



**UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



Klinika nukleární medicíny

Ivana Krabcová

**Třífázová scintigrafie skeletu
v diagnostice neurogení osteoartropatie
diabetiků**

*Three phase bone scintigraphy in diagnostics of
neuropathic osteoarthropathy in diabetic
patients*

Diplomová práce

Praha, leden 2007

Autor práce: Ivana Krabcová

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: MUDr. Otto Lang

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika nukleární medicíny 3. LF UK**

Datum a rok obhajoby: 31. 1. 2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 10. 1. 2007

Ivana Krabcová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému vedoucímu práce MUDr. O. Langovi za vydatnou odbornou pomoc při sběru a hodnocení dat k této diplomové práci. Dále pracovníkům kliniky nukleární medicíny 3. LF za pomoc při obsluze počítačových programů a poskytnutí snímků vybraných pacientů. A také zaměstnancům ambulance pro diabetickou nohu 3. LF za ochotu a pomoc při sběru anamnestických údajů z dokumentace v kartotéce jejich pacientů. V neposlední řadě RNDr. Bohumíru Procházkovi za konzultaci ohledně statistického zpracování dat.

Obsah

OBSAH	5
ÚVOD	6
1. PŘEHLED SOUČASNÝCH POZNATKŮ	7
1.1 DIABETES MELLITUS.....	7
1.1.1 <i>Diabetes mellitus obecně</i>	7
1.1.2 <i>Komplikace diabetu</i>	8
1.1.3 <i>Diabetická noha</i>	9
1.1.4 <i>Prevence onemocnění nohou u diabetiků</i>	10
1.2 DIABETICKÁ NEUROPATIE.....	10
1.2.1 <i>Klasifikace diabetické neuropatie</i>	11
1.2.2 <i>Diagnostika diabetické neuropatie</i>	12
1.2.3 <i>Neuropatický edém</i>	13
1.3 NEUROPATICKÉ ULCERACE.....	13
1.3.1 <i>Terapie neuropatických ulcerací</i>	14
1.4 OSTEOMYELITIDA (OM).....	15
1.5 CHARCOTOVA OSTEOARTROPATIE (CHOA).....	16
1.5.1 <i>Historie</i>	16
1.5.2 <i>Patogeneza CHOA</i>	17
1.5.3 <i>Klinický obraz CHOA</i>	17
1.5.4 <i>Diagnostika CHOA</i>	18
1.5.5 <i>Klasifikace CHOA</i>	19
1.6 DIAGNOSTICKÉ METODY NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY.....	19
1.6.1 <i>Statická scintigrafie skeletu</i>	20
1.6.2 <i>Třífázová scintigrafie skeletu</i>	21
1.6.3 <i>Scintigrafie pomocí značených leukocytů</i>	21
2. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY	23
3. MATERIÁL	24
3.1 SKUPINA PACIENTŮ S CHOA.....	24
3.2 SKUPINA PACIENTŮ S OM.....	25
3.3 SKUPINA KONTROLNÍ.....	26
3.4 KASUISTIKA PACIENTA S ANAMNÉZOU CHOA.....	26
4. METODY	28
5. VÝSLEDKY	30
5.1 ANALÝZA FÁZE BLOOD-POOL.....	31
5.2 ANALÝZA FÁZE KOSTNÍ KUMULACE.....	32
5.3 ANALÝZA HODNOT PRŮMĚR I.....	33
6. DISKUSE	36
ZÁVĚR	37
SOUHRN	38
SUMMARY	39
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	40
PŘÍLOHY	42

Úvod

Podle požadavků Centra preventivního lékařství 3. LF UK na diplomovou práci je třeba zvolit téma s preventivním zaměřením. Téma své diplomové práce Třífázová scintigrafie skeletu v diagnostice neurogenní osteoartropatie diabetiků jsem si vybrala, jelikož této základní podmínce velmi dobře vyhovuje.

Diabetes mellitus je onemocněním s vysokým výskytem a závažnými komplikacemi, na jehož výzkum, zejména v oblasti etiologie, prevence a terapie, je kladen důraz ve všech vyspělých zemích. Častou komplikací diabetu je tzv. syndrom diabetické nohy. Hlavními etiologickými faktory vedoucími k rozvoji diabetické nohy je diabetická neuropatie a ischemie. Závažnými následky diabetické nohy jsou ulcerace, gangrény a amputace.

Charcotova osteoartropatie (CHOA) je jednou z komplikací pacientů s diabetickou neuropatií. Diagnostika CHOA je problematická především proto, že se na tuto diagnózu často nepomýšlí a zaměňuje se s jinými onemocněními, především s osteomyelitidou, flegmónou, artritidou nebo osteoporózou. Určení správné diagnózy závisí především na vyjádření podezření na tuto chorobu z anamnestických údajů a klinického obrazu a vyloučení ostatních možných příčin pomocí laboratorních a zobrazovacích metod.

V naší práci se zaměřujeme na metodu třífázové kostní scintigrafie a možnosti jejího využití v diagnostice CHOA u diabetiků. Hlavní problém, který jsme se rozhodli zkoumat, je odlišení CHOA od osteomyelitidy.

Pouze včasnou diagnostikou a následnou terapií lze předejít rozvoji deformit a chronických ulcerací, které mohou vést až k amputaci a pacienta invalidizují.

1. Přehled současných poznatků

1.1 *Diabetes mellitus*

1.1.1 *Diabetes mellitus* obecně

Diabetes mellitus (DM) je chronické onemocnění, které se stalo závažným zdravotnickým problémem zejména v civilizovaných zemích. V České republice byla diagnostikována asi u půl milionu obyvatel, existují však i další, u nichž nemoc nebyla dosud rozpoznána (1).

Kontrola glykémie, ať už ji provádějí lékaři nebo sami diabetici, se již stala samozřejmou součástí každodenního života pacientů. Stala se u nás běžně dostupnou metodou, zdokonalily se možnosti aplikace inzulínu, je široký výběr perorálních antidiabetik a zlepšily se možnosti diabetické stravy. Principy péče o metabolický stav diabetika jsou známy a postupně stále více se realizují. Dnes už diabetici zřídka umírají na metabolické komplikace diabetu a jejich věk se prodlužuje. Přesto však diabetes nemocným přináší stále více a častěji zdravotní problémy a utrpení svými orgánovými projevy, jejichž výskyt a závažnost se zvyšuje (1).

Hlavní příčinou morbidity a mortality pacientů jsou tzv. pozdní cévní komplikace. Různé studie uvádějí, že riziko slepoty je 20krát vyšší, riziko selhání ledvin 25krát vyšší a riziko amputace dolních končetin 40krát vyšší u diabetiků než u nediabetiků. Vedle slepoty se diabetici nejvíce obávají amputací končetin. Významnou roli zde hraje též diabetem akcelerovaná a potencovaná ateroskleróza. Nicméně právě diabetická polyneuropatie patří mezi velmi časté příčiny změn na dolních končetinách, které mohou postupně vést k amputaci prstů nebo i větší části dolní končetiny. Diabetická neuropatie je u diabetiků obou typů velmi častá, bohužel často pozdě rozpoznávaná (1).

Pro osud diabetiků je důležité propojování oborů a odstranění fragmentace léčebné péče o diabetiky. Nejvíce pacient profituje z interdisciplinárního přístupu, kdy se péče o jeho zdravotní stav uskutečňuje týmem odborníků specializovaných na jednotlivé komplikace diabetu.

1.1.2 Komplikace diabetu

Jednou z nejzávažnějších komplikací diabetu je ztráta končetiny. 45% nižších amputací se týká diabetiků a riziko amputací na dolních končetinách je u diabetiků 15krát vyšší než u osob bez diabetu. S tím souvisí i nutnost častějších hospitalizací a stoupající ekonomické náklady. Uvádí se, že při správně prováděné preventivní péči o dolní končetiny u diabetiků může být počet nutných amputací redukován o 50 i více procent (1).

U nemocných s diabetem dochází často k rozvoji chronických komplikací, které významně ovlivňují morbiditu i mortalitu nemocných. Komplikace mohou být specifické pro DM a nespecifické, které sice cukrovku provázejí, ale mohou se vyskytovat i u nediabetiků. Komplikace nespecifické zahrnují především makroangiopatii, kožní změny, časté infekce, jaterní změny a další orgánové změny. Mezi specifické komplikace patří diabetická mikroangiopatie a diabetická neuropatie. Klinický obraz diabetické mikroangiopatie závisí na tom, které orgány jsou postiženy. Nejčastěji to bývá sítnice (diabetická retinopatie) a glomeruly (diabetická nefropatie). Postižení dolních končetin vede ke změnám nazývaným diabetická noha. Na jejím vzniku se podílí makroangiopatie, mikroangiopatie i periferní neuropatie.

Vzhledem k tomu, že u diabetiků jsou na dolních končetinách postiženy spíše periferní tepny, bývají pulsace na arteria dorsalis pedis a tibialis posterior obvykle hmatné a nemocný nemusí pociťovat klaudikace, a to i při vyvinuté gangréně nohy nebo trofických vředech na noze (2).

Ateroskleróza velkých tepen, diabetická makroangiopatie, postihuje u diabetiků predilekčně bérce tepny. U nediabetiků však především tepny většího kalibru (aortu, pánevní, stehenní, podkolenní tepny). Nekrózy u prosté obliterující aterosklerózy vznikají typicky na akrech. U diabetiků mohou nekrózy vzniknout i na hřbetu nebo plosce nohy. Jsou-li diabetickou neuropatií postižena senzitivní nervová vlákna, je nekróza poměrně málo bolestivá. Jsou-li postižena vlákna sympatická (tzv. autosympatektomie), může být končetina s nekrózou nezvykle teplá. Zvýšená tendence ke vzniku infekce u diabetiků vede často k infekci trofických vředů a ke vzniku gangrén (3).

1.1.3 Diabetická noha

Jako diabetická noha je označováno postižení dolních končetin u diabetiků. Je definována jako patologický stav, který může vést k narušení tkáně chodidla a nohy. Podle WHO je definována jako ulcerace nohy (distálně od kotníku včetně kotníku) spojená s neuropatií a s různým stupněm ischemie a infekce (4).

Diabetickou nohu lze rozdělit podle etiopatogeneze na neuropatickou, kde hlavní roli hraje diabetická neuropatie, a ischemickou, u níž je hlavním mechanismem vzniku obliterujícího postižení tepen dolních končetin. Neuropatická noha je typicky teplá, suchá, necitlivá a často nebolestivá, často s hmatnými pulsacemi. Komplikacemi mohou být neuropatické ulcerace, neuropatická osteoartropatie (Charcotova) a neuropatický edém. Ischemická noha je oproti tomu chladná, růžová, s chybějícími pulsacemi a často klidovými bolestmi.

Při vzniku ulcerací se u diabetické nohy uplatňují neuropatie, infekce a ischemie. Neuropatie začíná na dolních končetinách typicky akrálně poruchou citlivosti a autonomní dysfunkcí. Ischemie je důsledkem aterosklerózy končetinových cév, makroangiopatie, i postižením drobných cév, mikroangiopatie. Infekce je častou sekundární komplikací neuropatických i ischemických ulcerací. U diabetiků postižených neuropatií dochází snadno k otlakům, drobným úrazům, popáleninám na nohou, které jsou díky neuropatii nebolestivé a pacient jim proto nevěnuje pozornost a správně je neošetřuje. Drobná poranění se poté snadno sekundárně infikují. Rizikovou skupinou pro vznik otlaků a defektů jsou pacienti s motorickou neuropatií. Kvůli atrofii drobných svalů nohy dochází nakonec k trvalému flekčnímu postavení prstů, tzv. kladívkovité prsty. Snížená tvorba potu způsobuje menší elasticitu kůže na nohách diabetiků. Vyšší výskyt infekcí a jejich pomalejší hojení je také podporován sníženou imunitou, která je také důsledkem diabetu.

Komplexní přístup k problematice diabetické nohy včetně přehledu rizikových faktorů, klinické klasifikace, komplexního vyšetření a široce pojatého přístupu k léčbě obsahuje Saintvincentská deklarace, z níž vyplývají úkoly pro zdravotnický tým, program edukace pro nemocné se zvláštním rizikem pro vznik

ulcerací, organizace péče o nohy diabetika a význam integrovaného přístupu k této problematice (1).

1.1.4 Prevence onemocnění nohou u diabetiků

Z hlediska prevence onemocnění nohou stačí často velice málo – věnovat nohám denně pozornost, udržovat je suché a čisté, nosit vhodnou obuv a ponožky, všimnout si drobných otlaků, puchýřů a poranění, a pokud na ošetření nestačí vlastní síly, vyhledat včas lékaře.

Základním pravidlem je každodenní mytí nohou ve vlažné vodě. Při snížené citlivosti nohou na teplo se doporučuje vyzkoušet teplotu vody loktem nebo teploměrem, aby nedošlo k opaření. Nohy umýt mýdlem a osušit čistým ručníkem i mezi prsty a případně ošetřit promašťujícími prostředky nebo při výskytu mykotického postižení mastmi nebo roztoky s antimykotickými účinky. Při provádění pedikúry (asi jednou týdně) používat nejlépe kleštičky a nehty stříhat rovně.

Velice důležité je tedy při kontrolách rizikových pacientů pravidelně a často vyšetřovat i nohy. Inspekci nohou provádíme nejlépe při každé návštěvě diabetika a zaměřujeme se na kožní poruchy a kostní deformity.

1.2 Diabetická neuropatie

Pod pojmem diabetické neuropatie rozumíme klinicky manifestní nebo subklinické onemocnění, které se vyskytuje v rámci diabetes mellitus, a u kterého nebyla nalezena žádná jiná příčina periferní neuropatie (1). Diabetická neuropatie je komplikací nejen DM I. a II. typu, ale i sekundárního diabetu, např. po pankreatektomiích. Může postihovat i zcela lehké formy diabetu II. typu a v některých případech navést dokonce k diagnóze diabetu. Je přibližně stejně častá u mužů i žen. Zahrnuje velkou skupinu různých klinických syndromů. Pro nepřesnost a nejednotnost její definice a klasifikace se údaje o výskytu diabetické neuropatie v pracích různých autorů velice liší.

Výskyt klinických i subklinických forem neuropatie je odhadován na dvě třetiny všech diabetiků (1).

Subklinické formy neuropatie lze nejlépe odhalit pomocí elektromyografického (EMG) vyšetření, které je nejdůležitější pomocnou metodou v diagnostice postižení periferního nervového systému. Většinou je zdůrazňován vztah mezi výskytem (a závažností) polyneuropatie a věkem diabetiků, délkou trvání diabetu, neuspokojivou kompenzací DM a současným výskytem mikroangiopatických komplikací. Například některé práce odhadují výskyt neuropatie v době stanovení diagnózy DM kolem 8%, ale po 25letém trvání DM již 50% (1).

1.2.1 Klasifikace diabetické neuropatie

V klinickém obrazu diabetické neuropatie nalzáme formy periferní neuropatie a autonomní neuropatie. Nejčastější formou periferní neuropatie je symetrická distální polyneuropatie. Vyskytuje se nejčastěji na dolních končetinách v tzv. ponožkovité formě, začíná akrálně na nohách a bérkách a pomalu se rozšiřuje proximálně. Hlavními symptomy jsou výpadky citlivosti, snížené vnímání bolesti, parestezie, dysestezie, spontánní bolesti. Objektivně dochází ke snížení až vymizení šlachových a okosticových reflexů, nejdříve je postižen reflex Achillovy šlachy, a vibračního cití. Dalším typem periferní neuropatie je asymetrická mononeuropatie. Je méně častá, postihuje nervy hlavové a končetinové, k charakteristickému obrazu patří izolovaná nebo kombinovaná paréza n. oculomotorius a n. abducens. Třetím typem periferní neuropatie je diabetická amyotrofie. Vyskytuje se hlavně ve formě proximální motorické a je spojena se slabostí a atrofií svalstva. Vyskytuje se jak v oblasti ramen, tak v oblasti pánevního pletence. Autonomní viscerální neuropatie může postihnout vegetativní nervy kardiovaskulárního systému s kolísáním srdeční akce a krevního tlaku, nervy trávicího systému s gastroparézou a průjmy, a urogenitální systém s poruchami mikce a potence.

Existují různé klasifikace diabetické neuropatie, které vycházejí z topografických hledisek a lokalizace neurologického postižení. Pro potřeby klinické praxe je však potřebné i hodnocení, které by vyjadřovalo tíži postižení periferního nervového systému a mohlo odrážet klinické vyšetření. Při pozitivním

nálezu je pacient podrobně neurologicky a elektromyograficky vyšetřen se stanovením skóre, podle něhož je neuropatie kvantitativně klasifikována čtyřmi stupni: 0 – bez neuropatie, 1 – lehká neuropatie, 2 – středně těžká neuropatie, 3 – těžká neuropatie (1).

1.2.2 Diagnostika diabetické neuropatie

Pro úspěšnou terapii diabetické neuropatie je důležitá včasná diagnóza. Od manifestace DM II. typu ke stanovení jeho diagnózy a zavedení terapie uběhne často dlouhá doba. Někdy právě polyneuropatické obtíže vedou k diagnóze diabetu.

Prvním krokem ke stanovení diagnózy je důkladná anamnéza a detailní popsání subjektivních obtíží. Zaměřujeme se na charakter a trvání obtíží, závislost na zátěži, doprovodné choroby. Zjišťujeme kompenzaci diabetu nejlépe vyšetřením glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a další metabolické ukazatele (krevní lipidy, kreatinin, albumin). Všíáme si svalových atrofií, otoků, změn na kloubech, barvy a trofiky kůže, ragád, poranění a ulcerací. Orientační cévní vyšetření dolních končetin je následováno základním vyšetřením taktilního cití, vnímání bolesti, vibračního cití, svalové síly, šlachových a okosticových reflexů. K těmto vyšetřením můžeme použít např. Semmes-Weinsteinovo monofilamentum, které umožňuje standardizované vyšetření tlakové a dotykové citlivosti. Monofilamenty se dotýkáme v určitých místech chodidla. Protektivní cití na noze je porušeno, pokud pacient necítí alespoň dvě ze tří testovaných míst na každé noze. Kalibrovaná ladička na frekvenci 128 Hz (dle Rydel-Seiffera) se používá k měření vibračního cití, poruchu nacházíme často nejprve na palcích u nohou. Vyšetření biothesiometrem zjišťuje vibrační práh. Pacient má rizikovou neuropatii, pokud při vyšetření biothesiometrem má vibrační práh - vibration pressure threshold (VPT) nad 25V (u mladších osob) nebo nad 30V (u osob cca nad 60 let) a pokud při vyšetření ladičkou 128Hz necítí správně dvě ze tří aplikací (5). Sterilní neurotipsy jsou jednorázové tyčinky s hrotem k vyšetření ostré či tupé diskriminace.

U pacientů, u nichž máme podezření na neuropatii, je možné použít specializovaná cílená vyšetření, jako např. EMG. Základem stimulačního EMG

vyšetření bylo zpočátku měření rychlosti vedení motorickými vlákny periferních nervů, které se při hledání stále citlivějších metod rozšířilo o vyšetření rychlosti vedení senzitivními vlákny periferních nervů, vyšetření H reflexu, měření latence F vlny a konečně vyšetření somatosenzorických evokovaných potenciálů (SSEP). Poškození axonu s projevy reinervace je možné velmi citlivě odhalit pomocí vyšetření jednoho svalového vlákna (single-fibre EMG). EMG vyšetření nepřináší nemocnému žádná rizika, je možné ho s časovým odstupem opakovat a sledovat tak vývoj onemocnění. Pokud je úplné a komplexně provedené EMG vyšetření normální, je diagnóza polyneuropatie vysoce nepravděpodobná (1).

Hlavním nálezem při EMG vyšetření proximální motorické neuropatie je přítomnost denervačních potenciálů v proximálních svalech dolních končetin, obvykle i se změnami akčních potenciálů motorických jednotek. Denervační potenciály jsou zvláště výrazné ve svalech, které jsou zásobeny z kořenů L2-L4, nejvíce pak v m. quadriceps femoris, ale také v paravertebrálních svalech. Diabetici se známkami proximální neuropatie mívají většinou současně i klinické nebo elektromyografické známky symetrické distální polyneuropatie (1).

1.2.3 Neuropatický edém

Měně častým projevem neuropatie je neuropatický edém, který je však závažný svou rezistencí k léčbě. U neuropatie dochází ke ztrátě vazomotorického (axonálního) reflexu (zvýšení prekapilárního odporu a snížení průtoku po postavení), čímž se v noze sníží schopnost kompenzace zvýšeného žilního tlaku při vzpřímené poloze a dochází k vazodilataci, zvýšenému průtoku krve, což spolu s arteriovenózními zkraty vede ke vzniku edému. Jednou z mála léčebných možností je podání efedrinu, který vede k snížení periferního diastolického průtoku, zvýšenému výdeji sodíku, a tím ke zmenšení edému během několika dnů (1).

1.3 Neuropatické ulcerace

Nejčastější komplikací neuropatické nohy jsou neuropatické ulcerace. Postihují diabetiky I. i II. typu. Bývají situovány v místech maximálního tlaku, na

plantě, pod hlavičkami metatarzů, na bříškách prstů, na patě a kotníkách. Nemocní o těchto ulceracích ani nemusí vědět, protože mají kvůli neuropatii porušenou citlivost pro teplo a bolest. K rozvoji přispívá suchost a fisury kůže v důsledku sníženého pocení na podkladě autonomní neuropatie. Amyotrofie vedoucí k atrofii krátkých svalů nohy přispívá ke vzniku deformit. Neuropatické ulcerace mohou být sekundárně infikovány a vést k osteomyelitidě a destrukci kosti.

Snadno může dojít i k degeneraci kloubů (Charcotovy klouby). Na rozdíl od typických Charcotových kloubů u tabes dorsalis trpí však především klouby metatarzofalangeální, jak odpovídá převážnému distálnímu postižení senzitivních vláken u diabetické neuropatie. Kostní a kloubní abnormality, ale i traumatické fraktury na chodidlech jsou častější u diabetiků s neuropatií a zvláště u těch, kteří mají v anamnéze neuropatické ulcerace. Včasné rozpoznání rizika kostního poškození s následnou odpovídající léčbou (nutná imobilizace) může u Charcotových kloubů zabránit rozvoji deformit nohou a snížit tak morbiditu v důsledku opakovaných ulcerací (1).

1.3.1 Terapie neuropatických ulcerací

Základním terapeutickým opatřením při léčbě neuropatických ulcerací je odlehčení končetiny. Plantární tlak je nefyziologicky zvýšen zejména v místech neuropatických kostních deformit a v místech hyperkeratóz. Nadměrný tlak nejen že může vést ke vzniku ulcerace, ale také brání tvorbě granulací a hojení. Odlehčit ulcerace u nemocných s diabetem je možné následujícími způsoby (6):

- klid na lůžku s podložením místa ulcerace vhodnou pomůckou
- pojízdná křesla (při léčbě akutních stavů za hospitalizace i ambulantně)
- berle (event. v kombinaci s terapeutickou obuví či speciální kontaktní sádrrou)
- terapeutická obuv (např. tzv. poloviční boty)
- speciální kontaktní sádrový obvaz nebo sádrová bota, ortézy, odlehčovací vložky.

V prevenci ulcerací patří k nejdůležitějším opatřením vhodná preventivní obuv. Pacienti se zvýšeným rizikem ulcerací, tj. s těžší neuropatií, angiopatií nebo s deformitami nohou, by měli nosit preventivní obuv. Ta má být především

dostatečně široká, ale i hluboká tak, aby nedocházelo ke zvýšení tlaku v místech dorzální plochy prstů. Podpatek by neměl být vysoký, podrážka má být tužší a vložka plochá a elastická, aby se přizpůsobila tvaru planty. Pro snížení plantárního tlaku je vhodný i kolébkovitý tvar podrážky (zvednutí špičky nad podložku).

Pro léčbu ulcerací nebo těžkých deformit (akutní a subakutní Charcotova osteoartropatie) užíváme terapeutickou obuv. Tato obuv odlehčuje místa ulcerací a zároveň umožňuje převazy tak, aby nevznikala další mechanická poranění. Na rozdíl od preventivní obuvi je terapeutická obuv měkká a dostatečně široká i pro obvazy. Podrážka je přizpůsobena lokalizaci ulcerace, nejčastější typy tzv. polovičních bot slouží k odlehčení přední části nohy, paty nebo střední části nohy.

K nejefektivnějším způsobům terapie diabetických ulcerací patří speciální kontaktní sádrový obvaz nebo sádrová obuv. Kontaktní sádra může zvětšit plochu nohy o 15 - 24 %, snížit tlak o 75 - 84 %, jak bylo prokázáno pedobarografickým měřením v oblasti hlaviček prvního a třetího metatarzu. Kontaktní sádra nejvíce snižuje plantární tlak v přední části nohy, nejméně efektivní je v léčbě ulcerací na patě (7).

1.4 Osteomyelitida (OM)

Podle Mezinárodního konsensu stačí k diagnóze osteomyelitidy tři pozitivní kritéria z následujících nálezů (4):

- flegmóna
- sondáž kosti na spodině ulcerace
- pozitivní bakteriologický nález z hlubokých tkání
- radiologické a/nebo scintigrafické známky kompatibilní s osteitidou
- histologická diagnóza.

Ulcerace na nohou diabetiků jsou branou vstupu nejrůznějších patogenů a často tak vedou k sekundárnímu rozvoji infekce. Infekce jsou jednou z hlavních příčin hospitalizace diabetiků a jsou důležitým faktorem, který může pacienta přivést až k amputaci nohy. Pokud ulcerace zasahuje hluboko ke kosti nebo ke kloubu, můžeme diagnózu osteomyelitidy předpokládat.

Přibližně u 50% diabetiků se signifikantní infekcí přesto mohou chybět systémové známky infekce. Často je jedinou známkou infekce nevysvětlitelná hyperglykémie nereagující na léčbu (8).

Ze zobrazovacích metod jsou základním vyšetřením rtg snímky, které mohou zobrazit přítomnost kostní eroze a plyn v měkkých tkáních. Zobrazení známek osteomyelitidy se však za jejím vznikem o 10–14 dní zpožďuje. Kostní scintigrafie může prokázat abnormální akumulaci radionuklidu dříve. Tyto nálezy však mohou být méně specifické u pacientů s periferní neuropatií nebo s jakýmkoliv preexistujícím stavem kosti, který zapříčiňuje zvýšený kostní obrat (např. chirurgický zákrok, fraktura, Charcotova osteoartropatie) (8).

1.5 Charcotova osteoartropatie (CHOA)

Charcotova osteoartropatie (CHOA) je progresivní destruktivní onemocnění kostí a kloubů nohy u pacientů s neuropatií, nejčastěji diabetického původu.

Výskyt CHOA u diabetiků se udává od 1 do 7,5% (9). Toto onemocnění však může postihovat až 10% pacientů s diabetickou neuropatií a 16% pacientů s anamnézou neuropatických ulcerací (10).

1.5.1 Historie

S obrazem Charcotovy nohy se v literatuře nesetkáváme pouze u diabetiků postižených diabetickou neuropatií, ale zmínky o postižení kostí a deformitách nohou nacházíme z doby konce 19. století u pacientů s tabes dorsalis a hereditární neuropatií.

Obraz Charcotovy nohy popsal v roce 1883 Jean-Martin Charcot u pacientů s poruchou senzitivity při tabes dorsalis. Charcot předpokládal, že základní podmínkou je slabost kosti způsobená neurogenním deficitem ve výživě kosti. Jeho následovníci věřili, že tato dystrofie je způsobena sympatickou denervací kostního cévního řečiště. Domněnka kostní resorpce způsobené sympatickou denervací se ukázala být falešnou – sympatická aktivita zvyšuje aktivitu osteoklastů a tím kostní resorpci. Až na přechodné stádium zánětu u Charcotovy nohy není evidence relevantní osteoporózy nebo demineralizace skeletu diabetiků. Dnes se obraz Charcotovy nohy nalézá hlavně u diabetické

neuropatie, která nahradila syfilis jako nejčastější případ dysfunkce periferního nervového systému (11).

Charcotova noha v původním významu také odpovídala čtvrtému stadiu hereditární motorické a sensorické neuropatie (HMSN), která je známa jako Charcot-Marie-Tooth choroba (CMT) (12). CMT byla objevena již roku 1886 třemi lékaři (Jean-Martin Charcot, Pierre Marie a Howard Henry Tooth). Je nejčastější dědičnou neuropatií. U pacientů s CMT se postupně zhoršuje hybnost dolních (a posléze i horních) končetin jako následek poškození jejich periferních motorických nervů. Jedním z prvních znaků je obvykle vysoce klenutá noha. Při další progresi onemocnění se objevují strukturální deformity nohou, často stresové fraktury kotníků kvůli opakovaným mikrotraumatům. Vzniká tzv. pes cavus s kladívkovitými prsty na nohou. Dochází i ke zhoršování funkce sensorických nervů zprostředkávajících vnímání bolesti, doteku, hluboké citlivosti, termického čítí atd.

1.5.2 Patogeneza CHOA

Patogeneza akutní Charcotovy nohy u diabetiků zůstává nejasná. Hlavní úlohu má periferní a autonomní neuropatie se ztrátou protektivního čítí a abnormální biomechanika nohy s často nepoznanými traumaty (mikrofrakturami). Akutní Charcotova noha je také charakteristická zánětlivou reakcí. Počáteční inzult, ať už je nebo není rozpoznán, je dostatečný ke spuštění zánětlivé kaskády přes zvýšení exprese prozánětlivých cytokinů (jako například TNFalfa, Il beta). Tato kaskáda vede ke zvýšení exprese jaderných transkripčních faktorů NF kappaB, které vedou ke zvýšení osteoklastogeneze. Osteoklasty způsobují progresivní lýzu kosti a následné fraktury, které ve výsledku potencují zánětlivý proces (13). Uplatňuje se i sekundárně zvýšený krevní průtok a uvádí se také, že podmínkou vzniku CHOA je dobrý arteriální přítok do nohy (14).

1.5.3 Klinický obraz CHOA

V průběhu CHOA rozlišujeme stádium akutní, subakutní a chronické. Akutní a subakutní stádia typicky začínají změnami v měkkých tkáních nohy a

kotníku – vyšší teplotou, otokem nohy, který nemusí být bolestivý, zarudnutím. Postižení kloubních vazů vede někdy k dislokaci kloubu. V kosti dochází k výrazné hyperémii, resorpci a destrukci.

Chronická fáze je charakteristická především hypertrofickými změnami v kostní tkáni – dochází k reparaci, proliferaci, sklerotizaci. Poměr mezi kostní resorpcí a reparací je určen aktivitou osteoklastů a osteoblastů a atrofické i hypertrofické změny mohou v kosti probíhat simultánně (15). Kožní teplota je v chronické fázi již normální, noha bez známek otoku. Často bývají přítomny deformity. Zasažení kloubu kotníku Charcotovou osteoartropatií může být spojeno se závažnou instabilitou a frakturou nebo kolapsem talu. Přes laterální kotník se může vyvinout vzdorující ulcerace a zvýšit riziko amputace (16).

1.5.4 Diagnostika CHOA

Diagnostika CHOA je problematická především proto, že se na tuto diagnózu často nepomýšlí a zaměňuje se s jinými onemocněními, především s osteomyelitidou, s flegmónou, artritidou, osteoporózou apod. Určení správné diagnózy předpokládá především vyjádření podezření na tuto chorobu a vyloučení ostatních možných příčin. Pouze včasnou terapií spočívající v podobných opatřeních jako léčba fraktury lze totiž předejít rozvoji deformit a chronických ulcerací, které nezdědky vedou k amputaci a pacienta invalidizují.

Charcotova osteoartropatie se v počínajícím akutním stadiu nemusí projevit typickými deformitami a je nutné na ni vyslovit podezření z fyzikálního nálezu asymetrického otoku nohou u pacienta s diabetem. Rozvoj Charcotovy osteoartropatie je suspektní u pacientů s déle trvajícím diabetem a těžší periferní i autonomní neuropatií (4). CHOA v akutním či subakutním stadiu lze diagnostikovat na podkladě fyzikálního nálezu edému nohy a zvýšené kožní teploty (za patognomický se udává rozdíl kožní teploty mezi postiženou a nepostiženou končetinou větší než 2°C) a pozitivního nálezu diabetické periferní i autonomní neuropatie (17). Při podezření na Charcotovu osteoartropatii je nezbytný průkaz periferní neuropatie, rentgen kostí nohy, případně scintigrafie kostí nohy nebo ultrazvukové vyšetření patní kosti (15). Laboratorně by měly být vyloučeny jiné příčiny zánětlivého nebo metabolického onemocnění tkání nohy.

1.5.5 Klasifikace CHOA

Eichenholtz klasifikoval rentgenologické známky CHOA do tří stádií: stádium vývojové, stádium opalescence a rekonstrukce (18).

CHOA můžeme také rozdělit do pěti typů podle postižených anatomických struktur (9): I. typ – postižení přední části nohy, II. typ – tarzometatarzální skloubení, III. typ – tarzální kosti, IV. typ – talokrurální kloub, V. typ – postižen calcaneus.

1.6 Diagnostické metody nukleární medicíny

Zobrazování kostních změn pomocí radionuklidových metod je velice senzitivní, ale málo specifické, dokumentuje lokalizaci zvýšeného nebo sníženého kostního metabolického obratu. Nespecificky zvýšená akumulace fosfátových analogů se také objevuje ve tkáních s probíhající buněčnou smrtí, obzvláště ve svalech (také při akutním IM), a také v místech ektopické depozice kalcia (plíce při hyperparathyreóze) (19).

Osteomyelitida je pomocí kostní scintigrafie zřejmá časně, 1 týden až 10 dní před tím, než se kostní změny stanou zobrazitelnými pomocí rtg snímků. Použití ⁶⁷Ga citrátu jako indikátoru aktivity zánětlivých buněk může být více senzitivní i specifické. Obtížným klinickým problémem je odlišení infekce měkkých tkání (cellulitis) od OM zvláště u diabetiků s nehojícím se vředem. Třífázová kostní scintigrafie, zahrnující radionuklidový angiogram, blood-pool snímky a opožděné snímky až o 24 hodin po injekci radiofarmaka, pomáhá v odlišení těchto dvou stavů. Časné snímky měří regionální hyperémii. Opožděné snímky zobrazují uptake radiofarmaka nezávisle na hyperémii. Při OM relativně stoupá aktivita ložiska proti aktivitě pozadí, při celulitidě aktivita ložiska proti pozadí klesá (19).

MR se uplatňuje v časných stádiích diagnostiky OM díky vyššímu tkáňovému kontrastu a schopnosti detekovat jak zánět v měkkých tkáních tak v kostní dřeni (8).

V diagnostice CHOA by prvním krokem měl být prostý rtg snímek nohy. Pokud je předpokládána OM, třífázová kostní scintigrafie může poskytnout anatomicky dostatečně jasné rozlišení postižení kosti od postižení měkkých tkání přední části nohy. Pro střední části nohy není samotná třífázová scintigrafie dostatečně specifická k odlišení CHOA a OM. Ani galliová scintigrafie nezvyšuje specificitu signifikantně (20). S větší přesností je možné odlišit CHOA od OM kombinací ^{99m}Tc kostní scintigrafie a ^{111}In leukoscan nebo ^{99m}Tc -HMPAO-značeného leukoscanu (8).

1.6.1 Statická scintigrafie skeletu

Po aplikaci vhodného osteotropního radiofarmaka, např. ^{99m}Tc značených difosfonátů - MDP, HDP lze scintigraficky zobrazit distribuci radiofarmaka ve skeletu. Kumulace ve tkáních odpovídá krevnímu průtoku, prostupnosti kapilár a intenzitě kostního metabolismu (aktivitě osteoblastů a osteoklastů, obratu minerálů). Pacientovi obvykle aplikujeme 400-800 MBq podle váhy. Vyšetření celého skeletu v zadní a pokud možno vždy i v přední projekci se provádí za 3-4 hodiny po aplikaci, neboť skelet má pomalý metabolický obrat (21). Redukci radiační zátěže štítné žlázy provádíme nejlépe blokadou akumulace technecia částečnými analogy – Chlorigenem. Pacient má být před vyšetřením vymočený pro přehledné zobrazení pánevních kostí.

Radiofarmakum je za normálních okolností ve skeletu rozloženo stranově zcela symetricky se zvýšenou akumulací ve všech oblastech, kde probíhá intenzivnější kostní přestavba, tj. osový skelet, pánev, okolí všech kloubů, zejména nosných. Patologické ložisko se projeví zvýšenou akumulací oproti okolní kostní tkáni. Nález je pro různé druhy lézí nespecifický (21).

Vyšetření statickou scintigrafií skeletu je indikováno zejména za účelem vyhledávání metastatických nádorových ložisek ve skeletu. Scintigrafický průkaz metastáz o několik měsíců předchází průkazu pomocí rtg. Další indikací je podezření na ostitidu nebo osteomyelitidu, zejména v dětském věku. Výjimečně je vyšetření indikováno při podezření na frakturu při nejasném rtg obraze, při vícečetných zlomeninách při polytraumatu, ke sledování postupu hojení u kostních traumat nebo po operacích skeletu.

Při podezření na osteomyelitidu je vhodnější použít ^{99m}Tc značené granulocyty či protilátku proti granulocytům, jejichž akumulace v zánětlivých ložiskách je proti fosfátovým komplexům intenzivnější a nález je proto specifitější (21).

1.6.2 Třífázová scintigrafie skeletu

Vyšetření je obdobné klasické statické scintigrafii skeletu s tím rozdílem, že toto vyšetření je rozděleno na tři fáze.

V první fázi (tzv. angiogram), během i.v. aplikace osteotropního radiofarmaka, snímáme gamakamerou a počítačem snímky v cca 1s časových střádacích obdobích z té oblasti, kde máme podezření na patologický ložiskový proces, např. zánět, avaskulární oblast apod. V této fázi hodnotíme stranovou symetrii krevní perfuze.

Ve druhé fázi (časný obraz tkáňové perfuze), zhruba za 5 minut po aplikaci radiofarmaka, snímáme znovu tuto oblast jako krevně-tkáňový pool podaného radiofarmaka. Při lokálním zánětu je tento pool zvýšen v důsledku zvýšené kapilární permeability a toto lze vizuálně i počítačově dobře prokázat.

Třetí fáze je normální statická scintigrafie za 3-4 hodiny po aplikaci radiofarmaka, při níž snímáme jak zájmovou oblast skeletu, tak pokud možno vždy i celý skelet.

Zvýšené hromadění radiofarmak ve všech třech fázích svědčí s velkou pravděpodobností pro osteomyelitidu či osteoartritidu a odliší ji od zánětu, postihujícího pouze měkké tkáně (21).

1.6.3 Scintigrafie pomocí značených leukocytů

Podstatou tohoto vyšetření je hromadění označených leukocytů v zánětlivém ložisku a jejich zobrazení jako ložiska zvýšené akumulace radiofarmaka. Leukocyty je třeba nejprve z periferní krve oddělit, označit vhodným radionuklidem a zpětně injikovat pacientovi. K označení můžeme použít jako vhodný indikátor jejich distribuce ^{111}In oxin nebo ^{99m}Tc HMPAO. Rovněž je můžeme označit pomocí monoklonální protilátky proti jejich povrchovým

antigenům. V tomto případě není nutná jejich separace z krve, odpadá tedy laboratorní práce s krví. Protilátka je obvykle označena pomocí ^{99m}Tc .

Značené leukocyty mají relativně vysokou citlivost a specifickou pro detekci akutních zánětlivých ložisek, jejich užití u pacientů s chronickými záněty má nižší výtěžnost. Největší citlivost scintigrafie značenými leukocyty je pro akutní hnisavé zánětlivé procesy, které netrvají déle než 2-3 týdny. U syndromu diabetické nohy se používá obvykle v kombinaci se scintigrafií skeletu a skiagrafií, pomáhá odlišit zánět měkkých tkání (celulitidu) od osteomyelitidy.

2. Cíl práce a hypotézy

Cílem naší práce bylo posoudit možnosti použití třífázové kostní scintigrafie pro diagnostiku Charcotovy osteoartropatie u diabetiků. V dnešní době je diagnostika CHOA závislá především na posouzení anamnestických údajů, klinického obrazu a výsledků zobrazovacích metod. Jelikož hlavním diagnostickým problémem je odlišení OM a CHOA, zaměřili jsme se především na tyto dva stavy.

Hypotéza vychází z patofyziologie obou chorob. U CHOA předpokládáme zvýšený krevní průtok nohou v důsledku periferní neuropatie, zatímco u OM předpokládáme spíše zvýšenou kostní přestavbu v důsledku zánětu. Za tím účelem jsme vyšetřili dvě skupiny pacientů, u nichž byla diagnostikována jednak CHOA, jednak OM, a srovnali jsme je s kontrolní skupinou pacientů bez diabetu. Pomocí třífázové scintigrafie skeletu jsme ve všech skupinách srovnávali velikost krevního průtoku, tkáňového prokrvení a kostní přestavby.

3. Materiál

Z dokumentace pacientů vyhledané v ambulanci pro diabetickou nohu jsme zpracovali anamnestická data u 17 pacientů. Z nich 16 pacientů trpělo diabetem 2. typu, 1 pacient poruchou glukózové tolerance. 12 pacientů bylo vyšetřováno pro neuropatický defekt nohy, 1 pro defekt na palci ischemické etiologie, 1 pro gangrénu II. prstu ischemické etiologie, 3 pro nebolestivý otok na noze. Neuropatické defekty se v 6 případech vyskytovaly na pravé DK, ve 3 případech na levé DK a v dalších 3 případech na obou DK. Nejčastější lokalizací defektů byla oblast metatarzofalangeálních kloubů. Podle výsledků mikrobiologických vyšetření stěrů z defektů se nejčastěji nacházeli *Staphylococcus epidermididis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, a ojediněle *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter sp.* a *Klebsiella pneumoniae*.

3.1 Skupina pacientů s CHOA

Pacienti s CHOA (5 mužů) měli v době vyšetření třífázovou kostní scintigrafií ve všech případech diabetes mellitus 2. typu. Průměrný věk byl 53 let a průměrná doba od diagnózy diabetu 4 roky (u jednoho pacienta se údaj o době trvání diabetu v dokumentaci nevyskytoval). 3 byli dlouhodobě léčeni inzulínem a u dalších 2 byl inzulín čerstvě nasazen. Diabetická polyneuropatie byla prokázána u všech, diabetická retinopatie a nefropatie u 2 osob. ICHS ani hypertenzní nemoc zjištěna nebyla, z makroangiopatických komplikací byla nalezena pouze ICHDK u 1 osoby. Fyzikální nález na noze byl ve 3 případech typický pro akutní stádium CHOA, vyznačoval se nebolestivým otokem ke kotníku u dvou osob a u třetí nebolestivým otokem I. metatarzofalangeálního kloubu. Ve 2 případech šlo neuropatické defekty na plantě nehojící se několik měsíců, což ukazuje spíše na subakutní nebo chronické stádium. Rentgenologické nálezy ukazuje Tab. 1 a závěry vyšetření třífázovou scintigrafií ukazuje Tab. 2.

Tab. 1 Klinický obraz a rtg nálezy skupiny pacientů s CHOA

klinický obraz:	rtg vyšetření:
otok I. MTP kloubu, nebolestivý	prořídlá, ještě zachovalá struktura skeletu, drobně periostózy v okolí I. MTP kloubu
otok ke kotníku, nebolestivý	rozsáhlé OL procesy tarzů a bazí MTT
otok ke kotníku, nebolestivý	lehké artrotické změny tarzálních kloubů, st.p. fraktury dist. metafýzy V. MTT s tvorbou svalku, dislokací
defekt pod II. a III. prstem, 6 měs. starý	patologická fraktura III. MTT, známky OL procesu ve III. MTT a v bazi zákl. článku I. a III. prstu, luxace zákl. článku II. prstu, známky chron. OM v oblasti I. a II. MTT
defekt planty, nehojící se	progrese OL procesu v oblasti tarzálních kústek, zahuštěná struktura bazí MTT

Tab. 2 Klinický obraz a nálezy třífázové kostní scintigrafie pacientů s CHOA

klinický obraz:	třífázová kostní scintigrafie:
otok I. MTP kloubu, nebolestivý	patologicky zvýšený krevní průtok, tkáňová perfuze i kostní metabolický obrat v oblasti I. a II. MTP skloubení, nález susp. z OM, dop. leukosc.
otok ke kotníku, nebolestivý	nález pozitivní v oblasti pravého tarzu ve všech fázích, svědčí pro OM
otok ke kotníku, nebolestivý	zvýšený kr. průtok, tk. perfuze i kostní metanol. obrat na PDK v oblasti tarzální více laterálně a V. metatarzu, k vyloučení OM dop. zn. leuko
defekt pod II. a III. prstem, 6 měs. starý	pat. zvýšený kr. průtok, tk. perfuze i kost. kumulace v obl. III. MTT LDK
defekt planty, nehojící se	zvýšené v oblasti plosky LDK, změny spíše extraoseálně

3.2 Skupina pacientů s OM

Pacienti s OM (5 mužů a 1 žena) měli v době vyšetření třífázovou kostní scintigrafií v 5 případech diagnostikovan diabetes mellitus a v 1 případě 4 roky trvající poruchu glukózové tolerance. Průměrný věk byl 62 let a průměrná doba od diagnózy diabetu 13 let. Všichni diabetici byli trvale léčeni inzulinem. Diabetická polyneuropatie byla prokázána u 4 osob, diabetická retinopatie u 2 osob a diabetická nefropatie u 1 osoby. ICHS a hypertenzní nemoc byla zjištěna u 2 osob, ICHDK u 3 osob. Lokalizaci defektu a stupeň postižení ukazuje Tab. 3 a klasifikaci diabetické nohy podle Wagnera (8) ukazuje Tab. 4.

Tab. 3 Klinický obraz skupiny pacientů s OM

klinický obraz:
neuropatický povrchový defekt nad I. MTP kloubem, flegmóna okolí bez přechodu na bérec, Wagner II - III
neuropatický defekt na plosce v oblasti III.–IV. metatarzu, Wagner II
neuropatický defekt bříška palce, spodinu tvoří kost, krvavá sekrece z defektu, otok prstu, Wagner III
2 neuropatické defekty na plantě, flegmóna, Wagner III
flegmóna vycházející z neuropatického defektu pod IV. a V. MTP kloubem, Wagner II-III
ischemický defekt meziprstí III.–V. prstu, 2 píštěle, flegmóna

Tab. 4 Klasifikace diabetické nohy podle Wagnera

Stupeň 0	bez poruchy kožního krytu, ale zvýšené riziko ulcerací
Stupeň I	povrchová ulcerace (v dermis)
Stupeň II	hlubší ulcerace (subkutánní tkáň), bez poruchy kostí
Stupeň III	hluboká ulcerace s flegmónou, abscesem, osteomyelitidou
Stupeň IV	lokalizovaná gangréna
Stupeň V	gangréna celé nohy

3.3 Skupina kontrolní

Pacienti v kontrolní skupině (1 muž a 5 žen) neměli cukrovku ani klinické známky jakýchkoli patologických změn na nohách (záněty, úrazy). Věkový průměr této skupiny byl v době vyšetření třífázovou kostní scintigrafií 62 let.

3.4 Kasuistika pacienta s anamnézou CHOA

Šedesátiletý pacient A.K. byl v květnu 2002 doporučen na ambulanci pro diabetickou nohu ve FNKV k vyšetření pro nebolestivý otok I. MTF kloubu pravé dolní končetiny.

Ze základních anamnestických údajů pacient uvádí následující: DM 2.typu zjištěný v listopadu 2001, současně prokázána diabetická neuropatie, diabetická retinopatie, incipientní diabetická nefropatie, rodinná anamnéza z hlediska diabetologického bezvýznamná, abusus alkoholu a kouření nekuře, z farmakoterapie uvádí od XI/2001 PAD, od III/2002 inzulín, BMI: 35,9.

Při objektivním vyšetření bylo na DK oboustranně nalezeno kladívkové postavení prstů, známky chronické žilní insuficience (atrofie adnex, hemosiderinové pigmentace, klidné varixy), taktilní hypestezie plant, periferní arteriální pulzace pozitivní mimo ATP.

Na základě klinického obrazu a anamnestických údajů byla vyslovena suspekce na CHOA a pacient byl odeslán na vyšetření zobrazovacími metodami.

Závěr rtg vyšetření: „prořídlá, ještě zachovalá struktura skeletu, drobné periostózy v okolí I. MTP kloubu“.

Závěr kostní scintigrafie: „patologicky zvýšený krevní průtok, tkáňová perfuze i kostní metabolický obrat v oblasti I. a II. MTF skloubení PDK, nález suspektní z OM, doporučeno vyšetření značenými leukocyty“.

Závěr ^{99m}Tc leukoscan: „bez výraznějších ložisek kumulace, nález nesvědčí pro OM“.

V Příloze 4, 5, 6 se nacházejí snímky tohoto pacienta z vyšetření třífázovou kostní scintigrafií a ^{99m}Tc leukoscanu.

Toto první vyšetření bylo uzavřeno jako Charcotova osteoartropatie. Rtg nález bez výraznější patologie, spolu s pozitivní třífázovou kostní scintigrafií ve všech fázích a negativní scintigrafie značenými leukocyty svědčí pro CHOA.

Průběh v dalších letech dokladuje závažnost této choroby. V IX/03 byl pacient na ambulanci pro diabetickou nohu léčen pro gangrénu V. prstu PDK, následně hospitalizován pro defekt na V. a II. prstu PDK s OM distálního článku V. prstu a flegmónou V. prstu, nártu a plosky s přechodem na bérec. Tyto defekty se plně zhojily během třech měsíců, další se objevily v VIII/05 a v době poslední kontroly ve II/06 byly téměř beze změny s malou tendencí k hojení.

I přes potvrzení CHOA a vyloučení OM v prvotním stádiu se však v dalším průběhu může OM vyskytnout. V případě změny klinického stavu je tedy zapotřebí vyšetření opakovat.

4. Metody

Do studie byli vybíráni pacienti odeslaní z ambulance pro diabetickou nohu ve FNKV na vyšetření třífázovou kostní scintigrafií na kliniku NM v době od února 2002 do konce ledna 2003. Podle jmeného seznamu pacientů byla v kartotéce ambulance pro diabetickou nohu úspěšně dohledána dokumentace u 17 pacientů. Z údajů uvedených v dokumentaci jsme se zaměřili především na zpracování následujících dat: věk pacienta, dobu trvání diabetu, terapii a kompenzaci diabetu, klinický obraz a stanovené diagnózy v době vyšetření třífázovou scintigrafií, další vývoj onemocnění do června 2006, výsledky provedených zobrazovacích vyšetření (rtg snímek, třífázová kostní scintigrafie, scintigrafie Tc značenými leukocyty), výsledky mikrobiologických vyšetření stěrů z defektů.

Po prostudování dalšího průběhu onemocnění až do června 2006 jsme v souboru našli 6 pacientů, u kterých byla v průběhu doby diagnostikována CHOA. U 5 z nich byla suspektní diagnóza CHOA vyslovena již v době vyšetření na NM. Na základě zhodnocení klinického obrazu, výsledku rtg vyšetření, výsledku třífázové scintigrafie, Tc leukoscanu a dalšího průběhu onemocnění jsme se těchto 5 pacientů rozhodli zařadit do dalšího výzkumu, protože zjištěné skutečnosti podporovaly diagnózu CHOA. Těchto 5 pacientů tedy vytvořilo první sledovanou skupinu.

Do druhé zkoumané skupiny jsme vybrali 6 pacientů s defektem na plantě, u kterých byla diagnostikována OM.

Třetí skupina byla zvolena jako kontrolní skupina, která obsahovala 6 pacientů bez diabetu a bez známek neuropatie vyšetřených třífázovou kostní scintigrafií v lednu 2003.

Následně jsme u všech vybraných pacientů vyhledali v počítačové databázi pacientů vyšetřených na klinice NM snímky nohou ze třífázové kostní scintigrafie. Pomocí počítačového programu jsme zjišťovali podíl aktivit dolní končetiny postižené patologickým procesem (CHOA nebo OM) proti končetině nepostižené, u osob z kontrolní populace aktivitu pravé dolní končetiny proti končetině levé. A to u snímků zobrazujících blood-pool radiofarmaka v projekci přední (BP_A) a zadní (BP_P) a kostní kumulaci v projekci přední (K_A) a zadní (K_P).

Dále jsme vypočítali indexy I_A a I_P , které vznikly součinem aktivit předních, popř. zadních projekcí ($I_A = BP_A \cdot K_A$; $I_P = BP_P \cdot K_P$). Zjištěné hodnoty i s vypočítanými průměry ukazuje Tab. 5.

Porovnání výsledků jednotlivých skupin pacientů bylo provedeno pomocí statistických metod. Použili jsme statistický program NCSS Trial (Hintze J. (2006). NCSS, PASS and GESS. NCSS. Kaysville, Utah. www.ncss.com). Jelikož bylo nutné porovnat více než 2 skupiny, použili jsme metodu analýzy rozptylu – ANOVA (Analysis of Variance), která slouží k porovnání středních hodnot více než dvou souborů. Jelikož máme jeden sledovaný faktor (aktivita radiofarmaka), mluvíme o jednofaktorové ANOVě. Tato metoda nám umožní ověřit, zda je nutno považovat průměry v uvažovaných skupinách za rozdílné, nebo jestli pozorované rozdíly mohly vzniknout jen důsledkem náhodného kolísání. Dále jsme provedli Kruskal-Wallisův test, který nevyžaduje podmínku normality jako ANOVA, jelikož porovnává mediány a ne průměry jednotlivých skupin. Po zamítnutí hypotézy shody, tj. zjištění statisticky významného rozdílu mezi skupinami pacientů, jsme pomocí metod vícenásobného porovnávání (Bonferroni test, Duncanův test) určovali, které skupiny se významně liší od ostatních.

5. Výsledky

Tab. 5 zobrazuje všechny výsledky získané porovnáním aktivit dolní končetiny postižené patologickým procesem (skupiny pacientů s CHOA a OM) proti končetině nepostižené, u osob z kontrolní populace aktivitu pravé dolní končetiny proti končetině levé. A to u snímků zobrazujících blood-pool radifarmaka v projekci přední (BP_A) a zadní (BP_P) a kostní kumulaci v projekci přední (K_A) a zadní (K_P). Dále zobrazuje vypočtené průměry předních a zadních projekcí a indexy I_A a I_P , které vznikly součinem aktivit předních, popř. zadních projekcí ($I_A = BP_A \cdot K_A$; $I_P = BP_P \cdot K_P$).

Tab. 5 Porovnání aktivit dolní končetiny postižené patologickým procesem u skupiny pacientů s CHOA a OM proti končetině nepostižené, u osob z kontrolní populace aktivitu pravé dolní končetiny proti končetině levé

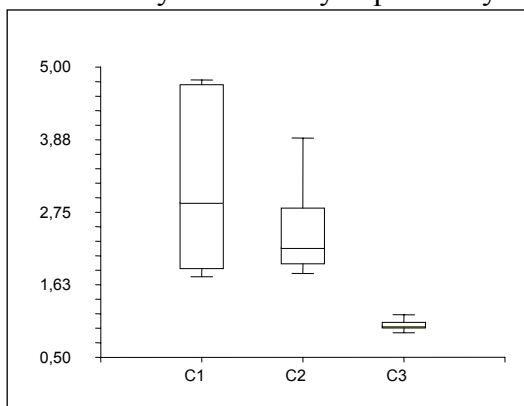
Skupina	BP_A	BP_P	Průměr BP	K_A	K_P	Průměr K	I_A	I_P	Průměr I
CHOA	2,60	3,20	2,90	2,80	2,70	2,75	7,28	8,64	7,96
CHOA	1,70	1,80	1,75	1,50	1,50	1,50	2,55	2,70	2,63
CHOA	2,10	1,90	2,00	1,70	1,70	1,70	3,57	3,23	3,40
CHOA	4,40	4,90	4,65	3,90	4,40	4,15	17,16	21,56	19,36
CHOA	5,20	4,40	4,80	4,80	4,80	4,80	24,96	21,12	23,04
OM	1,70	1,90	1,80	1,60	1,60	1,60	2,72	3,04	2,88
OM	2,00	2,00	2,00	1,80	1,70	1,75	3,60	3,40	3,50
OM	2,20	2,40	2,30	1,70	1,80	1,75	3,74	4,32	4,03
OM	2,50	2,40	2,45	2,10	2,00	2,05	5,25	4,80	5,03
OM	4,30	3,50	3,90	2,80	2,70	2,75	12,04	9,45	10,75
OM	2,00	2,20	2,10	1,90	1,90	1,90	3,80	4,18	3,99
kontrola	1,15	1,16	1,16	1,00	1,05	1,03	1,15	1,22	1,18
kontrola	0,97	0,99	0,98	0,81	0,86	0,84	0,79	0,85	0,82
kontrola	0,98	0,98	0,98	1,10	1,20	1,15	1,08	1,18	1,13
kontrola	0,88	0,88	0,88	1,00	0,99	1,00	0,88	0,87	0,88
kontrola	0,99	1,00	1,00	1,05	1,03	1,04	1,04	1,03	1,03
kontrola	0,97	1,00	0,99	1,05	1,06	1,06	1,02	1,06	1,04

Pro porovnání výsledků těchto 3 skupin pacientů pomocí statistické metody ANOVA jsme skupinu pacientů s CHOA označili C1, skupinu pacientů s osteomyelitidou C2 a skupinu kontrolní C3.

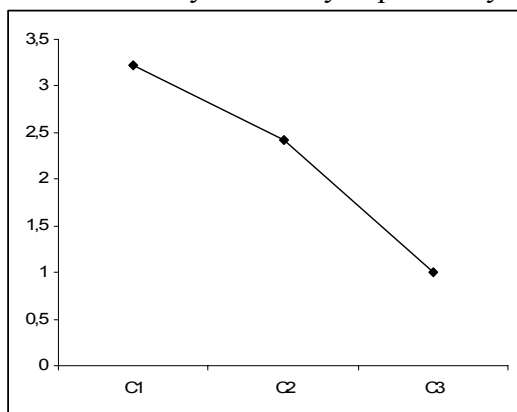
5.1 Analýza fáze blood-pool

Analýza průměrných hodnot fáze blood-pool (Průměr BP) potvrdila pro zadané hodnoty podmínku normality, ne však rozptylu hodnot. Krabicový graf pro tuto fázi (Graf 1) ukazuje rozložení výsledků a průměrné hodnoty. Graf 2 ukazuje mediány jednotlivých skupin pro tuto fázi.

Graf 1 Analýza naměřených průměrných hodnot fáze blood-pool (Průměr BP)



Graf 2 Mediány naměřených průměrných hodnot fáze blood-pool (Průměr BP)



V Příloze 1 jsou uvedeny výsledky statistického hodnocení metodou ANOVA, Kruskal-Wallisův test, testy vícenásobného porovnávání (Bonferroniho a Duncanův test).

Metoda analýzy rozptylu ANOVA slouží k porovnání středních hodnot více než dvou souborů, v našem případě souboru pacientů C1, C2 a C3. Jelikož máme jeden sledovaný faktor (Průměr BP), mluvíme o jednofaktorové ANOVě. Hypotéza H_0 (Skupiny se v průměrech neliší). Touto metodou jsme prokázali, že průměry v uvažovaných skupinách je nutno považovat za rozdílné a že

pozorované rozdíly nemohly vzniknout jen důsledkem náhodného kolísání (P-hodnota < 0,05).

Dále jsme provedli Kruskal-Wallisův test, který porovnává mediány a ne průměry jednotlivých skupin. Tento test také zamítl hypotézu H_0 a prokázal jsme tedy statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientů (P-hodnota < 0,05).

Nakonec jsme pomocí metod vícenásobného porovnávání (Bonferroni test, Duncanův test) určovali, které skupiny se významně liší od ostatních. Pro fázi blood-pool tyto testy určují následující rozdíly mezi skupinami: C1 se významně liší od C3, C2 se významně liší C3, C3 se významně liší od C1 i C2.

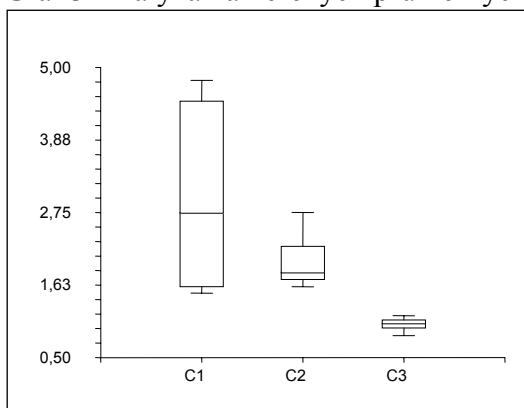
Z toho tedy vyplývá, že obě skupiny pacientů (s CHOA i OM) se ve výsledku akumulace radiofarmaka ve fázi blood-pool významně liší od kontrolní skupiny, pacienti s CHOA od skupiny OM se však neliší.

5.2 Analýza fáze kostní kumulace

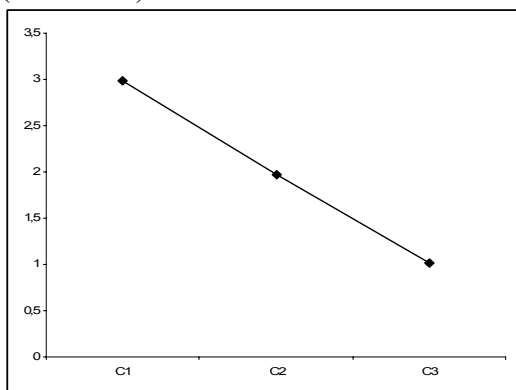
Analýza průměrných hodnot fáze kostní kumulace (Průměr K) potvrdila pro zadané hodnoty podmínku normality, ne však rozptylu hodnot. Krabicový graf pro tuto fázi (Graf 3) ukazuje rozložení výsledků a průměrné hodnoty. Graf 4 ukazuje mediány jednotlivých skupin pro tuto fázi.

V Příloze 2 jsou uvedeny výsledky statistického hodnocení metodou ANOVA, Kruskal-Wallisův test, testy vícenásobného porovnávání (Bonferroniho a Duncanův test).

Graf 3 Analýza naměřených průměrných hodnot fáze kostní kumulace (Průměr K)



Graf 4 Mediány naměřených průměrných hodnot ve fázi kostní kumulace (Průměr K)



Metodou ANOVA jsme i u této fáze prokázali, že průměry v uvažovaných skupinách je nutno považovat za rozdílné a že pozorované rozdíly nemohly vzniknout jen důsledkem náhodného kolísání (P-hodnota < 0,05).

Dále jsme provedli Kruskal-Wallisův test. Tento test také zamítl hypotézu H_0 a prokázali jsme tedy statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientů (P-hodnota < 0,05).

Nakonec jsme pomocí metod vícenásobného porovnávání (Bonferroni test, Duncanův test) určovali, které skupiny se významně liší od ostatních. Pro fázi kostní kumulace tyto testy ukázaly pouze tento rozdíl : C1 se významně liší od C3.

Z toho tedy vyplývá, že obě skupina pacientů s CHOA se ve výsledku akumulace radiofarmaka ve fázi kostní kumulace významně liší od kontrolní skupiny. Skupina pacientů s OM se však statisticky významně neliší ani od skupiny s CHOA ani od skupiny kontrolní.

5.3 Analýza hodnot Průměr I

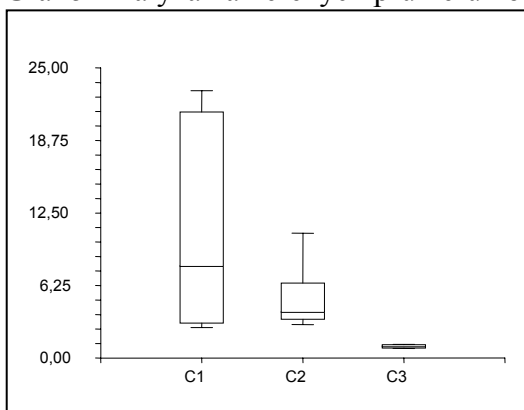
Vypočtené průměrné hodnoty indexů I_A a I_P (vznikly součinem aktivit předních, popř. zadních projekcí, $I_A = BP_A \cdot K_A$; $I_P = BP_P \cdot K_P$) jsou označeny Průměr I.

Analýza hodnot Průměr I potvrdila pro zadané hodnoty podmínku normality, ne však rozptylu hodnot. Krabicový graf pro tuto fázi (Graf 5) ukazuje

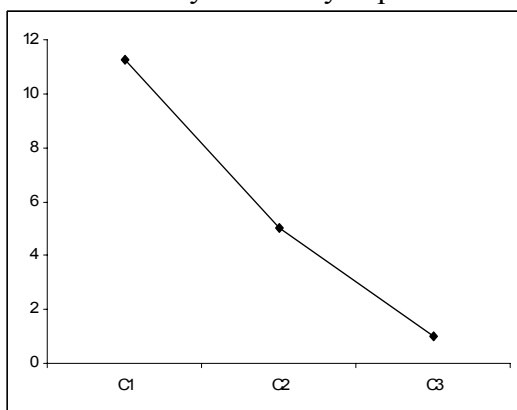
rozložení výsledků a průměrné hodnoty. Graf 6 ukazuje mediány jednotlivých skupin.

V Příloze 3 jsou uvedeny výsledky statistického hodnocení metodou ANOVA, Kruskal-Wallisův test, testy vícenásobného porovnávání (Bonferroniho a Duncanův test).

Graf 5 Analýza naměřených průměrů hodnot indexu IA a IP (Průměr I)



Graf 6 Mediány naměřených průměrů hodnot indexu IA a IP (Průměr I)



Metodou ANOVA jsme i při použití zvoleného indexu prokázali, že průměry v uvažovaných skupinách je nutno považovat za rozdílné a že pozorované rozdíly nemohly vzniknout jen důsledkem náhodného kolísání (P-hodnota < 0,05).

Dále jsme provedli Kruskal-Wallisův test. Tento test také zamítl hypotézu H_0 a prokázal jsme tedy statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientů (P-hodnota < 0,05).

Nakonec jsme pomocí metod vícenásobného porovnávání (Bonferroni test, Duncanův test) určovali, které skupiny se významně liší od ostatních. Pro fázi

kostní kumulace tyto testy ukázaly pouze tento rozdíl : C1 se významně liší od C3.

Z toho tedy vyplývá, že obě skupina pacientů s CHOA se ve výsledku akumulace radiofarmaka při použití zvolených indexů I_A a I_P významně liší od kontrolní skupiny. Skupina pacientů s OM se však statisticky významně neliší ani od skupiny s CHOA ani od skupiny kontrolní.

6. Diskuse

Ze statistické analýzy naměřených výsledků poměrů aktivit radiofarmaka v různých fázích kostní scintigrafie můžeme usuzovat následující. V obou námi zkoumaných fázích (blood-pool a kostní kumulace) i při použití zvoleného indexu se výsledky skupiny pacientů s CHOA významně liší od kontrolní skupiny. Pouze ve fázi blood-pool se i skupina pacientů s OM významně liší od kontrolní skupiny. Ani v jedné ze zvolených analýz se však významně neliší výsledky pacientů s CHOA od skupiny pacientů s OM. Hypotézu o možném využití třífázové kostní scintigrafie pro odlišení Charcotovy osteoartropatie a osteomyelitidy se nám tedy potvrdit nepodařilo. Výsledkem naší studie může být tvrzení, že metoda třífázové kostní scintigrafie je pro diagnostiku CHOA dostatečně senzitivní, ne však specifická (s ohledem na statisticky neprokazatelný rozdíl mezi výsledky skupin pacientů s CHOA a OM). Třífázovou kostní scintigrafii lze použít jako metodu pomocnou, ne však jako jedinou v diagnostice CHOA.

Na místě je však otázka, zda námi prokázané závěry nemohly být ovlivněny malým souborem pacientů, které se nám podařilo získat (chyba malých čísel). Z uvedených 5 pacientů s diagnostikovanou osteoartropatií můžeme z dokumentace předpokládat CHOA v akutním stádiu v době vyšetření pouze u 3 pacientů. U zbylých dvou pacientů se mohlo jednat spíše o subakutní nebo chronické stádium nemoci. Domníváme se, že tato skutečnost také mohla výsledky naší studie ovlivnit.

Názory autorů na diagnostiku diabetické nohy se v publikovaných studiích liší. Ve studii, kterou publikoval T. Vestring (22), shledali nejefektivnějším nástrojem detekce osteomyelitidy metodu MR a scintigrafii značenými leukocyty. Ve studii, jejímž autorem je E. J. Sella (20), je uváděna kombinace scintigrafie značenými leukocyty a kostní scintigrafie za zlatý standard pro odlišení CHOA od OM. A. Jirkovská (15) ve své studii uvádí, že odlišení CHOA a OM je téměř nemožné pouze pomocí rtg nálezu. Při vyšetření pomocí třífázové kostní scintigrafie ani pomocí galliového kostního scanu se nepovedlo bezpečně odlišit OM od CHOA. Většina studií se však shoduje v nutnosti použití kombinace více zobrazovacích metod a zhodnocení anamnézy a aktuálního klinického obrazu.

Závěr

Kost může být u diabetiků postižena dvěma základními jednotkami: osteomyelitidou (OM) a Charcotovou osteoartropatií (CHOA). Charcotova osteoartropatie je chronické destruktivní onemocnění kostí a kloubů nohy u pacientů s neuropatií, která se v dnešní době vyskytuje nejčastěji u diabetiků. CHOA je choroba postupně progresivní, neléčený přirozený průběh vede k destrukci architektury nohy, těžkým deformitám, kožním ulceracím na podkladech tlaku, sekundární infekci a někdy až k amputaci nohy.

Časně rozpoznání pacientů v riziku a následné zavedení preventivních opatření může těmto komplikacím předejít. Dobrých léčebných výsledků můžeme dosáhnout, pokud je CHOA diagnostikována včas.

Hlavním diagnostickým problémem je především odlišení CHOA od OM. V této práci jsme se zabývali možnostmi použití třífázové kostní scintigrafie pro diagnostiku Charcotovy osteoartropatie. Zjišťovali jsme podíl aktivit dolní končetiny postižené patologickým procesem proti končetině nepostižené u skupiny pacientů s CHOA a u skupiny pacientů s OM. Výsledky potvrdily statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientů s CHOA i OM od kontrolní skupiny pacientů, kteří netrpěli diabetem ani postižením nohou. Mezi skupinou CHOA a OM se však statisticky významný rozdíl neprokázal. Hypotézu o možném využití třífázové kostní scintigrafie pro odlišení Charcotovy osteoartropatie od osteomyelitidy se nám potvrdit nepodařilo.

Třífázovou kostní scintigrafii tedy nelze použít jako jedinou metodu k odlišení obou chorob, ale jako metodu pomocnou. Pro diagnostiku CHOA, zahájení včasné léčby a prevenci vzniku trvalých deformit, chronických ulcerací a nutnosti amputace je rozhodující zhodnocení anamnestických údajů, klinického obrazu, laboratorních a zobrazovacích metod.

Souhrn

Ulcerace, infekce a Charcotova neuropatická osteoartropatie (CHOA) jsou závažné komplikace na nohou diabetiků. CHOA je chronická a progresivní choroba kostí a kloubů. Neléčený přirozený průběh vede k hrubým deformitám nohy a kožním ulceracím na podkladě tlaku. Špatná nebo opožděná diagnóza osteoartropatie dovolí pokračování destrukce architektury nohy. Tento proces může nakonec vést ke gangréně až k amputaci nohy. Časně rozpoznání rizikových pacientů a zavedení preventivních opatření může předejít novým ulceracím a komplikacím. Hlavním diagnostickým problémem je odlišení osteomyelitidy (OM) od neinfekční neuropatické osteoartropatie. Cílem práce je posoudit možnosti použití třífázové kostní scintigrafie pro diagnostiku Charcotovy osteoartropatie. První sledovanou skupinu tvořilo 5 pacientů (průměrný věk 53 let, průměrné trvání DM 4 roky), u nichž byla diagnostikována CHOA. Do druhé zkoumané skupiny (průměrný věk 62 let, průměrné trvání DM 13 let) jsme vybrali 6 pacientů s defektem na plantě, u kterých byla diagnostikována OM. Kontrolní skupinu tvořilo 6 pacientů (průměrný věk 62 let), kteří neměli cukrovku ani klinické známky jakýchkoli patologických změn na nohách. Ze snímků třífázové kostní scintigrafie jsme zjišťovali podíl aktivit dolní končetiny postižené patologickým procesem proti končetině nepostižené, u osob z kontrolní populace aktivitu pravé dolní končetiny proti končetině levé. A to u snímků zobrazujících blood-pool a kostní kumulaci radiofarmaka. Statistické zhodnocení metodou ANOVA a metodami vícenásobného porovnávání potvrdilo statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientů s CHOA i OM od skupiny kontrolní, ne však mezi skupinou CHOA a OM. Třífázovou kostní scintigrafii tedy nelze použít jako jedinou metodu k odlišení obou chorob, ale jako metodu pomocnou (zejména spolu s klinickým obrazem a dalšími zobrazovacími metodami).

Summary

Foot ulcerations, infections and Charcot neuropathic osteoarthropathy (CHOA) are serious foot complications of diabetes mellitus. CHOA is a chronic and progressive disease of bones and joints. The untreated natural course leads to gross foot deformities and skin pressure ulcerations. Misdiagnosis or delayed diagnosis of osteoarthropathy allows to continue with the destruction of the foot architecture. Finally, this process can lead to gangrene and even limb amputation. Early recognition of at-risk patients and institution of preventive measures may prevent new ulceration and complication. The major diagnostic difficulty is in distinguishing osteomyelitis (OM) from non-infectious neuropathic osteoarthropathy. The objective of the present work is to explore the application of a three phase bone scintigraphy in diagnosis of Charcot osteoarthropathy. The first data group comprised 5 patients (mean age 53 years, mean duration of DM 4 years) with a diagnosis of CHOA. 6 patients (mean age 62 years, mean duration of DM 13 years) with a plantar ulcer and diagnosis of OM were chosen for the second data group. The control group comprised 6 patients (mean age 62 years) without diabetes and any clinical signs of pathological changes on feet. In the three phase bone scans, we examined for the activity in a pathologically affected limb to non-infected limb rate and in patients from the control group the activity in the right limb to the left limb. Respectively in the scans displaying the blood-pool phase and 24hr delayed images. Statistic analysis of variance (ANOVA) and multiple comparison procedures confirmed a significant difference between a group of patients with CHOA and OM and the control group but not between the group of patients with CHOA and the group with OM. The three phase bone scintigraphy is not possible to use as the only method for distinguishing these two diseases, but only as an auxiliary method (particularly with a help of a clinical examination and another imaging methods).

Seznam použité literatury

1. VONDROVÁ, H. *Diabetická neuropatie*. Praha : Praha Publishing, 1995. s. 10-44
2. KORDAČ, V. *Vnitřní lékařství III*. 1. vyd. Praha : Avicenum, 1989. s. 255-283. ISBN 08-072-89
3. PACOVSKÝ, V. *Vnitřní lékařství*. 1. vyd. Praha : Avicenum, 1986. s. 789-798. ISBN 08-001-86
4. Mezinárodní pracovní skupina pro syndrom diabetické nohy. *Syndrom diabetické nohy. Mezinárodní konsenzus*. České vydání: A. Jirkovská, Galén, Praha, 2000
5. JIRKOVSKÁ, A. *Diagnostika syndromu diabetické nohy*. [on line]. 2003 [cit. 20.11.2006]. Dostupnost z <http://www.hpb.cz/cz/akce/noha/main.html>
6. JIRKOVSKÁ, A. *Aktuální problematika syndromu diabetické nohy*. In Perušičová, J. *Trendy soudobé diabetologie*. Praha: Galén, 2001. s. 51-87
7. MARTIN, R.L., CONTI, S.F. *Plantar pressure analysis of diabetic rocker bottom deformity in total contact casts*. *Foot Ankle Int*, 17, 1996. p. 470-472
8. FRYKBERG, R. G., ARMSTRONG, D. G., GIURINI, J., et al. *Diabetic Foot Disorders, A Clinical Practice Guideline*. Data Trace Publishing Copany, p. 26-36, 39-42
9. SANDERS, L. J., FRYKBERG, R. G. *Diabetic neuropatic osteoarthropathy: The Charcot foot*. In Frykberg, R. G. *The High Risk Food in Diabetes Mellitus*. Churchill Livingstone, New York, 1991. p. 297-338
10. CAVANAGH, P. R., ZOUNY, M. J., ADAMS, J. E., et al. *Radiographic abnormalities in the feet of patients with diabetic neuropaty*. *Diabetes Care*, 17, 1994. p. 201-209
11. CHANTELAU, E., ONVLEE, G. J. *Charcot foot in diabetes: farewell to the neurotrophic theory*. *Horm. Metab. Res.*, 38 (6), 2006 Jun. p. 361-7
12. ZWIPP, H., RAMMELT, S., DAHLEN, C., et al. *The Charcot joint*. *Orthopade*, 28 (6), 1999 Jun. p. 550-558

13. JEFFOATE, W. J., GAME, F., CAVANAGH, P. R. *The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes*. Lancet, 366 (9502), 2005 Dec. p. 2058-2061
14. ZOUNY, M. J., MARSHALL, A., ADAMS, J. E., et al. *Osteopenias, neurological dysfunction and the development of Charcot neuroarthropathy*. Diabetes Care, 18, 1995. p. 34-38
15. JIRKOVSKÁ A., HOSOVÁ J., WOSKOVÁ V. *Diagnostika akutní a subakutní Charcotovy osteoarthropatie u diabetiků*. Praktický Lékař, 78, 1998. s. 661-665
16. CARAVAGGI, C., CIMMINO, M., CARUSO, S., et al. *Intramedullary compressive nail fixation for the treatment of severe charcot deformity of the ankle and rear foot*. Jurnal of Foot Ankle Surgery, 45 (1), 2006 Jan-Feb. p. 20-24
17. BOULTON, A. J. M. *Late sequelae of diabetic neuropathy*. In Boulton, A. J. M. *Diabetic Neuropaty*. Marius Press, Carnforht, UK, 1997
18. EICHENHOLTZ, S. N. *Charcot joints*. Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1966
19. ALAZRAKI, N. P., MISHKIN, F. S. *Fundamentals of Nuclear Medicene*. The Society of Nuclear Medicine, Inc. NY, 2nd ed., 1991. p. 117-119, 149. ISBN 0-932004-29-6
20. SELLA, E. J., GROSSER, D. M. *Imaging modalities of the diabetic foot*. Clin. Podiatr. Med. Surg., 20 (4), 2003 Oct. p. 729-740
21. BLÁHA, V. *Nukleární medicína*. 2. vyd. Praha : Karolinum, 1997. s. 50-52, 74-76. ISBN 382-187-96
22. VESTRING, T., FIEDLER, R., GREITEMANN, B., et al. *The Diabetic Foot*. Radiologe, 35 (7), 1995 Jul. p. 447-455

Přílohy

Příloha č. 1: Statistické zhodnocení pro fázi blood-pool

Analysis of Variance Report

Tests of Assumptions Section

Test	Prob Value	Decision Level	(0,05)
Skewness Normality of Residuals	1,0721	0,283683	Accept
Kurtosis Normality of Residuals	0,6674	0,504495	Accept
Omnibus Normality of Residuals	1,5948	0,450492	Accept
Modified-Levene Equal-Variance Test	5,3765	0,018514	Reject

Expected Mean Squares Section

Source	Term	Denominator	Expected
Term	DF	Fixed? Term	Mean Square
A (...)	2	Yes	S(A)
S(A)	14	No	S(A)

Note: Expected Mean Squares are for the balanced cell-frequency case.

Analysis of Variance Table

Source	Sum of	Mean	F-Ratio	Prob	Power
Term	DF	Squares	Square	Level	(Alpha=0,05)
A (...)	2	14,13579	7,067895	8,83	0,003302*
S(A)	14	11,20263	0,8001881		0,929652
Total (Adjusted)	16		25,33842		
Total	17				

* Term significant at alpha = 0,05

Kruskal-Wallis One-Way ANOVA on Ranks

Hypotheses

H0: All medians are equal.

Ha: At least two medians are different.

Test Results

Method	DF	Chi-Square (H)	Prob Level	Decision(0,05)
Not Corrected for Ties	2	11,17614	0,003742	Reject H0
Corrected for Ties	2	11,2036	0,003691	Reject H0

Number Sets of Ties 2
 Multiplicity Factor 12

Group Detail

Group	Count	Sum of Ranks	Mean Rank	Z-Value	Median
C1	5	63,50	12,70	1,9501	2,9
C2	6	68,50	11,42	1,4573	2,2
C3	6	21,00	3,50	-3,3166	0,985

Means and Effects Section

Term	Count	Mean	Standard Error	Effect
All	17	2,155294		2,214444
A:				
C1	5	3,22	0,400047	1,005556
C2	6	2,425	0,3651913	0,2105556
C3	6	0,9983333	0,3651913	-1,216111

Bonferroni (All-Pairwise) Multiple Comparison Test

Response: C1,C2,C3

Term A:

Alpha=0,050 Error Term=S(A) DF=14 MSE=0,8001881 Critical Value=2,7178

Group	Count	Mean	Different From Groups
C3	6	0,9983333	C2, C1
C2	6	2,425	C3
C1	5	3,22	C3

Notes:

This section presents the results of all paired comparisons among the means. Since this procedure uses the Bonferroni inequality, it is not as accurate as the Tukey-Kramer's method.

Duncan's Multiple-Comparison Test

Response: C1,C2,C3

Term A:

Alpha=0,050 Error Term=S(A) DF=14 MSE=0,8001881

Group	Count	Mean	Different From Groups
C3	6	0,9983333	C2, C1
C2	6	2,425	C3
C1	5	3,22	C3

Notes:

This report provides multiple comparison tests for all pairwise differences between the means. According to Hsu(1996, page 130), the specified family-wise error rate (alpha) is overstated and the Tukey-Kramer method is recommended instead.

Příloha č. 2: Statistické zhodnocení pro fázi kostní kumulace

Analysis of Variance Report

Tests of Assumptions Section

Test	Prob Value	Decision Level	(0,05)
Skewness Normality of Residuals	0,7970	0,425473	Accept
Kurtosis Normality of Residuals	1,5141	0,130006	Accept
Omnibus Normality of Residuals	2,9276	0,231357	Accept
Modified-Levene Equal-Variance Test	8,8990	0,003207	Reject

Expected Mean Squares Section

Source	Term	DF	Term Fixed?	Denominator Term	Expected Mean Square
A (...)	2		Yes	S(A)	S+sA
S(A)	14		No		S(A)

Note: Expected Mean Squares are for the balanced cell-frequency case.

Analysis of Variance Table

Source	Term	DF	Sum of Squares	Mean Square	F-Ratio	Prob Level	Power (Alpha=0,05)
A (...)	2		10,48916	5,24458	7,75	0,005409*	0,893483
S(A)	14		9,468133	0,6762952			
Total (Adjusted)		16	19,95729				
Total		17					

* Term significant at alpha = 0,05

Kruskal-Wallis One-Way ANOVA on Ranks

Hypotheses

H0: All medians are equal.

Ha: At least two medians are different.

Test Results

Method	DF	Chi-Square (H)	Level	Prob Decision(0,05)
Not Corrected for Ties		2	11,17614	0,003742 Reject H0
Corrected for Ties		2	11,2036	0,003691 Reject H0
Number Sets of Ties		2		
Multiplicity Factor		12		

Group Detail

Group	Count	Sum of Ranks	Mean Rank	Z-Value	Median
C1	5	63,50	12,70	1,9501	2,75
C2	6	68,50	11,42	1,4573	1,825
C3	6	21,00	3,50	-3,3166	1,035

Means and Effects Section

Term	Count	Mean	Standard Error	Effect
All	17	1,930588		1,988889
A:				
C1	5	2,98	0,3677758	0,9911111
C2	6	1,966667	0,3357318	-2,222222E-02
C3	6	1,02	0,3357318	-0,9688889

Bonferroni (All-Pairwise) Multiple Comparison Test

Response: C1,C2,C3

Term A:

Alpha=0,050 Error Term=S(A) DF=14 MSE=0,6762952 Critical Value=2,7178

Group	Count	Mean	Different From Groups
C3	6	1,02	C1
C2	6	1,966667	
C1	5	2,98	C3

Notes:

This section presents the results of all paired comparisons among the means. Since this procedure uses the Bonferroni inequality, it is not as accurate as the Tukey-Kramer's method.

Duncan's Multiple-Comparison Test

Response: C1,C2,C3

Term A:

Alpha=0,050 Error Term=S(A) DF=14 MSE=0,6762952

Group	Count	Mean	Different From Groups
C3	6	1,02	C1
C2	6	1,966667	
C1	5	2,98	C3

Notes:

This report provides multiple comparison tests for all pairwise differences between the means. According to Hsu(1996, page 130), the specified family-wise error rate (alpha) is overstated and the Tukey-Kramer method is recommended instead.

Příloha č. 3: Statistické zhodnocení pro průměr indexů I_A a I_P

Analysis of Variance Report

Tests of Assumptions Section

Test	Prob Value	Decision Level	(0,05)
Skewness Normality of Residuals	1,2557	0,209220	Accept
Kurtosis Normality of Residuals	1,3676	0,171450	Accept
Omnibus Normality of Residuals	3,4470	0,178437	Accept
Modified-Levene Equal-Variance Test	6,0994	0,012443	Reject

Expected Mean Squares Section

Source	Term	Denominator	Expected
Term	DF	Fixed? Term	Mean Square
A (...)	2	Yes	S(A)
S(A)	14	No	S(A)

Note: Expected Mean Squares are for the balanced cell-frequency case.

Analysis of Variance Table

Source	Sum of	Mean	F-Ratio	Prob	Power
Term	DF	Squares	Square	Level	(Alpha=0,05)
A (...)	2	288,9904	144,4952	5,14	0,021162*
S(A)	14	393,3842	28,09887		
Total (Adjusted)	16		682,3746		
Total	17				

* Term significant at alpha = 0,05

Kruskal-Wallis One-Way ANOVA on Ranks

Hypotheses

H0: All medians are equal.

Ha: At least two medians are different.

Test Results

Method	DF	Chi-Square (H)	Prob Level	Decision(0,05)
Not Corrected for Ties	2	11,12941	0,003831	Reject H0
Corrected for Ties	2	11,12941	0,003831	Reject H0

Number Sets of Ties 0

Multiplicity Factor 0

Group Detail

Group	Count	Sum of Ranks	Mean Rank	Z-Value	Median
C1	5	63,00	12,60	1,8974	7,96
C2	6	69,00	11,50	1,5076	4,01
C3	6	21,00	3,50	-3,3166	1,035

Means and Effects Section

Term	Count	Mean	Standard Error	Effect
All	17	5,45		5,773778
A:				
C1	5	11,278	2,370606	5,504222
C2	6	5,03	2,164058	-0,7437778
C3	6	1,013333	2,164058	-4,760445

Bonferroni (All-Pairwise) Multiple Comparison Test

Response: C1,C2,C3

Term A:

Alpha=0,050 Error Term=S(A) DF=14 MSE=28,09887 Critical Value=2,7178

Group	Count	Mean	Different From Groups
C3	6	1,013333	C1
C2	6	5,03	
C1	5	11,278	C3

Notes:

This section presents the results of all paired comparisons among the means. Since this procedure uses the Bonferroni inequality, it is not as accurate as the Tukey-Kramer's method.

Duncan's Multiple-Comparison Test

Response: C1,C2,C3

Term A:

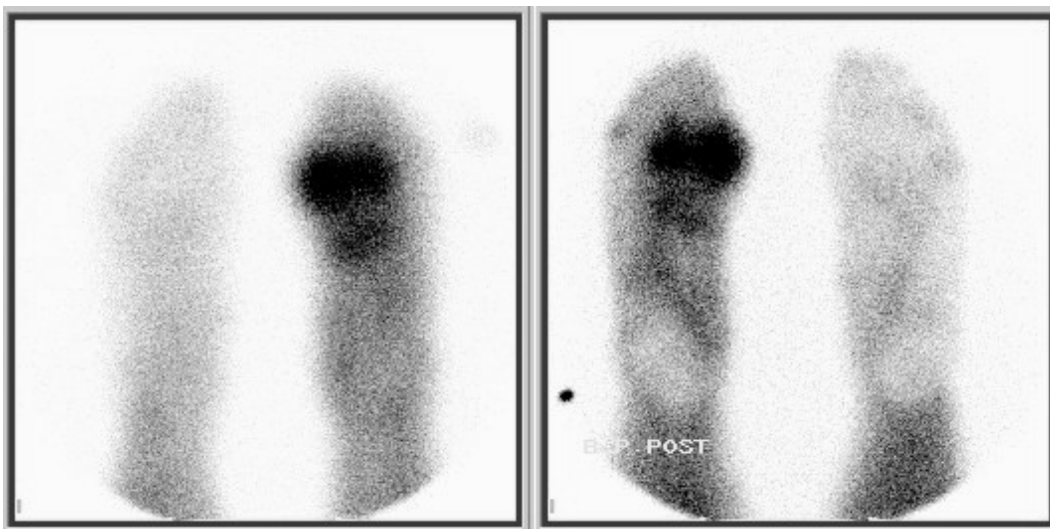
Alpha=0,050 Error Term=S(A) DF=14 MSE=28,09887

Group	Count	Mean	Different From Groups
C3	6	1,013333	C1
C2	6	5,03	
C1	5	11,278	C3

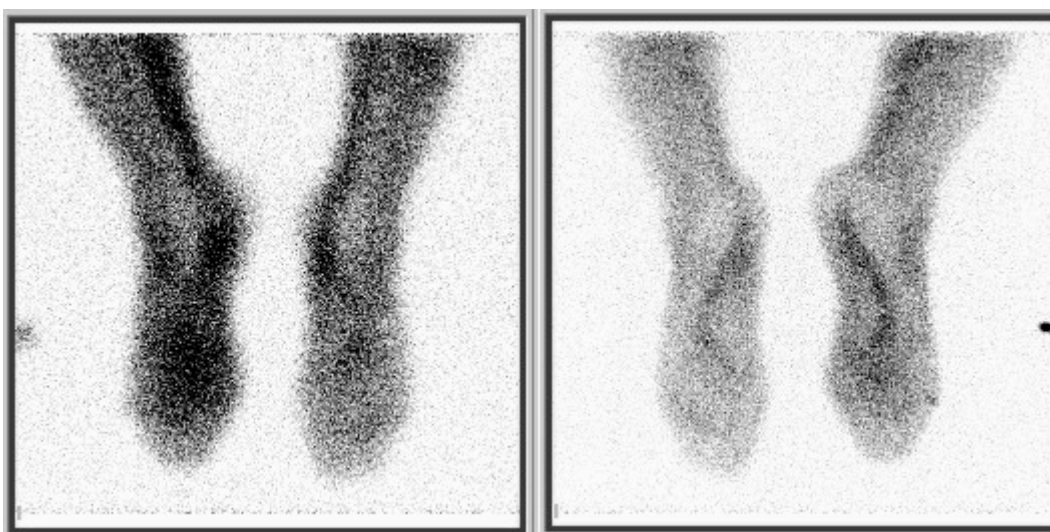
Notes:

This report provides multiple comparison tests for all pairwise differences between the means. According to Hsu(1996, page 130), the specified family-wise error rate (alpha) is overstated and the Tukey-Kramer method is recommended instead.

Příloha č. 4: Třífázová kostní scintigrafie u pacienta s CHOA ve fázi blood-pool, přední a zadní projekce



Příloha č. 5: ^{99m}Tc leukoscan u pacienta s CHOA 4 hod po aplikaci radiofarmaka, přední a zadní projekce



Příloha č. 6 : ^{99m}Tc leukoscan u pacienta s CHOA 24 hod po aplikaci radiofarmaka, přední a zadní projekce

