

**České vysoké učení technické v Praze
Fakulta Biomedicínského inženýrství
Czech Technical University in Prague
Faculty of Biomedical Engineering**

Ing. Jana Vránová, CSc.

**Infračervená spektroskopie v klinické diagnostice
Infrared Spectroscopy in Clinical Diagnostics**

Summary

On the principle of infrared spectroscopy the new non-invasive diagnostic methods and new diagnostic procedures were developed. Infrared spectroscopy was widely used mostly in gastroenterology, where these diagnostics test, also known as breath tests, using non-dispersive infrared spectroscopy to measure the content of H_2 or nonradioactive isotope ^{13}C in exhaled air. Many studies confirmed that ^{13}C -methacetin breath test is a highly reliable diagnostic tool in determining the extent and the prognosis of liver damage in patients with advanced liver disease. In our work it was shown that ^{13}C -methacetin breath test has sufficient diagnostic accuracy in patients with hepatic impairment of other etiologies (e.g. in patients with cardiovascular or nephrologic disease) and that it is also able to identify the degree of liver damage in patients with acute or chronic decompensated heart failure. Furthermore, we demonstrated that the ^{13}C -MBT sensitivity is high enough for the evaluation of liver function in patients in early stages of liver disease and in patients with liver cirrhosis of varying severity based on the Child-Pugh score. Emphasis was placed on exploration, whether the ^{13}C -MBT can also predict early stages of clinically nonsymptomatic cirrhosis (Child-Pugh A).

Souhrn

Na principu infračervené spektroskopie vznikají nové diagnostické přístroje a nové diagnostické postupy, kterých velkou předností je, že jsou metodami neinvazivními. Svě největší uplatnění nachází v gastroenterologii, kde tyto diagnostické metody, známé také jako dechové testy, využívají nedisperzní infračervenou spektroskopii k měření obsahu vodíku H_2 nebo neradioaktivního izotopu uhlíku ^{13}C ve vydechovaném vzduchu. Mnohé studie potvrzují, že ^{13}C -methacetin dechový test (MBT) je velmi spolehlivým diagnostickým nástrojem při určení míry poškození a prognózy jaterního poškození u pacientů v pokročilém stádiu jaterních chorob. Ve své práci jsme prokázali, že ^{13}C -methacetin dechový test má dostatečnou diagnostickou přesnost také u pacientů s poškozením jater jiné etiologie (např. u pacientů s nefrologickým nebo kardiovaskulárním onemocněním); je schopen identifikovat míru poškození jater u pacientů s akutním nebo chronickým dekompenzovaným srdečním selháním. Dále jsme prokázali, že dechový test je dostatečně citlivý i u pacientů v počátečních stádiích jaterního onemocnění a dostatečně dobře rozlišuje mezi pacienty s různě závažným rozsahem poškození jater, např. mezi pacienty s klasifikací podle Child-Pugha A, B a C. Důraz byl kladen především na zjištění, zda dechový test je schopen identifikovat i pacienty v raném stádiu jaterní cirhózy (Child-Pugh A).

Klíčová slova:

Molekulová infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací, dechové testy, ^{13}C -methacetin, jaterní cirhóza, dekompenzované srdeční selhání

Key words:

Molecular infrared spectroscopy with Fourier transformation, breath tests, ^{13}C -methacetin, liver cirrhosis, decompensated heart failure

Obsah

Summary.....	2
Souhrn	3
Klíčová slova:	4
1. Úvod	6
2. Elektromagnetická spektroskopie.....	6
2.1 Molekulové spektroskopické metody	7
2.2 Kvantitativní a kvalitativní analýza	8
3. Infračervená spektroskopie v klinické diagnostice.....	10
3.1 Dechové testy jaterních funkcí s ¹³ C.....	10
3.1.1 Stanovení množství ¹³ C ve vydechaném vzduchu	11
3.1.2 Experimentální uspořádání měřící soustavy	12
3.2 Výsledky.....	13
3.2.1 Kvantifikace jaterních funkcí u nemocných se srdečním selháním.....	13
3.2.2 Kvantifikace jaterních funkcí u nemocných s jaterní cirhózou s klasifikací podle Childa-Pugha	15
4. Závěr.....	18
5. Použitá literatura.....	18
Ing. Jana Vránová, CSc.	21

1. Úvod

V druhé polovině dvacátého století dochází k intenzivnímu rozvoji spektrálních metod, které dnes již nejsou pouze standardními analytickými metodami organické a anorganické chemie, ale nachází své široké uplatnění také při kontrole technologických procesů v průmyslové praxi, ve farmacii a také v biomedicině – a to především v klinické diagnostice. Na principu elektromagnetické (EM) spektroskopie vznikají nové diagnostické přístroje a nové diagnostické postupy, kterých velkou předností je, že jsou metodami neinvazivními.

Jedním z cílů mé habilitační práce bylo ověřit diagnostickou kvalitu přístroje IRIS II, který k posouzení jaterní funkce u pacientů s chronickým poškozením jater využívá nedisperzní infračervenou spektroskopii s Fourierovou transformací. Tato část mé habilitační práce je založena na výsledcích vědeckých studií, na kterých jsem se podílela spolu s lékaři I. interní kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze.

2. Elektromagnetická spektroskopie

Elektromagnetická spektroskopie na základě interakce elektromagnetického záření s hmotou slouží k získávání informací o chemickém složení, o molekulové struktuře a koncentraci látek, o molekulárních interakcích, o fyzikálních, fyzikálně-chemických i biologických procesech probíhajících v buňkách a tkáních lidského organismu.

Atomy nebo molekuly sledované látky mohou energii elektromagnetického záření absorbovat (absorpční spektroskopie), nebo naopak, mohou energii emitovat (emisní spektroskopie), nebo mohou elektromagnetické záření absorbovat a po čase jej v jiných vlnových délkách opět jako luminiscenční záření vyzářit (luminiscenční – fluorescenční spektroskopie). Metody elektromagnetické spektroskopie dělíme také podle toho, zda elektromagnetické záření po

dopadu na sledovanou látku interaguje s molekulou, atomem nebo jádrem atomu, a to na molekulové, atomové a jaderné spektroskopické metody.

Vznikající spektra a jejich změny jsou v mnoha případech svázány s přítomností určitých patologických jevů, tj. jsou charakteristické pro určitou nemoc. Spektroskopické metody se tak mohou stát velmi účinným diagnostickým nástrojem, a to jak v *in vivo*, tak v *ex vivo* diagnostice.

2.1 Molekulové spektroskopické metody

V molekulách látek elektrony na vnitřních hladinách atomů zůstávají v blízkosti svých jader a jejich energie není vznikem molekuly podstatně ovlivněna. Naproti tomu valenční elektrony na vedlejších hladinách se účastní vazby mezi atomy a jsou delokalizovány na molekulových orbitalech [1]. Každému molekulovému orbitalu přísluší určitá hodnota energie, takže v molekule vzniká soustava nespojitých elektronových energetických hladin. Energie molekul je dále ovlivňována celkovým pohybem molekuly a pohybem jednotlivých atomů. U molekul se vedle volného pohybu v prostoru (tzv. translačního pohybu) projevuje i změna vzájemné polohy atomů v molekule. K ní dochází buď při periodickém pohybu atomů v molekule, kdy se periodicky zvětšují a zmenšují vzdálenosti mezi jednotlivými atomy v molekule, nebo se mění úhly jejich vazeb (vibrační pohyb), anebo při rotaci molekuly kolem jejího těžiště (rotační pohyb).

Translační pohyb molekuly není kvantován a jeho energie se tak může měnit spojitě. Energie vibračního a rotačního pohybu je naproti tomu kvantována a jednotlivým vibračním stavům odpovídají jednotlivé vibrační a rotační energetické hladiny.

Celková energie molekuly je dána svým energetickým stavem jader všech atomů a elektronů a také příspěvkem translační,

rotační a vibrační energie. Tuto celkovou energii můžeme vyjádřit následujícím vztahem:

$$E_m = E_{el} + E_t + E_{vib} + E_{rot} .$$

Nejmenšími energetickými změnami jsou doprovázeny změny rotačních energetických stavů molekul, které lze získat interakcí studované látky s elektromagnetickým zářením z mikrovlnné a vzdálené infračervené oblasti ($\lambda = 50 \mu\text{m} - 2 \text{mm}$). K vyvolání molekulových vibrací a především k vyvolání molekulových energetických vibračních přechodů potřebujeme energii vyšší. Tuto energii může získat molekula látky při interakci s elektromagnetickým zářením v blízké a střední infračervené oblasti ($\lambda = 800 \text{nm} - 50 \mu\text{m}$). K vyvolání přechodů valenčních elektronů mezi různými energetickými hladinami molekuly potřebujeme energii z oblasti viditelného světla (400 – 800 nm) a z oblasti ultrafialového záření (200 – 400 nm), které mají vyšší energii jak infračervené záření.

2.2 Kvantitativní a kvalitativní analýza

Podle hodnoty frekvence f (resp. vlnočtu $\bar{\nu}$, resp. vlnové délky λ) absorbovaného záření lze absorbující látku identifikovat, popřípadě určit její strukturu. Podle velikosti absorpce lze zase zjistit množství absorbující látky.

Pro hodnocení velikosti absorpce se využívá měření propustnosti záření a odvozených veličin, nejčastěji absorbance. Při měření absorpce záření definujeme propustnost záření – transmitanci T jako poměr intenzity záření propuštěného látkou I a intenzity záření vstupujícího paprsku I_0 :

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

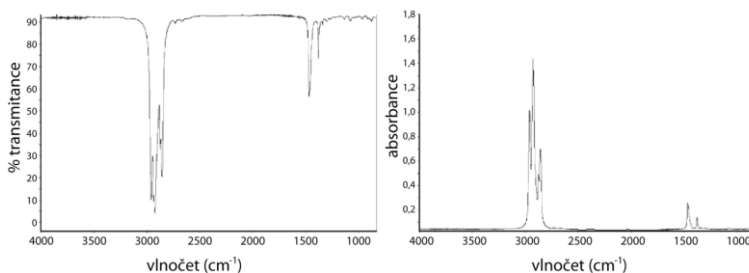
Absorptanci (koeficient absorpce) α vyjadřujeme jako poměr intenzity absorbovaného záření a původního záření:

$$\alpha = \frac{I_0 - I}{I_0} = 1 - T .$$

Absorbance A je definována následujícím vztahem:

$$A = \log \frac{1}{T} = -\log T = \log \frac{I_0}{I} .$$

Analytickým výstupem spektroskopických metod jsou spektra, která jsou grafickým zobrazením závislosti absorbované energie, vyjádřené právě transmittancí nebo absorbancí na vlnočtu. Příklad infračerveného spektra vidíme na obrázku 1.



Obr. 1: *Infračervené spektrum analyzovaného vzorku a) transmittance, b) absorbance [2]*

Absorpční pásy ve spektru charakterizujeme polohou – vlnočtem $\bar{\nu}$ maxima (u absorbance) resp. minima (u transmittance) na ose x a relativní intenzitou na ose y .

Transmitanční škálu používáme pro kvalitativní interpretaci, protože jsou dobře viditelné i slabé pásy, naproti tomu pro kvantitativní analýzu je nutné použít absorbanční spektra.

Pro jednotlivé látky je získané spektrum charakteristické natolik, že prakticky neexistují dvě sloučeniny, které by měly

tato spektra zcela shodná. Na druhé straně se jednotlivé funkční skupiny ve spektru projevují podobně, a tak lze podrobným rozbořem získaných spekter přítomnost těchto skupin prokázat a naopak přítomnost jiných skupin zase vyloučit.

Pro kvantitativní analýzu využíváme při absorpční spektroskopii vztah mezi měřenou veličinou (absorbancí A), počtem částic N (absorbujících monochromatické záření) v jednotce objemu a tloušťkou absorbujícího prostředí l . Pro absorbanci A platí Lambert-Beerův zákon [3]:

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \alpha_\lambda \cdot l \cdot N .$$

Konstanta α_λ je tzv. monochromatický absorpční koeficient.

3. Infračervená spektroskopie v klinické diagnostice

Neinvazivní funkční diagnostické metody založené na využití infračervené spektroskopie nachází široké uplatnění v klinické diagnostice v mnoha klinických oborech. Mezi ně patří kardiologie, diabetologie, v posledních letech také hematologie a klinická a radiační onkologie [4,5].

Avšak své největší uplatnění nachází infračervená spektroskopie v gastroenterologii, kde tyto diagnostické metody, známé také jako dechové testy, využívají nedisperzní infračervenou spektroskopii k měření obsahu vodíku H_2 nebo neradioaktivního izotopu uhlíku ^{13}C ve vydechaném vzduchu.

3.1 Dechové testy jaterních funkcí s ^{13}C

Hlavním cílem posouzení jaterní funkce je nejenom určit typ a rozsah jaterního poškození, ale také odhadnout prognózu nemocného, eventuálně posoudit účinek léčby.

V posledních letech se do popředí při kvantifikaci jaterních funkcí dostávají látky značené izotopem ^{13}C , který se vyskytuje v přírodě, je neradioaktivní a je tedy zcela bezpečný [6,7]. Princip testování je jednoduchý – proband požije vhodnou látku označenou uhlíkem ^{13}C . Použitý substrát je obohacen o definované množství izotopu uhlíku ^{13}C . Ten je metabolizován v játrech až na oxid uhličitý $^{13}\text{CO}_2$ a postupně vydýchán. Množství $^{13}\text{CO}_2$ ve vydechovaném vzduchu je mírou intenzity jaterního metabolismu. Množství $^{13}\text{CO}_2$ ve vydechovaném vzduchu nejčastěji určujeme přístroji využívajícími principy nedisperzní infračervené izotopové spektroskopie. Množství $^{13}\text{CO}_2$ je pomocí těchto přístrojů prezentováno jako rozdíl mezi měřeným vzorkem a referenční hodnotou. U ^{13}C -dechových testů je měřena změna poměru izotopů uhlíku $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ve frakci CO_2 ve vydechnutém vzduchu [8]. Jedním z přístrojů využívajících princip nedisperzní infračervené spektroskopie je přístroj IRIS II (Nondispersive **I**nfra**R**ed **I**sotope-selective **S**pectroscopy) od firmy Wagner Analysen Technik, Německo.

3.1.1 Stanovení množství ^{13}C ve vydechovaném vzduchu

Množství jednotlivých izotopů v měřeném vzorku nejčastěji vyjadřujeme jako relativní změnu jejich poměru k referenční hodnotě – ke standardu. Tato veličina, kterou značíme δ a vyjadřujeme v promilích (‰), je definována vztahem:

$$\delta (\text{‰}) = \left[\frac{(R_{\text{vzorku}} - R_{\text{standard}})}{R_{\text{standard}}} \right] \cdot 1000.$$

Množství stabilního izotopu uhlíku ^{13}C udává hodnota $\delta^{13}\text{C}$, vyjadřující vztah poměru $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ k mezinárodně uznávanému standardu (materiál přirozených změn obsahu izotopu uhlíku ^{13}C , stanoveného v uhličitane vápenatém ze schránek křídových belemnitů rodu *Belemnitella Americana* v Pee Dee v Jižní Karolíně (PDB standard, $R_{\text{PDB}}=0.01123686$)). Pro $\delta^{13}\text{C}$ dechového vzorku platí:

$$\delta^{13}C (\text{‰}) = \left(\left[\frac{^{13}C}{^{12}C} \right]_{\text{vzorek}} / \left[\frac{^{13}C}{^{12}C} \right]_{\text{standard}} - 1 \right) \cdot 1000$$

Rozdíl hodnot $\delta_t^{13} - \delta_0^{13}$ (kde δ_t^{13} je naměřená hodnota v čase t a δ_0^{13} je naměřená hodnota v čase 0 před požitím testovacího nápoje), označujeme také jako DOB (Delta Over Baseline). Všechny ostatní veličiny, které nám pomáhají kvantifikovat jaterní funkce, a to kinetiku a kapacitu, počítáme právě z veličiny δ .

Kinetiku/dynamiku jaterní funkce (maximální rychlost metabolismu) určíme z hodnoty hodinového výdeje $^{13}\text{CO}_2$ [% ^{13}C -dávka/hod] – PDR (Percentage Dose Recovery). Kapacitu, která udává procento zpětné výtěžnosti, určíme z hodnoty kumulativního výdeje ^{13}C [%] – CPDR (Cumulative Percentage of Dose Recovery). Hodnota CPDR je vypočtená za celkovou dobu trvání testu a vztažená na molární množství podaného substrátu. PDR spočteme podle následujícího vztahu [9]:

$$PDR = \frac{\left(^{13}\delta_t - ^{13}\delta_0 \right) + \left(^{13}\delta_{t+1} - ^{13}\delta_0 \right)}{2} \times (t_{t+1} - t) \times R_{PDB} \times CO_2 \times 10^{-3} \times 100\%$$

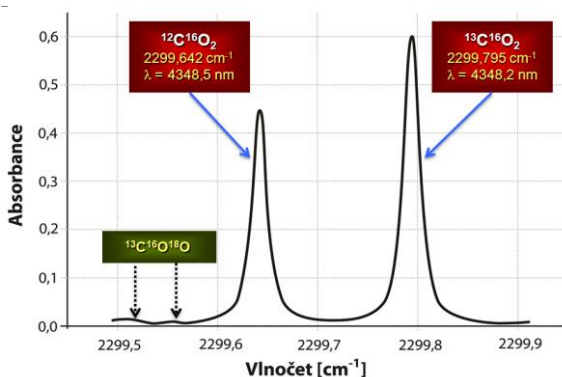
$$\frac{\text{mg substrate}}{\text{mol weight}} \times \frac{P \times n}{100}$$

Kumulativní dávku CPDR získáme jako součet jednotlivých hodnot PDR ve všech časových intervalech. CPDR je vyjádřena plochou pod křivkou získanou za celkovou dobu trvání testu [9].

3.1.2 Experimentální uspořádání měřící soustavy

Přístroj IRIS II je konstruován jako dvoupaprskový, ve kterém se infračervené záření rozdělí po průchodu děličem paprsků na dva stejné zářivé toky. Jeden tok prochází kyvetou s měřeným vzorkem – k detektoru projdou pouze ty frekvence, které

nejsou vzorkem absorbovány; druhý tok prochází referenčním vzorkem, tzv. pozadím, kterým je u přístroje IRIS II argon (inertní plyn neaktivní v infračervené části spektra) – k detektoru projdou všechny frekvence ze zdroje. Přístroj IRIS II dále obsahuje širokopásmový zdroj světla pracující v rozsahu vlnových délek $\lambda = 2000 - 8000$ nm (rozsah vlnočtu $\bar{\nu} = 1250 - 5000$ cm^{-1}) a akusticko-optický Luftův-Lehrerův detektor, který je citlivý pouze na ty vlnové délky, při kterých vyšetřované plyny pohlcují infračervené záření. Princip detekce je založen na rozdílném absorpčním maximu obou izotopů uhlíku, tj. ^{12}C a ^{13}C , v oblasti 4350 nm infračerveného spektra [10] – střední infračervená oblast (Obr. 2).



Obr. 2: Absorpční maxima pro izotop uhlíku ^{12}C a ^{13}C v oblasti 4350 nm infračerveného spektra [10]

3.2 Výsledky

3.2.1 Kvantifikace jaterních funkcí u nemocných se srdečním selháním

Problematika poškození jaterních funkcí u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHSS) je velice aktuální, nakolik abnormální hodnoty jaterních testů mají pro tyto pacienty velký prognostický význam. Jaterní insuficience je

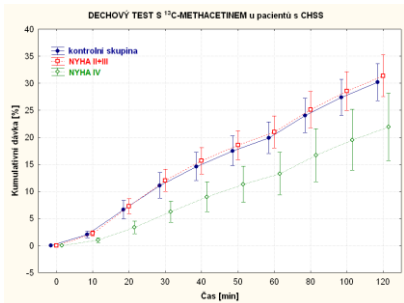
v mnoha případech limitujícím faktorem v dalším osudu nemocného.

Vztah metabolické jaterní funkce k ejekční frakci levé komory, k velikosti srdečních oddílů a klasifikaci NYHA u pacientů s chronickým srdečním selháním

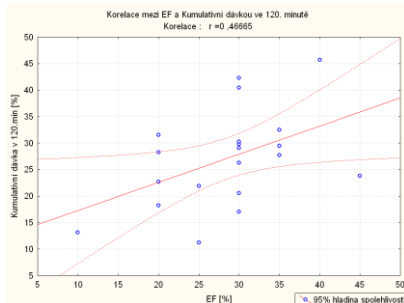
Metabolické jaterní funkce byly hodnoceny pomocí dechového testu s ^{13}C -methacetinem pomocí přístroje IRIS II v deseti časových intervalech mezi 0. a 120. minutou (pro účely studie byly použity kumulativní dávky v 60. CD60 [%] a 120. minutě CD120 [%] měření dechového testu) u skupiny 20 pacientů, 15 mužů a 5 žen, o průměrném věku $65,7 \pm 12,1$ let, s ejekční frakcí levé komory (EF LK) $\leq 45\%$ a CHSS funkční třídy podle New York Heart Association NYHA II-IV. Kontrolní skupinu tvořilo 10 zdravých jedinců. Ze skupiny pacientů s CHSS mělo 14 nemocných ischemické postižení myokardu a 6 pacientů neischemickou etiologii srdeční dysfunkce [11].

V den měření byl proveden krevní odběr ke stanovení aktivity transamináz AST, ALT a GGT, ALP. Po dokončení dechového testu bylo všem probandům provedeno echokardiografické vyšetření a změřeny následující echokardiografické parametry: ejekční frakce levé komory EF LK [%], velikost levé komory LK [mm], pravé komory PK [mm] a levé síně LS [mm].

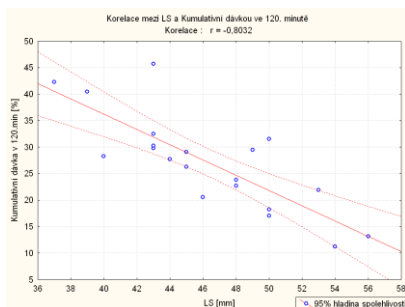
Bonferroniho test prokázal statisticky významný rozdíl v kumulativní dávce $^{13}\text{CO}_2$ v 60. minutě (CD60) a 120. minutě (CD120) měření a také ve všech sledovaných parametrech srdeční funkce mezi pacienty s CHSS funkční třídy NYHA IV a nemocnými třídy NYHA II+III a mezi pacienty s CHSS třídy NYHA IV a kontrolní skupinou. Průběh vyšetření jaterní metabolické funkce u všech tří skupin je zobrazeno na obrázku 3.



Obr. 3: Graf průměru s intervalem spolehlivosti – kumulativní dávka [%] ¹³C methacetinu



Obr. 4: Graf korelace mezi kumulativní dávkou [%] ¹³C methacetinu v 120. minutě a ejekční frakcí levé komory



Obr. 5: Graf inverzní korelace mezi kumulativní dávkou [%] ¹³C methacetinu ve 120. minutě a velikostí levé síně

Pomocí korelační analýzy jsme našli statisticky významnou korelaci mezi kumulativní dávkou ¹³CO₂ ve 120. minutě a rozměrem pravé komory (r = -0,56) – obrázek 4 a statisticky významnou inverzní korelace mezi dávkou ¹³CO₂ opět ve 120. minutě a rozměrem levé síně (r = -0,80, p < 0,0001) – obrázek 5.

3.2.2 Kvantifikace jaterních funkcí u nemocných s jaterní cirhózou s klasifikací podle Childa-Pugha

V této studii jsme se snažili zjistit, zda dechový test s ¹³C-methacetinem dostatečně dobře rozlišuje nejenom mezi krajními případy (tj. mezi zdravými jedinci a pacienty

v pokročilém stádiu onemocnění), ale také mezi pacienty s různě závažným rozsahem poškození jater, tj. mezi pacienty s klasifikací podle Childa-Pugha A, B a C. Diagnostickou schopnost dechového testu jsme porovnávali s rutinními jaterními testy a s APRI skóre [12].

„Zlatým standardem“ a nejčastěji používaným skórovacím systémem k hodnocení funkčního stavu jater a prognózy pacientů s chronickým jaterním poškozením je Childova-Pughova klasifikace.

Studie se účastnilo 52 pacientů s jaterní cirhózou (průměrný věk $59 \pm 9,87$; F/M 26/26; BMI $25,25 \pm 6,08$). U všech pacientů s cirhózou byla provedena jaterní biopsie. Rozdělení podle Child-Pugh skóre bylo následující: A – 10 pacientů (průměrný věk $65 \pm 8,28$; BMI $23,59 \pm 8,24$; F/M 7/3; skóre 5-6), B – 28 pacientů (průměrný věk $59 \pm 9,22$; BMI $26,44 \pm 5,56$; F/M 14/14; skóre 7-9) a C – 14 pacientů (průměrný věk $55 \pm 10,72$; BMI $24,04 \pm 5,21$; F/M 5/9; skóre 10-15). Kontrolní skupinu tvořilo 37 zdravých dobrovolníků (průměrný věk $66 \pm 12,60$; BMI $27,27 \pm 4,11$).

K vyhodnocení kvality rozlišení mezi všemi skupinami jsem použila analýzu rozptylu ANOVA s následným Bonferroniho testem. Diagnostickou přesnost jaterních testů, APRI skóre a dechového testu, jejich sensitivitu a specifickost jsem hodnotila pomocí ROC analýzy. ROC analýzu jsem použila také ke stanovení časového intervalu dechového testu, kdy je rozlišovací schopnost přístroje IRIS nejvyšší.

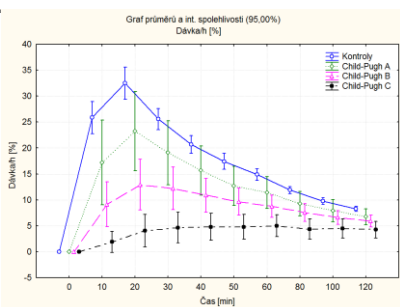
V této studii jsme postupně porovnali následující skupiny pacientů: (i) Child-Pugh A (ChPA) vs. Child-Pugh B (ChPB) vs. Child-Pugh C (ChPC); (ii) všichni cirhotičtí pacienti dohromady, tj. Child-Pugh A+B+C (Cirrhosis) vs. kontrolní skupina Controls. Průměrné hodnoty kinetiky (PDR $\%^{13}\text{C}$ -dávka/hod) a kapacity (CPDR $\%^{13}\text{C}$ -kumulovaná dávka) jaterní

funkce spolu s 95 % intervalem spolehlivosti pro všechny skupiny pacientů jsou zobrazeny na obrázcích 6 a 7.

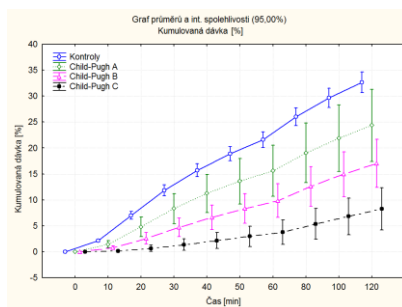
Pomocí ROC analýzy jsem stanovila časový interval největší diskriminační síly dechových testů. Ve většině případů byla tímto časovým intervalem 10., 20. a 30. minuta kinetiky (PDR) a stejně 10., 20., ale také 40., 50. a 80. minuta kapacity (CPDR).

Z výsledků je patrné, že dechové testy jsou schopny rozlišit mezi všemi skupinami pacientů, a to téměř ve všech časových intervalech. Pouze mezi skupinami ChPA a ChPB je to pouze ve 20. minutě PDR ($p = 0,042$) a 30. minutě CPDR ($p = 0,049$). Statisticky významný rozdíl byl nalezen i mezi skupinou pacientů s klasifikací podle Child-Pugh A a kontrolní skupinou, a to v 10. minutě PDR a v 10., 20., 30. a 40. minutě CPDR ($p < 0,05$).

Při porovnávání mezi skupinami pomocí analýzy rozptylu (ANOVA) jsou dechové testy ve všech případech lepšími diskriminátory než rutinní biochemické testy i než APRI skóre.



Obr. 6: Graf průměrů s intervalem spolehlivosti – dávka/h [%] ¹³C methacetinu



Obr. 7: Graf průměrů s intervalem spolehlivosti – kumulativní dávka [%] ¹³C methacetinu

4. Závěr

Kvantifikace jaterních funkcí naráží na problém opakovaných odběrů krve, nízkou specificitu sledovaných parametrů a i riziko alergických reakcí při použití klasických chromoexkrečních testů. Měření jaterní funkce pomocí přístroje IRIS II (dechový test s ^{13}C -methacetinem) je neinvazivní, nenáročnou metodou pro nemocné a výsledky měření jsou reprodukovatelné.

Prezentované výsledky našich studií ukazují, že dechový test s ^{13}C -methacetinem bezpečně rozliší nemocné s jaterní cirhózou od zdravých kontrol. Dechový test je navíc schopen nemocné s jaterní cirhózou rozlišit podle tíže jejich jaterního poškození, tak jak to odpovídá jejich dělení podle klasické Childovy-Pughovy klasifikace A vs. B vs. C. V tomto případě je schopen nejpřesněji určit správnou diagnózu jaterní cirhózy, než kterýkoliv samostatný sledovaný biochemický ukazatel.

Dechový test s ^{13}C -methacetinem je schopen odhalit i časnou jaterní dysfunkci a také je schopen sledovat efekt terapie.

Velkým přínosem dechového testu pomocí přístroje IRIS II je jeho využití v hodnocení jaterních funkcí u nemocných se srdečním selháním. Jak jsme již uvedli dříve, je to právě jaterní insuficience, která je v mnohých případech limitující v dalším osudu nemocného a je významným nepříznivým prognostickým faktorem. Navíc doposud nebyly publikovány práce, které by se touto problematikou zabývaly.

5. Použitá literatura

- [1] Němcová Irena, Čermáková Ludmila, Rychlovský Petr. *Spektroskopické analytické metody I*. 1. vyd. Praha: Karolinum 1995. 166 s.

- [2] Infrared Spectroscopy: Theory. [Online edition for students of organic chemistry lab courses at the University of Colorado, Boulder, Dept of Chem and Biochem], c2002 [cit. 2012-09-10]. Dostupné z:
<<http://orgchem.colorado.edu/Spectroscopy/irtutor/IRtheory.pdf>>
>
- [3] Demtröder, W. Atoms, molecules and photons. 1st edition, Berlin Heidelberg New York: Springer 2006. 571 s
- [4] Vahlsing, T., Damm, U., Kondepati, V. R., Leonhardt, S., Brendel, M. D., Wood, B.R., Michael Heise, H.: Transmission infrared spectroscopy of whole blood - complications for quantitative analysis from leucocyte adhesion during continuous monitoring. *Journal of Biophotonics*, 2010, vol. 3, no. 8-9, s. 567-578
- [5] Wang, D., Lu, Q., Yao, L.: Correction of baseline drifts due to the pressure changes between attenuated total reflection prism and human skin for noninvasive blood glucose sensing with Fourier Transform infrared spectroscopy. *Advanced Materials Research*, 2012, vol. 345, s. 119-123
- [6] Fahl, J., Kaplan, R., Antonow, D., Wong, W., Klein, P. D., Soloway, R., Watkins, J. ¹³CO₂-METHACETINE BREATH TEST (MBT) A COMPARATIVE ANALYSIS. Divisions of G.I.& Nutr., Hahnemann Univ. and Univ. of Penn., and Stable Isotope Laboratory, Baylor Coll. of Med. Hepatology, 1984, vol. 4, no.5, s. 1094
- [7] Fahl, J., Wong, W., Klein, P. D., Watkins, J. B. ¹³CO₂-METHACETINE BREATH TEST (MBT) FOR HEPATIC FUNCTION – A NONINVASIVE APPROACH. Divisions of Gastroenterology and Nutrition, Hahnemann University and University of Pennsylvania, and the Stable Isotope Laboratory, Baylor College of Med. Hepatology, 1984, vol. 4, no. 5, s. 1094
- [8] Paul, Michael and Wagner, Günter. THE ¹³C-METHACETIN BREATH TEST (¹³CMBT) TO ASSESS HEPATIC MICROSOMAL FUNCTION AND DISEASE SEVERITY. WAGNER ANALYSEN TECHNIK GmbH, Haferwende, 21,

D-28357 Bremen/Germany [online], c2006, poslední revize 14.11.2006, [cit. 2012-09-09], Dostupné z: <<http://www.wagner-bremen.de/Seite10.pdf>>

- [9] Amarri, S., Coward, W. A., Harding, M., Weaver, L. T. Importance of measuring CO₂ production rate when using C-breath tests to measure fat digestion. *British Journal of Nutrition* June 1998;79 (06):541-5.
- [10] Kocna, Petr. Dechové testy, principy, technologie a aplikace [online]. c2012, poslední revize 28.3.2012, [cit. 2012-08-10]. Dostupné z: <http://ukb.lf1.cuni.cz/ppt/dech_pgs12.pdf>
- [11] MALEK, Filip, HENDRICOVA, Miluse, KRATKA, Karolina, SEDLAKOVA, Miluska, VRANOVA, Jana, HORAK, Jiri. Correlation of the functional liver mass with left ventricular ejection fraction and left atrial diameter in patients with congestive heart failure. *International Journal of Cardiology*, 2008, vol. 127, no. 2, s. 271-273.
- [12] VRANOVA, Jana, HENDRICOVA, Miluse, KOLAROVA, Hana, KRATKA, Karolina, ROSINA, Jozef, HORAK, Jiri. ¹³C-methacetin breath test in evaluation of severity of disease in patients with liver cirrhosis. *Biomedical Papers*, 2013 vol. 157, no. 4, p. 392-400

Ing. Jana Vránová, CSc.

Narozena: 8. 4. 1960 v Bratislavě

Stav: vdaná

Adresa: Velká Skála 7/677, 181 00 Praha 8

e-mail: jana.vranova@lf3.cuni.cz

Vzdělání:

1975-1979 Gymnázium Metodova, Bratislava

1979-1984 FEL ČVUT v Praze, obor Technická kybernetika

1984-1991 Doktorské studium, Katedra elektromagnetického pole, FEL ČVUT v Praze, obor Bionika

Zaměstnání:

1991-1993 Vedoucí oddělení výpočetní techniky na Ústavu radiační onkologie, Praha 8

1993-2007 Samostatný programátor ve výpočetním středisku FN Královské Vinohrady, Praha

od 2007 Odborný asistent na Ústavu lékařské biofyziky a lékařské informatiky 3. lékařské fakulty UK, Praha

od 2011 Odborný asistent na Katedře lékařských a humanitních oborů Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT, Praha

Výuka v předmětech:

Lékařská biofyzika, Lékařská informatika, Biostatistika pro biomedicínské obory I. a II., Matematická podpora výzkumu, Lékařská a ošetrovatelská dokumentace, Biologické účinky ionizujícího záření

Obory profesního zájmu:

Šíření elektromagnetického vlnění v biologickém prostředí, dynamická tenzometrie v biologických tekutinách, infračervená spektroskopie, autofluorescence, lékařská statistika, klinická onkologie, hepatologie a nefrologie

Vědeckovýzkumná činnost:

Autorka 25 impaktovaných prací, 59 citací (Scopus), 37 (WoS), h-index: 5; autorka dvou užitných vzorů; recenze v časopisech: Journal

of the European Academy of Dermatology and Venerology, British Journal of Cancer, World Journal of Gastroenterology; ředitelka, spoluředitelka či řlenka ředitelských kolektivů v grantech GAČR 14-10100S, TAČR TA04011345, OPVK CZ.1.07/2.4.00/31.022, CZ.1.07/2.4.00/17.0058, CZ.1.07/2.4.00/31.0224

Členství:

Členka Rady doktorského studijního programu Lékařská biofyzika, řlenka redakční rady řasopisu Lékař a technika, řlenka České společnosti lékařské fyziky ČLS JEP, řlenka Společnosti radiální onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP