

¹³C-METHACETINOVÝ DECHOVÝ TEST U PACIENTŮ S JATERNÍ CIRHÓZOU A DEKOMPENZOVANÝM SRDEČNÍM SELHÁNÍM

Jana Vránová¹, Jozef Rosina¹, Miluše Hendrichová², Antonín Vrána³,
Karolína Krátká², Jiří Horák²

¹Ústav lékařské biofyziky a lékařské informatiky, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

²I. interní klinika, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česká republika

³Ústav radiační onkologie, Nemocnice na Bulovce, Praha, Česká republika

Souhrn

Ve své práci jsme představili nový neinvazivní diagnostický přístroj IRIS (Wagner Analysen Technik, Německo), využívající princip infračervené nedisperzní spektroskopie, pomocí které měří ve vydechovaném vzduchu pacientů množství stabilního izotopu ¹³C. Naměřené hodnoty slouží pro kvantifikaci parametrů jaterní funkce, a to kinetiky, která definuje typ jaterního poškození a také kapacity jater, která udává procento zpětné výtěžnosti. V článku je krátce popsán fyzikální princip infračervené spektroskopie a akusto-optického detektoru, který diagnostický přístroj IRIS využívá. V závěrečné části jsme na studii 103 pacientů, rozdělených do 3 skupin (podle diagnózy a podle očekávaného různého stupně poškození jater) pomocí analýzy rozptylu a ROC analýzy ověřili diagnostickou kvalitu tohoto přístroje.

Klíčová slova

¹³C-methacetin, dávka, kumulovaná dávka, infračervená spektroskopie, transmitance, absorbance, cirhóza

Abstract

An overview of new diagnostic device (Wagner Analysen Technik, Germany) is provided. This device uses the ¹³C stable isotope together with non-dispersive infrared selective spectroscopy for non – invasive quantification of hepatic function parameters, including kinetics (type of liver damage) and capacity (percentage of recovery yield of the liver). The short physical principle of infrared spectroscopy and acousto-optical detector of IRIS was presented. In the final section we verified the diagnostic quality of this new diagnostic device (using ANOVA and ROC analysis) on cohort of 103 patients divided into 3 groups according to diagnosis and the various level of liver damage.

Keywords

¹³C-methacetin, dose, cumulative dose, infrared spectroscopy, transmittance, absorbance, cirrhosis

Úvod

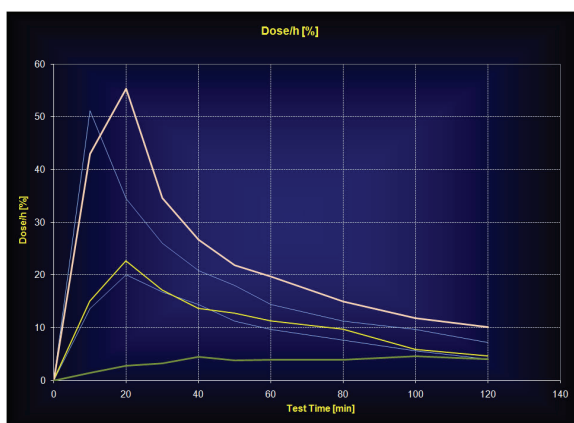
Vyšetření jaterních funkcí se provádí za účelem posoudit funkční rezervu jater (např. před transplantací jater), určit prognózu pacienta, nebo posoudit účinek léčby. V játrech probíhají základní metabolické, regulační a jiné funkce, které můžeme hodnotit řadou testů. Těmi nejvíce používanými jsou rutinní biochemické tzv. jaterní testy. Žádný z těchto testů však není schopen kvantifikovat celkovou jaterní kapacitu. Také kdysi velmi rozšířené chromoexkreční zkoušky např. s bromsulfoftaleinem nebo tzv. galaktózový

eliminační test byly postupně opuštěny a nahrazeny metabolickými testy s použitím radioaktivních izotopů, které ovšem měly také svá významná omezení.

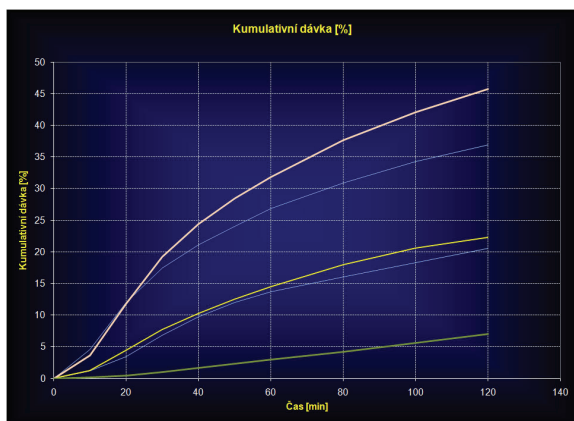
Poslední slovo v kvantifikaci jaterních funkcí patří látkám značeným izotopem ¹³C, který se vyskytuje v přírodě, neemituje ionizující záření a je tedy zcela bezpečný. Princip testování je jednoduchý – proband požije vhodnou látku označenou uhlíkem ¹³C, např. methacetin. Ten je metabolizován v játrech až na oxid uhličitý a množství ¹³CO₂ ve vydechovaném vzduchu je mírou intenzity jaterního metabolismu. Výsledky testu velmi dobře korelují např. s funkční klasifikací jaterní

cirhózy podle Childa a Pugh, na rozdíl od ní je však test dobře použitelný pro sledování změn v celém rozsahu jaterních funkcí [1]. Pro stanovení ^{13}C ve vydechovaném vzduchu se užívá infračervená izotopová spektroskopie. Sami již několik let používáme na našem pracovišti přístroj IRIS (Nondispersive InfraRed Isotope-selective Spectroscopy) od firmy Wagner Analysen Technik, Německo [2].

IRIS je dodáván spolu se softwarem, který je schopen rozlišit: játro zdravá (normal); stimulovanou jaterní funkci (stimulated) – metabolismus jater je velmi rychlý, stimulovaný neustálým odbouráváním jedovatých látek (alkoholu, hepato-toxických léků apod.); jaterní cirhózu (cirrhosis) – metabolismus jater je velmi poškozen. Průběh měřených veličin – % ^{13}C dávky/hod a % ^{13}C kumulované dávky ve vydechovaném vzorku pro tyto tři případy spolu s referenčním rozmezím, určujícím pásmo, ve kterém se pohybuje normální jaterní funkce, vidíme na obrázcích 1 a 2 [1].



Obr. 1: Dávka/h [%] ^{13}C methacetinu.



Obr. 2: Kumulovaná dávka [%] ^{13}C methacetinu.

Test s ^{13}C methacetinem je schopen rozlišit mezi zdravými, stimulovanými a cirhotickými játry. Pokusili jsme se zjistit, zda existuje statisticky významný rozdíl v naměřených hodnotách dávky a kumulované dávky ^{13}C methacetinu diagnostickým přístrojem IRIS také u pacientů s poškozením jater jiné etiologie, a to konkrétně u pacientů s dekompenzovaným srdečním selháním. Provedli jsme měření a porovnání jaterních dechových testů mezi 3 skupinami pacientů, rozdělenými podle diagnózy, a to ve všech časových intervalech. Cílem studie bylo také určit, ve kterém časovém intervalu je tento rozdíl největší, čili který časový okamžik má největší rozlišovací sílu. Diagnostickou schopnost přístroje IRIS jsme porovnali s diagnostickou schopností běžných jaterních testů a také s APRI skóre a s AST/ALT poměrem.

Základní fyzikálně-chemické principy

Uhlík ^{13}C

Uhlík ^{13}C se běžně vyskytuje v přírodě a v lidském organismu představuje za normálních okolností 1,1 % z celkového obsahu uhlíku. Je metabolizován stejně jako rozšířenější uhlík ^{12}C , je netoxický, neradioaktivní a je stabilním izotopem, proto je vhodný k využití v diagnostice [1].

Methacetin označený ^{13}C je metabolizován v jaterním smíšeném oxidázovém systému, a to exkluzivně s použitím podskupiny cytochromu P450 CYP1A2 demethylací/dekarboxylací na acetaminophen a CO_2 . Vzniklý oxid uhličitý je rychle absorbován a dostává se do krve, z ní krevním řečištěm do plic, kde je vydychán. Použití ^{13}C značeného methacetinu umožňuje pomocí poměru $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ ve vydechovaném vzduchu kvantifikovat parametry jaterní funkce, a to kinetiku (% ^{13}C dávky/hod), která definuje typ jaterního poškození a kapacitu (% ^{13}C kumulované dávky), která udává procento zpětné výtěžnosti. Protože cytochrom CYP1A2 je aktivní při metabolismu alkoholu, je také alkoholem poškozován a stimulován, poskytuje ^{13}C -methacetin dechový test velmi dobré výsledky při diagnostice jaterních onemocnění způsobených alkoholem [1,2].

^{13}C -methacetinový dechový test dále slouží ke stanovení stádia rozvoje NASH (nealkoholická steatohepatitida, která je charakterizovaná poškozením jater, které je morfologicky podobné poškození jater při abúzu alkoholu) nebo ASH (alkoholická steatohepatitida – alkoholické poškození jater), k hodnocení funkčního stavu fibrózy, steatózy či cirhózy, poskytuje informace o funkční rezervě jater při plánování jaterních resekcí a je také vhodným nástrojem pro načasování jaterní transplantace [1,3].

Infračervená spektroskopie

Infračervená spektroskopie je analytická technika určená pro identifikaci a strukturní charakterizaci organických sloučenin a anorganických látek. Její podstatou je interakce měřeného vzorku s infračerveným zářením (elektromagnetickým vlněním v rozsahu vlnových délek kolem 800 nm až 1 mm). Energie fotonů infračerveného záření (1–60 kJ/mol) nepostačuje pro excitaci elektronů v molekulových orbitalech, ale je dostatečná ke změně vibračního či rotačního stavu molekuly. Pokud je změna těchto vibračních a rotačních stavů spojena se změnou dipólových momentů, dochází k absorpci záření charakteristického pro danou vazbu v molekule. Pomocí infračervené spektroskopie sledujeme právě množství pohlceného infračerveného záření v závislosti na vlnové délce, přičemž množství pohlceného záření se vyjadřuje buď v procentech transmitance (% T) nebo jednotkách absorbance (A). Transmitanci definujeme jako poměr intenzit záření prošlého (I) a původního paprsku (I_0) [4]:

$$T = \frac{I}{I_0}$$

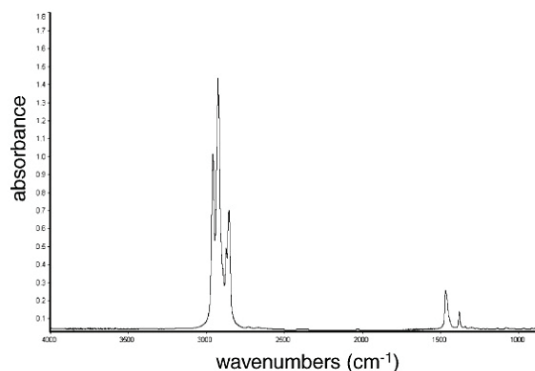
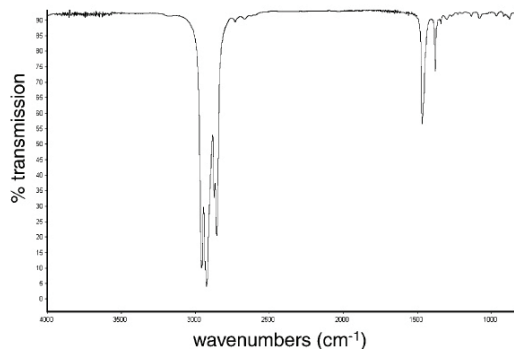
Absorbance udává, jaké množství záření bylo pohlceno měřeným vzorkem. Pomocí transmitance ji můžeme definovat jako:

$$A = \log(1/T) = -\log(T) = c \cdot l \cdot \varepsilon,$$

kde c – molární koncentrace, l – délka kyvety, ε – molární absorpční koeficient, který je tabelován.

Tento vztah označujeme také jako Lambertův – Beerův zákon, podle nějž je absorbance přímo úměrná koncentraci absorbující látky [5].

Analytickým výstupem infračervené spektroskopie jsou infračervená spektra, která jsou grafickým zobrazením funkční závislosti absorbované energie, vyjádřené právě transmitancí nebo absorbancí na vlnové délce. Pro jednotlivé látky je infračervené spektrum charakteristické natolik, že prakticky neexistují dvě sloučeniny, které by měly zcela shodné infračervené spektrum. Příklad typického infračerveného spektra vidíme na obrázku 3.

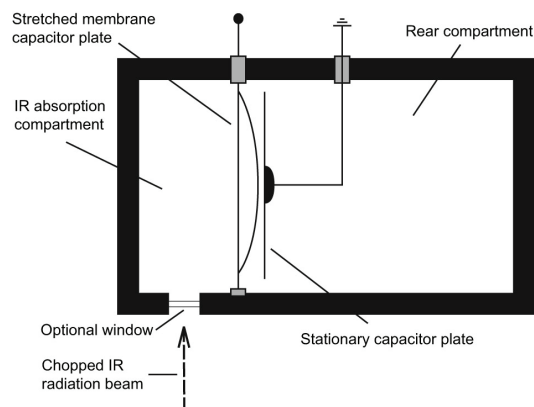


Obr. 3: IČ spektrum analyzovaného vzorku. Transmitance (vlevo), absorbance (vpravo).

IRIS používá spolu s nedisperzní infračervenou spektroskopií širokopásmový zdroj záření a akusticko-optický detektor (Luft – Lehrerova typu), který je citlivý pouze na ty vlnové délky, při kterých vyšetřované plyny pohlcují infračervené záření. Dvěma takovými detektory citlivými speciálně na absorpční spektra $^{12}\text{CO}_2$ a $^{13}\text{CO}_2$ se měří koncentrace obou plynů a jejich poměr [2].

Luft – Lehrerův detektor

Základní schéma detektoru je znázorněno na obrázku 4 [6]. Detektor je tvořen uzavřenou komůrkou, ve které se nacházejí molekuly absorbující látky. Pružná membránová deska kondenzátoru rozděluje detektor na zadní část, ve které se nachází pevná deska kondenzátoru a přední, absorpční část, ve které se nachází optické okénko, kterým proniká dovnitř přerušované infračervené záření. Plyn je v důsledku absorpce záření ohříván, dochází k jeho rozpínání a v důsledku deformace membrány – mění se geometrie kondenzátoru – dochází ke změně napětí na deskách kondenzátoru. Membrána osciluje s frekvencí přerušovače a její deformace je nepřímo úměrná koncentraci absorbujících molekul v dechovém vzorku.



Obr. 4: Akusticko-optický detektor Luft – Lehrerova typu

Materiály a metody

Pacienti

Studie se zúčastnilo 66 pacientů a 37 zdravých kontrol. Skupinu pacientů s cirhózou (CIRHÓZA) tvořilo 52 pacientů (průměrný věk 59.23 ± 9.87 , rozpětí 36–80; poměr ženy/muži (F/M) 26/26; průměrná hodnota Body-Mass-Indexu (BMI) bylo 25.25 ± 6.08 . U všech pacientů byla diagnóza potvrzena jaterní biopsií. 2. skupinu tvořilo 14 pacientů s dekompenzovaným srdečním selháním (chronic heart failure (ACHF)) s ejekcí levé komory LVEF $\leq 45\%$, NYHA III – IV (průměrný věk 77.21 ± 14.08 , rozpětí 44–90; F/M poměr 4/10; průměrná hodnota BMI 26.13 ± 4.57). Kontrolní skupinu (KONTROLY) tvořilo 37 zdravých dobrovolníků (průměrný věk 66.81 ± 12.6 , rozpětí 38–9; F/M poměr 15/22; BMI 27.27 ± 4.11). Všichni pacienti i zdravé kontroly podstoupili ultrazvukové vyšetření a rutinní biochemické testy. Všichni zdraví jedinci měli testy v rozmezí normálních hodnot, u žádného z nich nebylo zjištěno jaterní nebo závažné kardiovaskulární onemocnění, nebo abusus alkoholu. Všichni pacienti i zdravé kontroly byli vyšetřeni na I. interní klinice Fakultní nemocnice Královské vnohrody, 3. lékařské fakulty Karlovy univerzity v Praze. Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas. Studie byla odsouhlasená etickou komisí 3. lékařské fakulty Karlovy univerzity v Praze.

APRI skóre

APRI skóre jsme v naší studii použili k posouzení stupně jaterního poškození, přestože je hlavně používán k posouzení stupně jaterní fibrózy. Tento test se počítá ze snadno dostupných laboratorních parametrů a jeho diagnostická přesnost pro určení stupně fibrózy i cirhózy byla potvrzena v mnoha studiích [7, 8].

¹³C-methacetin jaterní dechový test

Pacienti před začátkem vyšetření přicházejí na lačno a před vypitím testovacího nápoje vydechnou do prvního dechového sáčku. Současně vypijí testovací nápoj (75 mg ¹³C methacetinu rozpuštěného v 200 ml neslazeného čaje nebo vody) a postupně vydechují v intervalech 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 a 120 minut do dalších dechových sáčků.

Výsledky získané z přístroje IRIS byly vyjádřeny jako dávka (PDR) ¹³CO₂/h (procento dávky izotopu uhlíku ¹³C získaného z vydýchaného vzduchu za hodinu), a kumulativní dávka (CPDR) procento ¹³C zjištěného ve vydýchaném vzduchu v průběhu vyšetření (¹³C kumulativní dávka). V den vyšetření pomocí přístroje IRIS byly u všech pacientů změřeny rutinní jaterní testy včetně celkového bilirubinu (BILI), aspartát-aminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) a všichni pacienti také podstoupili

ultrasonografické vyšetření břicha. Pacienti s dekompenzovaným srdečním selháním podstoupili echokardiografické vyšetření pomocí přístroje Ultramark 7 [9, 10]. Průměry srdečních komor a předsíní byly měřeny pomocí dvourozměrné echokardiografie, ejekční frakce levé komory (EF) byla spočtena pomocí metody uvedené ve studii [11]. Skóre APRI a poměr AST/ALT byl spočten pro všechny pacienty a zdravé kontroly.

Statistická analýza

K nalezení statisticky významných rozdílů sledovaných veličin mezi všemi skupinami jsme použili analýzu rozptylu s jednoduchým tříděním ANOVA s následným Bonferroniho testem pro mnohonásobné porovnávání. K určení diagnostické schopnosti jsme použili ROC analýzu. K porovnání diagnostické síly všech výše uvedených testů jsme použili také ROC analýzu, a to metodu to Z-kritérium podle Hanleyho a McNeila [12]. Ke statistické analýze jsme použili statistický program STATISTICA verze 9 firmy StatSoft Inc a IBM SPSS Statistics verze 20. Jako statisticky významnou jsme uvažovali hodnotu $p < 0,05$.

Výsledky

V tabulce 1 jsou uvedeny průměrné hodnoty a směrodatné odchylky biochemických jaterních testů. APRI skóre a poměru AST/ALT a naměřených dávek a kumulovaných dávek ¹³C methacetinu ve všech časových intervalech pro všechny 3 skupiny pacientů.

ROC analýza – nalezení nejlepšího časového intervalu pro ¹³C-methacetin jaterní dechový test pro diskriminaci mezi 3 skupinami pacientů

Pomocí ROC analýzy (podle velikosti plochy pod ROC křivkou (AUC)) jsme našli časový interval, který má největší rozlišovací schopnost mezi jednotlivými skupinami pacientů. Ve všech případech jsme největší diskriminační schopnost našli v 10. až 30. minutě dávky (PDR) dechového testu. Pro kumulovanou dávku byla nalezena největší diskriminační síla při porovnání skupin Kontroly vs. ACHF a Kontroly vs. Cirhóza opět mezi 10. až 20. minutou. Mezi skupinami Cirhóza vs. ACHF jsme našli největší rozlišovací schopnost v 60. a 80. minutě. Když použijeme tradiční skórovací systém podle Tapea je rozlišovací schopnost dechových testů následující: DOBRÁ (GOOD, AUC 0,80-0,90) pro skupiny Kontroly vs. Cirhóza a ACHF vs. Cirhóza a SLUŠNÁ (FAIR, AUC 0,70-0,80) pro skupiny Kontroly vs. ACHF. Detailní výsledky vidíme v tabulce 2 (AUC a směrodatná chyba (SE) plochy pod ROC křivkou).

ROC analýza – porovnání diskriminační schopnosti nejlepšího rutinního biochemického testu a nejlepšího časového okamžiku ¹³C-methacetin jaterního dechového testu

Při porovnání diskriminační schopnosti mezi rutinními jaterními testy a ¹³C-Methacetinovým dechovým jaterním testem jsme našli větší diskriminační sílu u jaterních testů a to mezi skupinami Kontroly vs. Cirhóza a Kontroly vs. ACHF. V posledním případě Cirhóza vs. ACHF má největší rozlišovací schopnost celkový bilirubín. V žádném případě jsme nenalezli statisticky významný rozdíl mezi nejlepším rutinním biochemickým testem a jaterním dechovým testem. Detailní výsledky vidíme v tabulce 3.

ANOVA – porovnání všech tří skupin s následným Bonferroniho testem

Při porovnání tří skupin pacientů jsme našli statisticky významný rozdíl u APRI skóre u AST/ALT poměru a mezi všemi ostatními biochemickými testy kromě ALT v následujících případech: Kontroly vs. Cirhóza a ACHF vs. Cirhóza. Mezi skupinami Kontroly vs. ACHF neexistuje statisticky významný rozdíl ani v jedné výše uvedené veličině. U ¹³C-methacetin dechového testu jsme našli statisticky významný rozdíl ve všech časových intervalech při

porovnání Kontroly vs. Cirhózy ($p < 0,0001$) a také mezi skupinami ACHF vs. Cirhózy ($p < 0,01$) s nejvyšší rozlišovací schopností ve 20. Minutě PDR $p = 0,0009$. V posledním případě Kontroly vs. ACHF jsme pozorovali statisticky významný rozdíl pouze ve 20. minutě PDR ($p = 0,0259$) a ve 20. a 30. minutě CPDR ($p = 0,0370$ a $p = 0,0430$). Detailní výsledky jsou uvedeny v tabulce 4 (p-hodnoty Bonferroniho testu).

Na obrázcích 5 a 6 jsou uvedeny grafy průměrů a intervalů spolehlivosti pro naměřenou hodnotu dávky a kumulované dávky ¹³C methacetinu pro všechny 3 skupiny pacientů.

Závěr

Výsledky jednoznačně ukazují, že u pacientů s dekompenzovaným srdečním selháním dochází k rozsáhlému poškození jaterní funkce, blížící se jaterní cirhóze. Výsledky studie jsou v naprosté shodě s očekávanými výsledky a ukazují, že analyzátor IRIS je velmi kvalitním diagnostickým přístrojem, který má vysokou schopnost rozlišení mezi různými stupni jaterního poškození.

Tab. 1: Naměřené hodnoty vybraných biochemických testů, APRI skóre a AST/ALT poměr a hodnoty dávky a kumulované dávky ¹³C methacetinu v časových intervalech (10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 min.). 1 – kontrolní skupina – KONTROLY, 2 – cirhóza – CIRHÓZA, 3 – dekompenzované srdečné selhání – ACHF (průměr ± směrodatná odchylka).

	Cirrhosis	ACHF	Controls
Aritmetický průměr ± směrodatná odchylka			
Výsledky rutinních jaterních biochemických testů			
Age	59,23 ± 9,87	77,21 ± 14,08	66,81 ± 12,60
BILI	56,41 ± 8,26	23,43 ± 5,01	12,07 ± 2,38
ALT	0,77 ± 0,59	0,59 ± 0,53	0,59 ± 0,32
AST	1,31 ± 1,09	0,53 ± 0,46	0,53 ± 0,21
AST/ALT	1,83 ± 1,22	0,99 ± 0,36	1,07 ± 0,67
APRI	1,72 ± 1,43	0,70 ± 0,60	0,69 ± 0,27
Výsledky ¹³ C-methacetinového jaterního dechového testu			
PDR10	8,75 ± 10,92	17,98 ± 13,60	25,86 ± 9,30
PDR20	12,53 ± 12,38	22,88 ± 12,71	32,48 ± 9,31
PDR30	11,50 ± 10,19	21,42 ± 8,90	25,57 ± 6,16
PDR40	10,16 ± 7,98	17,77 ± 6,70	20,70 ± 5,12
PDR50	8,93 ± 6,37	14,64 ± 5,73	17,44 ± 4,62
PDR60	8,27 ± 5,26	13,20 ± 5,29	14,89 ± 3,31

ORIGINAL RESEARCH

PDR80	7,03 ± 4,23	10,83 ± 4,03	11,88 ± 2,09
PDR100	6,29 ± 3,46	9,24 ± 3,71	9,75 ± 1,91
PDR120	5,62 ± 2,85	7,94 ± 3,03	8,27 ± 1,50
CPDR10	0,73 ± 0,91	1,50 ± 1,13	2,15 ± 0,77
CPDR20	2,50 ± 2,77	4,90 ± 3,26	7,02 ± 2,17
CPDR30	4,50 ± 4,55	8,60 ± 4,93	11,85 ± 3,17
CPDR40	6,31 ± 6,00	11,86 ± 6,10	15,71 ± 3,72
CPDR50	7,90 ± 7,15	14,56 ± 7,03	18,89 ± 4,12
CPDR60	9,33 ± 8,08	16,88 ± 7,87	21,58 ± 4,48
CPDR80	11,88 ± 9,58	20,89 ± 9,31	26,04 ± 5,09
CPDR100	14,11 ± 10,76	24,23 ± 10,53	29,65 ± 5,56
CPDR120	16,09 ± 11,69	27,10 ± 11,58	32,65 ± 5,94

Tab. 2: Plocha pod ROC křivkou (AUC) a směrodatná chyba plochy pod křivkou (SE) pro vybrané biochemické testy a ¹³C-methacetin jaterní dechové testy pro 3 skupiny pacientů: CIRHÓZA (n = 52), ACHF (n = 14) a KONTROLY (n = 37).

	KONTROLY vs. ACHF		KONTROLY vs. CIRHÓZA		ACHF vs. CIRHÓZA	
	AUC	SE	AUC	SE	AUC	SE
Výsledky rutinních jaterních biochemických testů						
BILI	0,776*	0,083	0,867	0,038	0,675	0,077
ALT	0,632	0,086	0,573	0,062	0,643	0,081
AST	0,526	0,093	0,829	0,043	0,793	0,054
AST/ALT	0,581	0,090	0,761	0,050	0,797	0,060
APRI	0,632	0,086	0,829	0,041	0,831	0,054
Výsledky ¹³ C-methacetinového jaterního dechového testu						
PDR10	0,736	0,073	0,881	0,039	0,750	0,081
PDR20	0,747†	0,071	0,881	0,039	0,758	0,080
PDR30	0,654	0,082	0,857	0,043	0,831	0,076
PDR40	0,631	0,084	0,843	0,045	0,780	0,078
PDR50	0,647	0,083	0,853	0,046	0,765	0,079
PDR60	0,622	0,085	0,828	0,047	0,761	0,080
PDR80	0,606	0,086	0,826	0,047	0,753	0,081
PDR100	0,564	0,089	0,792	0,050	0,721	0,083
PDR120	0,573	0,090	0,789	0,051	0,709	0,084
CPDR10	0,736	0,073	0,881	0,039	0,750	0,081
CPDR20	0,745	0,071	0,878	0,040	0,755	0,080
CPDR30	0,736	0,073	0,872	0,041	0,760	0,080

ORIGINAL RESEARCH

CPDR40	0,724	0,074	0,873	0,041	0,768	0,076
CPDR50	0,707	0,076	0,870	0,041	0,772	0,079
CPDR60	0,703	0,077	0,869	0,041	0,777	0,078
CPDR80	0,689	0,078	0,864	0,042	0,777	0,078
CPDR100	0,683	0,079	0,858	0,043	0,773	0,079
CPDR120	0,676	0,080	0,854	0,043	0,772	0,079

* bílé písmo na černém pozadí největší plocha pod křivkou – největší diskriminace

† černé písmo na tmavošedém pozadí – hodnota s druhou největší diskriminační schopností

Tab. 3: Porovnání klasifikační přesnosti a diskriminační síly mezi nejlepším rutinním jaterním testem a nejlepším časovým intervalem ¹³C-methacetinovým dechovým testem pomocí ROC analýzy.

Group vs. Group	Nejlepší diskriminátor rutinních jaterních testů					Nejlepší časový interval ¹³ C-methacetinového dechového testu					Porovnání ROC křivek†		
	Test	AUC	Práh	Sensitivity	Specificity	Přesnost*	Test	AUC	Práh	Sensitivity		Specificity	Přesnost *
Kontroly vs. ACHF	BILI (μmol/L)	0,776	> 18,5	61,5	91,4	FAIR	PDR20 (%/h)	0,747	≤ 23,57	57,1	94,6	FAIR	0,913
Kontroly vs. Círhóza	BILI (μmol/L)	0,867	> 14,6	76,9	82,9	GOOD	PDR20 (%/h)	0,881	≤ 18,93	75,0	94,6	GOOD	0,034
ACHF vs. Círhóza	APRI	0,831	> 0,78	80,8	84,6	GOOD	PDR20	0,831	≤ 7,60	80,8	84,6	FAIR	0,728

* Klasifikace přesnosti diagnostického testu podle Tapea

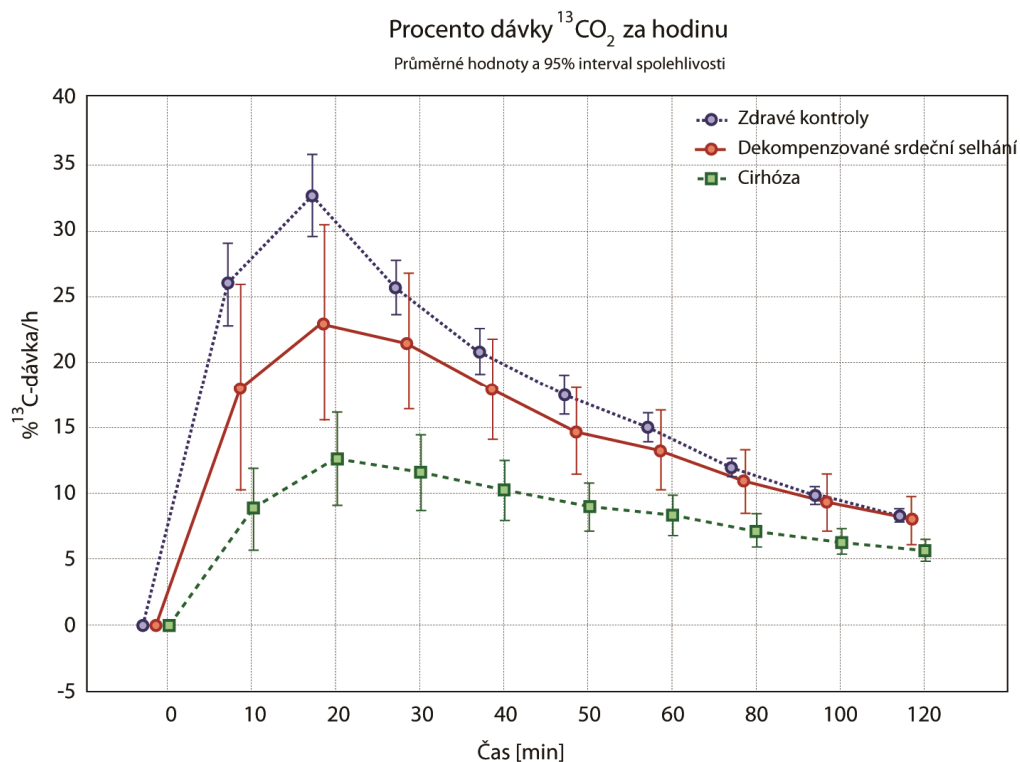
† *p*-hodnoty *of Z*-statistiky definované podle Hanleyho and McNeila (statisticky významný rozdíl je označen tučně)

ORIGINAL RESEARCH

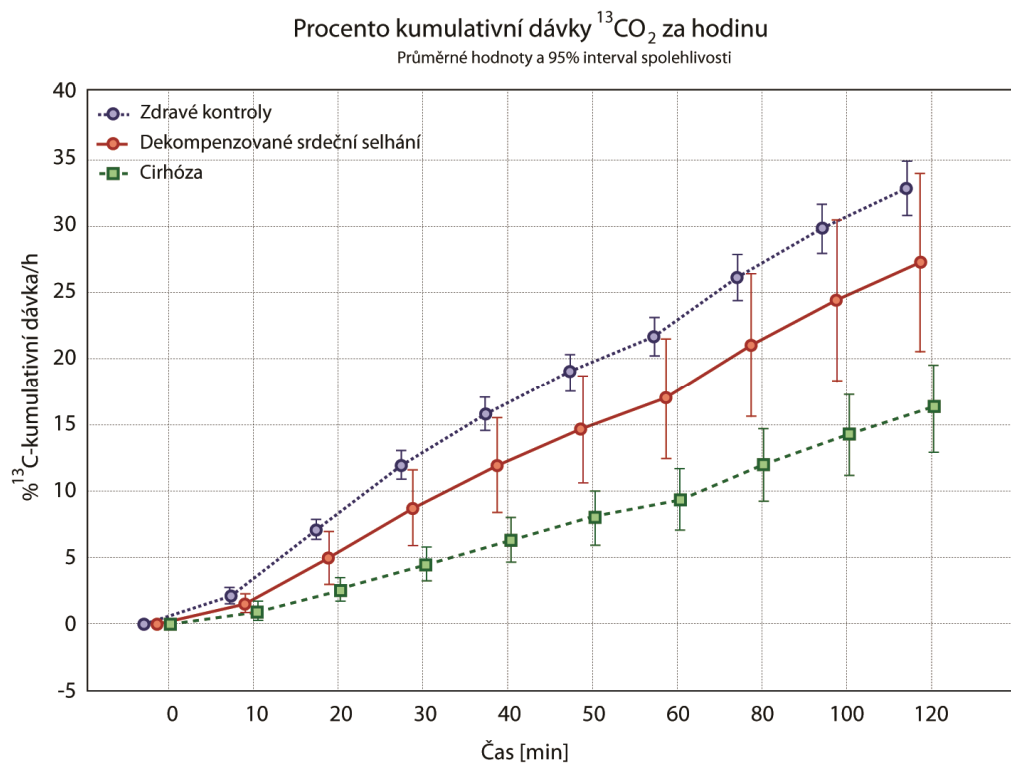
Tab. 4: *p*-hodnoty Bonferroniho testu analýzy rozptylu ANOVA pro mnohonásobné porovnávání mezi třemi skupinami pacientů: CIRHÓZA (*n* = 52) vs. ACHF (*n* = 14) vs. KONTROLY (*n* = 37)

	KONTROLY vs. ACHF	KONTROLY vs. CIRHÓZA	ACHF vs. CIRHÓZA
Výsledky rutinních jaterních biochemických testů			
BILI		0,0025*	
ALT			
AST		0,0001	0,0164
AST/ALT		0,0021	0,0280
APRI		0,00007	0,0080
Výsledky ¹³ C-methacetinového jaterního dechového testu			
PDR10		< 0,00001	0,0161
PDR20	0,0259	< 0,00001	0,0099
PDR30		< 0,00001	0,0009
PDR40		< 0,00001	0,0012
PDR50		< 0,00001	0,0038
PDR60		< 0,00001	0,0020
PDR80		< 0,00001	0,0019
PDR100		< 0,00001	0,0050
PDR120		< 0,00001	0,0075
CPDR10		< 0,00001	0,0161
CPDR20	0,0370	< 0,00001	0,0097
CPDR30	0,0430	< 0,00001	0,0045
CPDR40		< 0,00001	0,0023
CPDR50		< 0,00001	0,0017
CPDR60		< 0,00001	0,0015
CPDR80		< 0,00001	0,0013
CPDR100		< 0,00001	0,0012
CPDR120		< 0,00001	0,0012

* Jen statisticky významné rozdíly



Obr. 5: Graf průměrů s intervalem spolehlivosti – dávka/h [%] ^{13}C methacetinu.



Obr. 6: Graf průměrů s intervalem spolehlivosti – kumulovaná dávka [%] ^{13}C methacetinu.

Literatura

- [1] Vránová, J., Rosina, J., Horák, J., Krátká, K., Hendrichová, M. Isotope-Selective Infrared Spectroscopy Reveals Pathological Changes in the Liver. *Acta Mechanica Slovaca*, 2010, vol. 14. no. 2, p. 62-67.
- [2] Breath testing in clinical Diagnose [online] [cit 2010-06-18], <http://www.wagner-bremen.de/>
- [3] Petrolati, A., Festi, D., De Berardinis, G., Colaiocco-Ferrante, L., Di Paolo, D., Tisone, G., Angelico, M. 13C-Methacetin Breath Test For Monitoring Hepatic Function in Cirrhotic Patients Before and After Liver Transplantation, *Aliment Pharmacol. Ther.* 2004 Jan 15; vol. 19 no. 2, p. 243.
- [4] Infrared Spectroscopy [online], [cit 2010-06-16], Faculty of Education, Charles University in Prague, Chemistry & Chemistry Didactics Dept., downloadable materials: <http://userweb.pedf.cuni.cz/kch/downloads/materialy/INA/ICSpektroskopie.pdf>
- [5] Absorbance [online], [cit 2010-06-18], from Wikipedia, the free encyclopedia, <http://cs.wikipedia.org/wiki/Absorbance>
- [6] Lucero, D. P. An analytical model of the pneumatic nondispersive infrared detector, *J. Phys. E.* 1973; vol. 6, p. 281-5.
- [7] Wai, C.T., Greenson, J.K., Fontana, R.J., Kalbfleisch, J.D., Marrero, J.A., Conjeevaram, H.S., et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003, vol. 38, p. 518-26.
- [8] Snyder, N., Gajula, L., Xiao, S.Y., Grady, J., Luxon, B., Lau, D.T. et al. APRI: An easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C, *J Clin Gastroenterol* 2006, vol. 40, p. 535-42.
- [9] Hendrichova, M., Malek, F., Kratka, K., Sedlakova, M., Vranova, J., Horak, J. Microsomal liver function in patients with liver cirrhosis and chronic heart failure assessed with the 13C-methacetin breath test, *Ces a Slov Gastroent a Hepatol* 2006, 60 (Supp 11), pages 109.
- [10] Málek, F., Havrda, M., Frühaufová, Z., Vránová, J. Multidisciplinární přístup v péči o nemocné s kardiorenálním syndromem – první zkušenosti. *Abstrakty, Echodny 2006*, 21.9.-23.9.2006. *Cor Vasa* 2006, vol. 48, no. 9: *Kardio K* 185.
- [11] Hendrichová, M., Málek, F., Kopřivová, H., Vránová, J., Ošťádal, P., Krátká, K., Sedláková, M., Horák, J. Correlation of NT-proBNP with metabolic liver function as assessed with 13C-methacetin breath test in patients with acute decompensated heart failure. *International Journal of Cardiology* 2010; vol. 144 no. 2, p. 321-2.
- [12] Hanley, J.A., McNeil, B.J. A Method of Comparing the Areas under the Receiver Operating Curves Derived from the Same Cases, *Radiology* 1983 Vol. 148, p. 839-843.

*Ing. Jana Vránová, CSc.
Ústav lékařské biofyziky a lékařské informatiky
3. lékařská fakulta
Univerzita Karlova v Praze
Ruská 87, CZ-100 00 Praha 10*

*E-mail: jana.vranova@lf3.cuni.cz
Tel.: +420 267 102 303*