

# **DIPLOMARBEIT**

## **DAS OUTCOME DER CHARCOT- NEUROOSTEOARTHROPATHIE AN DER DIABETES-AMBULANZ DES LKH- UNIVERSITÄTSKLINIKUMS GRAZ IN DEN JAHREN 2005-2010**

eingereicht von

**Wolfgang Schrenk**

Mat.Nr.: 0311382

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**UKIM für Endokrinologie**

unter der Anleitung von

**Prof. Dr.Pieber**

**OA Dr.Köhler**

Graz am 16.11.2011

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 16.11.2011*

*Unterschrift*

## **Danksagung**

Besonderer Dank für die gute und kompetente Betreuung beziehungsweise Beratung bei der Arbeit am empirischen Teil dieser Arbeit sowie des Hauptteils geht an Herrn Oberarzt Dr. Gerd Köhler und an Herrn Professor Dr. Th. Pieber der Universitätsklinik für Endokrinologie des LKH-Universitätsklinikums Graz.

Weiterer Dank geht an das Personal der Diabetes Ambulanz für die Hilfe beim Auffinden der Patientenakte während des Arbeitens am empirischen Teil der Arbeit.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Charcot-Neuroosteoarthropathie synonym auch DNOAP (diabetische Neuroosteoarthropathie) genannt, ist eine seltene und deshalb oft wenig beachtete Entität innerhalb des Formenkreises des diabetischen Fußsyndroms. Ziel dieser Arbeit ist die Analyse des primären Outcomes dieser Erkrankung an der Diabetes-Ambulanz des LKH Graz und dessen Vergleich mit dem internationalen Umfeld. So sollen unter Zuhilfenahme der aktuellen Literatur, Handlungsanweisungen für die Therapie der DNOAP abgeleitet werden, die zur Verbesserung des Outcomes klar geeignet sind.

**Methoden:** In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurde das Outcome von 25 Patienten aus den Jahren 2005-2010 an der Diabetes-Ambulanz des LKH-Graz durch das Sammeln von Daten aus bestehenden Patienten-Karteien und digitalen Patientendokumenten und deren statistischer Analyse mittels Excel erfasst. Zum internationalen Vergleich der Ergebnisse und der Evaluierung der gegenwärtigen Therapiekonzepte wurde die aktuelle Literatur recherchiert.

**Ergebnisse:** Die zur Beschreibung des Outcomes zentralen Daten sind die mittlere Dauer der Stabilisierung (7,5 Monate), die Ulkus-Inzidenz und der sich daraus in der Folge ableitenden notwendigen Operationen. Bei 80% aller Patienten traten Ulzerationen auf, dies führte zu insgesamt 11 operativen Eingriffen, darunter 3 minor- und 2 major(=Unterschenkel)-Amputationen.

**Diskussion:** Die obengenannten Ergebnisse lagen trotz der kleinen Fallzahl besonders in Hinsicht auf die Amputationsrate klar auf der Höhe des internationalen Umfelds. In Hinsicht auf die Evaluierung aktueller Therapieoptionen ist der Gold Standard in der Therapie der DNOAP weiterhin der TCC (total contact cast). Das wichtigste Mittel zur Verbesserung des Outcomes der DNOAP stellt die bessere Bekanntmachung des Krankheitsbildes dar um rasch eine adäquate Therapie einleiten zu können.

**Schlüsselwörter:** Charcot-Neuroosteoarthropathie, DNOAP, Outcome, Ulkus, Stabilisierung, Amputation, TCC.

## Abstract

**Background:** The Charcot-Neuroosteoarthropathy also called DNOAP (diabetic Neuroosteoarthropathy) is a rare and often less-noticed entity within the diabetic foot-syndrome. The target of this paper is the analysis of the primary outcome of this disease at the diabetic outpatient clinic of the LKH Graz and its comparison with international findings. Furthermore -by using the current literature- directives for the therapy of the DNOAP shall be worked out, which are useful for improving its outcome.

**Methods:** In this retrospective monocentric study the outcome of 25 patients, which were treated at the above mentioned institution in the years 2005 to 2010, was statistically analyzed using descriptive statistic analyses, data was collected from existing patient-card indexes and digital patient data. For the comparison of the findings and the evaluation of current therapy-concepts the current literature was researched.

**Results:** The central data describing the outcome are the mean time of stabilisation (7,5 months), the incidence of ulceration and the consequently necessary surgical treatments. Ulceration occurred in 80% of all cases, leading to 11 surgical treatments, among these were 3 minor- and 2 major(=below knee) amputations.

**Discussion:** The above mentioned findings (despite the small case number) were well within the international findings especially regarding the amputation rate. Concerning the evaluation of current therapy-options the TCC(total contact cast) is still the gold standard in the therapy of the DNOAP. The most important tool for improving the outcome of the DNOAP is the further publication of its clinical picture in order to quickly induce the adequate therapy.

**Key words:** Charcot-Neuroosteoarthropathy, DNOAP, outcome, ulceration, stabilisation, amputation, TCC

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	2
Zusammenfassung.....	3
Abstract.....	4
Inhaltsverzeichnis.....	5
Glossar und Abkürzungen.....	6
Abbildungsverzeichnis .....	7
1 Einleitung .....	8
2 Themenfindung .....	8
3 Definition der Charcotneuroosteoarthropathie.....	9
3.1 Historie.....	9
3.2 Krankheitsbild .....	9
3.3 Ursachen, Pathomechanismen und Risikofaktoren.....	10
3.4 Epidemiologie der Charcot-Arthropathie .....	15
4 Diagnostik der Charcotneuroosteoarthropathie .....	17
4.1 Klinik, körperliche Untersuchung.....	18
4.2 Bildgebung.....	20
5 Therapie der akuten und chronischen Charcotneuroosteoarthropathie.....	23
5.1 Immobilisierung.....	23
5.2 Pharmakotherapie.....	24
5.3 Chirurgische Maßnahmen.....	27
5.4 Zukünftige und alternative Therapien.....	29
6 Methoden.....	30
7 Ergebnisse.....	32
8 Diskussion .....	42
9 Literaturverzeichnis.....	48

## **Glossar und Abkürzungen**

DNOAP	Diabetische Neuroosteoarthropathie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
TCC	Total Contact Cast
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MRA	Magnet-Resonanz Angiographie
CT	Computer-Tomographie
US	Ultraschall
KDM	Knochendichtemessung
PET	Positronenemissionstomographie
FDG-PET	Fluordesoxyglucose - PET
ABI	Arm Bein-Index
HMPAO	Hexamethylpropylenaminnoxim
FCDS	farbcodierte Duplexsonographie
DSA	digitale Substaktionsangiographie
EVR	endovaskuläre Rekanalisation
HbA1c	Hämoglobin A 1 glycosyliert
OAD	orales Antidiabetikum

## Abbildungsverzeichnis

**Abb.1.:** RANK/RANKL-OPG signaling (übernommen von Molines et al. Diabetes Metab. 2010), Quelle: Molines L, et al. Charcot's foot: newest findings on its pathophysiology, diagnosis and treatment.

Diabetes Metab (2010), doi;10.1016/j.diabet.2010.02.002.

**Abb.2.:** Pathophysiologie der DNOAP (adaptiert nach Jeffcoate et al Lancet 2010)

**Abb.3.:** Links: Akuter Charcotfuß mit Schwellung, Rötung und Fußdeformität

**Abb.4.:** Geschlechtsverteilung

**Abb.5.:** Diabetes-Typ

**Abb.6.:** Diagnostische Bildgebung

**Abb.7:** Typisierung nach Sanders und Frykberg

**Abb.8:** Rezidiv am kontralateralen Fuß

**Abb.9:** Dauer erste Symptome bis adäquate Therapie

**Abb.10.:** Diabetes-Therapie

**Abb.11.:** Art der Insulintherapie

**Abb.12.:** notwendige pAVK-Interventionen (Patienten)

**Abb.13.:** Verlauf der Temperaturdifferenz

**Abb.14.:** Entlastung Charcot in der akuten Phase der Erkrankung (Patienten)

**Abb.15.:** Dauer bis zur Stabilisierung in Monaten

**Abb.16:** Ulkuszinzidenz

**Abb.17.:** Ulkus: Charcot dabei akut/chronisch

**Abb.18.:** Durchgeführte Operationen

# 1 Einleitung

Im Hauptteil der Arbeit werden nach dem Kapitel Themenfindung und einer kurzen Definition der Grundbegriffe der Erkrankung die Empfehlungen und neuesten Erkenntnisse aus der aktuellen Literatur zur Ätiopathogenese, Diagnose und Therapie der Charcot-Osteoarthropathie dargestellt; Die genaue Aufarbeitung des Outcomes dieser Entität an der Diabetes-Ambulanz des Universitätsklinikums LKH-Graz wird im empirischen Teil der Arbeit und in der Diskussion vorgenommen.

## 2 Themenfindung

Das Thema ist von Interesse da es sich bei der sogenannten Charcotneuroosteoarthropathie um eine oft wenig beachtete und darum oft fehldiagnostizierte Entität aus dem Formenkreis des diabetischen Fußsyndroms handelt, bei welcher -entsprechend ihres Synonyms DNOAP (diabetische Neuroosteoarthropathie)- Diabetes mellitus und die durch diesen entstandene periphere Neuropathie eine große Rolle spielt. Im Gegensatz zu seinen wichtigsten klinischen Differentialdiagnosen Osteomyelitis und Erysipel handelt es sich aber um keine infektiöse Erkrankung.

Von besonderem Interesse ist die adäquate und möglichst früh in die Wege geleitete Therapie der akuten Phase der Erkrankung, welche ihrerseits eine möglichst frühe Diagnose benötigt, um die bei dieser Erkrankung auftretenden schweren Spätfolgen zu vermeiden.

Die möglichst genaue retrospektive Evaluierung der Behandlungserfolge bzw. des Outcomes der Charcotosteoarthropathie von 2005-2010 an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin am LKH-Graz soll zur Verbesserung der Behandlung des Charcot-Fußes beitragen.

### **3 Definition der Charcotneuroosteoarthropathie**

Die Charcotneuroosteoarthropathie ist eine der schwersten Komplikationen des Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) bei welcher es im Rahmen einer diabetischen peripheren Neuropathie zu einer progredienten Destruktion von knöchernen und gelenkigen Strukturen der unteren Extremität, genauer des Fußes kommt, daher auch das Synonym **DNOAP**.

#### **3.1 Historie**

Im Jahr 1831 beschrieb der Arzt John Kearsley Mitchell 12 Fälle einer Krankheit, die mit der Zerstörung von Knochen und Gelenken durch eine Denervation der unteren Gliedmaße nach einer Rückenmarksläsion einhergeht [1]. Erst im Jahr 1881, also 50 Jahre später erhielt der französische Neurologe Jean-Martin Charcot für seine Forschung an Tabes dorsalis-bedingten Arthropathien internationale Anerkennung. Er beschrieb eine eindeutig neuropathologisch bedingte Osteoarthropathie der langen Knochen und Gelenke, welche als gesonderte Pathologie anerkannt und nach ihm selbst als „Charcot-Krankheit“ bezeichnet wurde[2].

Die Charcot-Arthropathie als eine Folge von Diabetes mellitus-bedingter Neuropathie beschrieb als Erster William Reilly Jordan im Jahr 1936[ 3].

#### **3.2 Krankheitsbild**

Die Charcotneuroosteoarthropathie wird in zwei Phasen unterteilt, in eine akute und in eine chronische: Klinisch präsentiert sie sich in ihrer akuten, inflammatorischen Phase meist als einseitige Rötung und Schwellung eines Fußes mit im Vergleich zur Gegenseite schon mittels Palpation relativ deutlich fühlbarer erhöhter Hauttemperatur. Trotz der immer bestehenden peripheren Neuropathie kann der betroffene Fuß schmerzhaft sein. Bei den meisten Fällen der DNOAP besteht keine

periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), der akute Charcot kann aber auch nach Revaskularisation einer ebensolchen auftreten. Die Haut ist meist noch intakt. In späteren Phasen und in der chronischen „ausgebrannten“ Phase der Erkrankung zeigen sich dann häufig starke Deformitäten des Fußskeletts mit Verlust der Längs- und Querwölbung. Die Charcot-typische „rocker bottom“-Deformität zu Deutsch „Tintenlöscherdeformität“, ist das Extrembild der DNOAP und kann -bei entsprechender Ausprägung- mit einer Beinlängendifferenz einhergehen. Es kommt dann auch zum vermehrten Auftreten von Druckulzera durch die im Rahmen der knöchernen Veränderungen entstandenen Exostosen.

### 3.3 Ursachen, Pathomechanismen und Risikofaktoren

Neben der historischen, vom Entdecker dieser Entität erforschten Ursache der Charcot-Arthropathie dem Tabes dorsalis und der heute am bedeutendsten Ursache dem Diabetes mellitus gibt es eine ganze Reihe anderer Pathologien welche mit der Entstehung einer Charcot-Arthropathie einhergehen können. Als gemeinsamer Nenner besteht eine periphere Neuropathie sei es nun durch eine Infektion, Intoxikation oder direkte Nervenverletzung. Als Beispiele sind zu nennen: Amyloidose, Alkoholismus, Zerebralparese, Charcot Marie Tooth-Syndrom, kongenitale Unempfindlichkeit gegen Schmerz, idiopathische sensomotorische Neuropathie, Lepra, Perniciöse Anämie, Poliomyelitis, Einnahme von Steroiden, Syphilis, Operationen, Syringomyelie, Spina bifida, spinale oder periphere Nervenverletzung und Traumen verschiedener Art [4].

Die **Ätiopathogenese** der Charcotosteoarthropathie wurde lange Zeit auf 2 rein mechanische Theoreme gestützt, obwohl anfangs als gegensätzlich betrachtet überschneiden sie sich in gewissen Punkten, diese sind die **neurotraumatische** und die **neurovaskuläre** Theorie[5]. Die neurotraumatische Theorie besagt, dass es aufgrund einer diabetischen, alkoholinduzierten oder auf andere Weise toxisch verursachten, peripheren Neuropathie, mit ihrer Störung der Propriozeption und eines generellen sensiblen Ausfalls zu einer pathologischen plantaren Druckumverteilung kommt. Die motorische Neuropathie führt zu einer Atrophie von intrinsischen Muskeln und der Imbalance zwischen Flexoren und Extensoren.

Zusätzlich verlieren die Knochen und Gelenke ihre protektive sensorische Kapazität, was repetitive Traumen zulässt und in der Folge zu exzessiver Bänderdehnung, Mikrofrakturen und weiterer Gelenkdislokation führt [5].

Die neurovaskuläre Theorie sagt aus, dass eine autonome Neuropathie zu einer Steigerung des Blutflusses im Fuß führt, was durch Öffnung arteriovenöser Shunts zustande kommt. Das soll eine Schwächung der Knochenstruktur durch verstärkte ossäre Resorption verursachen. An einem so geschwächten Fuß kann es dann wieder leichter zu Mikrofrakturen und Dislokationen kommen [6] [5].

Obwohl beide Theorien attraktiv erscheinen, können sie doch einige der spezifischen Eigenschaften der akuten DNOAP nicht erklären. So tritt diese meist unilateral auf während die Neuropathie so gut wie immer beidseitig auftritt. Dazu ist die Neuropathie eine häufige Komplikation von Diabetes während die akute DNOAP selten ist. Ebenso kann die Verbindung mit der anfänglich beobachtbaren Inflammation mittels rein mechanischer Erklärungsansätze nicht hergestellt werden[5].

Die meisten dieser ungeklärten Fragen zur Pathogenese der DNOAP können durch eine neuere „**inflammatorische**“ **Theorie** beantwortet werden. Diese geht von einem Trigger-Faktor wie einem unbemerkten kleinen Trauma, einem infizierten Ulkus oder operativen Eingriffen am Fuß aus. Als Gemeinsamkeit besteht bei diesen Faktoren die lokale Entzündung. Auch ist damit eine Ausschüttung von proinflammatorischen Cytokinen wie Interleukin 1beta, Interleukin 6 und TNF-alpha vergesellschaftet, welche als Mediatoren für Knochenresorption und gesteigerte Osteoklasten-Aktivität gelten. Dabei fällt auf, dass es trotz der Ausschüttung dieser proinflammatorischen Cytokine bei Patienten mit akuter DNOAP zu einer Dissoziation der deutlichen lokalen Inflammation von der kaum vorhandenen systemischen Entzündungsantwort kommt. So lassen sich nur geringe Erhöhungen des CRP und der BSG bei einer normalen Leukozytenzahl nachweisen[7] [8].

Bei Patienten mit akuter DNOAP führen diese Cytokine zu einer erhöhten Expression des Rezeptor Aktivators des nuklearen Faktors kappaB (RANK) Liganden. Der RANK Ligand (RANK-L) ist in den Zellmembranen von Osteoblasten und Knochenmark-

Stromazellen lokalisiert und gehört der TNF-Superfamilie an. Sein Rezeptor RANK wird in der Membran von pre-Osteoklasten und anderen Zellen dieser Membranlinie exprimiert und gehört zu der TNF-Rezeptor Superfamilie[9]. Die Rolle dieses RANK/RANKL Signalweges bei der Pathogenese der akuten DNOAP wurde erstmals von Jeffcoate im Jahr 2004 propagiert. Er beobachtete eine Überexpression von RANK-L bei einer Reihe von degenerativen Knochenerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, der postmenopausalen und Glucocorticoid-induzierten Osteoporose und beim multiplen Myelom[10]. RANK-L stimuliert die Expression des nuklearen Faktors (=NF)-kappaB, einem Transkriptionsfaktor, der dann die Reifung von Osteoklasten-Vorläuferzellen zu reifen Osteoklasten bewirkt, außerdem induziert NF-kappaB die vermehrte Expression von Osteoprotegerin (OPG) einem Glycoprotein, welches als Lockvogelrezeptor für RANKL dient und dessen Effekten gezielt entgegenwirkt und so eine überschießende Osteolyse verhindert (siehe Abb.1.)

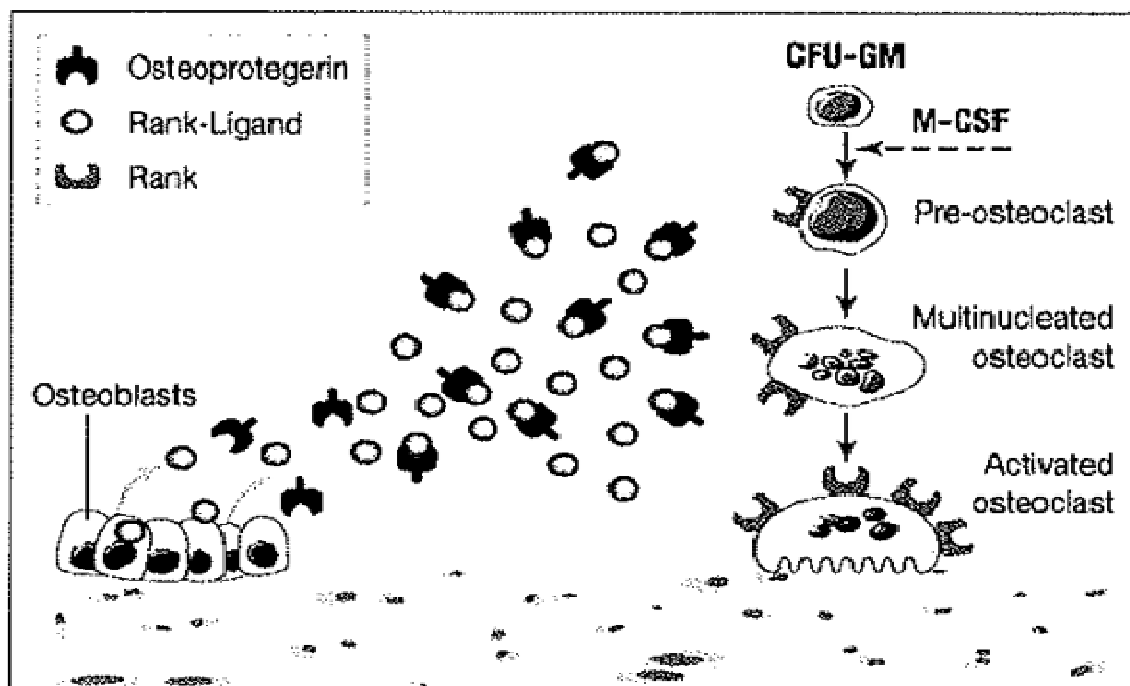


Abb.1.: RANK/RANKL-OPG signaling (übernommen von Molines et al. Diabetes Metab. 2010)

Verschiedene Regulationsmechanismen dieses RANK/RANKL/OPG-Systems spielen eine Rolle beim Remodelling von Knochen, dazu zählen andere Cytokine, Wachstumsfaktoren und Hormone, welche variabel die Expression von RANKL erhöhen (wie IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF  $\alpha$ , Glucocorticoide und Parathormon) oder sie unterdrücken (wie Geschlechtshormone, Calcitonin, calcitonin gene-related peptide (CGRP) und Leptin), so können sie den Knochenumsatz stimulieren oder ihn herabsetzen [11]. Unterstützt wird die Bedeutung dieses Signalweges zusätzlich bei der Pathogenese der akuten DNOAP dadurch, dass er auch bei der Kalzifizierung der Wand von Arterien (=Mönkebergsche Mediasklerose) beteiligt ist, welche sehr deutlich mit der distal-symmetrischen Neuropathie bei Diabetes wie auch mit der akuten Charcot-Arthropathie assoziiert ist [12,13,14].

Zusammengefasst werden also durch einen –meist physikalisch-mechanischen Triggerfaktor inflammatorische Zytokine freigesetzt welche eine erhöhte Expression von RANKL bewirken was zu äußerlich sichtbaren klinischen Entzündungszeichen und der Reifung und Aktivierung von Osteoklasten führt. Die Folge ist die Destruktion der normalen Knochenstruktur und damit auch des (Fuß-)Skellets an sich. Bei Gesunden wird dieser Prozess durch eine schmerzbedingte Immobilisierung frühzeitig limitiert; Wenn aber die Schmerzempfindung aufgrund der sensorischen Neuropathie stark reduziert ist fällt dieser protektive Hemmmechanismus aus und es kommt zu einer Fortsetzung des Entzündungsprozesses, was schließlich zu Osteolyse und Frakturen führt. Im Endeffekt kommt es zu einem Circulus vitiosus aus Entzündung und Verschlechterung der Knochenstruktur [5].

Ausschlaggebend für die überschießende Entzündungsreaktion auf ein Mikrotrauma könnte auch die Herunterregulierung hemmender Nerven-Signalwege von sensorischen Neuropeptiden und cholinergen entzündungshemmenden Nervenbahnen sein [15].

Folgende Abbildung zeigt das heutige Verständnis der Pathophysiologie der DNOAP nochmals im Überblick:

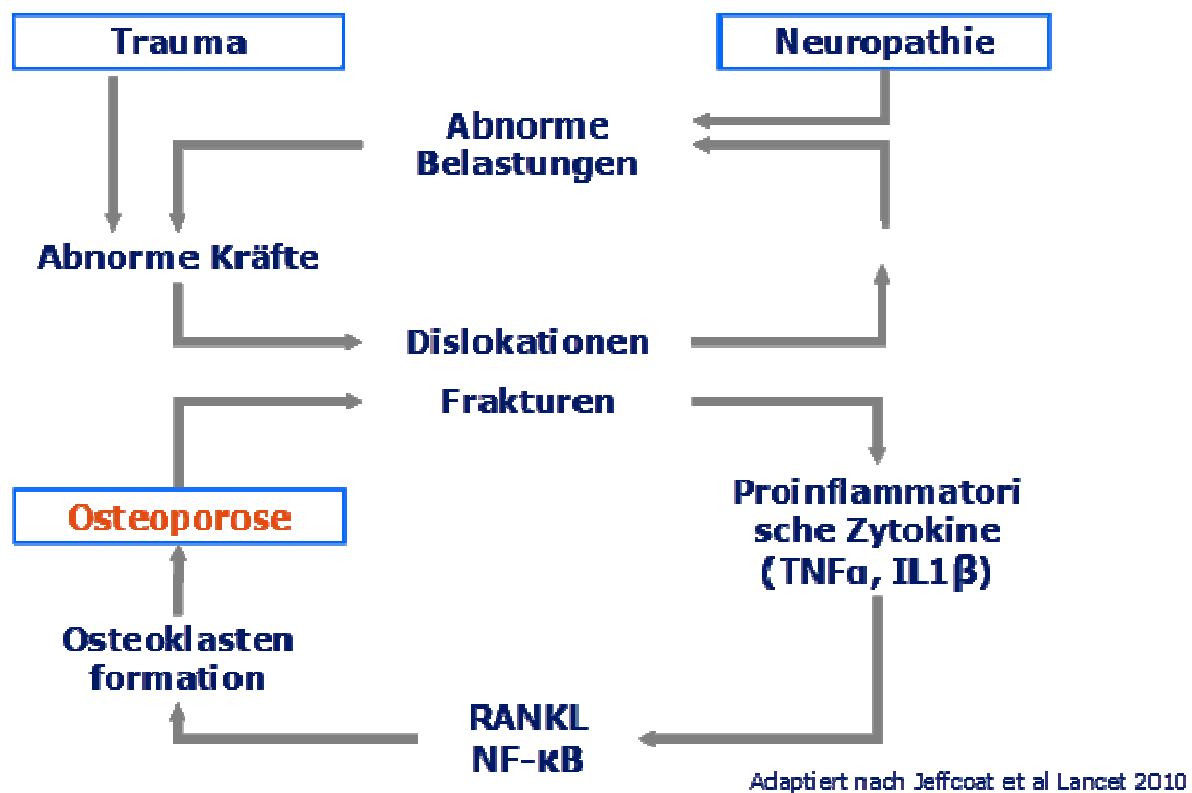


Abb.2.: Pathophysiologie der DNOAP (adaptiert nach Jeffcoate et al Lancet 2010)

Folgende **Risikofaktoren** für die Entwicklung einer Charcotneuroosteoarthropathie wurden definiert:

Die periphere Neuropathie ist mit der Charcot-Arthropathie immer assoziiert und kann als zwingender Vorbestand für die Entwicklung dieser Erkrankung betrachtet werden [15]; Sie gilt daher als Risikofaktor Nummer 1. Das Patientenalter gilt wie bei vielen anderen Krankheiten als assoziierter Risikofaktor, so wurden der Altersgipfel in zwei verschiedenen Studien einmal in der 5ten und 6ten Dekade und einmal in der 6ten und 7ten Dekade angegeben[16,13]. Eine Adipositas definiert als ein erhöhter BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> oder mehr wurde in einer Studie von Stuck et al [2008] als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Charcot-Arthropathie aufgezeigt. Auch die Dauer der Diabeteserkrankung ist ein assoziierter Risikofaktor für die Entwicklung einer DNOAP, in einer Studie von Petrova et al bei der 85 Patienten retrospektiv erfasst wurden sind für die 2 Diabetestypen welche an einer akuten Charcot-Arthropathie erkrankt waren unterschiedlich lange Erkrankungsdauern

gefunden worden; Typ 1 Diabetiker hatten eine längere Erkrankungsdauer als Typ 2 Diabetiker, erkrankten aber in einem früheren Alter. Bei Typ1 bestand ein Häufigkeitsgipfel der Erkrankung bei einer Diabeteslaufdauer zwischen 20 und 24 Jahren und beim Typ2 zwischen 5 und 9 Jahren [16]. In einer anderen kleineren retrospektiven Studie wurde die mittlere Erkrankungsdauer für Typ 1 Diabetiker mit 28 und für Typ 2 Diabetiker mit 14 Jahren angegeben[17]. Warum die mittlere Erkrankungsdauer sich bei den beiden Diabetes-Typen derart unterscheidet, bei welcher die DNOAP diagnostiziert wurde, konnte noch nicht geklärt werden. Eine erniedrigte Knochendichte kann auch als möglicher Risikofaktor gesehen werden, wobei aber nicht ganz klar ist, ob die nachweisbare regionale Osteopenie ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Charcot-Fußes oder eine Folge des entzündlichen pathologischen Prozesses ist. Außerdem scheint die Verringerung der peripheren Knochendichte in der betroffenen Extremität vom Muster der initialen Zerstörung abhängig zu sein. So zeigte sich in einer prospektiven Studie von Herbst et al bei der 63 Charcot-Füße von 55 Patienten in drei verschiedene Zerstörungsmuster aufgeteilt wurden (Dislokations-, Fraktur- und kombiniertes Dislokations-Frakturmuster), dass das Fraktur-Muster mit einer erniedrigten Knochendichte einherging [18]. Wie schon bei der Pathogenese beschrieben wurde theoretisiert, dass ein vermehrter Blutfluss zur Resorption von Knochen führt. Anders als bei vielen anderen Entitäten scheint das Geschlecht bei der DNOAP kein gesonderter Risikofaktor zu sein[19]

### **3.4 Epidemiologie der Charcot-Arthropathie**

Die exakte Prävalenz der DNOAP ist nicht genau bekannt, so beschrieben Sinha et al diese mit 0,15% in einer diabetischen Population an einem spezialisierten Zentrum, während Armstrong sie mit 0,16% in einer generell diabetischen Bevölkerung und 13% bei diabetischen Hochrisiko-Patienten an einer Fußklinik bezifferte [20,21]. Die Inzidenz der Erkrankung lässt sich noch schwerer angeben, da es oft zu Fehldiagnosen bzw. verspäteten Diagnosen kommt und der akute Charcot-Fuß oft nur von Spezialisten in entsprechenden Schwerpunktspitälern als solcher erkannt wird. Eine unterschiedliche Prävalenz und Inzidenz der Charcot-Arthropathie in Bezug auf die Ethnizität wurde in einigen wenigen Studien festgestellt. So fanden

sich in einer Studie von Lavery et al bei nicht hispanischen Weißen eine größere Häufigkeit von Charcot-Deformitäten als bei Amerikanern mexikanischer Abstammung (11,7/1000 im Vergleich zu 6,4/1000) [22].

In einer anderen Studie von McIntyre et al in welcher eine diabetische Population von indigenen Kanadiern mit nicht indigenen Kanadiern verglichen wurde fand sich ein deutlich höheres Auftreten von Komplikationen der unteren Extremität bei indigenen Kanadiern mit 23% (darunter auch die Charcotarthropathie) gegenüber 17% bei nicht indigenen Kanadiern, auch waren andere Komplikationen wie diabetische Ulzera, Osteomyelitis und Amputationen in der indigenen Population häufiger [23].

In einer Studie von Leung et al wurde in einer chinesischen diabetischen Population eine deutlich niedrigere Inzidenz der Charcot-Arthropathie gefunden als die in westlichen Ländern, 0,041/1000 im Vergleich zu 1/1000 [20,24].

Zu der Lokalisierung bzw. der Verteilung des Befalls auf den linken oder rechten Fuß ist zu sagen, dass hier im Allgemeinen eine ausgeglichene Verteilung vorliegt. Ein gleichzeitiger Befall beider Extremitäten wurde in einer Studie von Fabrin et al [25] nur bei einem von 115 untersuchten Patienten beobachtet, die mittlere Zeit die bis zu einem Befall der kontralateralen Seite verging betrug 2 Jahre. Zu der Häufigkeit des konsekutiven Auftretens des Befalls der kontralateralen Extremität gibt es in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben, in einer Studie von Illgner et al fand sich beispielsweise bei nahezu der Hälfte der Fälle ein beidseitiger Befall [26].

Durch die Verbesserung der medizinischen Behandlung des Diabetes mellitus ,der dadurch immer höheren Lebenserwartung von diabetischen Patienten und der damit verbundenen häufiger vorkommenden diabetischen Neuropathie ist in Zukunft wohl auch mit einem Ansteigen der Fallzahlen der DNOAP zu rechnen, was die Sensibilisierung für diese Entität umso wichtiger macht.

## 4 Diagnostik der Charcotneuroosteoarthropathie

Die Diagnose der DNOAP ist besonders in der Frühphase des akuten Stadiums schwierig zu treffen, da die Erkrankung hier leicht mit diversen entzündlichen Erkrankungen der Haut oder Erkrankungen der unteren Extremität wie einem Erysipel, oder einer tiefen Venenthrombose aber auch einem Gicht-Tophus verwechselt werden kann; Die klinische Untersuchung hat hier den Vorrang. Erst wenn die Erkrankung etwas weiter fortgeschritten ist können bildgebende Verfahren die Diagnose stützen bzw. erleichtern. Wobei hier oft die Differenzierung zwischen der Charcot-Arthropathie und einer Osteomyelitis Probleme bereitet. Laboruntersuchungen sind bei der Diagnose der DNOAP als zweitrangig anzusehen und dienen eher dem Monitoring des Patienten. Dennoch kann das Fehlen von systemischen Entzündungszeichen mit nur geringgradigen Erhöhungen des CRP und der BSG bei einer normalen Leukozytenzahl die Diagnose untermauern[8].

Eine möglichst frühzeitige Diagnose ist zur Verbesserung des Outcomes anzustreben. In einer Arbeit von Pakarinen et al [17] betrug die diagnostische Verzögerung im Mittel 29 Wochen, was als inakzeptabel bezeichnet werden muss, da so der Zeitraum in dem die schon beschriebenen Deformitäten und deren Sekundärerscheinungen auftreten können zu viel Raum gegeben wird. In diesem Zeitraum werden außerdem häufig inadäquate Therapien durchgeführt, wie die Verabfolgung einer nicht indizierten Antibiotika-Gabe oder verfrühte Operationen.

Das folgende Bild, welches an der Diabetes-Ambulanz des LKH-Graz aufgenommen wurde soll die Schwierigkeit einer Blickdiagnose bei dieser Entität verdeutlichen: Während auch dem ungeübten Auge Schwellung und Rötung des betroffenen Fußes auffallen, ist die ebenfalls vorhandene Deformität oft nur für den Experten ein diagnostischer Anhaltspunkt.



Abb.3.: Links: Akuter Charcotfuß mit Schwellung, Rötung und Fußdeformität

#### **4.1 Klinik, körperliche Untersuchung**

Um den Verdacht auf eine DNOAP nahezulegen muss ein Diabetes mellitus vorliegen welcher mit einer peripheren Neuropathie und einer deutlichen Schwellung und Überwärmung eines (seltener beider Füße) einhergeht. Anamnestisch ist oft kein Trauma erinnerlich und trotz der peripheren Neuropathie wird die Läsion häufig als schmerzhaft beschrieben. Zur genauen Messung der schon durch Palpation feststellbaren Temperaturdifferenz zwischen dem betroffenen und dem nicht betroffenen Fuß kann zum Beispiel ein Kontaktthermometer verwendet werden, wobei die Temperatur an vordefinierten Punkten gemessen und mit der Gegenseite verglichen wird. Eine erhöhte Körpertemperatur ist bei der akuten Charcot-Arthropathie aber nie feststellbar (außer bei Superinfektion). Die Quantifizierung der

peripheren Neuropathie erfolgt primär mittels Überprüfung des Vibrationsempfindens und der Oberflächen-Sensibilität. Das Vibrationsempfinden wird standardmäßig mittels einer Vibrationsgabel nach Rydell-Seiffer gemessen, an welcher zwei kleine Gewichte befestigt sind und eine ablesbare Skala von 0 (kein Vibrationsempfinden) bis 8 Achtel (ungestörtes Vibrationsempfinden) hat und nach Anschlagen nahe des Großzehengrundgelenks aufgesetzt wird. Werte unter 4 Achtel sind immer pathologisch, unabhängig vom Alter des Patienten.

Die Oberflächensensibilität wird mit dem Monofilament nach Semmes-Weinstein gemessen, dabei handelt es sich um einen steifen Kunststofffaden der nach Andrücken bei einem definierten, niedrigen Druck entsprechend dem von 10g abknickt; Man bittet den Patienten die Augen zu schließen und drückt danach mit dem Filament auf mehrere vordefinierte Punkte am Fuß. Die Sensibilität wird bei fehlender Empfindung an diesen Punkten mit negativ ansonsten mit positiv beurteilt. Zur Verbesserung der Richtigkeit der Ergebnisse, werden auch sogenannte Scheinversuche eingesetzt. Für die weitere Evaluierung der Sensibilität werden auch der Achillessehnen-Reflex, kalt/warm-Versuche, die spitz/stumpf- sowie die 2 Punkte-Diskrimination eingesetzt, welche zusätzlich im Sinne einer Verfeinerung der Diagnostik verwendet werden können. Eine zusätzliche PNP-Diagnostik mittels einer Nervenleitgeschwindigkeit ist nur selten nötig.

Zur groben Beurteilung der peripheren Durchblutungssituation sollten auch die Fußpulse auf beiden Seiten( A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior) getastet werden. Obwohl die DNOAP nur sehr selten mit einer Störung der Zirkulation der unteren Extremitäten einhergeht ist die Durchblutungssituation zu evaluieren. Eventuell sind weitere Untersuchungen, wie die Bestimmung des Arm-Bein-Index (ABI), eine FCDS (farbcodierte Duplexsonographie) oder die Durchführung einer Magnetresonanzangiographie indiziert.

Äußerlich sichtbare Veränderungen wie eine knöcherner Deformität des betroffenen Fußes, wie die schon erwähnte „rocker-bottom“-Deformität (bei welcher das Kuboid zu einer gewichttragenden Struktur wird) und/oder eine Ulzeration sind Sekundärfolgen der DNOAP.

## 4.2 Bildgebung

Zur radiologischen Diagnostik der Charcot-Arthropathie wird als erstes bildgebendes Verfahren das **konventionelle Röntgen** angewandt. Radiologisch fassbare Veränderungen können hier in der fortgeschrittenen akuten Phase der Erkrankung oft schon gesehen werden, während früh in der akuten Phase meist noch nichts sichtbar ist. Konventionelle Röntgenaufnahmen bringen wichtige anatomische Informationen und sind wichtig für die Interpretation anderer bildgebender Verfahren, außerdem können sie als Kontrollen für das follow-up dienen[27].

Die Vorteile des konventionellen Röntgens liegen in der ubiquitären Verfügbarkeit und den geringen Kosten im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren. Zur Klassifizierung der radiologischen Veränderungen bei der DNOAP in konventionellen Röntgenaufnahmen sind zwei Systeme erarbeitet worden welche international anerkannt sind.

Das eine ist das nach Eichenholtz und das andere das nach Sanders und Frykberg: Der Orthopäde Sidney Eichenholtz unterteilte die radiologisch fassbaren sequenziellen Veränderungen bei der DNOAP in drei Stadien, Stadium 1 (=Stadium der Entwicklung mit Knochenfragmentierungen), Stadium 2 (=Stadium der Koaleszenz ,das heißt eine Absorption von Knochenfragmenten und die quasi-Fusionierung mit angrenzenden Knochen) und Stadium 3 (=Stadium der Rekonstruktion mit Remodellierung und Abrundung von Knochenfragmenten); andere Autoren fügten noch ein Stadium 0 hinzu, bei dem entweder nur eine einfache Fraktur oder keine radiologischen Veränderungen vorliegen [28,29,30] .

Ein Schwachpunkt dieses Systems ist die mangelnde Korrelation dieser Stadien mit der klinischen Präsentation der Erkrankung, da diese eben nur auf radiologischen Beobachtungen beruhen. Eine Diagnose sollte also stets in Zusammenschau mit der Klinik erfolgen, welche in der akuten Phase der Erkrankung aus Rötung, Schwellung und erhöhter Temperatur der unteren Extremität besteht[31].

Sanders und Frykberg führten eine rein anatomische Klassifikation ein um 5 Befallsmustertypen zu beschreiben, Typ 1 befällt den Vorfuß also die Phalangen und Ossa Metatarsalia , Typ 2 befällt die Tarsometatarsalen Gelenke, Typ 3 die Naviculo-Cunieforme-Gelenke, das Talonaviculargelenk und das Calcaneo-Cuboid Gelenk,

Typ 4 befällt die Sprunggelenke und Typ 5 den Calcaneus[32] . Nicht selten zeigt sich aber statt einem definierten Typ ein kombiniertes Befallsmuster bzw. lässt sich der initiale Befall nicht immer rekonstruieren.

Wo in der frühen akuten Phase der Erkrankung im konventionellen Röntgen noch keine radiologischen Veränderungen zu sehen sind kann im **MR** (Magnetresonanztomographie) bereits ein subchondrales Knochenmarksödem mit oder ohne Mikrofraktur detektiert werden[33], wobei letztere im **CT** (Computertomographie) besser zu erkennen sind.

Die Differenzierung der akuten Charcot-Arthropathie in bildgebenden Verfahren von ihrer wichtigsten Differentialdiagnose der Osteomyelitis gestaltet sich im MR recht schwierig, da beide Entitäten sehr ähnliche Merkmale aufweisen, wie ein subchondrales Knochenmarksödem, Gelenksergüsse, entzündliche Veränderungen der Weichteile und eine verstärkte Anreicherung von Kontrastmittel in Weichteilen und Knochen. Ein Weg zu differenzieren ob es sich bei der im MR gesehenen Läsion um Charcot-bedingte Veränderungen oder eine Osteomyelitis handelt ist das Erfassen von sekundären Zeichen der Erkrankung wie einem Ulkus und/oder einem in die Tiefe gehenden Gang in der Subcutis und deren Relation mit der Signalstörung im Knochen [27]. Hierbei muss bemerkt werden, dass beide Läsionen in ein und demselben Fuß koexistieren können und so bei Superinfektion leicht ein diagnostisches Dilemma entstehen kann. Dennoch sollen hier einige Merkmale der Charcot-Osteoarthropathie in den verschiedenen Sequenzen aufgelistet werden: Das MR-Protokoll sollte zur Definierung der Anatomie stets T1-Wichtungs- sowie short tau inversion recovery(STIR)- oder Fett-gesättigte T2-Wichtungssequenzen (zur Detektierung der Pathologie) enthalten[34,35]. Wie oben bereits erwähnt können im MR in der Frühphase schon ein Knochenödem mit oder ohne Mikrofrakturen detektiert werden; in der weiter fortgeschrittenen Phase des akuten, hyperämischen Charcot-Fußes kommen Ödeme und Schwellungen der umgebenden Weichteile wie Muskeln, Sehnen und Bänder hinzu, jedoch ohne sichtbare Knochendestruktion[27]. Bei Patienten mit chronischen, Charcot-bedingten Deformitäten geben solche -den obengenannten sehr ähnlichen- Veränderungen dagegen eher einen Hinweis auf eine rezente Schädigung oder eine überlagernde akute Form der neuropathischen Neuroosteoarthropathie.

**Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren** -obwohl diese bei der Diagnose der DNOAP keine Standard-Untersuchungen sind- zu denen verschiedene Arten der **Knochenszintigraphie** und die **Positronenemissionstomographie** (PET) zählen, können diese zur Diagnose der Charcot-Arthropathie und/oder der Unterscheidung dieser von der Osteomyelitis beitragen. So wird in einer Arbeit von Rogers und Bevilacqua[31] folgender Algorithmus vorgeschlagen:

Wenn bei der Präsentation eines geröteten ödematösen Fußes der Verdacht einer Charcot-Arthropathie aufkommt ohne dass dabei ein Ulkus vorhanden ist und im Röntgen keine radiologischen Veränderungen feststellbar sind, ist ein MR oder ein **Technetium 99-Scan** dazu geeignet eine knöcherne Zerstörung festzustellen oder sie auszuschließen(im Falle des Technetium-Scans). Füße, welche keine offenen Wunden aufweisen (und bei denen solche auch aus Vorgeschichte nicht bekannt sind) und bei denen Knochenzerstörungen im Mittelfuß so radiologisch nachgewiesen werden konnten, können klar als Charcot-Füße diagnostiziert werden. Wenn aber eine offene Wunde vorhanden ist und besonders dann, wenn diese in Verbindung zu einem Knochen steht müssen weitere Untersuchungen gemacht werden. So kann hier wieder ein MR gemacht werden, wobei hier wie schon beschrieben die Differenzierung zwischen Charcot- und Osteomyelitis-bedingten Veränderungen schwerfällt; Wenn schon im konventionellen Röntgen knöcherne Zerstörungen sichtbar sind macht ein Technetium 99-Scan keinen Sinn mehr, da er hier zur Differentialdiagnose aufgrund seiner geringen Spezifität nicht geeignet ist. In solchen Fällen ist dann ein **Indium 111-** oder ein **Technetium m99-HMPAO Scan** sensitiver und spezifischer für eine Osteomyelitis, sogar bei gleichzeitig vorkommender Charcot-Arthropathie. **PET-Scans** könnten die Zukunft der Bildgebung der DNOAP sein, da sie laut den neuesten Studien eventuell fähig sind Charcot-Füße und Osteomyelitis zu diagnostizieren und auch voneinander zu differenzieren. Das **CT** wird an und für sich nicht als bildgebendes Mittel der Wahl bei der Diagnose der Charcot-Arthropathie gesehen, dennoch ist es sehr nützlich in Fällen wo eine Operation geplant ist, so können dreidimensionale Bilder bei der präoperativen Planung helfen[31].

## **5 Therapie der akuten und chronischen Charcotneuroosteoarthropathie**

Die Therapie der akuten Charcot-Arthropathie unterscheidet sich von der chronischen Form vor allem dadurch, dass hier konservative Therapieformen den Vorrang vor chirurgischen Eingriffen haben. Stets ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von großer Bedeutung für den Therapieerfolg.

Oberstes Ziel der Therapie der akuten DNOAP ist es, den unter Punkt 3.3 beschriebenen Kreislauf, aus Inflammation und Knochenschädigung zu stoppen, um so einer Deformierung der Architektur des Fußes und der Knöchel vorzubeugen[36]

In diesem Kapitel werden neben den schon länger bekannten Therapien der Charcotosteoarthropathie und deren Ansatzpunkten auch denkbare zukünftige und alternative Therapien erörtert.

### **5.1 Immobilisierung**

Die am längsten etablierte Form der konservativen Therapie der akuten Phase der DNOAP ist die Ruhigstellung der betroffenen Extremität um eine weitere schädliche Gewichtsbelastung zu vermeiden, welche über eine pathologische Druckverteilung zu (Mikro-)Frakturen und der Aufrechterhaltung der Inflammation führt. Durch die möglichst vollständige Immobilisierung soll der betroffene Fuß von der akut entzündlichen Phase in die Phase der Stabilisierung übergeführt werden, also dem Sistieren der akuten Inflammation. Diese ist im Allgemeinen erreicht wenn die Temperaturdifferenz zwischen betroffenen und kontralateralen Fuß deutlich unter 2 Grad Celsius beträgt. Es gibt viele Mittel und Wege dies zu bewirken, so kann eine teilweise oder vollständige Immobilisierung zum Beispiel mittels Bettruhe, dem Benutzen eines Rollstuhles oder von Krücken oder dem Tragen einer Unterschenkelorthese erreicht werden. Dabei ist zu bedenken, dass nicht an den betroffenen Fuß fixierte (=unfixierte), leicht abnehmbare Mittel der Gewichtsentlastung eher vermieden werden sollten, da hier im Kontext der peripheren Neuropathie mit einer unbewussten Nichtbefolgung der ärztlich

angeordneten Entlastungsmethode seitens der Patienten gerechnet werden muss[37].

Der Gold Standard ist das Anlegen eines Unterschenkelgipses dem **TCC** = **total contact cast** als Entlastung. Dieser führte bei der Benutzung über 6-12 Monate meist zur Überführung in ein chronisches Stadium und damit zur Stabilisierung[38].

In einer aktuellen Outcome-Studie von Pakarinen et al von 2009 [39], bei der initial nicht operativ behandelte Patienten prospektiv erfasst wurden, erfolgte die Immobilisierung folgendermaßen: Zuerst wurde ein Unterschenkelgips (entsprechend einem TCC) angelegt, dieser wurde getragen bis die Temperaturdifferenz unter 1 Grad Celsius lag (im Mittel für 15 Wochen). Danach wurde eine teilweise Gewichtsbelastung des betroffenen Fußes zugelassen und der Fuß in einer fixierten Knöchelorthese (Im Mittel für 9 Wochen) versorgt. Dies führte in den meisten Fällen zur Stabilisierung des akuten Charcot-Fußes sofern die Diagnose früh (innerhalb von 3 Monaten nach Auftreten der ersten Symptome) gestellt wurde.

## 5.2 Pharmakotherapie

Die pharmakologische Therapie der akuten Phase der Charcot-Arthropathie hat die unter Punkt 3.3 erwähnte erhöhte osteoklastische Aktivität und den damit verbundenen erhöhten Knochenumsatz als Angriffspunkt. Neben den schon beschriebenen inflammatorischen Cytokinen IL 1-beta und TNF-alpha sowie der Überexpression von RANKL wurden in drei Studien verschiedene Marker des abnormalen Knochenumsatzes bei dieser Entität beschrieben. Als Marker für das vermehrte Zusammenbrechen von Kollagen wurden erhöhte Spiegel des quervernetzten N-Telopeptids von Kollagen Typ 1 (NTX) im Urin gefunden; Im Serum konnten dazu auch eine Erhöhung der Pyridinolin quervernetzten carboxy-terminalen Telozeptid Domäne des Typ 1 Kollagens (1CTP) bei unveränderten Spiegeln des carboxy-terminalen Propeptids des Typ 1 Kollagens (P1CP) nachgewiesen werden. Außerdem wurden hinweisend auf ein Remodelling von Knochen, die Erhöhung von Desoxypyridinolin im Urin sowie der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase aufgezeigt[40, 41, 42].

Allerdings sind diese Werte nicht spezifisch für die akute Charcot-Arthropathie, so können diese auch bei anderen Entitäten mit gesteigert-abnormalem Knochenumsatz gemessen werden wie der Osteoporose, der Hyperkalziämie im Rahmen von malignen Prozessen, dem Morbus Paget oder der akuten Polyarthrit.

Wenn auch noch nicht als Standard eingeführt bietet sich als logische Therapie vor allem gegen den gesteigerten Knochenabbau bei akuten DNOAP eine antiresorptive pharmakologische Therapie mit **Bisphosphonaten** an. Diese Gruppe von Medikamenten ist schon seit guten 40 Jahren bei Krankheiten in Gebrauch, wo ein gesteigerter Knochenumsatz vorliegt. Chemisch handelt es sich bei Bisphosphonaten um Pyrophosphat-Analoga welche nicht enzymatisch hydrolysiert werden können. Vertreter der zweiten Generation dieser Wirkstoffklasse (Alendronat, Pamidronat, Risedronat und Zoledronat) unterscheidet sich von denen der ersten Generation (Etidronat und Clodronat) durch das Vorhandensein von Stickstoffhaltigen Carbon-Seitenketten. Diese sind aufgrund dieses Unterschiedes um das über 10000-fache stärker in der antiresorptiven Wirkung als das wirkungsschwächste Bisphosphonat Etidronat [43].

Die Wirkung der heute verwendeten Bisphosphonate der zweiten Generation liegt nach Aufnahme in die Osteoklasten in der Inhibierung der sogenannten Farnesyl Diphosphonat- Synthase (FPP), was Signalmoleküle beeinflusst, die auf die Funktion und das Überleben von Osteoklasten einwirken[44]. Umgekehrt sollen sie auch einen gewissen positiven Effekt auf das Überleben der Osteoblasten haben. Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der akuten Charcot-Arthropathie wie die Reduktion der Temperatur des betroffenen Fußes und der Schmerzen, eine zumindest zeitweise Senkung der zuvor besprochenen Knochenumbau-Parameter und eine leicht verbesserte Knochendichte konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden[45,46,47,48]. Unklar ist aber, ob die Dauer der Immobilisierung, ein sehr wesentlicher Punkt in der Therapie des akuten Charcot-Fußes, mittels einer Bisphosphonattherapie verkürzt werden kann. So zeigten sich in einer aktuellen Studie von Pakarinen et al [49] sogar minimal schlechtere Ergebnisse bei gleichzeitiger Immobilisierung plus Bisphosphonat-Therapie (Zoledronat) als bei reiner Immobilisierung plus Placebo. So dauerte bei der Behandlungs-Gruppe die Stabilisierung im Mittel um 7 Wochen länger als in der Placebo-Gruppe.

Neben den Bisphosphonaten kann als antiresorptive Therapie auch **Calcitonin** verwendet werden, ein Peptidhormon, welches in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird. Der Effekt des Calcitonins beruht offenbar auf der Inhibierung der Motilität, der sekretorischen Aktivität und der Reduktion der Zahl von Osteoklasten[50]. Die Nachteile des Calcitonins (in seiner häufigst verabreichten Form dem Lachscalitonin) bestehen -neben dem Kostenfaktor- in der Notwendigkeit der parenteralen Verabreichung und dem oft beobachteten Escape-Phänomen (über die down-Regulierung der Calcitonin-Rezeptoren). Die Vorteile gegenüber den Bisphosphonaten sind eine mögliche Stimulation der Knochen-Formation und die gute Anwendbarkeit bei Niereninsuffizienz[51].

In einer Studie von Bem et al ,bei der intranasal verwendetes Calcitonin mit zusätzlich verwendetem Calcium gegen Calcium alleine getestet wurde (zusätzlich zur Standardtherapie der akuten DNOAP), konnte zumindest eine signifikante Reduktion der Knochenbauparameter 1CTP und der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht werden[52]. Eine klare Empfehlung für die Verwendung von Calcitonin kann also bei aktueller Studienlage eher nur bei niereninsuffizienten Patienten gegeben werden.

Zusätzlich zu der antiresorptiven Therapie sollte die Therapie der Grunderkrankung, des Diabetes mellitus, sei es nun mittels oraler Antidiabetika und/oder Insulin-konsequent weiterverfolgt und optimiert werden um andere diabetische Komplikationen wie die diabetische Retinopathie oder die diabetische Nephropathie zu vermeiden.

### 5.3 Chirurgische Maßnahmen

Werden die konservativen Maßnahmen, allen voran die Immobilisierung, nicht rechtzeitig eingeleitet und sind schon Sekundärveränderungen, wie Fehlstellungen, die nicht mittels orthopädischer Schuhe versorgt werden können, eine gröbere Gelenks-Instabilität, ein chronisch infiziertes Ulkus oder eine Osteomyelitis vorhanden, so muss eine chirurgische Therapie erwogen werden. Um die Morbidität der betroffenen Patienten nicht weiter zu erhöhen steht dabei die Erhaltung der betroffenen Extremität im Vordergrund. Die Wahl der operativen Maßnahme richtet sich nach der Schwere der Ausprägung der oben genannten Komplikationen der DNOAP und -wie bei jeder Operation- nach den Begleiterkrankungen des Patienten.

Im Folgenden sollen die drei Grundtypen von Operationen vorgestellt werden, welche beim Charcotfuß zur Anwendung kommen:

Die **Osteotomie** kann eingesetzt werden wenn sich aufgrund einer zu spät begonnen konservativen (Immobilisations-)Therapie schon eine oder wiederkehrende plantare Ulzeration/en durch im Rahmen des knöchernen Umbauprozesses entstandene Exostosen aufgetreten ist/sind. Hierbei ist zu erwähnen, dass es sich bei diesen Knochenvorsprüngen eher um (tarsale) Fußknochen handelt, welche durch eine Deformation des Fuß-Skeletts in eine nicht-anatomische Lage geraten sind, als dass es sich um echte Knochenneubildungen handelt.

Bei der Osteotomie werden wie der Name schon sagt knöcherne Vorsprünge unter Schonung der Weichteile reseziert. Dabei wird standardmäßig eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt und der betroffene Fuß danach entlastet. Diese Form der Operation kann eher als symptomatische Therapie gewertet werden, da hier auf den Krankheitsprozess an sich nicht eingegangen wird.

Verschiedene Formen der **Arthrodesen** -also der operativen Gelenksversteifung- kommen bei starken Fuß-Deformitäten zur Anwendung. Hierbei können zwei Gruppen unterschieden werden. Die interne Fixation mittels Schrauben, Pins und Platten und die externe Fixation mittels dem Fixateur extern. (Hierbei werden von außen Pins in die Fußknochen eingebracht auf die ein Rahmen montiert wird).

Bei nahezu allen internen Fixationen ist im Anschluss an die Operation eine längere Immobilisation mit teilweiser Gewichtsentlastung für ungefähr 3 Monate notwendig, wobei die mittlere Zeit bis zur Fusion der so verbundenen Knochen im Mittel 11 Wochen dauert [53].

Zu den Vorteilen der externen Fixation gegenüber der internen Fixation zählen neben der geringeren Invasivität die Durchführbarkeit als einzeitige Operation beim Vorhandensein eines Ulkus und/oder einer Osteomyelitis und ein besseres Weichteil-Management. Außerdem schützt die externe Fixation vor der möglichen, im Kontext der Neuropathie unbewussten, Nichtbefolgung der verordneten Gewichtsentlastung seitens des Patienten [54]. Insgesamt handelt es sich bei diesen gelenksversteifenden Operationsmethoden um zielgerichtete, krankheitsorientierte Verfahren, da hier weiteren noch schwereren Deformitäten und Knochenveränderungen entgegengewirkt wird. Nicht zu unterschätzen sind hier aber die Gefahren einer Implantat-Infektion und einer (konsekutiven) Implantat-Lockerung, ersteres ist gerade bei der externen Fixation nicht selten.

Als letzte Möglichkeit der operativen Versorgung einer Charcot-Arthropathie bleibt die **Amputation** der betroffenen Gliedmaße übrig, wobei zwischen einer vollständigen major-Amputation bei einer vitalen Gefährdung des Patienten und einer minor-Amputation bei entsprechendem Lokalbefund unterschieden wird. Diese sollte erst angewendet werden, wenn alle anderen konservativen und chirurgischen Therapie-Möglichkeiten ausgeschöpft wurden oder dem Patienten eine andere komplexere Operation bzw. längere Phasen der Gewichtsentlastung aufgrund dessen körperlicher und geistiger Verfassung nicht zumutbar sind.

In einer Arbeit von Saltzman et al zum Management des Charcot-Fußes wurde eine jährliche Amputationsrate von 2,7% beschrieben[55].

## 5.4 Zukünftige und alternative Therapien

Beruhend auf der unter Punkt 3.3 beschriebenen „inflammatorischen“ Theorie der Ätiopathogenese der Charcot-Arthropathie könnten **zukünftige pharmakologische Therapien** an verschiedenen Stellen der erforschten molekularen Signalwege ansetzen.

Das Ziel dieser Therapien wäre die positive Beeinflussung der Imbalance im Verhältnis zwischen dem resorptionshemmenden OPG und dem resorptionsfördernden RANK. Die schon beschriebenen Förderer der Osteoklastogenese sind IL-1, IL-6, TNF-alpha, Corticosteroide (beim reinen Diabetiker nicht von Bedeutung) und Parathormon, wohin gegen Geschlechtshormone wie Testosteron oder Östrogen, Calcitonin, IL-4, der transformierende Wachstumsfaktor(TGF)-beta und Interferon gamma die Osteoklastogenese hemmen. Alle zuvor Genannten könnten als Ziele für eine pharmakologische Therapie dienen, wobei die besten Kandidaten diejenigen sind, welche am direktesten in den OPG/RANK/RANKL-Signalweg eingreifen. Das wären IL-1beta, IL-6 und TNF-alpha, alternativ könnten auch RANKL und NF-kappaB selbst Ziele sein. Für Einige der zuletzt genannten therapeutischen Ziele gibt es schon Medikamente, welche aber bei der akuten Charcot-Arthropathie noch nicht in Studien getestet wurden, hierzu gehört das schon in der Osteoporose eingesetzte Denosumab, ein RANKL-Antikörper.

Als eine alternative bzw. komplementäre Therapie der akuten Phase der DNOAP wurde auch die **Magnetfeldtherapie** erforscht, in einer Pilotstudie von Hanft et al [56] von 1998 wurde diese zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzt. In dieser Studie wurde in der Behandlungsgruppe neben einer geringeren Knochendestruktion auch eine signifikante Reduktion der Dauer bis zur Stabilisierung des betroffenen Fußes beschrieben. Zur Untermauerung dieser Ergebnisse fehlen jedoch weiterführende Studien.

## 6 Methoden

Zur Erfassung der für die Beurteilung des Outcomes bei der Charcot-Arthropathie notwendigen Daten wurden alle Patienten, bei welchen im Rahmen des ambulanten Besuchs an der Diabetes-Ambulanz oder des stationären Aufenthaltes auf der Endokrinologischen Station des LKH-Graz in den Jahren 2005-2010 ein Charcot-Fuß suszipiert wurde, retrospektiv untersucht.

Letztlich wurden von diesen Patienten nur solche in die retrospektive Studie aufgenommen, die folgende Kriterien aufwiesen:

- Beschreibung der Charcot-typischen klinischen Symptomatik in der Anamnese: Schwellung, Rötung, Überwärmung mit Zusammensintern des Fußskeletts ohne erinnerliches Trauma
- Bekannte periphere Polyneuropathie mit den Hauptursachen Diabetes mellitus und Alkohol-Abusus, welche mittels Überprüfung des Vibrationsempfindens und dem Monofilament verifiziert wurde
- Radiologischer Nachweis einer Charcot-assoziierten Veränderung des Fußskeletts

Waren diese obengenannten Kriterien bei Patienten, bei denen ein Charcot-Fuß suszipiert wurde mittels Recherche in den Patientenakten und in digitalen Patienten-Dokumenten nicht nachweisbar, wurden sie nicht in die Studie eingeschlossen (von 32 Patienten mit Verdacht auf Charcot-Arthropathie wurden 25 in die Studie aufgenommen). Neben den Basisdaten wie Name, Alter und Geschlecht wurden zur Einteilung und Klassifizierung der Charcot-Arthropathie und dem Erfassen des Outcomes folgende Daten erhoben (wichtige Datenkategorien sind unterstrichen):

- Vorhandensein eines Diabetes mellitus, zusätzlich erfolgte eine Einteilung in Typ1 oder Typ2, falls kein Diabetes vorlag, wurde nach einem anamnestischen Alkoholabusus gesucht.
- Erkrankungsdauer bezogen auf den Diabetes mellitus: war dieser nicht schon in Arztbriefen vermerkt, wurde die Dauer vom Zeitpunkt der erstmals erfassten Diagnose in den digitalen Patienten-Dokumenten verwendet.

- Periphere Polyneuropathie: Dauer des Bestehens, Befunde des Vibrationsempfindungstests und des Monofilament-Drucktests , zusätzlich Familienanamnese bezüglich einer hereditären Neuropathie.
- Erfassung der anatomischen Klassifizierung des initialen Befallsmusters der Charcot-Arthropathie nach Sanders und Frykberg; Dazu wurden die Befunde der Röntgen- und MR-Untersuchungen der betroffenen Füße herangezogen.
- Der betroffene Fuß; falls die Charcot-Arthropathie am kontralateralen Fuß ein Rezidiv zeigte, wurde dies gesondert vermerkt.
- Art der Diabetes-Therapie mit der groben Einteilung in eine Therapie mittels oralen Antidiabetika (wobei die aktuell verwendeten Medikamente erfasst wurden) und/oder mittels Insulin(hier erfolgte noch eine Einteilung in eine konventionelle, intensivierete oder Insulinpumpentherapie).
- Stoffwechselkontrolle mittels Erfassung des HbA1c zum Diagnosezeitpunkt der Charcot-Arthropathie und gegen Ende des Beobachtungszeitraums.
- Dauer von der erstmaligen Beschreibung der klinischen Symptomatik bis zur Einleitung einer adäquaten Therapie, diese wurde danach eingeteilt, ob sie zeitgerecht (weniger als drei Monate) erfolgte oder nicht (mehr als drei Monate).
- Erfassung der peripheren Durchblutung des betroffenen Fußes : Fußpulse (Arteria dorsalis pedis und Arteria tibialis posterior) sowie -falls vorhanden- der ABI. Waren die Pulse negativ oder es zeigte sich ein ABI von unter 0,9, und somit eine pAVK wurden auch die Art der pAVK-Diagnostik und –Therapie analysiert.
- Ermittlung der Stabilisierung des akuten Charcot-Fußes über den gemessenen Temperaturunterschied zwischen betroffenen und nicht betroffenen Fuß zum Diagnosezeitpunkt und gegen Ende der Behandlung , Dauer vom Beginn der Therapie bis zur klinischen Stabilisierung.
- Art der Entlastung des betroffenen Fußes, wobei zwischen einer Entlastung mittels einfacher Bettruhe, Krücken, Rollstuhl, einem orthopädischen Schuh oder mittels dem Gold- Standard, dem TCC unterschieden wurde.
- Therapie mit Bisphosphonaten, wenn ja, welches Präparat und die Häufigkeit der Verabreichung.

- Ulzeration des betroffenen Fußes, Einteilung nach der Phase der Erkrankung (akute oder chronische) , Erfassung von Rezidiven , bei infiziertem Ulkus Notwendigkeit einer Antibiose.
- Amputation von Zehen des betroffenen Fußes oder des gesamten Unterschenkels.
- Operative Therapien des betroffenen Fußes, wobei zwischen Osteotomie- und Arthrodeseverfahren sowie Amputationen unterschieden wurde.
- Zusätzlich zu den Charcot-Daten wurden relevante Begleiterkrankungen erfasst.

Die so gesammelten Daten wurden in ein Exel-Datensheet eingetragen und mittels einfacher deskriptiver Statistik ausgewertet. Für numerische Daten wurden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet, kategoriale Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

## 7 Ergebnisse

Von den erfassten 25 Patienten waren 21 männlichen und 4 weiblichen Geschlechts, das Durchschnittsalter betrug 60,16 Jahre (+/- 9,22 Jahre) (siehe Abb.4). Von diesen waren 23 Patienten Typ2 Diabetiker und 2 Patienten hatten keinen Diabetes mellitus. Bei diesen 2 Fällen lag ein Alkoholabusus vor(siehe Abb.5,S33); Ein Patient mit Typ 2-Diabetes war zusätzlich Alkoholiker.

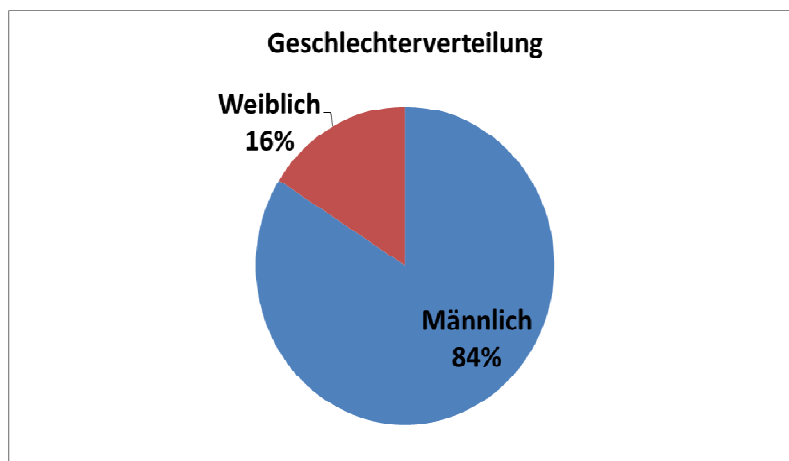


Abb.4.: Geschlechtsverteilung

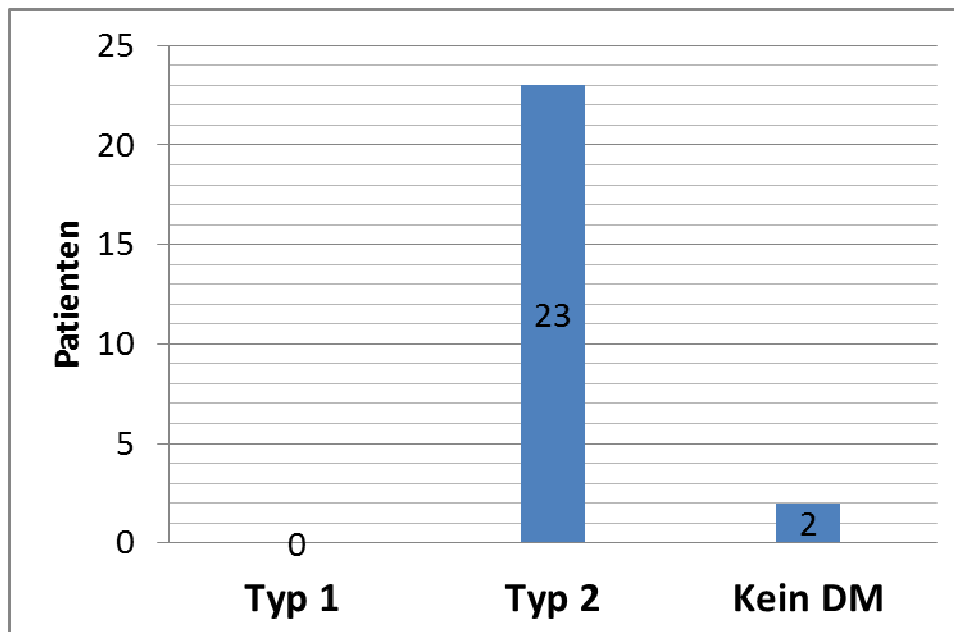


Abb.5.: Diabetes-Typ

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei den Patienten, welche an Diabetes mellitus erkrankt waren, betrug im Mittel 12,5 Jahre. Die Neuropathie-Diagnostik, welche mittels Vibrationsempfinden und Monofilament durchgeführt wurde, zeigte bei fast allen Patienten bis auf wenige Ausnahmen jeweils 0 Achtel (Median bei 1 Achtel) bei der Stimmgabeluntersuchung und negative Befunde bei der Testung mittels Monofilament (hier fand sich nur in einem Fall eine Ausnahme, bei dem der betroffene Fuß „Monofilament-positiv“ war).

Bei keinem Patienten konnte die Dauer der Neuropathie genau nachvollzogen werden. Ebenso konnte bei niemandem eine positive Familienanamnese auf eine hereditäre Neuropathie gefunden bzw. erfasst werden, weil eine diesbezügliche Anamnese, in der Zeit als die Daten ursprünglich aufgezeichnet wurden, nie erhoben wurde. Die diagnostische Bildgebung wurde mittels konventionellem Röntgen und Magnetresonanztomographie durchgeführt, wobei das konventionelle Röntgen am häufigsten angewendet wurde (siehe Abb.6).

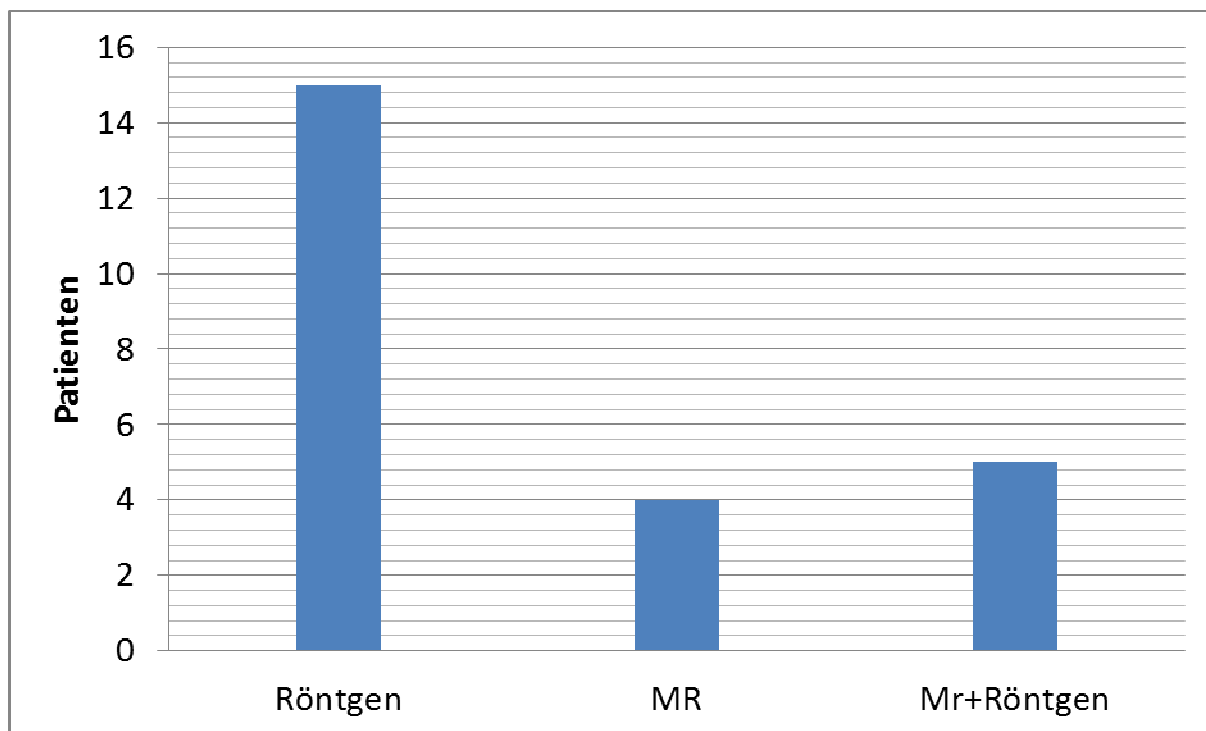


Abb.6.: Diagnostische Bildgebung

Die anatomische Zuordnung des initialen Befallsmusters der Charcot-Läsionen erfolgte mittels der Typisierung nach Sanders und Frykberg, wobei nicht alle 29 betroffenen Füße (in 4 Fällen trat die Charcot-Artropathie beidseitig auf) eindeutig zugeordnet werden konnten, bei 26 davon konnte aber eine klare Einteilung getroffen werden.

Fünf Füße konnten zum Typ1, zehn zum Typ2, sieben zum Typ3 und vier zum Typ4, aber kein Fuß zum Typ5 zugeordnet werden (siehe Abb.7, S35).

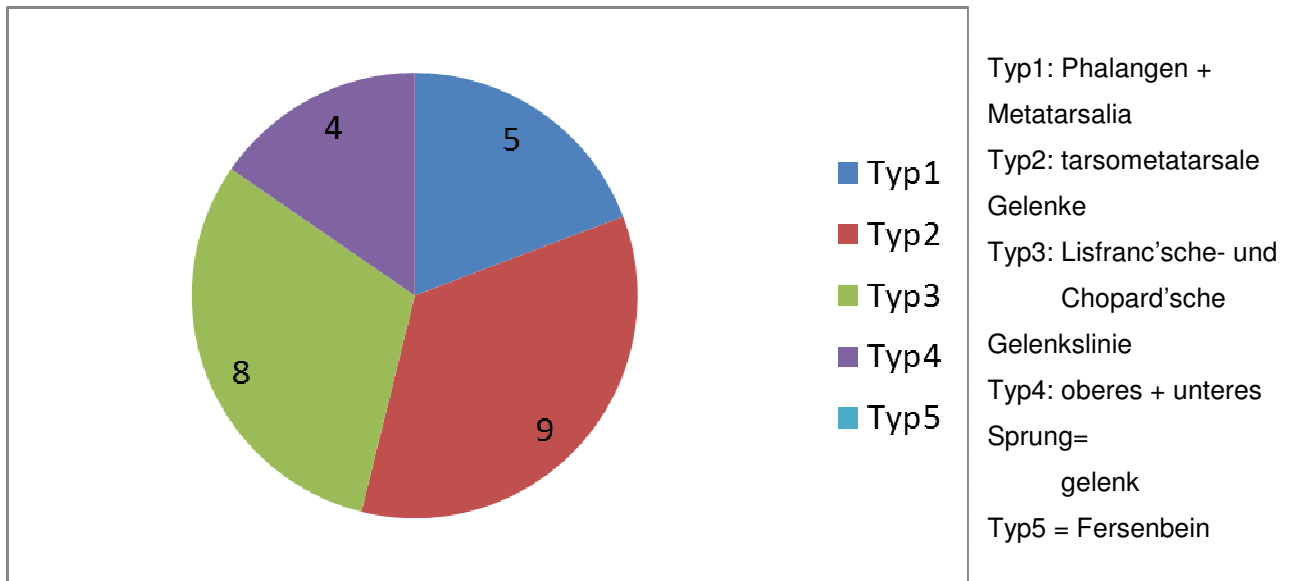


Abb.7: Typisierung nach Sanders und Frykberg

Bei den 29 befallenen Füßen der 25 Patienten trat die Charcot-Arthropathie, insgesamt 16 Mal am rechten und 13 Mal am linken Fuß auf, wobei bei 4 Patienten diese Entität je zweimal am linken kontralateralen und zweimal am rechten kontralateralen Fuß rezidierte (siehe Abb.8).

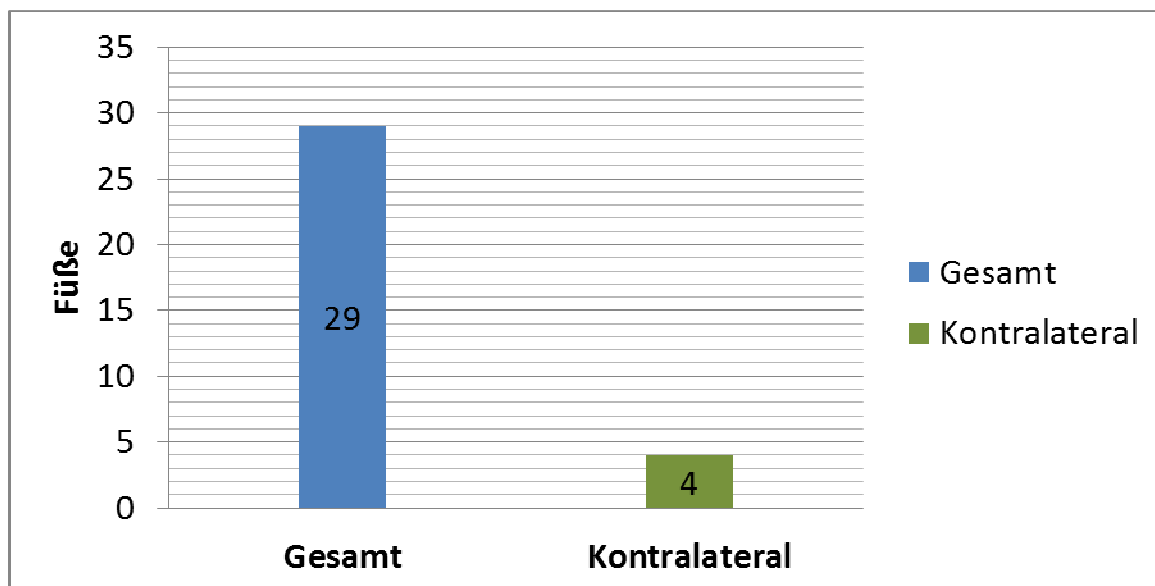


Abb. 8: Rezidiv am kontralateralen Fuss

Bei der Dauer vom ersten Auftreten von klassischen Symptomen und der korrekten Diagnose mit Einleitung einer adäquaten Therapie, welche in die Zeiträume weniger und mehr als drei Monate unterteilt wurde, zeigte sich bei einem Drittel der Patienten (36%) eine Zeit von weniger als drei Monaten und bei 2 Dritteln (63%) eine mitunter deutlich längere Zeitspanne bis zur adäquaten Therapie (siehe Abb.9).

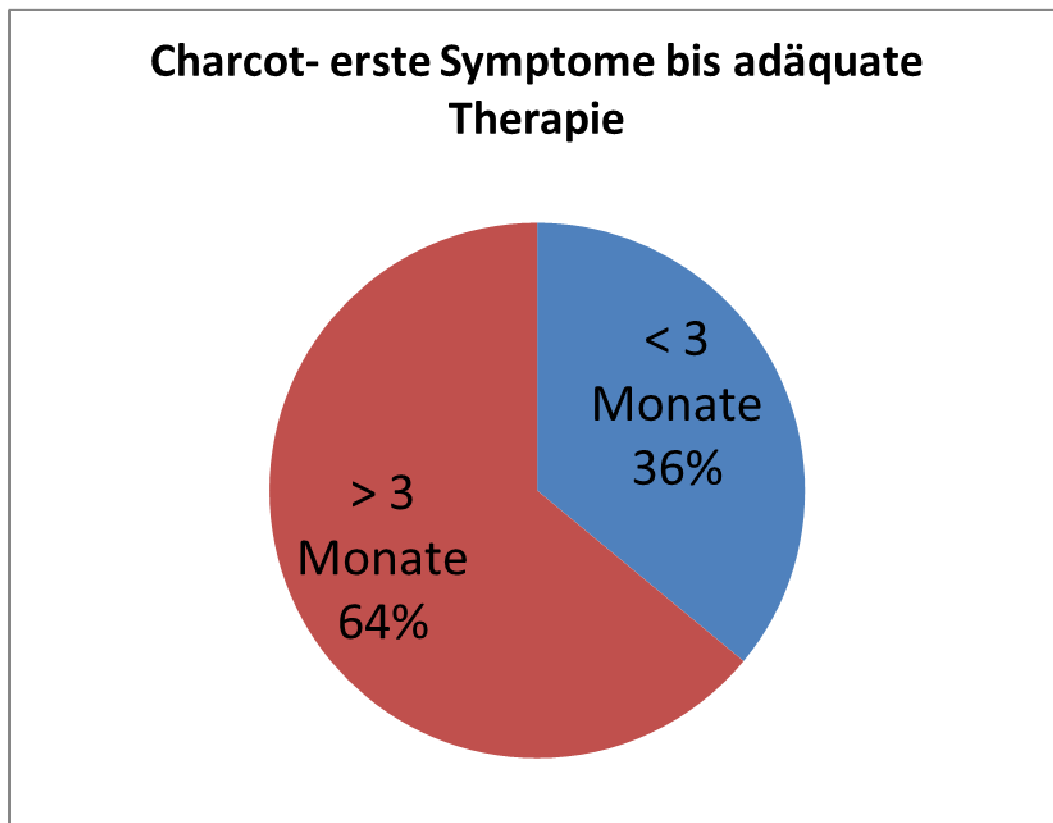


Abb.9: Dauer erste Symptome bis adäquate Therapie

Die zur Quantifizierung der Diabetes-Therapie gemessenen HbA1c-Werte konnten nicht zur Gänze statistisch verwertet werden, da diese im Besonderen im Verlauf nicht regelmäßig aufgezeichnet wurden, jedoch zeigte sich bei den diabetischen Charcot-Patienten ein Mittelwert von 7,4 % (+/- 1%) zu Beginn der Therapie.

Bei der Erfassung der durchgeführten Diabetes-Therapie wurde gefunden, dass von den 23 an Diabetes erkrankten Patienten 12 nur mittels OADs (orale Antidiabetika) und 11 mittels Insulin therapiert wurden, wobei 2 Patienten der letzteren Gruppe zusätzlich ein OAD zur Insulin-therapie einnahmen (siehe Abb.10).

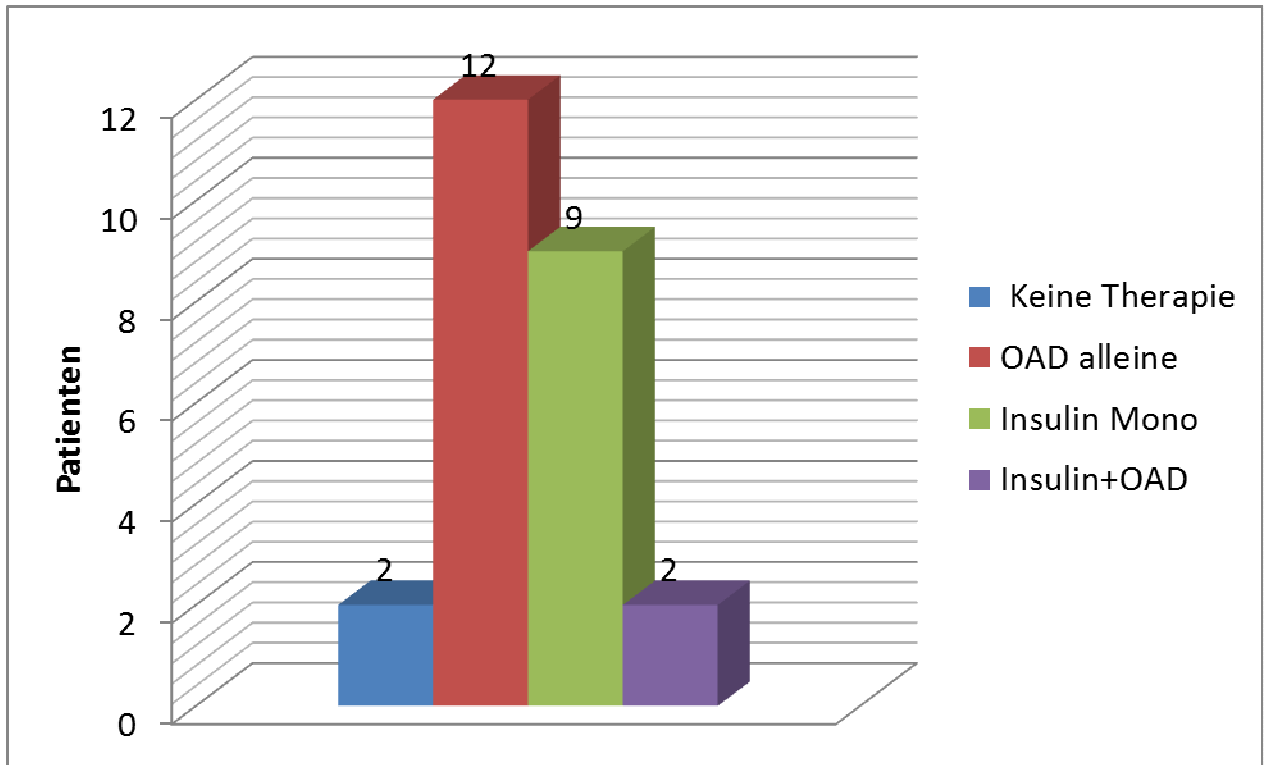


Abb.10.: Diabetes-Therapie

Acht Personen (73%) waren auf eine konventionelle, zwei (18%) auf eine intensivierete Insulintherapie und ein Patient (9%) war auf eine Pumpentherapie eingestellt(siehe Abb.11).

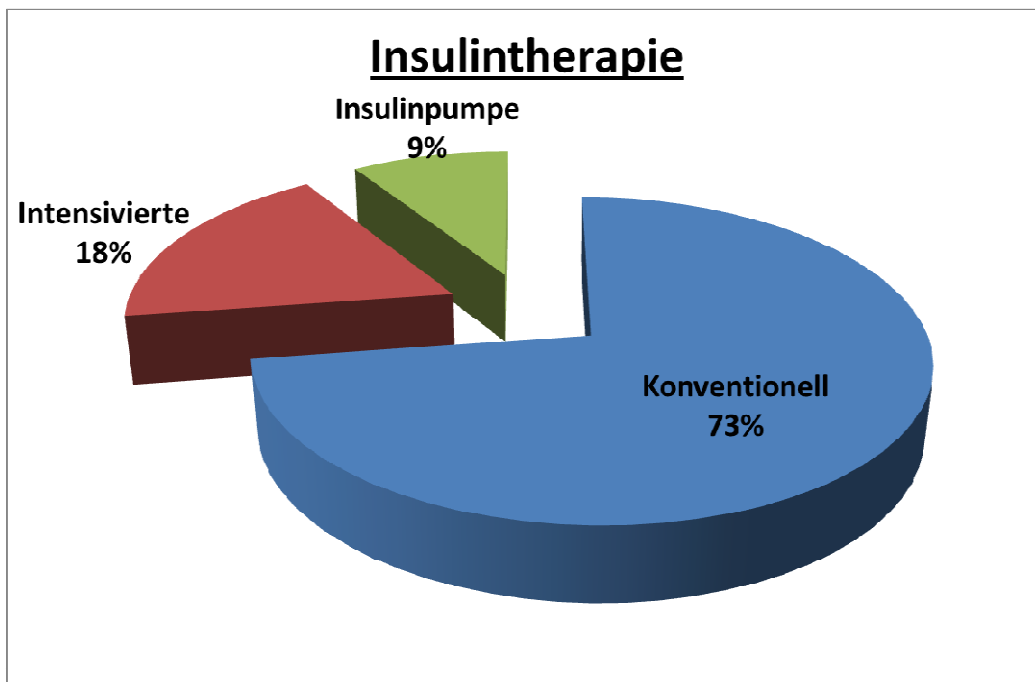


Abb.11.:Art der Insulintherapie

Der Großteil der Patienten (19 von insgesamt 25) mit einer DNOAP zeigte keine arteriellen Durchblutungsstörungen. Bei nur sechs Patienten erfolgte eine weitere invasive Abklärung; bei fünf Patienten wurde eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) mit EVR und bei einem Patienten eine DSA und in weiterer Folge, da eine EVR nicht möglich war, eine Bypassoperation der A. politea durchgeführt (siehe Abb.12).

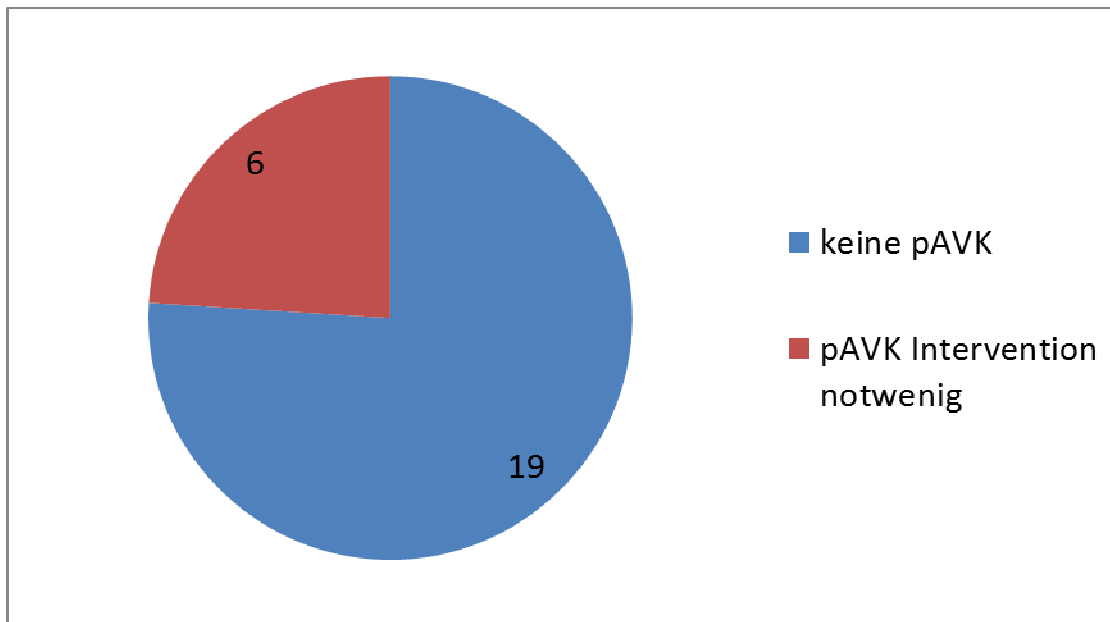


Abb.12.: notwendige pAVK-Interventionen (Patienten)

Bei den Charcot-typischen Parametern wurden die Entwicklung der maximalen Temperaturdifferenz zwischen befallenenem und nicht befallenenem Fuß, die Art der Entlastung des akut befallenen Fußes (wenn mit TCC mit der dazugehörigen Thromboseprophylaxe), eine eventuelle antiresorptive Therapie (mittels Bisphosphonaten) sowie die Dauer bis zur Stabilisierung (=Überführung in chronisches Stadium) erfasst:

Von 16 Patienten bei denen die Charcot-Arthropathie im akuten Stadium diagnostiziert wurde zeigten 14 Patienten einen bei Stabilisierung typischen maximalen Temperaturunterschied zwischen befallenenem und nicht befallenenem Fuß von unter 2 Grad Celsius; Bei zwei Patienten mit akutem Charcot wurde ein solcher Temperaturunterschied zwischen betroffenem und nicht-betroffenem Fuß nicht erreicht und trotzdem von einer relativen Stabilisierung ausgegangen.

Insgesamt zeigten also von 16 Patienten mit akutem Charcot-Fuß 14 Patienten(87%) einen typischen Verlauf der Temperaturdifferenz und 2 Patienten(13%) einen untypischen Verlauf (siehe Abb.13)

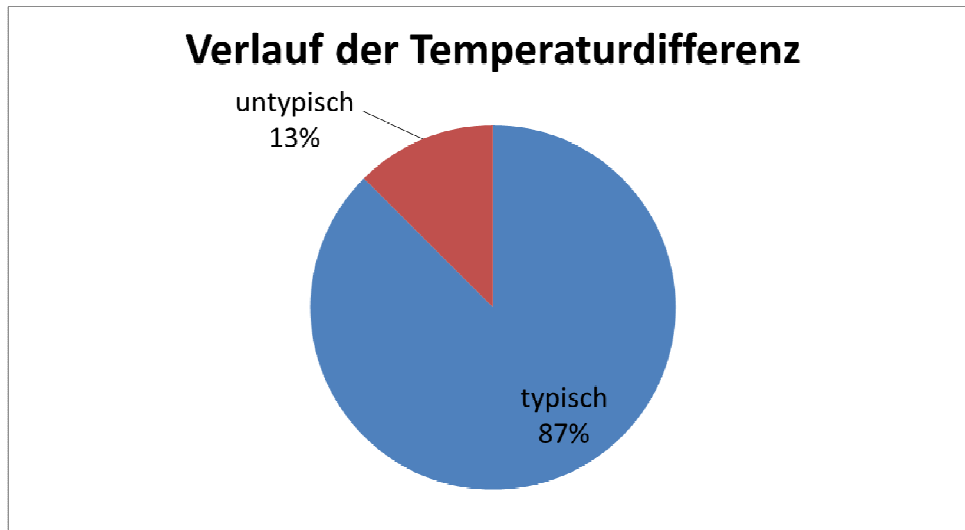


Abb.13.: Verlauf der Temperaturdifferenz

Die betroffenen Füße der Patienten wurden in der akuten Phase der Erkrankung wie in Abbildung 14 gezeigt entlastet (bei 16 von 25 Patienten war die Erkrankung in der akuten Phase).

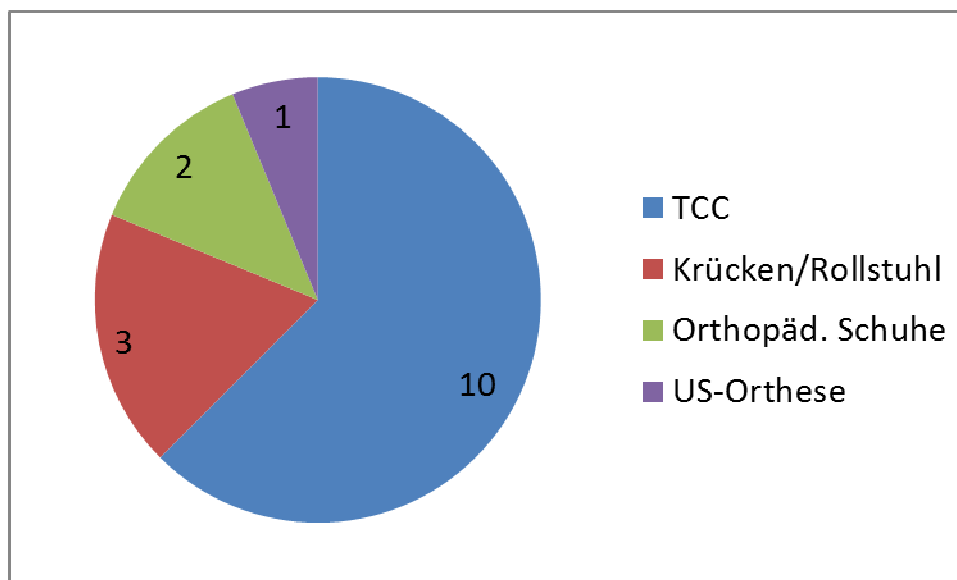


Abb.14.: Entlastung Charcot in der akuten Phase der Erkrankung (Patienten)

Insgesamt erhielten drei Patienten eine Bisphosphonat-Therapie, wobei diese zwei Mal mittels Ibrandonsäure und einmal mittels Pamidronat durchgeführt wurde.

Von den 16 akuten Charcot Füßen wurde in 14 Fällen eine sichere Stabilisierung erreicht, der Mittelwert der Stabilisierung betrug 7,5 Monate (+/- 1,5 Monate) (siehe Abb. 15);

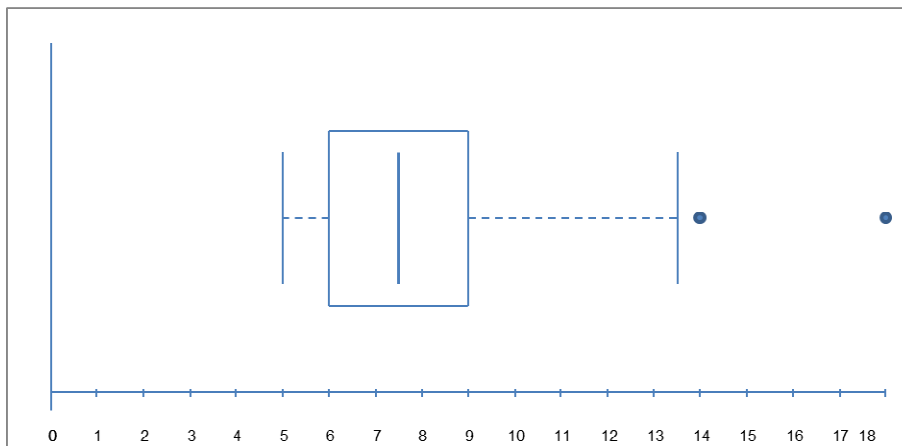


Abb.15.: Dauer bis zur Stabilisierung in Monaten

Bezüglich dem Thema Ulkus wurde das Auftreten von Ulzerationen als Krankheitsfolge der Charcot-Arthropathie erfasst, wobei nach dem Auftreten in der akuten und chronischen Phase der Erkrankung unterschieden wurde. Ebenso wurde die Dauer der Ulkus-Abheilung, die eventuelle Rezidivierung der schon abgeheilten Ulzeration und die Notwendigkeit einer Antibiose (bei infiziertem Ulkus) erfasst:

Von allen 25 Patienten ereignete sich bei 20 Patienten eine Ulzeration des betroffenen Fußes (siehe Abb.16)

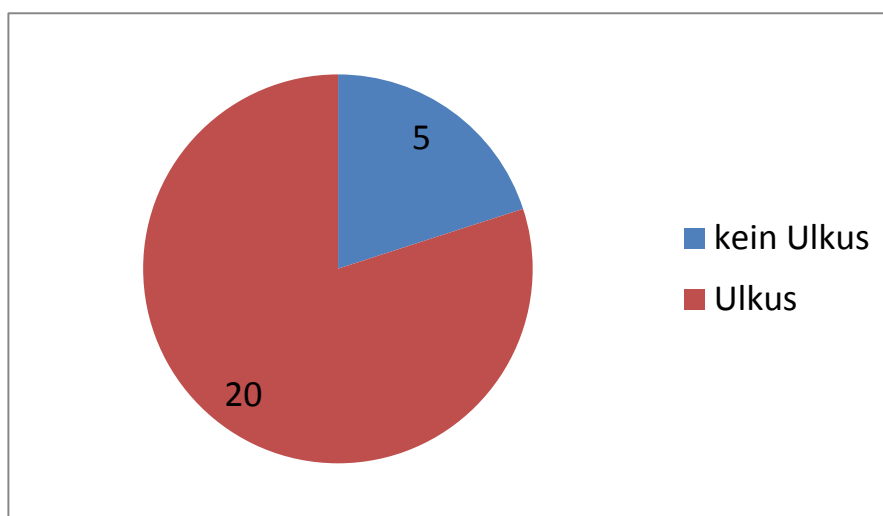


Abb.16: Ulkuszinzidenz

Bei 11 Patienten trat die primäre Ulzeration in der akuten Phase der Erkrankung auf und bei 9 Patienten in der chronischen Phase(siehe Abb.17).

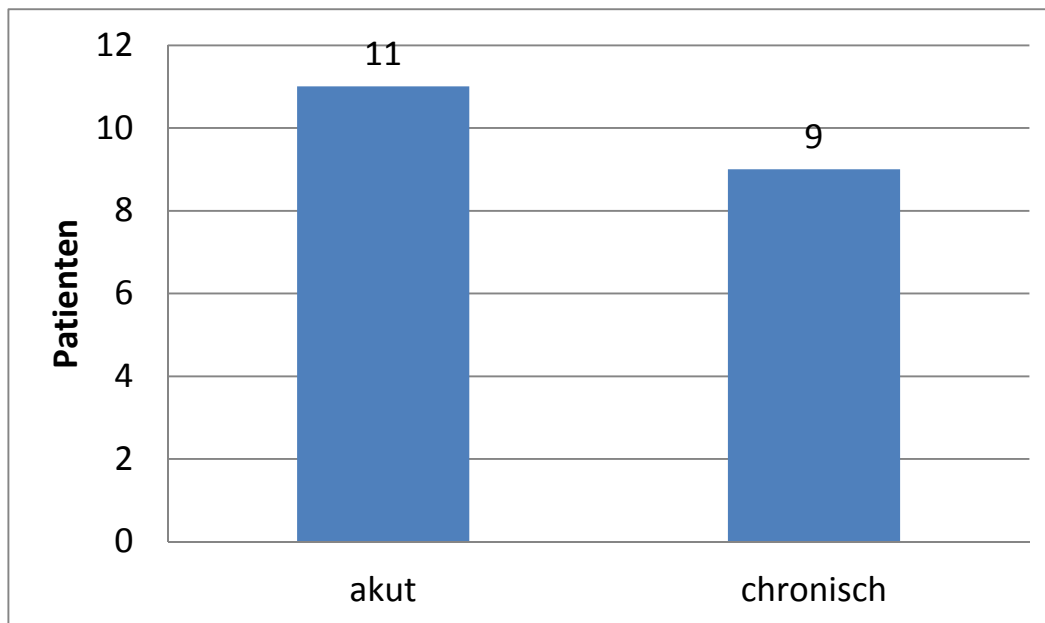


Abb.17.: Ulkus:Charcot dabei akut/chronisch

Die Abheilung der Ulzerationen dauerte im Mittel 9,4 Wochen (+/- 7,6Wochen). In fünf Fällen ereigneten sich Rezidive der primären Ulzeration. Eine Antibiose bei infiziertem Ulkus war in 11 von 20 primären Ulzerationen notwendig.

Bezüglich der notwendig gewordenen Operationen wurde primär die Anzahl der durchgeführten major- oder minor- Amputationen erfasst,zusätzlich wurden andere Operationen wie arthrodetische Eingriffe oder etwa eine Osteotomie erhoben,auch wurde festgehalten in wie vielen Fällen keine Operation durchgeführt werden musste: Insgesamt wurden fünf Amputationen (davon 2 major Amputationen mit operativer Entfernung der betroffenen Extremität=Unterschenkelamputation) , 3 Arthrodese-Operationen und 3 Osteotomien durchgeführt; bei 15 Patienten wurde keine Operation durchgeführt(siehe Abb.18,S42)

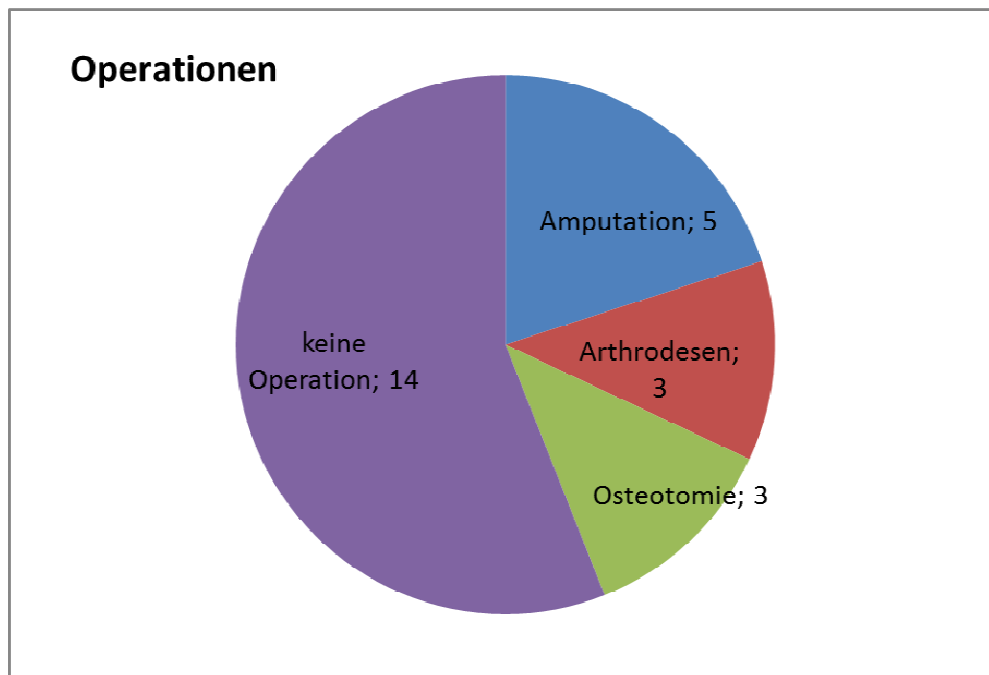


Abb.18.: Durchgeführte Operationen

In Hinsicht auf die Mortalität kam es zu keinem Exitus im Behandlungszeitraum. Zu den 3 häufigsten Begleiterkrankungen zählten die arterielle Hypertonie, Adipositas und eine Hyperlipidämie.

## 8 Diskussion

Die Geschlechtsverteilung der Patienten in dieser retrospektiven Studie (4 weibliche und 21 männliche Patienten) entspricht nicht der schon in der Einleitung beschriebenen, so soll das Geschlecht an sich kein prädisponierender Faktor sein, wie von Frykberg und Belzyk beschrieben[19]. Warum das in dieser Studie so ist, kann nicht eindeutig geklärt werden, am wahrscheinlichsten ist hier die Annahme, dass die Zahl der untersuchten Patienten mit 25 relativ klein war.

Das Durchschnittsalter von 60,2 Jahren entspricht dagegen genau den schon von Frykberg und Belzyk beschriebenen Altersgipfeln der Erkrankung[16,13], welche zwischen der 5ten und 6ten bzw. der 6ten und 7ten Dekade angesiedelt sind.

Von den 25 untersuchten Patienten waren 23 an Typ 2-Diabetes und zwei Patienten an chronischem Äthylismus erkrankt( hier war der chronische Äthylismus die auslösende Ursache der peripheren Neuropathie und damit der Charcot-Neuroosteoarthropathie). Das völlige Fehlen von Typ1-Diabetikern in dieser Studie kann wiederum nur auf die relativ kleine Zahl an beobachteten Patienten zurückgeführt werden. So wären bezogen auf die Zahl aller Diabetiker in dieser Studie 2-3 Patienten mit Typ1-Diabetes zu erwarten gewesen, da wie bekannt 1/10 aller Diabetiker im Schnitt diesen Diabetes-Typ aufweisen. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei den Patienten, welche an Diabetes mellitus erkrankt waren betrug ca. 12,5 Jahre, was in einer kleineren ebenfalls retrospektiven Studie in etwa gleich war, hier betrug die mittlere Erkrankungsdauer der Typ 2 Diabetiker 14 Jahre[16].

Die Diagnose der peripheren Neuropathie mittels Stimmgabelversuch und Monofilament war sehr eindeutig, so gaben nur wenige Patienten an im Stimmgabelversuch am betroffenen Fuß bei mehr als 0 Achtel noch eine von der Vibration herrührende Sensation zu registrieren, im Monofilament-Test fanden sich hierzu konkordante Ergebnisse.

Bei der Einteilung des initialen anatomischen Befallsmusters nach Sanders und Frykberg fand sich auch keine Überraschung, so konnten fünf Füße zum Typ1, zehn zum Typ2, sieben zum Typ3 und vier zum Typ4 aber kein Fuß zum Typ5 zugeordnet werden. Verglichen mit vielen anderen Studien, in welchen diese Einteilung ebenfalls getroffen wurde verhielt sich dies sehr ähnlich, in einer aktuelleren Studie von T.K. Pakarinnen et al [39] fand sich beispielsweise bei 30 beobachteten Füßen folgende Verteilung: Typ 1 - zwei Füße, Typ 2+3 - 25 Füße, Typ 4 - zwei Füße und Typ 5 – ein Fuß.

Die diagnostische Bildgebung erfolgte mit konventionellem Röntgen und Magnetresonanztomographie, wobei hier selten beides zum Einsatz kam, dies deutet darauf hin, dass es in der radiologischen Diagnostik der DNOAP noch keine klare Empfehlung gibt, ein wie in der Einleitung beschriebenes Procedere [31] wurde jedenfalls nie verfolgt, was wiederum auf die fehlende Routine auf diesem Gebiet zurückzuführen ist.

Was die Lokalisation des Befalls betrifft, so war der linke Fuß beinahe genau so häufig betroffen wie der rechte, da hierzu in der Literatur keine gesonderten Untersuchungen vorliegen kann man generell von einem sehr ausgeglichenen Häufigkeit der Verteilung auf den rechten oder linken Fuß ausgehen. Die Häufigkeit eines konsekutiven kontralateralen Befalls war nur bei vier Patienten zu verzeichnen, diese ist in der Literatur je nach Länge des Betrachtungszeitraumes sehr unterschiedlich, es zeigt sich jedoch bei längerer Betrachtung eine Zunahme der Häufigkeit. In einer Studie von Fabrin et al [25] betrug diese Dauer im Mittel zwei Jahre; demzufolge wäre bei einem längerem follow-up auch in dieser Studie mit mehr kontralateralen Befällen zu rechnen gewesen. Der in dieser Studie sehr wichtige Parameter der Dauer vom Auftreten der ersten typischen Symptome bis zur Einleitung einer adäquaten Therapie, welcher in die Zeiträume kürzer oder länger als drei Monate unterteilt wurde, zeigten sich im Wesentlichen keine Überraschungen.

So wurde nur ein Drittel rechtzeitig einer adäquaten Therapie zugeführt, was überwiegend auf die zu späte oder initial falsche Diagnosestellung zurückzuführen ist. In Bezug auf das Outcome zeigten sich in ersten Gruppe zwar zwei von den insgesamt fünf Amputationen, sonst war das Outcome dieser Gruppe aber wesentlich besser, so kam es fast immer zur sicheren Stabilisierung des akuten Charcot-Fußes. Zur Stoffwechseleinstellung ist zu sagen, dass die untersuchten Patienten zu Beginn der Aufzeichnung im Mittel einen HbA1c von 7,4% aufwiesen, welcher sich auch gegen Ende des Betrachtungszeitraumes nicht wesentlich besserte. Die Art der Diabetes-Therapie scheint in dieser Studie keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss auf das Outcome gehabt zu haben, so befand sich auch unter den Patienten, bei welchen eine Amputation notwendig wurde, auch ein Patient, der nur eine Mono-Therapie mittels Metformin erhielt und relativ gut eingestellt war (HbA1c von 6,4%).

Wie in der Literatur schon mehrfach beschrieben bestand auch in dieser Studie nur ein geringer Zusammenhang zwischen einer pAVK und der Entwicklung eines Charcot-Fußes, so zeigten nur 6 von 25 Patienten eine diesbezügliche Symptomatik, bestehend aus Claudicatio intermittens und Schmerzen bei einer Wegstrecke von 200 Metern oder mehr (Fontaine Stadium 2b). Zu erwähnen sind hierbei einige in der Literatur beschriebene Einzelfälle, in denen ein akuter Charcot-Fuß auch nach einer endovaskulären Rekanalisation auftrat. Dies lässt sich theoretisch auf eine erst durch diese Maßnahme ermöglichte effektive lokale Inflammation zurückführen.

Bei den Charcot-bezogenen Daten fiel auf, dass sich bei 14 akuten Charcot-Patienten der typische Temperaturverlauf zwischen betroffenem und nicht-betroffenem Fuß zeigte; Bei allen diesen Patienten wurde auch eine Stabilisierung des akuten Charcot-Fußes erreicht; die mittlere Dauer bis zur Stabilisierung dauerte 7,5 Monate. Zu erwähnen ist hierbei, dass fast bei allen 14 obengenannten Individuen der Gold Standard TCC zur Entlastung der betroffenen Füße Anwendung fand (exakt in 10 Fällen) und die Diagnose und adäquate Therapie hier auch innerhalb von drei Monaten erfolgte.

Bei der Entlastung des akuten Charcot-Fußes wurde bei 16 Patienten der Gold Standard TCC insgesamt 10-Mal eingesetzt, weiters wurden bei drei Patienten Rollstuhl und Krücke, bei zwei Patienten orthopädische Schuhe und bei einem Patienten eine Unterschenkelorthese hierzu eingesetzt. Der TCC wurde aufgrund der späteren Einführung dieser Entlastungsmethode am klinischen Zentrum dieser Studie seltener eingesetzt als in internationalen Patientenkollektiven.

Bei den additiven medikamentösen Therapien, welche in drei Fällen mittels Bisphosphonaten durchgeführt wurde, ergab sich hier bezüglich der Stabilisierung aber kein relevanter Unterschied bzw. ein besseres Outcome, was möglicherweise auf die noch unklare wirksame Dosis und/oder den zu späten Einsatz dieser Medikamente zurückzuführen ist. Sollten sich die Ergebnisse einer aktuellen Studie [49] auch bei anderen Bisphosphonaten bestätigen, so liegt der Grund für das (nahezu) unveränderte Outcome beim Einsatz von Bisphosphonaten möglicherweise an dem zu niedrig in der Inflammations/Knochendestruktionskaskade befindlichen molekularen target dieser Pharmaka-Gruppe.

Die Hauptkomplikation der DNOAP -die Ulzeration im Bereich der unteren Extremität- trat in dieser Studie erwartungsgemäß sehr häufig auf, so ereigneten sich bei 20 von 25 Patienten eine solche (=80%), wobei mehr Ulzerationen im akuten als im chronischen Stadium auftraten; ein Rezidiv zeigte sich in fünf Fällen.

Im Vergleich zu einer aktuellen Studie zum long-term Outcome kann die in dieser Studie festgestellte Ulkus-Häufigkeit als sehr hoch angesehen werden, in jener ereigneten sich bei 67% der Patienten zumindest eine Ulzeration, doch waren dort die Rezidive mit 40% deutlich höher vertreten als in dieser Studie (25%).

In 11 von 20 Fällen war zusätzlich eine Antibiose zur Beherrschung der Ulzeration notwendig, eine Beeinflussung des generellen Outcomes durch diese Therapie konnte hier aber statistisch nicht exakt nachgewiesen werden. Jedoch wäre es

klarerweise ohne eine Antibiose zu weiteren schweren Folgen wie einer verlängerten Abheilphase oder schlimmstenfalls Amputationen gekommen.

Bei den durchgeführten Operationen stechen die hohe Zahl an major-Amputationen heraus, in zwei Fällen (von 29 Charcot-Füßen) war eine solche nötig, in einer aktuellen Outcome-Studie von Pakarinnen et al war dies bei 30 betroffenen Füßen etwa gleich häufig (hier wurden auch zwei solcher Fälle beschrieben).

Der überwiegende Teil der Patienten benötigte keinerlei OPs, insgesamt stellten die major- und minor-Amputationen die größte Gruppe dar, gefolgt von der jeweils in drei Fällen durchgeführten Osteotomie- und Arthrodesen-Operation, dies könnte als Fingerzeig verstanden werden, dass (akute) Charcot-Füße schon früher (falls nötig) operativ therapiert werden sollten, um die hohe Zahl an Amputationen zu vermeiden.

Zu den häufigsten Begleiterkrankungen zählten, wie schon im Vorhinein zu erwarten war, die Bestandteile des metabolischen Syndroms: Adipositas, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie.

Conclusio: Um genauere und repräsentativere Daten erheben zu können wäre vor allem eine höhere Fallzahl nötig, die 25 Patienten in dieser retrospektiven Studie sind hier im internationalen Vergleich aber durchaus nicht vernachlässigbar, so überschreitet die Patientenzahl selbst in „großen“ Studien selten die 100er-Marke. Gerade bei der additiven Pharmakotherapie wären große prospektive RCTs wünschenswert, dieses scheitert freilich an der Tatsache, dass es sich bei der Charcot-Neuroosteoarthropathie um eine insgesamt recht seltene Entität handelt.

Folgende Handlungsdirektiven lassen sich aber aus dieser und vielen aktuelleren Studien zum Thema Charcot-Fuß ableiten:

- Die Bekanntmachung des Krankheitsbildes sollte weiter vorangetrieben werden, eine höhere awareness würde zu häufig/schnelleren Diagnosen und einem dadurch besseren Outcome aufgrund der rechtzeitig eingeleiteten Therapie führen. In letzter Konsequenz würde dies auch zu größeren Patientenkollektiven und damit zu statistisch verwertbareren Studienergebnissen führen.

- Die Standardtherapie nach früher Diagnose im akuten Stadium stellt weiterhin der TCC dar, die Effektivität einer antiresorptiven Therapie mittels Bisphosphonaten muss nach neuesten Studienergebnissen sehr in Zweifel gezogen werden.
- Amputationen als schlimmste Folge dieser Entität sind durch möglichst frühe Diagnose und (falls nötig auch chirurgischer) Therapie tunlichst zu vermeiden, denn mit dem Verlust der Extremität erhöht sich die Morbidität in extremem Maß.

## 9 Literaturverzeichnis

- 1.: Mitchell JK. On a new practice in acute and chronic rheumatism. *Am Med Sci* 1831;8;55-64.
- 2.: McCormac W, Klockmann JW, Transactions of the International medical congress: seventh session held in London, August 2-9 1881 vol. 1, Ballantyre hanson & Co London 1881; p 128-129.
- 3.: Jordan WR, Neuritic manifestations in diabetes mellitus. *Arch. Intern Med* 1936;57;307-66.
- 4.: Frykberg RG, Belczyk R. Epidemiology of the Charcot Foot. *Clin Podiatr Med Surg*; 25(2008); p 17-28
- 5.: Molines L, et al. Charcot's foot: newest findings on its pathophysiology, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab* (2010), doi:10.1016/j.diabet.2010.02.002.
- 6.: Jeffcoate JW, Game FL, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet* 2005;366;2058-61.
- 7.: Baumhauer JF, O'Keefe RJ, Schon LC, Pinzur MS. Cytokine-induced osteoclastic bone resorption in Charcot-arthropathy: an immunohistochemical study. *Foot Ankle Int* 2006;27;797-800.
- 8.: Petrova NL, Moniz C, Elias DA, Buxton-Thomas M, Bates M, Edmons ME. Is there a systemic inflammatory in the acute Charcot foot? *Diabetes Care* 2007;30;997-8.
- 9.: Vega D, Maalouf NM, Sakhace K. The role of receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B (RANK)/(RANK Ligand/Osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92; 4514-21.
- 10.: Jeffcoate WJ. Charcot neuro-osteoarthropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24 (Suppl.1);862-5.
- 11.: Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423; 337-42.
- 12.: Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, Game FL. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia* 2009; 52;2478-88.

- 13.: Sinha S, Munichoodappa C, Kozak GP. Neuro-arthropathy(Charcot joints) in diabetes mellitus: a clinical study of 101 cases. *Medicine (Baltimore)* 1972;51; 191-210.
- 14.: Clouse ME, Gramm HP, Legg M, Flood T. Diabetic osteoarthropathy: clinical and roentgenographic observations in 90 cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974;121; 22-33.
- 15.: Mabileau G, Edmonds ME. Role of neuropathy on fracture healing in Charcot neuro- osteoarthropathy. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010;10(1);84-91.
- 16.: Petrova N, Foster A, Edmonds M. Difference in presentation of Charcot neuro-osteoarthropathy in Type 1 compared with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(5);1235.
- 17.: Pakarinen T, Laine HJ, Honokonen SE, et al. Charcot arthropathy of the diabetic foot. Current concepts and review of 36 cases. *Scand J Surg* 2002;91(2);195-201.
- 18.: Herbst S, Jones KB, Saltzman CL. Pattern of diabetic neuropathic arthropathy associated with the peripheral bone mineral density. *J Bone Joint Surg [Br]* 2004;86;378-83.
- 19.: Mrugeshkumar S, Panis W. Neuropathic arthropathy(Charcot joint) 2007. Available at [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). Accessed July 7, 2007.
- 20.: Hartemann-Heuritier A, Ha Van G, Grimaldi A. The Charcot foot. *Lancet* 2002;360;1776-9.
- 21.: Armstrong D, Peters E. Charcot's arthropathy of the foot. *International Diabetes Monitor* 2001;13(5);1-5.
- 22.: Lavery L, Armstrong D, Wunderlich R, et al. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes management cohort. *Diabetes Care* 2003;26;1435-8.
- 23.: McIntyre I, Boughen C, Trepman E, et al. Foot and ankle problems of aboriginal and non aboriginal diabetic patients with end-stage renal disease. *Foot Ankle Int* 2007;28(6);678-86.
- 24.: Leung HB, Ho YC, Wong WC. Charcot foot in a Hong Kong Chinese diabetic population. *Hong Kong Med* 2009;15(3);191-195.

- 25.: Fabrin J, Larsen K, Holstein PE: Longterm follow-up in diabetic Charcot feet with spontaneous onset. *Diabetes Care* 2000;23:796-800.
- 26.: Illgner U, Podella M, Rümmler M, et al. Rekonstruktive Chirurgie beim Charcot-Fuß. 5-Jahres-Langzeitoutcome. *Orthopädie* 2009;38;1180-1186.
- 27.: Schoots IG, Slim FJ, Busch-Westbroek TE, et al. Neuro-osteoarthropathie of the Foot-Radiologist: Friend or Foe? *Semin Muskuloselekt Radiol* 2010;14;365-376.
- 28.: Eichenholtz S. Charcot-Joints. Springfield, IL: Charles Thomas; 1966.
- 29.: Shibata T, Tada K, Hashizume C. The results of arthrodesis of the ankle for leprotic neuroarthriopathy. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72(5);749-756.
- 30.: Yu GV, Hudson JR. Evaluation and treatment of stage 0 Charcot's neuroarthropathy of the foot and ankle. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002;92(4); 210-220.
- 31.: Rogers LC, Bevilacqua NJ. Imaging of the Charcot Foot. *Clin Podiatr Med Surg* 2008;25;263-274.
- 32.: Sanders LJ, Frykberg RG. The Charcot foot. The high risk foot in diabetes mellitus. In: Frykberg RG, editor New York: Churchill Livingstone: 1991;p326-35.
- 33.: Petrova NL, Edmonds ME. Charcot neuro-osteoarthropathy-current standards. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(suppl. 1);58-61.
- 34.: Morrison WB, Schweitzer ME, Bock GW, et al. Diagnosis of osteomyelitis: utility of fat-suppressed contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993;189(1);251-257.
- 35.: Ledermann HP, Morrison WB, Schweitzer ME, Raikin SM. Tendon involvement in pedal infection: MR analysis of frequency, distribution and spread of infection. *AJR AM J Roentgenol* 2002;179(4);939-947.
- 36.: Frykberg RG, Mendezsoon E. Management of the diabetic Charcot foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16(suppl. 1);59-65.
- 37.: Armstrong DG, Lavery LA, Kimbriel HR, et al. Activity patterns of patients with diabetic foot ulceration: patients with active ulceration may not adhere to a standard off-load regimen. *Diabetes Care* 2003;26(9);2595-7.
- 38.: McGill M, Molyneaux L, Bolton T, et al. Response of Charcot's arthropathy to contact casting: assesment by quantitative techniques. *Diabetologia* 2000;43;481-4.

- 39.: Pakarinen TK, Laine HJ, Mäenpää H, et al. Long-term outcome and quality of life in patients with Charcot foot. *Foot and Ankle Surgery* 2009;15;187-191.
- 40: Edelson GW, Jensen JL, Kaczynski R. Identifying acute Charcot arthropathy through urinary cross-linked N-telopeptides. *Diabetes* 1996;45(suppl.2);108A.
- 41.: Gough A, Abrahama H, Li F, et al. Measurement of markers of osteoclast and osteoblast in patients with acute and chronic diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabet Med* 1997;14(7);527-31.
- 42.: Selby PL, Jude EB, Burgess J, et al. Bone turnover markers in acute Charcot neuroarthropathy. *Diabetologia* 1998;41(suppl.1);A275.
- 43.: Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19(1);80-100.
- 44.: Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004;9(suppl.4);3-13.
- 45.: Selby PL, Young MJ, Boulton LJ. Bisphosphonates: a new treatment for diabetic Charcot neuroarthropathy? *Diabet Med* 1994;11(1); 28-31.
- 46.: Jude EB, Selby PL, Burgess J, et al. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia* 2001;44(11);2032-7.
- 47.: Anderson JJ, Woellfer KE, Holtzmann JJ, et al. Bisphosphonates for the treatment of Charcot neuroarthropathy. *J Foot Ankle Surg* 2004;43(5);284-9.
- 48.: Pitocco D, Ruotolo V, Caputo S, et al. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot-neuroarthropathy: a randomised controlled trial. *Diabetes Care* 2005;28(5);1214-5.
- 49.: Pakarinen TK, Laine HJ, Mäenpää H, et al. The effect of zoledronic acid on the clinical resolution of Charcot-neuroarthropathy. *Diabetes Care* 2011;34;1514-16.
- 50.: Zaidi M, Inzerillo AM, Moonga BS, et al. Forty years of calcitonin: where are we now? A tribute to the work of Iain Macintyre FRS. *Bone* 2002;30(5);655-63.
- 51.: Jostel A, Jude EB. Medical treatment of Charcot neuroosteoarthropathy. *Clin Podiatr Med Surg* 2008;25;63-69.
- 52.: Bem R, Jirkovska A, Fejfarova V, et al. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot-neuroosteoarthropathy: a randomised controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29(6);1392-94.

**53.: Simon SR,Tejwani SG, Wilson DL, et al. Arthrodesis as an early alternative to non-operative management of charcot arthropathy of the diabetic foot. J Bone Joint Surg Am 2000;82;939-50.**

**54: Van der Ven A, Chapman CB, Bowker JH. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. J Am Acad Orthop Surg 2009;17;562-71.**

**55.: Saltzman CL, Hagy ML, ZimmermanB, et al. How effective is intensive nonoperative initial treatment of patients with diabetes and Charcot arthropathy of the feet? Clin Orthop Relat Res 2005;435;185-90.**

**56.: Hanft JR, Goggin JP. The role of combined magnetic field bone growth stimulation as an adjunct in the treatment of neuroarthropathy/Charcot joint: An expanded pilot study. J Foot and Ankle Surg 1998;37;510-515.**