

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka

**Sledování vývoje morfologie obličeje u pacientů  
s celkovým jednostranným rozštěpem rtu a patra:  
longitudinální studie**

(Diplomová práce)

Bc. Iva Frintová

Vedoucí práce: RNDr. Jana Velemínská, Ph.D.

Praha 2009

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma Sledování morfologie obličeje u pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem rtu a patra: longitudinální studie vypracovala samostatně s použitím odborné literatury a pramenů uvedených v seznamu literatury.

V Praze dne 1.9.2009



Iva Frintová

## Abstrakt

Předkládaná diplomová práce se zabývá zhodnocením tvaru splachnokrania u chlapců s celkovým jednostranným rozštěpem rtu a patra. Studie je pojata jako longitudinální. Podkladem pro ni se staly laterální telerentgenové snímky hlavy 37 chlapců, které byly pořízeny ve věku 5, 10, 15 a 19 let. Všichni sledovaní jedinci byli podrobeni primární periosteoplastice. Změna tvaru obličeje byla posuzována celkem ve třech oblastech (splachnokranium jako celek, oblast horního obličeje a mandibula). Pro zhodnocení každé zmíněné části byly použity x, y souřadnice 8 význačných bodů. Data byla dále zpracována za pomoci metod geometrické morfometrie. Pro odstranění velikosti byla použita Prokrustovská transformace a transformovaná data byla využita pro analýzu hlavních komponent, metodu deformace tenkých ohebných pásků a pro zhodnocení průměrných tvarů.

Hlavní tvarovou změnou, ke které dochází, je celková změna proporcí obličeje. Celé splachnokranium se relativně prodlužuje a zároveň dochází k redukci hloubkových rozměrů s výjimkou oblasti nosu, a to po celé sledované období. Ve věkovém intervalu 5 až 10 let se obličej relativně prodlužuje díky oddálení alveolárních výběžků, v ostatních věkových intervalech díky relativnímu nárůstu výšky těla mandibuly. Mandibula nabývá významnějších rozměrů. Mandibulární úhel a úhel baze lebni se zmenšují.

**Klíčová slova:** rozštěp rtu a patra, geometrická morfometrie, primární periosteoplastika, Prokrustovská transformace, PCA, TPS

## **Abstract**

The objective of this study was to evaluate the facial morphology of boys with complete unilateral cleft lip and palate. The study is based on a longitudinal cephalometric follow-up of X-ray films of 37 boys who underwent primary periosteoplasty and were examined at the age of 5, 10, 15 and 19. The splanchnocranium was dissociated into three parts (whole splanchnocranium, upper face and mandibula). In each part was used x, y coordinates of 8 landmarks. Then the changes of facial morphology was evaluate by methods of geometric morphometry; especially the Procrustes analysis which was used for geometric prime component analysis, thin-plate splines method and for review of average shape.

The most marked change of facial shape is the transformation of face proportion. The face becomes relatively elongated during the whole tracked period, but the shift in anterior direction is reduced with expectation in area of nose. In period from 5 up to 10 years the face is relatively elongated because of divaricate of alveolar prominences, but in next periods is face relatively elongated because of relatively growth of high of mandibular body. Mandibula begins more remarkabled part of face. Mandibular angle decrease as well as saddle angle.

**Key words:** cleft lip and palate, geometric morphometry, primary periosteoplasty, Procrustes analysis, PCA, TPS method

## **Poděkování**

Na tomto místě bych chtěla poděkovat zejména vedoucí diplomové práce RNDr. Janě Velemínské, Ph.D. za odbornou pomoc a rady při zpracování diplomové práce. Dále můj dík patří Mgr. Václavu Krajíčkovi z MFF UK za konzultace a rady z oblasti zpracování dat.

Za všestrannou podporu chci též poděkovat své rodině a blízkým.

## OBSAH

<b>1</b>	<b>Úvod</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>Literární přehled</b>	<b>12</b>
2.1	Anatomie obličejového skeletu	12
2.2	Embryonální vývoj	13
2.3	Auxologie obličejové části krania	16
2.3.1	Růst kostí krania	17
2.3.3	Specifika růstu jednotlivých oblastí krania	18
2.4	Klasifikace rozštěpových vad	20
2.4.1	Historie klasifikace	20
2.4.2	Současné rozdělení	22
2.5	Etiologie	25
2.5.1	Genetické faktory	25
2.5.2	Vnější vlivy	26
2.5.3	Prevence	28
2.6	Incidence / prevalence rozštěpových vad	29
2.6.1	Faktory ovlivňující incidenci	29
2.6.2	Celosvětový výskyt	30
2.6.3	Výskyt v ČR	31
2.7	Růst krania u CLP	34
2.7.1	Základní odchylky	34
2.7.2	Změny v závislosti na věku	35
2.8	Operační metody	36
2.9	Dentální a ortodontická péče	39
<b>3</b>	<b>Materiál a metoda</b>	<b>40</b>
3.1	Metoda telerentgenografie	40
3.2	Kraniometrické body	41
3.3	Zpracování dat	45
3.3.2	Metody zpracování dat	46

<b>4</b>	<b>Výsledky</b> .....	<b>51</b>
4.1	Posouzení signifikantních rozdílů mezi sledovanými věkovými kategoriemi u tvaru obličeje UCLP pacientů.....	51
4.2	Posouzení změn tvaru celého obličeje UCLP pacientů mezi sledovanými věkovými kategoriemi .....	52
4.2.1	Interval 5-10 let .....	53
4.2.2	Interval 10-15 let .....	57
4.2.3	Interval 15-19let .....	61
4.2.4	Zhodnocení změn tvaru celého splanchnokrania .....	65
4.3	Posouzení změn tvaru oblasti horního obličeje UCLP pacientů mezi sledovanými věkovými kategoriemi .....	66
4.3.1	Interval 5-10 let .....	67
4.3.2	Interval 10-15let .....	71
4.3.3	Interval 15-19 let .....	76
4.3.4	Zhodnocení tvaru oblasti horního obličeje .....	79
4.4	Posouzení změn tvaru mandibuly UCLP pacientů mezi sledovanými věkovými kategoriemi .....	80
4.4.1	Interval 5-10 let .....	81
4.4.2	Interval 10-15 let .....	85
4.4.3	Interval 15-19 let .....	89
4.4.4	Zhodnocení tvaru mandibuly .....	92
<b>5</b>	<b>Diskuze</b> .....	<b>93</b>
<b>6</b>	<b>Závěr</b> .....	<b>98</b>
<b>7</b>	<b>Literatura</b> .....	<b>100</b>

## Seznam zkratek

CL	rozštěp rtu
CLP	rozštěp rtu a patra
CL/P	rozštěp rtu a/nebo patra
CNS	centrální nervový systém
CP	rozštěp patra
CYP 1A1	biotransformační enzym CYP 1A1
GSTM 1	glutathion-S-transferáza GSTM 1
IRF6	regulační faktor IRF 6
MKN	mezinárodní klasifikace nemocí
MS Excell	Microsoft Excell
Msx1	transkripční faktor Msx1
MTHFR	methylenhydrofolát reduktáza
NAT2	N-acetyltransferáza
PC	hlavní komponenta
PCA	analýza hlavních komponent
RARA	receptory kyseliny listové $\alpha$
SATB2	transkripční faktor SATB2
teleRtg	telorentgenové snímky
TPS	metoda deformace tenkých ohebných pásků
TGF $\alpha$	transformační růstový faktor $\alpha$
TGF $\beta$	transformační růstový faktor $\beta$
UCLP	jednostranný rozštěp rtu a patra



# 1 Úvod

Rozštěp rtu a patra je nejčastější vrozenou deformitou hlavy a krku a jednou z nejčastějších vrozených vad celkově (Cockell, Lees, 2000; Tolarová, Červenka, 1998). Celosvětově se rodí na 600-700 novorozenců jedno dítě s typickou rozštěpovou vadou (Čakrtová et al., 2007). Je tedy na místě zajímat se o tuto problematiku hlouběji a snažit se nalézat vhodné postupy léčby tak, aby následky, které si s sebou jedinec nese po zbytek života, byly co nejmenší. První zmínka o operaci rtu pochází ze čtvrtého století našeho letopočtu, kdy čínský chirurg úspěšně uzavřel rozštěp rtu chlapci chudého farmáře. Od té doby až do devatenáctého století se mnohé nezměnilo. Až od poloviny 19tého století se začaly vyvíjet dokonalejší operační metody pro řešení různých rozštěpových vad (Kirschner, LaRossa, 2000). Současná medicína sice není schopna zcela napravit důsledky této vrozené vady, avšak díky moderním poznatkům a postupům je schopna zajistit těmto jedincům důstojný způsob života bez výraznějších omezení.

Mezi největší handicap, se kterými se jedinec s rozštěpovou vadou potýká, patří v raném dětství problémy při příjmu potravy, tvorbě řeči a v následných letech pak nedostatečný vývoj splanchnokrania (zejména v oblasti maxily). Anomální růst, který je v některých směrech akcentován chirurgickými zákroky, způsobuje rozvoj čelistních a dentálních poruch, např. pseudoprogenie s obráceným skusem, komprese horního dentoalveolárního oblouku, laterálně zkřížený skus a další závažné dysgnatie (Šmahel, Müllerová, 2000a). Zatímco u zdravého jedince dochází k růstu obličeje zejména anterioinferiorním směrem. U pacientů s rozštěpovou vadou je anteriorní růst značně omezen. Dosahuje jen třetiny velikosti normálního růstu (Šmahel, Müllerová, 2000b). To s sebou nese řadu nejen estetických, ale i funkčních a psychických problémů. Proto se na komplexní léčbě postupně, v závislosti na postnatálním vývoji, zdravotním stavu a růstu postiženého, podílí řada odborníků, mezi které patří plastický chirurg, anesteziolog, stomatolog (ortodontista, maxilofaciální chirurg, stomatochirurg a stomatologický protetik), logoped, foniatr, audiolog, pediatr a v neposlední řadě klinický psycholog (Dušková et al., 2007).

Příčiny orofaciálních rozštěpů jsou multifaktoriálního charakteru a zahrnují jak genetické, tak environmentální faktory. Pro vznik rozštěpu je většinou potřeba kombinace těchto dvou faktorů. Čistě genetické faktory způsobují přibližně 20 % rozštěpových vad, u zevních faktorů je toto číslo ještě nižší (Dušková et al., 2007; Peterka et al., 2007). Bylo vypracováno mnoho studií zabývajících se vlivem vnějšího prostředí na vznik orofaciálních rozštěpů, které ukazují

na škodlivý vliv některých látek (např. alkohol, kouření cigaret...) a nemocí matky (akutní infekce i chronická onemocnění). Kvůli různorodosti působících faktorů je otázka prevence velice složitá a do současné doby nebyla nalezena jednotná účinná metoda prevence. Primární prevence se pak zaměřuje zejména na rizikovou populaci, tj. rodiny, kde se již vyskytly rozštěpové vady a skládá se z časné prenatální diagnostiky, plánovaného rodičovství a eliminace rizikových faktorů (Dušková et al., 2007).

V této práci jsem se zaměřila na problematiku vývoje splachnokrania u jedinců s celkovým jednostranným rozštěpem rtu a patra (UCLP). Ačkoli byla problematika růstu krania u jedinců s orofaciálními rozštěpy zkoumána již v mnoha studiích (viz práce Šmahela, Müllerové, Velemínské, Singha a dalších), tato práce přináší nový pohled na problematiku, a to využitím metody geometrické morfometrie při longitudinálním sledování. Geometrická morfometrie je souborem relativně nových a moderních metod a matematických postupů zabývajících se analýzou tvaru struktur a objektů, a dále změnou a rozdíly tvaru mezi objekty (Zima et al., 2004). Konkrétně využívám metody založené na analýze množiny význačných bodů (landmarků) včetně metody deformace tenkých ohebných pásků.

Probandy byli chlapci narozeni v sedmdesátých letech dvacátého století, kteří byli léčeni na Klinice plastické chirurgie Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Všichni byli podrobeni stejnému operačnímu postupu – cheiloplastika, primární periosteoplastika a palatoplastika s retropozicí a faryngofixací. Podkladem pro práci mi byly laterální telorentgenové snímky krania, a to ve čtyřech věkových kategoriích – 5, 10, 15 a 19 let. Diplomová práce navazuje na studie Šmahela, který se spoluautory sledoval vývoj obličeje u stejných pacientů, ale v kratších věkových intervalech a za použití jiné metodologie v podobě rozměrů, úhlů a indexů tzv. klasické morfometrie. Práce je tedy pojata jako longitudinální studie a z hlediska metodologického zároveň vychází ze Velemínské a kol. z roku 2006, která se zabývala využitím geometrické morfometrie pro zjištění změny tvaru krania u pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem rtu a patra v období puberty.

Diplomová práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠM 0021620843 a centralizovaného rozvojového projektu MŠMT C16 3a.

## Hypotézy

- Během dětství a dospívání dochází k tvarové proměnlivosti splanchnokrania UCLP pacientů.
- Jednotlivé struktury splanchnokrania jsou vzájemně propojeny. Změna tvaru jedné oblasti ovlivní tvar oblasti jiné.
- Nejvýraznější změny tvaru probíhají u UCLP pacientů v období puberty.
- K největším tvarovým změnám u UCLP pacientů dochází v oblasti maxily a dolního části obličeje. Vzdálenost S-N (přední baze lebni) je relativně konstantní.

## Cíle

- Popsat tvarové změny splanchnokrania UCLP pacientů ve věkovém intervalu 5-19.
- Porovnat účinnost a výhody či nevýhody různých metodologických přístupů, tj. srovnat výsledky získané za použití metod geometrické morfometrie a klasické morfometrie.
- Určit variabilitu tvarových změn splanchnokrania u jedinců UCLP.

## 2 Literární přehled

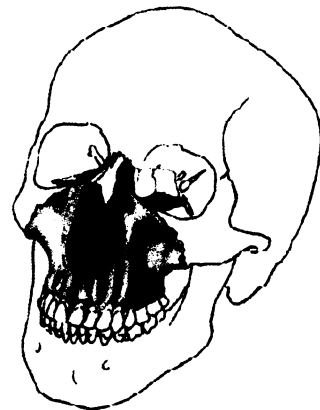
### 2.1 Anatomie obličejového skeletu

Lebku můžeme rozdělit na dvě části. Jedná se o neurokranium, které chrání mozek, a o splanchnokranium neboli obličejovou část lebky.

Z hlediska studia rozštěpových vad je pro nás důležitá znalost anatomie v oblasti středního obličeje, zejména pak maxily a oblasti patra.

#### 2.1.1 Maxila

Horní čelist, maxila, je párová kost, která se podílí na tvaru obličeje, na stavbě stěn očníce a nosní dutiny a na tvaru tvrdého patra. Skládá se z těla a výběžků. *Processus frontalis* odstupuje kraniálně a vytváří spojení s *os frontale*, *os nasale* a *os lacrimale* (obr. 2.1). Laterálně směřující *processus zygomaticus* vytváří spojení se stejnojmennou kostí. Mediálně odstupuje *processus palatinus*. Kaudálně pak míří *processus alveolaris*, který tvoří funkční jednotku nástavec nesoucí zuby (Čihák, 2002).



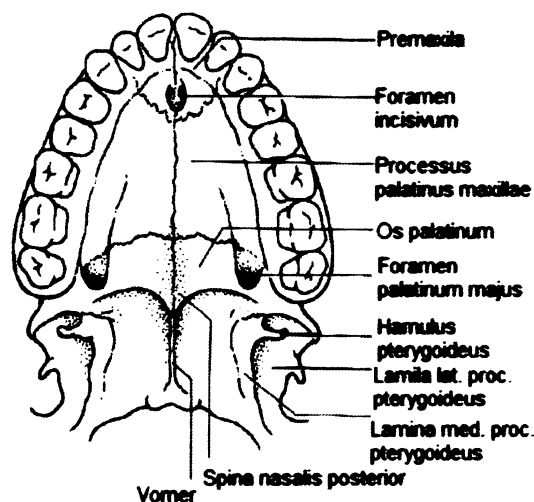
Obr. 2.1 - Pozice maxily  
(upraveno dle Čihák, 2002).

#### 2.1.2 Anatomie patra

Patro tvoří strop dutiny ústní. Z vývojového hlediska ho můžeme rozdělit na primární a sekundární patro (McCarthy, 1990).

**Primární patro**, neboli premaxila, se nachází vpředu a hranici mezi ním a sekundárním patrem tvoří *foramen incisivum* (obr. 2.2). *Foramen incisivum* je vyústění *canalis incisivum*, kudy prochází *n. nasopalatinus* a *a. nasopalatina*. Premaxila je součástí tzv. tvrdého patra, jehož podkladem jsou kostěné struktury. V raném dětství je od zbytku tvrdého patra oddělena prostřednictvím *sutura incisiva*, která probíhá v linii od rozhraní řezáků a špičáků šikmo dozadu k *foramen incisivum* (Čihák, 2002).

**Sekundární patro** je pokračováním tvrdého patra a je tvořeno *processi palatini maxillae* a *laminae horizontales* patrových kostí. Ty jsou od sebe odděleny prostřednictvím *sutura palatina transversa*. Další šev nacházíme ve střední čáře - *sutura palatina mediana*. Celé tvrdé patro má vpředu a zevně obloukovitý tvar podle *processus alveolaris*, vzadu končí okrajem, ze kterého uprostřed vybíhá *spina nasalis posterior* (obr. 2.2). Laterodorsálně pokračuje (a mírně vybíhá) *processus pyramidalis ossis palatini* (Čihák, 2002). Sekundární patro pokračuje nazad jako měkké patro a uvula.



Obr. 2.2 - Tvrdé patro (dle McCarthy 1990).

**Měkké patro** je soubor měkkých tkání tvořících zadní část patra ústní dutiny. Jeho podkladem je vazivová ploténka *aponeurosis palatina*, která je pokračováním periostu tvrdého patra. Zpočátku probíhá horizontálně, zadní okraj se ale sklání šikmo dolů a vybíhá v čípek (*uvula palatina*). Měkké patro může být svaly zdviženo nahoru a podílí se tak na polykání, fonaci, dýchání a zabraňuje vracení potravy nosem (Elišková, Naňka, 2006). Svaly patra jsou párové a rozdělují se na dvě skupiny – svaly sloužící primárně pro tvorbu řeči a primárně sloužící pro polykání. Jejich funkce se však překrývají. Nejdůležitější funkci pro velofaryngeální uzávěr má *musculus levator veli palatini*, který odstupuje od hrotu pyramidy spánkové kosti a směřuje šikmo dolů do měkkého patra (McCarthy, 1990).

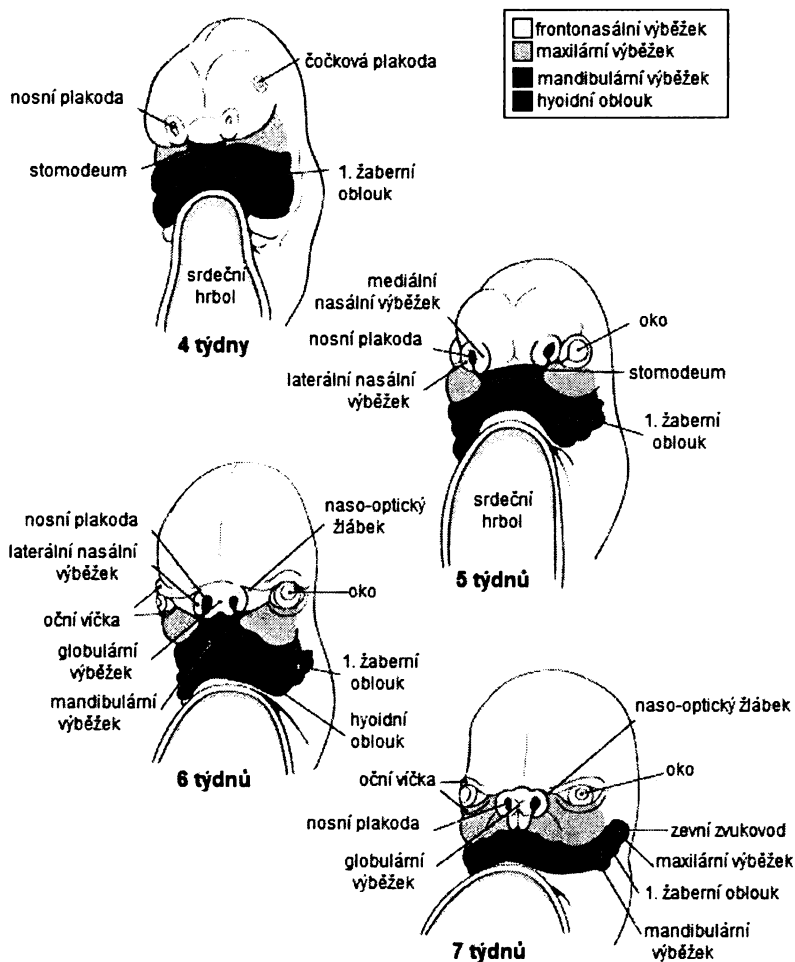
## 2.2 Embryonální vývoj

Již v časných stádiích vývoje se začínají formovat jednotlivé orgány a orgánové soustavy. Nejprve dochází v období gastruly (3. týden) k diferenciaci zárodečného terčiku na tři zárodečné listy - ektoderm, mezoderm a endoderm. Z každého z těchto zárodečných listů pak vznikají konkrétní orgánové systémy a tkáně (Moore, Persaud, 2002).

Pro vývoj obličejové části hlavy je charakteristický vznik válcovitých výchlípek, které se tvoří v průběhu čtvrtého týdne po stranách budoucí krční krajiny a označují se jako žaberní (branchiální nebo faryngové) oblouky (Jelínek et al., el. zdroj 1).

## 2.2.1 Orofaciální vývoj

Vývoj obličeje začíná na počátku pátého týdne, kdy se vytváří základ dutiny ústní (*stomodeum*). Jedná se o jamku vystlanou ektodermem, kolem které se objevují výběžky tvořící základ obličeje. Výběžky se vytvářejí převážně proliferací buněk neurální lišty, které v průběhu čtvrtého týdne vycestovávají do oblouků z dolního mezencefalického a horního rombencefalického úseku neurálních valů (Moore, Persaud, 2002).



Obr. 2.3 - Orofaciální vývoj (upraveno dle Wyszynski, 2002).

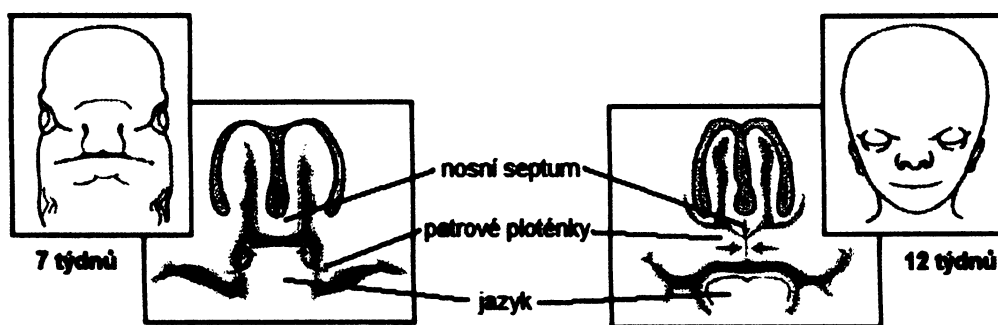
Na dolním okraji stomodea se vytváří dva mandibulární výběžky, které ve střední čáře srůstají v základ dolní čelisti (obr. 2.3). Kraniálně je stomodeum zpočátku ohraničeno širokým čelním valem, po stranách dvěma maxilárními výběžky. Po stranách čelního valu nad stomodeem se ztluštěním ektodermu zakládají oválné čichové ploténky (plakody). Čichové ploténky se prohlubují v čichové jamky. (Vacek, 1992)

Kolem těchto jamek se vytváří valy, které zvýrazňují jejich ohraničení – mediální a laterální nazální val. Další proliferací laterálního nosního valu vznikají nosní křídla. Mediální nosní valy jsou stlačovány růstem maxilárních výběžků mediálním směrem. Dochází k srůstu valů a vytvoření intermaxilárního segmentu. Intermaxilární segment je základem pro vytvoření primárního patra, filtra horního rtu, kolumely, nosního hrotu a chrupavčité části septa. Srůst intermaxilárního segmentu s maxilárními výběžky pak dává vzniknout základům horní čelisti a rtu. Splývání obličejových výběžků je tedy klíčovým momentem správného vývoje obličeje. Jeho předpokladem je dostatečná velikost a možnost kontaktu obličejových výběžků. Kontakt může být znemožněn např. Ipěním amnia na styčném povrchu obličejových výběžků (Jelínek et al., el. zdroj 1).

### 2.2.1.1 Vývoj patra

Patro vzniká z již zmíněného primárního patra, jehož základem jsou mediální nazální valy, a z párových patrových plotének vzniklých z maxilárních výběžků. Srůstem patrových plotének vzniká sekundární patro. Tyto složky, které tvoří definitivní patro, jsou nejprve široce odděleny v důsledku vertikální orientace patrových plotének po obou stranách jazyka (Sperber et al., 2001). K tomu dochází z důvodu nedostatku prostoru ve vytvářející se dutině ústní, která je zcela vyplněna základem jazyka. S růstem mandibuly rostou i postranní plochy jazyka. Jazyk se v důsledku toho oplošťuje a sestupuje směrem kaudálním. Vzniká tak místo pro horizontalizaci patrových plotének, ke které dochází v průběhu osmého týdne po početí (obr. 2.4). Horizontalizace patrových plotének začíná posteriorně a pokračuje směrem anteriorním (Fraser, 1967). Patrové ploténky srůstají vpředu s primárním patrem. V bodě styku těchto tří částí se nachází *foramen incisivum*. Následně dochází ke spojování plotének směrem dorzálním za vzniku *sutura palatina mediana*. Přejít z vertikálního postavení do horizontálního je dokončen během několika hodin (Wyszynski, 2002). Směrem do nazální dutiny se k hranici mezi oběma ploténkami připojuje základ septa nasi, které rozděluje nosní dutinu na dvě části. Spojení je ukončeno během dvanáctého týdne gestace (Kirschner, LaRossa, 2000).

Existuje pohlavní rozdíl v načasování uzavření sekundárního patra. Elevace plotének a jejich srůst začíná o několik dní dříve u embryí mužského pohlaví. Nepatrné zpoždění pravděpodobně nahrává vyšší incidenci rozštěpů patra u dívek (Wyszynski, 2002).



Obr. 2.4 - Vývoj sekundárního patra (upraveno dle Wyszynski, 2002).

### 2.2.1.2 Vznik rozštěpu patra

Rozštěp sekundárního patra může vznikat v důsledku patologie patrových plotének (ty mohou být příliš široké nebo hyponastické), špatným načasováním horizontalizace plotének či jejich patologickou neschopností horizontalizace, nedokonalým růstem mandibuly, případně může dojít i ke znovuotevření již uzavřených plotének (Fraser, 1967).

#### 2.2.1.2.1 Kritické periody

Období vzniku orofaciálního rozštěpu můžeme u člověka rozdělit do tří kritických period (tj. časových úseků vývoje embrya, ve kterých mohou vznikat vrozené vývojové vady). První z nich probíhá mezi 27. - 35. dnem prenatalního vývoje a vzniká během ní izolovaný rozštěp rtu. V druhé kritické periodě (mezi 37. - 53. dnem) vzniká izolovaný rozštěp patra narušením vývoje patrových plotének a v poslední třetí kritické periodě (mezi 53. - 57. dnem) je vyvolán izolovaný rozštěp patra zpomalením růstu dolní čelisti (Peterka, 1998). Po uplynutí kritické periody (konec periody se označuje jako terminační bod) se již nemůže daná vývojová vada objevit.

## 2.3 Auxologie obličejové části krania

Tvar a proporcionalita lidského těla se v průběhu života mění. Dětská lebka není pouhou zmenšeninou lebky dospělého člověka. Dochází zde k mnoha proporčním změnám, a to zejména v oblasti obličejové části. Neurokranium novorozence je ve srovnání s poměry dospělé lebky nápadně veliké a v pozdějším vývoji (ve srovnání se splchnokraniem) neroste tak intenzivně. Dochází tedy k postupnému srovnání poměru mezi mozkovou a obličejovou částí lebky. Veškeré proporční, tvarové a poziční změny jsou výsledkem velikosti růstu, daného jeho rychlostí, směrem a dobou trvání (Šmahel, 2001).



Na lebce se uplatňují tři typy skeletálního růstu, které se od sebe liší dynamikou růstu jednotlivých komponent. Jedná se o skeletální růst:

1. Neurální - kterým roste zejména mozkovna a v obličejové části pak orbita.
2. Faciální – kterým roste zejména zygomaticomaxilární komplex a délka zadní části lebeční baze.
3. Obecně skeletální růst – kterým roste délka větve mandibuly.

U neurálního typu je v 6 letech dosaženo více než 90% konečné velikosti znaku a pubertální spurt chybí, nebo je minimální. U faciálního typu je v 6 letech dosaženo více než 80% konečné velikosti a pubertální spurt je mírný. U obecně skeletálního typu je v 6 letech dosaženo více než 70% konečné velikosti a pubertální spurt je výrazný (v oblasti obličeje nebývá výrazný a individuálně může i chybět) (Šmahel, 2001). Mezi těmito typy růstu není ostrá hranice a nacházíme struktury, které rostou přechodným typem růstu. Např. délka maxily či hloubka kostěného prostoru pro nasofaryng vykazuje přechodný typ růstu mezi neurálním a faciálním typem. Přejít k obecně skeletálnímu růstu pak nacházíme u těla mandibuly (Šmahel, 2001).

Růst splanchnokrania v postnatálním období probíhá zejména ve vertikálním směru. Mění se tak poměr výšky a šířky obličeje (index facialis). Dle Kamínka a Štefkové (2001) se vertikální rozměr větve dolní čelisti zvětší o 1/3, tedy nejvíce ze všech rozměrů. Hloubkové rozměry se mění též významně, naopak nejpomaleji rostou šířkové rozměry obličeje (Kamínek, Štefková, 2001).

### **2.3.1 Růst kostí krania**

Skeletální růst a vývoj zahrnuje dva oddělené, ale úzce spjaté procesy: translace a remodelační růst (McCarthy, 1990).

Translační růst představuje posun kosti směrem od jiné kosti, se kterou vytváří spojení. Můžeme sem řadit růst suturální (z vaziva) a kartilaginózní (z chrupavky). Sutturální růst je pasivní. Jedná se o kompenzační odpověď na růst jiných struktur (mozku, oční koule). Kartilaginózní růst je primární aktivní růst přímo řízený hormony kontrolovanými centrálně z hypofýzy a hypotalamu CNS (Šmahel, 2001).

Remodelační růst představuje změnu proporcí kosti aktivitou periostu a endostu kosti. Je nazýván též jako apoziční růst a jedná se o aktivní děj, který je málo závislý na hormonálním

působení (Šmahel, 2001). Často se vyskytuje jako sekundární odpověď na podněty z okolí (viz teorie funkční matrix). Obecně se dá říci, že apozice je příkládání novotvořené tkáně, je doplněna resorpcí (odbouráváním). Souhrou těchto dvou činností dochází k celkové remodelaci kosti.

### **2.3.2 Obecné teorie růstu**

**Teorie funkční matrix** byla formulována v roce 1960 Mossem a Youngem. Její podstatou je myšlenka, že kraniální růst je sekundární (kompenzační) odpověď na morfologické změny ve speciálně souvisejících tkáních a orgánech (Dixon et al., 1997). Funkční matrix je označení pro měkké tkáně, zuby a funkční prostory, které ovlivňují růst kostí. Jsou známy dva typy funkční matrix: kapsulární a periostální. U kapsulární matrix skeletální jednotka funkční matrix chrání a ve větší či menší míře ji obklopuje, případně v sobě uzavírá. Obecně známým příkladem je mozkovna, kde funkční matrix je nejen mozek, ale veškerá výplň dutiny mozkovny (Šmahel, 2001). Periostální matrix jsou měkké tkáně působící na vývoj kosti. Tvoří ji především svaly, upínající se do periostu kostí. Například bylo dokázáno, že resekce musculus temporalis u zvířat mění stavbu mandibuly. (McCarthy, 1990; Šmahel, 2001)

**Teorie servosystému** byla vypracována koncem šedesátých let Petrovicem a Stutzmanovou a zabývá se působením hormonů na růst. Servosystém je založen na řízení růstu z vyšších nervových struktur a zároveň na vzájemných místních interakcích a zpětných vazbách (Šmahel, 2001).

### **2.3.3 Specifika růstu jednotlivých oblastí krania**

#### **2.3.3.1 Lební baze**

Růst baze lební probíhá ze sychondróz a ze sutur lební baze v oblasti mezi přední, střední a zadní jámou lební. Ty jsou od sebe oddalovány rostoucím mozkem (Šmahel, 2001). Při narození dosahuje baze lební 56% její dospělé délky, ve dvou letech je to již 70% (Dixon, 1997). V sedmi letech má již přibližný tvar a velikost jako u dospělého a zdánlivé prodloužení spočívá v přestavbě externí lamely kosti čelní (Kamínek, Štefková, 2001).

#### **2.3.3.2 Nasozygomatikomaxilární komplex**

Růst maxily probíhá anterioinferiorním směrem a to zejména remodelačním typem růstu. Výrazná apozice kosti v krajině tuberu maxily prodlužuje horní čelist, její alveolární výběžky a umožňuje prořezávání distálních zubů horní čelisti (Kamínek, Štefková, 2001). Erupce zubů

pak společně s růstem paranasálních dutin zajišťuje další intenzivní rozvoj této oblasti (Dušková et al., 2007). K ventrálnímu posunu maxily směrem dolů podstatně přispívá apozice na orální straně tvrdého patra a na alveolárních výběžcích spolu s resorpcí na nazální straně tvrdého patra (Kamínek, Štefková, 2001). S tím souvisí i růst nosního septa, který po narození zpomaluje, ale pokračuje až do 6 let. Podstatná část růstu maxily do výšky pak proběhne v prvních pěti letech (Sperber et al, 2001; Dušková et al., 2007). Růst do šířky probíhá ze sutura palatina mediana. Lze zaznamenat až do dospělosti, je však velmi malý (od 7 let do dospělosti činí nárůst asi 5mm) (Kamínek, Štefková, 2001).

### 2.3.3.3 Mandibula

U novorozence je větev mandibuly nízká a široká, processus coronoideus je poměrně veliký, tělo je nízké a na horní straně má široký žlábek se základy mléčných zubů. Tělo a větev svírají značně tupý úhel (Sperber et al., 2001). Mandibula osifikuje endesmělně, avšak v oblasti výběžků větve mandibuly se diferencuje sekundární chrupavka. Jedná se o důležitou růstovou zónu dolní čelisti, ze které přirůstá větev mandibuly do délky (Čihák, 2002). Další významnou růstovou oblastí dolní čelisti je zadní okraj větve, kde roste větev do šířky a tělo do délky, neboť přední okraj větve je odbouráván. Intenzita apozice na zadním okraji větve se může měnit a tím rotovat větev do strmějšího či šikmějšího postavení. S tím, jak větev ustupuje posteriorně, prodlužuje se tělo a vytváří prostor pro erupci stálých molárů (Šmahel, 2001).

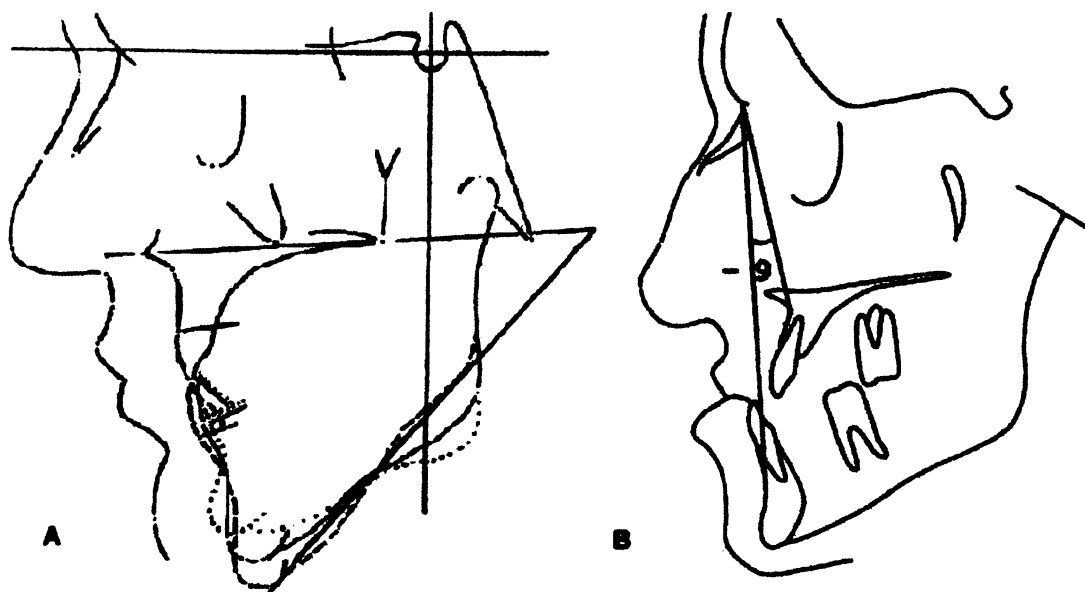
### 2.3.4 Variabilita kraniofaciálního vývoje

Vývoj krania je vysoce variabilní nejen v detailech, ale i v základním stavebním plánu (Šmahel, 2001). Příkladem toho může být například rozdílné zakřivení lební baze či různé postavení mandibuly.

Růst větve dolní čelisti do délky a směr růstu v čelistním kloubu určuje růstovou rotaci mandibuly. Probíhá-li příliš vertikálně, větev je dlouhá s malým goniovým úhlem pak dolní čelist směřuje do anteriorotace. Při posteriorním směru růstu v kloubu je větev krátká s plochým goniovým úhlem a s posteriorotací mandibuly (Šmahel, 2001). Většina populace je mezi oběma popsány vyhraněnými typy a má lehce naznačenou anteriorotaci (Kamínek, Štefková, 2001). S rotací obličeje úzce souvisí **vertikální mezičelistní vztahy** určené úhlem mezi rovinou patra a tangentou k dolnímu okraji těla mandibuly (obr. 2.5 A). Vypočítají se jako zadní výška obličeje v procentech přední výšky obličeje ( $S\text{-Go}/N\text{-Gn} \times 100$ ). Hodnoty

nad 63% vyjadřují anteriorotaci, hodnoty menší než 58% posteriorotaci (Kamínek, Štefková, 2001; Šmahel, 2001).

Další důležitou charakteristikou vývoje čelistí jsou **sagitální mezičelistní vztahy**. Udávají vzájemné postavení obou čelistí v předozadním směru a jsou vyjádřeny úhlem Ss-N-Sm. Velikost úhlu od 0°-5° charakterizuje I. Skeletální třídu (normální vztahy), úhel nad 5° II. skeletální třídu s malou nebo zasunutou dolní čelistí a úhel záporný III. skeletální třídu (obr. 2.5 B) s retruzí maxily (Šmahel, 2001).



Obr. 2.5 - A - Znáznornění vlivu délky větve mandibuly na vertikální mezičelistní vztahy. B – Sagitální mezičelistní vztahy III. skeletální třídy (upraveno dle Šmahel, 2001).

## 2.4 Klasifikace rozštěpových vad

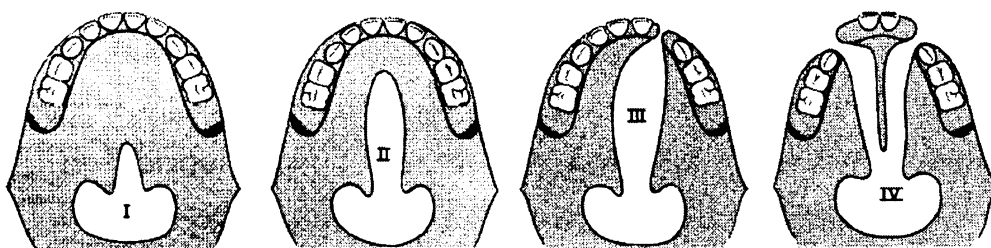
Díky skutečnosti, že orofaciální rozštěpy jsou snadno diagnostikovatelné již u novorozenců, je jejich registrace poměrně spolehlivá ve srovnání s jinými vrozenými vadami. Přesto variabilita různých typů rozštěpů vyžaduje pečlivou klasifikaci. Rozštěpy byly nejprve klasifikovány na základě morfologického umístění, posléze se začal zohledňovat embryonální vývoj. (Tolarová, Červenka, 1998) Existují různé klasifikační systémy, ale pouze malá část z nich je využívána v praxi. (McCarthy, 1990)

### 2.4.1 Historie klasifikace

Davis a Ritchie v roce 1922 rozdělili kongenitální rozštěpy do tří skupin podle pozice rozštěpu ve vztahu k alveolárnímu výběžku. 1) Prealveolární rozštěpy (jednostranné, střední,

oboustranné). 2) Postalveolární rozštěpy (měkkého patra, měkkého a tvrdého patra, submukózní rozštěpy). 3) Rozštěpy alveolu (jednostranné, střední, oboustranné) (McCarthy, 1990).

Veau v roce 1931 navrhl klasifikaci do čtyř skupin (obr. 2.6). 1) Rozštěpy měkkého patra. 2) Rozštěpy tvrdého a měkkého patra (zahrnující pouze rozštěpy sekundárního patra). 3) Celkové jednostranné rozštěpy. 4) Celkové oboustranné rozštěpy (McCarthy, 1990). V této klasifikaci není zahrnutý rozštěp rtu a rozštěp rtu a čelisti.



**Obr. 2.6 - Klasifikace rozštěpových vad dle Veau (upraveno dle Kernahan, Rosenstein, 1990). I. Rozštěpy měkkého patra. II. Rozštěpy tvrdého a měkkého patra. III. Celkové jednostranné rozštěpy. IV. Celkové oboustranné rozštěpy.**

Další návrhy na klasifikaci rozštěpových vad přinesl v roce 1946 Fogh-Andersen, na nějž v roce 1953 navázal Pruzansky. Rozdělili rozštěpy opět do tří kategorií. 1) Rozštěp rtu. 2) Rozštěp rtu a patra. 3) Izolovaný rozštěp patra (Kernahan, Rosenstein, 1990).

V roce 1958 přišli Kernahan a Stark s novou klasifikací rozštěpových vad, a to z hlediska embryologického vývoje (Tolarová, Červenka, 1998). Rozeznávají tak rozštěpy primárního a rozštěpy sekundárního patra, jejichž hranici tvoří foramen incisivum. Rozštěpy sekundárního patra jsou dále rozděleny na úplné a neúplné v závislosti na jejich rozsahu (McCarthy, 1990).

Na konferenci Plastické a rekonstrukční chirurgie v roce 1967 byla na základě tohoto rozdělení stanovena klasifikace orofaciálních rozštěpů. Byly určeny tři základní skupiny a jejich podskupiny:

- 1) Rozštěpy primárního patra
  - a) Rtu
  - b) Alveolu

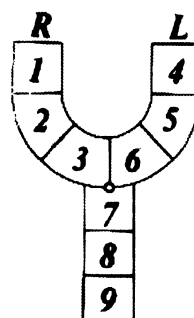
## 2) Rozštěpy primárního a sekundárního patra

- a) Rtu
- b) Alveolu
- c) Tvrdého patra

## 3) Rozštěpy sekundárního patra

- a) Tvrdého patra
- b) Měkkého patra (Wyszynski, 2002)

Klasifikace z roku 1958 byla základem pro Kernahanovo Y rozdělení (striped Y classification) představeného v roce 1971 (Kirschner, LaRossa, 2000). Stejně jako v předchozí klasifikaci je foramen incisivum referenčním bodem a tvoří střed písmene Y (obr. 2.7). Spodní část písmene Y představuje tvrdé a měkké patro, jeho větve pak pravý a levý ret a alveolus. Každé z ramen písmena Y bylo rozděleno do tří částí, které představují rozsah rozštěpu (Kernahan, Rosenstein, 1990).



**Obr.2.7 - Kernahanovo Y rozdělení (R-vpravo, L-vlevo)**

### 2.4.2 Současné rozdělení

Základní rozdělením rozštěpových vad probíhá na základě jejich četnosti. Z tohoto pohledu můžeme rozdělit rozštěpy na typické a atypické. Dále jsou orofaciální rozštěpy klasifikovány na základě etiologie a patogeneze (Wyszynski, 2002).

#### 2.4.2.1 Typické rozštěpy

Na základě embryonálního vývoje se rozeznávají dvě skupiny typických rozštěpů. I.genetická skupina zahrnuje postižení primárního patra a rtu, II.genetická skupina pak postižení sekundárního patra.

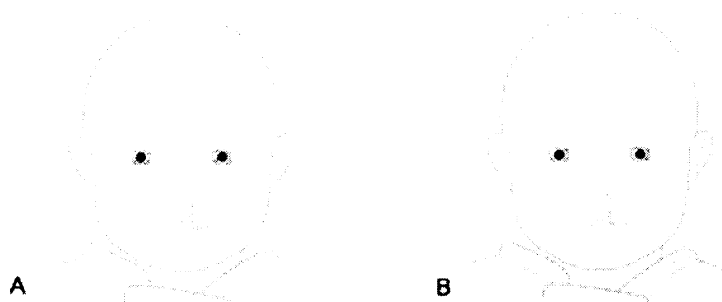
##### 2.4.2.1.1 I. genetická skupina

###### Rozštěp rtu

Rozštěp rtu představuje nejlehčí formu rozštěpových vad. Vzniká následkem nesplynutí maxilárního výběžku s intermaxilárním segmentem v období embryogeneze. Jako příčina se uvádí porucha migrace a proliferace mezenchymu, který nestačí vyplnit rýhy a zářezy v krycí epitelové vrstvě (Moore, Persaud, 2002).

Dle rozsahu můžeme rozdělit rozštěp rtu na tři základní kategorie: 1) Naznačený. 2) Neúplný (je částečně zachována kontinuita musculus orbicularis oris). 3) Úplný (obr. 2.8).

Všechny tři kategorie se mohou vyskytovat jako jednostranný (unilaterální) či oboustranný (bilaterální) rozštěp. Velmi vzácně se může vyskytnout střední rozštěp horního rtu (Dušková et al., 2007). Případně někdy zůstávají obě části rtu propojeny můstkem – tzv. Simonartovým pruhem (Moore, Persaud, 2002).



**Obr. 2.8 - Jednostranný rozštěp rtu. A – neúplný, B – úplný. Upraveno dle**  
<http://clapam.googlepages.com/introductiontocleftlipandpalate>

### **Rozštěp rtu a čelisti**

U tohoto typu rozštěpu je kromě rtu zasažen i alveolární oblouk. Příčinou je nespojení intermaxilárního segmentu s maxilárním výběžkem během embryonálního vývoje.

Rozštěp čelisti neexistuje v samostatné podobě, vyskytuje se pouze ve spojení s rozštěpem rtu. Je to dáno vývojem čelisti, který postupuje z oblasti foramen incisivum vpřed. Patro se pak vyvíjí směrem od foramen incisivum dozadu (Dušková et al., 2007).

Stejně jako rozštěp rtu se vyskytuje jako úplný nebo neúplný.

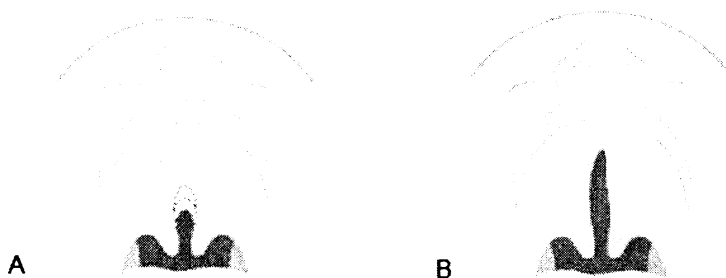
#### **2.4.2.1.2 II. genetická skupina**

##### **Izolovaný rozštěp patra**

Může se vyskytovat jako celkový rozštěp patra, tj. rozštěp tvrdého patra, měkkého patra a uvuly (obr. 2.9). Neméně závažným je rozštěp měkkého patra, nejlehčí formou je pak samostatný rozštěp uvuly (Bernheim et al., 2006). Rozštěp měkkého patra se může vyskytovat se zářezy do patrových desek. Dále se může vyskytnout submukózní rozštěp patra, kdy

dochází k neúplnému spojení patrových desek tvrdého patra a k rozestupu svaloviny pod slizničním krytem (Dušková et al., 2007).

Rozštěp patra může být mediální (s hypoplastickým vomerem ve střední linii) nebo laterální (s vomerem stočeným do šikmé polohy a přirostlým k okraji jedné patrové desky). Laterální rozštěp patra se vyskytuje u celkového jednostranného rozštěpu. Nejčastější formou izolovaného rozštěpu patra je rozštěp do klenby k foramen incisivum tvaru klínu V nebo tvaru "oválu" U (Dušková et al., 2007).

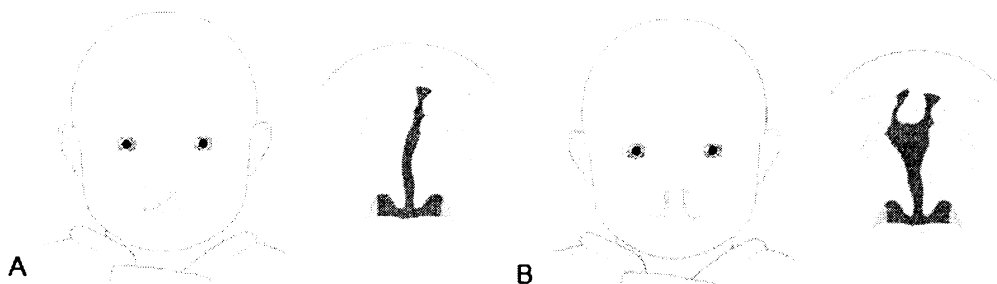


**Obr. 2.9 - Rozštěp patra.** A – Rozštěp měkkého patra, B – Celkový rozštěp patra. Upraveno dle <http://clapam.googlepages.com/introductiontocleftlipandpalate>

### **Celkový rozštěp rtu a patra**

Celkový rozštěp rtu a patra představuje kombinaci předcházejících vad. Zahrnuje rozštěp rtu čelisti, měkkého a tvrdého patra. Je následkem porušené schopnosti mezenchymu laterálních patrových výběžků dorůstat a plynout s mezenchymem primárního patra a srůst mezi sebou navzájem i s nosním septem (Moore, Persaud, 2002).

Může se vyskytovat jako jednostranný nebo oboustranný (obr. 2.10).

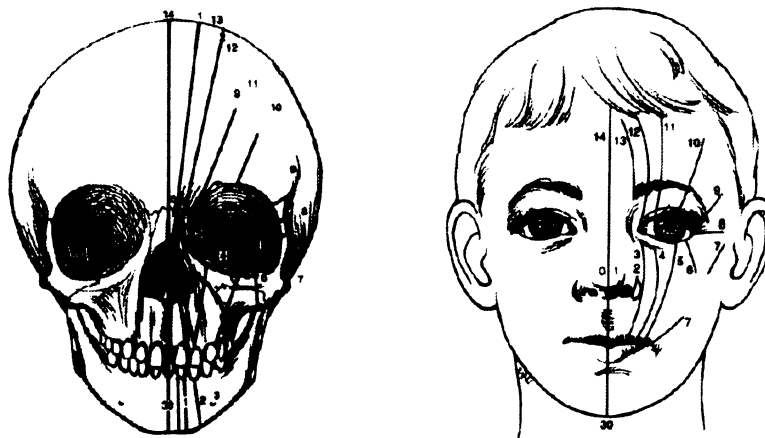


**Obr. 2.10 - Celkový rozštěp rtu a patra.** A – Jednostranný, B – Oboustranný. Upraveno dle <http://clapam.googlepages.com/introductiontocleftlipandpalate>



### 2.4.2.2 Atypické rozštěpy

Vzácně se vyskytují tzv. atypické rozštěpy. Tessier v roce 1976 vytvořil anatomicky deskriptivní klasifikaci (obr. 2.11). Různé typy rozštěpů jsou definovány podle jejich umístění vzhledem k sagitální rovině. Tyto rozštěpy zahrnují kostní i měkkou tkáň, ale vzácně ve stejném rozsahu. Nejčastější jsou šikmé rozštěpy obličeje, které sahají od střední části horního rtu až po dolní okraj očnice (Wyszynski, 2002).



Obr. 2.11 - Klasifikace atypických rozštěpů dle Tessiera.

Upraveno dle [http://www.cpmundi.org/adjuntos/manuales/es/rare\\_cranio-facial\\_clefts-5.pdf](http://www.cpmundi.org/adjuntos/manuales/es/rare_cranio-facial_clefts-5.pdf)

## 2.5 Etiologie

Ačkoli literatura zabývající se etiologií orofaciálních rozštěpů je rozsáhlá, jediný příčinný faktor zůstává neznámý. Nejrozšířenější názor je, že orofaciální rozštěpy jsou multifaktoriální etiologie. Podílí se tedy na nich jak genetická predispozice, tak vliv zevního prostředí (Wyszynski, 2002). Faktory zapříčiňující vznik rozštěpu se tedy dělí na endogenní (genetické) faktory, exogenní faktory (vliv prostředí) a kombinaci těchto faktorů. Kombinace faktorů je podkladem teratogenetického principu (Dušková et al., 2007). Pouze malá část vrozených vad je vysvětlována pouze genetickými faktory (20%) nebo pouze působením škodlivých zevních faktorů (15%) (Peterka et al., 2007).

### 2.5.1 Genetické faktory

Kraniofaciální růst je do značné míry determinován geneticky a je závislý na souboru signálních molekul a transkripčních faktorů, které interagují s environmentálními faktory

(Bernheim et al., 2006). V posledním desetiletí se díky moderním metodám molekulární biologie, genetických manipulací a identifikací lidského genomu podařilo identifikovat geny, které mají vliv na embryogenezi orofaciálního komplexu (Dušková et al., 2007). Všechny tyto geny se podílejí na vývoji splachnokrania změnou spektra signálních molekul, transkripčních faktorů a růstových hormonů. Z růstových faktorů se sem řadí zejména TGF $\alpha$  a TGF $\beta$ , z transkripčních faktorů pak Msx1 a SATB2. Dále látky ovlivňující metabolismus xenobiotik (CYP 1A1, GSTM 1, NAT2), látky ovlivňující nutriční metabolismus (MTHFR, RARA) nebo látky ovlivňující imunitní odpověď (IRF6) (Bernheim et al., 2006).

U malého počtu rozštěpových pacientů byl demonstrován monogenní dominantní typ dědičnosti (Dušková et al., 2007). Jedná se o tzv. Van der Woude syndrom.

#### **2.5.1.1 Závislost dědičnosti na pohlaví dítěte**

Zajímavé výsledky přinesla studie zabývající se dědičností jednotlivých typů rozštěpů. Ukázala, že typ rozštěpu u dětí nezávisí pouze na typu rozštěpu rodičů, ale i na pohlaví dítěte. Mezi dětmi matek s rozštěpem rtu bylo 68% chlapců a pouze 32% dívek s CL/P. Pokud matka měla CL/P pak stejnou rozštěpovou vadu mělo 64% chlapců a pouze 15% dívek. U rozštěpu patra mělo 37% chlapců a 51% dívek takto postižené matky též CP. Obdobné výsledky byly nalezeny i u otců s CL/P. Je zde vyšší riziko pro syny matek s CL/P nebo otců s CL a pro dívky, jejichž jeden z rodičů má CP (Peterka et al., 1996).

#### **2.5.2 Vnější vlivy**

##### **2.5.2.1 Zdravotní stav matky**

Období těhotenství s sebou přináší zvýšené nároky na životosprávu těhotné ženy. Týká se to především výživy, která je během těhotenství jedním z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících kvalitu těhotenství. Strava matky by měla být pestrá a vyvážená, měla by obsahovat dostatečné množství vitamínů, minerálů, vlákniny, kvalitních bílkovin a tuků (Dušková et al., 2007).

##### **Akutní onemocnění**

Jedním z negativních vlivů, které mohou působit na plod, jsou horečnatá onemocnění matky. Domněnku o jejich škodlivém vlivu na kraniofaciální rozvoj podporují údaje ze studie z roku 1994. V ní až jedna třetina matek přiznala přítomnost horečnatých onemocnění na počátku těhotenství (Peterka et al., 1994). Horečnatá onemocnění tedy patří mezi silné teratogeny.

Zvýšené riziko pak bylo zaznamenáno u matek, které v průběhu těhotenství prodělaly chřipku, běžné nachlazení, opar a gastroenteritidu, zánět dutin či zánět průdušek (Métneki et al., 2005).

Riziko zvyšují i gynekologické problémy jako například záněty, abnormality cyklu, hormonální antikoncepce, krvácení během prvního trimestru (Dušková et al., 2007).

### **Chronická onemocnění**

Mezi chronická onemocnění matky, u nichž byla zjištěna vyšší prevalence orofaciálních rozštěpů, patří epilepsie a angína pectoris (Métneki et al., 2005). Též diabetes mellitus II je spojován s různými vrozenými anomáliemi, včetně rozštěpových vad. Diabetické matky mají o 35% vyšší riziko narození dítěte s CL/P (Spilson et al., 2001).

#### **2.5.2.2 Vliv toxických látek**

##### **Pracovní prostředí**

V pracovním prostředí se matka vystavuje působení řady látek, z nichž některé mohou mít negativní vliv na vývoj plodu. U některých povolání bylo prokázáno zvýšené riziko pro vznik orofaciálních rozštěpů. Jedná se například o povolání kadeřnice či ženy pracující s úklidovými prostředky. Také zaměstnání matek v průmyslových odvětvích významně koreluje s výskytem orofaciálních rozštěpů. Byla zjištěna souvislost výskytu některých látek v pracovním prostředí s vyšším výskytem CL/P (alifatické aldehydy, glykolethery) a CP (olovo, pesticidy, protinádorové léky, trichloretylen) (Lorente et al., 2000; Hemminki et al., 1981). Riziko pak stoupá lineárně s velikostí expozice těmto látkám (Chevrier et al., 2006).

##### **Kouření cigaret**

Kouření cigaret v období těhotenství je spojováno s výskytem orofaciálních rozštěpů v mnoha studiích. Ukazuje se, že kouření matky v průběhu těhotenství zvyšuje riziko výskytu CLP průměrně o 34%, riziko vzniku CP pak o něco méně – průměrně 22% (Little et al., 2004). Kouření je též spojováno s vyšším výskytem bilaterálních rozštěpů. U silných kuřáček je výskyt bilaterálního CL/P až pětikrát vyšší než u nekuřáček (Lammer, 2007). Dále bylo zjištěno vyšší riziko vzniku CL/P při kombinaci mutace TGF $\alpha$  a kouření matky (Shaw et al., 1996).

## **Alkohol**

Alkohol patří k poměrně známým teratogenům. Pití alkoholu během těhotenství může být příčinou vzniku CL/P. Nárůst možného rizika narůstá s množstvím alkoholu, které matky vypijí. Při konzumaci jednoho až tří alkoholických nápojů během měsíce narůstá riziko vzniku CL/P o 50%. Pokud matka vypije více než deset alkoholických nápojů za měsíc, zvyšuje riziko více než čtyřnásobně (Murger et al., 1996). Naopak u CP nebyl prokázán žádný signifikantní rozdíl mezi matkami, které konzumovali alkohol během těhotenství a těmi, které abstinovaly (Werler et al., 1991).

## **Kofein**

Rosenberg et al. 1982 provedl studii, ve které se zabýval možným vlivem kofeinu na vznik orofaciálních rozštěpů. Nebyly však prokázány žádné signifikantní rozdíly v pití kofeinových nápojů u matek, kterým se narodilo dítě s orofaciální vadou. (Rosenberg et al., 1982)

## **Léky**

Řada léků je v průběhu těhotenství zakázáných právě pro své teratogenní účinky. Analgetika, chemoterapeutika a antineurotika signifikantně zvyšují frekvenci výskytu rozštěpů u dětí matek, které je užívaly během prvního trimestru. Studie Saxéna z roku 1975 dále uvádí, že spotřeba léků byla vyšší u matek dětí s CL/P než u matek dětí s CP (Saxén, 1975). Mezi velmi silné teratogeny patří též kortizon, který myši způsobuje rozštěp rtu a patra u 100 % embryí (Walker, Fraser, 1957).

Ačkoli se užívání vitamínů během těhotenství doporučuje, neplatí to pro podávání vitamínu A v tabletové formě. Ten má silné teratogenní účinky a může způsobovat řadu vrozených anomálií. Nezbytné množství vitamínu A mohou poskytnout potraviny s vysokým obsahem beta-karotenu, které na rozdíl od syntetické obdoby nemají teratogenní účinky (Kizer et al., 1990).

### **2.5.3 Prevence**

Prevence je nedílnou součástí péče o nenarozené dítě. Primární prevence se zaměřuje zejména na úpravu životního stylu matky, vyhýbání se expozicím škodlivin v prostředí, suplementaci vitamínovými doplňky určenými pro gravidní ženy a dále časná prenatální diagnostika pomocí ultrazvukového vyšetření. U rizikové populace, kde se již vyskytly rozštěpové vady

nebo jiné anomálie obličeje, je též vhodné zařadit mezi primární prevenci plánované rodičovství (Dušková et al., 2007).

Silný protektivní vliv byl zjištěn pro užívání kyseliny listové v období prvního trimestru. Ta má velmi důležitou úlohu při vytváření neurální trubice. Bylo prokázáno, že její zvýšený příjem (více jak 0,4 mg/den) během časného těhotenství výrazně snižuje riziko vzniku CL/P (až o téměř 40%). Na vznik CP však zvýšený příjem kyseliny listové nemá vliv (Wilcox, 2007).

## **2.6 Incidence / prevalence rozštěpových vad**

Jako incidenci označujeme počet nových případů onemocnění vztahený většinou k určitému časovému období. Prevalence pak hodnotí daný stav v určitý čas.

Obličejové rozštěpy patří mezi nejčastější vrozené vady. Rozštěp rtu a patra představuje 3,7% z celkového počtu registrovaných vrozených vad (Šípek et al., 2009).

Až u 70 % jedinců se vyskytují tzv. nesyndromatické rozštěpy - postižení jedinci nemají žádné jiné fyzické nebo vývojové anomálie. Zbývajících 30% je nejčastěji postiženo chromozomálními aberacemi případně monogenně dědičnými onemocněními (Schutte, Murray, 1999). Je známo více než 100 syndromů, u nichž se vyskytuje rozštěp rtu a patra. Asi jedna třetina je způsobena mutacemi v jednom genu, část chromozomálními aberacemi a mnohé z nich nemají známou příčinu (Burdí et al., 2005). Bergé a kol. (2001) uvádějí, že až 80% početí, u kterých se objeví CL/P, je spojeno s trizomiemi nebo jinými chromozomálními aberacemi. Tyto plody jsou pak spontánně či uměle potraceny, případně tyto děti umírají krátce po narození (Bergé et al., 2001).

### **2.6.1 Faktory ovlivňující incidenci**

Prevalence orofaciálních rozštěpů se celosvětově pohybuje v rozmezí 1 případ na 500-1000 novorozenců (Wyszynski, 2002). Mění se v závislosti na několika faktorech včetně pohlaví dítěte, rase/etniku (geografické poloze) a věku matky.

#### **2.6.1.1 Pohlaví dítěte**

Prevalence jednotlivých typů orofaciálních rozštěpů je u chlapců a dívek odlišná. CL/P je dvakrát častější u chlapců, zatímco prevalence CP je 1,5x častější u dívek (Genisca et al., 2009).

### **2.6.1.2 Věk rodičů**

Oddělené analýzy věku otce a matky ukázaly, že vyšší věk rodičů má spojitost se zvýšeným rizikem narození dítěte s CL/P i CP. Související analýza zkoumající závislost věku obou rodičů ukázala, že věk matky i otce je spojován s rizikem CL/P, ale podíl každého z nich na zvýšení rizika závisí na věku druhého z rodičů. U analýzy CP efekt věku matky vymizel, jako rizikový faktor tak zůstal pouze věk otce (Bille et al., 2005).

### **2.6.2 Celosvětový výskyt**

#### **2.6.2.1 Rozštěp rtu a/nebo patra**

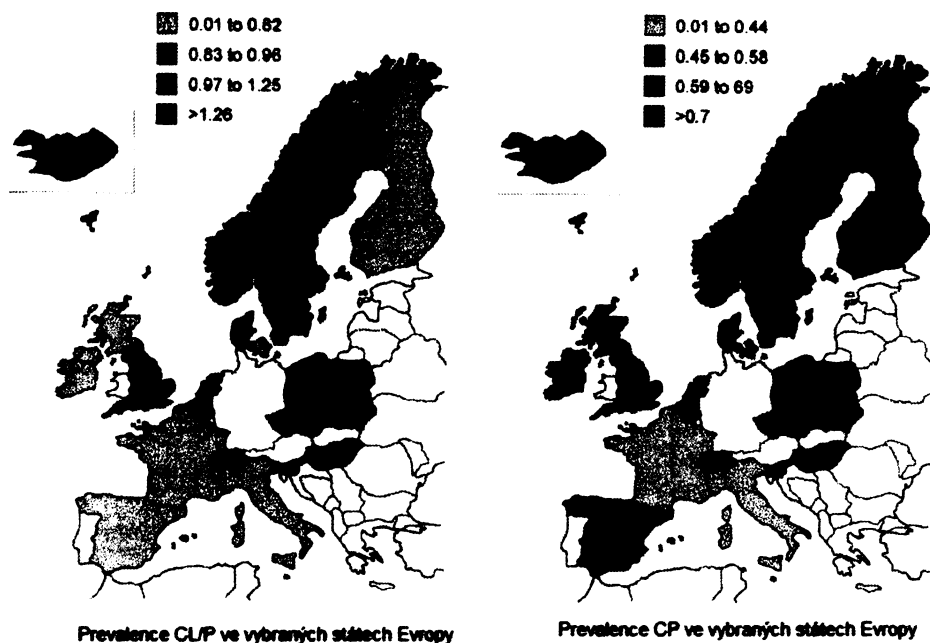
Pokud chceme hledat rozdíly v prevalenci rozštěpových vad na základě geografického rozmístění, je třeba vzít v úvahu etnické složení obyvatelstva. Například v USA se prevalence CL/P pohybuje v rozmezí od 0,29 případů na 1000 porodů (dále uváděno ve tvaru 0,29/1000) u černošského obyvatelstva žijícího v New Yorku až po 1,73/1000 u obyvatel státu Nové Mexiko (Wyszynski, 2002; Conway, Wagner, 1966). Na území Severní Ameriky pak byla ještě vyšší prevalence CL/P zaznamenána v Kanadě u původních obyvatel Britské Kolumbie, a to 2,73/1000 (Lowry, Renwick, 1969). Situace v Jižní a Střední Americe je obdobná, zde se prevalence pohybuje v rozmezí 0,42-2,28/1000 v závislosti na genetické výbavě obyvatel. V Austrálii nejčastěji nalezneme CL/P u původních obyvatel (Aboriginců), nejméně případů pak u přistěhovalců z Afriky žijících na Novém Zélandu (Wyszynski, 2002).

Z asijských zemí byla vysoká prevalence zjištěna v Japonsku v Hirošimě v letech 1948-1954, tedy po výbuchu atomové bomby (2,13/1000) (Neel, 1958; Wyszynski, 2002). Poměrně vysoký výskyt CL/P je v oblasti střední Indie (2,32/1000) (Chaturvedi, Banerjee, 1989; Wyszynski, 2002). Studie provedené v zemích Afriky ukazují na nízkou prevalenci.

Z evropských zemí nalézáme nejvyšší výskyt CL/P v severských zemích, zejména v Norsku, Dánsku, Švédsku, na Islandu a v severní části Nizozemska (obr. 2.12). Nejnižší prevalenci CL/P mají země jižní Evropy a Britské ostrovy (Wyszynski, 2002).

#### **2.6.2.2 Rozštěp patra**

CP se vyskytuje méně často než CL/P. Nejvyšší výskyt byl zaznamenán v letech 1960-76 u Maorů na Novém Zélandu (1,87/1000) (Chapman, 1983; Wyszynski, 2002). Velmi vysoký výskyt pak nalézáme v zemích Severní Ameriky, kde je místy vyšší než 1/1000. Z Evropských zemí má nejvyšší prevalenci Finsko následované Skotskem (Wyszynski, 2002).



Obr. 2.12 - Prevalence orofaciálních rozštěpů ve vybraných státech Evropy

(upraveno dle Wyszynki, 2002).

### 2.6.3 Výskyt v ČR

Z analýzy výskytu vrozených vad u dětí narozených v České republice v období 1994-2007, kterou vypracoval Šípek a kol. (2009), vyplývá, že v daném období byla celková prevalence orofaciálních rozštěpů 1,66/1000. Pro analýzu byla použita data z Národního registru vrozených vad vedeného v Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky. V daném období se v České republice narodilo celkem 1 353 040 dětí, z tohoto počtu bylo 44 343 dětí narozených s vrozenou vadou, 2 247 z nich mělo některý typ orofaciálních rozštěpů (Šípek et al., 2009).

Studie rozděluje rozštěpové vady do skupin dle klasifikace MKN 10. Z výsledků vyplývá, že nejčastějším typem orofaciálních rozštěpů je v České republice jednostranný rozštěp rtu s incidencí 0,31/1000 následovaný celkovým jednostranným rozštěpem rtu a patra s incidencí 0,2/1000 (tab. 2.1). Naopak nejnižší incidenci má neurčitý oboustranný rozštěp patra s rozštěpem rtu (0,012/1000) následovaný středním rozštěpem rtu (0,013).

**Tab. 2.1 - Incidence rozštěpových vad – Česká republika, 1994 – 2007.** Zdroj: Národní registr vrozených vad – ÚZIS, 2008 (upraveno dle Šípek et al., 2009) Incidence je uváděna na 10 000 živě narozených dětí.

MKN-X	Diagnóza	n	Frekvence	Incidence	95% CI
Q350	Oboustranný rozštěp tvrdého patra	77	17572	0,57	0,449 – 0,711
Q351	Jednostranný rozštěp tvrdého patra	49	27613	0,36	0,268 – 0,479
Q352	Oboustranný rozštěp měkkého patra	60	22551	0,44	0,338 – 0,571
Q353	Jednostranný rozštěp měkkého patra	212	6382	1,57	1,363 – 1,793
Q354	Oboustr. rozštěp tvrdého i měk.patra	100	13530	0,74	0,601 – 0,899
Q355	Jednostranný rozštěp tvrdého i měk.patra	105	12886	0,78	0,635 – 0,939
Q356	Střední rozštěp patra	195	6939	1,44	1,246 – 1,658
Q357	Rozštěp čípku	40	33826	0,3	0,211 – 0,403
Q358	Oboustranný rozštěp patra, NS	23	58828	0,17	1,108 – 0,255
Q359	Jednostranný rozštěp patra, NS	77	17572	0,57	0,449 – 0,711
Q360	Oboustranný rozštěp rtu	85	15918	0,63	0,502 – 0,777
Q361	Střední rozštěp rtu	18	75169	0,13	0,079 – 0,210
Q369	Jednostranný rozštěp rtu	420	3222	3,1	2,814 – 3,416
Q370	Oboustranný rozštěp tvrd.patra s rozš.rtu	91	14869	0,67	0,541 – 0,826
Q371	Jednostranný rozštěp tvrd.patra s rozš.rtu	123	11000	0,91	0,756 – 1,085
Q372	Oboustranný rozštěp měk.patra s rozš.rtu	11	123004	0,08	0,041 – 0,145
Q373	Jednostranný rozštěp měk.patra s rozš.rtu	44	30751	0,33	0,236 – 0,437
Q374	Oboustr. rozštěp t. a m. patra s rozš.rtu	153	8843	1,13	0,959 – 1,325
Q375	Jednostr. rozštěp t. a m. patra s rozš.rtu	279	4850	2,06	1,827 – 2,319
Q378	Neurč.oboustr.rozštěp patra s rozš.rtu	16	84565	0,12	0,068 – 0,192
Q379	Neurč.jednostr.rozštěp patra s rozš.rtu	69	19609	0,51	0,397 – 0,645

### 2.6.3.1 Vývoj incidence

Tolarová se zabývala prevalencí orofaciálních rozštěpů v České republice v letech 1964-1971. Z výsledků její studie vyplývá, že v tomto období byla celková prevalence 1,81/1000 (CL/P – 1,21/1000; CP – 0,60/1000) (Tolarová, 1987). Peterka a kol. (1995) ve své studii zkoumající incidenci orofaciálních rozštěpů na území Čech v období 1964-1992 uvádí průměrnou

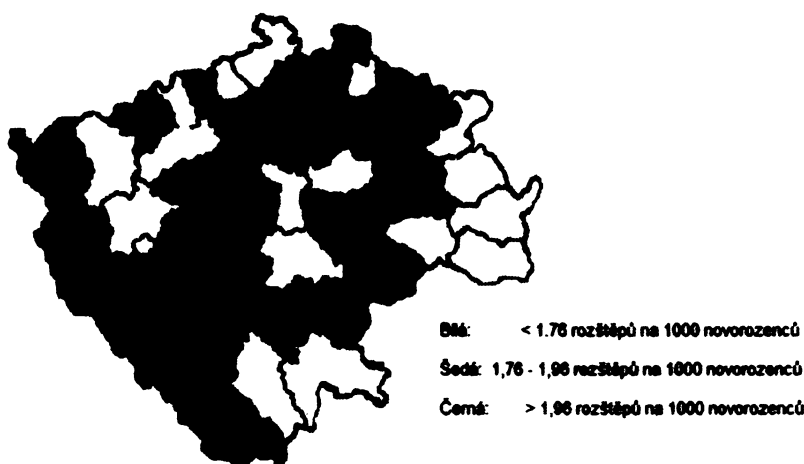


incidenci 1,74/1000. Ta byla v těchto letech poměrně stabilní. Výraznější výkyv byl zaznamenán pouze v letech 1984-5, kdy incidence vzrostla na 2,28/1000. Vrchol v počtu dětí narozených s rozštěpovou vadou byl v roce 1975 (236 dětí/rok). Absolutní čísla následně klesala až do roku 1992, kdy se narodilo 109 dětí/rok. Je však třeba brát v úvahu porodnost, která má stejný (klesající) charakter (Peterka et al., 1995).

Pokles celkové prevalence by mohl být zdůvodněn rozvojem prenatálního screeningu a možnosti matky rozhodnout se, zda podstoupí umělé přerušování těhotenství v důsledku poškození plodu.

### 2.6.3.2 Regionální incidence v rámci České republiky

Výskyt orofaciálních rozštěpů není v rámci České republiky rovnoměrný (obr. 2.13). Nejnižší průměrná incidence byla zjištěna v okresech Svitavy (0,72/1000) a Louny (1,05/1000). Naopak jako okres s nejvyšší průměrnou incidencí byl stanoven okres Klatovy (2,86/1000). Kromě Klatov byla vysoká incidence rozštěpových vad (více jak 1,96/1000) zjištěna v dalších 20 okresech (např. Mělník, Tábor, Kolín, Semily a Česká Lípa) (Peterka et al., 2000).



Obr. 2.13 - Incidence rozštěpů v okresech ČR (upraveno dle Peterka et al., 2000).

### 2.6.3.3 Sezónní incidence

Incidence se mění i během roku. Mezi měsíci se signifikantně nejvyšší porodností u obou pohlaví patří březen, duben a květen, s nejnižší incidencí pak říjen, listopad a prosinec. Obdobné sezónní výkyvy lze nalézt i u novorozenců s orofaciálními rozštěpy. Existují pouze odlišnosti u chlapců, kde je signifikantně snížena incidence v dubnu a zvýšena v květnu

(Peterka et al, 2007). Předpokládá se, že embryotoxický faktor, který vede k zvýšené incidenci v jarních měsících, může být akutní infekce po návratu z dovolené do zaměstnání, změna klimatu, výživy a dalších (Dušková et al., 2007).

## **2.7 Růst krania u CLP**

Rozštěpy obličeje, způsobují závažné odchylky ve vývoji čelistí a jsou příčinou vzniku těžkých ortodontických anomálií. To je způsobeno hypoplazií tkání v oblasti středního obličeje. Rozštěpy rtu a/nebo patra tedy představují závažné postižení obličeje, a to s následky jednak estetickými a funkčními, ale také psychickými (Dušková et al., 2007; Šmahel et al., 1999).

Faktory, které zasahují do normálního kraniofaciálního růstového vzorce u pacientů s rozštěpem můžeme rozdělit na:

- 1) Vnitřní faktory – počáteční vývoj, růstový potenciál obličeje.
- 2) Funkční adaptace.
- 3) Iatrogenní faktory – vliv léčby na růst obličeje (McCarthy, 1990; Wyszynski, 2002).

### **2.7.1 Základní odchylky**

Všechny skeletální odchylky obličeje, které se do dospělosti vyvinou u pacientů s rozštěpy, můžeme odvodit od šesti základních.

- zmenšení výšky maxily
- zkrácení délky maxily s následnou retruzí
- zúžení horního dentoalveolárního oblouku
- dentoalveolární retroinklinace
- posun čelisti proti lební bazi nazad
- zmenšení dolní čelisti (Šmahel, 2000a)

Studie zahrnující operované i neoperované pacienty ukázaly, že některé z těchto odchylek jsou způsobeny primárním defektem, zatímco jiné jsou způsobeny chirurgickým zásahem a následným dysplastickým a kompenzačním růstem kostí krania (Wyszynski, 2002). Mezi odchylky způsobené primárně rozštěpem patra patří zmenšení výšky maxily, zkrácení její délky a nedostatečný růst mandibuly. Odchylky v rovině patra jsou pak důsledkem chirurgické reparační vady (Šmahel, 2000a). Dentoalveolární retroinklinace na maxile je

způsobena zvětšenou tenzí rtu po jeho sutuře a zúžení dentoalveolárního oblouku a zkrácení maxily v hloubce jsou výsledkem tahu jizev a proosifikování patra bez růstových sutur, ke kterému dochází po palatoplastice (Šmahel, 2000a).

Zkrácení hloubky maxily jako důsledek operačního zákroku potvrzuje i studie Lambrechta a kol. z roku 2000. Ti ve své studii uvádí, že pacienti s UCLP, kteří byli operováni, mají ve srovnání s neoperovanými jedinci výraznější retruzi maxily (Lambrecht et al., 2000). Hloubka maxily u jedinců s CLP se od uzávěru patra do dospělosti zvětší pouze o 7 % ve srovnání s 19% nárůstem u zdravých jedinců. Naopak největší nárůst ze všech parametrů byl zaznamenán u délky těla mandibuly (Šmahel et al., 1993).

### **2.7.2 Změny v závislosti na věku**

S věkem dochází k trvalému zhoršování sagitálních mezičelistních vztahů, které se před operací patra od zdravých jedinců kontroly neliší. Díky ortodontické léčbě se daří zlepšovat skus řezáků až do období puberty. Během pubertálního spurtu však dochází opět ke zhoršení. Souběžně se zhoršováním sagitálních mezičelistních vztahů se zhoršuje prominace horního rtu, která v 5 letech odpovídá zdravým jedincům (Šmahel, Müllerová, 2000b). Průměrné hodnoty přední (N-Sp) i zadní (Pmp-NLS) výšky horního obličeje jsou u jedinců s CLP signifikantně nižší než u zdravých jedinců. Zadní výška obličeje se odlišuje více v dětství než v dospělosti. Nosní kůstky (N-Rhi) a přední výška mandibuly (Ii-Gn) jsou delší u rozštěpových pacientů než u kontroly. Rozdíl v délce nosních kůstek je v dospělosti markantnější. Výška dolního obličeje (Sp-Pg) a celková výška obličeje (N-Gn) se v pěti letech neliší od zdravých jedinců, ale v dospělosti jsou oba rozměry větší. Zejména pak nárůst výšky dolního obličeje (Šmahel et al., 1993). Nálezy potvrdily, že hlavní problémy růstu obličeje vznikají až po palatoplastice a projevují se zejména během puberty (Šmahel, Müllerová, 2000b). Studie Šmahela a Müllerové (1994a), zabývající se faciálním růstem v období puberty, ukázala výrazné omezení růstu maxily do hloubky a výšky horního rtu, zatímco nejintenzivněji rostla prominace nosu (Šmahel, Müllerová, 1994a).

Vývoj neprobíhá u chlapců a dívek stejně. Zatímco u chlapců pokračuje růst obličeje i po patnáctém roku a růstová rychlost mandibuly dosahuje téměř stejných hodnot jako v období puberty, u dívek je růst téměř ukončen (Šmahel, Müllerová, 1996). Dívky pak mají výraznější prognatii mandibuly. Hloubka maxily a výška horního rtu nevykazuje během puberty signifikantní rozdíly mezi chlapci a dívkami. Tyto vady jsou více důsledkem vyčerpání

kompenzačně adaptačních schopností dentoalveolární složky horní čelisti než urychleným růstem. (Šmahel, Müllerová, 2000b; Šmahel, Müllerová, 1996)

### **2.7.3 Rozdíly mezi kompletním a neúplným rozštěpem rtu a patra**

Neúplné rozštěpy rtu a patra představují lehčí stupeň postižení. V souvislosti s tím jsou některé odchylky menší nebo dokonce chybí, jiné ale nevykazují na stupni vady žádnou závislost. U úplných rozštěpů rtu a patra nalézáme na rozdíl od neúplných rozštěpů rozšíření nosní dutiny, redukci výšky horního obličeje nebo zmenšenou tloušťku horního rtu. Zkrácení hloubky maxily je u neúplných rozštěpů poloviční oproti úplným rozštěpům. Ale například deviace mandibuly nebo interorbitální vzdálenost nevykazují závislost na závažnosti rozštěpové vady (Šmahel, Brejcha, 1983).

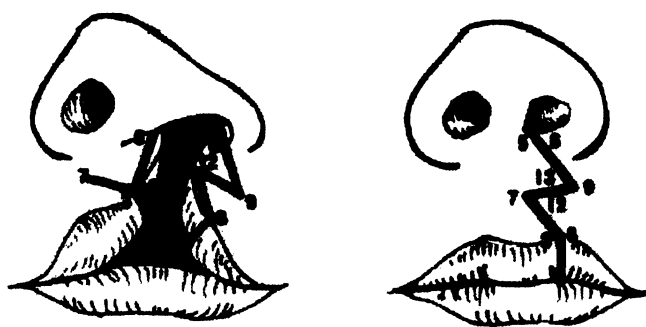
## **2.8 Operační metody**

Léčba pacienta s rozštěpovou vadou je dlouhodobou záležitostí probíhající v několika etapách. V současné době začíná chirurgická léčba rozštěpů v průběhu prvního roku života dítěte a postupně řeší funkční a morfologické problémy v závislosti na postnatálním vývoji (Dušková et al., 2007).

### **2.8.1 Primární cheiloplastika**

Základy pro pozdější vývoj dnešních metod rekonstrukce rtu položil v roce 1825 chirurg Von Graefe. Na jeho práci pak navázali Rose a Thompson, Mirault, Blair, Brown a McDowell. Jejich metody zůstaly populární v mnoha částech světa až do 50. let 20. století. Žádná z těchto technik však nedokázala adekvátně zrekonstruovat linii červeně rtů a filtrum na straně rozštěpu, a tím vytvářela nepřirozené výsledky (Kirschner, LaRossa, 2000). S řešením přišel Tennison, na kterého později navázal Randall.

Technika Tennison-Randall se stala jednou z nejpoužívanějších a je používána dodnes. Využívá triangulární lalok z laterálního segmentu rtu vložený do zářezu v střední části těsně nad hranicí červeně rtů (Wyszinski, 2002) (obr. 2.14). Mezi nevýhody této metody patří odnětí většího množství tkáně, to že využívá deficientní tkáň, vytváří nepřirozenou jizvu a poskytuje pouze malou korekci deformity nosu (Kirschner, LaRossa, 2000).



Obr. 2.14 - Cheiloplastika dle Tennison-Randal (upraveno dle McCarthy, 1990).

Korekci sekundárních deformit řeší, v dnešní době často používaná, Millardova metoda (rotation-advancement repair) a její modifikace. Spočívá ve vytvoření dvou protilehlých do sebe zapadajících lalůčků. Největší výhodou této operační techniky je umístění jizvy podél filtra a okraje nosu (Hoffman et al., 1968).

Operace rozštěpu rtu může být provedena v jakémkoliv věku. Kirschner, LaRossa (2000) uvádí, že nejlepší výsledky jsou získány, je-li první operace provedena v období 2-6 měsíců věku dítěte. Novější studie však ukazují, že velmi příznivé výsledky mají operace rtu provedené do jednoho týdne po narození (Borský et al., 2007).

### 2.8.2 Primární štěpování (primární osteoplastika)

Jedná se o aplikaci kostního štěpu k překlenutí místa defektu v maxile. Primární štěp (spongióza) se získává ze žebra či kosti kyčelní (Kernahan, Rosenstein, 1990; Dušková et al. 2007). Cílem této metody je nahradit chybějící kost a tak zabránit pooperační kompresi a kolapsu maxily a stabilizovat premaxilu. Na konci 50. let byla prováděna na většině pracovišť. Nyní se už prakticky nepoužívá, jelikož porušuje důležité růstové zóny a vlastní štěp neroste. To má za následek významné omezení růstu maxily a zkřížený skus a pseudoprognaíí (Dušková et al., 2007).

### 2.8.3 Primární periosteoplastika

Vznikla jako alternativa k primárnímu štěpování. Periosteoplastika spočívá v přemostění maxilárních segmentů lokálními periostálními lalůčky z přední strany maxily. Tato metoda vede k vytváření nové kosti uvnitř alveolárního rozštěpu, přestože nebylo využito primárního štěpování (McCarthy, 1990). Dochází zde k sekundární epitelizaci obnažené kosti. Lalůček

používaný k přemostění je přibližně 5-7 mm široký a 15-20 mm dlouhý a je získán z laterálního maxilárního segmentu (Kuderová et al., 1996).

#### **2.8.4 Repozice nosního septa**

Dalším základním požadavkem pro vývoj střední části obličeje je podpora normálního vývoje a růstu chrupavčitého septa. To je u jednostranných rozštěpů dislokováno na zdravou stranu. Repozice septa je prevencí výskytu deformit nosu a umožňuje správný vývoj. (Kuderová et al., 1996) Provádí se současně s operací rtu. (McCarthy, 1990)

Pacienti s primární repozicí nosního septa mají příznivější vertikální růst obličeje a prominenci nosu (Šmahel et al., 1999).

#### **2.8.5 Palatoplastika**

Načasování rekonstrukce patra se odvozuje od úvah o rozvoji řeči a následné inhibici růstu maxily po chirurgickém zákroku. Zatímco kontinuita měkkého patra je důležitá pro správný rozvoj řeči (nacházejí se zde svaly účastníci se její tvorby), tvrdé patro je nezbytné pro normální maxilární růst. Dle studie Šmahela z roku 1994 mají pacienti s úplným rozštěpem operovaní v šesti letech oproti pacientům operovaným ve čtyřech letech příznivější sagitální mezičelistní vztahy (Šmahel, 1994c). Ovšem pozdější operace patra může mít neblahý vliv na vývoj řeči. Na Klinice plastické chirurgie v Praze je prováděna operace patra mezi 2-4 rokem života dítěte. Ve dvou letech jsou operovány děti s izolovaným rozštěpem patra, okolo čtvrtého roku pak děti s celkovým rozštěpem rtu a patra. Před operací děti navštěvují foniatra a logopeda (Kuderová et al., 1996).

V dnešní době se pro operaci patra nejčastěji využívají metody von Langebeckova, Wardill-Kilnerova a dvojitá reverzní Z plastika dle Furlowa (McCarthy, 1990; Wyszynski, 2002).

Jako součást uzávěru patra se provádí faryngofixace. Jedná se o zákrok, který napomáhá správnému rozvoji řeči. Je při něm redukován faryngální otvor (Kuderová et al., 1996).

#### **2.8.6 Sekundární štěpování**

Negativní vliv na růst maxily byl důvodem odložení štěpování do pozdějšího věku. Sagitální a transverzální růst maxily je z velké části dokončen kolem osmého roku života a následný růst probíhá ve vertikálním směru. Erupce trvalého chrupu pak stimuluje formování alveolární kosti a dává impuls k vertikálnímu růstu maxily. Sekundární štěpování se tedy provádí

v období smíšené dentice (mezi 7. - 11. rokem), ideálně po rozšíření oblouku maxily a vytvoření 1/2-1/4 kořene špičáku (McCarthy, 1990; Dušková 2007).

### **2.8.7 Terciární štěpování**

Jedná se o zavedení drobných kousků spongiózy do rozštěpové štěrbiny po ukončení růstu maxily (po 14tém roce života). U pacientů, u kterých bylo provedeno štěpování po erupci špičáku, je však nižší úspěšnost ortodontické péče (McCarthy, 1990; Dušková 2007).

Terciální štěpování bývá též označováno jako opožděná či pozdní spongióza.

### **2.8.8 Sekundární deformity a jejich korekce**

Podkladem typické rozštěpové deformace nosu je deviace nosního septa s hrbolem, krátká většinou asymetrická kolumela, nedostatečná projekce hrotu nosu, protažení rozštěpového křídla spolu s patologickými úpony musculus nasalis. Chirurgická korekce deformit nosu a rtu představuje principiálně repozici, redistribuci, remodelaci a dodání chybějícího materiálu (Dušková et al., 2007).

## **2.9 Dentální a ortodontická péče**

Efektivní ortodontická léčba má velký podíl na optimalizaci vývoje obličeje. Dovoluje kompenzovat maxilární retruzi pomocí změn v postavení mandibuly nebo proklinací horního dentoalveolárního oblouku pomocí fixních aparátů (Šmahel et al., 1998). Ortodontická léčba provází jedince s rozštěpem patra od narození až do dospělosti. Je zaměřena zejména na normalizaci polykací schopnosti, na prevenci dorzálního postavení jazyka a zkříženého skusu, na zlepšení tvaru dentoalveolárního oblouku, na snazší vývoj řeči, na usnadnění chirurgických zákroků a celkově na zlepšení výsledků léčby (Kuijpers-Jagtman, 2006).

### **3 Materiál a metoda**

Pro tuto studii byly využity laterální telerentgenové snímky hlavy pacientů s celkovým jednostranným rozštěpem rtu a patra. Jedná se o chlapce ve čtyřech věkových kategoriích, a to 5, 10, 15 a 19 let. Celkově bylo k dispozici 88 jedinců, ale vzhledem k podmínce zachování longitudinální studie bylo možno použít pouze 37 z nich. Každý z těchto chlapců se vyskytuje minimálně ve třech věkových kategoriích jdoucích po sobě. Byly vytvořeny dvě skupiny se stejnými jedinci. Jedni se vyskytovali ve věkových skupinách 5, 10 a 15 let (těchto jedinců bylo celkem 18). Druzí se vyskytovali ve věkových skupinách 10, 15 a 19 let (těchto jedinců bylo celkem 27). Skupiny se částečně prolínaly. Celkem 8 chlapců se vyskytovalo ve všech čtyřech věkových kategoriích.

Průměrný věk 5tiletých byl 5 let a 2 měsíce, 19tiletých 19 let a 5 měsíců. Jedinci v 10ti a 15ti letech byli vybráni ze skupiny 48 jedinců, kde průměrný věk 10tiletých byl 10 let a 1 měsíc a 15tiletých 15 let a 1 měsíc.

Všichni byli narozeni v letech 1973-1978 bez příznaků jiných možných přidružených malformací a byli léčeni na Klinice plastické chirurgie nemocnice na Královských Vinohradech. Zde jim byla provedena primární cheiloplastika (většina jedinců metodou dle Tennisona), primární periosteoplastika a palatoplastika s retropozicí a faryngofixací.

Telerentgenové snímky byly pořízeny za standardních podmínek.

#### **3.1 Metoda telerentgenografie**

Telerentgenografie je běžně užívanou metodou pro měření parametrů lebky a obličejového profilu. Byla vyvinuta nezávisle Hofrathem z Německa a Broadbendem z Ameriky v roce 1931. Jejím principem je získání rentgenových snímků, u kterých je malé zvětšení a nízké narušení výsledného obrazu. Toho je docíleno optimálními vzdálenostmi mezi objektem, snímacím filmem a rentgenovou lampou. Platí zde pravidlo: čím je objekt blíže k filmu a dále od rentgenové lampy, tím je zvětšení výsledného obrazu menší. Byly tak vytvořeny standardní podmínky snímkování. Pro tuto studii byly využity snímky z laterální projekce (Obr. 3.2.), které byly pořízeny za standardních podmínek, tj. vzdálenost filmu od zdroje záření je 400cm, vzdálenost objektu od filmu 30cm. Celkové zvětšení výsledného obrazu je 8,1% (Šmahel, 2000).



## 3.2 Kranimetrické body

### 3.2.1 Metoda snímání bodů

Na každém snímku bylo vyznačeno 35 landmarků (viz seznam kranimetrických bodů, obr. 3.1, obr. 3.2) které byly nasnímány za použití rentgenové průsvitky a přístroje Microscribe. Nasnímaná data byla ukládána v tabulce MS Excel 2003 ve formě souřadnic bodů. Tímto způsobem byly zpracovány laterální teleRTG snímky 5ti a 19tiletých. Ve věkových kategoriích 10 a 15 let byla použita již naměřená data ze studie Velemínské z roku 2006 (Velemínská et al., 2006)

Body byly snímány vždy ve stejném, přesně stanoveném pořadí, a to následovně: kostěný profil: S, Na, Rhi, Sp, Ss, Spr, Pr, Is, Ii, Id, Sm, Pg, Pgn, Gn, Subgo, Go, Postgo, Ar, Ba, Cd, Ptm, Pmp, Mol, 24, 25; měkký profil: N', Rhi', Prn, Sn, Ss', Ls, Sto, Li, Sm', Pg' (Obr. 3.1.).

### 3.2.2 Seznam kranimetrických bodů

Kostěný profil

**Ar** (articulare) – průsečík dolního okraje zadní baze lebni a zadního okraje větve mandibuly

**Ba** (basion) – bod na předním okraji foramen magnum uložený nejvíce posterioinferiorně

**Cd** (condylion) – nejvýše položený bod na processus condylaris

**Gn** (gnathion) – nejnižší bod na symfýze mandibuly

**Go** (gonion) – bod na úhlu dolní čelisti ležící nejvíce inferiorně a laterálně, leží v průsečíku osy úhlu ML/RL s konturou čelisti

**Id** (infradentale) – bod v místě kontaktu dásně a dolního prvního řezáku

**Ii** (incision inferius) – bod na hrotu spodního středního řezáku

**Is** (incision superius) – bod na hrotu horního středního řezáku

**Mol** (molare) – bod na vrcholu zadního hrbolu prvního dolního moláru

**N** (nasion) – průsečík sutura frontonasalis s mediální rovinou (bod nejvíce vpředu)

**Pg** (pogonion) – vrchol protuberantia mentalis, bod ležící nejvíce vpředu na přední straně mandibuly

**Pgn** (prognathion) – bod na symfýze mandibuly, který je nejvzdálenější od bodu Cd

**Pmp** (pterygomaxillare palatinum) – průsečík roviny patra a fissura pterygomaxillaris

**Postgo** (postgonion) – bod na úhlu mandibuly ležící nejvíce dorzálně

**Pr** (prosthion) – bod v místě kontaktu dásně a prvního horního řezáku

**Ptm** (pterygomaxillare) – nejnižše položený bod fossa pterygopalatina v místě, kde začíná fissura pterygomaxillaris

**Rhi** (rhinion) – bod na dolním okraji os nasale v mediální rovině umístěný nejvíce vpředu

**S** (sella) – střed sella turcica

**Sm** (supramentale) – nejhluběji položený bod v konkavitě předního obrysu mandibulární symfýzy

**Sp** (spinale) – bod na hrotu spina nasalis anterior

**Spr** (supraprosthion) – bod ležící na přechodu subspinální konkavity a alveolárního výběžku maxily (leží na linii ASL)

**Ss** (subspinale) – bod v místě přechodu dolní hrany spina nasalis anterior na přední stěnu processus alveolaris maxily

**Subgo** (subgonion) – bod v oblasti úhlu mandibuly, který je při převedení do horizontální polohy nejnižše

**24** – bod ležící na hrotu kořene dolního prvního řezáku

**25** – bod ležící na hrotu kořene horního prvního řezáku

### Měkký profil

**Li** (labrale inferius) bod na hranici červeně spodního rtu

**Ls** (labrale superius) – bod na hranici červeně horního rtu

**N'** (soft nasion) – průsečík linie NSL a obrysu měkkého profilu

**Pg'** (soft pogonion) – bod na profilu brady ležící nejvíce vpředu

**Prn** (pronasale) – bod na apex nasi umístěný nejvíce vpředu

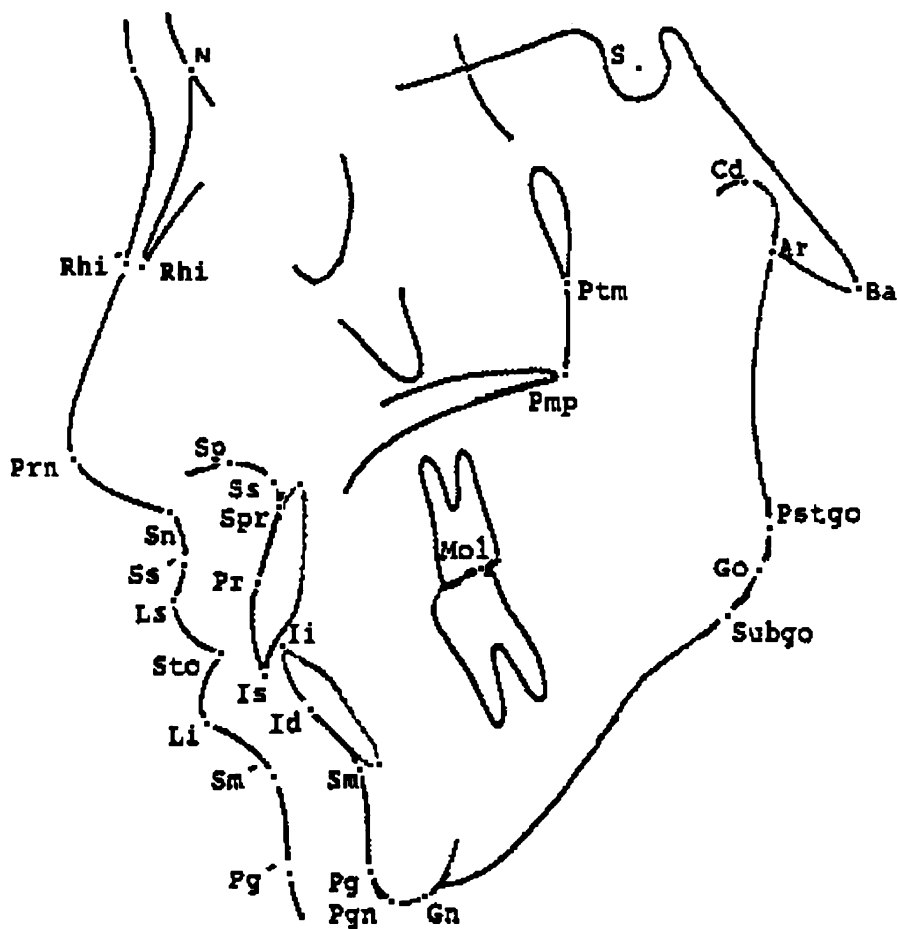
**Sm'** (soft supramentale) – nejhluběji položený bod měkkého profilu mandibuly

**Sn** (subnasale) – bod ležící v místě, kde nosní přepážka přechází do horního rtu

**Ss'** (soft subspinale) – nejhluběji položený bod na obrysu horního rtu

**Sto** (stomion) – bod kontaktu horního a dolního rtu

**Rhi'** (soft rhinion) – bod na měkkém profilu ležící na průsečíku kolmice vedené z Rhi a měkkého profilu



Obr. 3.1 - Lokalizace landmarků snímaných pro účely studie.

### **Použité kraniometrické body**

Pro posouzení změny tvaru celého splanchnokrania bylo nutno vybrat max. 8 bodů, a to z důvodu možnosti posouzení signifikance (provedení Hotellintova testu) rozdílů u nižšího počtu jedinců. Byly tedy použity body S, N, Sp, Pr, Id, Pgn, Go, Cd.

Z tohoto důvodu jsem splanchnokranium rozdělila ještě na dvě samostatné části, a to na horní část obličeje (zahrnující i oblast maxily) a mandibulu. Pro zhodnocení horní části splanchnokrania byly vybrány následující landmarky: S, N, Rhi, Sp, Pr, Ba, Ptm, Pmp. Pro zhodnocení oblasti mandibuly pak byly vybrány landmarky: Id, Sm, Pg, Pgn, Go, Pstgo, Ar, Cd.



**Obr. 3.2 - Poloha landmarků na telerentgenografickém laterálním snímku hlavy.**

## **3.3 Zpracování dat**

### **3.3.1 Použité programy**

Pro zpracování dat byly použity softwary PAST, Morphologica v2.4 a MS Excel 2007.

#### **3.3.1.1 PAST**

V této studii byl použit PAST verze 1.92. Název programu je zkratkou slov Palaeontological Statistics a odráží jeho původní využití. Program PAST vznikl jako pokračování programu PALSTAT, softwarového balíčku pro analýzu paleontologických dat. V současné době je ale využíván i v jiných odvětvích přírodních věd a dokonce i v technických a ekonomických oborech (Hammer, 1999).

Jeho součástí je řada statistických testů. Ve své práci jsem využila PAST při zpracování následujících analýz – Prokrustovská transformace, Hotellingův test, PCA, TPS, lineární regrese (viz dále).

#### **3.3.1.2 Morphologika**

V této práci byla použita verze Morphologika2 v 2.4. Jedná se o program obsahující sadu nástrojů pro posouzení změny velikosti a tvaru mezi objekty, které jsou popsány seskupením souřadnic landmarků. Tyto nástroje poskytují dvou nebo tří dimensionální vizualizaci tvaru a tvarových rozdílů (obr. 3.3). Morphologika umožňuje navolit různé spojení landmarků, a to ve formě úseček či triangulárních ploch.

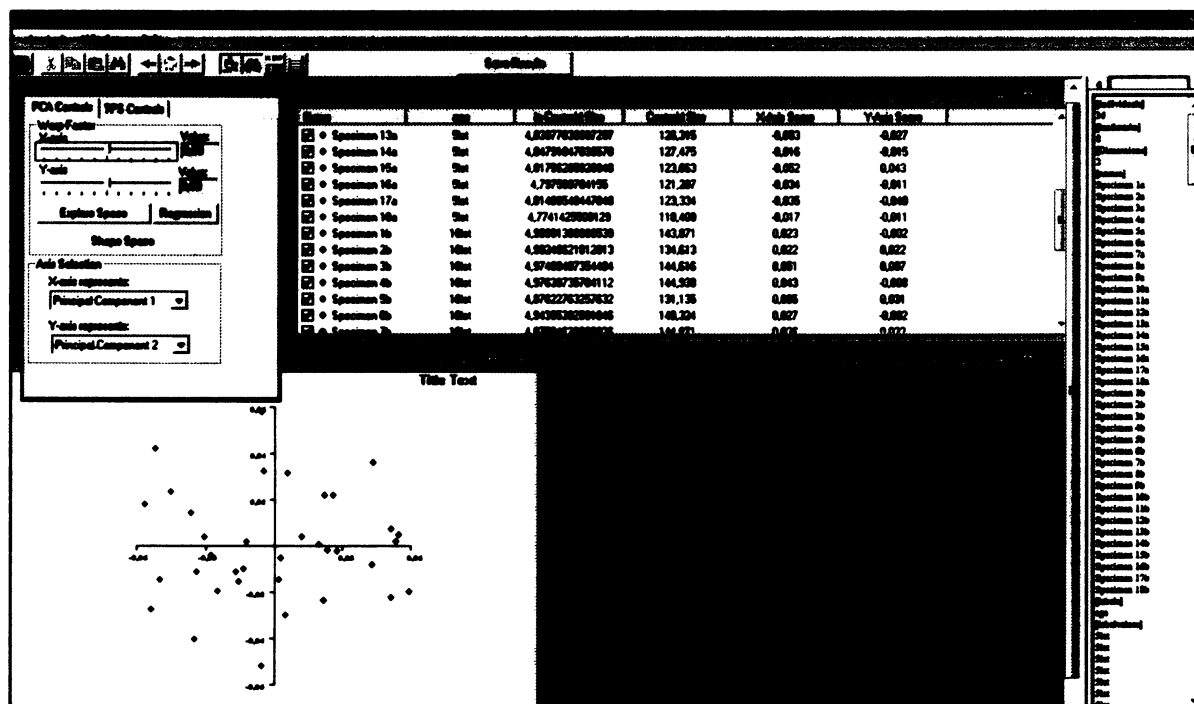
Pro využití tohoto programu bylo nutné nejprve upravit vstupní data převedením do textového editoru, a to ve standardizovaném tvaru.

Program byl využit pro zpracování Prokrustovské transformace, PCA a zejména pro vizualizaci tvarových změn u sledovaných souborů.

#### **3.3.1.3 MS Excel**

Program MS Excel 2003 byl využit pro ukládání dat při skenování landmarků za pomoci přístroje Microscribe. Dále k úpravě dat pro jejich využití v programu PAST.

Při dalším zpracovávání dat byl použit program MS Excel 2007, a to zejména při tvorbě grafů a výpočtu průměrných dat.



Obr. 3.3 - Uživatelské prostředí programu Morphologica2 v 2.4.

### 3.3.2 Metody zpracování dat

#### 3.3.2.1 Prokrustovská analýza (metoda nejmenších čtverců)

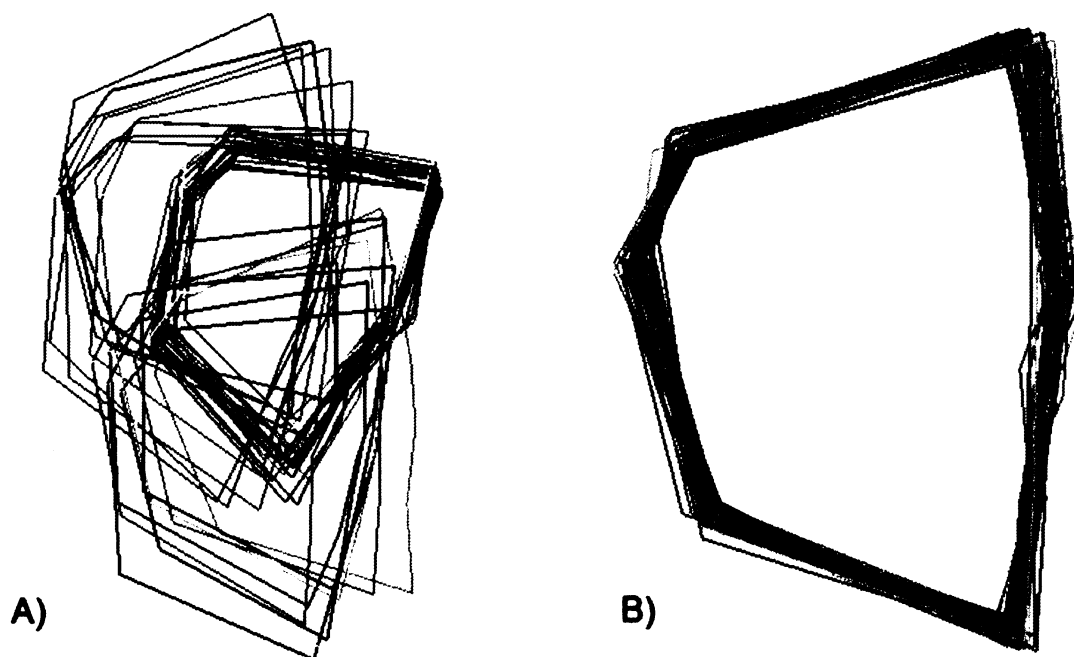
Prokrustovská analýza je pomocnou metodou morfometrických analýz. Lze pomocí ní efektivně odstranit složky variability, které nemají povahu tvarových proměnných, a mohou tak vnášet šum do morfometrických analýz (Hodač, 2007).

V praxi je analyzovaný soubor objektů počítačově přeložen na sebe tak, aby mezi navzájem si odpovídajícími landmarky byly v souhrnu co nejmenší vzdálenosti. Každý jednotlivý objekt tak může být libovolně posunován, rotován nebo zvětšován či zmenšován. Jediné, co není možné, je měnit vzájemnou polohu landmarků, tedy právě jejich tvar (Neustupa, 2006).

Celá Prokrustovská analýza se dá shrnout do tří kroků. Prvním z nich je translace neboli posunutí objektů tak, aby jejich centroidy ležely v průsečíku os. Centroid si lze představit jako geometrický střed objektu, jehož souřadnice se vypočítají z průměrných souřadnic všech vyznačených landmarků. Velikost centroidu vypočteme jako druhou odmocninu součtu druhých mocnin vzdáleností centroidu od jednotlivých landmarků (Richtsmeier et al., 2002). Následuje rotace objektu a izometrická změna velikosti (scaling) tak, aby součet čtverců vzdáleností (rozdílů souřadnic x, y) mezi homologickými body byl co nejmenší. (obr. 3.4)

Tím získáme soubor objektů, u kterých jsou rozdíly v poloze landmarků způsobeny pouze odlišností tvaru objektů.

Prokrustovská transformace byla využita při odstranění velikosti pro všechny ostatní analýzy využívané v této práci. Dále byla využita pro získání hodnot popisujících průměrný tvar jedinců v různých věkových kategoriích při srovnání s kategorií následující. Na základě těchto průměrných dat byly sestaveny grafy za pomoci MS Excel 2007, které vyjadřují charakter a míru změny tvaru mezi věkovými kategoriemi.



**Obr. 3.4 - Prokrustovská analýza aplikovaná na soubor 5ti a 10ti letých jedinců s UCLP. A) před transformací, B) po transformaci. Pro názornost jsou zobrazeny linie mezi jednotlivými landmarky.**

### 3.3.2.2 Hotellingův test

Hotellingův párový test slouží k srovnání průměrných tvarů transformovaných souřadnic u dvou závislých výběrů (např. v našem případě srovnání tvaru obličeje 5ti a 10ti letých jedinců). Umožňuje tak určit, zda je mezi jednotlivými soubory signifikantní rozdíl. Jedná se v podstatě o analogii párového t-testu.

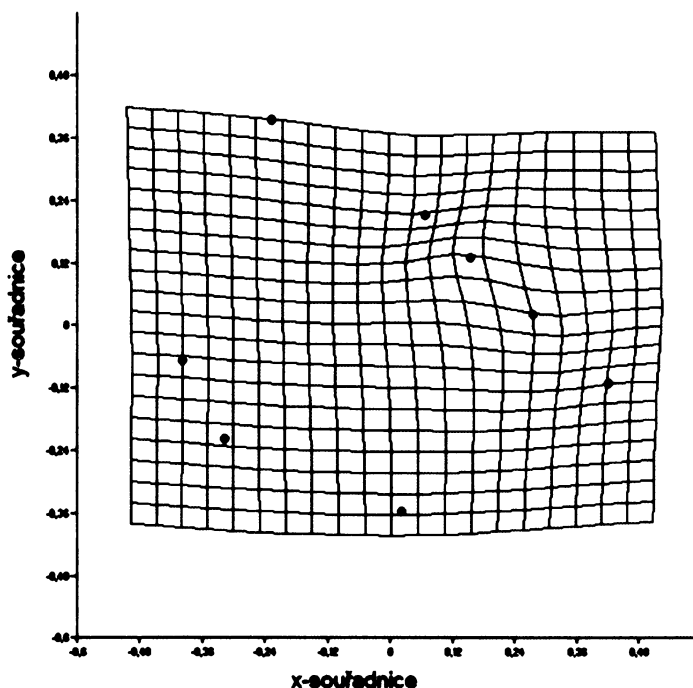
Pro účely této práce jsem zvolila tři hladiny významnosti, a to  $p = 0,05-0,01$ ,  $p = 0,01-0,001$  a  $p < 0,001$ .

Hotellingův párový test jsem využila pro zjištění, zda jsou mezi jednotlivými věkovými kategoriemi signifikantní rozdíly ve tvaru obličeje a jeho sledovaných částí. Dvouvýběrový Hotellingův test je používán pro zjištění signifikance u nezávislých výběrů.

### 3.3.2.3 Metoda deformace tenkých ohebných pásků (TPS, thin-plate spline)

Metoda deformace tenkých ohebných pásků je známá od konce 80. let 20. století a spojuje matematický aparát s vizualizací tvarových změn pomocí transformačních sítí. Je založena na přesné lokalizaci landmarků jejichž transformaci si můžeme představit jako fyzickou deformaci objektů, na kterých jsou tyto body umístěny (Zima et al., 2004). Tato deformace je popisována deformační energií. Její hodnota se liší podle vzdálenosti dvou landmarků od sebe. Čím blíže jsou u sebe, tím je vyšší energie, kterou musíme pro deformaci vynaložit. Analogicky se vzrůstající vzdáleností mezi landmarky deformační energie klesá a pro afinní (nelokalizovanou) změnu je nulová (Baccetti et al., 1999; Zima et al., 2004). Afinní (uniformní) deformace je taková, při které dochází k lineární transformaci, tedy k pravidelným změnám tvaru sítě (nedochází k její deformaci). Neafinní složka změn (tzv. hlavní deformace) způsobuje deformaci souřadnicové sítě (obr. 3.5)

V této studii byla metoda TPS využita pro porovnání průměrných tvarů jednotlivých věkových kategorií s kategorií následující. Využita byla pouze neafinní složka deformace.



Obr. 3.5 - Ukázka TPS. Transformace průměrného tvaru obličeje rozštěpových pacientů v 5 letech do průměrného tvaru v 10 letech, neafinní složka deformace.



### 3.3.2.4 Analýza hlavní komponenty (PCA, prime component analysis)

Poprvé byla popsána v roce 1901 K. Pearsonem, avšak praktické využití bylo prezentováno až v roce 1933 H. Hotellingem. Jedná se o metodu ze skupiny tzv. faktorových analýz. Jejím cílem je popsat strukturu závislosti velkého množství veličin snížením původního počtu proměnných na menší počet transformovaných proměnných (tzv. hlavních komponent). Ty jsou lineárními kombinacemi původních proměnných (Zima et al. 2004). Počet proměnných je redukován tak, aby nově vzniklé komponenty popisovaly co největší variabilitu původních proměnných. Měřítkem pro výpočet variability je výpočet tzv. eigenvalues (latentních kořenů), které jsou přiřazeny ke každé komponentě. Míra variability je pak vyjádřena v procentech (Hammer, 1999).

Analýza hlavních komponent byla provedena pomocí programů Morphologika2 v2.4 a PAST. Výpočet latentních kořenů byl proveden kovarianční maticí v programu PAST a počet významných hlavních komponent byl stanoven na základě výpočtu hodnoty Jolliffe cut-off při analýze hlavních komponent v témž programu. Jako významné byly označeny a dále analyzovány pouze ty komponenty, jejichž eigenvalue bylo vyšší než hodnota Jolliffe cut-off.

Tvarové změny, které popisují významné komponenty, pak byly vizualizovány a popsány za pomoci programu Morphologika2 v2.4.

### 3.3.2.5 Lineární regrese

Pro určení závislosti mezi velikostí centroidu a skóre jednotlivých hlavních komponent byla využita metoda lineární regrese. Jedná se o proložení bodů grafu přímkou tak, aby součet odchylek druhých mocnin jednotlivých bodů od přímky byl minimální (Havránek, 1993; el. zdroj 2). Přímka pak poukazuje na vztah mezi velikostí objektu a tvarovými změnami, které jsou popisovány jednotlivými komponentami. Tyto změny jsou popisovány pomocí korelačních koeficientů. Korelace je vzájemný vztah mezi dvěma veličinami, kdy změna jedné z nich je doprovázena změnou druhé a naopak. Pokud je mezi dvěma veličinami prokázána korelace, pak je pravděpodobné, že jsou na sobě závislé. Hodnota korelačního koeficientu může nabývat hodnot -1 až 1. Krajní hodnoty ukazují na přímou či nepřímou závislost veličin. Hodnoty blízké nule znamenají, že mezi znaky není žádná statisticky zjiřitelná lineární závislost.

Pro lineární regrese se využívá tzv. Pearsonův korelační koeficient (označení -  $r$ ). Po umocnění na druhou získáme koeficient determinace (označení -  $r$ -square), ten určuje,

**z kolika procent zodpovídá nezávislá proměnná za změnu závislé proměnné a určuje predikci vývoje určitého znaku (el. zdroj 3).**

## 4 Výsledky

### 4.1 Posouzení signifikantních rozdílů mezi sledovanými věkovými kategoriemi u tvaru obličeje UCLP pacientů

Pro zjištění možných signifikantních rozdílů tvaru splanchnokrania mezi sledovanými věkovými kategoriemi byl využit Hotellingův test. Jeho výpočet byl proveden za pomoci šablony softwaru PAST pro celé splanchnokranium, horní obličej a mandibulu, a to pro každý věkový interval (tab. 4.1).

Hladiny signifikance byly stanoveny následovně:

1. Hladina pravděpodobnosti –  $p = 0,01 - 0,05$
2. Hladina pravděpodobnosti –  $p = 0,001 - 0,01$
3. Hladina pravděpodobnosti –  $p < 0,001$

**Tab. 4.1 - Výsledky Hotellingova testu**

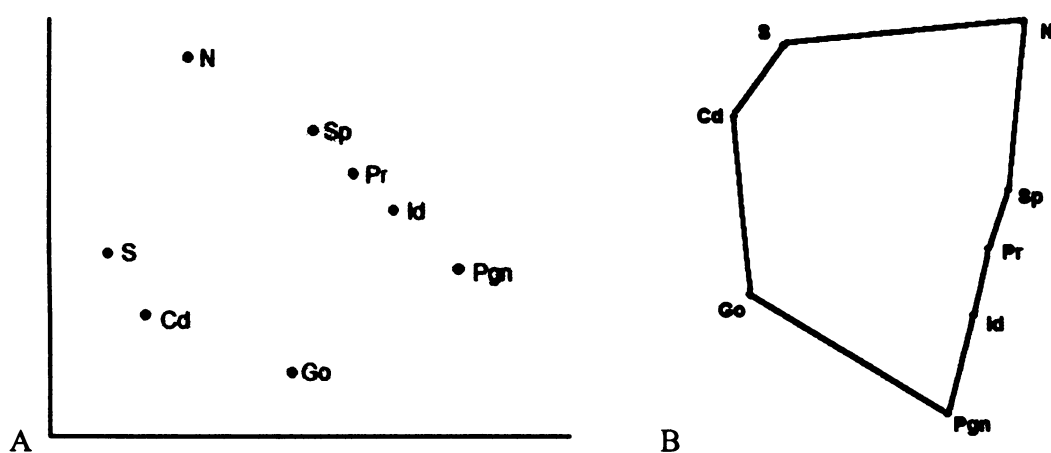
Věk	oblast	T2	F	p	signifik.
5x10let	celý obl.	3947	29,02	0,0338	*
	horní obl.	1929	14,18	0,0678	-
	mandibula	104600	769,2	0,0013	**
10x15let	celý obl.	310	8,196	0,00057	***
	horní obl.	321,2	84,94	0,00048	***
	mandibula	451,6	11,94	0,000095	***
15x19let	celý obl.	371,9	9,835	0,00024	***
	horní obl.	70,07	1,853	0,0255	*
	mandibula	436	11,53	0,00011	***

Jako signifikantní hodnotíme změny tvaru ve všech věkových kategoriích. Jako nesignifikantní vychází pouze změna tvaru v oblasti horního obličeje u jedinců mezi 5ti a 10ti lety, která se však blíží první hladině signifikance. Ostatní ukazatele v daném období vykazovaly nižší hladinu signifikance než v ostatních věkových rozmezích. Tyto výsledky mohou být do značné míry ovlivněny hraničním počtem jedinců ve studii. V tomto věkovém rozmezí bylo vyčleněno 18 jedinců a 8 landmarků, což odpovídá pravidlu  $2n+2$  pro výpočet párového Hotellingova testu při 2D datech. Pokud ze souboru vyloučíme kterýkoliv význačný bod, pak jsou rozdíly mezi porovnávanými věkovými skupinami z pohledu Hotellingova testu

významnější. Nižší hladina signifikance se vyskytla též u jedinců v období mezi 15tým a 19tým rokem života v oblasti horního obličeje.

#### 4.2 Posouzení změn tvaru celého obličeje UCLP pacientů mezi sledovanými věkovými kategoriemi

K posouzení změn tvaru celého obličeje UCLP pacientů mezi sledovanými věkovými kategoriemi bylo použito celkem 8 landmakrů – S, N, Sp, Pr, Id, Pgn, Go a Cd (obr. 4.1)



Obr. 4.1 - Znázornění umístění význačných bodů v oblasti grafů. A - pro grafy PC skóre, TPS a graf průměrných změn tvarů. B – pro bodový graf skóre hlavních komponent.

Pro posouzení charakteru tvarových změn, vykazujících signifikantní rozdíly mezi sledovanými věkovými kategoriemi, byla nejprve provedena Prokrustovská transformace. Transformovaná data byla využita pro následující analýzy (PCA, TPS) a pro sledování rozdílu mezi průměrnými tvary. U PCA byly vždy určeny komponenty, které od sebe nejlépe oddělují sledované věkové skupiny. Ačkoliv některé komponenty zodpovídají za více než 35% variability, popisují změny spíše individuálního rázu než změny, za které zodpovídá věk jedince. Změny probíhající jednoznačně v závislosti na věku mohou mít charakter méně výrazné tvarové odlišnosti, a proto zodpovídají za menší část celkové variability změny tvaru.

#### 4.2.1 Interval 5-10 let

##### 4.2.1.1 Posouzení tvarových změn zodpovídajících za signifikantní rozdíly v intervalu 5-10 let

Analýzou hlavních komponent bylo celkově rozlišeno 6 významných hlavních komponent, které dohromady popisují 87% celkové variability. Rozdíly ve věkovém období mezi 5 a 10 lety nejlépe charakterizují komponenty PC1 a PC3. Dohromady tvoří tyto dvě komponenty více jak 46,6% celkové variability (tab. 4.2).

Tab. 4.2 - Přehled hlavních komponent, jejich latentní kořeny a % variability pro věkový interval 5 až 10 let. Jolliffe cut-off: 0,00014.

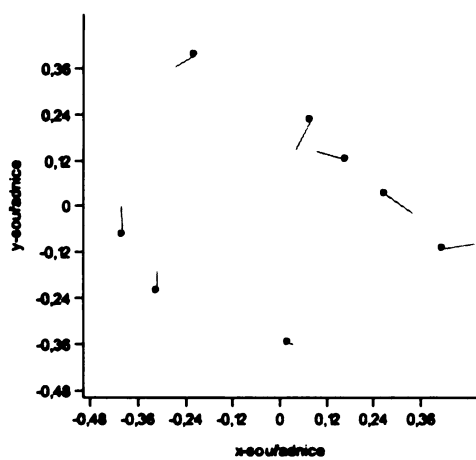
PC		7	8
eigenvalue		0,000138	0,000103
% variance		4,2784	3,1769

PC	9	10	11	12	13	14	15	16
eigenvalue	0,000077	0,000051	0,000030	0,000021	0,000001	6,75E-16	3,70E-16	3,09E-16
% variance	2,396	1,590	0,934	0,654	0,018	2,09E-11	1,15E-11	9,58E-12

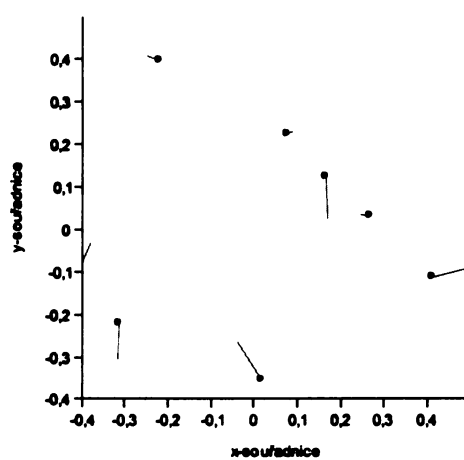
Následně jsou popsány pouze tvarové změny, za které zodpovídají hlavní komponenty PC1 a PC3.

PC1 (37% variability) představuje hlavní komponentu, která popisuje zejména změnu poměru výšky a hloubky obličejce. Směrem k jejím kladným hodnotám (10 let) dochází k relativnímu prodloužení obličejce (prodloužení vzdálenosti N-Pgn). Ve stejném směru se relativně prodlužuje tělo mandibuly a bradový výběžek začíná prominovat. Jednou z nejvýraznějších změn, ke kterým dochází taktéž ve směru ke kladným hodnotám (10 let), je relativní oddálení alveolárních výběžků horní a dolní čelisti (Pr-Id). Přitom se snižuje výška těla mandibuly a oplošťuje se oblast mezi nosní spinou (Sp) a okrajem alveolárního výběžku maxily (Pr) (graf 4.1 A, graf 4.2).

PC3 (9,6% variability) popisuje směrem od kladných k záporným hodnotám (10 let) zejména změnu v oblasti dolní čelisti. Dochází ke zmenšení úhlu mandibuly (Cd-Go-Pgn) a tím se vertikalizuje její větev. Brada se posouvá inferiorně. Oplošťuje se alveolární výška maxily (Sp-Pr) a alveolární výběžky obou čelistí se oddalují (graf 4.1 B, graf 4.2).

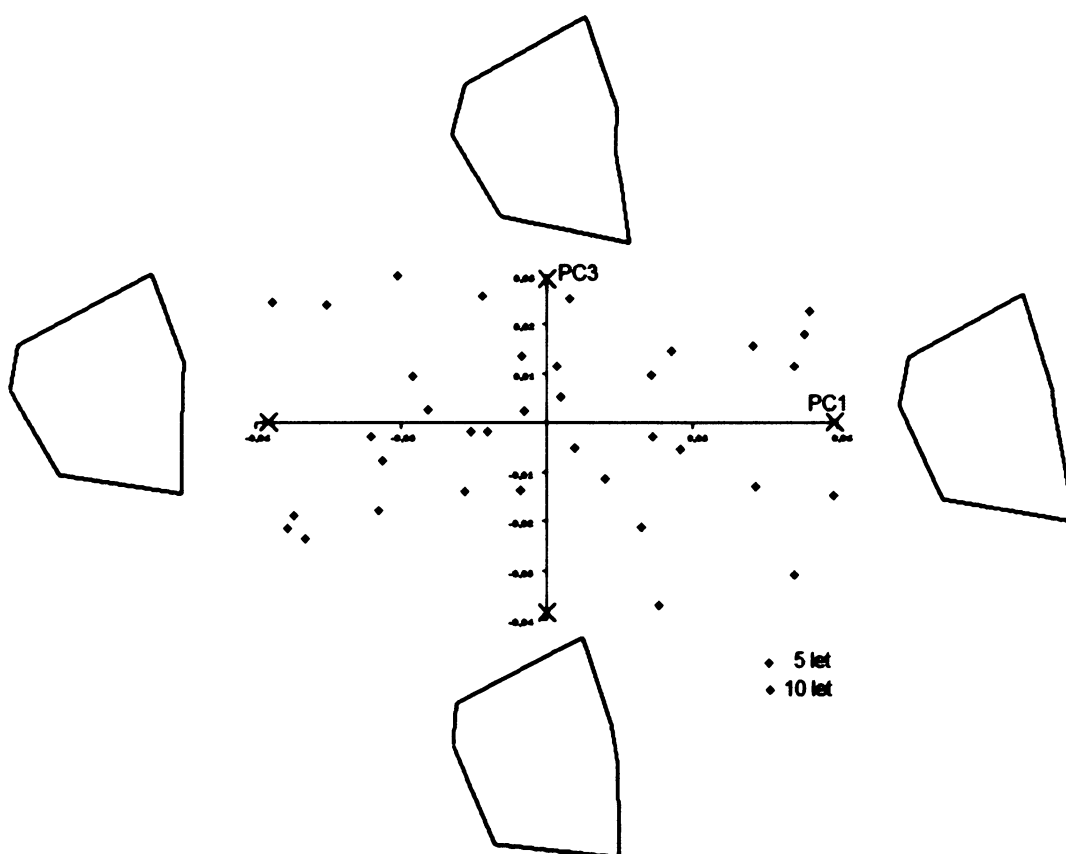


A



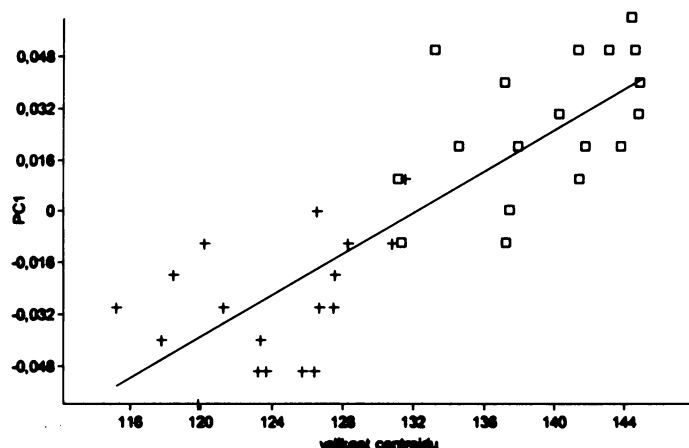
B

**Graf 4.1 - PC skóre - směr a velikost variability tvaru vyjádřené PC1(A) a PC3 (B) ve věkovém intervalu 5-10 let.**



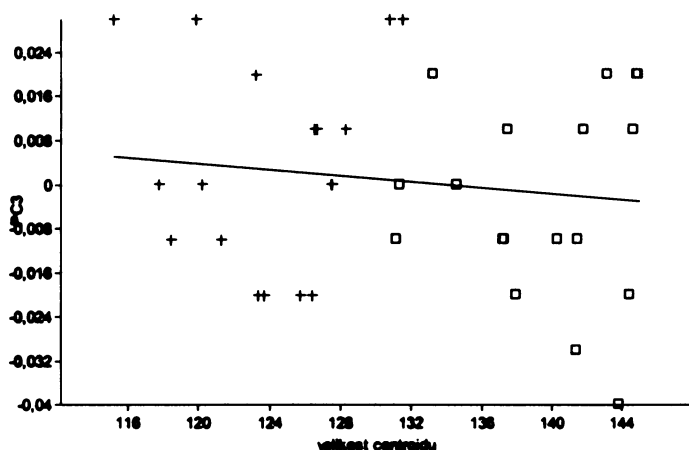
**Graf 4.2 - Bodový graf skóre 1. (37% variability) a 3. komponenty (9,6% variability). Po stranách grafu jsou znázorněny tvary v extrémních hodnotách komponent (v grafu označeny X).**

Provedení lineární regrese ukazuje na přímou závislost mezi velikostí centroidu a hodnotami skóre PC1 (graf 4.3) s velikostí korelačního koeficientu  $r = 0,838$  ( $r$ -square = 0,7). Rozptyl v datech je způsoben ze 70 % velikostí centroidu. To znamená, že ze 70 % lze predikovat tvar splachnokrania u 10tiletých jedinců. Lineární regrese provedená s hodnotami PC3 a velikostí centroidu (graf 4.4) ukazuje nepřímou závislost s druhou nejvýznamnější hodnotou korelace,  $r = -0,133$  ( $r$ -square = 0,018). Takto nízký koeficient korelace však nevypovídá o vzájemné závislosti mezi velikostí centroidu a tvarovými změnami, které popisuje PC3.



**Graf 4.3 - Závislost PC1 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = 0,838$ .**

Červeně jsou zobrazeni jedinci v 5 letech, modře jedinci v 10ti letech.

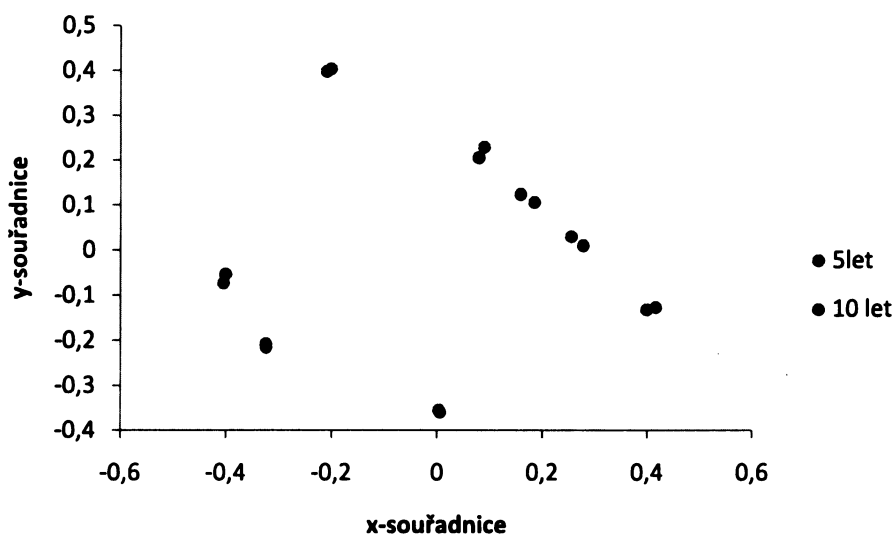


**Graf 4.4 - Závislost PC3 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = -0,133$ .**

Červeně jsou zobrazeni jedinci v 5 letech, modře jedinci v 10ti letech.

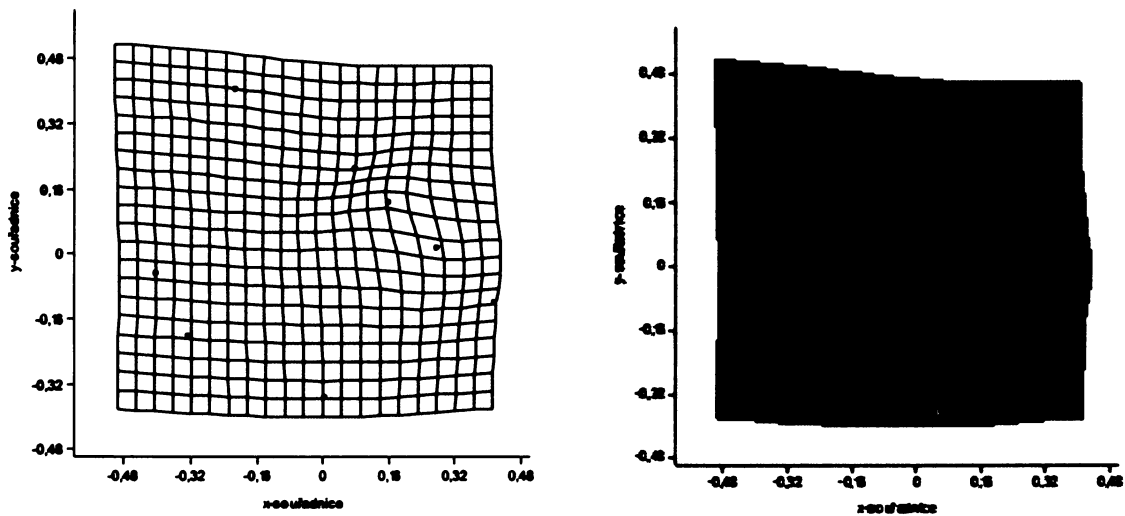
#### 4.2.1.2 Porovnání průměrných tvarů celého obličeje UCLP pacientů v intervalu 5-10 let

Specifitou tohoto věkového intervalu je velmi výrazná změna proporcí v oblasti alveolárních výběžků (graf 4.5, graf 4.6). Dochází k jejich oddálení a relativní vzdálenost mezi nimi se tak téměř zdvojnásobí. Naopak přiléhající oblasti, výška těla mandibuly a vzdálenost mezi prostionem a nosní spinou, jsou redukovány. V tomto období také dochází k relativnímu zkrácení přední baze lební (S-N) a kondyl mandibuly (Cd) se od ní oddaluje dorzálně a inferiorně. Dochází k retruzi landmarků Sp a Pr, naopak Pgn se posouvá anteriorně. Relativně se prodlužuje délka těla mandibuly (Go-Pgn).



**Graf 4.5 - Zobrazení průměrné změny tvaru splachnokrania mezi vybranými body ve věkovém rozmezí 5 až 10 let za použití Prokrustovské transformace.**





Graf 4.6 - TPS - transformace průměrného tvaru obličeje rozštěpových pacientů v 5 letech do průměrného tvaru v 10 letech, neafinní složka deformace.

#### 4.2.2 Interval 10-15 let

##### 4.2.2.1 Posouzení tvarových změn zodpovídajících za signifikantní rozdíly v intervalu 10-15 let

Analýzou hlavních komponent bylo celkově rozlišeno 7 významných hlavních komponent, které dohromady popisují přes 88% celkové variability. Rozdíly ve věkovém období mezi 10 a 15 lety nejlépe charakterizují komponenty PC5 a PC6. Dohromady tvoří tyto dvě komponenty 12,7% celkové variability (tab. 4.3).

Tab. 4.3 - Přehled hlavních komponent, jejich latentní koeficienty a % variability pro věkový interval 10 až 15 let. Jolliffe cut-off: 0,00016.

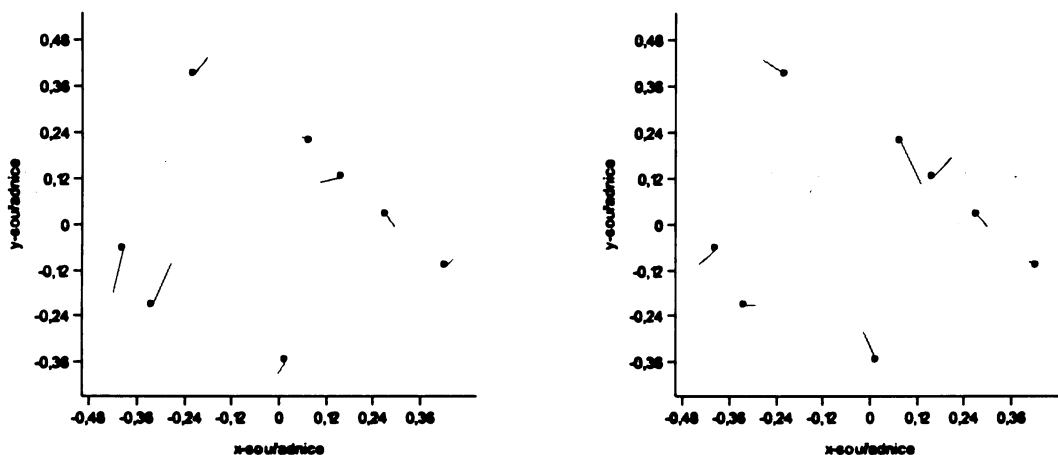
PC	8
eigenvalue	0,000124
% variance	3,371

PC	9	10	11	12	13	14	15	16
eigenvalue	0,000114	0,000076	0,000056	0,000043	0,000003	6,80E-16	4,58E-16	2,72E-16
% variance	3,101	2,067	1,514	1,175	0,085	1,84E-11	1,24E-11	7,36E-12

Dále jsou popsány pouze změny, které jsou popisovány hlavními komponentami PC5 a PC6.

PC5 (7,2% variability) popisuje směrem ke kladným hodnotám (15 let) oploštění mandibulárního úhlu a posun kondylu mandibuly dorzálně. Celková výška obličeje se nemění, dochází však k přiblížení alveolárních oblouků a k relativnímu zvětšení výšky těla mandibuly. Horní alveolární oblouk přechází do protruze. Ve stejném směru dochází k zkrácení přední baze lebni. (graf 4.7 A, graf 4.8)

PC6 (5,5% variability) popisuje směrem od kladných hodnot k záporným (15 let) změny v oblasti středního obličeje. Dochází k retruzi okraje alveolárního výběžku maxily, nosní spina se od něho oddaluje. Relativně se zkracuje délka přední baze lebni. Relativně narůstá větev dolní čelisti. (graf 4.7 B, graf 4.8)

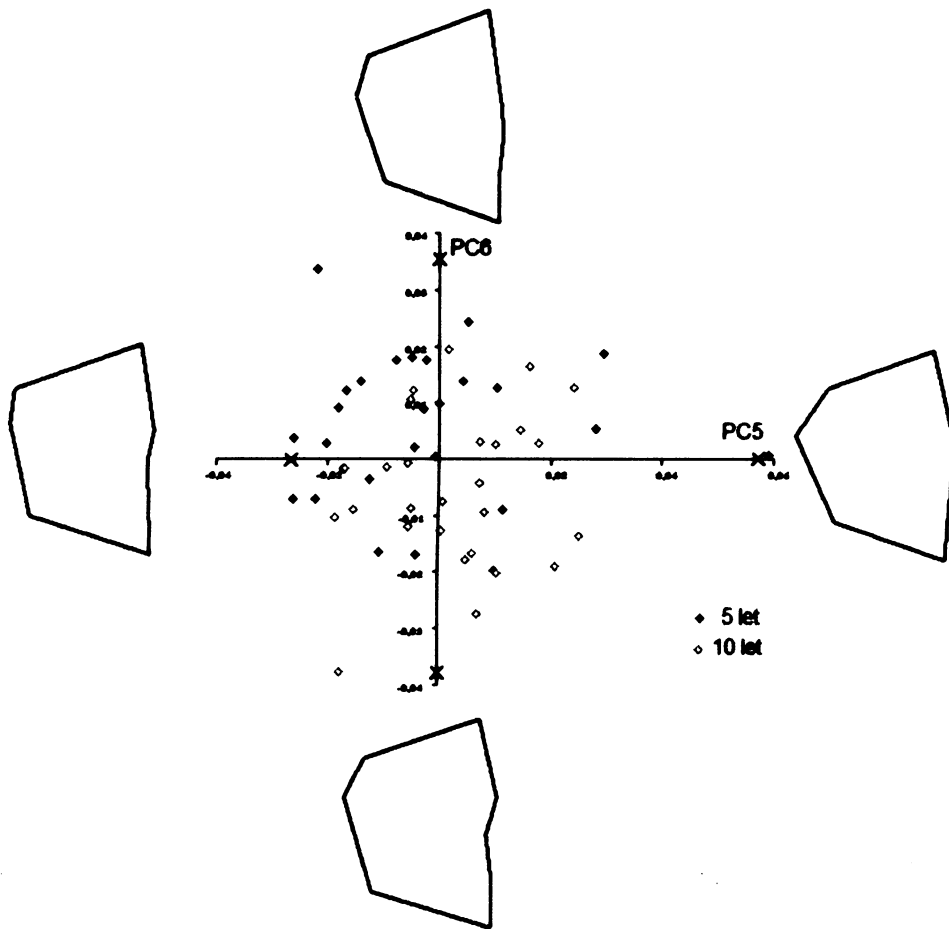


A

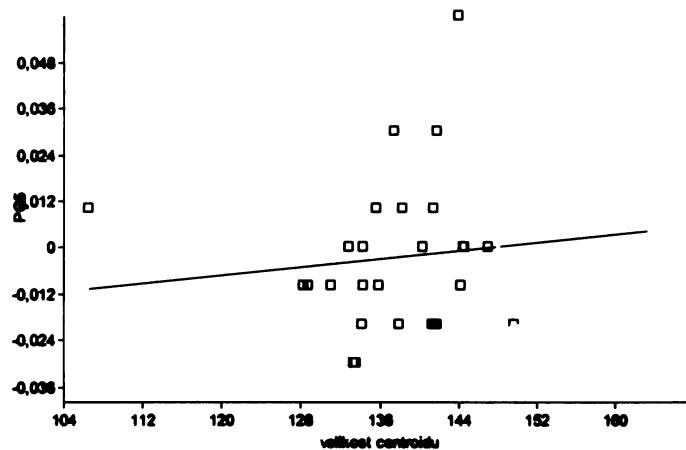
B

**Graf 4.7 - PC skóre - směr a velikost variability tvaru vyjádřené PC5 (A) a PC6 (B) ve věkovém intervalu 10-15 let.**

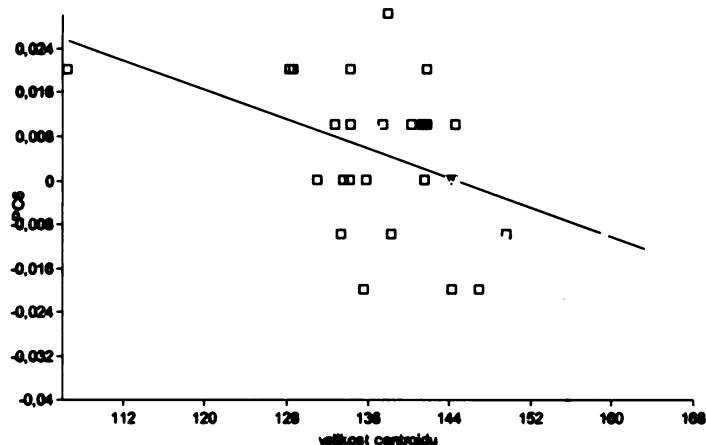
Lineární regrese hodnot PC5 a velikosti centroidu má druhou nejvyšší hodnotu korelace  $r = 0,165$  ( $r\text{-square} = 0,027$ ). Ta je však velmi nízká a nevypovídá o vzájemné závislosti těchto dvou veličin (graf 4.9). Lineární regrese PC6 a velikosti centroidu ukazuje na nepřímou závislost (graf 4.10) s velikostí korelačního koeficientu  $r = -0,497$  ( $r\text{-square} = 0,25$ ). Rozptyl v datech je způsoben z 25 % velikostí centroidu. Prediktabilita vývoje změn tvaru je tedy 25 % v závislosti na velikosti krania.



**Graf 4.8 - Bodový graf skóre 5. (7,2% variability) a 6. komponenty (5,5% variability). Po stranách grafu jsou znázorněny tvary v extrémních hodnotách komponent (označeny X).**



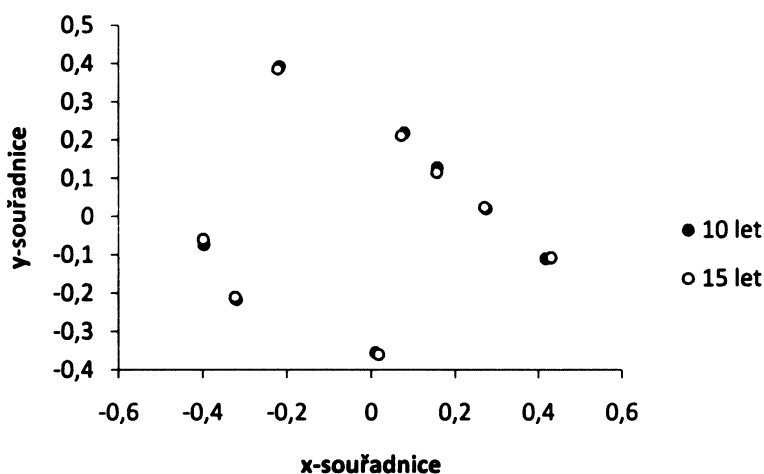
**Graf 4.9 - Závislost PC5 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = 0,165$ . Modře jsou zobrazeni jedinci v 10 letech, žlutě jedinci v 15ti letech.**



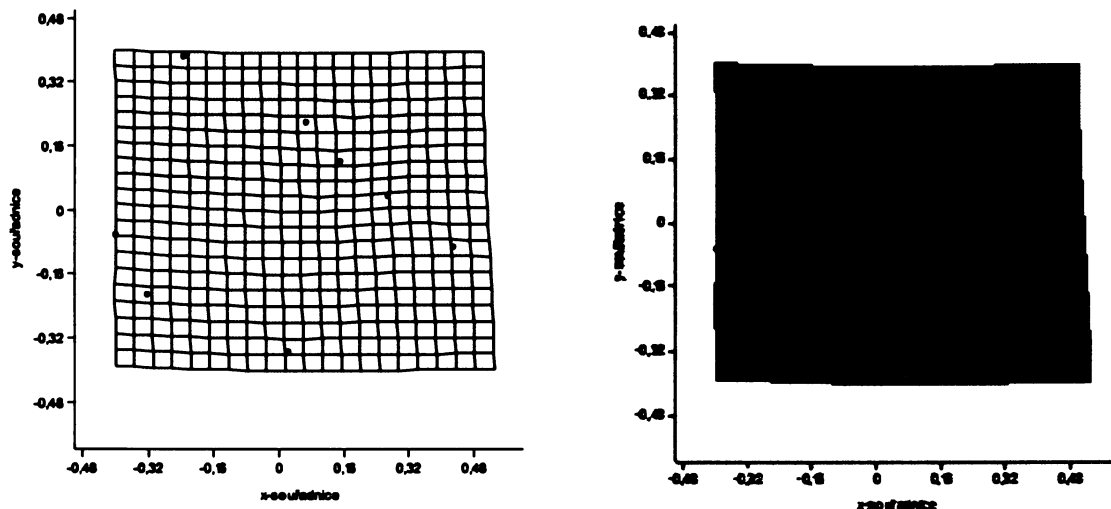
**Graf 4.10 - Závislost PC6 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = -0,497$ . Modře jsou zobrazeni jedinci v 10 letech, žlutě jedinci v 15ti letech.**

#### 4.2.2.2 Porovnání průměrných tvarů celého obličeje UCLP pacientů v intervalu 10-15 let

V tomto období dochází zpětně k přiblížení alveolárních výběžků (Pr-Id) k jejich přiblížení došlo v předcházejícím období. (graf 4.11, graf 4.12) Naopak přilehlé oblasti se relativně zvětšují - výška těla mandibuly (Id-Pgn) a vzdálenost mezi Sp a Pr. Dochází k retruzi landmarků Sp a Pr. Bradový výběžek (landmark Pgn) se posunuje inferiorním směrem. Relativně se prodlužuje též větev mandibuly (Cd-Go).



**Graf 4.11 - Zobrazení průměrné změny tvaru splanchnokrania mezi vybranými body ve věkovém rozmezí 10 až 15 let za použití Prokrustovské transformace.**



**Graf 4.12 - TPS - transformace průměrného tvaru obličeje rozštěpových pacientů v 10 letech do průměrného tvaru v 15 letech, neafinní složka deformace.**

### 4.2.3 Interval 15-19let

#### 4.2.3.1 Posouzení tvarových změn zodpovídajících za signifikantní rozdíly v intervalu 15-19 let

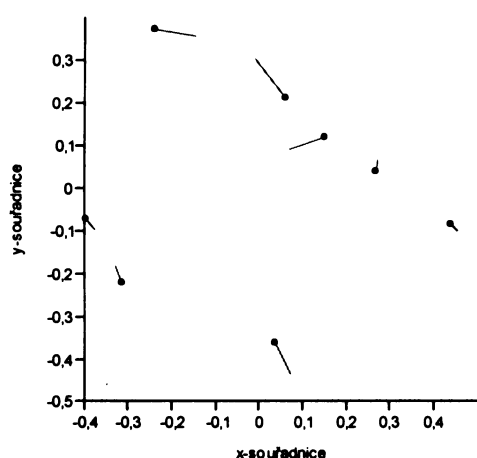
Analýzou hlavních komponent bylo celkově rozlišeno 7 významných hlavních komponent, které dohromady popisují 90,4% celkové variability (tab. 4.4). Rozdíly ve věkovém období mezi 15 a 19 lety nejlépe charakterizuje komponenta PC5 (5,9% variability). Rozdíly mezi ostatními komponentami nejsou zřejmé.

**Tab. 4.4 - Přehled hlavních komponent, jejich latentní kořeny a % variability pro věkový interval 15 až 19 let. Jolliffe cut-off: 0,00016.**

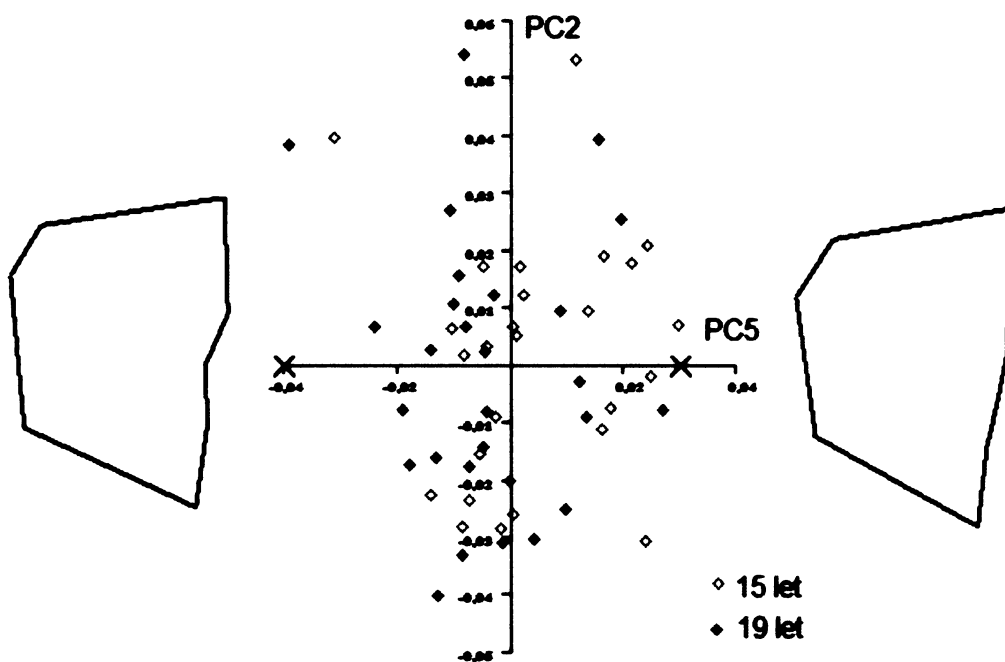
PC		8
eigenvalue		0,000119
% variance		3,2065

PC	9	10	11	12	13	14	15	16
eigenvalue	0,000084	0,000072	0,000051	0,000029	0,000002	6,03E-16	4,65E-16	2,16E-16
% variance	2,252	1,948	1,379	0,778	0,055	1,62E-11	1,25E-11	5,81E-12

PC5 (5,9% variability) relativně dobře odděluje skupinu 15ti a 19ti letých jedinců (graf 4.14). Záporné hodnoty komponenty odpovídají spíše 19letým jedincům, kladné pak 15letým. Hlavní tvarová změna, kterou tato komponenta popisuje, spočívá v retruzi maxily. Ta probíhá ve směru od kladných hodnot (15 let) k záporným hodnotám komponenty (19 let) Dolní okraj alveolárního výběžku maxily se posouvá dorzálně a zároveň se od něj relativně oddaluje nosní spina, přitom dochází k poměrnému snížení apertury piriformis (N-Sp). (graf 4.13)

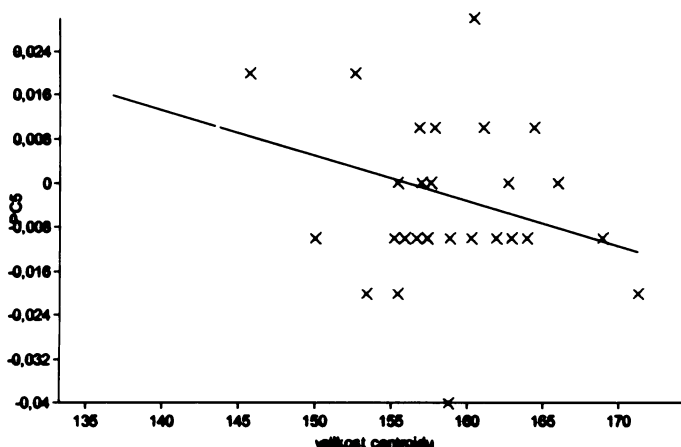


Graf 4.13 - PC skóre - směr a velikosti variability tvaru vyjádřené PC5 ve věkovém intervalu 15-19 let.



Graf 4.14 - Bodový graf skóre 5. (5,9% variability) a 2. hlavní komponenty (18,8% variability). Po stranách grafu jsou znázorněny tvary v extrémních hodnotách komponenty PC5 (označeny X).

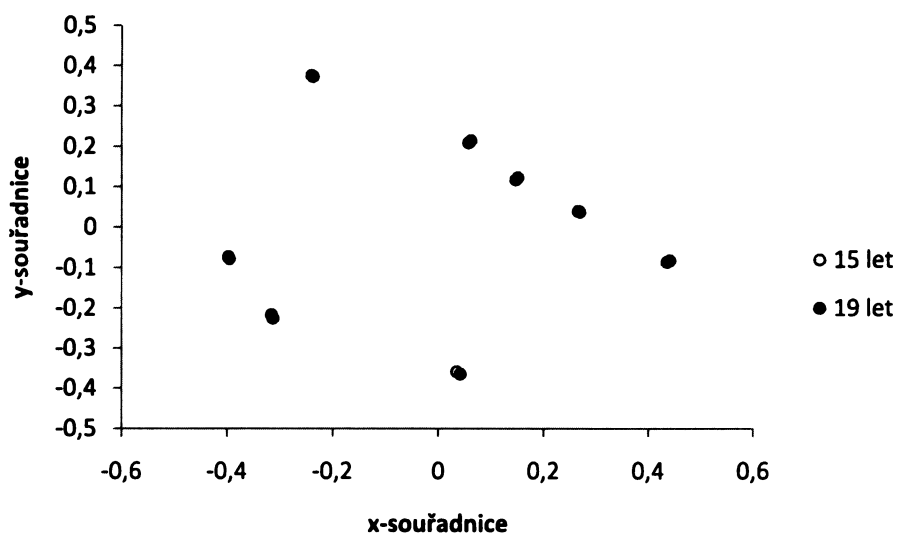
Při provedení lineární závislosti skóre PC5 a velikosti centroidu byl zjištěn korelační koeficient  $r = -0,349$  ( $r\text{-square} = 0,116$ ), což svědčí pro nepřímou závislost mezi velikostí centroidu a změnou tvaru, kterou popisuje PC5 (graf 4.15). Rozptyl v datech je způsoben ze 11,6% velikostí centroidu.



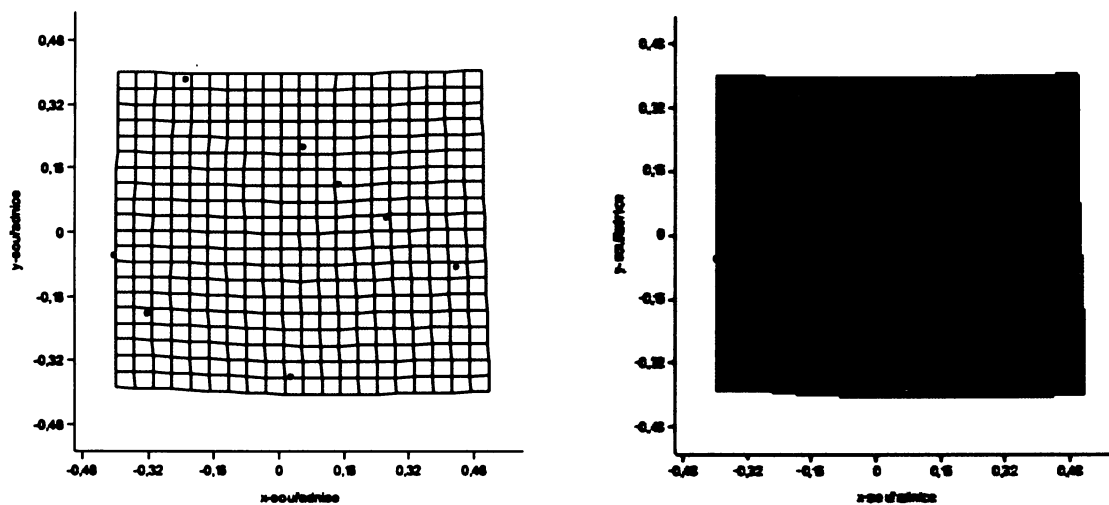
**Graf 4.15 - Závislost PC5 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = -0,349$ . Žlutě jsou zobrazeni jedinci v 15 letech, zeleně jedinci v 19ti letech.**

#### 4.2.3.2 Porovnání průměrných tvarů celého obličeje UCLP pacientů v intervalu 15-19 let

Mezi 15tým a 19tým rokem dochází k tvarovým změnám téměř výhradně v oblasti dolní čelisti. (graf 4.16, graf 4.17) Ta nabývá výraznějších rozměrů v poměru se zbytkem splanchnokrania. Pgn se posouvá anterioinferiorně, Id anteriorním směrem. Relativně se prodlužuje větev mandibuly (Go se posunuje inferiorně). Horní a střední obličej je tvarově stálý.



**Graf 4.16 - Zobrazení průměrné změny tvaru splanchnokrania mezi vybranými body ve věkovém rozmezí 15 až 19 let za použití Prokrustovské transformace.**



**Graf 4.17 - TPS - transformace průměrného tvaru obličeje rozštěpových pacientů v 15 letech do průměrného tvaru v 19 letech, neafinní složka deformace.**



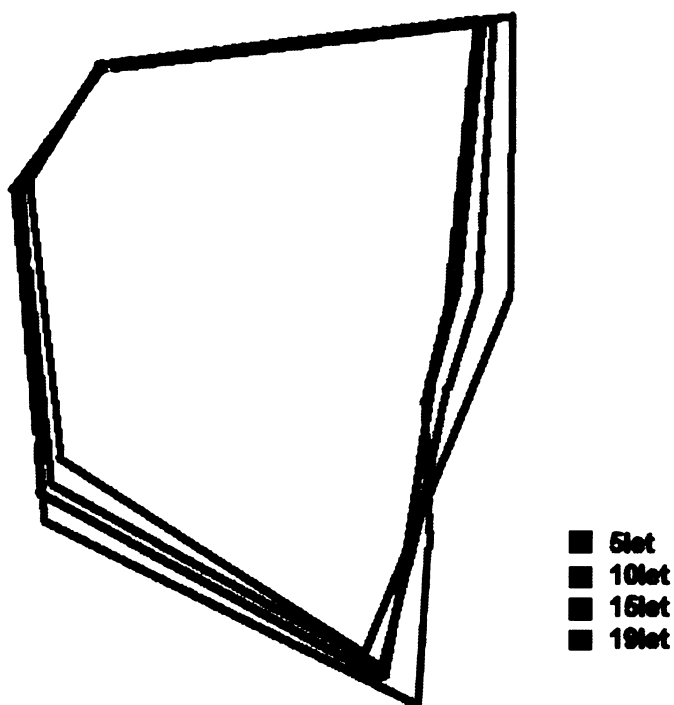
#### 4.2.4 Zhodnocení změn tvaru celého splanchnokrania

Na obr. 4.2 jsou vyobrazeny průměrné tvary jedinců v 5,10,15 a 19 let, je zřejmé, že hlavní tvarovou změnou, ke které dochází, je celková změna proporcí obličeje. Celé splanchnokranium se relativně prodlužuje a dochází k redukci hloubkových rozměrů. Relativně se zkracuje přední baze lební (S-N), a to nejvýrazněji v období mezi 5tým a 10tým rokem života. V postpubertálním období zůstává její relativní délka konstantní.

Dále se mění poměr mezi horním, středním a dolním úsekem obličeje ve prospěch dolní části. Celá oblast dolní čelisti nabývá významnějších rozměrů. Bradový výběžek se posunuje anteriorně a inferiorně vzhledem k zbytku obličeje. Po celou dobu růstu se relativně prodlužuje tělo i větev mandibuly. Větev mandibuly se až do 15 roku posunuje dorzálně a inferiorně vzhledem k bazi lební. Mezi 15tým a 19tým rokem se větev mandibuly přesouvá vertikálně a tím se posunuje kondyl mandibuly (Cd) mírně anteriorním směrem. Tělo mandibuly se relativně prodlužuje po celé období, ačkoli relativní nárůst délky těla mandibuly (Pgn-Go) je v období mezi 10tým a 15tým rokem oproti ostatním obdobím malý. Je třeba si ale uvědomit, že se jedná o relativní nárůst pouze úseku Pgn-Go, ale tím že zároveň dochází k retruzi v oblasti horního obličeje a horního alveolárního výběžku, nabývá délka mandibuly i v tomto období významnějších rozměrů. Úhel Pgn-Go-Cd se mírně zmenšuje po celou dobu růstu. Výška těla dolní čelisti se v celkovém hledisku významně proporčně nemění, ačkoli v jednotlivých věkových obdobích se proměňuje. Úhel brady (Go-Pgn-Id) se zostruje.

Velké tvarové proměny v oblasti horního obličeje jsou většinou provázeny menšími tvarovými změnami v oblasti mandibuly. Naopak v postpubertálním období, kdy je proměnlivost tvaru v oblasti horního obličeje malá, dochází k výrazné tvarové proměně dolní čelisti.

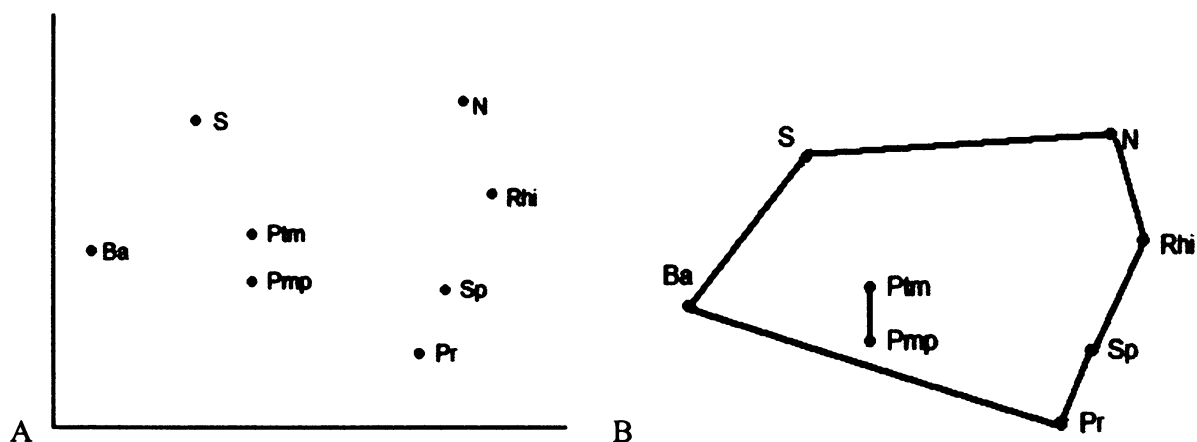
Poměrně velice variabilní oblastí je oblast alveolárních výběžků čelisti, zde nalzáme v dětství (mezi 5tým a 10tým rokem) jejich značné relativní oddálení. V dalším vývoji se naopak relativně přibližují. Výška Sp-Pr se s oddálením alveolárních výběžků relativně zkracuje. Následně se však relativně zvětšuje. Postupně dochází k retruzi nosní spiny (Sp) a horního alveolárního výběžku (Pr). Výška nosní apertury (vzdálenost N-Sp) zůstává relativně konstantní po celou dobu vývoje.



Obr. 4.2 - Grafické znázornění průměrných tvarů splachnokrania jedinců s UCLP v 5ti, 10ti, 15ti a 19ti letech (spojení landmarků S, N, Sp, Pr, Id, Pgn, Go a Cd).

### 4.3 Posouzení změn tvaru oblasti horního obličeje UCLP pacientů mezi sledovanými věkovými kategoriemi

K posouzení změn tvaru horního obličeje UCLP pacientů mezi sledovanými věkovými kategoriemi bylo použito celkem 8 landmarků – S, N, Rhi, Sp, Pr, Ba, Ptm, Pmp (obr. 4.3).



Obr. 4.3 - Znázornění umístění význačných bodů v oblasti grafů. A - pro grafy PC skóre, TPS a graf průměrných změn tvarů. B – pro bodový graf skóre hlavních komponent.

Stejně jako v případě hodnocení změn tvaru celého obličejce, byla i zde nejprve data upravena a transformována pomocí Prokrustovské transformace. Transformovaná data byla využita pro následující analýzy (PCA, TPS) a pro sledování rozdílu mezi průměrnými tvary.

#### 4.3.1 Interval 5-10 let

Ačkoliv Hotellingův test určil tvarové změny probíhající v tomto věkovém úseku v oblasti horního obličejce jako nesignifikantní, tak z důvodu hodnot blížících se první hladině signifikance a vzhledem k možnosti ovlivnění testu nižším počtem sledovaných jedinců v tomto období, uvádím i zde výsledky jednotlivých analýz.

##### 4.3.1.1 Posouzení tvarových změn zodpovídajících za rozdíly v intervalu 5-10 let

Analýzou hlavních komponent bylo celkově rozlišeno 6 významných hlavních komponent, které dohromady popisují 87,4% celkové variability (tab. 4.5). Nejlépe charakterizují změny tvaru mezi věkovými kategoriemi PC1 a PC4, které dohromady popisují 38,5% variability.

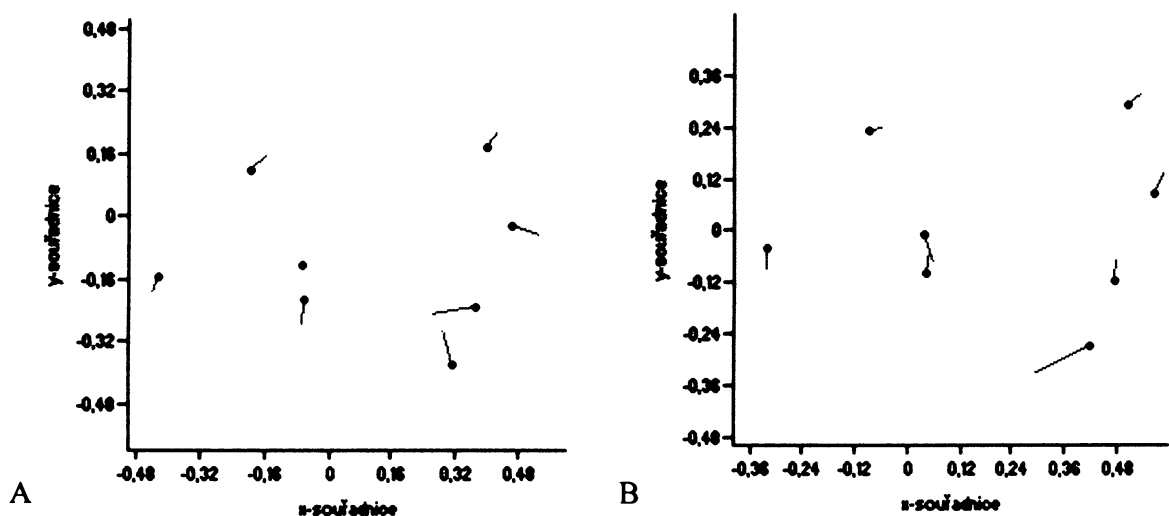
**Tab. 4.5 - Přehled hlavních komponent, jejich latentní kořeny a % variability pro věkový interval 10 až 15 let. Jolliffe cut-off: 0,00015.**

PC	7	8
eigenvalue	0,000146	0,000138
% variance	4,215	4,002

PC	9	10	11	12	13	14	15	16
eigenvalue	0,000076	0,000034	0,000026	0,000018	0,000001	7,00E-16	4,11E-16	1,54E-16
% variance	2,190	0,977	0,759	0,507	0,021	2,02E-11	1,19E-11	4,45E-12

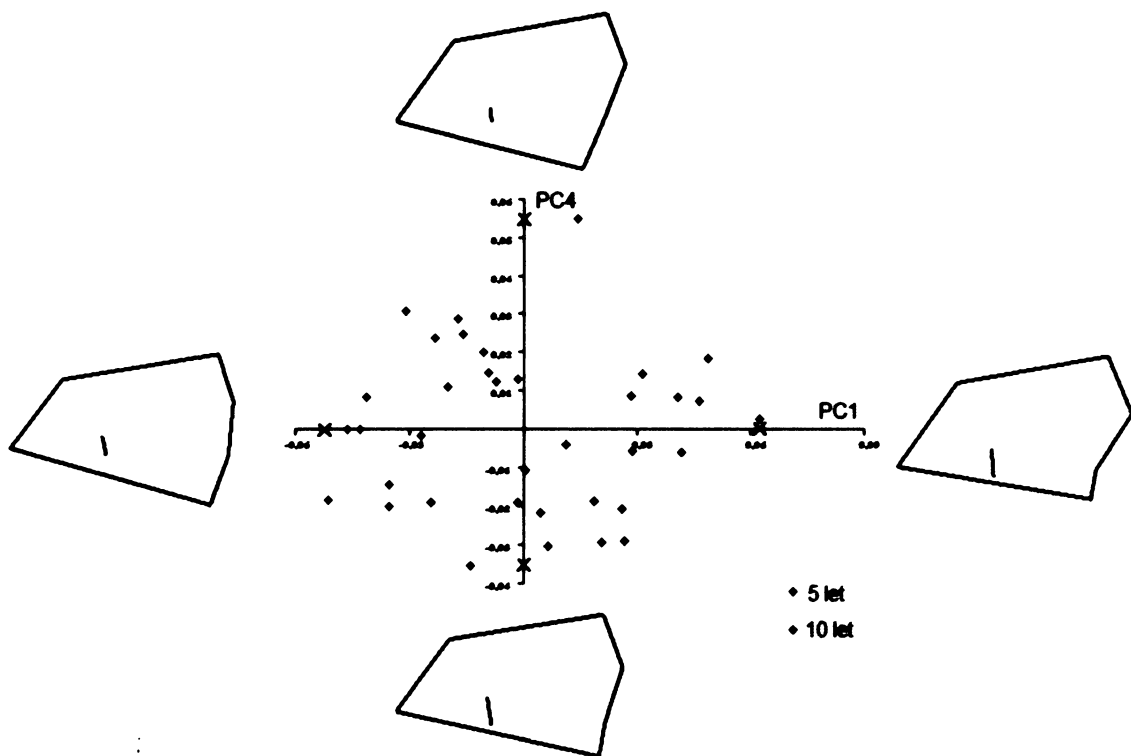
Následně budou popsány komponenty, které nejlépe rozdělují jedince v dané věkové kategorii (tj. PC1 a PC4).

PC 1 je komponentou zodpovídající za 26,3% variability. Ve směru do záporných hodnot (5 let) ke kladným hodnotám komponenty (10 let) popisuje změny v oblasti baze lební ve smyslu relativního zkrácení její přední část (S-N) a prodloužení postselární části (S-Ba). Relativně narůstají nosní kůstky a Rhi prominuje vpřed. (graf 4.18 A, graf 4.19) Alveolární výběžek maxily se oplošťuje a landmarky Sp a Pr se posouvají se dorzálně. Tento posun, spolu s proměnou baze lební, tak zapříčiňuje protažení horní části obličejce a redukci hloubkových rozměrů. Bod Ptm se oddaluje od Pmp inferiorním směrem.



**Graf 4.18 - PC skóre - směr a velikost variability tvaru vyjádřené PC1 (A) a PC4 (B) ve věkovém intervalu 5-10 let.**

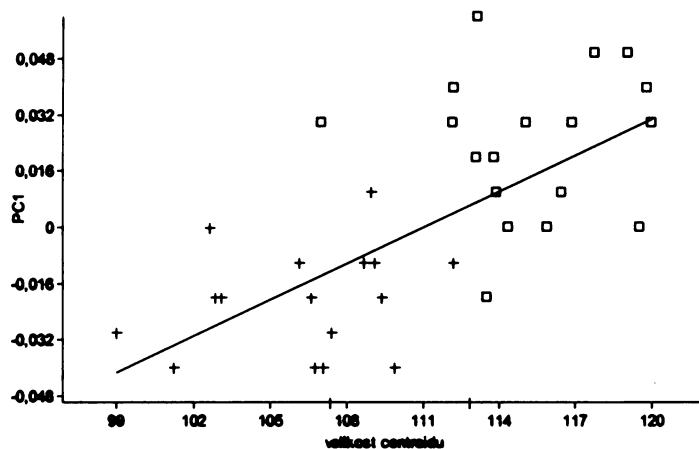
PC4 (12,2% variability) popisuje ve směru od kladných hodnot komponenty k hodnotám záporným (10 let) oploštění alveolárního výběžku maxily. Jeho dolní okraj se přitom posouvá vůči nosní spíně anteriorně. Dále popisuje relativní oddálení bodů Pmp a Ptm. Zbytek horní části obličeje zůstává relativně konstantní. (graf 4.18 B, graf 4.19)



**Graf 4.19 - Bodový graf skóre 1. (23,6% variability) a 4. hlavní komponenty (12,2% variability).**  
Po stranách grafu jsou znázorněny tvary v extrémních hodnotách komponent (v grafu označeny X).

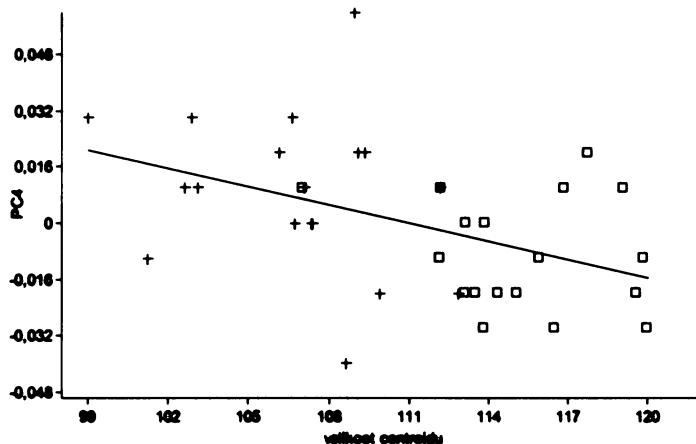
Provedení lineární regrese ukazuje na přímou závislost mezi velikostí centroidu a hodnotami skóre PC1 (graf 4.20) s velikostí korelačního koeficientu  $r = 0,624$  ( $r\text{-square} = 0,39$ ). Změnu tvaru horního obličejce popisovanou pomocí PC1 lze u 10tiletých jedinců predikovat z 39% v závislosti na velikosti splanchnokrania.

Lineární regrese mezi velikostí centroidu a hodnotami skóre PC4 ukazuje na nepřímou závislost (graf 4.21) s hodnotou korelace,  $r = -0,449$  ( $r\text{-square} = 0,2$ ). Změna tvaru popisovaného PC4 lze tedy predikovat pouze z 20% v závislosti na velikosti centroidu.



**Graf 4.20 - Závislost PC1 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = 0,624$ .**

Červeně jsou zobrazeni jedinci v 5 letech, modře jedinci v 10ti letech.

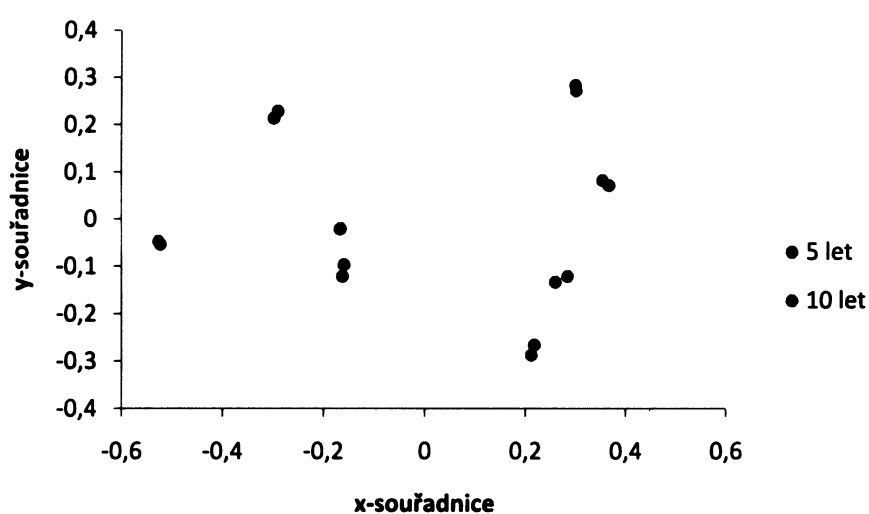


**Graf 4.21 - Závislost PC4 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = -$**

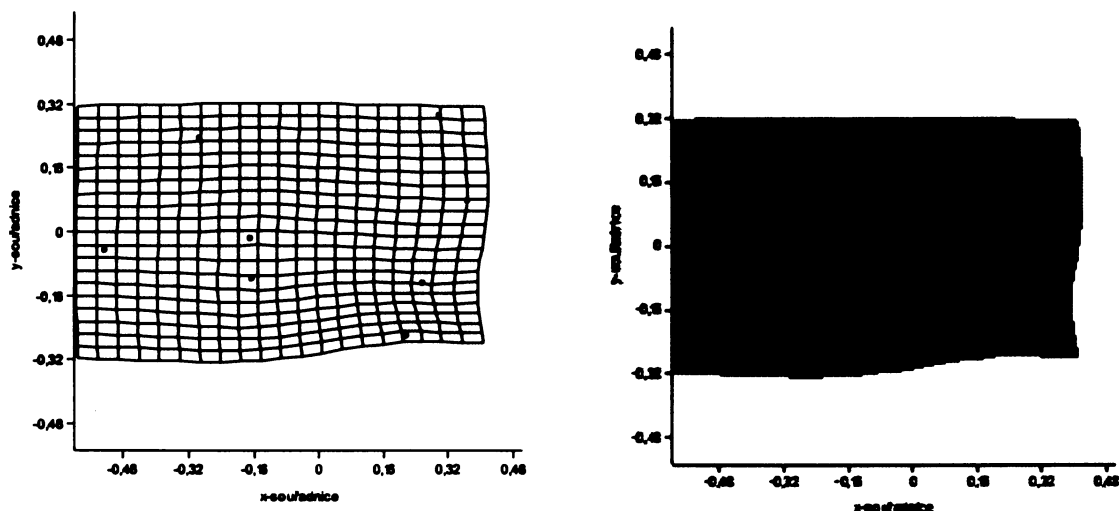
**0,449.** Červeně jsou zobrazeni jedinci v 5 letech, modře jedinci v 10ti letech.

#### 4.3.1.2 Porovnání průměrných tvarů oblasti horního obličeje UCLP pacientů v intervalu 5-10 let

V období mezi 5tým a 10tým rokem dochází k relativnímu zkrácení přední baze lební (S-N), zatímco landmarky Ba a S se od sebe oddalují a tím se relativně prodlužuje postselární část baze lební (graf 4.22, graf 4.23). Zároveň dochází k zостření úhlu Ba-S-N. Zmenšuje se úhel S-N-Sp. Dochází k posunu bodu Sp dorzálně. Stejným způsobem se posunuje i poloha bodu Pr. Navzájem se pak tyto dva body přibližují. Zvýrazňuje se prominence nosu a zároveň se relativně zvětšuje délka nosních kůstek (N-Rhi). Landmarky Pmp a Ptm se vzájemně oddalují.



**Graf 4.22 - Zobrazení průměrné změny tvaru horního části obličeje mezi vybranými body ve věkovém rozmezí 5 až 10 let za použití Prokrustovské transformace.**



**Graf 4.23 - TPS - transformace průměrného tvaru oblasti horní části obličeje rozštěpových pacientů v 5 letech do průměrného tvaru v 10 letech, neafinní složka deformace.**

#### 4.3.2 Interval 10-15let

##### 4.3.2.1 Posouzení tvarových změn zodpovídajících za signifikantní rozdíly v intervalu 10-15 let

Analýzou hlavních komponent bylo celkově rozlišeno 6 významných hlavních komponent, které dohromady popisují 83,6% celkové variability (tab. 4.6). Nejlépe charakterizují změny tvaru PC2 a PC3, které dohromady popisují 31,1% variability.

**Tab. 4.6 - Přehled hlavních komponent, jejich latentní kořeny a % variability pro věkový interval 10 až 15 let. Jolliffe cut-off: 0,00017.**

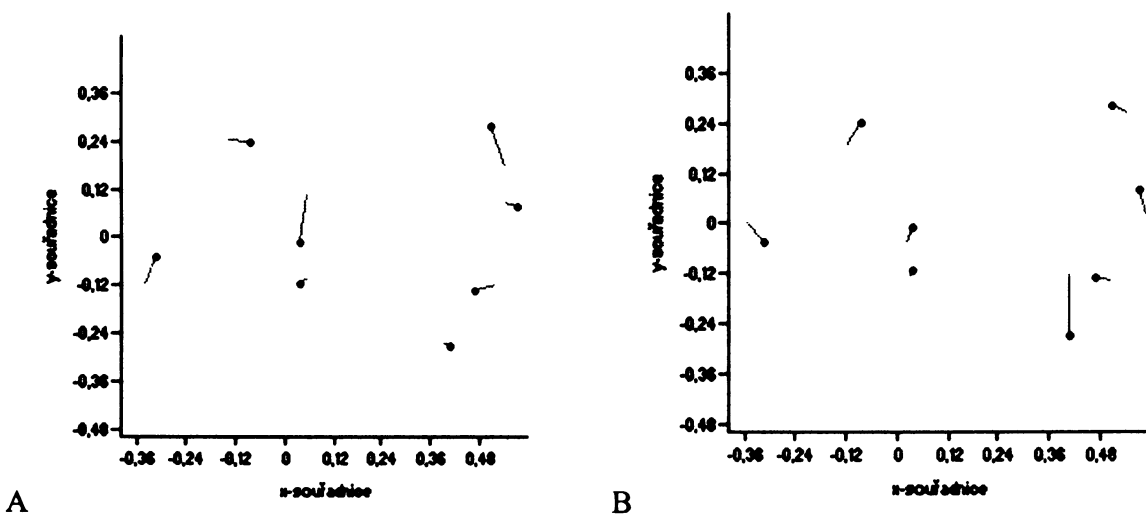
PC		7	8
eigenvalue		0,000164	0,000135
% variance		4,185	3,439

PC	9	10	11	12	13	14	15	16
eigenvalue	0,000123	0,000108	0,000092	0,000020	0,000003	7,25E-16	4,13E-16	3,52E-16
% variance	3,126	2,746	2,346	0,509	0,087	1,85E-11	1,05E-11	8,96E-12

Dále jsou popsány pouze tvarové změny, za které zodpovídají PC2 a PC3.

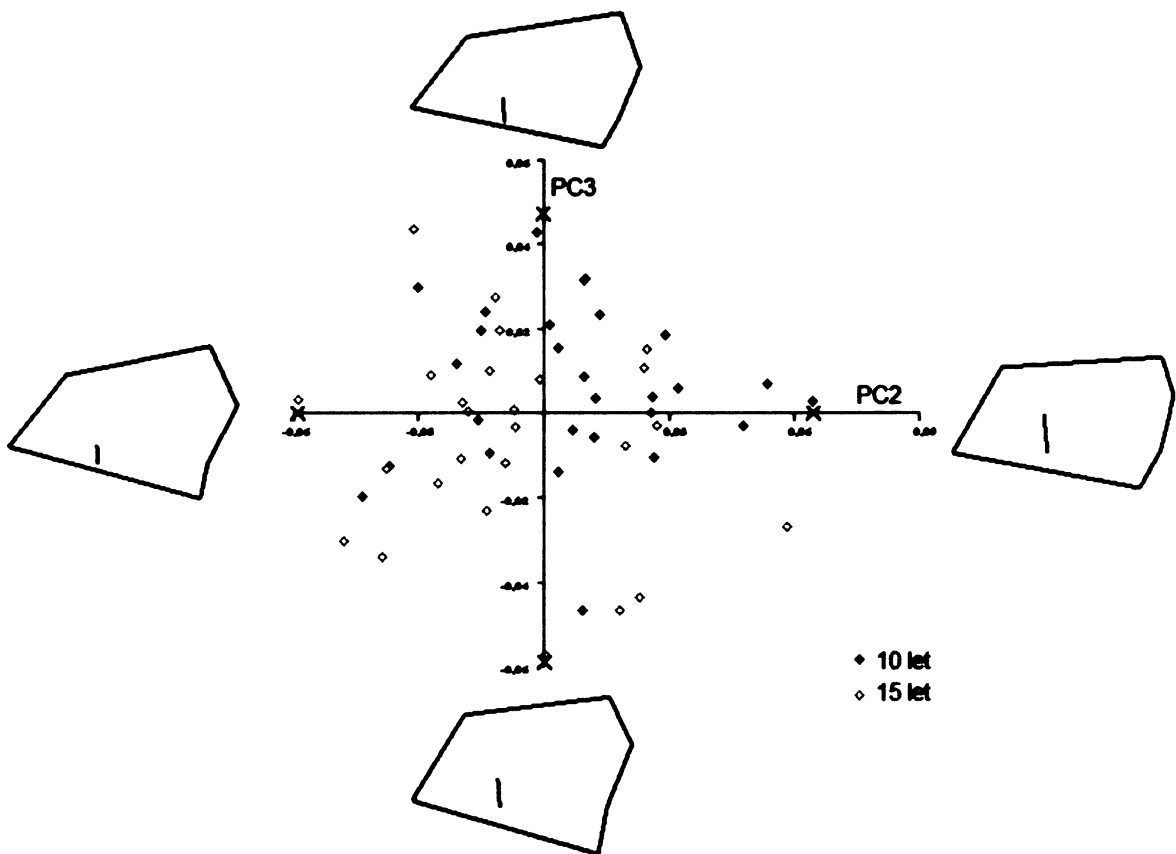
PC2 popisuje 18,7% variability. U PC 2 se jedinci nižší věkové kategorie (tj. 10 let) pohybují více v kladných hodnotách komponenty (graf 4.25). Ve směru od kladných hodnot komponenty k záporným (15 let) dochází k relativnímu zkrácení délky přední baze lební (S-N), stejně jako délky postselární části (S-Ba). Úhel baze lební se oplošťuje (graf 4.24 A). Rhi se posouvá anteriorně a zvětšuje se relativní délka nosních kůstek (N-Rhi). Dochází k vzájemné změně pozice landmarků Pr a Sp. Nosní spina se posouvá posteriorně. Ptm a pmp se oddalují.

PC3 popisuje 12,4% variability. Stejně jako u PC2 se nacházejí jedinci nižší věkové kategorie (tj. 10 let) více v kladných hodnotách. Ve směru k záporným hodnotám komponenty (15 let) dochází k protažení horní části obličeje (graf 4.24 B, graf 4.25). Dochází k relativnímu nárůstu výšky horního a středního obličeje (N-Pr) a to zejména díky nárůstu alveolárního výběžku horní čelisti (Sp-Pr). PC2 dále popisuje relativní zkrácení přední baze lební, prodloužení její postselární části a zmenšení úhlu Ba-S-N. Další výraznou tvarovou změnou je změna pozice maxily vůči bazi lební. Pr se posouvá anterioinferiorně (zvětšuje se úhel S-N-Pr).



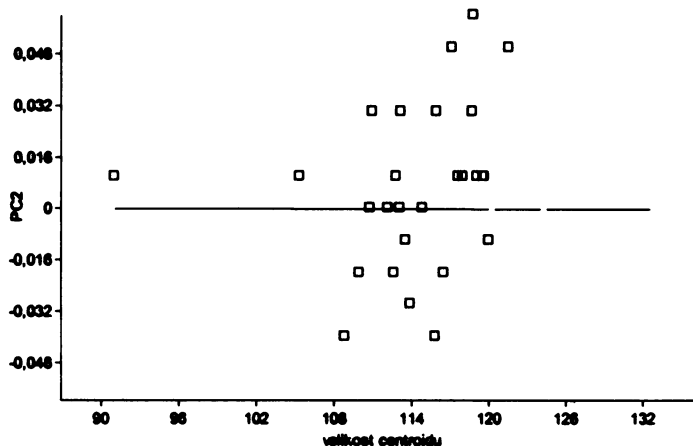
Graf 4.24 - PC skóre - směr a velikost variability tvaru vyjádřené PC2 (A) a PC3 (B) ve věkovém intervalu 10-15 let.



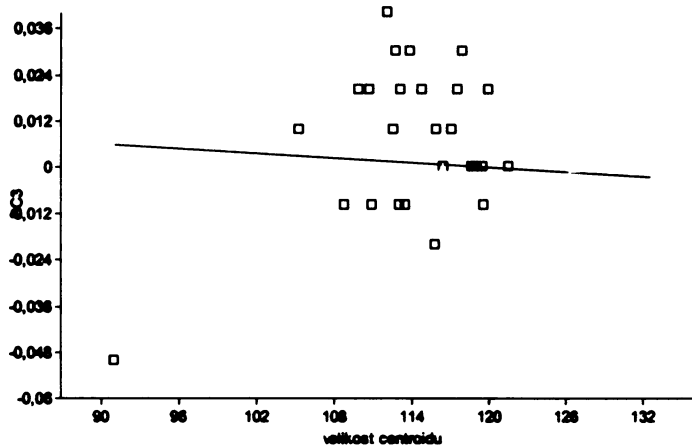


**Graf 4.25 - Bodový graf skóre 2. (18,7% variability) a 3. hlavní komponenty (12,4% variability).**  
 Po stranách grafu jsou znázorněny tvary v extrémních hodnotách komponent (v grafu označeny X).

Provedení lineární regrese poukazuje na to, že změna tvaru horního obličeje popisovaná hlavními komponentami PC2 a PC3 nezávisí na velikosti centroidu (graf 4.26). Při lineárním proložení závislosti PC 2 na velikosti centroidu (graf 4.27) vyšel korelační koeficient  $r = -0,0014$  ( $r\text{-square} = 2 \cdot 10^{-6}$ ). Pro závislost PC3 na velikosti centroidu je korelační koeficient  $r = -0,0742$  ( $r\text{-square} = 0,006$ ).



**Graf 4.26 - Závislost PC2 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = -0,0014$ . Modře jsou zobrazeni jedinci v 10 letech, žlutě jedinci v 15ti letech.**

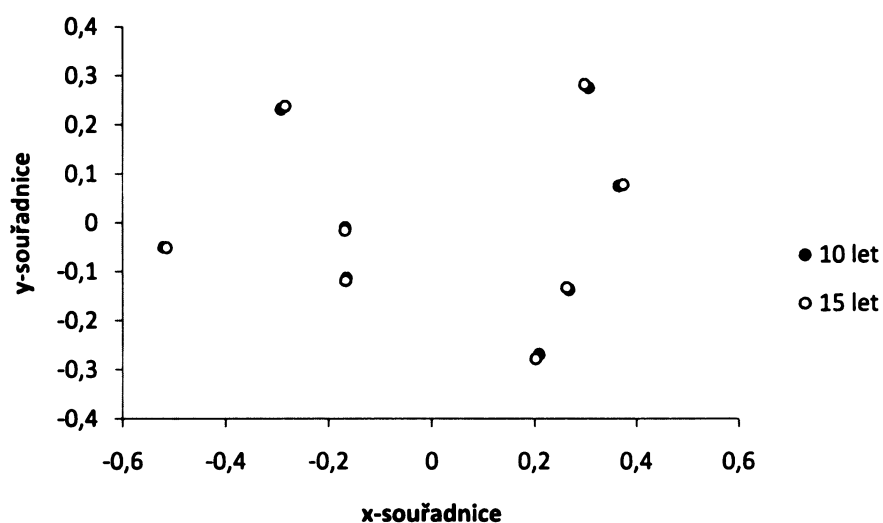


**Graf 4.27 - Závislost PC3 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = -0,0742$ . Modře jsou zobrazeni jedinci v 10 letech, žlutě jedinci v 15ti letech.**

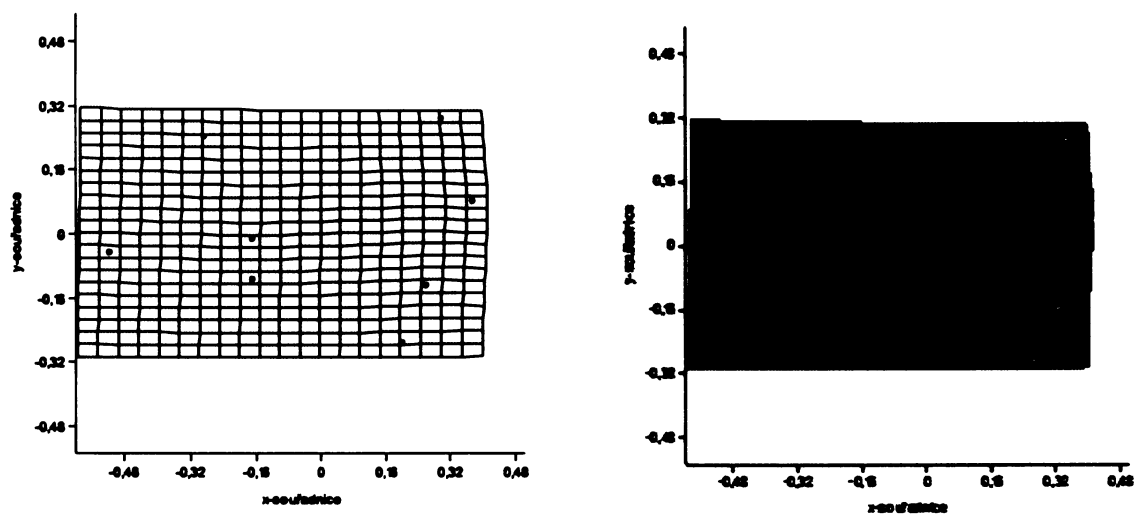
#### 4.3.2.2 Porovnání průměrných tvarů oblasti horního obličeje UCLP pacientů v intervalu 10-15 let

Dochází k méně výrazným změnám než v prvním období. Nadále dochází k relativnímu zkracování přední baze lební (S-N) a prodlužování její postselární části (Ba-S). (graf 4.28, graf 4.29) Inferiorně se posouvají body Ptm a Pmp jejichž vzájemná poloha zůstává relativně

konstantní. Dochází k retruzi nosní spiny (Sp) a k zvětšení vzdálenosti mezi ní a Pr, který se posouvá inferiorně. Relativně se zvětšují nosní kůstky (N-Rhi) a Rhi prominuje vpřed.



**Graf 4.28 - Zobrazení průměrné změny tvaru horního části obličeje mezi vybranými body ve věkovém rozmezí 10 až 15 let za použití Prokrustovské transformace.**



**Graf 4.29 - TPS - transformace průměrného tvaru oblasti horní části obličeje rozštěpových pacientů v 10 letech do průměrného tvaru v 15 letech, neafinní složka deformace.**

### 4.3.3 Interval 15-19 let

#### 4.3.3.1 Posouzení tvarových změn zodpovídajících za signifikantní rozdíly v intervalu 15-19 let

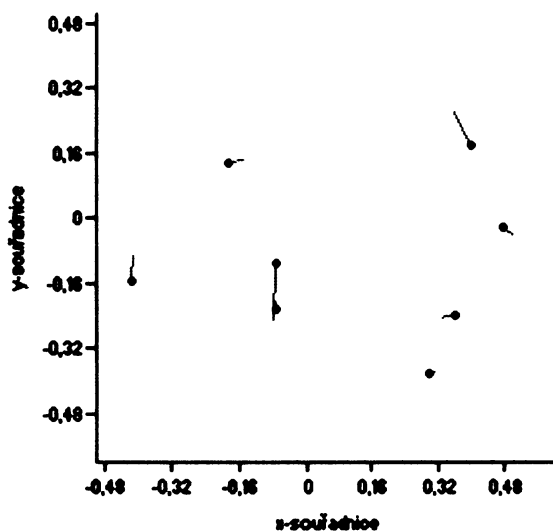
Analýzou hlavních komponent bylo celkově rozlišeno 7 významných hlavních komponent, které dohromady popisují 89% celkové variability (tab. 4.7). Nejlépe odděluje skupinu 15tiletých a 19tiletých jedinců PC2 (16,7% variability).

Tab. 4.7 - Přehled hlavních komponent, jejich latentní kořeny a % variability pro věkový interval 15 až 19 let. Jolliffe cut-off: 0,00018.

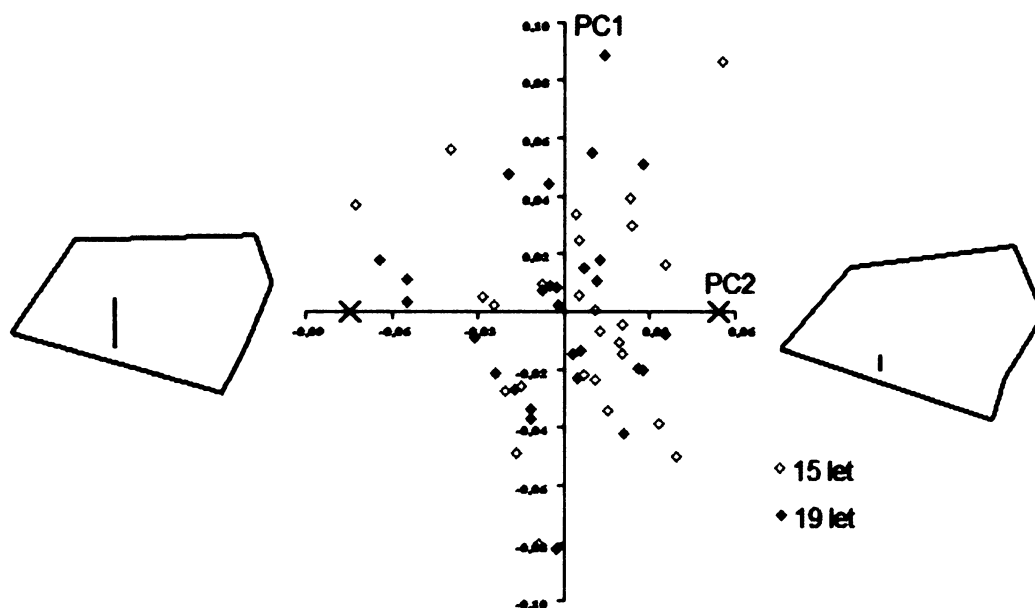
PC		8
eigenvalue		0,000152
% variance		3,652

PC	9	10	11	12	13	14	15	16
eigenvalue	0,000115	0,000107	0,000065	0,000070	0,000009	9,57E-16	3,70E-16	2,16E-16
% variance	2,755	2,565	1,567	0,485	0,079	2,30E-11	8,89E-12	5,19E-12

Tvarová změna, kterou popisuje PC2 (16,7% variability) spočívá zejména ve změně zakřivení baze lebni. (graf 4.30) Dochází k zmenšení úhlu Ba-S-N. Tyto tvarové změny jsou popisovány ve směru od kladných hodnot komponenty (15 let) k záporným hodnotám (19 let) (graf 4.31). Dále popisuje relativní zkrácení nosních kůstek a relativní prodloužení oblasti mezi rovinou patra a fossa pterygopalatina (Pmp-Ptm). Nosní spina se posouvá vpřed oproti okraji alveolárního výběžku maxily.

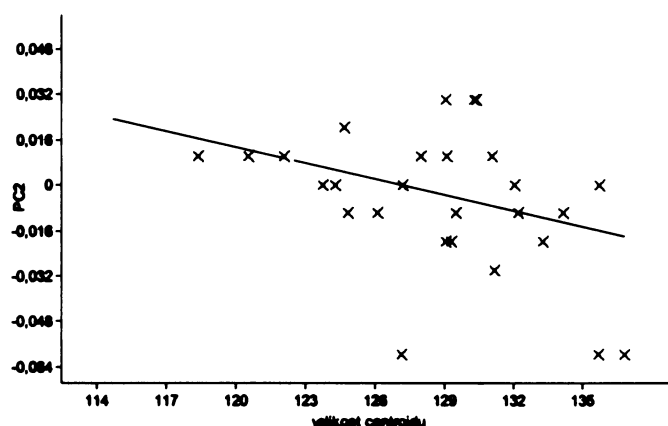


Graf 4.30 - PC skóre - směr a velikost variability tvaru vyjádřené PC2 ve věkovém intervalu 15-19 let.



**Graf 4.31 - Bodový graf skóre 2. (16,7% variability) a 1. komponenty (30% variability).** Po stranách grafu jsou znázorněny tvary v extrémních hodnotách komponenty PC2 (v grafu označeny X).

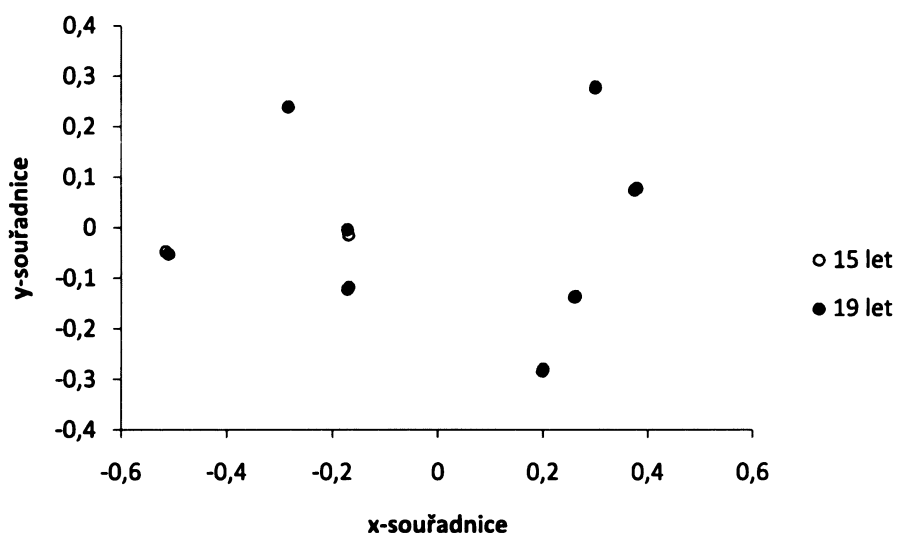
Přímka lineární regrese ukazuje na nepřímou závislost změny tvaru popisovanou PC2 na velikosti centroidu,  $r = -0,347$  ( $r\text{-square} = 0,12$ ). Jedinci s vyšší velikostí centroidu mají spíše tvar kraniá popisovaný zápornými hodnotami PC2. Velikosti centroidu se však u věkových kategorií 15 a 19 let prolínají. Z grafu je zřejmé, že velikost centroidu již s věkem neroste (graf 4.32).



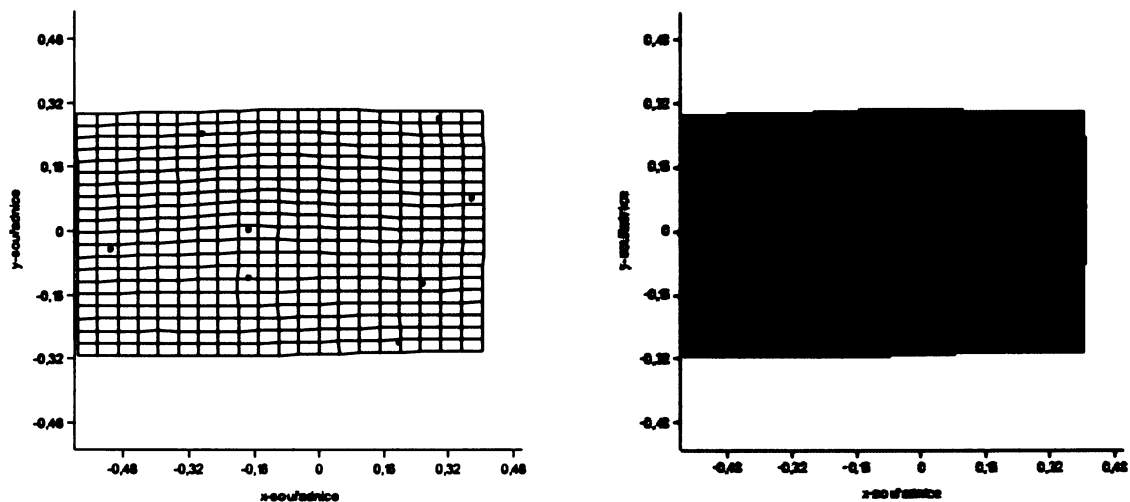
**Graf 4.32 - Závislost PC2 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = -0,347$ .** Žlutě jsou zobrazeni jedinci v 15 letech, zeleně jedinci v 19ti letech.

#### 4.3.3.2 Porovnání průměrných tvarů oblasti horního obličeje UCLP pacientů v intervalu 15-19 let

V tomto období již nedochází v oblasti horního obličeje téměř k žádným tvarovým změnám. Asi největší tvarovou změnou doprovázející toto věkové období je relativní oddálení fossa pterygopalatina od roviny patra (Ptm-Pmp). K malým posunům dochází v oblasti nosních kůstek, které prominují vpřed. Mění se také zakřivení baze lební, kdy se její úhel mírně zmenšuje (graf 4.33, graf 4.34). Relativní délka přední baze lební se již nemění, stejně jako zůstává relativně konstantní výška horní části obličeje. Nemění se ani relativní hloubka maxily.



**Graf 4.33 - Zobrazení průměrné změny tvaru horního části obličeje mezi vybranými body ve věkovém rozmezí 15 až 19 let za použití Prokrustovské transformace.**

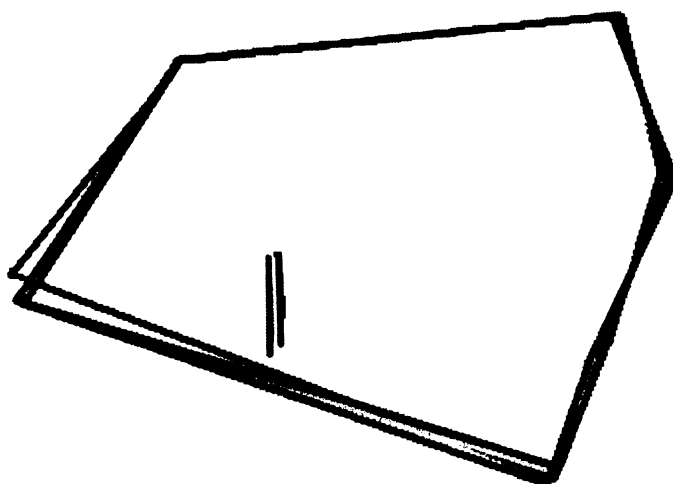


**Graf 4.34 - TPS - transformace průměrného tvaru oblasti horní části obličeje rozštěpových pacientů v 15 letech do průměrného tvaru v 19 letech, neafinní složka deformace.**

#### **4.3.4 Zhodnocení tvaru oblasti horního obličeje**

Za výraznou změnu probíhající v oblasti horního obličeje se dá označit zmenšení úhlu baze lební mezi 5tým a 10tým rokem života (obr. 4.4). Zmenšování úhlu baze lební pak pokračuje i v období puberty. V postpubertálním období se již velikost úhlu nemění. Relativně se zkracuje přední baze lební, a to zejména v prvním věkovém intervalu.

Po celou dobu relativně narůstají do délky nosní kůstky a zároveň prominují vpřed. V oblasti maxily dochází k její retruzi, a to zejména v období puberty. Mezi 15tým a 19tým rokem již nedochází k zásadním tvarovým změnám oblasti.

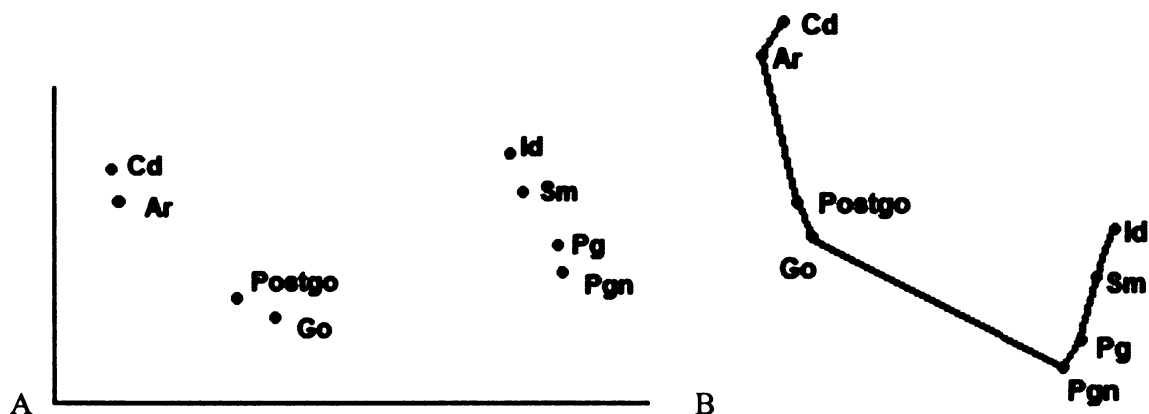


Obr. 4.4 - Grafické znázornění průměrných tvarů horního obličeje jedinců s UCLP v 5ti, 10ti, 15ti a 19ti letech (spojení landmarků S, N, Rhi, Sp, Pr, Ba, Ptm, Pmp)

#### 4.4 Posouzení změn tvaru mandibuly UCLP pacientů mezi sledovanými věkovými kategoriemi

K posouzení změn tvaru celého obličeje UCLP pacientů mezi sledovanými věkovými kategoriemi bylo použito celkem 8 landmarků – Id, Sm, Pg, Pgn, Go, Postgo, Ar, Cd (obr. 4.5).

Stejně jako v předchozích případech byla nejprve provedena Prokrustovská transformace a následně analýzy popisující změny tvaru v oblasti mandibuly.



Obr. 4.5 - Znázornění umístění význačných bodů v oblasti grafů. A - pro grafy PC skóre, TPS a graf průměrných změn tvarů. B – pro bodový graf skóre hlavních komponent.



#### 4.4.1 Interval 5-10 let

##### 4.4.1.1 Posouzení tvarových změn zodpovídajících za signifikantní rozdíly v intervalu 5-10 let

Analýzou hlavních komponent bylo celkově rozlišeno 5 významných hlavních komponent, které dohromady popisují 90,7% celkové variability (tab. 4.8). Nejlépe odděluje skupinu 5tiletých a 10tiletých jedinců PC2 spolu s PC3 (41,1% variability).

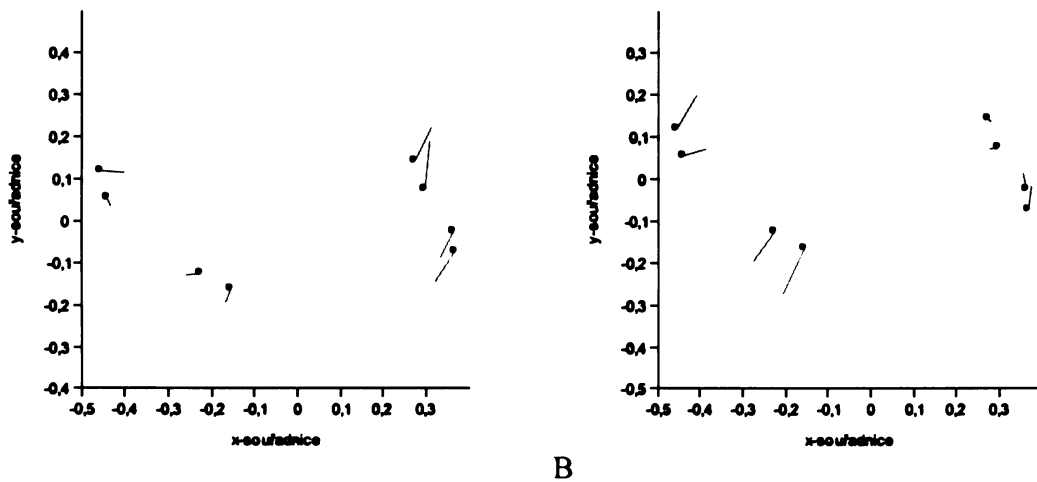
**Tab. 4.8 - Přehled hlavních komponent, jejich latentní kořeny a % variability pro věkový interval 15 až 19 let. Jolliffe cut-off: 0,0001.**

PC	6	7	8
eigenvalue	0,000073	0,000043	0,000042
% variance	3,243	1,915	1,868

PC	9	10	11	12	13	14	15	16
eigenvalue	0,000026	0,000017	0,000007	0,000003	3,15E-07	7,44E-16	2,77E-16	9,88E-17
% variance	1,148	0,734	0,304	0,112	0,014	3,28E-11	1,22E-11	4,36E-12

Hlavní změnou, kterou popisuje PC2 (22,7% variability) je relativní zmenšení výšky těla mandibuly u jedinců v 10ti letech (kladné hodnoty komponenty), oproti 5ti letým (záporné hodnoty komponenty). Bradový výběžek (Pg) u 10ti letých prominuje vpřed a střed supramentální konkavity (Sm) se oddaluje od horního okraje alveolárních výběžků (graf 4.34 A, graf 4.35).

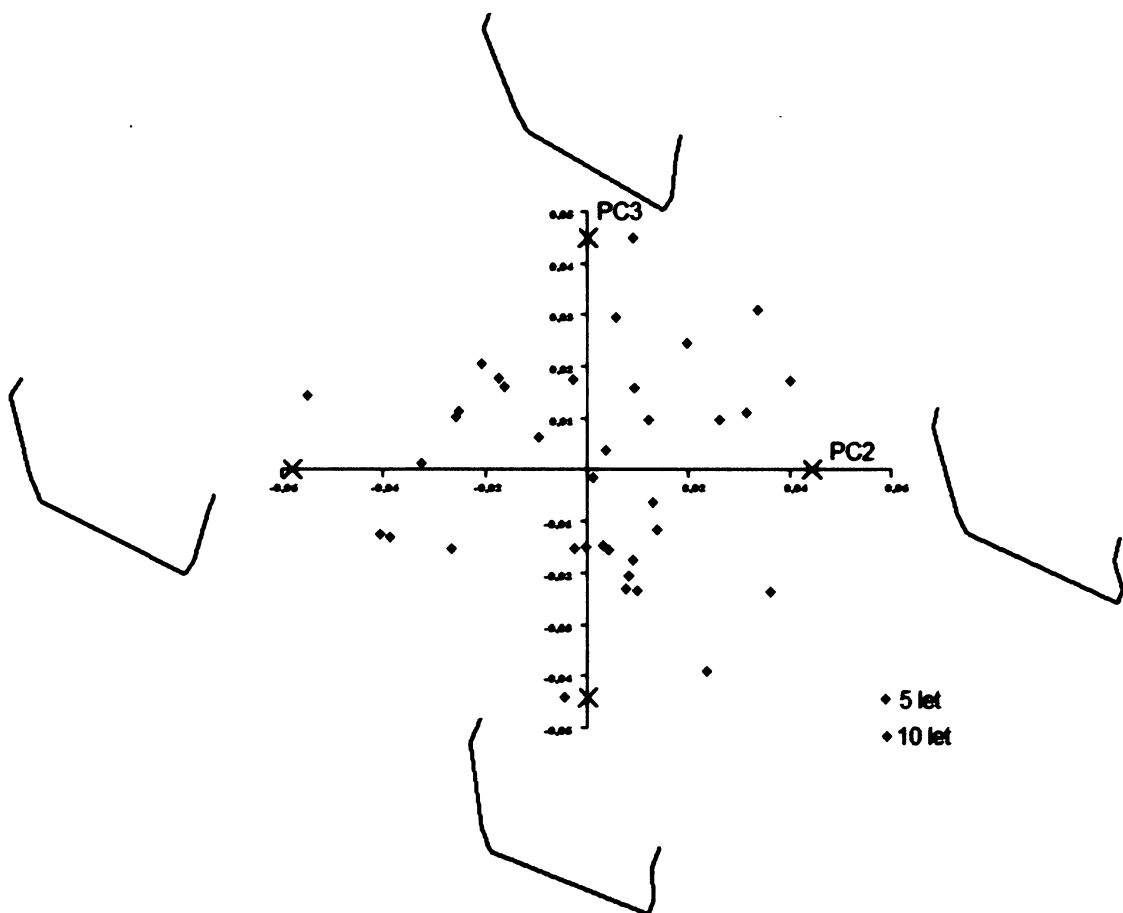
PC3 (18,4% variability) popisuje směrem od kladných hodnot (5 let) k záporným hodnotám komponenty (10 let) výrazné zmenšení mandibulárního úhlu (Cd-Go-Pgn) a oddálení landmarků Go a Id. Zároveň dochází k relativnímu zvětšení výšky těla mandibuly (Id-Pg), a to zejména relativním nárůstem oblasti mezi supramentální konkavitou a pogonionem. Bradový výběžek se posunuje superiorně (graf 4.34 B, graf 4.35).



A

B

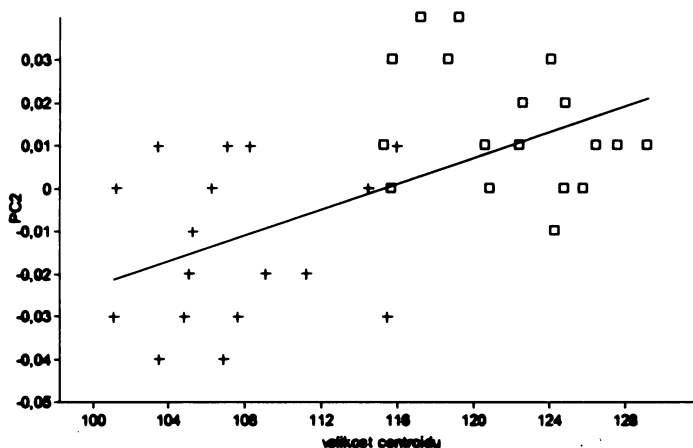
**Graf 4.35 - PC skóre -směr a velikost variability tvaru vyjádřené PC2 (A) a PC3 (B) ve věkovém intervalu 5-10 let.**



**Graf 3.36 - Bodový graf skóre 2. (22,7% variability) a 3. komponenty (18,4% variability). Po stranách grafu jsou znázorněny tvary v extrémních hodnotách komponent (označeny X).**

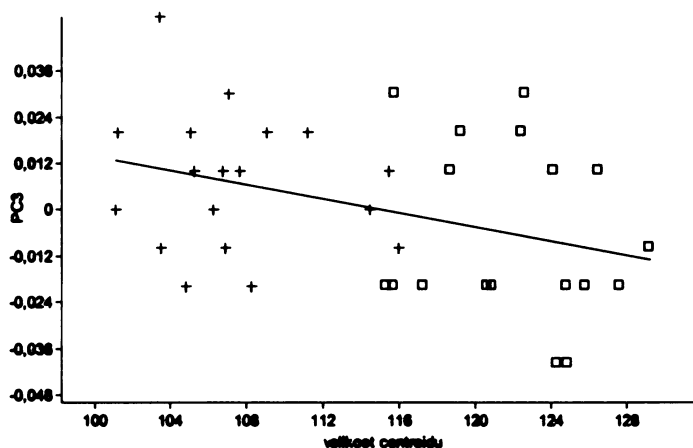
Provedení lineární regrese ukazuje na přímou závislost mezi velikostí centroidu a hodnotami skóre PC2 s velikostí korelačního koeficientu  $r = 0,55$  ( $r\text{-square} = 0,3$ ). Rozptyl v datech je způsoben z 30% velikostí centroidu. To znamená, že z 30% lze predikovat u PC2 tvar mandibuly u 10tiletých jedinců. (graf 3.37)

Lineární regrese provedená s hodnotami PC3 a velikostí centroidu ukazuje nepřímou závislost (graf 3.38) s korelačním koeficientem  $r = -0,369$  ( $r\text{-square} = 0,14$ ).



**Graf 3.37 - Závislost PC2 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = 0,55$ .**

Červeně jsou zobrazeni jedinci v 5 letech, modře jedinci v 10ti letech.

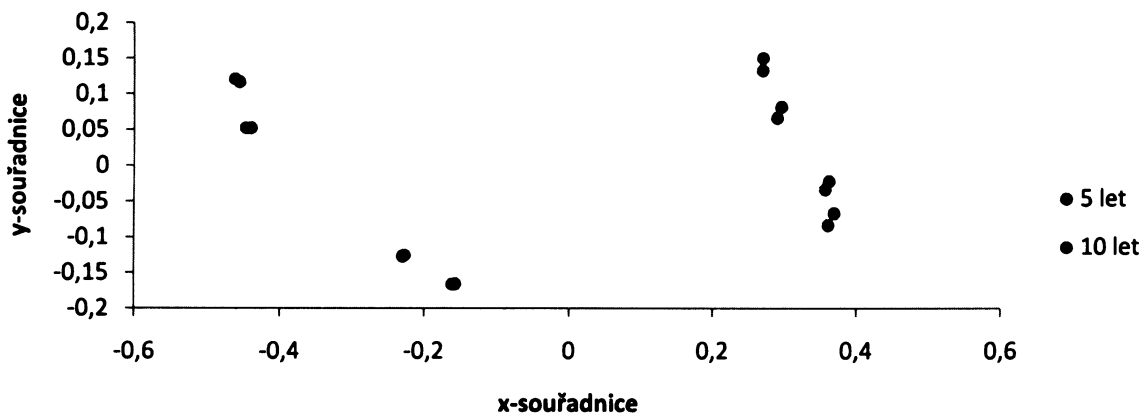


**Graf 3.38 - Závislost PC3 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = -$**

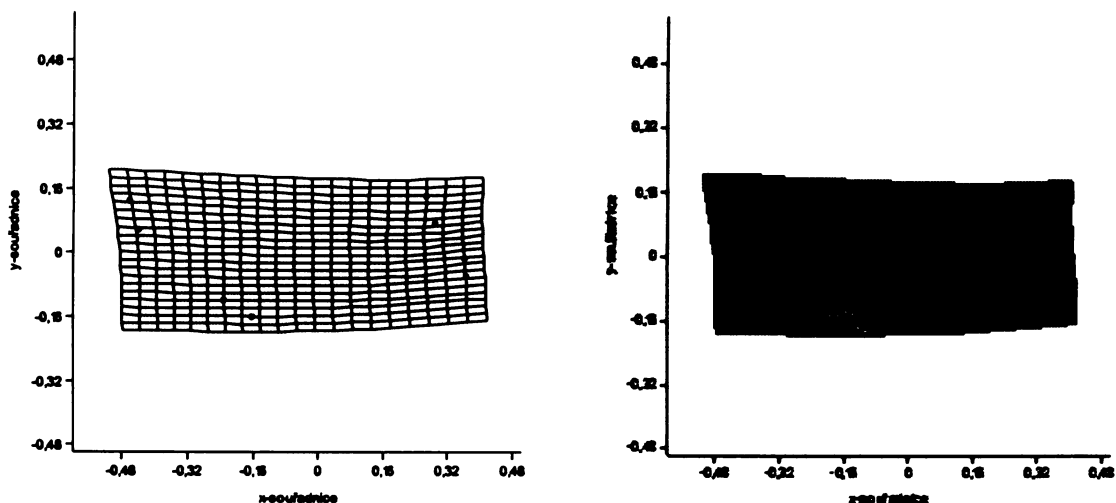
**0,369.** Červeně jsou zobrazeni jedinci v 5 letech, modře jedinci v 10ti letech.

#### 4.4.1.2 Porovnání průměrných tvarů mandibuly UCLP pacientů v intervalu 5-10 let

Mezi pátým a desátým rokem dochází v oblasti mandibuly k relativnímu snížení jejího těla, a to zejména díky relativnímu zkrácení vzdálenosti mezi supramentální konkavitou a pogonionem. Tělo mandibuly se relativně prodlužuje, brada prominuje vpřed a mandibulární úhel se zmenšuje (graf 3.39, graf 3.40).



Graf 3.39 - Zobrazení průměrné změny tvaru mandibuly mezi vybranými body ve věkovém rozmezí 5 až 10 let za použití Prokrustovské transformace.



Graf 3.40 - TPS - transformace průměrného tvaru oblasti mandibuly u rozštěpových pacientů v 5 letech do průměrného tvaru v 10 letech, neafinní složka deformace.

#### 4.4.2 Interval 10-15 let

##### 4.4.2.1 Posouzení tvarových změn zodpovídajících za signifikantní rozdíly v intervalu 10-15 let

Po provedení analýzy hlavních komponent bylo celkově rozlišeno 6 významných hlavních komponent, které dohromady popisují 92,1% celkové variability (tab. 4.9). Nejlépe odděluje skupinu 5tiletých a 10tiletých jedinců PC4 spolu s PC6 (18,1% variability).

Tab. 4.9 - Přehled hlavních komponent, jejich latentní kořeny a % variability pro věkový interval 10 až 15 let. Jolliffe cut-off: 0,00012.

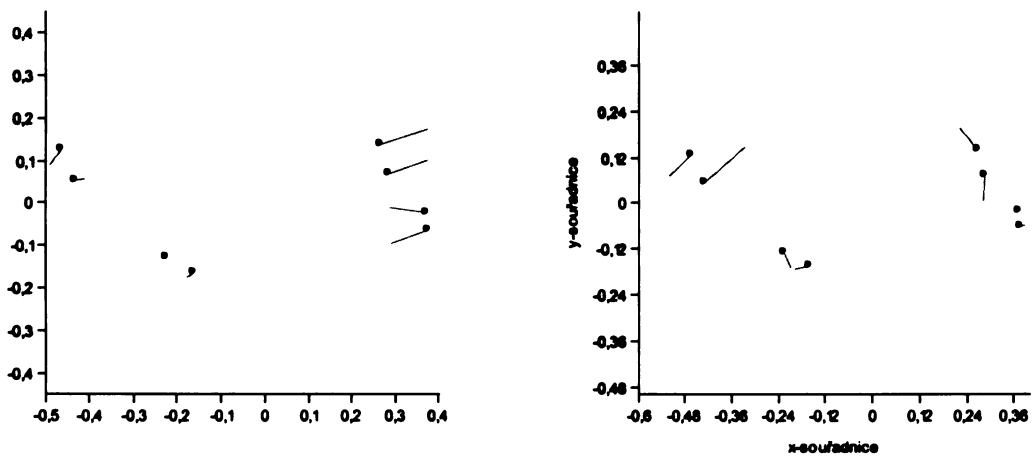
PC		7	8
eigenvalue		0,000085	0,000072
% variance		3,204	2,711

PC	9	10	11	12	13	14	15	16
eigenvalue	0,000022	0,000011	0,000009	0,000006	0,000001	7,89E-16	3,68E-16	1,44E-16
% variance	0,833	0,405	0,331	0,238	0,046	2,96E-11	1,38E-11	5,38E-12

Dále jsou popsány pouze PC4 a PC6.

PC4 představuje 13,5% variability. Velmi dobře od sebe rozlišuje skupinu 10ti (kladné hodnoty komponenty) a 15ti letých jedinců (záporné hodnoty komponenty). Výraznou změnou, která probíhá je protruze bradového výběžku. Alveolární výběžek se posouvá dorzálně. Prodlužuje se relativní vzdálenost délky těla mandibuly. Cd se posouvuje vpřed vůči Ar (graf 4.41 A, graf 4.42).

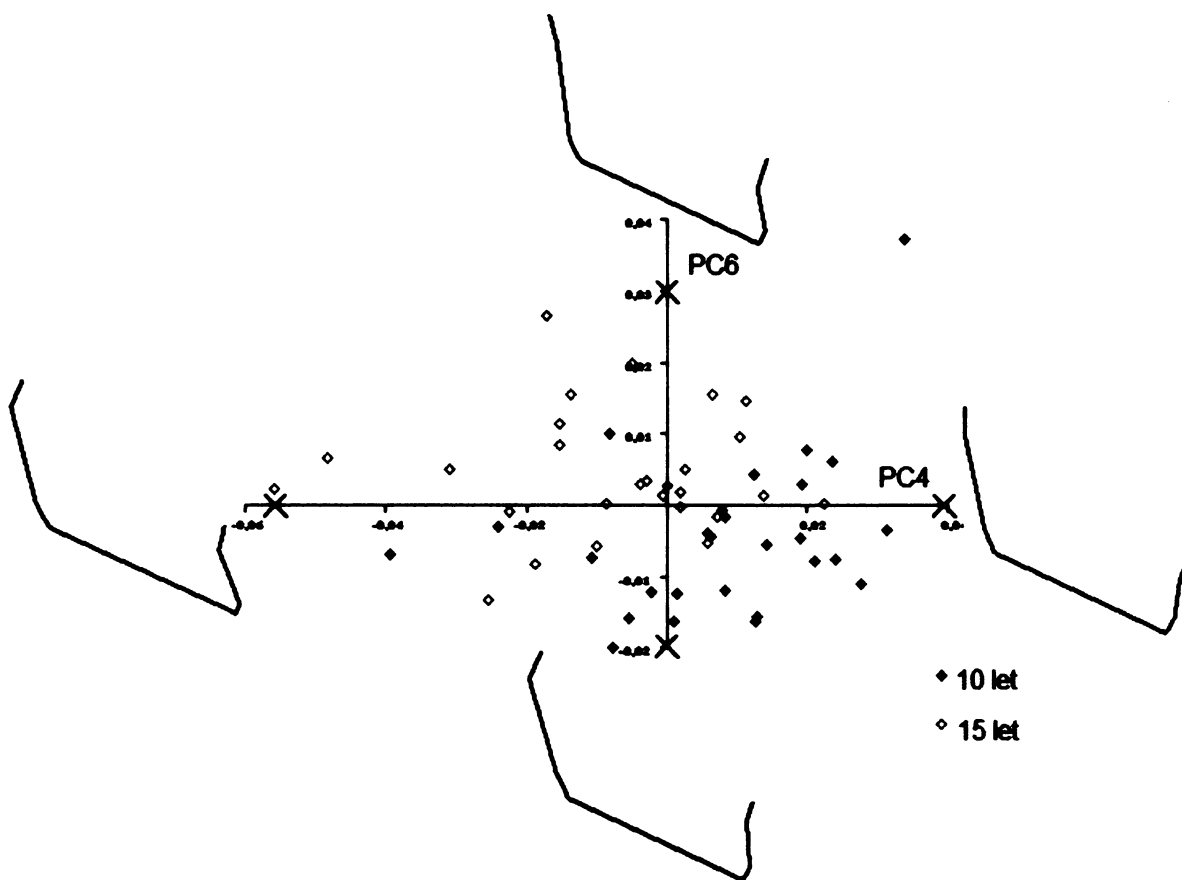
Nejvýraznější změnou, kterou popisuje PC6 (4,6% variability), je posun landmarku Ar anteriorním směrem vůči kondylu. Dále dochází k relativnímu nárůstu výšky mandibuly, a to zejména díky relativnímu zvětšení vzdálenosti mezi okrajem alveolárního výběžku a vrcholu supramentální konkavity (graf 4.41 B, graf 4.42).



A

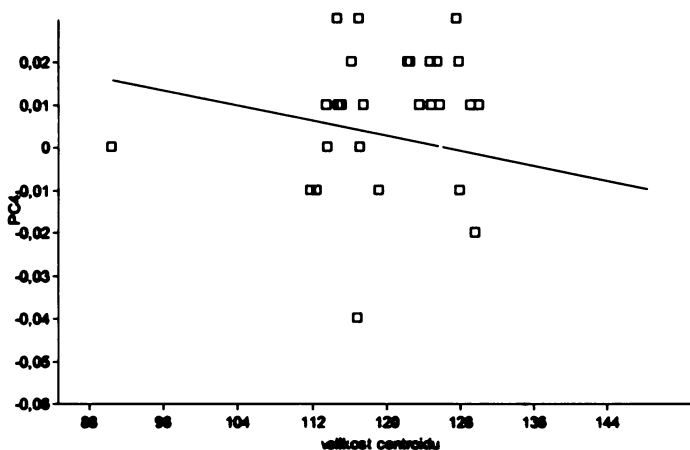
B

**Graf 4.41 - PC skóre - směr a velikost variability tvaru vyjádřené PC4 (A) a PC6 (B) ve věkovém intervalu 10-15 let.**

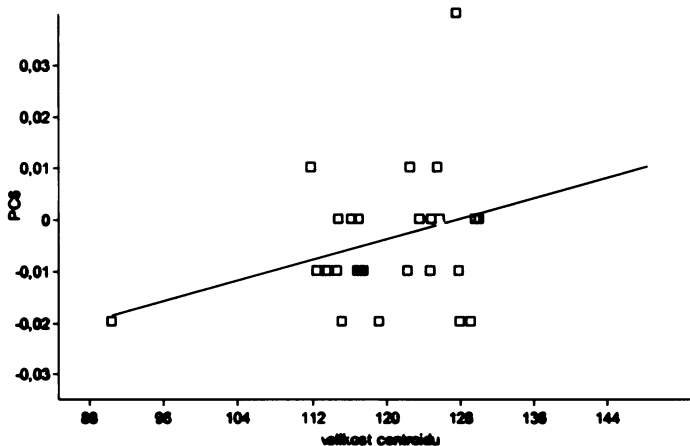


**Graf 4.42 - Bodový graf skóre 4. (13,5% variability) a 6. komponenty (4,6% variability). Po stranách grafu jsou znázorněny tvary v extrémních hodnotách komponent (v grafu označeny X).**

Lineární regrese hodnot skóre PC4 a velikosti centroidu (graf 4.43) ukazuje na přímou závislost těchto dvou veličin, avšak s nízkou hodnotou korelace  $r = -0,249$  ( $r\text{-square} = 0,062$ ). Lineární regrese PC4 a velikosti centroidu (graf 4.44) ukazuje na nepřímou závislost s velikostí korelačního koeficientu  $r = 0,427$  ( $r\text{-square} = 0,182$ ).



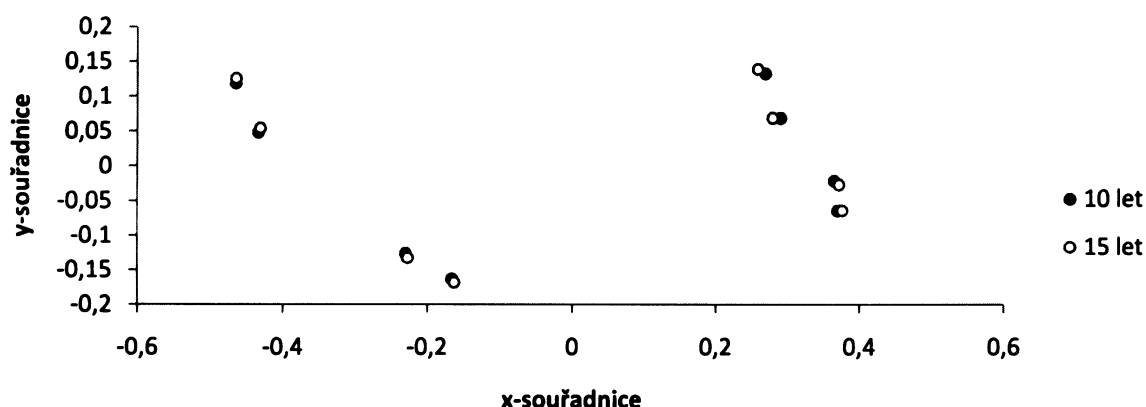
**Graf 4.43 - Závislost PC4 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = -0,249$ .** Modře jsou zobrazeni jedinci v 10ti letech, žlutě jedinci v 15ti letech.



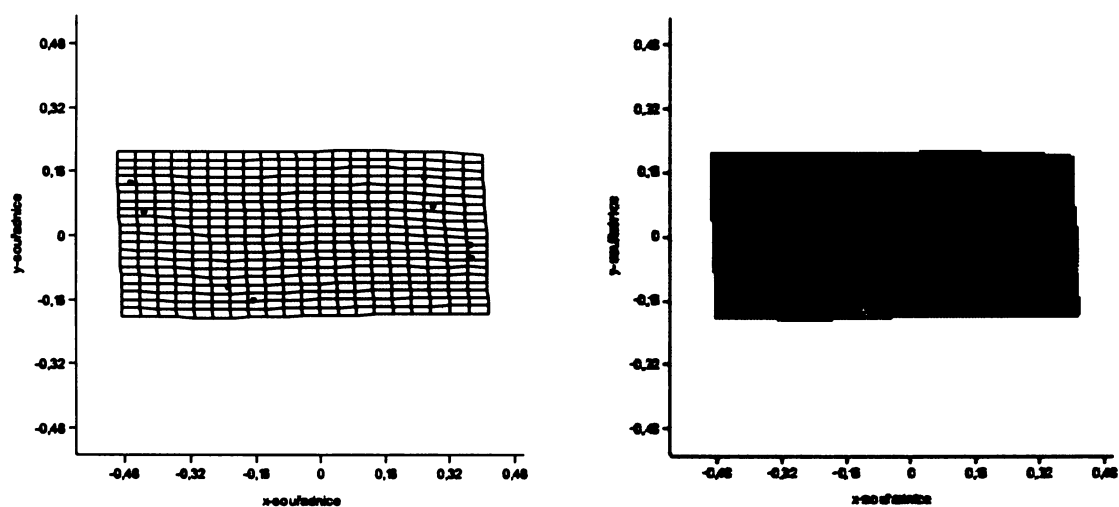
**Graf 4.44 - Závislost PC6 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = 0,427$ .** Modře jsou zobrazeni jedinci v 10ti letech, žlutě jedinci v 15ti letech.

#### 4.4.2.2 Porovnání průměrných tvarů mandibuly UCLP pacientů v intervalu 10-15 let

Nejvýraznější tvarovou změnou probíhající mezi 10tým a 15tým rokem, ke které dochází v oblasti mandibuly, je protruze brady. Bradový výběžek se posouvá anterioinferiorně. Relativní délka těla mandibuly se prodlužuje. Zároveň se relativně zvětšuje výška těla mandibuly a její alveolární výběžek se posouvá dorzálně. Větev mandibuly se vertikalizuje a úhel Cd-Go-Pgn se zmenšuje (graf 4.45, graf 4.46).



Graf 4.45 - Zobrazení průměrné změny tvaru mandibuly mezi vybranými body ve věkovém rozmezí 10 až 15 let za použití Prokrustovské transformace.



Graf 4.46 - TPS - transformace průměrného tvaru oblasti mandibuly u rozštěpových pacientů v 10 letech do průměrného tvaru v 15 letech, neafinní složka deformace.



#### 4.4.3 Interval 15-19 let

##### 4.4.3.1 Posouzení tvarových změn zodpovídajících za signifikantní rozdíly v intervalu 15-19 let

Analýzou hlavních komponent bylo celkově rozlišeno 5 významných hlavních komponent, které dohromady popisují 91,1% celkové variability (tab. 4.10). Nejlépe odděluje skupinu 15tiletých a 19tiletých jedinců PC4 (10,3% variability).

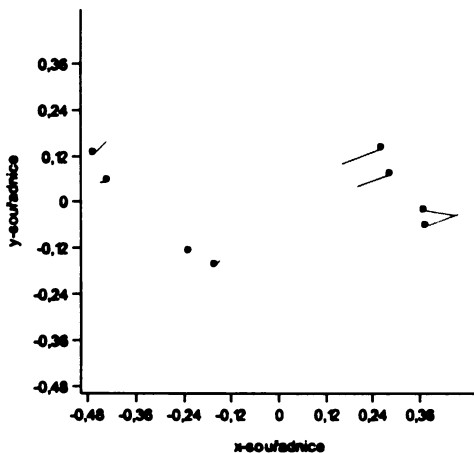
**Tab. 4.10 - Přehled hlavních komponent, jejich latentní kořeny a % variability pro věkový interval 15 až 19 let. Jolliffe cut-off: 0,00012.**

PC		6	7	8
eigenvalue		0,000104	0,000065	0,000030
% variance		3,711	2,340	1,072

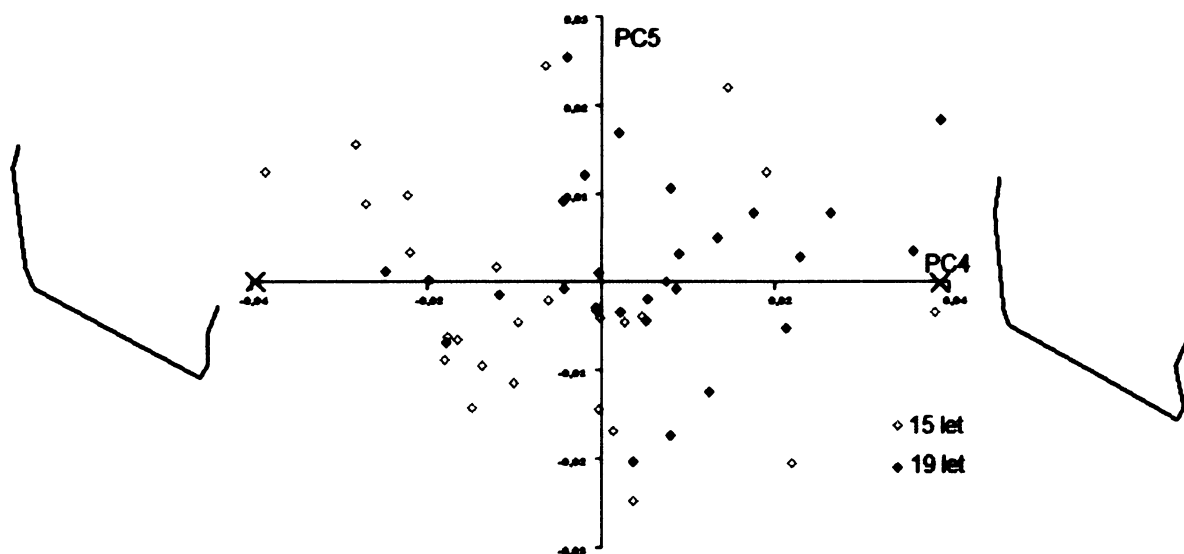
PC	9	10	11	12	13	14	15	16
eigenvalue	0,000019	0,000013	0,000009	0,000007	0,000002	7,92E-16	5,26E-16	1,08E-16
% variance	0,685	0,448	0,309	0,233	0,074	2,83E-11	1,88E-11	3,86E-12

PC4 představuje 10,3% variability. Jako jediná z hlavních komponent dokáže rozdělit dobře rozdělit věkové skupiny od sebe. Ve směru od záporných hodnot komponenty (15 let) dochází k zřetelnému posunu bradového výběžku vpřed. Relativně se zvětšuje vzdálenost mezi Sm a Pg. Zároveň se příliš nemění postavení větve mandibuly a její délka relativně narůstá jen

mírně. Dochází tak k relativnímu nárůstu vzdálenosti Cd-Pgn. Mírně narůstá relativní vzdálenost mezi body Cd-Ar a Go-Postgo, landmarky Pg a Pgn se naopak relativně přibližují. (graf 4.47, graf 4.48)

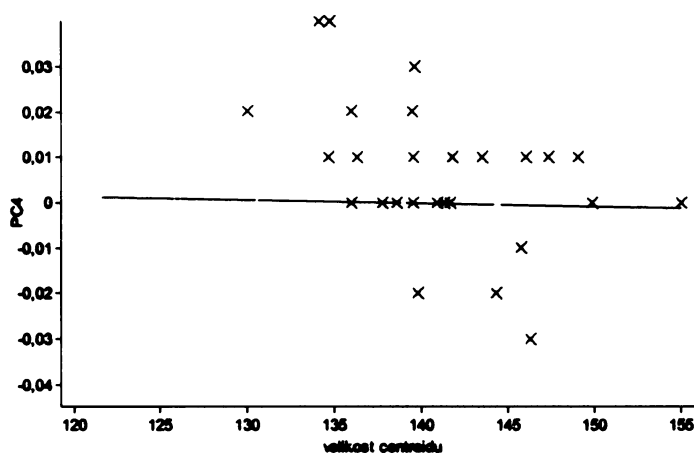


**Graf 4.47 - PC skóre - směr a velikost variability tvaru vyjádřené PC4 ve věkovém intervalu 15-19.**



**Graf 4.48 - Bodový graf skóre 4. (10,3% variability) a 5. komponenty (4,6% variability).** Po stranách grafu jsou znázorněny tvary v extrémních hodnotách komponenty PC4 (v grafu označeny X).

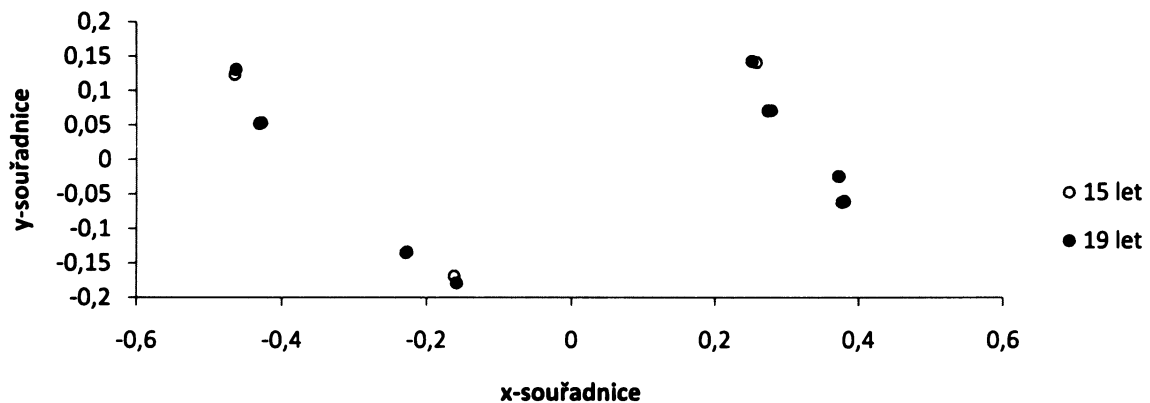
Lineární proložení grafu s veličinami PC4 a velikostí centroidu neukazuje na závislost mezi těmito dvěma veličinami (graf 4.49). Korelační koeficient  $r = -0,027$  ( $r\text{-square} = 0,0007$ ).



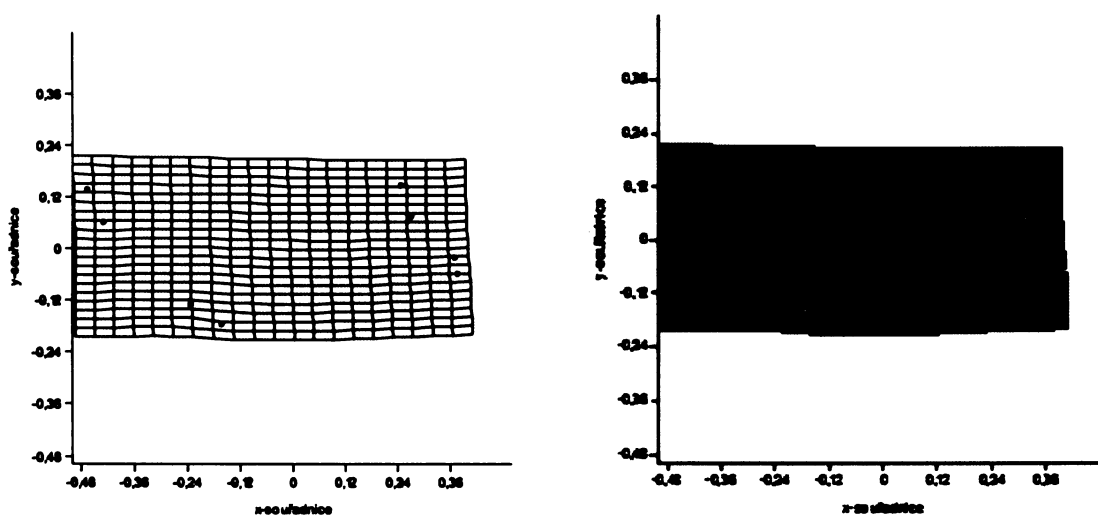
**Graf 4.49 - Závislost PC4 na velikosti centroidu znázorněna přímkou lineární regrese,  $r = -0,027$ .** Žlutě jsou zobrazeni jedinci v 15ti letech, zeleně jedinci v 19ti letech.

#### 4.4.3.2 Porovnání průměrných tvarů mandibuly UCLP pacientů v intervalu 15-19 let

V období mezi 15ti a 19ti lety dochází k napřímení větve mandibuly. Zmenšuje se úhel Cd-Go-Pgn. Go se přitom posouvá inferiorně. Dochází k mírnému nárůstu výšky těla mandibuly. Horní okraj alveolárních výběžků se posouvá dorzálně vůči bradě (graf 4.50, graf 4.51).



Graf 4.50 - Zobrazení průměrné změny tvaru mandibuly mezi vybranými body ve věkovém rozmezí 15 až 19 let za použití Prokrustovské transformace.



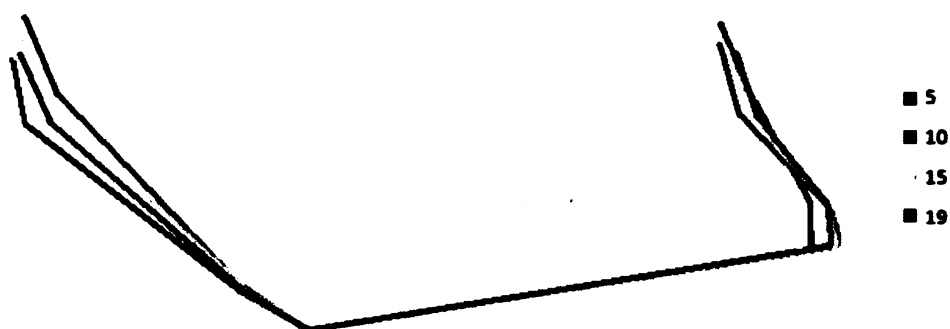
Graf 4.51 - TPS - transformace průměrného tvaru oblastí mandibuly u rozštěpových pacientů v 15 letech do průměrného tvaru v 19 letech, neafinní složka deformace.

#### 4.4.4 Zhodnocení tvaru mandibuly

Na obr. 4.6 jsou vyobrazeny průměrné tvary mandibuly UCLP jedinců v 5,10,15 a 19 let. Mandibula se proměňuje po celé období růstu. Dochází k relativnímu prodloužení těla mandibuly i její větve. Mandibulární úhel se postupně zmenšuje, stejně jako úhel brady (Go-Pgn-Id). Bradový výběžek se posouvá anterioinferiorně. Nejvíce pak prominuje v dospělosti.

Výška těla dolní čelisti je relativně největší v 5ti letech a v období mezi 5tým a 10tým rokem se významně zkracuje. V dalších obdobích pak relativně narůstá a v 19ti letech se blíží relativním rozměrům 5tiletých dětí.

Mění se i pozice bodů Cd a Ar. Ar se posouvá vůči Cd anteriorně.



**Obr. 4.6 - Grafické znázornění průměrných tvarů mandibuly jedinců s UCLP v 5ti, 10ti, 15ti a 19ti letech (spojení landmarků Id, Sm, Pg, Pgn, Go, Postgo, Ar, Cd).**

## 5 Diskuze

Diplomová práce se zabývá retrospektivním sledováním longitudinálního vývoje splachnokrania jedinců s celkovým jednostranným rozštěpem rtu a patra. Je zaměřena na porovnání tvarových změn v průběhu růstu krania. Toto téma již bylo zpracováváno v dřívějších studiích, avšak předkládaná práce přináší jiný pohled na problematiku využitím nové metody – geometrické morfometrie. Doposud byly porovnávány skupiny jedinců na základě průměrných ukazatelů a do studií byl zařazován i faktor velikosti. Tento parametr právě geometrická morfometrie odstraňuje a tím umožňuje srovnávat tvarovou proměnlivost objektů. Hlavní rozdíl od metod klasické morfometrie je schopnost porozumět tvaru objektu jako celku, nikoliv nepřímo prostřednictvím fragmentárních měření. Má široké využití v biologických vědách, zejména pak v antropologii. (Richtsmeier et al., 2002) Využití geometrické morfometrie pro studium vývoje krania jedinců s rozštěpovými vadami se doposud nevyskytuje v mnoha studiích. Srovnání pomocí geometrické morfometrie můžeme nalézt např. ve studii Velemínské a kol. (2006), kde byly zkoumány změny ve vývoji krania u jedinců s UCLP s repozicí a bez repozice nosního septa v průběhu puberty. Ze zahraničních studií pak byla využita tato metoda ve studii okluzních poměrů mezi 9tým a 17tým rokem jedinců s CLP, kterou vypracoval Singh a kol. (2004).

Problematikou vývoje krania u rozštěpových vad se v České republice zabýval zejména Šmahel, který na toto téma vypracoval hned několik studií. Jedná se většinou o srovnávací studie různých rozštěpových vad, např. Šmahel, Brejcha (1983), či operačních přístupů, např. Šmahel, Müllerová (1994b).

Specifikem této práce je též charakter longitudinální studie, kdy jsou v celém průběhu zachyceni stejní jedinci (vždy minimálně ve třech věkových kategoriích jdoucích po sobě). Většina studií je koncipována na základě transverzálních dat či porovnání zkoumaného souboru se souborem kontrolním. Z dřívějších longitudinálních studií uvádím např. Šmahel a Müllerová (1996), ta se však zabývá pouze vývojem tvaru krania v pubertálním a postpubertálním období. Ze zahraničních prací pak byla jako longitudinální koncipována výše zmíněná studie pro porovnání okluzních poměrů, Singh a kol. (2004).

## Vyhodnocení změn tvaru u pacientů s UCLP

Ve shodě s mnoha studii potvrzuje předkládaná práce zásadní proměnu proporcí obličeje ve smyslu redukce hloubkových rozměrů a relativního prodloužení výšky obličeje. Dochází k ní po celé období růstu a je způsobena vertikálním růstem splachnokrania. U pacientů s UCLP je tato skutečnost umocněna vlivem retruze maxily jako následku operačních zákroků, zejména palatoplastiky. Po palatoplastice dochází k tahu jizev a proosifikování patra bez růstových sutur. Na zkrácení horní čelisti se může podílet také primární růstová nedostatečnost. (Šmahel, Müllerová, 2000). Šmahel (1990) uvádí, že již před palatoplastikou (tj. cca před 5 rokem života) je vytvořena většina základních kraniofaciálních odchylek, jako je menší výška horního obličeje, dentoalveolární retroinklinace na maxile, posun horní čelisti oproti bazi lebni nazad či zkrácení větve i těla dolní čelisti. Pouze hloubka horní čelisti není zmenšena. Zkrácení tak nastává až postoperačně v pozdějším věku, kdy nabývá charakteru nejzávažnější alterace.

Nedostatečný růst hloubky maxily jako nejzávažnější deviace kraniofaciálního vývoje u rozštěpových pacientů je popsán ve více studiích, např. Hayashi a kol. (1976), Lambrecht a kol. (2000) a dalších. Potvrzuje to i popisovaný soubor. Dochází k relativnímu zkrácení hloubky maxily již v období mezi 5tým a 10tým rokem, v období puberty je tato tendence umocněna. Mezi 10tým a 15tým rokem života dochází k oploštění skeletálního profilu relativním zkrácením oblasti maxily a zároveň relativním nárůstem délky těla mandibuly. Postpubertálně se hloubka maxily již relativně nemění, avšak konvexita obličeje se i nadále zmenšuje. Což je dáno relativním nárůstem délky těla mandibuly a její protruzí v tomto období. Popisovaný vývoj konvexity obličeje je ve shodě se studií Šmahela a Müllerové (1996).

Ve vertikálním směru obličeje relativně narůstá po celou dobu vývoje. V období mezi 5tým a 10tým rokem života se přední výška obličeje relativně zvětšuje zejména díky relativnímu nárůstu vzdálenosti mezi horním a dolním alveolárním výběžkem. Přilehlé oblasti se naopak oplošťují. V období puberty se alveolární výběžky zpětně relativně přibližují, přičemž prodloužení přední výšky obličeje je způsobeno zejména nárůstem výšky těla mandibuly. Relativně zvětšenou výšku těla mandibuly u 15tiletých jedinců oproti 10tiletým uvádí také Velemínská a kol. (2006). Výška oblasti horního obličeje se v období puberty podle porovnání průměrných tvarů oblasti též relativně zvětšuje, avšak ne tak výrazně jako je tomu u výšky těla mandibuly. Relativní nárůst výšky horní části obličeje (N-Pr) je dán nárůstem

vzdálenosti mezi nosní spinou a okrajem horního alveolárního výběžku (Sp-Pr). Vzdálenost okrajů nosní apertury (N-Sp) zůstává relativně neměnná a v porovnání s celkovou přední výškou obličeje nabývá méně významných rozměrů. Tento poznatek koresponduje s literaturou, která popisuje růst vzdálenosti N-Sp jako nedostatečný. Např. Šmahel a Brejcha (1985) uvádějí, že zkrácení daného rozměru je u úplných rozštěpů natolik velké, že do značné míry vyrovnává prodloužení dolního obličeje, což vede k ještě většímu porušení vertikální proporcionality. Stejný důsledek popisují i Hayashi a kol. (1976). Proběhlé studie srovnávaly parametry krania dospělých jedinců s kontrolou. Ačkoliv Hotellingův test neprokázal signifikantní rozdíly mezi tvarem horní části obličeje mezi 5tým a 10tým rokem, metoda TPS ukazuje silnou deformaci souřadnicové sítě při transformaci průměrného tvaru obličeje 5tiletých jedinců do průměrného tvaru 10tiletých jedinců. To může být zapříčiněno již zmiňovaným hraničním počtem jedinců ve studii v daném období. Změny provázející zmiňované období ve směru vertikálního růstu horní oblasti obličeje spočívají v relativním snížení celé oblasti, a to zejména díky relativnímu snížení oblasti mezi nosní spinou a okrajem alveolárního výběžku maxily. Naopak výška nosní apertury (N-Sp) se relativně prodlužuje.

Zároveň s vertikálním růstem přední výšky obličeje roste relativně i zadní výška obličeje (S-Go), a to ve všech sledovaných obdobích. V literatuře je změna poměru přední a zadní výšky obličeje spojována se změnou postavení mandibuly ve smyslu její posteriorotace a poruchy vertikálních mezičelistních vztahů u jedinců s UCLP, např. Šmahel a Müllerová (2000a). Podle Šmahela a Müllerové (2000b) dochází v závislosti na věku ke zhoršení také sagitálních mezičelistních vztahů, které se před operací patra neliší od zdravých jedinců a k jeho výraznému zhoršení dochází v období puberty. Vzhledem k volbě význačných bodů a možnostem zhodnocení tvarových změn pomocí geometrické morfometrie nebyl tento ukazatel prověřován.

Charakteristikou s velkou proměnlivostí je oblast nosních kůstek. Ty se relativně zvětšují až do 15tého roku života a zároveň se jejich dolní okraj (Rhi) posunuje anteriorním směrem. Po 15tém roce se relativní velikost nosních kůstek již nemění, avšak jejich dolní okraj stále prominuje vpřed. Šmahel a kol. (1993) uvádějí, že délka nosních kůstek je u rozštěpových pacientů signifikantně větší než u zdravé kontroly. A dřívější studie Šmahel a Brejcha (1985) dávají do souvislosti prodloužení nosních kůstek a závažnost rozštěpové vady. Výraznější nárůst se nalézá u úplných rozštěpů, což souvisí s větší retruzí horní čelisti.

V oblasti baze lební byl zaznamenán relativní nárůst její postselární části (S-Ba) a relativní zkrácení přední baze lební (S-N), a to až do 15tého roku. To potvrzuje i studie Šmahela a Müllerové (1994a), ve které udávají nárůst vzdálenosti S-N mezi 10tým a 15tým rokem života o 4% a vzdálenosti S-Ba o 8%. Tyto údaje značí relativní nárůst postselární baze lební oproti její přední části. Jedinci z této studie byli podrobeni operační metodě primárního štěpování. Avšak z jiné studie, Šmahela a Müllerové (1994b), vyplývá, že ve vývoji obličejových charakteristik mezi jedinci s periosteoplastikou a s primárním štěpováním nejsou rozdíly, s výjimkou větší proklinace horních řezáků a alveolárního výběžku u jedinců po periosteoplastice, což vede ke zlepšení sagitálních mezičelistních vztahů. Ross (1965) uvádí, že v porovnání se zdravou kontrolou mají jedinci s rozštěpovou vadou kratší bazi lební. Příčinu toho však nevysvětluje jako možnou anomálii lební baze, ale jako celkovou menší velikost jedinců s rozštěpovou vadou. Mezi 15tým a 19tým rokem života se již relativní velikost baze lební nemění. Mění se však její zakřivení, kdy se úhel baze lební (Ba-S-N) zmenšuje. Tento trend se vyskytuje i v předcházejících obdobích. Zmenšení úhlu baze lební nacházíme i zdravých jedinců. Např. Lewis a Roche (1977) popisují signifikantní zmenšení úhlu baze lební od narození do 2 let. I po druhém roce života však dochází dále k jeho mírnému zmenšování, a to zejména u chlapců. Tento trend probíhá až do postpubertálního období, kdy se zcela vytrácí. Umemura a Yamaguchi (1995) pak uvádí, že není signifikantní rozdíl ve velikosti úhlu baze lební mezi jedinci s UCLP a zdravou kontrolou.

Změna zodpovídající za rozdíl tvaru mandibuly mezi pěti a desetiletými jedinci spočívá zejména v relativním zmenšení výšky těla mandibuly, prodloužení těla mandibuly a v prominenci brady. Podle Nakamura a kol. (1972) vykazuje délka těla mandibuly u pacientů s UCLP mezi pátým a osmým rokem signifikantně menší nárůst než u zdravé kontroly. V pubertálním období pak dochází zejména k relativnímu nárůstu délky větve mandibuly a i nadále se relativně prodlužuje délka těla mandibuly, avšak ne tak výrazně jako v předcházejícím období. Na rozdíl od prepubertálního vývoje se v pubertě relativně zvětšuje výška těla mandibuly. V postpubertálním období pokračuje relativní nárůst těla mandibuly a posun bradového výběžku anterioinferiorním směrem. Ačkoliv se relativně mandibula zvětšuje a po celou dobu vývoje nabývá v rámci splanchnokrania významnějších rozměrů, tak Šmahel a Müllerová (2000a) popisují, že u rozštěpových pacientů je oproti zdravé kontrole zkrácena jak větve, tak tělo mandibuly.



## **Zhodnocení variability tvarových změn**

Ze studie vyplývá, že změny zodpovědné za signifikantní rozdíly mezi věkovými kategoriemi zaujímají různé procento z celkové variability. Největší podíl na celkové variabilitě mají změny zodpovědné za rozdíly mezi nejnižšími věkovými kategoriemi. Značí to, že v tomto období jsou změny většího charakteru. Kdežto změny probíhající v postpubertálním období jsou často charakterizovány hlavními komponentami s nižším podílem na celkové variabilitě. Charakteristické změny jsou tedy menšího rázu či lokálního charakteru.

## **Zhodnocení závislosti velikosti centroidu a změn popisovaných hlavními komponentami**

Zhodnocení závislosti velikosti centroidu na hlavních komponentách popisujících signifikantní rozdíly mezi věkovými kategoriemi ukazuje na přímou závislost mezi velikostí centroidu a signifikantními změnami splachnokrání probíhajícími mezi 5tým a 10tým rokem života. V tomto období dochází k největšímu nárůstu velikosti centroidu (tj. nárůstu velikosti části obličeje vyhrazeného význačnými body). Změny, které jsou popisovány pomocí první hlavní komponenty, ukazují na silnou korelaci s velikostí. Je zde tedy poměrně vysoká prediktabilita vývoje mezi 5tým a 10tým rokem života. V pubertálním období již prediktabilita vývoje tvaru kranií na základě jeho velikosti není možná. Velikost centroidu rozděluje jedince různých věkových kategorií, avšak tvarová změna zodpovídající za signifikantní rozdíl mezi věkovými kategoriemi na velikosti centroidu nezávisí. Ještě výrazněji je to zřejmé v postpubertálním období, kdy je velikost centroidu jedinců poměrně stálá, vykazuje známky individuální velikosti a nedokáže od sebe rozlišit věkové skupiny 15 a 19 let.

## 6 Závěr

Diplomová práce se zabývá problematikou vývoje splachnokrania u celkového jednostranného rozštěpu rtu a patra. Je založena na studiu splachnokrania chlapců po primární periosteoplastice ve věku 5, 10, 15 a 19 let a je pojata jako longitudinální studie. Data byla získána digitalizací laterálních telorentgenových snímků hlavy a zpracována za pomoci metod geometrické morfometrie.

Na začátku práce byly stanoveny cíle. Jedním z těchto cílů bylo popsat k jakým tvarovým změnám splachnokrania dochází u pacientů s UCLP a jak tyto změny probíhají v závislosti na věku. Tvarová proměnlivost je během vývoje zřejmá. Tím byla potvrzena i hypotéza, že během dětství a dospívání dochází k tvarové proměnlivosti splachnokrania. K nejvýraznějším změnám tvaru obličeje jedinců s UCLP patří celková změna proporcí obličeje ve smyslu redukce hloubkových rozměrů a relativního prodloužení výšky obličeje. V závislosti na věku byl zaznamenán relativní nárůst přední výšky obličeje, který je mezi 5tým a 10tým rokem zapříčiněn zejména relativním oddálením oblasti alveolárních výběžků obou čelistí. Naopak v následujících letech pak dochází k relativnímu přiblížení alveolárních výběžků. Nárůst vertikálních parametrů předního obličeje probíhá zejména relativním nárůstem výšky těla mandibuly. Toto zjištění je potvrzením další hypotézy, která vycházela z předpokladu, že jednotlivé struktury jsou vzájemně propojeny, a že změna tvaru jedné oblasti ovlivní tvar oblasti jiné.

Tyto poznatky se dají shrnout i pod další z cílů, který spočíval ve zhodnocení přínosu longitudinálního sledování geometrie tvaru a zjištění, zda dokáže poukázat na vzájemné závislosti jednotlivých parametrů, případně tyto závislosti popsat. Dá se říci, že tato metoda představuje netradiční přístup k hodnocení změn tvaru splachnokrania u jedinců s UCLP, její výsledky však ve větší míře korespondují s výsledky klasické morfometrie, která byla využívána v dřívějších studiích.

Posledním z cílů bylo určit variabilitu změn u jedinců s UCLP. Největší podíl signifikantních změn na celkové variabilitě proměny splachnokrania byl zaznamenán mezi 5tým a 10tým rokem života. Což je dáno změnami většího charakteru, které jsou zodpovědné za proměnu tvaru obličeje v tomto období. Tímto byla popřena hypotéza, která situovala nejvýraznější tvarové proměny do období puberty. V období puberty a v postpubertálním období zodpovídají za proměnu tvaru změny menšího rázu či lokálního charakteru.

Poslední hypotéza stanovovala, že k největším tvarovým změnám dochází v oblasti maxily a dolní části obličeje, a že vzdálenost přední baze lebni (S-N) je relativně konstantní. Dá se říci, že ačkoliv dochází k relativnímu zkrácení přední baze lebni, tak v této oblasti nedochází k tak výrazným změnám jako je tomu u dolní a horní čelisti. Hypotéza tedy nebyla vyvrácena.

## 7 Literatura

- Baccetti, T., Franchi, L., McNamara, J.A. (1999) Thin-plate spline analysis of treatment effects of rapid maxillary expansion and face mask therapy in early Class III malocclusions. *European journal of orthodontics*. 21: 275 – 281.
- Bergé, S.J., Plath, H., Van De Vondel, P.T., Appel, T., Niederhagen, B., Von Lindern, J.J., Reich, R.H., Hansmann, M. (2001) Fetal cleft lip and palate: Sonographic diagnosis, chromosomal abnormalities, associated anomalies and postnatal outcome in 70 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 18: 422 – 431.
- Bernheim, N., Georges, M., Malevez, C., De Mey, A., Mansbach, A. (2006) Embryology and epidemiology of cleft lip and palate. *B-ENT*. 2 (4): 11 – 19.
- Bille, C., Skytthe, A., Vach, W., Knudsen, L.B., Andersen, A.M., Murray, J.C., Christensen, K. (2005) Parent's age and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 16 (3): 311 – 316.
- Borský, J., Tvrdek, M., Kozák, J., Černý, M., Zach, J. (2007) Our first experience with primary lip repair in newborns with cleft lip and palate. *Acta chirurgiae plasticae*. 49 (4): 83 – 87.
- Burdi, A., Feingold, M., Larsson, K.S., Leck, I., Zimmerman, E.F., Fraser, F.C. (2005) Etiology and pathogenesis of congenital cleft lip and cleft palate, an NIDR state of the art report. *Teratology*. 6 (3): 255 – 268.
- Cockell, A., Lees, M. (2000) Prenatal diagnosis and management of orofacial clefts. *Prenatal diagnosis*. 20: 149 – 151.
- Conway, H., Wagner, K.J. (1966) Incidence of clefts in New York city. *Cleft palate journal*. 3: 284 – 290.
- Čakrtová, M., Kuderová, J., Leamerová, E., Tvrdek, M., Sukop, A. (2007) Současné trendy plastické chirurgie v léčbě vrozených vývojových vad. *Pediatric pro praxi*. 8 (6): 343 – 346.
- Čihák, R. (2002) Anatomie 1. Grada, Praha.
- Dixon A.D., Hoyte, D.A.N., Rönning, O. (1997) Fundamentals of craniofacial growth. CRC Press, New York.

Dušková, M. et al. (2007) Pokroky v sekundární léčbě nemocných rozštěpem. Olga Čermáková – Nakladatelství Hradec Králové.

Elišková, M., Naňka, O. (2006) Přehled anatomie. Nakladatelství Karolinum, Praha 1. vyd.

Farkas, L.G., Hajnis, K., Posnick, J.C. (1993) Anthropometric and anthroposcopic findings of the nasal and facial region in cleft patients before and after primary lip and palate repair. *Cleft Palate Craniofac Journal*. 30 (1): 1 – 12.

Fraser, F.C. (1967) Cleft lip and cleft palate. *Science*. 158 (3808): 1603 – 1606.

Genisca, A.E., Frias, J.L., Broussard, C.S., Honein, M.A., Lammer, E.J., Moore, C.A., Shaw, G.M., Murray, J.C., Yang, W., Rasmussen, S.A. (2009) Orofacial clefts in the national birth defects prevention study, 1997-2004. *American journal of medical genetics*. 149A (6): 1149 – 1158.

Hammer, Ø. (1999) Reference manual PAST Version 1.92. Natural History Museum University of Oslo.

Havránek, T. (1993) Statistika pro biologické a lékařské vědy. Academia, Praha.

Hayashi, I., Sakuda, M., Takimoto, K., Miyazaki, T. (1976) Craniofacial growth in complete unilateral cleft lip and palate: a roentgeno-cephalometric study. *Cleft palate journal*. 13: 215 – 237.

Hemminki, K., Mutanen, P., Saloniemi, I., Luoma, K. (1981) Congenital malformations and maternal occupation in Finland: multivariate analysis. *J epidemiol community health*. 35 (1): 5 – 10.

Hodač, L. (2007) Geometrická morfometrika při studiu populační dynamiky a ekologie rodu *Pediastrum* v eutrofních vodních nádržích. Diplomová práce. Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze. Katedra botaniky.

Hoffman, S., Wesser, D.R., Calostypis, F., Simon, B.E. (1968) The rotation-advancement technique (Millard) as a secondary procedure in cleft lip deformities. *Cleft palate journal*. 5: 37 – 43

Chapman, C.J. (1983) Ethnic differences in the incidence of cleft lip and/or cleft palate in Auckland, 1960-1976. *The New Zealand medical journal*. 96 (731): 327 – 329.

- Chaturvedi, P., Banerjee, K.S. (1989) Spectrum of congenital malformations in the newborns from rural Maharashtra. *Indian journal of pediatrics*. 56 (4): 501 – 507.
- Chevrier, C., Dananché, B., Bahuau, M., Nelva, A., Herman, C., Francannet, C. Robert-Gnansia, E., Cordier, S. (2006) Occupational exposure to organic solvent mixtures during pregnancy and the risk of non-syndromic oral clefts. *Occupational and environmental medicine*. 63: 617 – 623.
- Kamínek, M., Štefková, M. (2001) Ortodoncie I. (skriptum) Univerzita Palackého, Olomouc.
- Kernahan, D.A., Rosenstein, S.W. (1990) Cleft lip and palate, a systém of management. Williams & Wilkins, USA.
- Kirschner, R.E., LaRossa, D. (2000) Cleft lip and palate. *The otolaryngologic clinics of north America*. 33 (6): 1191 – 1215.
- Kizer, K.W., Fan, A.M., Bandakowska, J., Jackson, R.J., Lyman, D.O. (1990) Vitamin A - a pregnancy hazard alert. *Western journal of medicine*. 152 (1): 78 – 81.
- Kuderová, J., Borský, J., Černý, M., Müllerová, Ž., Vohradník, M., Hrivnáková, J. (1996) Care of patients with facial clefts at the department of plastic surgery in Prague. *Acta chirurgiae plasticae*. 38 (3): 99 – 103.
- Kuipers-Jagtman, A.M. (2006) The orthodontist, an essential partner in CLP treatment. *B-ENT*. 2 (4): 57 – 62.
- Lambrecht, J.T., Kreusch, T., Schulz, L. (2000) Position, shape and dimension of the maxilla in unoperated cleft lip and palate patients: review of the literature. *Clinical anatomy*. 13 (2): 121 – 133.
- Lammer, E.J. (2007) Maternal smoking during early pregnancy. *Cleft palate - Craniofacial journal*. 44 (4): 366 – 373.
- Lewis, A.B., Roche, A.F. (1977) The saddle angle: constancy or change? *Angle orthod*. 47 (1): 46 – 54.
- Little, J., Cardy, A., Munger, R.G. (2004) Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 82 (3): 213 – 218.

- Lorente, C., Cordier, S., Bergeret, A., De Walle, H.E., Goujard, J., Aymé, S., Knill-Jones, R., Calzolari, E., Bianchi, F. (2000) Maternal occupational risk factors for oral clefts. Occupational exposure and congenital malformation working group. *Scand J work environ health*. 26 (2): 137 – 145.
- Lowry, R.B., Renwick, D.H. (1969) Incidence of cleft lip and palate in British Columbia Indians. *Journal of medical genetics*. 6 (1): 67 – 69.
- McCarthy, J.G. (1990) Plastic Surgery, volume 4 – Cleft lip & palate and craniofacial anomalies. W.B. Saunders Company, USA.
- Métneki, J., Erzsébet, P., Czeizel, A.E. (2005) Maternal diseases and isolated orofacial clefts in Hungary. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*. 73 (9): 617 – 623.
- Moore, K.L., Persaud, T.V.N. (2002) Zrození člověka. ISV nakladatelství Praha
- Munger, R.G., Romitti, P.A., Daack-Hirsch, S., Burns, T.L., Murray, J.C., Hanson, J. (1996) Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology*. 54: 27 – 33.
- Nakamura, S., Savara, B.S., Thomas, D.R. (1972) Facial growth of children with cleft lip and/or palate. *The cleft palate journal*. 9 (2): 119 – 131.
- Neel, J.V. (1958) A study of major congenital defects in Japanese infant. *American journal of human genetics*. 10 (4): 398 – 445.
- Neustupa, J. (2006) Co je to geometrická morfometrika aneb morfologie znovu na scéně. *Živa* 54 (2): 54 – 56.
- Peterka, M., Tvrdek, M., Likovský, Z., Peterková, R., Fára, M. (1994) Maternal hyperthermia and infection as one of possible causes of orofacial clefts. *Acta chirurgiae plasticae*. 36 (4): 114 – 118.
- Peterka, M., Peterková, R., Likovský, Z., Tvrdek, M., Fára, M. (1995) Incidence of orofacial clefts in Bohemia (Czech Republic) in 1964-1992. *Acta chirurgiae plasticae*. 37 (4): 122 – 126.

- Peterka, M., Peterková, R., Halasková, M., Tvrdek, M. Fára, M. (1996) Sex differences in the incidence of orofacial clefts and the question of primary prevention in families with genetic risk. *Acta chirurgiae plasticae*. 38 (2): 57 – 60.
- Peterka, M. (1998) Vývojové poruchy orofaciální oblasti a týmová léčba. *Zdravotnické noviny*. Příloha teratologie. 47 (22): 8.
- Peterka, M., Peterková, R., Tvrdek, M., Kuderová, J., Likovský, Z. (2000) Significant differences in the incidence of orofacial clefts in fifty-two Czech districts between 1983 and 1997. *Acta chirurgiae plasticae*. 42 (4): 124 – 129.
- Peterka, M. (2005) Příčiny vzniku vrozených vad, jejich léčba a prevence. Teze doktorské disertační práce. Ústav experimentální medicíny AVČR, Praha.
- Peterka, M., Peterková, R., Likovský, Z. (2007) Seasonal incidence of orofacial clefts in the Czech Republic. *European cells and materials*. 14 (2): 121.
- Pruzansky, S. (1973) Cleft lip and palate: therapy and prevention. *J Am Dent Assoc*. 87 (5): 1048–1054.
- Richtsmeier, Joan T. – Deleon Burke, Valerie – Lele, Subhash (2002): The Promise of Geometric Morphometrics. *Yearbook of Physical Anthropology*. 45: 68 – 91.
- Rosenberg, L., Mitchell, A. A., Shapiro, S., Slone, D. (1982) Selected Birth Defects in Relation to Caffeine-Containing Beverages. *JAMA*. 247 (10): 1429 – 1432.
- Ross, R.B. (1965) Cranial base in children with lip and palate clefts. *The cleft palate journal*. 2 (2): 157 – 166.
- Saxén, I. (1975) Associations between oral clefts and drugs taken during pregnancy. *International journal of epidemiology*. 4 (1): 37 – 44.
- Shaw, G.M., Wasserman, C.R., Lammer, E.J., O'Malley, C.D., Murray, J.C., Basart, A.M. Tolarová, M.M. (1996) Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *Am J Hum Genet*. 58 (3): 551 – 561.
- Schubert, J., Scheffler, B. (2007) Prevention of cleft lip and palate with vitamin B complex and Actovegin. *Prenatal medicine*. 13 (2): 35 – 37.



- Schutte, B.C., Murray, J.C., (1999) The many faces and factors of orofacial clefts. *Human Molecular Genetics*. 8 (10): 1853 – 1859.
- Singh, G.D., Rivera-Robles, J., de Jesus-Vinas, J. (2004) Longitudinal craniofacial growth patterns in patients with orofacial clefts: geometric morphometrics. *Cleft palate craniofacial journal*. 41 (2): 136 – 143.
- Sperber, S.M., Wald, J., Gutterman, G.D. (2001) Craniofacial development. PMPH-USA.
- Spilson, S.V., Kim, H.J., Chung, K.C. (2001) Association between maternal diabetes mellitus and newborn oral cleft. *Annals of plastic Surgery*. 47 (5): 477 – 481.
- Šípek, A., Gregor, V., Šípek, A. jr., Horáček, J., Klaschka, J., Skibová, J. Langhammer, P., Petržílková, L., Wiesnerová, J. (2009) Vrozené vady v České republice v období 1994-2007. *Česká gynekologie*. 74 (1): 31 – 44.
- Šmahel, Z., Brejcha, M. (1983) Differences in craniofacial morphology between complete and incomplete unilateral cleft lip and palate in adults. *Cleft palate journal*. 20 (2): 113 – 127.
- Šmahel, Z., Betincová, L., Müllerová, Ž., Škvařilová, B. (1993) Facial growth and development in unilateral complete cleft lip and palate from palate surgery up to adulthood. *Journal of craniofacial genetics and developmental biology*. 13: 57 – 71.
- Šmahel, Z., Müllerová, Ž. (1994a) Facial growth and development during puberty in unilateral cleft lip and palate: A longitudinal study. *Journal of craniofacial genetics and developmental biology*. 14: 57 – 68.
- Šmahel, Z., Müllerová, Ž. (1994b) Facial growth and development in unilateral cleft lip and palate during the period of puberty: Comparison of the development after periosteoplasty and after primary bone grafting. *Cleft palate-craniofacial journal*. 31 (2): 106 – 115.
- Šmahel, Z. (1994c) Treatment effects on facial development in patients with unilateral cleft lip and palate. *Cleft palate-craniofacial journal*. 31 (6): 437 – 445.
- Šmahel, Z., Müllerová, Ž. (1996) Postpubertal growth and development of the face in unilateral cleft lip and palate as compared to the pubertal period: A longitudinal study. *Journal of craniofacial genetics and developmental biology*. 16: 182 – 192.

- Šmahel, Z., Müllerová, Ž., Nejedlý, A., Horák, I. (1998) Changes in craniofacial development due to modifications of the treatment of unilateral cleft lip and palate. *Cleft palate-craniofacial journal*. 35 (3): 240 – 247.
- Šmahel, Z., Müllerová, Ž., Nejedlý, A. (1999) Effect of primary repositioning of the nasal septum on facial growth in unilateral cleft lip and palate. *Cleft palate - craniofacial journal*. 36 (4): 310 – 313.
- Šmahel, Z., Müllerová, Ž. (2000a) Růst a vývoj obličeje u rozštěpů rtu a/nebo patra. I. Kraniofaciální odchylky, jejich příčiny a důsledky. *Česká stomatologie*. 100 (1): 9 – 16.
- Šmahel, Z., Müllerová, Ž. (2000b) Růst a vývoj obličeje u rozštěpů rtu a/nebo patra. II. Vývojové změny a jejich význam pro léčbu. *Česká stomatologie*. 100 (2): 44 – 55.
- Šmahel, Z. (2000) Monograph on craniofacial growth and development in patients with cleft lip and/or palate. *Acta Universita Carolinae – Bibliologica*. 44 (1): 3 – 72.
- Šmahel, Z. (2001) Principy, teorie a metody auxologie. Nakladatelství Karolinum, Praha.
- Tolarová, M. (1987) Orofacial clefts in Czechoslovakia. Incidence, genetics and prevention of cleft lip and palate over a 19-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 21 (1): 19 – 25.
- Tolarová, M., Červenka, J. (1998) Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *American Journal of Medical Genetics*. 75: 126 – 137.
- Umemura, S., Yamaguchi, T. (1995) A study on the growth and development of the cranial base in the Japanese unilateral cleft lip and palate: Comparison with the Japanese skeletal class I occlusion. *Congenital anom*. 35: 169 – 176.
- Vacek, Z. (1992) Embryologie pro pediatrii. Univerzita Karlova, Nakladatelství a vydavatelství JP, Praha.
- Velemínská, J., Katina, S., Šmahel, Z., Sedláčková, M. (2006) Analysis of facial skeleton shape in patients with complete unilateral cleft lip and palate: geometric morphometry. *Acta chirurgiae plasticae*. 48 (1): 26 – 32.
- Walker, B.E., Fraser, F.C. (1957) The embryology of cortisone-induced cleft palate. *Journal of embryology & experimental morphology*. 5: 201 – 209.

Wilcox, A.J., Lie, R.T., Solvoll, K., Taylor, J., McConnaughey, D.R., Abyholm, F., Vindenes, H., Vollset, S.E., Drevon, Ch.A. (2007) Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ*. 334 (7591): 464.

Werler, M.M., Lammer, E.J., Rosenberg, L., Mitchell, A.A. (1991) Maternal alcohol use in relation to selected birth defects. *American journal of epidemiology*. 134 (7): 691 – 698.

Wyszinski, D.F. (2002) Cleft lip and palate from origin to treatment. Oxford university press, New York.

Zima, J., Macholán, M., Munclinger, P., Piálek, J. (2004) Genetické metody v zoologii. Nakladatelství Karolinum, Praha.

#### **elektronické zdroje:**

[1] Jelínek, R., Dostál, M., Likovský, Z., Halašková, M., Maňáková, E., Peterka, M., Peterková, R., Titlbach, M., Velický, J., Zemanová, Z.: Histologie, embryologie (skriptum) <http://old.lf3.cuni.cz/histologie/materialy/doc/skripta.pdf> [cit. 2009-05-04]

[2] <http://www.statsoft.com/textbook/stathome.html> [cit. 2009-07-10]

[3] [http://www.hedgefund-index.com/d\\_rsquared.asp](http://www.hedgefund-index.com/d_rsquared.asp) [cit. 2009-07-10]

[4] <http://clapam.googlepages.com/introductiontocleftlipandpalate> [2009-07-10]

[5] [http://www.cpmundi.org/adjuntos/manuales/es/rare\\_cranio-facial\\_clefts-5.pdf](http://www.cpmundi.org/adjuntos/manuales/es/rare_cranio-facial_clefts-5.pdf)

[2009-07-10]