



# EXPERIMENTÁLNÍ LIKVOROLOGIE



**Autor:** Martina Miklušová  
**Školitel:** Prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA  
Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

## ÚVOD

Klinický izolovaný syndrom (CIS) je definován jako první ataka ložiskových neurologických příznaků trvající nejméně 24 hodin s možným rizikem rozvoje roztroušené sklerózy (RS). Klinicky definitivní RS (CDMS) je definovaná jako dvě samostatné klinické příhody s postižením dvou různých oblastí CNS. Jelikož je pravděpodobnost progresu z CIS do CDMS individuální, je snahou nalézt likvorový marker, který by tuto pravděpodobnost predikoval.

## CÍLE

Cílem této práce bylo nalézt likvorové markery, které vykazují signifikantní rozdíl u pacientů bez progresu a u pacientů, kteří progredovali a následně zhodnotit senzitivitu a specifitu daných likvorových markerů z hlediska progresu z CIS do CDMS.

## METODIKA

Vzorky likvoru byly odebrány v letech 2016-2020 celkem od 95 pacientů. Testovaná skupina byla dále rozdělena na dvě podskupiny. První skupinu tvořili pacienti, kteří prodělali pouze jednu klinickou ataku (CIS) a druhou skupinu pacienti, u kterých došlo v průběhu několika měsíců k progresi. Vzorky byly analyzovány pomocí turbidimetrie a izoelektrické fokuzace. K porovnání obou skupin byl použit Mann-Whitney U test. K vyhledání optimálních cut-off hodnot pro predikci progresu byla použita ROC analýza. Na základě cut-off hodnot sledovaných parametrů byly stanoveny hodnoty OR pomocí binární logistické regrese. Testy byly prováděny na hladině signifikance 0,05.

|                       |         | bez<br>progrese | progrese<br>klinicky | progrese<br>radiologicky | bez prog.<br>vs. prog.<br>klinická | bez prog. vs.<br>prog.<br>radiologická | bez progresu<br>vs. progresu |
|-----------------------|---------|-----------------|----------------------|--------------------------|------------------------------------|--|------------------------------|
| <b>IgG(mg/l)</b>      | Median  | 22,2            | 36,6                 | 38,0                     |                                    |  |                              |
|                       | Minimum | 11,1            | 14,3                 | 12,7                     | 0,0004                             | 0,0005                                 | 0,0001                       |
|                       | Maximum | 73,2            | 293,0                | 174,0                    |                                    |  |                              |
| <b>IgA (mg/l)</b>     | Median  | 2,47            | 3,27                 | 2,91                     |                                    |  |                              |
|                       | Minimum | 1,25            | 1,25                 | 1,25                     | 0,951                              | 0,433                                  | 0,293                        |
|                       | Maximum | 8,40            | 19,70                | 8,36                     |                                    |  |                              |
| <b>IgM (mg/l)</b>     | Median  | 0,21            | 0,76                 | 0,77                     |                                    |  |                              |
|                       | Minimum | 0,15            | 0,15                 | 0,16                     | 0,0001                             | < 0,0001                               | < 0,0001                     |
|                       | Maximum | 3,02            | 11,90                | 3,58                     |                                    |  |                              |
| <b>IEF FLC kappa</b>  | Median  | 0,0             | 4,0                  | 5,0                      |                                    |  |                              |
|                       | Minimum | 0,0             | 0,0                  | 0,0                      | < 0,0001                           | < 0,0001                               | < 0,0001                     |
|                       | Maximum | 14,0            | 22,0                 | 16,0                     |                                    |  |                              |
| <b>IEF FLC lambda</b> | Median  | 0,0             | 5,0                  | 2,0                      |                                    |  |                              |
|                       | Minimum | 0,0             | 0,0                  | 0,0                      | 0,0003                             | < 0,0001                               | < 0,0001                     |
|                       | Maximum | 8,0             | 19,0                 | 20,0                     |                                    |  |                              |
| <b>IgG Q</b>          | Median  | 2,14            | 3,06                 | 3,75                     |                                    |  |                              |
|                       | Minimum | 1,01            | 1,51                 | 1,20                     | < 0,0001                           | 0,0001                                 | < 0,0001                     |
|                       | Maximum | 5,12            | 19,28                | 11,52                    |                                    |  |                              |
| <b>IgG I</b>          | Median  | 0,45            | 0,55                 | 0,70                     |                                    |  |                              |
|                       | Minimum | 0,33            | 0,32                 | 0,42                     | < 0,0001                           | 0,0003                                 | < 0,0001                     |
|                       | Maximum | 0,73            | 2,50                 | 1,87                     |                                    |  |                              |

**Tabulka č. 1:** Porovnání pacientů s progresí a bez progresu pomocí Mann-Whitney U testu

## VÝSLEDKY

- Výsledkem Mann-Whitney U testu byl průkaz signifikantního rozdílu mezi pacienty s progresí a bez progresu ve všech sledovaných parametrech, kromě parametru IgA.
- ROC analýzou byl jako nejlepší marker z hlediska predikce progresu vyhodnocen marker IEF FLC kappa s hodnotou AUC = 0,827, Se = 80,4% a Sp = 84,1%.
- Statistikou OR pro predikci progresu byly stanoveny hodnoty OR pro jednotlivé parametry. Nejvyšší hodnotu OR vykazoval parametr IEF FLC kappa (OR = 21,671).

|                       | AUC   | p        | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |               |       |       |
|-----------------------|-------|----------|------------------------------------|-------------|---------------|-------|-------|
|                       |       |          | Lower Bound                        | Upper Bound | cut-off value | Se    | Sp    |
| <b>IgG</b>            | 0,767 | < 0,0001 | 0,671                              | 0,863       | 25,95         | 82,4% | 65,9% |
| <b>IgA</b>            | 0,572 | 0,230    | 0,456                              | 0,688       | -             |       |       |
| <b>IgM</b>            | 0,811 | < 0,0001 | 0,725                              | 0,896       | 0,41          | 72,5% | 81,8% |
| <b>IEF FLC kappa</b>  | 0,827 | < 0,0001 | 0,741                              | 0,914       | 0,5           | 80,4% | 84,1% |
| <b>IEF FLC lambda</b> | 0,804 | < 0,0001 | 0,715                              | 0,893       | 1,5           | 66,7% | 86,4% |
| <b>IgG Q</b>          | 0,799 | < 0,0001 | 0,711                              | 0,887       | 2,795         | 68,6% | 84,1% |
| <b>IgG I</b>          | 0,815 | < 0,0001 | 0,731                              | 0,899       | 0,516         | 76,5% | 75,0% |

**Tabulka č. 2:** ROC analýza – hledání cut-off hodnot pro predikci progresu onemocnění

|                                 | p        | OR     | 95% CI pro OR  |
|---------------------------------|----------|--------|----------------|
| <b>IgG &gt;= 25,95</b>          | < 0,0001 | 9,022  | 3,481 - 23,382 |
| <b>IgM &gt;= 0,41</b>           | < 0,0001 | 11,893 | 4,453-31,764   |
| <b>IEF FLC kappa &gt;=0,5</b>   | < 0,0001 | 21,671 | 7,484 - 62,754 |
| <b>IEF FLC lambda &gt;= 1,5</b> | < 0,0001 | 12,667 | 4,480 - 36,814 |
| <b>IgG Q &gt;= 2,795</b>        | < 0,0001 | 11,562 | 4,248 - 31,469 |
| <b>IgG I &gt;= 0,516</b>        | < 0,0001 | 9,75   | 3,807 - 24,968 |

**Tabulka č. 3:** Odhad statistiky OR na základě cut-off hodnot

## ZÁVĚR

Ze všech uvedených parametrů dosáhl nejvyšší hodnoty AUC marker IEF FLC kappa. Dále bylo zjištěno, že je 21x vyšší šance progresu v případě, že hodnota parametru IEF FLC kappa bude vyšší nebo rovna dané cut-off hodnotě. Vzhledem k této skutečnosti by IEF FLC kappa mohl sloužit jako marker progresu z CIS do CDMS.