



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



Klinika nukleární medicíny

Patrik Noll

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

*Three-phase bone scintigraphy in the diagnosis
of diabetic neuropathic arthropathy*

Diplomová práce

Praha, květen 2007

Autor práce: Patrik Noll

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **MUDr. Otto Lang, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika nukleární medicíny**

Datum a rok obhajoby: červen 2007

Prohlášení

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

V Praze dne XX. května 2007

Patrik Noll

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval vedoucímu mé diplomové práce MUDr. O. Langovi, Ph.D. za trpělivost, vedení a konstruktivní připomínky. Stejně tak bych chtěl vzpomenout na přívětivý kolektiv kliniky nukleární medicíny a ambulance pro diabetickou nohu. Děkuji.

Obsah

ÚVOD	6
DEFINICE.....	7
PATOGENEZE	7
KLASIFIKACE	9
DIAGNOSTIKA	10
MATERIÁLY A METODY	12
VÝSLEDKY	16
DISKUZE	17
LÉČBA	19
ZÁVĚR	20
SOUHRN	21
TABULKY	22
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	24

Úvod

Třífázová scintigrafie skeletu v diagnostice neuropatické osteoartropatie diabetiků bylo téma, které mě na první pohled zaujalo. Představovalo pro mne možnost detailněji nahlédnout do problematiky diagnostiky této ne příliš časté komplikace diabetu. Její nedostatečně včasné rozpoznání a neadekvátně volena terapie, nevylučující mechanické zatěžování, vede ke vzniku kostních deformit a výrazně zhoršuje kvalitu života postižených osob. Naopak správná a časná diagnóza v akutním stadiu této patologie umožňuje zahájit vhodnou odlehčovací léčbu a předejít tak kostním deformacím, tudíž snížit nutnost operační korekce nebo amputace. Diagnostické metody a léčebné intervence reprezentují významnou možnost preventivního působení v rozvoji a průběhu nemoci. Mojí snahou bylo zhodnotit postavení výše uvedených radionuklidových metod v současné praxi, případně identifikovat faktory, které její užití limitují. Zároveň mě zaujala možnost porovnat dvě patologie, které někdy způsobují diferenciatně diagnostické rozpaky; a provedením retrospektivní studie zjistit, zda by se v rámci třífázové kostní scintigrafie nedaly navzájem od sebe odlišit, na základě porovnání poměrů aktivit a jejich kvantitavních změn v čase. Rozlišit osteomyelitidu od neurogenní osteoartropatie je esenciální z hlediska odlišných terapeutických přístupů. V diskuzi je proto věnován prostor dalším diagnostickým metodám vhodným k odlišení těchto procesů. Po ní následuje stručný přehled terapeutických postupů a závěr.

Definice

Syndrom diabetické nohy představuje komplex patologických změn, které typicky postihují dolní končetiny diabetiků. Jedná se o postižení kůže, svalů, kostí a kloubů patogeneticky související s angiopatií a neuropatií.¹ Právě periferní neuropatie, s prevalencí 28 % u diabetické populace,¹⁸ představuje zásadní predispozici pro vznik neuropatické artropatie, s kterou se setkáváme u 1 % – 2,5 % lidí s diabetem, respektive ní trpí 0,8 % – 9 % pacientů s diabetickou polyneuropatií.² Neuropatická osteoartropatie (Charcotova noha) je neinfekční progresivní zánětlivý proces postihující mechanicky zatěžované klouby.³ Kloubní destrukci popsal roku 1868 Jean-Martin Charcot u pacientů s tabes dorsalis, s odkazem na Američana Mitchella, který podobné změny historicky zaznamenal v 1831 u nemocných s tuberkulózou páteře.⁴ Roku 1881 Sir James Paget navrhuje nazývat daný stav Charcotovou nemocí, ta je od 1936 považována za komplikaci diabetické neuropatie.⁵ Kromě diabetu se v endemických oblastech uplatňuje lepra, jinak také alkoholická neuropatie, syringomyelie, mozková obrna.³ Kromě postižení dolní končetiny se v literatuře uvádí i ramenní kloub, případně zápěstí.⁶

Patogeneze

Již Charcot zaznamenává, že snížená citlivost a abnormální biomechanika končetiny hrají důležitou roli v rozvoji nemoci a upozorňuje na akutní zánětlivou fázi: „Les articulations étaient tuméfiées, roughes et quelque peu douloureuses, de manière à simuler les accidents de rhumatisme articulaire subaigu” (klouby byly zaníceny, červené a spíše bolestivé, podobně jako při vzplanutí subakutní revmatoidní artritidy).⁴ V dalších úvahách správně naznačil, že kromě motorické a senzorické alterace bude příčina i v poruše krevního průtoku kostí.⁵ Dnešní představy vycházejí z neurotraumatické a neurovaskulární teorie.⁷ V menší, či větší míře se kombinují a hodnotí komplexně, s ohledem na vzácnost nosologické jednotky, její asymetrii a self-limitující průběh.⁸ Předpokládá se, že akutní proces je spouštěn malým nebo větším úrazem. Přičemž 50 % pacientů udává předcházející drobné zranění typu distorze.³ Důsledkem může být mikrofraktura, subluxace nebo dislokace s výslednou redistribucí sil působících na klouby a kosti

nohy. Iniciální poškození se prohlubuje s tím, že vnímaná bolest je menší než by odpovídala konkrétní léze, což vyúsťuje v kontinuální zatěžování a bludný kruh se uzavírá. Pravděpodobnost počátečního mikrotraumatu se zvyšuje se sníženou kostní denzitou a jak diabetes tak neuropatie bývají sdruženy s osteopenií.⁴ Vyšší prevalence u diabetiků 1. typu⁹ souvisí s absolutně delším trváním onemocnění. Zdá se tedy, že proměnných je více, ale dvě okolnosti pojí všechny případy: porucha inervace a zánět. Projevy akutního zánětu jsou typickým klinickým diagnostickým znakem, radiologické změny skeletu jsou detekovatelné mnohem později. Náhlá symptomatika vede k podezření na infekční příčinu a diferenciativně diagnosticky je nutné vyloučit osteomyelitidu.⁴ Skutečnost, že zánět měkkých tkání může předcházet detekovatelné kostní a kloubní změny, svědčí pro jeho klíčovou roli v patogenesi. Zdá se, že u vnímavého jedince počáteční inzult, v podobě náhodného úrazu nebo instrumentální intervence (revaskularizace, ortopedická procedura),¹⁰ spouští nadměrnou zánětlivou odpověď. Prozánětlivé cytokiny jako TNF α a interleukin 1 β zvyšují, kromě jiného, expresi RANKL (receptor activator for nuclear factor κ B) s aktivací signální dráhy transkripčního faktoru NF- κ B s následnou maturací makrofágů v osteoklasty a rozvojem osteolýzy¹¹ a kostní resorpce. Důsledkem porušené vegetativní nervové regulace klesá¹² periferního cévní odpor, který je udržován její sympatickou složkou a zvyšuje se krevní průtok dané oblasti. Shapiro et al.¹³ demonstroval zřejmou odlišnost ve vaskulární reaktivitě u Charcotovy nohy v porovnání s neuropatickými kontrolami, s tím, že klidový průtok je zvýšen u obou skupin, přičemž první soubor vykazoval schopnost zvýšit kapacitu proudění více nežli neuropatický protějšek.⁴ Neurotraumatická teorie tedy přisuzuje vznik kostní destrukce opakované mechanické traumatizaci v důsledku poruchy senzitivního a proprioceptivního cití. Neurovaskulární předpokládá, že kloubní zkáza je jevem sekundárním vyplývajícím z hyperémie a periartikulární osteopenie jako konsekvence dysregulace cévního reflexu. Trauma je přidruženým jevem. Průnikem uvedených abnormalit je porucha svalové stability chodidla. Nepravidelným rozložením působících sil se noha přetěžuje, zánět ovlivňuje integritu ligamentózní tkáně, výsledkem jsou mikrofraktury a přechod do kostní destrukce.³

Klasifikace

V průběhu let se vyvinulo několik klasifikačních systémů. Jsou založeny na sledovaných klinických, radiografických nebo anatomicko-patologických charakteristikách a liší se podle převládajícího úhlu pohledu. Význam skórovacích systémů spočívá ve vymezení diagnostických kritérií, doporučení léčebných postupů, predikci výsledku a stanovení prognózy.¹⁴ V roce 1966 byla popsána Eichenholzova klasifikace vycházející, v první řadě, z radiografického nálezu.⁵ První stadium (akutní Charcot), vývojové, fragmentární, je charakterizováno příznačnou periartikulární zlomeninou s kloubní dislokací vedoucí k nestabilitě,³ deformaci kostních struktur, zhroucení klenby nohy, ke vzniku tzv. kolébkovité nohy.¹ Resorpce poškozené kostní hmoty je příznačná pro stadium koalescence (subakutní Charcot). V konsolidační, rekonstrukční fázi, dochází k fúzi příslušných fragmentů (chronický Charcot) a noha získává zpět stabilitu. Výsledkem je stabilní, i když deformovaná distální část dolní končetiny.³ Jde o kostní ankylózu s častou hypertrofickou proliferací.⁵ Aktualizovaná verze označuje akutní zánět jako prefragmentaci, tedy stupeň nula, a to je stadium, ve kterém skorá diagnostika a intervence spolurozhodují o vzniku, respektive prevenci, dlouhodobých následků.³ (tabulka 2) Odlišný hodnotící systém založený na lokalizaci artropatie zavedli Sanders a Mrdjencovich. Ukazuje se, že je klinicky lépe využitelnější, protože se má za to, že lokalizace léze sehrává klíčovou roli pro hojení zlomeniny a odhad potenciálních komplikací. Rozlišuje pět typů, první zahrnuje přední nohu, tedy falangy, interfalangeálně a metatarsofaangeálně klouby; druhý tarsometatarzální kloub; třetí navikulokuneiformní, talonavikulární a kalkaenokuboidní kloub; čtvrtý typ je lokalizován talokrurálně a pátý je lokalizován v zadní části kosti patní. Druhé a třetí jsou nejčastější, 45 resp. 35 procent.^{5, 14}

Diagnostika

Diagnostika Charcotovy nohy je založená na klinickém obrazu onemocnění a na pomocných vyšetřeních. Přibližně 50 procent pacientů s Charcotovou nohou si pamatuje drobnou traumatickou událost, po které se potíže rozvinou velmi rychle. Asi 25 procent nakonec prezentuje podobné změny na kontralaterální noze. Jelikož trauma není bezpodmínečně nutným etiologickým a anamnesticky zjistitelným faktorem,³ je podezření na akutní Charcotovu artropatii založeno na výsledku fyzikálního vyšetření. Postižený manifestuje výrazný jednostranný otok, lokálně zvýšenou kožní teplotu (rozdíl teplot mezi postiženou a kontralaterální nohou činí 2-5 °C/11/),¹⁶ erytém, kloubní výpotkem, případně obraz kostní resorpce, u jinak necitlivé nohy.⁵ Radiografie může být normální.³ Tedy, v přítomnosti neporušené kůže a ztráty protektivního cití jsou dříve zmíněné charakteristiky patognomonické pro Charcotovu nemoc. Armstrong et al.² zaznamenal, že 75 procent akutních pacientů pociťuje určitý stupeň bolesti v jinak necitlivé končetině.⁵ Diagnóza neuropatie, respektive chronické sensorimotorické distální polyneuropatie a periferní autonomní dysfunkce vyžaduje pečlivé klinické vyšetření.¹² Subjektivně pacient sděluje pocity pálení, mravenčení, hyperestézie, či bodavé bolesti, i když více než polovina je asymptomatická. Examinace odhalí ztrátu vibračního, termického, algického, tlakového cití, absenci hlubokých šlachových reflexů. Typicky se porušená vegetativní regulace manifestuje u dalších orgánových systémů se symptomy jako posturální hypotenze, gastroparéza, průjem nebo zácpa, erektilní dysfunkce, inkontinence, retence moči, sudomotorické projevy,¹² je také zvýšený žilní tlak, jako projev otevírajících se arteriovenózních zkratů.¹⁷ Autonomní neuropatii signalizuje teplá nebo studená noha s rozšířenými žilami na dorzu, suchou kůží a přítomnost kalusu pod tlakem namáhanými oblastmi.¹ Pulsy na noze jsou dobře hmatné.¹⁶ Stanovení diagnózy je komplikováno skutečností, že 40 procent pacientů s akutním stadiem Charcotovy artropatie má doprovodnou ulceraci. Což vznáší spornou otázku exogenní osteomyelitidy.⁵ K zevrubné orientaci, jestli se jedná o Charcotův proces nebo infekci, u pacientů s přidruženým vředem na chodidle, popsal Brodsky test, který provádí u ležícího pacienta. Postiženou dolní končetinu elevuje na pět až 10 minut. Když se otok a rubor vytratí, diagnóza

neuropatické artropatie je nasnadě. Infekce přichází v úvahu, v případě, že edém a erytém přetrvávají.³ Každopádně noha jeví známky zánětu s doprovodným poraněním je pro klinika diagnostikou výzvou. Z laboratorních hodnot může akutní infekci naznačit leukocytóza s posunem doleva, i když u diabetiků nemusí být výrazná. Zrychlená sedimentace nespecificky odráží téměř každý zánětlivý proces.⁵ I tak se dá říct, že u afebrilního pacienta s neměnnou potřebou insulinu, normálním počtem bílých krvinek a neporušenou kůží je infekce nepravděpodobná.³

Při rozlišování klinických jednotek s podobnou symptomatologií jsou fyzikální a laboratorní vyšetření nedostačující. Odlišit Charcotovu nohu od osteomyelitidy, revmatoidní artritidy, celulitidy, úrazu, dny či žilní trombózy je důležité z hlediska dalšího terapeutického postupu.¹⁵ Jako nejsložitější se v diabetické populaci jeví odlišení infekčního postižení kostí od sterilního zánětu, které není vždy snadné, především v terénu defekty postižené kůže. Obě patologie zvyšují riziko amputace, o to důležitější je proto jejich časné rozpoznání a náležitá léčba.¹⁹ Často ani samotná artropatie nebývá diagnostikována ve svém počátku a prodlení zvyšuje pravděpodobnost chirurgické redukční intervence.¹⁷ Rozlišení osteomyelitidy a neuropatické osteoartropatie je klinicky těžké z důvodu nespecifických příznaků. Zobrazovací metody jsou tedy nepostradatelné. Snahou dále rozebírané studie bylo analyzovat, zda se výsledné hodnoty odpovídající daným patologiím liší natolik, že by je bylo možné oddiferencovat již po provedení třífázové kostní scintigrafie. Jednalo se o retrospektivní rozbor záznamů třífázové scintigrafie pacientů odeslaných na kliniku nukleární medicíny Fakultní nemocnice Královské Vinohrady s podezřením na osteomyelitidu, Charcotovu nohu a u zdravých kontrol.

Materiály a metody

Radiografie představuje první krok v posouzení stavu. Klasifikace Charcotovy nohy je založená na čtyřech, respektive na třech radiograficky identifikovatelných stadiích.²⁰ Někdy se iniciální fáze projevuje rychlou zánětlivou destrukcí, většinou však vývoj trvá kolem 6 měsíců¹⁷ a radiografický nálezn je zpočátku normální.²⁰ Časnou detekci incipientní Charcotovy nohy usnadňují jiné zobrazovací techniky než klasické rentgenové vyšetření.²¹ Tuto možnost představují metody nukleární medicíny. Vychytávání isotopů v oblasti kostní destrukce je průměrně dva až třikrát vyšší v porovnání s normálním stavem.¹⁶ Obor nukleární medicíny disponuje bohatým arzenálem radioaktivních izotopů, užívaných v otevřené formě a pomocí citlivých detektorů umožňují sledovat jejich distribuci. Radiofarmaka RF, přípravky obsahující jeden nebo více radionuklidů,²² se podle svých chemicko-biologických vlastností hromadí v konkrétních orgánech a jejich částech, a následně se vylučuje či přeskupuje.²³ Zobrazovací metody zobrazují distribuci RF v daném čase a těle (orgánu-části těla-systému-celém těle) pomocí scintigrafického záznamu na detekčních přístrojích, kterými jsou různé typy gama kamer se specifickým vybavením. Základní zobrazovací metodou je planární statická scintigrafie jejímž výsledkem je dvourozměrné zobrazení trojrozměrné distribuce RF v orgánu, části těla až v celém těle. Její modifikací jsou různé formy dynamických scintigrafií využívajících záznamu série planárních scintigrafických obrazů (snímků) v určitém pohledu (na snímanou část těla) a v určitých časových úsecích (od milisekund po desítky minut) od aplikace RF. Kvalitativně vyšším stupněm zobrazení posledních let jsou tomografické zobrazovací postupy umožňující již trojrozměrné zobrazení trojrozměrné distribuce RF ve sledované oblasti těla.²⁴ Nejlepší způsob posouzení vaskularizace, průtoku a časné resp. pozdní akumulace RF v zájmové oblasti kosti nebo kloubu představuje 3-fázová scintigrafie skeletu. Jedná se o kombinovanou dynamickou a statickou planární scintigrafii sloužící k vyšetření perfuze a metabolismu vybraných částí skeletu, především kostních lézí (ať již se jedná o léze zánětlivé, nádorové, metabolické nebo úrazové). Používá se vhodný osteotropní radioindikátor, který se váže na hydroxyapatitovou mřížku a tudíž se vychytává v kostních lézích se zvýšenou

osteoblastickou aktivitou, např. metastázách, frakturách, ložiscích osteomyelitidy.²³ Nejčastěji je používán ^{99m}Tc-MDP (metylendifosfonát). Intravenózní aplikaci radioindikátoru provedeme dostatečně rychle (téměř “bolusově”), aby byla dobře vyjádřená fáze prvního průtoku. Současně spustíme střádání dynamické studie, která zachycuje perfuzní fázi (1.fáze, cévní, angiografická) a fázi průtoku radioindikátoru kapilárními cévami včetně příp. průniku do extravaskulárního prostoru (2.fáze, „blood pool“). Tyto dvě fáze zobrazí dobře případnou lokální hyperémii. Statická scintigrafie, zachycující vlastní akumulaci radioindikátoru v kostní tkáni (3.fáze), pak následuje za 2 až 4 hodiny.²³

Maximum aktivity ^{99m}Tc-MDP je dosaženo za 65 minut, maximální kontrast oproti pozadí je dosažen po šesti hodinách od aplikace, za optimum pro skenování se považují dvě tři hodiny po aplikaci.²⁵ Vlastní vyhodnocení dynamické scintigrafie skeletu sestává ze tří etap : Vizuální hodnocení distribuce radioindikátoru v kostech v jednotlivých fázích průchodu radioindikátoru za účelem odhalení případných změn perfuze a ložisek změněné osteoblastické aktivity. Kvantitativní stanovení perfuze a dynamiky akumulace radioindikátoru jednotlivých lézí vzhledem ke zdravé referenční kosti. Vytvoření a vytištění závěrečného protokolu obsahujícího obrázky, parametry perfuze a vaskularizace v lézích a slovní hodnocení včetně závěru.²³ Standardní protokol střádání studie: Dynamická fáze: matice 64 × 64, 16 bitů, zhotovení grupy 60 snímků po 1 vteřině. Statická fáze: matice 128× 128, 16 bitů , předvolba min. 200 000 impulsů po třech minutách a po 2–4 hod. p.i. Cílené snímky v projekcích AP i PA, příp. bočních.²³ Radiační zátěž většiny nukleárně medicínských vyšetření je obdobná, většinou nižší ve srovnání s radiodiagnostickými metodami.²⁶

V záznamech archivovaných na ambulanci pro diabetickou nohu II. interní kliniky FNKV byla vybrána zdravotní dokumentace pacientů s diagnózou Charcotovy nohy a pacientů s osteomyelitidou nohy. Konečná diagnóza byla založena na výsledcích kostní scintigrafie, třífázové při značenými leukocyty nebo klinickém průběhu, případně kostní biopsii a odpovědi na antibiotickou terapii. Nedělal se rozdíl v přítomnosti nebo nepřítomnosti defektu měkkých tkání nohy, a nerozlišovalo se ani akutní nebo chronické stadium nemoci. Vždy se jednalo o

jednostranně lokalizovaný proces. Dva případy s osteomyelitidou v terénu chronické osteoartropatie byly hodnoceny jako osteomyelitida. Po kontrole přítomnosti a kvality záznamů daných osob na klinice nukleární medicíny vznikly dva soubory: 12 pacientů s osteoartropatií (průměrný věk 59 let) a 8 s osteomyelitidou (věkový průměr 61). Třetí soubor tvořila skupina zdravých kontrol, bez patologie, s podobným věkovým průměrem, tedy 62 let.

Výsledky scintigrafií byly v digitální podobě vyhodnocovány na centrálním počítači kliniky pomocí příslušného softwaru. Radionuklidové angiogramy byly provedeny tak, že oblast zájmu, tedy obě části dolních končetin od bérců dolů, byla umístěna do detekčního pole scintilační kamery, druh a umístění kolimátoru odpovídalo standardům. Následovala bolusová injekce ^{99m}Tc -MDP metylendifosfonátu do periferní končetinové žíly v dostatečné vzdálenosti od snímané zóny. Dávka aplikovaného radiofarmaka byla 10 MBcq na kilogram. Byla pořízená série 20 obrázků, za jednu vteřinu. Po uplynutí 3 minut byly získány snímky „blood pool“ fáze o kvalitě 200 KCount, z dorzální a plantární strany. Dvě až tři hodiny po injekci následovalo provedení posledních snímků, opět z dorzálního a plantárního pohledu. Po vizuálním zhodnocení kvality registrovaných obrazů se přešlo k digitálnímu zpracování dat. První fáze byla hodnocena pro kvantifikaci perfuze a dynamiky akumulace radioindikátoru v kostních lézích pomocí vyznačení zájmových oblastí, region of interest ROI, zdravé a nemocné končetiny. Z vyznačených zájmových oblastí pak program vytvoří křivky časového průběhu distribuce radioindikátoru. Tyto křivky program normuje na počet pixelů, dodržení stejné velikosti párových ROI je sice užitečné, nikoli však kritické.²³ Pro posouzení charakteru lézí (hyperémie, zánětlivý proces) a pro interpretaci osteoblastické aktivity kostní tkáně může být užitečná analýza dynamiky akumulace radioindikátoru v lézích ve vaskulární fázi. Na každé z křivek se automaticky (s možností manuální korekce) vymezuje vzestupný úsek (následující po perfuzní fázi). Tímto vzestupným úsekem se prokládá lineární regresní funkce a kvantifikuje se strmost (gradient) nárůstu radioaktivity a vzájemná relativní vaskulární akumulace obou lézí. Perfuzní křivky se spolu s vypočtenými parametry zobrazí v podobě grafu.²³ Hodnocení této dynamické fáze studie nebylo dále zahrnuto do vyhodnocování, vzhledem k nekonzistenci nálezů

mezi jednotlivými subjekty, ve smyslu ne vždy dobře zachycené fáze prvního průtoku. Zájem se tedy soustředil na zbývající dvě etapy třífázové scintigrafie. Vyhodnocení stadia „blood pool“ spočívalo v nadefinování ROI na snímcích z dorzální strany a vyhodnocení poměru aktivity nemocné nohy (té s vyšší aktivitou) ke zdravé (kde byla aktivita zřetelně nižší), pak se postup opakoval pro obrázky z chodidlové strany. Stejný přístupový algoritmus byl použit pro třetí fázi vyšetření. U skupiny kontrol byla porovnána pravá část končetiny k levé. Vizuální a digitální zpracovávání prováděla jedna osoba. Každý údaj byl proměřen třikrát a zprůměrováním vznikla hodnota, která byla zaznamenána. Výsledkem byly tři soubory pacientů. Ve druhé fázi scintigrafie měl každý zaznamenán dva údaje, z dorzální a plantární strany, a stejně tak ve fázi třetí. Z nasbíraných hodnot byly ještě vypočteny další dva parametry, a to rozdíl poměrů aktivit mezi třetí a druhou fází pro dorzální a plantární stranu, velikost těchto rozdílů byla porovnána mezi soubory navzájem i uvnitř skupiny a zhodnocena jejich významnost. (tabulka 1) Shromážděné hodnoty byly postoupeny k statistickému zpracování a vyhodnoceny pomocí programu EpiInfo verze 6. Pro srovnání znaků byl použit t test srovnávání průměrů.

Výsledky

Pro potřeby statistické analýzy byly skupiny označeny následovně. Skupina A byli pacienti s diagnózou Charcotovy nohy, skupina B s osteomyelitidou a kontroly byly označeny jako skupina C. Testovali se mezi sebou navzájem postupně ve všech sledovaných znacích: ve 2. fázi BPD (blood pool dorsal), BPP (blood pool plantar) a ve 3. fázi DORS a PLANT. Analýza dat skupin A a C ukázala, že hodnoty v skupině A se statisticky významně liší od skupiny C ($p < 0.05$). Co není nijak překvapující. Když se porovnála změna, rozdíl 3. oproti 2. fázi DORS-BPD a PLANT-BPP obou skupin, ukázalo se, že rozdíl není významný, takže aktivity se mění stejným způsobem. Porovnání skupiny B a C ukázalo ještě výraznější statistickou významnost ($p < 0,001$). Je to úplně předvídatelné, když si uvědomíme, že porovnáváme ložisko osteomyelitidy a zdravou tkáň. Porovnáním rozdílů hodnot třetí a druhé fáze ukázalo, že v skupině B klesly a to významně ($p < 0.05$) oproti kontrolám. Nejočekávanějším momentem bylo porovnání A a B skupin, kde se testovala hypotéza zda jsou rozdíly mezi nimi dostatečně významné na to, aby se daly oba procesy vzájemně odlišit, ukázalo se, že nikoliv. Ani v jednom parametru nedosáhli hranice statistické významnosti. Ani v úbytku nebo přírůstku aktivity se příliš nelišily. Na závěr bylo ještě v každé skupině zvlášť zhodnoceno jak jsou konzistentní rozdíly mezi 3. a 2. fází. Statisticky nevýznamné jsou v skupině A a C, co značí, že tento rozdíl je malý, u B dosahuje $p < 0,05$ a změna aktivity je tedy markantnější, průměrný pokles o 0,38. V souboru A poklesne průměrně o 0,08, v C stoupne o 0,14. Zajímavé je, že u A, ale i C se intenzita ve třetí a druhé fázi příliš neliší, u B aktivita časem spíše klesá. Zajímavé taky je, že průměry hodnot poměru nemocná/zdravá jsou v A vyšší jako v B, a to i ve třetí fázi, kde by se spíše očekával opak. Dané nesrovnalosti se dají vysvětlit nevelkým rozsahem zkoumaných souborů a také retrospektivní dizajn studie mohl představovat určitá omezení.

Diskuze

Třífázová scintigrafie skeletu je metodou vysoce sensitivní (94%), její specificita není tak výrazná (40% až 60%),²⁷ a tak je pravidlem, že se neobejdeme bez dalších vyšetření. Neuropatická osteoartropatie a osteomyelitida jsou zánětem charakterizovány patologické stavy, a i když je patogeneze zánětlivých změn podobná, předci jen závisí na etiologickém faktoru. V úvodu byly rozebrány teorie vzniku Charcotovy nohy, v druhém případě je kromě eskalovaných místních projevů hyperémie a exudace přítomná výrazná snaha zvládnout a eliminovat cizorodou noxu složkami nespecifické a specifické imunity, kde chemotaktické signály zprostředkují migraci leukocytů, atd. Uvedené procesy se dají zčásti vizualizovat pomocí substancí, které se, jako třeba ^{99m}Tc značený metylendifosfonát, při extravazálním průniku vážou na kostní hmotu. Z uvedeného vyplývá dobrá schopnost rozeznat zánětlivý proces měkkých tkání od alterace kostní tkáně.²⁵ Když jsou však zánět alokován v kostních, kloubních či periartikulárních strukturách výsledkem je stejný obraz u odlišných stavů, co se následně zrcadlí ve snížené specificitě. Jako zajímavou se ukázala myšlenka zkusit se zaměřit na jednotlivé fáze a následným porovnáním získaných aktivit, případně jejich změn rozhodnout o tom, jestli jsou dostatečně statisticky významné a umožňují diferenciaci obou procesů či nikoliv. Výsledky studie potvrdili výbornou schopnost rozlišit zdravé kontroly od obou chorobných stavů, co naplňuje představu o vysoké senzitivitě. Potvrdila se však i premisa o nízké specificitě, kdy se z naměřených hodnot intenzity kumulovaného RF nedá se statisticky dostatečnou významností určit zda daná hladina aktivity svědčí pro neuropatickou artropatii nebo osteomyelitidu. Zvýšené vychytávání ve druhé fázi odráží zvýšený krevní průtok, který může ovlivnit i zvýšené vychytávání ve třetí fázi, i když zde není přítomná kostní infekce.³⁶ Obecně se dá říci, že radionuklidová detekce nepředstavuje vždy dostatečně spolehlivou rozlišovací metodu mezi infekcí, zánětlivými změnami kolem fraktury nebo Charcotovou nohou.³³ Třífázová kostní scintigrafie (Tc-99m-MDP) vykazuje pro neuropatickou artropatii vysokou senzitivitu, ale nízkou specificitu. Gallium-67 má vysoký podíl falešně pozitivních výsledků a indikuje spíše frakturu než infekci.²⁸ Pro detekci osteomyelitidy se z hlediska specificity i senzitivity jako nejvhodnější jeví

vyšetření indiem-111 značenými leukocyty. Kombinací technik se dá specifická ještě zvýšit, třeba zobrazení značenými leukocyty (WBC) a dřeňového zobrazení pomocí sulfur koloidu.^{29,30} Uvádí se, že spojení dřeňového zobrazení a leukocytů je nadřazené kombinaci kostní scintigrafie a leukocytů v detekci neuropatické nohy, a tedy leukocytový scan doplněný zobrazením dřeně je nejvhodnějším pro zhodnocení přítomnosti kloubní infekce proti osteoartropatii. Prakticky se však tato kombinace neužívá. A jako referenční se udává ^{99m}Tc HMPAO WBC. Scintigrafické metody se často využívají v časně diagnostice osteomyelitidy a vymezují nejlepší terapeutický přístup.²⁷ Pro určení anatomické lokalizace infekčního procesu je zlatým standardem nukleární magnetická rezonance,³⁰ která je metodou vysoce specifickou (100%) a senzitivní (95%), která umožňuje stanovit rozsah a přítomnost infekce kosti případně okolních tkání. Porovnávání T1 a T2 vážených obrazů objasní i hraniční případy.³¹ Definitivní potvrzení přináší kostní biopsie, jako metoda referenční.²⁷ Při hluboce lokalizované infekci nemusí však uspět.³²

Léčba

Léčba pacientů s Charcotovou osteoartropatií, zejména v akutním stadiu, musí být zahájena promptně. Terapie se liší v jednotlivých stádiích podle aktivity onemocnění. Léčba je často zdlouhavá (nejčastěji 3-6 měsíců) a klade velké nároky na spolupráci pacienta. V akutním stadiu neprodleně musí být zajištěno maximální odlehčení postižené končetiny. (tabulka 2) Používá se celá řada různých typů odlehčovacích ortéz; zlatým standardem je nesnímatelná semirigidní fixace (TCC- Total Contact Cast). Studie z poslední doby ukazují, že léčba pomocí bisfosfonátů a kalcitoninem může výrazně přispět ke zlepšení průběhu onemocnění.³⁵ Chirurgická terapie v akutním stadiu onemocnění (hřebování, rekonstrukční výkony) není doporučována. U pacientů v chronickém stadiu onemocnění se musí dbát zejména na prevenci vzniku ulcerací, zvláště pak u pacientů s deformitami. Je nutné si uvědomit, že Charcotova osteoartropatie nemusí vždy skončit deformitou nohy. Za předpokladu včasné diagnózy a vhodné terapie můžeme deformitám zcela předejít. U těchto pacientů je indikována profylaktická obuv. Odlehčení je zcela zásadním opatřením a nelze ho žádnou jinou terapií obejít.³⁷ Nezbytnou součástí je tedy i pečlivá edukace pacienta s vysvětlením možných rizik nedodržování léčby (prodloužení terapie, vznik deformity, ulcerace, amputace). Délka terapie ortézou závisí na aktivitě onemocnění (obvykle 3-6 měsíců); před úplným vysazení odlehčovací pomůcky musí předcházet období částečné a postupně se zvyšující zátěže postižené končetiny. Rizikem předčasného zatěžování může být reaktivace onemocnění. Rizikem odlehčení je i aktivace onemocnění v druhé, dosud nepostižené končetině. U pacientů s těžkými deformitami lze při stabilizaci onemocnění provádět celou řadu korekčních chirurgických výkonů, jako jsou korekční osteotomie, fixace úlomků nebo repozice.¹⁵

Závěr

I přes naznačené nedostatky scintigrafických diagnostických postupů je jejich úloha a místo v řešení daných patologických stavů nezastupitelná. Po prostém rentgenovém snímku je ^{99m}Tc -MDP kostní scintigrafie následujícím krokem. Když je negativní, je zde malá pravděpodobnost osteomyelitidy³² a diferenciálně diagnostická úvaha se orientuje na jinou klinické manifestaci odpovídající jednotku. Jestli je pozitivní, měla by být provedena doplňující studie pro potvrzení nebo vyloučení kostní infekce. Jde o scintigrafii využívající principy patofyziologie zánětu s migrací specifických buněčných populací, jako radioindikatory figurují ^{67}Ga -galium citrát, leukocyty značené prostřednictvím ^{111}In oxinu, leukocyty značené prostřednictvím ^{99m}Tc -HMPAO nebo imunoscintigrafie pomocí značených protilátek vázaných na povrchové antigeny granulocytů.²⁷ Při přetrvávající diagnostické nejistotě přichází v úvahu použití magnetické rezonance. Kostní biopsie je invazivní postup, který představuje zlatý standard v hodnocení přítomnosti infekce. Časné rozpoznání a okamžitá imobilizace jsou základní sekundárně preventivní principy řídicí a determinující výsledky terapie.³³ Odhad rizika kostní zlomeniny lze pomocí kalkaneální ultrasonometrie.³⁴ Po stabilizaci onemocnění lze indikovat celou řadu různých korekčních výkonů, které mají za cíl snížit zejména riziko ulcerací.

Souhrn

CÍL: Záměrem mé práce bylo stručně zaznamenat současné poznatky o neuropatické osteoartropatii diabetiků (Charcotova noha) s důrazem na diagnostiku pomocí třífázové scintigrafie skeletu. Současně pomocí vyhodnocení klinické retrospektivní studie posoudit možnosti jejího odlišení od osteomyelitidy na základě hodnot získaných ve 2. a 3. fázi radionuklidového vyšetření.

MATERIÁLY A METODY: Vyhodnoceny byly záznamy 20 diabetických pacientů, 12 s diagnózou Charcotovy nohy a 8 s osteomyelitidou. Kontrolní soubor představovalo 9 zdravých osob. U všech byla provedena třífázová kostní scintigrafie pomocí ^{99m}Tc -MDP (metylendifosfonát) a kumulace byla sledována ve 2. a 3. fázi procesu. Srovnání znaků bylo provedeno t testem srovnávání průměrů.

VÝSLEDKY: Od zdravých kontrol se statisticky významně lišili jak neuropatické subjekty, tak pacienti s osteomyelitidou, tito významněji. Výsledné poměry aktivit nemocná/zdravá končetina se u skupiny s neuropatií významně statisticky nelišily od hodnot získaných u osteomyelitid. Rozdíl mezi aktivitami ve 3. a 2. fázi byl významný jen při srovnání kontrol a osteomyelitid. Změny aktivit v čase k rozlišení prvního souboru od druhého nevedou. Rozdíly aktivit v rámci vlastního souboru byly významné jen u osteomyelitid. Kontroly a pacienti s neuropatií vykazovali malé změny v aktivitě mezi 3. a 2. fází.

ZÁVĚR: Z výsledků vyplývá, respektive se potvrzuje, že třífázové scintigrafie skeletu spolehlivě odliší zdravou končetinu od postižené. Usuzovat však jestli je za zvýšenou kumulaci radiofarmaka odpovědná kostní infekce nebo neuropatická artropatie se statisticky významně nedá. K jejich odlišení je potřeba specifitějších metod.

Tabulka 1

Výsledné hodnoty měření

CHARCOT		2. fáze Statická		3. fáze Statická		rozdíl 3-2 fáze	
pacient	vek	B.P.D.	B.P.P.	DORS	PLANT	DORS-BPD	PLANT-BPP
A1	55	1,79	1,96	1,83	1,65	0,04	-0,31
A2	46	1,49	1,35	1,69	1,53	0,2	0,18
A3	72	2,04	1,9	2,28	2,29	0,24	0,39
A4	60	2,58	2,29	2,76	2,78	0,18	0,49
A5	58	1,38	1,3	1,6	1,69	0,22	0,39
A6	47	2,51	2,45	2,67	2,57	0,16	0,12
A7	77	1,79	1,69	1,99	1,86	0,2	0,17
A8	56	3,3	3,5	1,49	1,65	-1,81	-1,85
A9	56	4,95	4,26	4,43	3,88	-0,52	-0,38
A10	65	1,1	1,09	1,19	1,18	0,09	0,09
A11	60	1,9	1,88	1,62	1,75	-0,28	-0,13
A12	59	3,64	3,19	3,94	3,36	0,3	0,17

OSTEOMYELITIS		2. fáze Statická		3. fáze Statická		rozdíl 3-2 fáze	
pacient	vek	B.P.D.	B.P.P.	DORS	PLANT	DORS-BPD	PLANT-BPP
B1	61	3,03	2,75	2,13	1,88	-0,9	-0,87
B2	46	2,11	2,04	1,83	1,82	-0,28	-0,22
B3	68	2,33	2,3	1,88	2,08	-0,45	-0,22
B4	80	1,85	1,67	1,51	1,51	-0,34	-0,16
B5	52	1,73	1,89	1,76	1,73	0,03	-0,16
B6	58	3,3	3,22	2,53	2,47	-0,77	-0,75
B7	65	2,27	2,27	1,82	1,77	-0,45	-0,5
B8	59	1,15	1,18	1,27	1,29	0,12	0,11

KONTROLY		2. fáze Statická		3. fáze Statická		rozdíl 3-2 fáze	
pacient	vek	B.P.D.	B.P.P.	DORS	PLANT	DORS-BPD	PLANT-BPP
C1	50	1,15	1,16	1,09	1,11	-0,06	-0,05
C2	80	0,98	1,04	0,85	0,8	-0,13	-0,24
C3	85	0,94	0,95	1,19	1,2	0,25	0,7
C4	87	0,91	0,87	1,04	1,02	0,13	0,15
C5	54	1,04	1,18	1,04	1,05	0	-0,13
C6	50	0,97	1	0,97	1	0	0
C7	46	1,13	1,1	0,95	0,98	-0,18	-0,3
C8	66	1,2	1,14	1,33	1,3	0,13	0,16
C9	47	0,96	0,94	0,95	0,93	-0,01	-0,01

vysvětlení viz. text

Tabulka 2

Klasifikace, Charakteristiky a Léčebné Postupy u Charcotovy Nohy

Stadium	Charakteristiky	Léčba*
0 Klinické	Erytém, edém, lokálně zvýšená teplota	Minimální zatěžování (případně TCC), sledování
1 Fragmentace	Kolemkloubní zlomenina, kloubní dislokace, nestabilita, defromace	TCC, minimální zatěžování
2 Koalescence	Reabsorbce kostních úlomků	TCC a následně ortotická pomůcka CROW
3 Reparace	Stabilní noha	Možná chirurgická intervence s odstraněním prominujících kostních výběžků traumatizujících kůži

Nesnímatelná semirigidní fixace = TCC = total contact cast ;Ortotická pomůcka = CROW = Charcot restraint orthotic walker.

* Použití speciálně upravených bot, případně vložek do bot

Kelikian AS. Operative treatment of the foot and ankle. Stamford, Conn.: Appleton & Lange, 1999:153

Seznam použité literatury

1. ANDĚL, MICHAL. *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. 1. vyd. Praha : Galén, 2001, s. 85-91. ISBN 80-7262-047-9
2. ARMSTRONG, D.G. et al. The natural history of acute Charcot's arthropathy in the diabetic foot specialty clinic. *Diabet Med*, 1997, no. 14, p. 357-63
3. SOMMER, T.C. LEE, T.H. Charcot Foot: The Diagnostic Dilemma. *American Family Physician* [online]. 2001, vol. 64, no. 9 [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://www.aafp.org/afp/20011101/1591.html>
4. JEFFCOATE, W.J. GAME, F. CAVANAGH, P. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet*, 2005, vol. 366, p. 2058-61
5. ARMSTRONG, D.G. LAVERY, L.A. Acute Charcot's arthropathy of the foot and ankle. *Phys Ter* [online]. 1998, vol. 78, no. 1, [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://www.ptjournal.org/cgi/content/abstract/78/1/74>.
6. LAMBERT, A.P. CLOSE, F.C. Charcot Neuroarthropathy of the Wrist in Type 1 Diabetes
Diabetes Care [online] 2005, vol 28, no.4 [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/citmgr?gca=diacare;28/4/984>
7. BROWER, A.C. ALLMAN, R.M. Pathogenesis of the neurotrophic joint: neurotraumatic vs. neurovascular. *Radiology* 1981, no. 139, p. 349-54.
8. JEFFCOATE, W.J. LIMA, J. NOBREGA, L. The Charcot foot. *Diabet Med* [online]. 2000 2000, vol. 17, no. 4 [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1046/j.1464-5491.2000.00233.x?prevSearch=authorsfield%3A%28Jeffcoate%2CW.%29++or+authorsfield%3A%28Lima%29>
9. PETROVA, N.L. et al. Difference in Presentation of Charcot Osteoarthropathy in Type 1 Compared With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [online]. 2004, vol. 27, no. 5 [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/27/5/1235->

a?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&author1=Petrova&se
archid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT

10. EDELMAN, S.V. et al. Neuro-osteoarthropathy (Charcot's joint) in diabetes mellitus following revascularization surgery. Three case reports and a review of the literature. *Arch Intern Med* [online]. 1987, vol. 147, no. 8, [cit. 2007-05-28]

Dostupné z:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pubmed>

11. KUMAR V. KOTRAN R.S. ROBBINS S.L. *Robins Basic Pathology*. 7th ed, Philadelphia : Saunders, 2003. 758 p. ISBN 0-7216-9271-5

12. BOULTON, A.J.M. et al. Diabetic Neuropathies. *Diabetes Care*, 2005, vol. 28, no. 4, p. 956-62

13. SHAPIRO, S.A. et al. Normal blood flow response and vasomotion in the diabetic Charcot foot. *J Diabetes Complications* [online]. 1998, vol. 12, no. 3, [cit. 2007-05-28] Dostupné z:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T88-3WNMDJ3-

[5&_user=1490772&_coverDate=05%2F06%2F1998&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000053052&_version=1&_urlVersion=0&_userid=1490772&md5=695c1a008111e2b0c1e7801b230eb2ab](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T88-3WNMDJ3-5&_user=1490772&_coverDate=05%2F06%2F1998&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000053052&_version=1&_urlVersion=0&_userid=1490772&md5=695c1a008111e2b0c1e7801b230eb2ab).

14. SHAH, M. *Charcot arthropathy (emedicine)* [online]. 13.7.2004 [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://www.emedicine.com/orthoped/topic381.htm>

15. CAPTUO, M.G. et al. The Charcot Foot in Diabetes: Six Key Points. *Am Fam Physician* [online]. 2001, vol. 57, no. 11, [cit. 2007-05-28] Dostupné z:

<http://www.aafp.org/afp/980600ap/caputo.html>.

16. CHEN, H.-W. et al. Neuropathic Osteoarthropathy (Charcot's Foot) as a Chronic Complication of Diabetes - A Case Report. *Tzu Chi Med J*, 2005, vol. 17, no. 4, p.287-290

17. BLOOMGARDEN, Z.T. American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, 2000: The Diabetic Foot. *Diabetes Care* [online]. 2001, vol. 24, no. 5, [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/24/5/946?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Charcot+neuroarthropathy&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>
18. TESFAYE, S. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* [online]. 1995, vol. 39, no. 11 [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://www.springerlink.com/content/?k=10.1007%2fs001250050586>. ISSN: 1432-0428
19. GIURATO, L. UCCIOLI, L. The diabetic foot: Charcot joint and osteomyelitis. *Nucl Med Commun* [online]. 2006, vol. 27, no. 9, [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://www.nuclearmedicinecomm.com/pt/re/nucmedcomm/abstract.00006231-200609000-00010.htm;jsessionid=GbGQyDL2d010h4yLpFnWphyT47nCzvTRQHnnFQZ40Q718lGvq1wn!959335381!-949856145!8091!-1?index=1&database=ppvovft&results=1&count=10&searchid=1&nav=search>.
20. LARROQUE, G. et al. Imaging of the diabetic foot. *Journal de Radiologie* [online]. 2006, vol. 87, no. 5, [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://www.masson.fr/masson/portal/bookmark?Global=1&Page=18&MenuIdSelected=106&MenuItemSelected=0&MenuSupportSelected=0&CodeProduct4=581&CodeRevue4=JR&Path=REVUE/JR/2006/87/5/ARTICLE11474313735.xml&Locations>.
21. CHANTELAU, E. The perils of procrastination: effects of early vs. delayed detection and treatment of incipient Charcot fracture. *Diabetic Medicine* [2005] online. vol. 22, no. 12, [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1464-5491.2005.01677.x>.

22. Český lékopis 1997, 3.díl, str. 3351
23. ULLMANN, V. Nukleární medicína. *AstroNuklFyzika* [online]. 2001, [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/strana2.htm>.
24. ŠANTORA, J. Využití diagnostických metod nukleární medicíny v ordinaci praktického lékaře pro děti. Doporučené postupy pro praktické lékaře. *Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně* [online]. [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://www.cls.cz/dokumenty2/os/r014.rtf>.
25. PRÁŠEK, J. et al. Radionuclide imaging in inflammatory skeletal disease. *Skripta Medica (Brno)* [online]. 2000, vol. 73, no. 3, [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://www.med.muni.cz/biomedjournal/pdf/2000/03/183-189.pdf>.
26. ŠANTORA, J. Využití diagnostických metod nukleární medicíny v ordinaci praktického lékaře pro dospělé. Doporučené postupy pro praktické lékaře. *Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně* [online]. [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://www.cls.cz/dokumenty2/os/r013.rtf>.
27. DELCOURT, A. Comparison between Leukoscan® (Sulesomab) and Gallium-67 for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Metab* [online]. 2005, vol. 31, no. 2, [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://www.masson.fr/masson/portal/bookmark?Global=1&Page=18&MenuIdSelected=106&MenuItemSelected=0&MenuSupportSelected=0&CodeProduct4=535&CodeRevue4=DM&Path=REVUE/DM/2005/31/2/ARTICLE11144226534.xml&Locations=>.
28. DEVENDRA, D. Diagnosing Osteomyelitis in Patients With Diabetic Neuropathic Osteoarthropathy. *Diabetes Care* [online] 2001, vol. 24, [cit. 2007-05-28] Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/24/12/2154>.
29. REMEDIOS, D. 99mTc-nanocolloid scintigraphy for assessing osteomyelitis in diabetic neuropathic feet. *Clin Radiol* [online]. 1998, vol. 53, no. 2, [cit. 2007-05-29] Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=9502088.
30. SELLA, E.J. Imaging modalities of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg* [online]. 2003, vol. 20, no. 4, [cit. 2007-05-29] Dostupné z:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14636035&dopt=Abstract.

31. MARCUS, C.D. et al. MR imaging

of osteomyelitis and neuropathic osteoarthropathy in the feet of diabetics.

Radiographics, 1996, vol. 16, [cit. 2007-05-29] Dostupné z:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?itool=abstractplus&db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=abstractplus&list_uids=8946539

32. GRAYSON, M.L. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* [online]. 1995, vol. 273, no.

9, [cit. 2007-05-29] Dostupné z: <http://jama.ama->

[assn.org/cgi/content/abstract/273/9/721?ijkey=ee57149356fb5fa697912f66592ef30e972f5f7f&keytype2=tf_ipsecsha](http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/273/9/721?ijkey=ee57149356fb5fa697912f66592ef30e972f5f7f&keytype2=tf_ipsecsha).

33. POIRIER, J.Y. et al. Diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot with a

99mTc -HMPAO leucocyte scintigraphy combined with a 99mTc -MDP bone

scintigraphy. *Diabetes Metab* [online]. 2002, vol. 28, no. 6, [cit. 2007-05-29]

Dostupné z:

http://www.masson.fr/masson/portal/editorialproduct/ARTICLE.pdf;jsessionid=3EB69D4EF6D4E5BDEE8084E2096E41EF.lbmastin2?CodeRevue=DM&ProductCode=535&PathXML=REVUE/DM/2002/28/6/ARTICLE111061716711.xml&path=REVUE/DM/2002/28/6/485/pdf_45368.pdf.

34. JIRKOVSKÁ, A. et al. Calcaneal ultrasonometry in patients with Charcot osteoarthropathy and its relationship with densitometry in the lumbar spine and femoral neck and with markers of bone turnover. *Diabetic Medicine* [online].

2001, vol. 18, no. 6, [cit. 2007-05-29] Dostupné z: [http://www.blackwell-](http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1046/j.1464-5491.2001.00511.x)

[synergy.com/doi/abs/10.1046/j.1464-5491.2001.00511.x](http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1046/j.1464-5491.2001.00511.x).

35. PITOCCO, D. et al. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* [online]. 2005,

vol. 28, [cit. 2007-05-29] Dostupné z:

<http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/28/5/1214>.

36. EDMONDS, M.E. et al. Increased Uptake of Bone Radiopharmaceutical in Diabetic Neuropathy. *QJM* [online] 1985, vol. 57, no. 224, [cit. 2007-05-29]

Dostupné z: <http://qjmed.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/57/3-4/843>.

37. SINACORE, D.R. WITHRINGTON, N.C. Recognition and management of acute neuropathic (Charcot) arthropathies of the foot and ankle. *J Orthop Sports Phys Ther* [online]. 1999, vol. 29, no. 12, [cit. 2007-05-29] Dostupné z: http://www.medscape.com/medline/abstract/10612071?src=emed_ckb_ref_0.
ISSN: 0190-6011