **Results of Transcutaneous Electrical Stimulation (ES) in Cure of Lower Extremity Arterial Disease**. *Angiology*, 1995;6(7):613-8.
17. Forst T et al. **Comparison of the microvascular response to transcutaneous electrical nerve stimulation and postocclusive ischemia in the diabetic foot**. *J. Diabetes Complications*, 1997;11(5):291-7.
18. Mohr T et al. **Effect of high voltage stimulation on blood flow in the rat hind limb**. *Physical Therapy*, 1987;67(4):526-33.
19. Gilcreast DM et al. **Effect of electrical stimulation on foot skin perfusion in persons with or at risk for diabetic foot ulcers**. *Wound Repair and Regeneration*, 1998; 6(5):434-41.
20. Fleischli JG, Laughlin TJ. **Electrical stimulation in wound healing**. *Journal of Foot & Ankle Surgery*, 1997;36(6):457-61.
21. Foulds IS, Barker AT. **Human skin battery potentials and their possible role in wound healing**. *British Journal of Dermatology*, 1983;109(5):515-22.
22. Jaffe LF, Vanable JW. **Electric fields and wound healing**. *Clinics in dermatology*, 1984;2(3):34-44.
23. Zhao M. **Electrical fields in wound healing. An overriding signal that directs cell migration**. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2009;20:674-82.

24. McCaig CD et al. **Controlling cell behavior electrically: Current views and future potential.** *Physiol Rev*, 2005;85: 943-78.
25. Zhao M et al. **Electrical stimulation directly induces pre-angiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors.** *Journal of Cell Science*, 2004;117(3):397-405.
26. Cheng N et al. **The effects of electric currents on ATP generation, protein synthesis and membrane transport in rat skin.** *Clin Orthop Relat Res*, 1982;171:264-72.
27. Cho M et al. **Integrin-Dependent Human Macrophage Migration Induced by Oscillatory Electrical Stimulation.** *Annals of Biomedical Engineering*, 2000;28(3):234-43.
28. Zhao M et al. **Electrical signals control wound healing via phosphatidylinositol-3 kinase  $\gamma$  and PTEN.** *Nature*, 2006;27(442):457-60.
29. Petrofsky J et al. **Effects of electrical stimulation on skin blood flow in controls and in and around stage III and IV wounds in hairy and non hairy skin.** *Med sci Monit*, 2005;11(7):309-16.
30. Szuminsky NJ et al. **Effect of narrow, pulsed high voltages on bacterial viability.** *Physical therapy*, 1994;74(7):660-7.
31. Fernandez-Chimeno M et al. **Electrical stimulation for chronic wounds.** *Cochrane library*, 2004.
32. Thawer HA, Houghton PE. **Effects of electrical stimulation on the histological properties of wounds in diabetic mice.** *Wound Repair Regen*, 2001;9(2):107-15.
33. Dorsett-Martin WA. **Rat models of skin wound healing: A review.** *Wound Repair and Regeneration*, 2004;12(6):591-9.
34. Davidson JM. **Animal models for wound repair.** *Arch Dermatol Res*, 1998;290:S1-S11.
35. Gottrup F et al. **Models for use in wound healing research: A survey focusing on in vitro and in vivo adult soft tissue.** *Wound Repair and Regeneration* 2000; 8(2):83-96.
36. Peters EJG et al. **The benefit of electrical stimulation to enhance perfusion in persons with diabetes mellitus.** *Journal of Foot and Ankle Surgery*, 1998;37(5):396-400.
37. Goldman R et al. **Electrotherapy reverses inframalleolar ischemia: a retrospective, observational study.** *Advances in skin & wound care*, 2003;16(2):79-89.
38. Goldman R et al. **Electrotherapy promotes healing and micro-circulation of infrapopliteal ischemic wounds: A prospective pilot study.** *Adv Skin Wound Care* 2004;17:284-94.
39. Jin D et al. **Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy A meta-analysis of randomized controlled trials.** *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010;89:10-5.
40. Lundberg TCM et al. **Electrical nerve stimulation improves healing of diabetic ulcers.** *Annals of Plastic Surgery*, 1992;29(4):328-31.
41. Baker LL et al. **Effects of electrical stimulation on wound healing in patients with diabetic ulcers.** *Diabetes Care*, 1997;20(3):405-12.
42. Peters EJ et al. **Electric stimulation as an adjunct to heal diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial.** *Arch Phys Med Rehabil*, 2001;82(6):721-5.
43. Burdge JJ et al. **A retrospective study of high-voltage, pulsed current as an adjunctive therapy in limb salvage for chronic diabetic wounds of the lower extremity.** *Ostomy wound management*, 2009;55(8):30-8.
44. Kwan RLC et al. **Electrophysical therapy for managing diabetic foot ulcers: a systematic review.** *International Wound Journal*, 2013;10:121-31.

\* E. Lenselink, wondconsulent, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag.