

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program
Radiologie

Využití prenatálního MR v diagnostice rozštěpových vad obličeje

Use of the prenatal MRI in the orofacial cleft diagnostics

MUDr. Zdeněk Bělobrádek

Školitel: prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc.

Hradec Králové 2013

Obhajoba dne:

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně, že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské Fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům, za předpokladu, že každý kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 5.6.2013

MUDr. Zdeněk Bělobrádek

Poděkování:

Úvodem bych chtěl poděkovat svému školiteli **prof. MUDr. Pavlu Eliášovi, CSc.** za podporu během postgraduálního studia.

Autor také děkuje za spolupráci kolegům:

Prof. MUDr. Janu Žižkovi a MUDr. Ludovítu Klzovi z Radiologické kliniky ve FNHK

MUDr. Evě Šimákové z Fingerlandova ústavu patologie

MUDr. Karlu Hodíkovi z Gynekologicko porodnické kliniky FNHK

RNDr. Evě Čermákové z Oddělení výpočetní techniky LF v Hradci Králové

OBSAH

Prohlášení.....	3
Poděkování.....	4
Obsah	5
Zkratky a akronyma	7
1. Úvod.....	8
1.1. Orofaciální rozštěpové vady.....	8
1.2. Typy rozštěpů.....	8
1.2.1. Rozštěpy rtu a čelisti.....	8
1.2.2. Rozštěpy patra.....	9
1.3. Embryologické aspekty postižení.....	9
1.3.1. Vývoj rtu a alveolárního výčnělku.....	9
1.3.2. Vývoj patra	12
1.4. Genetické aspekty postižení.....	15
1.5. Epidemiologie.....	17
1.6. Terapie.....	17
1.7. Prevence rozštěpu.....	19
1.8. Zobrazovací diagnostika postižení.....	19
1.8.1. Ultrasonografie (UZ).....	19
1.8.1.1. Nevýhody UZ.....	20
1.8.1.2. UZ obličeje plodu.....	20
1.8.2. Magnetická rezonance.....	22
1.8.2.1. Technické aspekty MR.....	22
1.8.2.2. Výhody MR.....	24
1.8.2.3. Nevýhody MR.....	27
1.8.2.4. Bezpečnost MR.....	28
1.8.2.5. MR obličeje plodu.....	30
2. Cíl práce.....	39
3. Materiál a metodika.....	40
3.1. Charakteristika souboru.....	40
3.2. Prenatální zobrazení.....	41

3.2.1.	Vyšetření UZ.....	41
3.2.2.	Vyšetření MR – protokol používaný na našem pracovišti	41
3.3.	Hodnocení nálezů.....	41
3.4.	Potvrzení diagnózy.....	42
3.5.	Stanovení míry interpretační shody (interobserver agreement study)	42
3.5.1.	Vytvoření smíšeného souboru.....	42
3.5.2.	Hodnocení anonymizovaných dat	42
3.5.3.	Statistické zpracování dat	43
4.	Výsledky	44
5.	Diskuze	45
6.	Závěr	52
7.	Literatura	53

Zkratky a akronyma:

2D	dvourozměrné plošné zobrazení
3D	trojrozměrné prostorové zobrazení
CNS	centrální nervová soustava
DWI	Difussion Weighted Imaging, difuzně vážené zobrazení
DTI	Difussion Tensor Imaging
EPI	Echoplanar Imaging
FISP	Fast Imaging with Steady State Precession
HASTE	Half-Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo
KI	kontraindikace
KL	kontrastní látka
MR	magnetická rezonance
SAR	Specific Absorption Rate – radiofrekvenční energie absorbovaná kilogramem tkáně (W/kg)
SE	standardní chyba
T1	T1 vážené obrazy magnetické rezonance
T2	T2 vážené obrazy magnetické rezonance
TrueFisp	
TSE	Turbo Spin Echo
TurboFLASH	Turbo Fast Low-Angle Shot
UZ	ultrazvuk

1. ÚVOD

1.1. Orofaciální rozštěpové vady

Rozštěpové vady horní části úst patří mezi nejčastější vrozené vývojové vady obličeje. Jsou charakterizované chyběním části kožního krytu, případně defektem v čelisti, závažnější formy pokračují na patro i na uvulu. Dle rozsahu se mohou podílet i na větších deformacích obličeje (defigurace nosu, protruze premaxily). Kromě kosmetického postižení jsou často i příčinou zhoršeného příjmu potravy, aspirací, poruch vývoje řeči, poruchy sluchu, neprospívání a celkově zvyšují morbiditu v kojeneckém věku. Izolované vady postižení jsou v současné době chirurgicky většinou úspěšně korigovatelné. Celková prognóza často závisí na rozsahu a přítomnosti přidružených anomálií. Přesná informace o přítomnosti a rozsahu postižení je nezbytná pro poradenství a posléze správné rozvržení terapie [1]. V každém případě usnadní rodičům adaptaci na porod postiženého dítěte [2]. V případě záchytu extrémně rozsáhlé vady lze před dosažením životaschopnosti plodu uvažovat o ukončení gravidity.

1.2. Typy rozštěpů

Rozštěpy dělíme na dvě základní skupiny podle toho, kudy defekt prochází. První skupina zahrnuje rozštěpy rtu, a to samostatné nebo v kombinaci s rozštěpem čelisti a patra (cheilognathopalatoschisis). Do druhé skupiny patří izolované rozštěpy patra [3].

1.2.1. Rozštěpy rtu a čelisti

Nejčastější variantou těchto rozštěpů jsou mediální a laterální, podle polohy defektu. Střední rozštěpy ve střední čáře uprostřed filtra, laterálně pak po stranách filtra. Vzácnější variantou je rozštěp příčný, zpravidla od ústního koutku směrem k uchu. Dále pak rozštěpy dolní čelisti, nebo rozštěpy šikmé od filtra směrem k očnici.

1.2.2. Rozštěpy patra

Rozštěpy obličeje mohou být sdruženy s rozštěpem patra případně uvuly. S rozštěpem rtu je

sduženo až 90 % rozštěpů patra [4].

Rozlišujeme rozštěpy patra izolované a kombinované. Izolované dělíme na rozštěpy měkkého patra a tvrdého patra. Kombinované varianty jsou spojeny s rozštěpem rtu, jednostranným či oboustranným, či rozštěpem rtu a čelisti.

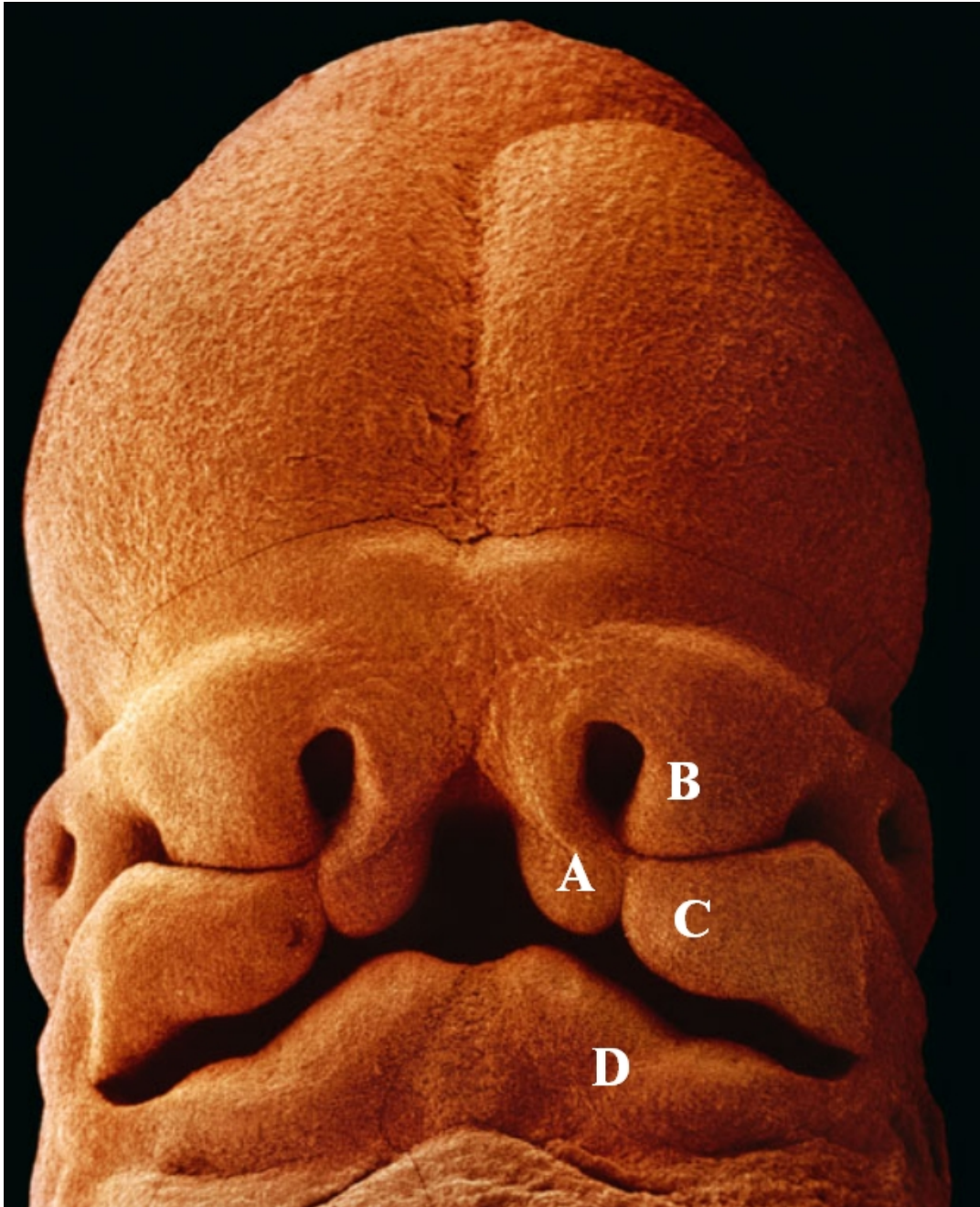
1.3. Embryologické aspekty postižení

Termín rozštěp neodpovídá zcela skutečnosti, vada nevzniká rozpolcením čelisti, ale nespojením původně samostatných prekurzorů obličejových struktur.

1.3.1. Vývoj rtu a alveolárního výčnělku horní čelisti

Na konci 4. týdne embryonálního vývoje tvoří centrum obličeje stomodeum. Jedná se o prohlubeň, která je ohraničená shora frontonazálním výběžkem, ze stran a zdola 1. faryngeálním obloukem. Z těchto struktur se pak utváří tzv. obličejové výběžky a slouží jako základ vzniku obličeje.

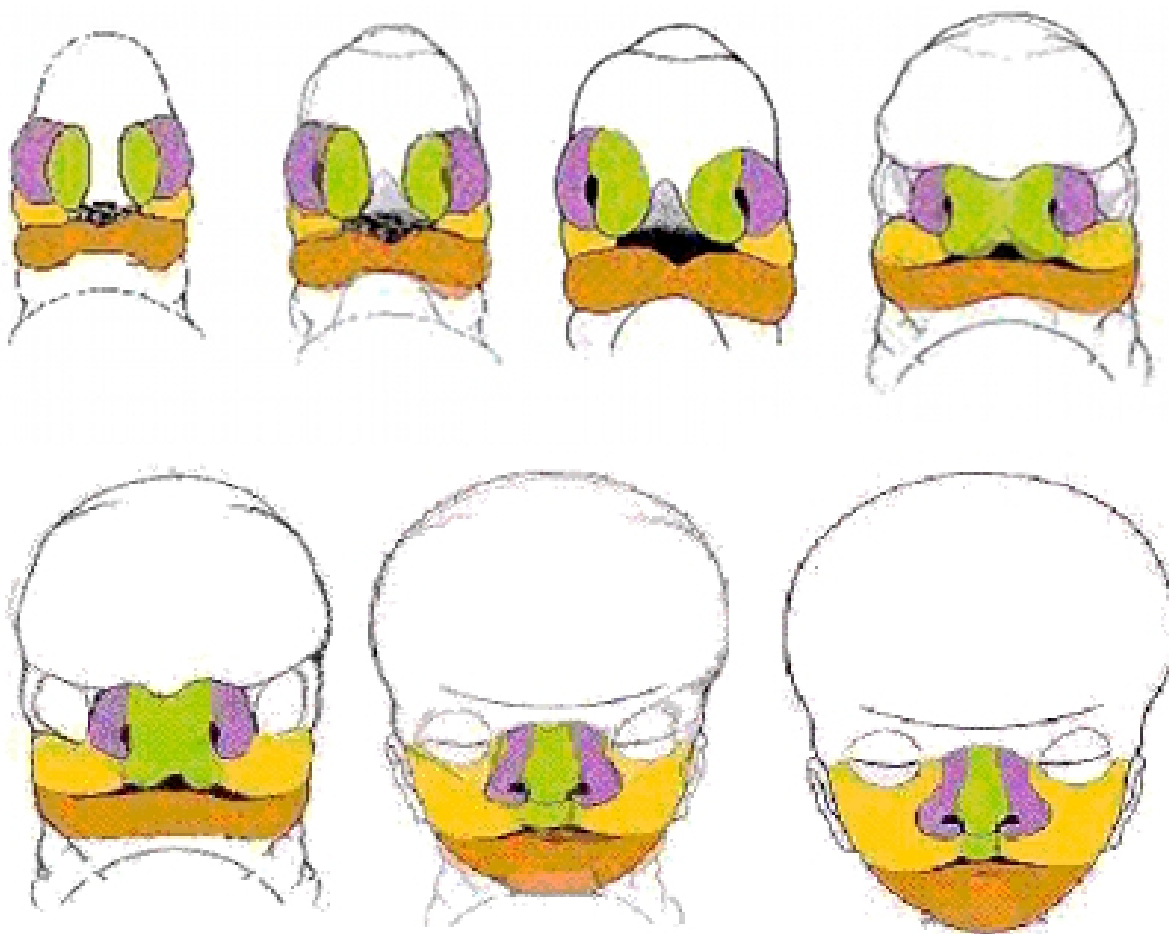
V 5. týdnu vývoje se ve frontonazálním výběžku objevují 2 nosní (čichové) plakody. Kolem každé nosní plakody se frontonazální výběžek vyklenuje dopředu a tvoří tzv. mediální a laterální nazální výběžek, z nich se utváří premaxilla [5]. Obličejové výběžky ilustruje Obr. 1.



Obr. 1: – obličej embrya stáří 5 týdnů, A – mediální nazální výčnělek, B – laterální nazální výčnělek, C - maxilární výčnělek, D – mandibulární výčnělek., převzato z NILLSON, L. Drama of life before birth. LIFE, 1965, vol. 58, no. 17, s. 55 – 65. ISSN 0024-3019.

Z 1. faryngeálního oblouku vzniká pravý resp. levý mandibulární a maxilární výběžek. Klíčovým momentem při vývoji obličeje je splynutí obličejových výběžků. Předpokladem úspěšného dokončení spojení je dostatečná velikost a možnost jejich vzájemného kontaktu. Spojení

může být znemožněno například lpením amnia na styčném povrchu obličejových výběžků v důsledku nedostatečného vývoje amnia nebo nedostatečné tvorby plodové vody (oligohydramnion). Pokud je proces v období kritické periody tvorby a splývání obličejových výběžků (4. - 6. týden vývoje) narušen, vznikají rozštěpové vady [5 – 7]. Jednotlivé posuny a změny tvaru obličejových výčnělků od 4. do 8. týdne dobře ilustruje Obr. 2.



Obr. 2: průběh splývání výčnělků v čase od 4. do 10. gestačního týdne, fialová barva - laterální nasální výběžek, zelená barva – mediální nasální výběžky, oranžová barva – maxilární výběžky, hnědá barva mandibulární výběžky, černá barva je stomodeum. Obrázek převzat z [7]

Střední rozštěp vznikne nesplynutím mediálních nasálních výběžků. Porucha junkce maxilárních výběžků a laterálního nasálního vede ke vzácnému šikmému rozštěpu. Maxilární a mediální nazální výběžky tvoří okraje filtra a jejich nespojením vznikají nejčastější rozštěpové vady rtu či čelisti. Méně časté varianty jsou pak rozštěpy příčné či spodní, které zahrnují poruchy

splynutí mandibulárních a maxilárních výběžků (viz tabulka č. 1)

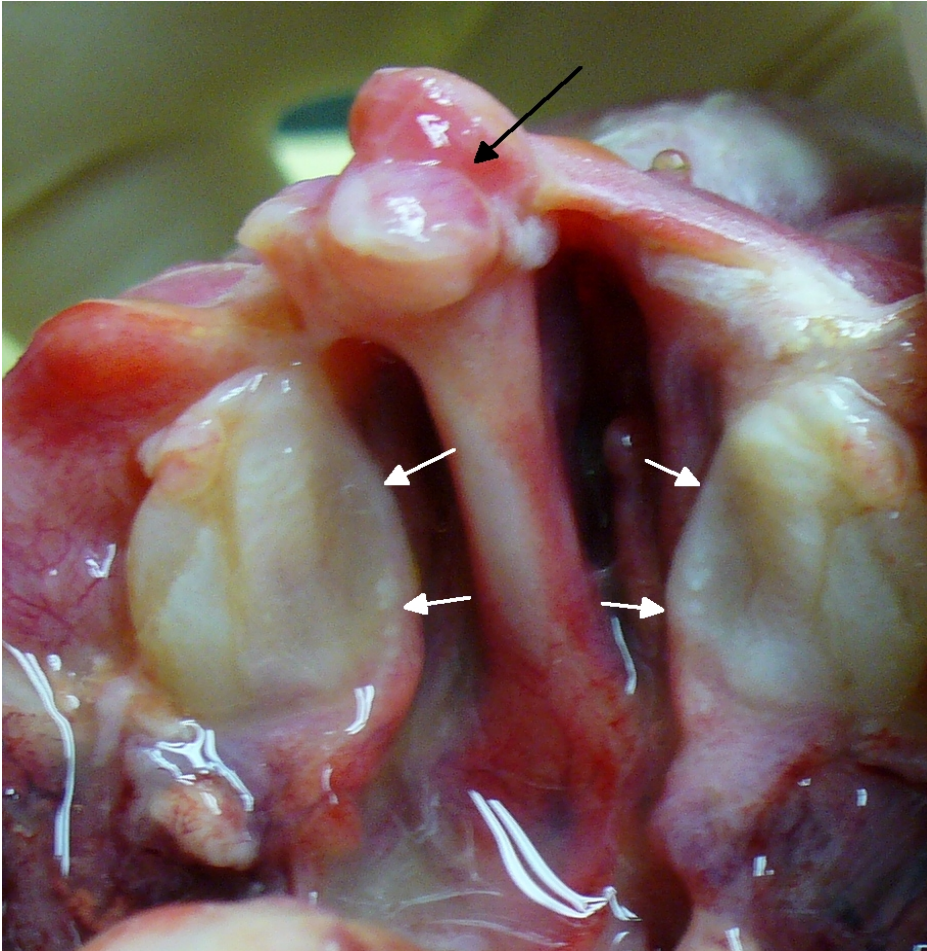
Splývající výběžky	Vznikající struktura	Druh rozštěpu
MN a MN	Střed nosu Intermaxilární segment	Střední rozštěp
MX a LN	Sulcus a ductus nasolacimalis	Šikmý rozštěp
MX a MN	Horní ret Horní čelist	Rozštěp rtu čelisti a patra
MX a MD	Tvář Ústní koutek	Příčný rozštěp
MD a MD	Dolní ret Dolní čelist	Rozštěp dolní čelisti
Obličejové výběžky: MN = mediální nazální, LN = laterální nazální, MX = maxilární, MD = mandibulární		

Tabulka č. 1: Znázorňuje které poruchy splynutí obličejových výběžků vedou ke kterým typům rozštěpů.

1.3.2. Vývoj patra

Vývoj patra probíhá 5. - 12. týden embryonálního vývoje. Zakládá se primární patro (premaxila), což je výběžek z intermaxilárního segmentu z mezodermu vchlipujícího se dovnitř z okraje stomodea. Intermaxilární segment se dělí na tři části: část labiální - budoucí filtrum, část čelistní - alveolární část premaxily nesoucí řezáky a část patrová. To později splyne s dvojicí výběžků z laterálních patrových plotének, vycházejících horizontálně z maxilárních výběžků a vytvoří se sekundární patro (6. - 7. týden). Mezi primárním a sekundárním patrem zůstává až do dospělosti foramen incisivum [5].

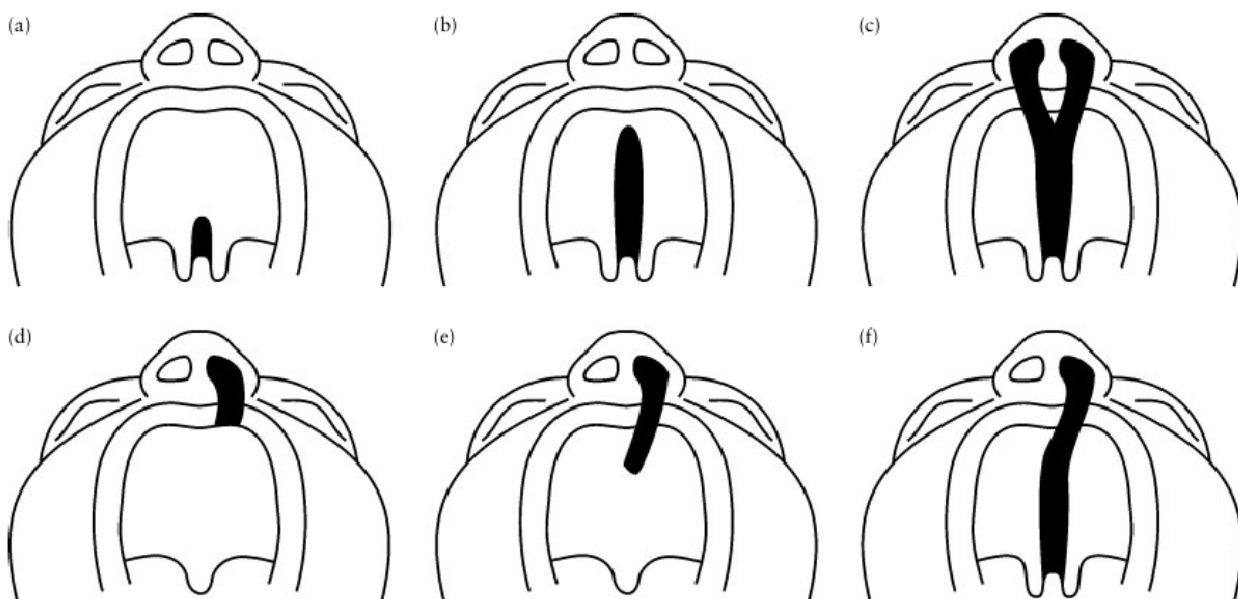
Izolovaný rozštěp patra může vzniknout jednak hypoplazií patrových plotének, ale také zablokováním samotného procesu jejich horizontalizace. Je poměrně vzácný, představuje cca 10 % z rozštěpových vad obličeje [8]. Nedokončení splynutí párových patrových plotének ilustruje (Obr. 3) u plodu s rozštěpem rtu čelisti i patra s premaxilární protuzí (Obr. 4). Varianty rozštěpů patra ilustruje obrázek Obr. 5.



Obr. 3: pitva hlavy plodu s rozsáhlým rozštěpem rtu čelisti i patra s premaxilární protruzí (černá šipka), obrázek ilustruje hypoplastické patrové ploténky (bílé šipky) které se nespojí ve střední čáře s nosní přepážkou a premaxilou



Obr. 4: Pitva plodu s oboustranným rozštěpem rtu čelisti a patra s typickou premaxilární protruzí (bílá šipka).



Obr. 5: a) izolovaný rozštěp měkkého patra, b) izolovaný rozštěp tvrdého patra, c) oboustranný rozštěp rtu, čelisti a patra, d) rozštěp rtu, e) rozštěp rtu a čelisti, f) rozštěp rtu, čelisti a patra.

Převzato z [3]

Pro správný vývoj je také důležité oddálení jazyka od stropu primitivní dutiny ústní. K vytvoření volného prostoru nad jazykem přispívají tyto procesy: růst mandibuly, růst baze lebni, svalová pohybová činnost jazyka, růst krční páteře, možnost záklonu hlavy a otevření úst. Narušení těchto dějů vede k různě rozsáhlým rozštěpům patra, od rozštěpu do foramen incisivum, klenby tvrdého patra, měkkého patra a nejzávažnější až k úvule [6, 9]. Příkladem zablokování horizontalizace patrových plotének vedoucí k izolovanému rozštěpu patra je Pierre - Robinův syndrom, pro něhož je typická hypoplazie mandibuly [10].

1.4. Genetické aspekty postižení

Dědičnost rozštěpových vad je multifaktoriální neboli komplexní, tzn. že na jejich vzniku se podílí genetické faktory i faktory vnějšího prostředí [11]. Příklady chorob, kdy orofaciální defekty vzniknou na genetickém podkladě, jsou monogenní choroba Di Georgův syndrom, či vzácný Van der Woude syndrom, kdy se rozštěp patra spolu s píštělemi na dolním rtu vyskytují v 80 %, nebo chromozomální vada Patauův syndrom (trizomie 13). V etiologii se také uplatňují vyšší věk matky a teratogenní vlivy: rubeola, virózy, thalidomid, antikonvulziva - carbamazepin atd. [10, 11].

Riziko opakovaného výskytu rozštěpu v rodině závisí jednak na pohlaví probanda, na počtu již

narozených postižených dětí a také na tom, zda je vada přítomna u jednoho nebo obou rodičů či blízkých příbuzných (Tabulka č. 2). Riziko rekurence je také vyšší u příbuzných s těžkým postižením než u příbuzných s lehčím postižením. Vysvětlení tohoto jevu spočívá v tom, že těžší postižení ukazuje na větší rodinnou zátěž alelami, které k onemocnění predisponují. (Tabulka č. 3)

Postižení příbuzní	Rozštěp rtu s/bez rozštěpu patra (%)
Žádný sourozenec	
- žádný rodič	0,1
- jeden rodič	3
- oba rodiče	34
Jeden sourozenec	
- žádný rodič	3
- jeden rodič	11
- oba rodiče	40
Dva sourozenci	
- žádný rodič	8
- jeden rodič	19
- oba rodiče	45
Jeden sourozenec a dva příbuzní druhého stupně	
- žádný rodič	6
- jeden rodič	16
- oba rodiče	43
Dva sourozenci a jeden příbuzný třetího stupně	
- žádný rodič	4
- jeden rodič	14
- oba rodiče	44

Tabulka č. 2: Riziko rekurence rozštěpu rtu či rtu a patra, převzato z BONAITI-PELLIE, C. - SMITH, C. Risk for genetic counselling for some common congenital malformations. Journal of Medical Genetics, 1974, vol. 11, s. 374 – 377. ISSN 1468-6244.

Fenotyp probanda	Incidence rozštěpu rtu s/bez rozštěpu patra u sourozenců (%)
Jednostranný rozštěp rtu bez rozštěpu patra	4 %
Jednostranný rozštěp rtu a patra	4,9 %
Oboustranný rozštěp rtu bez rozštěpu patra	6,7 %
Oboustranný rozštěp rtu a patra	8 %

Tabulka č.3: Riziko rozštěpu s nebo bez rozštěpu patra u sourozenců se vzrůstající závažností.

1.5. Epidemiologie

Ve frekvenci výskytu jsou značné odchylky mezi rasami, 1:1000 u bělochů, 1:600 u Japonců, u Afroameričanů 1:2500. Asi 60 – 80 % postižených tvoří chlapci. Rozštěp patra je lehce častější u děvčat, což je vysvětlováno pozdějším splnutím patrových plotének u ženského pohlaví [11].

1.6. Terapie

Komplexní péče o děti s rozštěpovými vadami je zajištěna velmi dobře a v České republice má dlouhou i dobrou tradici. Léčba se odvíjí od tíže postižení. Extenze rozštěpu na patro zpravidla vede ke zhoršení výsledků rekonstrukce [12]. Jde zpravidla vícestupňový proces, na kterém spolupracuje více oborů a trvá prakticky až do dospělosti. S rozvojem technických i ekonomických možností specializovaných pracovišť- v České republice je to Praha a Brno, se posunula doba operací dětí do ranějšího věku, což umožnily zejména pokroky v anesteziologických možnostech.

Plastický chirurg provádí vícečetné zákroky k uzavření defektu, korekce deformit okolních tkání a eventuálně se podílí, ve spolupráci s ortodontistou, na úpravě čelistních vztahů.

Harmonogram operací se mírně liší centrum od centra. Jsou pracoviště, kde první korekce rtu probíhá již několik dní po narození, kdy jsou tkáně ještě velmi plastické po operaci často nezůstává ani jizva. Jiná pracoviště dávají přednost první sutuře až ve 3. měsících života, kdy je dítě více způsobilé na výkon v celkové anestezii. Sutura patra se provádí kolem 9. měsíce před rozvojem řeči.

Před nástupem dítěte do školy bývá nutné drobnějšími operacemi upravit vzhled dítěte. Často jsou to zákroky, které nebylo možno provést při první operaci, aby nebyl poškozen růst postižené části těla nebo se jedná o zákroky korigující deformity způsobené vadou, které se při první operaci

nepodařilo zcela odstranit. U dětí s oboustranným rozštěpem rtu je to nejčastěji zkrácená kožní část nosní přepážky (kolumela) a přisedlý hrot nosu. Tato vada je odstraňována společně s jinými úpravami měkkého nosu individuálně od 2,5 let dítěte.

Nedokonalou funkci patra, která se projeví huhňavostí, lze zlepšit operací ve 4 letech, při které je prodlouženo měkké patro.

V místě, kde byla rozštěpem zasažena čelist často chybí velká část kosti. Chybějící kost neumožňuje prořezání základů trvalých zubů. Proto je nutné ji doplnit zasazením kostního štěpu odebraného z kyčelní kosti. Operace se provádí nejdříve v 8 letech pacienta, aby zubní oblouk nebyl omezen v růstu.

Konečnou úpravu tvarových a funkčních nedostatků lze obvykle provést až po ukončení růstu postižených orgánů. U nosu to obvykle bývá kolem 16 roku. Jedná se o korekci deformovaného hrotu a nosního křídla, přepážky a někdy i celé osy nosu. Nápadné jizvy po operacích rtu je nutno odstranit buď před nástupem dítěte do školy nebo až v dospělosti. V období dospívání totiž často přetrvávají nevzhledné hypertrofické jizvy déle než v časnějším či pozdějším věku pacienta.

Při komplikacích hojení na patře nebo několika opakovaných operacích je možno počítat se značným zbrzděním růstu horní čelisti. Dolní čelist, která se vyvíjí normálně, se postupně vysouvá dopředu. Na chrupu se tato vada jeví obrácených skusem. Vzniká velmi nepříznivý stav pro funkci chrupu i pro estetický vzhled pacienta. I tuto vadu lze upravit operací, nejdříve však po 17. roce života.

Rozštěpy rtu, čelisti a patra jsou vadami vývojovými. Jednotlivé části obličeje se během růstu mění. Proto konečné posouzení léčebných výsledků je možno provést až po uplynutí největší části vývoje obličeje, to je mezi 15. - 18. rokem, kdy se léčba ukončuje.

Prakticky každý rozštěp čelisti a patra vede k anomáliím utváření dentice, změny ve velikosti tvaru a počtu zubů. Úkolem ortodontisty je umístit zuby do pravidelného zubního oblouku, jenž vyhovuje jak po stránce estetické, tak funkční.

Stomatolog ošetřuje chrup, protože zvláště u celkových rozštěpů bývá zvýšená kazivost zubů. Genetik zjistí pravděpodobnou příčinu vady a stanoví riziko narození dalšího dítěte s touto vadou viz Tabulka č. 2, eventuálně zprostředkuje specializovaná vyšetření v následujících graviditách.

Dalším důsledkem rozštěpové vady je přijímání potravy. Pro defekt rtu se dítěti nedaří sát mateřské mléko z prsu, do ústní dutiny se přisává vzduch a tím se komplikuje kojení. Nekompletní patro znesnadňuje polykání, strava nemůže být jazykem o patro posunována, důsledkem jsou časté aspirace. Některé tyto potíže lze vyřešit režimovými opatřeními, speciálními technikami kojení,

případně odsáváním mateřského mléka a dokrmováním z upravených saviček. Po krmení zůstávají v záhybech nosní sliznice zbytky potravin, které mohou zasychat, rozkládat se a dráždit ji. Zbytky stravy bývají podkladem pro záněty, které se mohou z nosohltanu snadno rozšířit sluchovou trubicí do středního ucha. Je tedy nezbytné důsledně dbát o hygienu ústní dutiny proplachy po jídle.

Prevence poruchy sluchu též zahrnuje opakované sledování jeho kvality. Ta může být při rekurentních zánětech středouší snížena. V některých případech je nutné implantovat do ušního bubínku drenážní trubičku, grometu, která odvádí sekret ze středouší a zabraňuje tak vzniku infekčních komplikací.

Délka a typ logopedické péče se odvíjí od šíře symptomů a hloubky narušené komunikační schopnosti u dítěte s rozštěpem (zvané palatolalie). S rozvojem řeči je také spojen vývoj IQ. Terapie probíhá již v předoperačním období, kdy klinický logoped rodiče přiměřeně k jejich osobnosti a vzdělanosti informuje o funkcích, které byly u jejich dítěte poškozeny. Upozorní je na problémy, které by mohly v průběhu vývoje řeči nastat, a poučí je, jak těmto problémům předcházet. Naučí je také základním cvičením pro rozvíjení motoriky mluvidel, masáže jizev, i činnostem zdánlivě s řečí nesouvisejících, ale pro její vývoj důležitých. Pooperační logopedická terapie palatolalie se zaměřuje zejména na cvičení ke zlepšení nosní rezonance, artikulace, srozumitelnosti řeči, narušeného vývoje řeči, poruch hlasu a narušeného koverbálního chování [13, 14].

Rozštěpová vada představuje emocionální zátěž nejen pro samotného postiženého, ale i pro celou rodinu [39]. Psycholog může pomoci snížit napětí v rodině, vznikající často z frustrace pro náročnost a dlouhodobost léčby, ale pomůže i hendikepovanému dítěti při zařazování do společnosti.

Dobré výsledky operační a všestranná léčebná péče koordinovaná pediatrem, dovolují nositeli rozštěpu obličeje plné společenské uplatnění [10, 15, 16].

1.7. Prevence rozštěpu

Nejdůležitějším obdobím v prevenci rozštěpových vad jsou první dva měsíce těhotenství (27. - 60. den prenatalního vývoje), kdy u lidského zárodku dochází k utváření základů obličeje.

Matky se zvýšeným rizikem narození dítěte s rozštěpovou vadou (rizikové prostředí, narození dítěte s rozštěpovou vadou v rodině) by v těhotenství měly užívat vitaminové prostředky, vyvarovat

se alkoholu, nikotinu, drogám či lékům s možnými nežádoucími účinky pro těhotné. Také navštěvují rizikové poradny a těhotenství je sledováno na specializovaných pracovištích [15, 16].

1.8. Zobrazovací diagnostika postižení

1.8.1. Ultrasonografie (UZ)

Ultrasonografie je v současnosti zlatým standardem prenatalního zobrazování, je to metoda bezpečná [17, 18] neinvazivní, v zobrazení neuzívá ionizujícího záření, je levná a dostupná. Umožňuje zobrazení s vysokou rozlišovací schopností. Další velkou výhodou je užití barevného dopplerovského mapování, včetně kvantifikace cévních toků. UZ je dynamickou metodou, která zobrazuje v reálném čase, což je neocenitelné ve fetální echokardiografii a ve vyšetřování pohybů – biofyzikální profil plodu. První prenatalní záchyt rozštěpu rtu pomocí ultrazvuku byl popsán již v roce 1981 [19].

1.8.1.1. Nevýhody UZ

Přínos ultrazvukového vyšetření je omezen mnoha faktory. Významné akustické limitace jsou u obézních těhotných, u stavů se sníženým množstvím plodové vody (anhydramnion, oligohydramnion). Problémem může být i skutečnost, že není možné zvolit libovolnou rovinu vyšetření. Zobrazení přes břišní stěnu představuje přístup k plodu v rozsahu cca 120°. Vyšetření může komplikovat i nepříznivá poloha plodu, kdy je nutno vyšetřovanou polohovat, dokud nedojde k dosažení optimální polohy. Dalším negativem jsou akustické stíny od již osifikovaných částí plodu, typicky z předloktí před obličejem nebo z kostí lebky při nepříznivé pozici obličeje. Tato situace je častější u vícečetných gravidit. Významně omezené je ultrazvukové vyšetření při zobrazování tvrdého patra, kdy často nelze stanovit míru jeho postižení. Nutno zmínit i subjektivitu UZ vyšetření, jehož výtěžnost je výrazně závislá na zkušenostech sonografisty. Oproti ostatním tomografickým metodám jsou možnosti archivace obrazových dat omezené, nelze je uspokojivě využít pro konzilia.

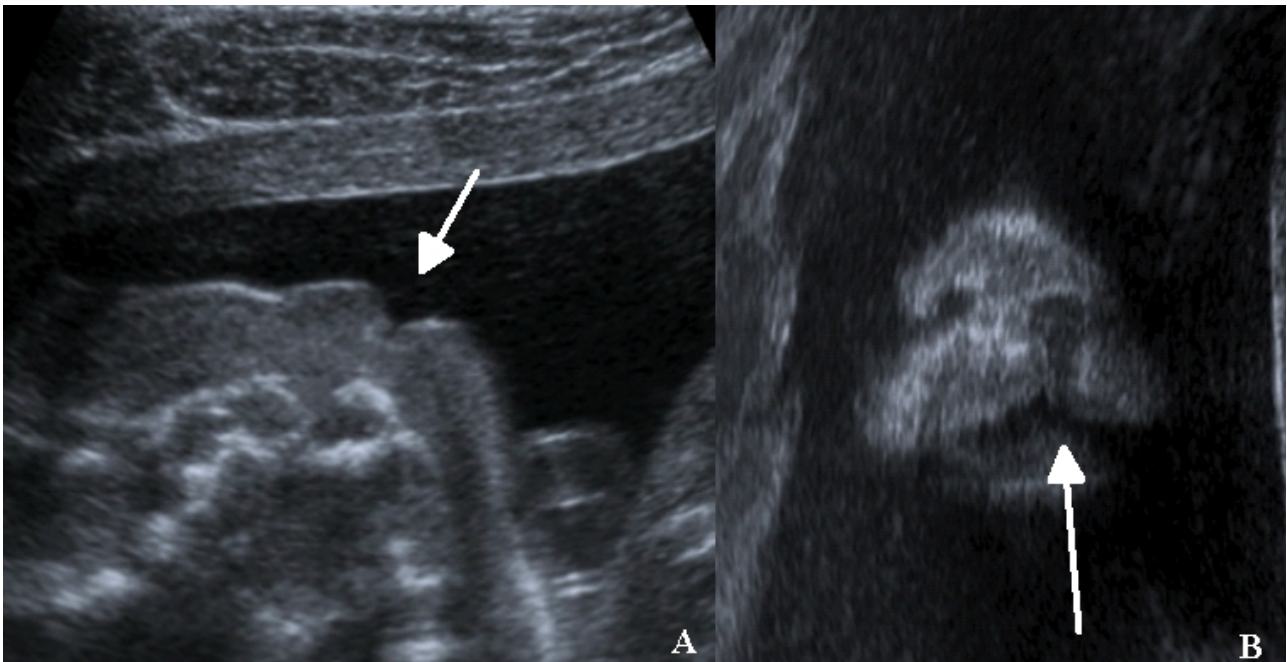
1.8.1.2. UZ obličeje plodu

Součástí standardního prenatalního vyšetření je kromě základní biometrie a posouzení vnitřních orgánů i vyšetření obličeje plodu [20]. Obličej se posuzuje ve všech třech rovinách. V sagitální rovině, kdy zobrazíme profil plodu, sledujeme přítomnost a velikost nosní kosti, filtra, kostěných částí horní a dolní čelisti. Můžeme vyloučit premaxilární protruze, velké defekty v maxile, mikromandibulu. V koronární a transverzální rovině se posuzuje kontinuita filtra, symetrie nosních křídel, případně defigurace či deviace nosu ke straně (Obr. 6).



Obr. 6: Ultrazvuk obličeje plodu, A – sagitální rovina s intaktní nosní kůstkou (bilá šipka) a s normálním profilem, B – koronární rovina s nosem a patrnými nosními křídly, intaktní horní ret, brada, C – transverzální rovina v úrovni patra, je zde patrný intaktní alveolární výběžek (bilá šipka) i struktury tvrdého patra.

V případě nalezení rozštěpové vady je důležité stanovit velikost defektu, míru defigurace okolních struktur a eventuální pokračování defektu dozadu na patro (Obr. 7).



Obr. 7: Ultrasonogram rozštěpu rtu, A – transverzální rovina s patrným defektem ve filtru (bílá šipka), B – koronární rovina zobrazuje defekt ve filtru (bílá šipka) zasahující do nosní dírky se zcela zanedbatelnou defigurací nosíku.

V literatuře jsou informace o přesnosti a výtěžnosti ultrazvukového prenatalního vyšetření značně rozporuplné. Senzitivita je uváděna od 9 % do 100 % pro rozštěp rtu a pro izolovaný rozštěp patra dokonce jen 0-22 % [21- 26].

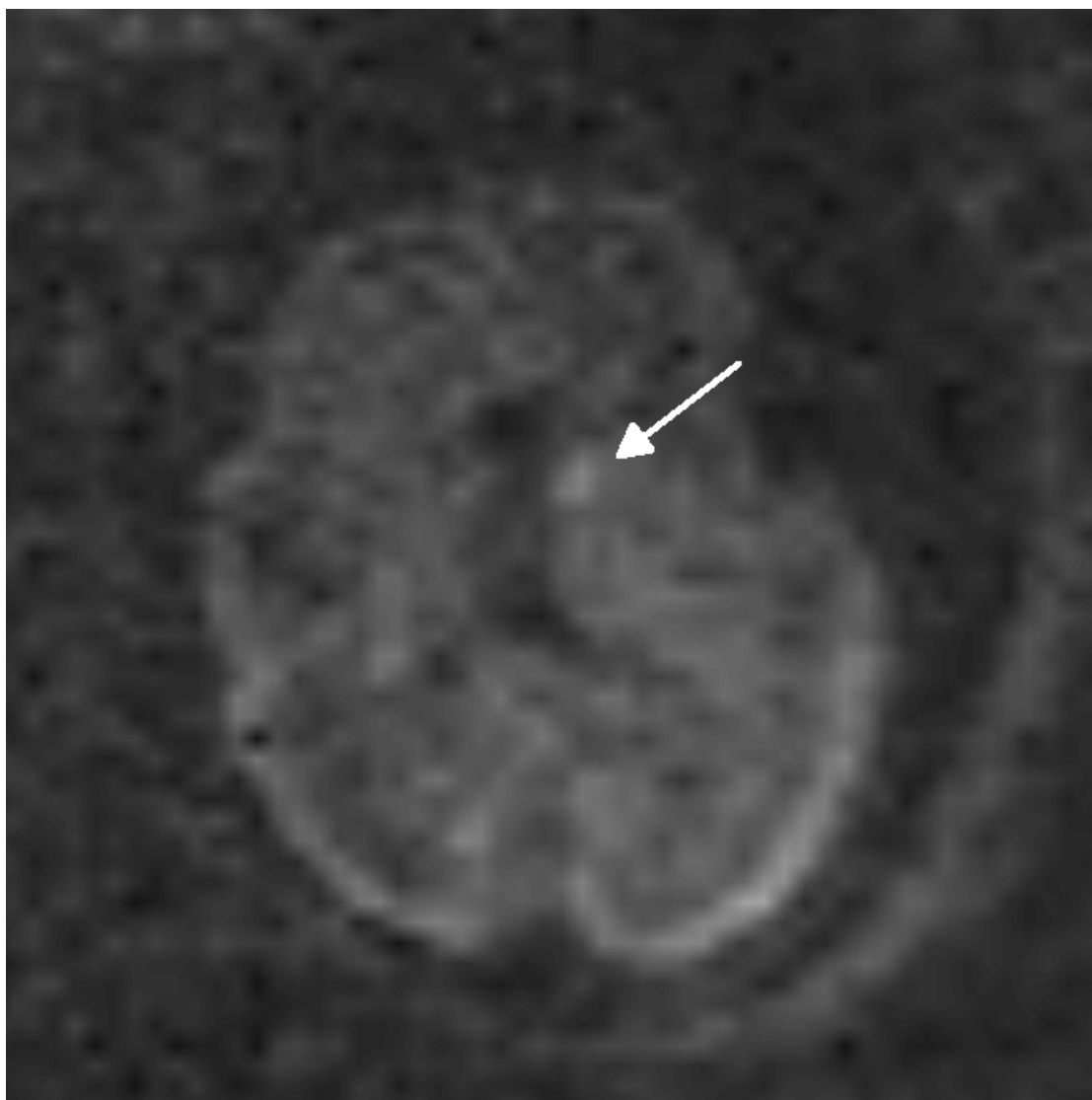
1.8.2. Magnetická rezonance (MR)

1.8.2.1. Technické aspekty MR

První prenatalní vyšetření magnetickou rezonancí proběhly již v roce 1983 [27]. Tehdejší přístroje neumožňovaly sekvence kratší než několik minut. Proto byla nutná sedace matky a plodu, aby se snížil vliv pohybů na obraz. Vyšetření však často nedosahovaly dostatečné kvality. Zlepšení nastalo vývojem sekvencí, které snížily dobu akvizice pod 30 sekund, což umožnilo vyšetřování během apnoe - odtud název „breath-hold“ sekvence. Této krátké akvizice bylo dosaženo využitím sekvencí gradientního echa (GRE), zejména balancované GRE pro T2 vážené obrazy a „spoiled“ GRE pro T1 vážení. Dalším vývojovým krokem se staly „single-shot“ sekvence rychlého spinového echa s vysokým turbofaktorem. Data pro celý řez se načtou během jednoho TR intervalu, řádově

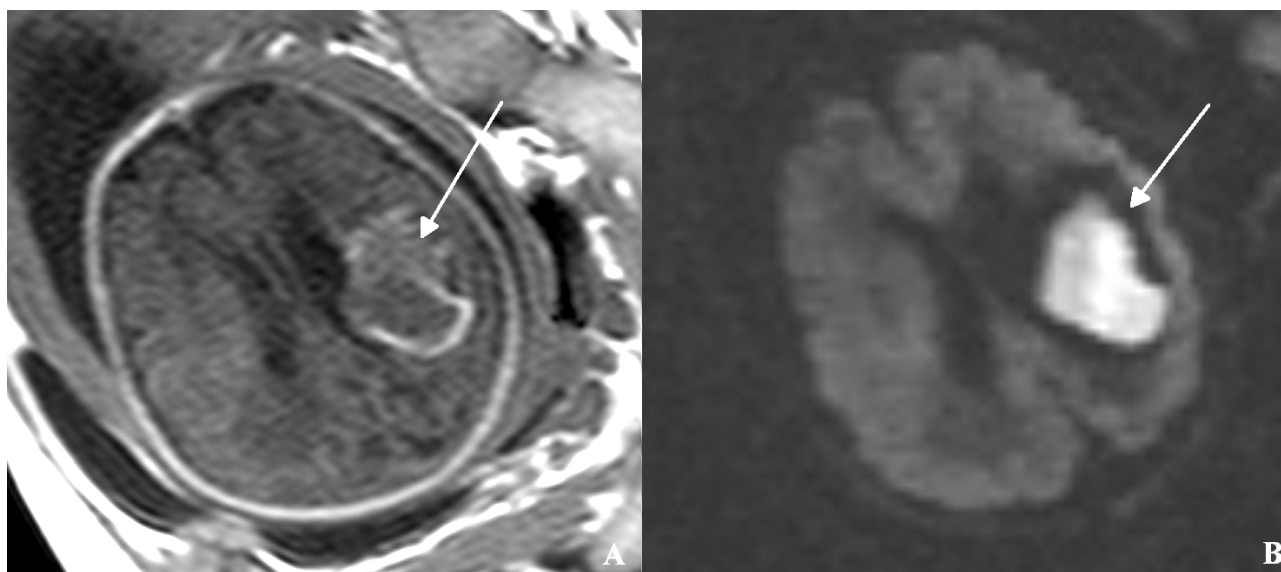
kolem jedné vteřiny. Příkladem je T2 vážená sekvence HASTE, kde se navíc využívá symetrie k-prostoru. Matematická souměrnost k-prostoru umožňuje vynechat část řádek v načítání, což opět zrychluje akvizici. Nevýhodou těchto sekvencí je nutnost vyslání řady rychle za sebou následujících refokusačních radiofrekvenčních pulzů, což vede k značné zátěži vyšetřovaného radiofrekvenční energií – vyšší SAR, podrobněji v kapitole o bezpečnosti MR [28].

Progrese v konstrukci systémů gradientních cívek současných MR přístrojů umožnila T2 vážené balancované GRE – TrueFISP a T1 TurboFLASH. Moderní variantou jsou echo planární sekvence (EPI), zejména difúzně vážené obrazy (DWI), které podle b faktoru umožňují mapovat místa s vyšší mírou susceptibility – hemoragie či okrsky s restrikcí volné difúze - čerstvé ischemie (Obr. 8).



Obr. 8: Rezonance hlavy plodu, difuzně vážená sekvence s b faktorem 800, bílá šipka znázorňuje drobnou ischemii v kaudothalamickém zářezu, jednalo drobný embolus u dvojčete z monochorionické dvoučetné gravidity s twin to twin transfusion syndromem po fotokoagulaci placentárních spojek.

Subakutní hematomy s čerstvým trombem též vykazují restrikcí volné difúze (Obr. 9B)



Obr. 9: A – transverzální T1 TurboFlash obrázky hlavy plodu se subakutním hematodem subependymálně v postranní komoře, hematod je ohraničen T1 hyperintenzním lemem odpovídajícím methemoglobinu (bílá šipka), B – DWI s b faktorem 800, stejná orientace řezu jako na A znázorňuje restrikcí volné difúze na čerstvé sraženině (bílá šipka)

Další snaha o zvýšení rychlosti zobrazování magnetickou rezonancí vedla k uvedení paralelních akvizičních technik. K jejich rozšíření přispělo i snížení ceny hardwaru, který umožnil zvýšení počtu zpracovávaných kanálů z více cívek simultánně. Jedním z efektů těchto technik je kromě kratšího času akvizic i snížení SAR.

1.8.2.2. Výhody MR

MR má oproti ultrazvuku řadu výhod: není příliš limitovaná konstitucí, větší problém nepůsobí ani stavy se sníženým množstvím plodové vody, není omezena stínou za osifikovaným skeletem. Nezná limitaci polohou plodu, poskytuje možnost zobrazení v libovolné rovině [29].

MR sice nemá tak jemné rozlišení jako UZ, ale ze všech zobrazovacích metod má nejlepší tkáňový kontrast umožňující jasné rozlišení anatomických struktur. Další unikátní vlastností MR je zobrazení jater (Obr. 10) , smolky v tračníku (Obr. 11), čerstvé hemoragie (Obr. 9 A), tuku, či tkáně štítné žlázy jako struktur s vysokým T1 signálem [30] .

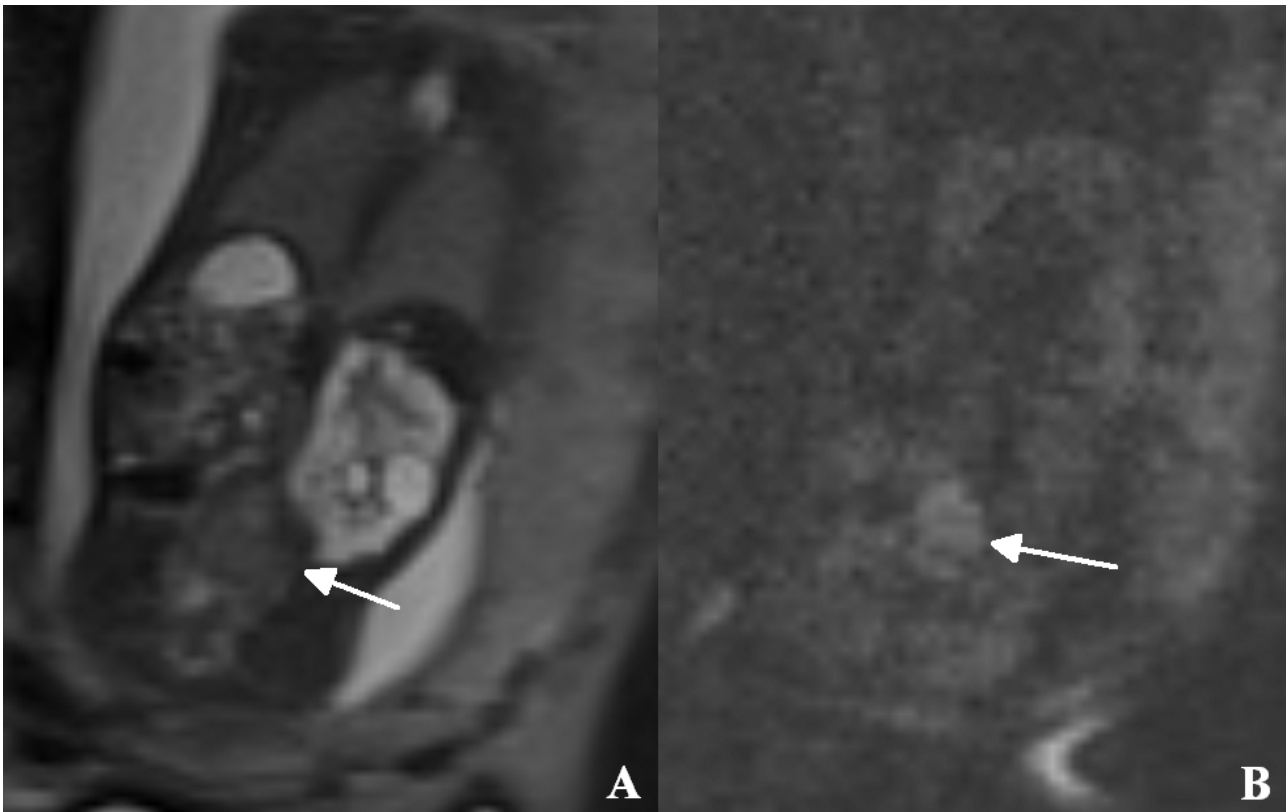


Obr. 10: T1 vážené obrazy znázorňují T1 hypointenzní signál jater, bílá šipka ukazuje přítomnost levého jaterního laloku vlevo v pleurální dutině u plodu s vrozenou brániční hernií.



Obr. 11: T1 vážené sagitální obrázky plodu se sakrokokcygeálním teratomem, T1 hyperintenzní struktury na obrázku představují parenchym jater a mekonium ve střevních kličkách a v rektu (bílá šipka)

Difúzně vážené sekvence umožňují zobrazení čerstvých ischemií (Obr. 8), akutních krevních sraženin (Obr. 9 B), též usnadňují identifikaci dystopických ledvin. Parenchym ledviny pro svoji mikroarchitekturu bohatou na buněčné membrány představuje rovněž substrát s restrikcí volné difúze vody (Obr. 12).



Obr. 12: A T2 vážené HASTE sekvence v koronárn rovině, multicystická dysplazie ledviny a dystopie druhé normální ledviny v pánvi (bílá šipka), B – difuzně vážené obrázky v koronární rovině s faktorem $b = 800$, parenchym dystopické ledviny v pánvi vykazuje restrikcí volné difúze a je tedy hyperintenzní (bílá šipka).

Celistvá obrazová dokumentace MR je s UZ nesrovnatelná. Umožňuje druhá čtení, což lze využít v rámci meziklinických vizit. Tato vlastnost je také významná z forezních důvodů.

1.8.2.3. Nevýhody MR

Negativem magnetické rezonance je oproti ultrazvuku, i přes neustále rostoucí počet přístrojů, její omezená dostupnost a ekonomická náročnost. Na rozdíl od ultrazvuku má své kontraindikace. Mezi absolutní KI řadíme přítomnost elektronických implantátů, střepek a cizích těles z feromagnetických materiálů v těle. Relativní KI zahrnuje klaustrofobii. Stále diskutovaná je také bezpečnost vyšetřování plodu v I. trimestru. Dalším úskalím MR je znehodnocení obrazu pohybovými artefakty, nejčastěji pohyby plodu.

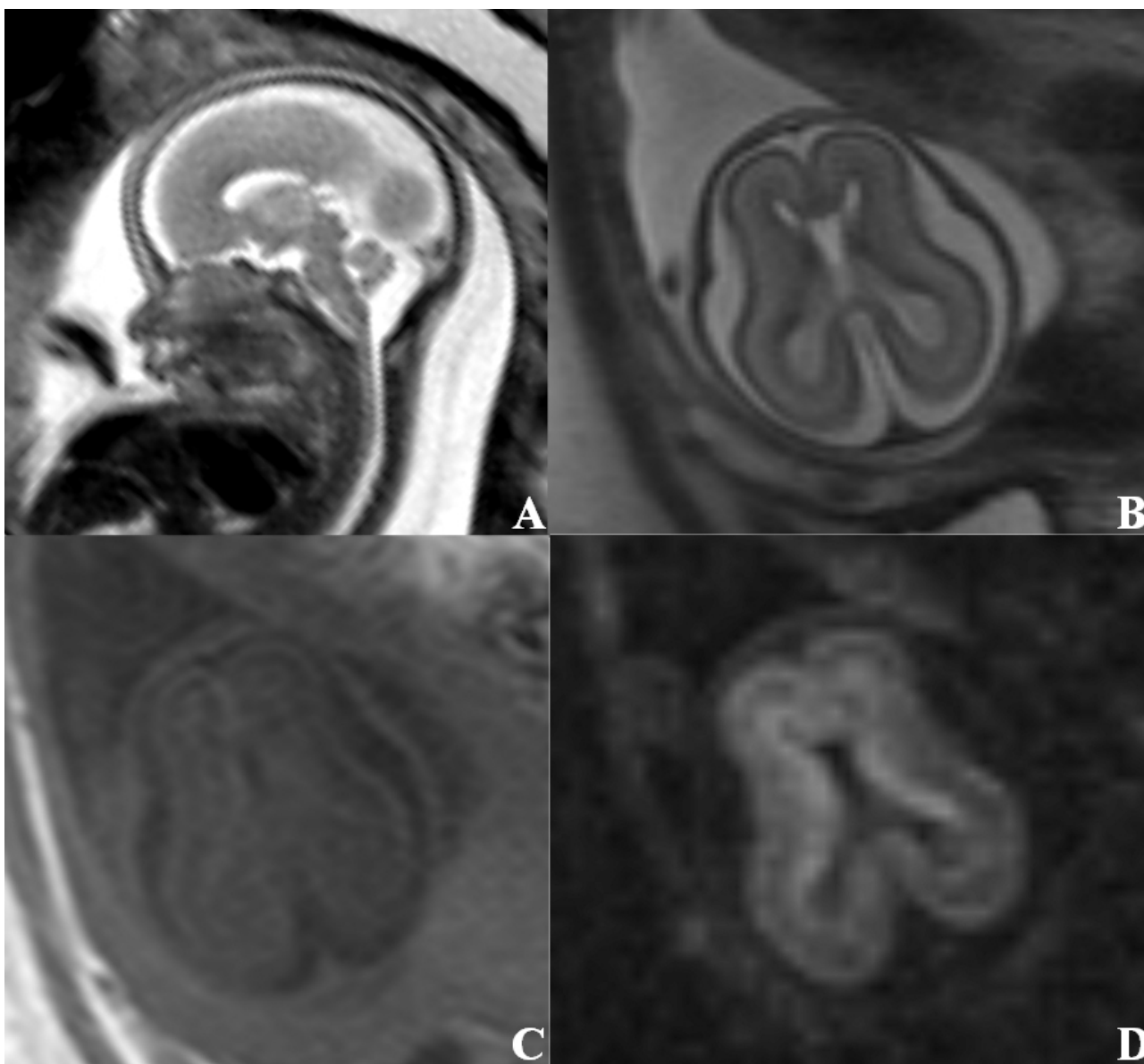
1.8.2.4. Bezpečnost MR

Potencionální rizika vyšetřování na MR jsou způsobena:

- 1) statickým magnetickým polem, které může působit silou a dislokovat materiály z feromagnetických kovů – střepliny, piercing, implantáty.
- 2) rychlými změnami magnetického pole, které jsou vytvářeny gradientními cívkami. Dochází k indukovanému elektrickému proudu ve vodivých předmětech jako vodiče, elektrody, pigmenty obsahující kovy – tetování, makeup. Jejich zahřívání může způsobit i popáleniny, u elektrod kardiostimulátoru pak maligní arytmie. Gradientní cívky jsou také hlavním zdrojem enormního hluku MR. Předmětem studií je vliv hluku na vyvíjející se sluchový aparát plodu v I. trimestru, je to relativní kontraindikace vyšetření v tomto období. Během vyšetření MR se zvuk k plodu dostává dvěma způsoby. Jednak přímo přes břišní stěnu a plodovou vodu. Druhým zdrojem jsou přenášené vibrace z lůžka přes tělo matky, které lze částečně omezit vložením měkké podložky pod vyšetřovanou. V obou případech, je intenzita takto přeneseného zvuku menší než ve vyšetřovně. Navíc sluchový aparát plodu přijímá hluk tlumeně, protože je vyplněn plodovou vodou [31]. I přesto by se mělo dbát na používání tišších sekvencí, protože existují práce, které prokazují negativní působení nadměrného hluku na těhotenství [32].
- 3) radiofrekvenčními pulzy. Magnetická rezonance vysílá radiofrekvenční pulzy do tkání, které se následně stávají zdroji radiového signálu. Část energie přijatá tkáněmi se během tohoto procesu přemění na teplo. Tato energie se nazývá SAR (Specific Absorption Rate) a je udávána ve wattech na kilogram tělesné váhy. Vzhledem ke snaze urychlit získávání obrazových dat, představuje SAR u některých moderních sekvencí zdravotní rizika. Jsou stanoveny limity, které by měly být dodrženy. Moderní přístroje nedovolí tyto hodnoty překročit. V praxi to znamená během vyšetření nutnost upravit nastavení sekvence, což často vede ke zhoršení grafických parametrů.
- 4) dalšími faktory ze strany pacienta, jako jsou klaustrofobie, nemožnost ležet na zádech ve vysokém stupni těhotenství pro útlak dolní duté žíly (těhotnou lze polohovat na bok), obezita větší než průměr gantry.
- 5) Zvláštní problematikou je použití kontrastních látek v prenatální diagnostice. Existují práce [33], které tvrdí, že použití KL je bezpečné. Jiné však připouští [34 - 36], že se částečně dostávají do plodové vody, odkud je jejich eliminace zpomalena. I přestože většina KL

obsahuje stabilní cheláty, určitému uvolňování toxického gadolinia nelze zabránit [34]. Jestliže KL podáme kolem 20. gestačního týdne, bude plod týdný vystaven kontaminované plodové vodě. Vzhledem k tomu, že podání KL v diagnostice rozštěpů není přínosné, nebude se tato práce problematikou KL více zabývat.

I přes tato úskalí se však jedná o metodu bezpečnou a k prenatalnímu vyšetřování jistě využitelnou metodu [37]. Nejčastějším prenatalním zobrazením magnetickou rezonancí zůstává podobně jako u dospělých vyšetření CNS. Normální nález vyšetření rezonancí CNS plodu demonstruje Obr. 13

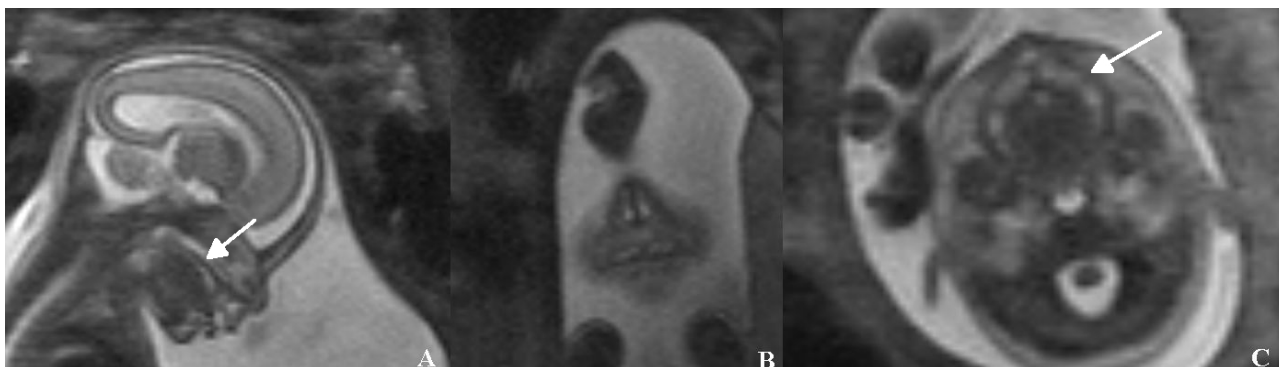


Obr. 13: MR hlavy zdravého plodu v 22. týdnu těhotenství, A – T2 vážené HASTE obrazy v sagitální

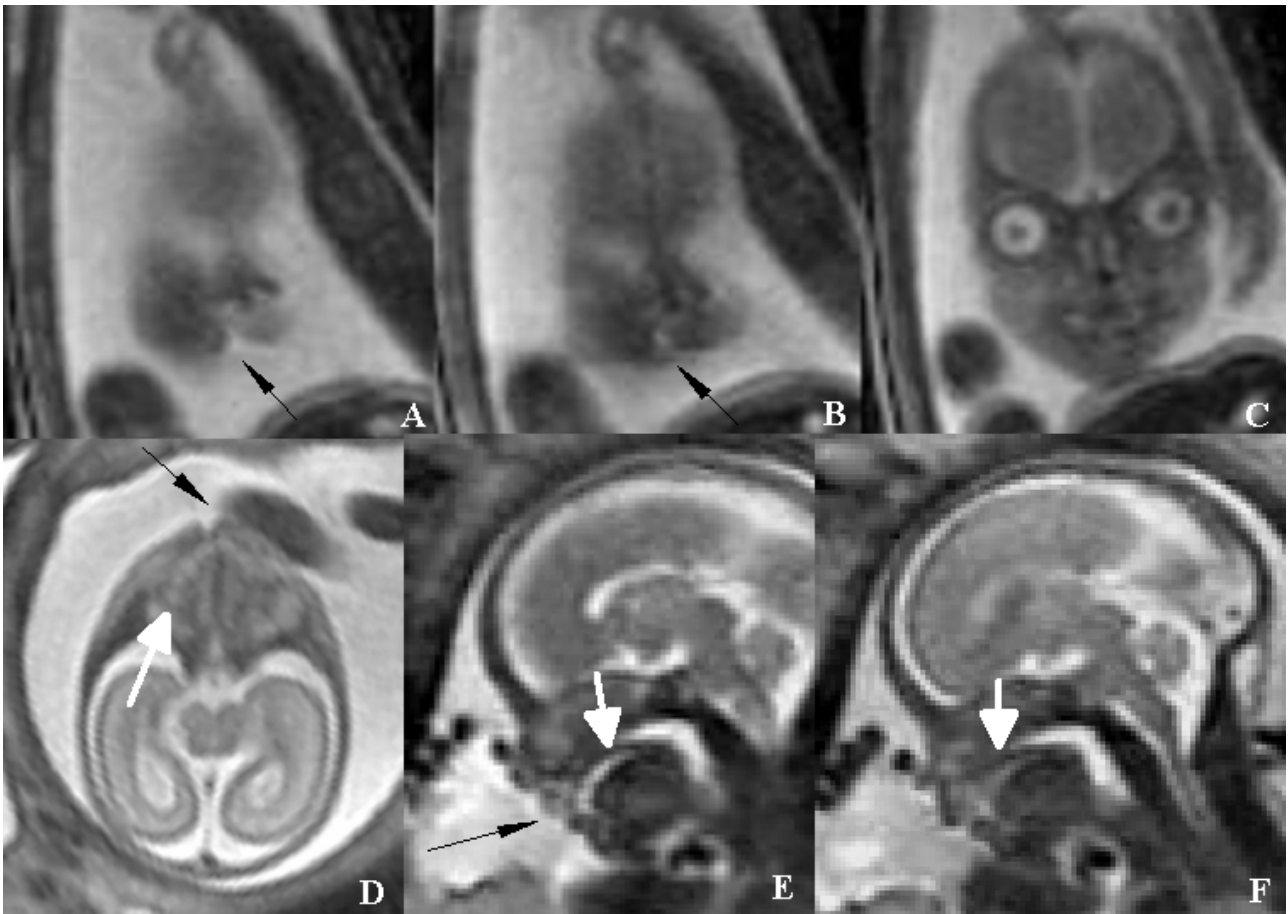
rovině, B – T2 vážené HASTE obrazy v transverzální rovině, C – T1 TurboFlash v transverzální rovině, na obrázku bez zřejmých T1 hyperintenzních patologických ložisek, např. čerstvých hemoragií, D – DWI vážené obrazy s b faktorem 800, ukazují mírnou restrikci difuze v germinální zóně podél postranních komor, což je normální nález.

1.8.2.5. MR obličeje plodu

Obličej plodu se podobně jako při UZ vyšetřuje ve třech základních rovinách – axiální, koronární a sagitální (Obr. 14). Posuzují se kontury obličeje, defekty v kožním krytu (Obr. 15) eventuálně premaxilární protruze či deformace nosu.

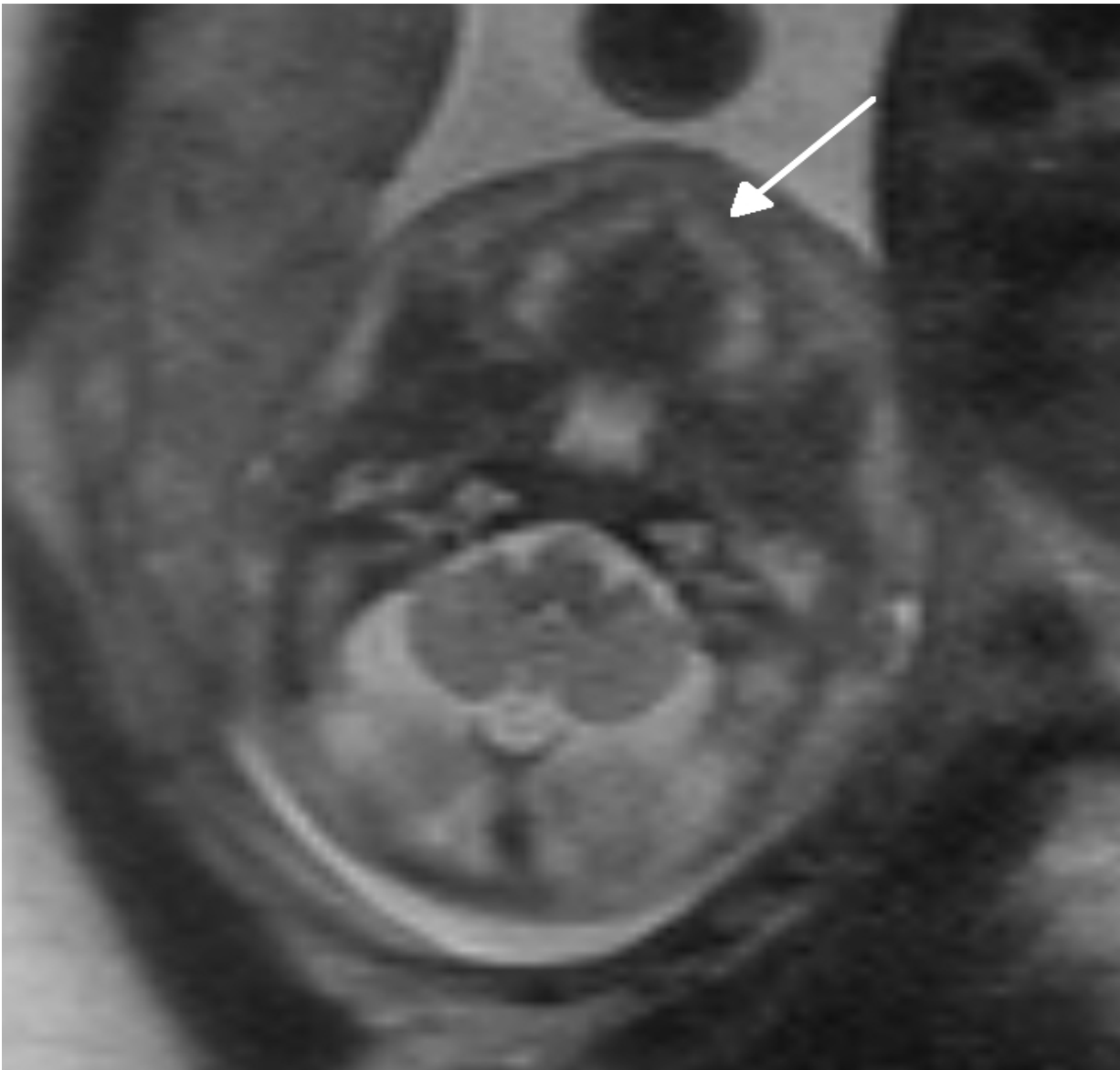


Obr. 14: MR hlavy plodu ve 20. týdnu, T2 vážené sekvence HASTE, A – sagitální rovina s normálním profilem plodu, je zde dobře patrna i tenká linie intaktního patra – bílá šipka, B- koronární rovina s intaktnímnosem, horním a dolním rtem, C – transverzální rovina v úrovni horní čelisti, bílá šipka znázorňuje intaktní alveolární oblouk.



Obr. 15: T2 vážené HASTE sekvence magnetické rezonance hlavy plodu. A, B, C – koronární obrázky s defektem rtu (černá šipka), D – transverzální řez s defektem rtu (černá šipka), je zde patrný intaktní alveolární výčnělek (bílá šipka), E, F – sagitální roviny s patrným defektem rtu (černá šipka), patro je intaktní, je patrné jako tenká hypointenzní linie (bílé šipky)

Možnosti MR vyjádřit se ke strukturám čelisti a sekundárního patra nejsou limitovány artefakty ze skeletu, jako je tomu u UZ. Pro záchyt defektu, jak v oblouku alveolárního výčnělku, tak v kožním krytu, se ukazuje jako nejpřínosnější transverzální rovina řezu (Obr. 16).

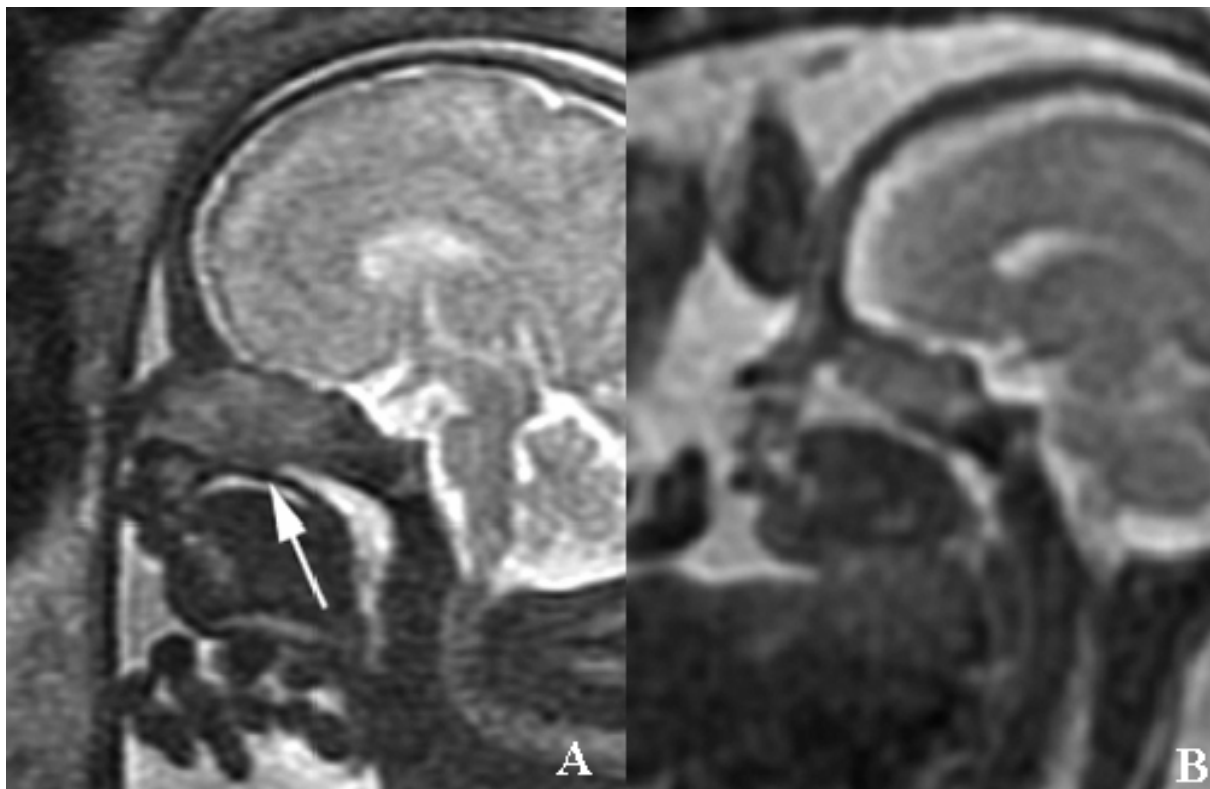


Obr. 16: Transverzální T2 vážené HASTE obrázky hlavy plodu v úrovni horní čelisti, bílá šipka ukazuje T2 hyperintenzní intaktní alveolární výběžek.

Defekt patra je nejlépe zobrazitelný v koronární a sagitální rovině (Obr. 17 a Obr. 18). Je patrný jako zcela asignální linie, což je dáno jeho kalcifikací, viz. CT hlavy plodu na (Obr. 19).

Při identifikaci defektu v alveolárním oblouku maxily, jehož zobrazení není závislé na rozložení tekutiny v dutině ústní či před obličejem, je naopak MR suverénní díky signálovým charakteristikám této struktury. Alveolární oblouk je T2 hyperintenzní obloukovitý útvar, lehce T2 hypointenzně konturovaný. Naznačena jsou hypointenzní septa, což odpovídá osifikovaným stěnám

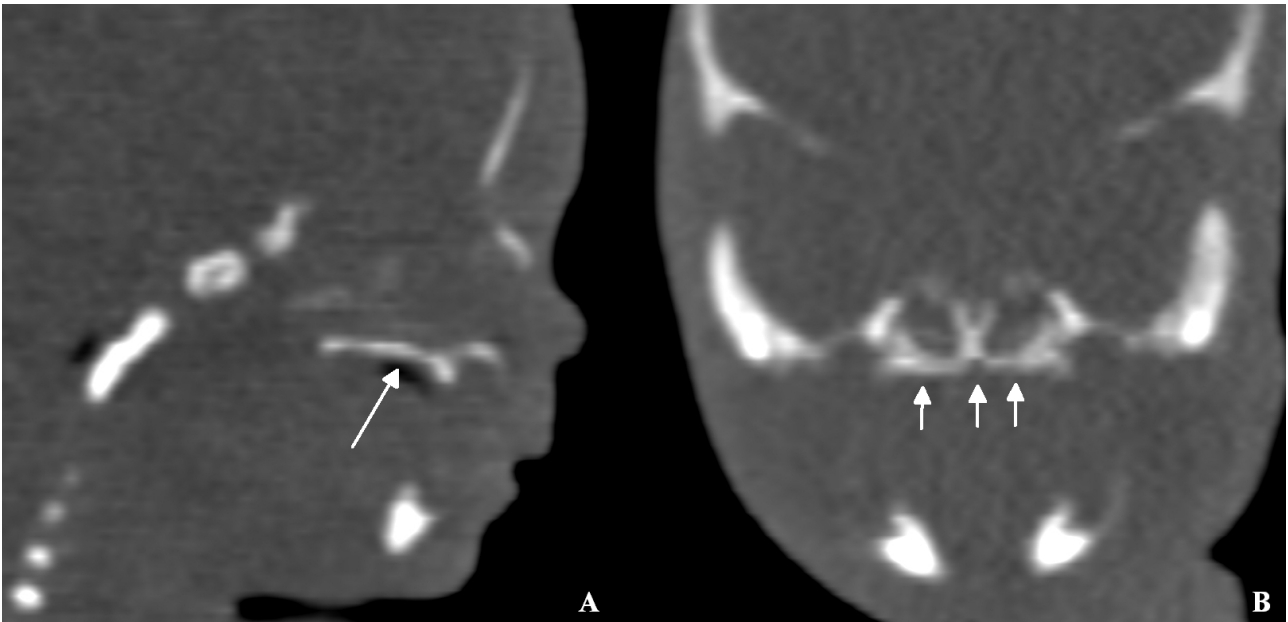
zubních váčků. (Obr. 20). Případné defekty kontinuity alveolárního oblouku jsou často na rozdíl od UZ snadno identifikovatelné (Obr. 21 a 22).



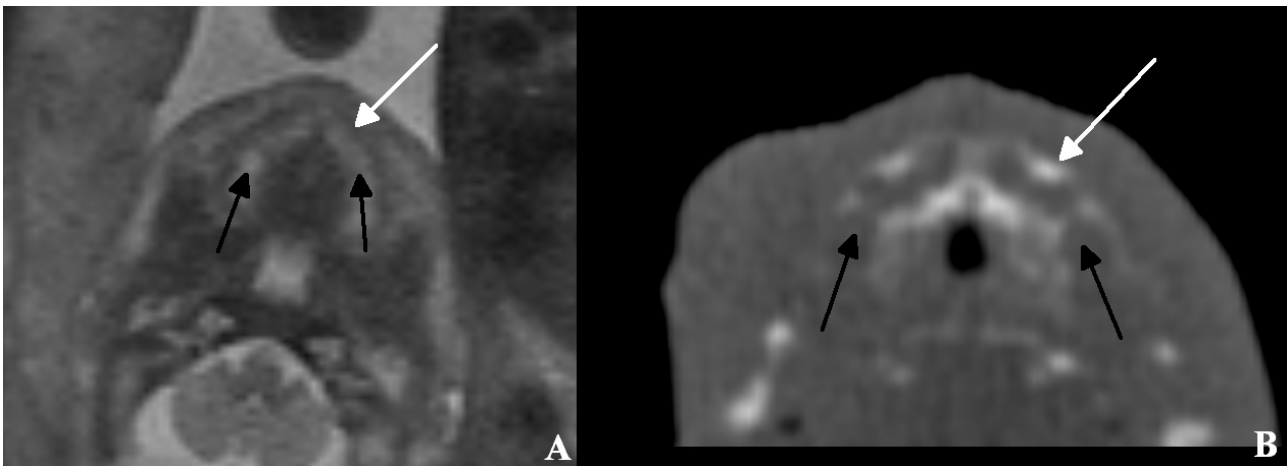
Obr. 17: Sagitální T2 vážené HASTE obrázky hlavy plodu, A – plod s intaktní patrem, které je patrné jako hypointenzní linie nad jazykem (bílá šipka), B – plod s defektem patra, s patrnou hypoplastickou nosní přepážkou.



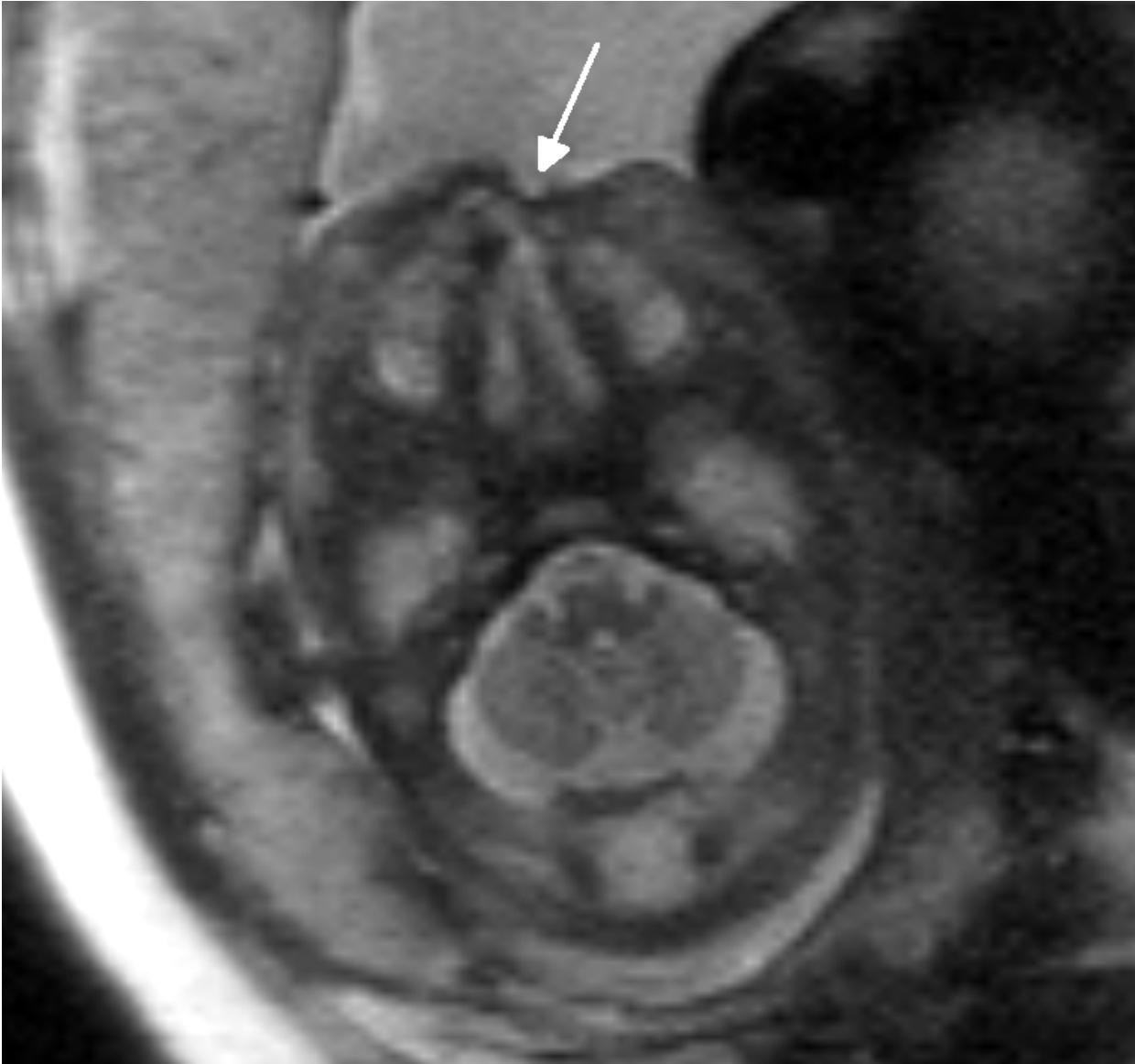
Obr. 18: T2 vážený HASTE koronární obraz hlavy plodu, bílá šipka zachycuje defekt v patře vlevo.



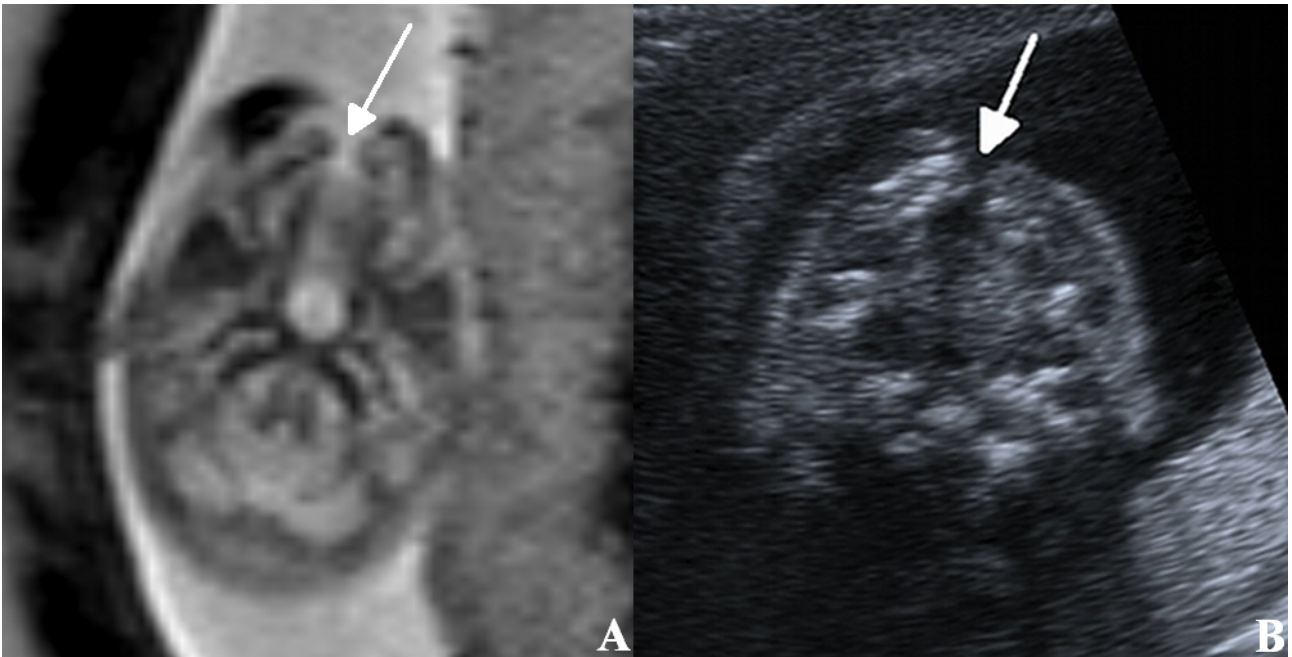
Obr. 19 : CT plodu v 21. týdnu gestace A – sagitální řez, B – koronární řez, osifikovaná část patra (bílé šipky)



Obr. 20: A – MR T2 HASTE transverzální řezy hlavy plodu, B – odpovídající transverzální řez horní čelisti plodu, bílé šipky ukazují kalcifikované části kostěné části alveolárního výčnělku na rezonanci (A) jako T2 hypointenzní linie, na CT (B) jako hyperdenzní linie, černé šipky znázorňují na obrázku A T2 hyperintenzní oblouk chrupavčité části alveolárního výčnělku a na B hypodenzní strukturu chrupavčité části alveolárního oblouku.

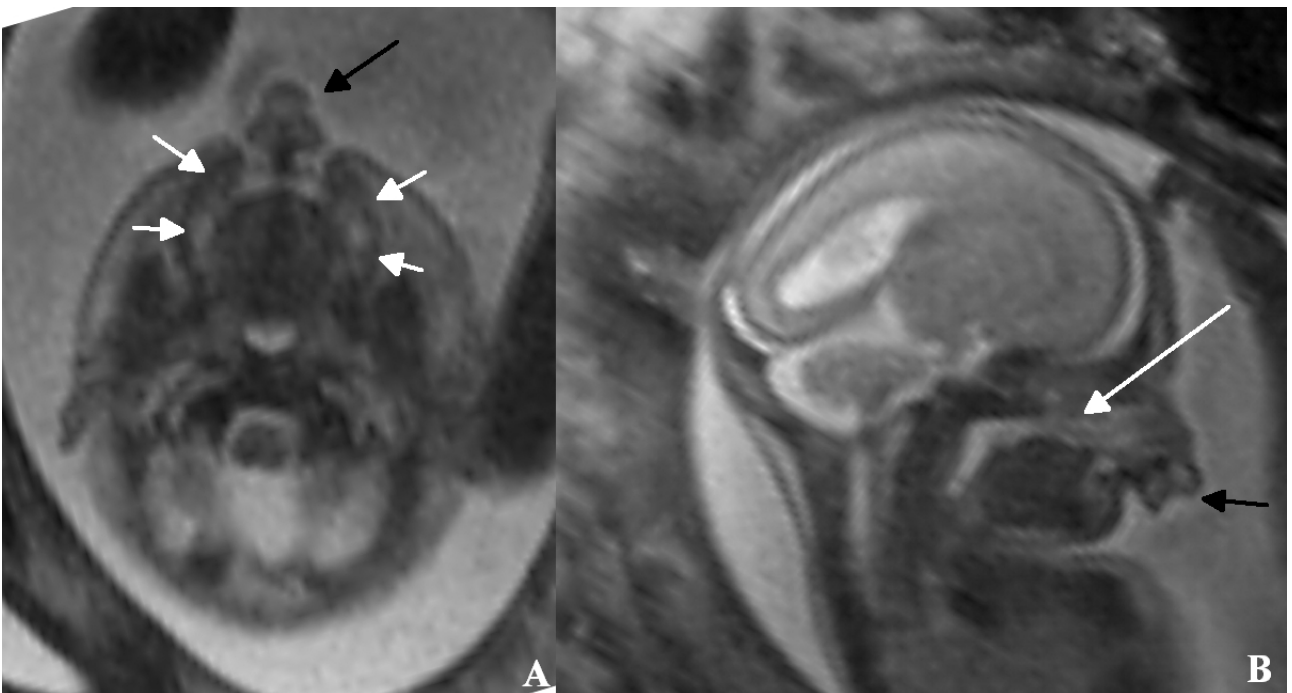


Obr. 21: Transverzální T2 vážené HASTE obrazy plodu levostranným rozštěpem rtu čelisti a patra, bílá šipka znázorňuje defekt v T2 hyperintenzním alveolárním oblouku.



Obr. 22: A – T2 haste sekvence znázorňuje defekt vlevo v T2 hyperintenzním alveolárním oblouku (bílá šipka) , B – UZ stejného plodu s patrným defektem v čelisti (bílá šipka)

Poněkud extrémním příkladem rozštěpové vady je bilaterálně rozštěp rtu čelisti a patra, premaxila nesfuzuje s alveolárním obloukem ani s patrovými ploténkami, ale prominuje před obličej jako premaxilární protuze (Obr. 23) [38].



Obr. 23: A – transversální T2 HASTE MRI obrazy plodu s bilaterálním rozštěpem, bílé šipky ukazují T2 hyperintenzní alveolární výběžek s velkým defektem v přední části, černá šipka míří na premaxilární protruzi. B – sagitální T2 HASTE MRI obrazy plodu s bilaterálním rozštěpem rtu čelisti a patra s premaxilární protruzí (černá šipka), dlouhá bílá šipka ukazuje absenci asignální linie patra.

Zatímco v případě stanovení přesnosti UZ pro záchyt rozštěpových vad se autoři značně rozcházejí, přesnost MR dosud ani nebyla stanovena [4]. Je to proto, že se MR dosud nepoužívá jako screeningová metoda a je tedy značně obtížné vytvořit dostatečně rozsáhlý soubor pacientů.

2. CÍL PRÁCE

Jak již bylo uvedeno výše, jsou údaje o přesnosti UZ pro záchyt orofaciálního rozštěpu značně rozdílné. Co se týče MR, přesnost metody pro určení rozsahu vady dosud nebyla zcela exaktně stanovena [3, 4]. V našem písemnictví sdělení z jiných pracovišť, cílené na toto téma, dosud zcela chybí.

Proto jsme se rozhodli zvolit tuto tematiku a soubor zhodnotit dvojím způsobem: jednak stanovením přesnosti MR pro záchyt a určení rozsahu vady ve srovnání s definitivními nálezy, ale hlavně posouzením věrohodnosti metody za pomoci studie interpretační shody (interobserver agreement study). Vzhledem k v současné době platné legislativní normě jsme se zaměřili na zhodnocení vyšetření plodů ve druhém trimestru gravidity, tedy ve stáří do 24. týdne menstruačního věku.

3. MATERIÁL A METODIKA

Od začátku roku 2004 do konce roku 2011 bylo na našem pracovišti vyšetřeno soubor 23 těhotných s rozštěpovou vadou obličeje plodu. Postižení jsme zachytili buď primárně při detailním vyšetření plodu prováděném z genetické indikace na Radiologické klinice LF a FN v Hradci Králové, nebo byly matky odeslány od spádových odborníků pro podezření na anomálii obličeje či jiné vrozené vývojové vady.

3.1. Charakteristika souboru

Náš soubor obsahoval 23 plodů s rozštěpovými vadami (12 děvčat a 11 chlapců), stáří 19. - 24. gestační týden. Izolovaný rozštěp rtu byl diagnostikován ve 4 případech, postižení rtu a alveolárního výčnělku v jednom případě. V 18 případech přecházel rozštěp i na tvrdé patro (viz tabulka č. 4 a 5)

Rozsah postižení		Stranová závažnost	
Ret	4		
Ret + alveolární oblouk	1	Unilaterální	14
Ret + alveolární oblouk + patro	18	Bilaterální	9
Celkem	23		23

Tabulka č. 4: – charakteristiky našeho souboru

Závažnost postižení	Celkem	unilaterální	bilaterální
Ret	4	4	0
Ret + alveolární oblouk	1	0	1
Ret + alveolární oblouk + patro	18	10	8

Tabulka č. 5: – rozložení jednotlivých postižení v našem souboru:

3.2. Prenatální zobrazení

Na našem pracovišti byl nejprve provedeno konziliární UZ vyšetření plodu na přístroji Toshiba Aplio a poté následovalo vyšetření MR k posouzení typu a rozsahu rozštěpového defektu na přístroji 1.5T Magnetom Symphony Maestro Class (Siemens, Erlangen, SRN).

3.2.1. Vyšetření UZ

UZ vyšetření probíhalo dle standardních postupů v prenatální diagnostice. Byla provedena základní biometrie dle Hadlocka. Následovalo zevrubné vyšetření plodu včetně zobrazení obličeje ve třech rovinách.

Pacientky se poté přesunuly na oddělení magnetické rezonance a následovalo MR zobrazení cílené na struktury obličeje a zároveň CNS plodu.

3.2.2. MR – protokol používaný na našem pracovišti

MR vyšetření jsme prováděli na 1.5 Tesla Magnetom Symphony Maestro Class (Siemens, Erlangen, SRN), s použitím tělové phased array cívkou.

Základní protokol našeho pracoviště pro vyšetření CNS plodu obsahuje i cílené sekvence na obličej. Užíváme T2 HASTE (TR 1100 ms, TE 93 ms, řez 2.5-3.5 mm, matice 256x218), T2 TrueFISP 2D (TR 6 ms, TE 3 ms, vrstva 3.5 mm, matice 256x200) dále T1 vážené TurboFLASH 2D (TR 111 ms, TE 3.5 mm, vrstva 3.5 mm, matice 256x134) a difúzně vážené epiplanární DWI s faktory $b = 0$, $b = 400$ a $b = 800$. (TR 2200 ms, TE 94 ms, vrstva 5mm, matice 128x128).

Pro hodnocení obličejových struktur se dominantně používaly T2 HASTE sekvence ve třech rovinách zobrazení, tedy sagitální, transverzální a koronální. Šíře řezů se pohybovala od 2,5 do 3,5 mm. Těhotným nebyla aplikována sedace, potažmo plodům. Pro snížení vlivu pohybových artefaktů jsme užili techniky k jejich potlačení. V případě úplného znehodnocení sekvence výrazným pohybem plodu, byla tato opakována, dokud nebyla získána použitelná data. Průměrná délka vyšetření nepřesahovala 30 min.

3.3. Hodnocení nálezů

Posuzována byla přítomnost a typ rozštěpu, zda šlo o rozštěp jednostranný či oboustranný. Dále míra pokračování rozštěpu na čelist a patro, případné defigurace nosu. Hodnocena byla vždy i CNS plodu pro možné doprovodné anomálie.

3.4. Potvrzení diagnózy

Přítomnost a míra postižení obličeje byla u všech plodů v souboru ověřena klinicky po porodu nebo sekčně v případě umělého ukončení těhotenství či po spontánním abortu. Plody, u kterých se nepodařilo dohledat kompletní dokumentaci, byly ze souboru vyřazeny.

3.5. Stanovení míry interpretační shody (interobserver agreement study)

3.5.1. Vytvoření smíšeného souboru

Soubor plodů s rozštěpy byl rozšířen přidáním referenční skupiny. Jednalo se o plody bez anomálie obličeje, které byly vyšetřeny na MR pro jiné anomálie CNS. Vznikl soubor o celkovém počtu 40 případů, který byl pro účely statistického zpracování anonymizován. Obrazová dokumentace byla vypálena na DVD, která spolu s vyhodnocovacími protokoly obdrželi hodnotící radiologové.

3.5.2. Hodnocení anonymizovaných dat

Soubor byl analyzován 3 radiology nezávisle na sobě. Všichni byli zkušení v prenatalním zobrazování. Nálezy byly rozčleněny do 3 kategorií:

- rozštěp rtu
- rozštěp alveolárního výčnělku
- rozštěp patra

Pro každý tento typ postižení bylo vybráno hodnocení :

- nepřítomen rozštěp
- jednostranný rozštěp

- oboustranný rozštěp

Míra jistoty byla vyjádřena škálou:

1 – jistý

2 – suspektní

3 – nejistý

Zároveň hodnotitel zaznamenal přínos roviny zobrazení:

1 – značný

2 – částečný

3 – nepřínosný

Výsledky byly radiology zaznamenávány do tabulky.

3.2.3. Statistické zpracování dat

Výsledky byly statisticky zpracovány programem NCSS 2007 a Fisherova přesného testu (autor programu ing. Bukač). Kappa koeficient reliability byl vypočten dle metody Interobserver agreement study [39].

4. VÝSLEDKY

Závěr vyšetření magnetickou rezonancí byl ve 20 případech (87 %) ve shodě s klinickým nálezem. Zaznamenali jsme 3 neshody (13 %). V jednom případě rezonance stanovila mediální rozštěp, pitva ale ukázala rozštěp bilaterální. V dalších dvou případech rezonance podhodnotila rozsah postižení. U těchto plodů bylo postnatálně (v rámci sekce) prokázáno pokračování rozštěpu na čelist i patro. V obou případech se jednalo o vyšetření se zhoršenou grafickou kvalitou, kdy zobrazení bylo limitováno pohybovými artefakty.

Míra interpretační shody mezi hodnotícími radiology byla vyjádřena metodou Multirated generalized kappa [39]. Největší shody bylo dosaženo při stanovení postižení alveolárního oblouku 94 % (generalizovaná kappa 0,894, SE 0,106). U postižení rtu byla shoda 90 % (generalizovaná kappa 0,848, SE 0,083) a u postižení patra 86 % (generalizovaná kappa 0,711, SE 0,119). Tyto výsledky nás opravňují konstatovat, že MR se ukazuje být nikoli absolutně přesnou, ale dostatečně robustní a věrohodnou metodou k objektivnímu posouzení fetální cheilognathopalatoschízy. Největší spolehlivost prokázala ve stanovení defektu alveolárního oblouku.

Jako nejpřínosnější rovina zobrazení pro defekt rtu se jevila transverzální rovina a trochu méně koronární rovina. Defekt čelisti je nejlépe identifikovatelný v transverzální. Poněkud překvapivě pro defekt patra byla jako nejpřínosnější hodnocena koronární rovina. Mezi hodnotícími se jako nejméně použitelná jevila sagitální rovina. Vysvětlujeme si to tak, že na této rovině se z obličejce dá hodnotit prakticky jen patro a to ještě zpravidla na jednom nebo dvou řezech, ostatní roviny zachycují vyšetřovanou oblast lépe a pro hodnocení jsou přínosnější. Sagitální rovina však jistě zůstane nezbytnou součástí vyšetřovacích protokolů, její přínos pro zobrazení středočárových struktur CNS je nepochybný.

5. DISKUZE

Prenatální péče o rozštěpové defekty obličeje a patra má dva aspekty. Jednak jsou to vady velmi dobře postnatálně léčitelné, na druhou stranu mohou být rozsahem závažné a až v 50 % jsou doprovázeny dalšími vývojovými anomáliemi [40]. Jiná práce, z roku 2001, zkoumala 70 plodů s orofaciálními rozštěpy. Zjistila, že všechny plody (11 případů) se středočárovým rozštěpem, 72 % plodů s oboustranným rozštěpem a 48 % plodů s jednostranným rozštěpem mělo přidruženou vadu, převážně CNS. 50 % plodů z celého souboru mělo chromozomální vadu [41].

Existují studie, které se zabývaly dětmi s rozštěpovou vadou obličeje a/nebo patra, bez dalších přidružených vad. Bylo prokázáno, že tyto anomálie jsou doprovázeny změnami CNS, jako je menší objem frontálních a parietálních laloků, bazálních ganglií a mozečku. Tyto děti mají menší obvod hlavy, 6 – 10 x častější potíže se čtením, nižší IQ [42]. V dospělosti pak u nich dochází k mírné hypertrofii frontálních a parietálních laloků s patologiemi šedé hmoty a naopak k mírné atrofii temporálních a okcipitálních laloků a zmenšení rozměru mozečku. Celkový objem mozku je však zachován. Autoři se domnívají, že se jedná o kompenzatorní hypertrofii původně hypotrofických frontálních a parietálních laloků [43]. Jinými slovy, dle těchto prací, je většina rozštěpových defektů asociovaná s více či méně diskrétní patologií.

Proto je včasný záchyt a podrobné vyšetření plodu nezbytné pro další vedení gravidity. Nezanedbatelný je také přínos pro rodiče, kteří se mohou lépe připravit na narození postiženého dítěte. Švýcarská práce z r. 2004 uvádí, že 96 % rodičů považovalo prenatální diagnózu za benefit [2].

Zlatým standardem prenatální diagnostiky je ultrazvuk, který je v indikovaných případech následován magnetickou rezonancí. UZ vyšetření se standardně provádí v prvním, druhém a třetím trimestru, tedy ve 13., 18. a 30. týdnu gravidity. Vzhledem k velikosti a stadiu vývoje zobrazovaných struktur je prenatální screening vrozených vývojových vad nejpřínosnější až po 18. týdnu gravidity. S pokrokem technického vybavení a zvyšováním kvality ultrazvukového zobrazování se objevují práce, které posouvají záchyt vad do I. trimestru [44, 45].

Ultrasonografie je suverénní metoda první volby pro svou dostupnost, neinvazivitu a bezpečnost.

Součástí standardního prenatálního UZ vyšetření je kromě základní biometrie a posouzení vnitřních orgánů i vyšetření obličeje plodu. Dle výše uvedeného, až polovina rozštěpových vad obličeje, je asociovaná s jinou vrozenou vadou, včetně chromozomálních syndromů [40]. Proto

diagnostik musí zvýšit pozornost, najde – li orofaciální rozštěp.

Kontura obličeje plodu se nejlépe hodnotí v sagitální rovině, kdy zobrazíme profil plodu.

Na ultrazvuku sledujeme přítomnost a velikost nosní kosti, filtra, kostěných částí horní a dolní čelisti. V koronární a transverzální rovině se posuzuje kontinuita filtra, symetrie nosních křídel, případně protruze či deviace nosu ke straně. V případě nalezení rozštěpové vady je důležité stanovit velikost defektu, míru defigurace okolních struktur a eventuální pokračování defektu dozadu na patro. Problémem UZ je, že vadu není schopen velmi často zobrazit v celém rozsahu. Tuto klíčovou informaci pak přináší MR, jejímž úkolem je vedle potvrzení ultrasonografické diagnózy právě zhodnocení rozsahu postižení [46].

Výtěžnost ultrazvukového vyšetření je omezená mnoha faktory. Významné akustické limitace bývají u obézních matek či v graviditách s malým množstvím plodové vody.

Další komplikací je, že vyšetření přes břišní stěnu představuje přístup k plodu v rozsahu cca 120°, což je plocha, kde děloha naléhá na břišní stěnu a viditelnost není znemožněna pánevním kruhem a střevními kličkami těhotné. Z toho důvodu je výběr libovolné roviny zobrazení omezen.

Často je délka vyšetření prodloužena opakovaným polohováním těhotné, dokud plod nezmění pozici lépe přístupnou zobrazení. Příkladem nepříznivé pozice plodu pro vyšetření obličeje je poloha hlavičky v malé pánvi obličejem směrem ke kostrči těhotné (Obr. 24).



Obr. 24: – UZ plodu v nevýhodné poloze obličej odvráceného od sondy, který je přitíštěn k děložní stěně a placentě.

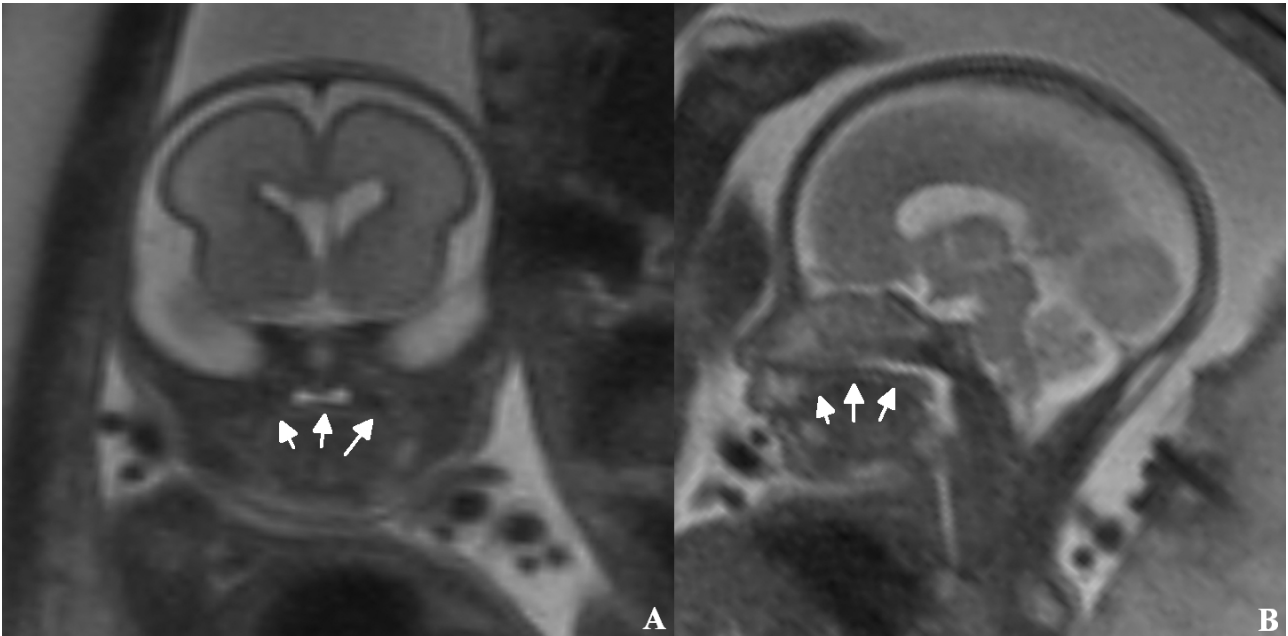
Další nevýhodou jsou akustické stíny od již osifikovaných částí plodu, typicky z předloktí před obličejem nebo z kostí lebky. Tato situace je častější u vícečetných gravidit.

Obecnou nevýhodou UZ je konečně jeho subjektivní závislost a pouze omezená možnost konzultace nálezů dalším specialistou.

Vyšetření magnetickou rezonancí následuje jako další krok v případě nekonkluzního, nebo nedostatečně vypovídajícího UZ vyšetření [47]. Nemá limitace způsobené konstitucí těhotné, přináší další informace o přidružených vadách, zejména CNS [48, 49]. Je zde možnost konzultace nálezů dalšími odborníky a podle současných poznatků je to metoda bezpečná [50-53].

Obličej na MR se, podobně jako na UZ, posuzuje ve třech rovinách. Dominantně se používají T2 vážené sekvence pro vysoký kontrast mezi tkáněmi obličej a plodové vody. Povrchové defekty se nejlépe zobrazují v transverzální či koronární rovině, premaxilární protruze v sagitální rovině a defekty patra v sagitální a koronární rovině. Na našem pracovišti je součástí protokolu pro vyšetření obličej i standardní vyšetření mozku, včetně T1 vážení a difúzně vážených sekvencí. Důvodem je odhalení přidružených anomálií CNS a vzhledem k již zaměřené hlavičce plodu, tento postup vyšetření významně neprodlouží.

Jak už bylo řečeno, při zobrazování patra může být UZ výrazně limitován. Hodnocení patra může být komplikováno jednak artefakty ze skeletu a jednak jazykem přitíštěným na patro, které proto není okonturováno plodovou vodou. Nutno podotknout, že za těchto okolností jsou i možnosti MR omezené. Obr. 25 ilustruje situaci s přitíštěným jazykem na patro, kdy je i pro MR obtížné rozlišit výrazně T2 hypointenzní až asignální linii patra od přitíštěné rovněž T2 hypointenzní tkáň jazyka.



Obr. 25: MR plodu T2 vážené HASTE sekvence A – koronární řez, B – sagitální řez, ilustrují jazyk přitíštěný (bílé šipky) na patro, v tomto případě linii patra nelze validně posoudit a eventuální defekt je obtížně odhalitelný.

Rezonance má ale nespornou výhodu v zobrazení alveolárního oblouku, který je snadno identifikovatelný pro jeho T2 hyperintenzitu. Jeho zobrazení není závislé na rozložení tekutiny v dutině ústní či před obličejem. Je vhodné podotknout, že diagnostiku MR (ale v podstatě i UZ) usnadňuje obecný fakt, že 90 % rozštěpů alveolárního oblouku pokračuje na patro [4]. Potvrzuje to i složení našeho souboru.

Nově se v literatuře objevují práce, které umožní lepší diagnostiku rozštěpu patra také UZ. Využívají vizualizaci retronazálního nebo též premaxilárního trojúhelníku [44, 54]. Tato struktura připomíná rovnoramenný trojúhelník ze stran ohraničený frontálními výběžky maxilárních kostí, baze je tvořena tvrdým patrem. Při anomáliích patra chybí baze trojúhelníku.

Práce [44] se zabývá zobrazením tohoto markantu dokonce i v I. trimestru. Možnosti identifikace rozštěpů patra v takto časných fázích gravidity (I. trimestr) dokládá i retrospektivní analýza volumů z 3D ultrazvuku u 23 plodů s prokázanou trizomií 13 (syndrom Pattau), kdy byl nalezen rozštěp patra u 39 % plodů [55]. Studie zabývající se rozбором starších dat byly umožněny nástupem a rozšířením 3D ultrazvuku. Tato technologie částečně stírá jednu z nevýhod ultrazvuku – archivaci dat [56].

Oproti tomu dokumentace nálezů nepředstavuje problém pro MR. Z principu MR ovšem vyplývají jiná omezení. Nelze vyšetřovat osoby s elektronickými implantáty či kovovými MR nekompatibilními materiály v těle, nebo pacienty trpící klaustrofobií. Další nevýhodou MR je oproti UZ, i přes neustále rostoucí počet přístrojů, její omezená dostupnost a ekonomická náročnost. Používá se zatím jako konziliární metoda. Toto je také jeden z důvodů, proč dosud nebyla stanovena senzitivita MR pro záchyt vrozených vad. Je zatím nepředstavitelné, aby bylo možno posílat všechny těhotné na screeningové vyšetření magnetickou rezonancí. Senzitivita UZ však také není zcela uspokojivě stanovena. Je otázkou do diskuze, proč údaje senzitivity pro záchyt rozštěpových vad obličejů na UZ mají v literatuře rozptýl od 10 do 90 %. [5, 21-25], zatímco například senzitivita UZ pro rozštěp páteře je přes 90 %.

Magnetická rezonance však také není zcela bez problémů, při MR vyšetření se můžeme setkat s přítomností celé řady artefaktů. Nejčastěji se jedná o artefakty z pohybů plodu, dechových pohybů matky, přenesených pulzačních artefaktů z břišní aorty těhotné a přenesených pohybů z motility střevních kliček. Střevní pohyb lze omezit vyšetřením na lačno, minimálně 4 hodiny od posledního jídla. Obecně lze většinu pohybových artefaktů částečně potlačit zkrácením délky trvání vyšetřovací sekvence. Výskyt pulzačních artefaktů lze někdy příznivě ovlivnit změnou fázi určujícího gradientu, pokud to přístroj umožňuje. Artefakty sice nezmizí zcela, ale mohou se promítat mimo oblast zájmu. Nutná je též komunikace s těhotnou během vyšetřování, kdy je vybízena k zadržení dechu během akvizice. Další možností je přednostní užití single shot technik, kdy akvizice dat probíhá z jednotlivých řezů odděleně. V tomto případě neklidný plod znehodnotí pouze některé řezy, nikoliv celou sadu obrázků ze sekvence.

V minulosti se používala sedace matek, potažmo plodů. K tomuto účelu byl podáván flunitrazepam v dávce 5mg, u něhož nebyly prokázány teratogenní účinky na plod. Tyto techniky byly opuštěny pro malý přínos vzhledem k rizikům pro plod, navíc nezabránily pohybům zcela. Částečně lze tento problém vyřešit opakovanými akvizicemi, kdy je plod relativně v klidu.

Hovoříme – li o zobrazování MR, je nutno zmínit problematiku SAR. Což je zkratka ze Specific Absorbtion Rate a byla pojednána v kapitole o bezpečnosti MR. Postupné zavádění 3 teslových přístrojů a snaha o další zvyšování rychlosti akvizice vede k nárůstu energie používaných elektromagnetických pulzů a tedy i zvýšení deponované energie v organismu. Tyto hodnoty již čím dál častěji naráží na hygienické limity pro člověka. Moderní skenery tuto hranici nedovolí překročit, a nezbytné je upravit parametry sekvence, které zpravidla vedou k určitému kompromisu zpravidla

v rozlišení nebo délce akvizice. Částečně se tomu lze bránit užitím moderních gradientních sekvencí či paralelních akvizičních technik. K jejich rozšíření přispělo i snížení ceny sofistikované technologie vícekanálového simultánního zpracování signálů.

Současné MR přístroje se zatím nemohou měřit s vysokým prostorovým rozlišením UZ a s jeho schopností zachytit dynamické děje. Běžné ultrazvukové přístroje jsou schopny zanalyzovat až 60 snímků za sekundu, MR průměrně jeden. Na tomto poli probíhá intenzivní výzkum, jistě lze očekávat významná zlepšení.

V české republice se prenatální magnetickou rezonancí zabývají prakticky všechna velká pracoviště, zejména v Plzni, Praze, Olomouci, Brně, Ústní nad Labem a v Hradci Králové.

Některá pracoviště se rovněž zabývají MR vyšetřením plodu post mortem [57].

Předmětem této práce bylo zhodnotit možnosti MR ve zobrazení orofaciálních defektů. Byl analyzován soubor rozštěpů nalezených na UZ (23 pacientek), které byly následně vyšetřeny na MR. V 87 % (20 případech) se rezonance zcela shodla s definitivní diagnózou, u 3 plodů (13 %) jsme zaznamenali neshodu. U jednoho plodu MR stanovila mediální rozštěp, na sekci se však ukázal rozštěp bilaterální. Ve zbylých dvou případech rezonance nález podhodnotila. Zde bylo sekčně prokázáno pokračování rozštěpu na čelist a patro. Pokaždé šlo o vyšetření se zhoršenou grafickou kvalitou ovlivněnou pohybovými artefakty.

V dostupných literárních zdrojích jsme našli pouze jednu rozsahem obdobnou studii, a to práce Mailath-Pokorny a kolektiv: What does magnetic resonance imaging add to the prenatal ultrasound diagnosis of facial clefts? [3]. Tato práce se zabývá souborem čítajícím 29 plodů. Magnetická rezonance vizualizovala všechny vady, ale nutno podotknout, že jejich soubor obsahoval plody vyššího gestačního stáří (medián gestačního věku - 26 týdnů), kdy anatomické struktury a jejich případné defekty jsou lépe patrné. V České republice jsme omezeni 24. týdnem, kdy je graviditu možné ukončit, tudíž naše vyšetřované plody jsou do této věkové hranice. Problémem podobných prací jsou počtem případů omezené soubory. To lze vysvětlit relativně nízkou četností rozštěpových vad. Dalším úskalím je dohledávání dokumentace. Navíc nelze počítat s větší spoluprací rodičů, kteří jsou traumatizováni a pokud je těhotenství ukončeno, chtějí spíše zapomenout.

Druhá část studie se týkala stanovení robustnosti MR jako metody pro diagnostiku orofaciálních rozštěpů. Stávající soubor 23 plodů s potvrzeným rozštěpem byl doplněn plody bez

rozštěpu do celkového počtu 40 případů. Hodnocením výsledku z MR se zabývali tři zkušení radiologové.

Největší shoda interpretace byla, dle očekávání, pro celistvost čelisti, protože je zdůrazněna T2 hyperintenzitou, viz výše. Nejnižší shoda naopak panovala v hodnocení patra, což bylo možno též předpokládat pro diskrétní rozměry této struktury a limitaci polohou jazyka. Vyjádřeno procentuálně - 94 % pro defekt alveolárního oblouku, 90 % pro postižení rtu a 86 % u rozštěpu patra. Výsledky je možno komentovat jako vysokou shodu interpretace.

Zajímavým zjištěním byla diskrepance výsledků z první a druhé části studie. Týkala se mírného snížení senzitivity MR pokud byly výsledky z MR hodnoceny s časovým odstupem. Tuto skutečnost přičítáme faktu, že lékař vyšetřující vadu ultrazvukem se přímo podílel na hodnocení následného vyšetření z MR. Z toho vyplývá výhoda blízkosti magnetické rezonance s ultrazvukovým pracovištěm [58]. Nepřímo se tím potvrzuje známý fakt, že lepších výsledků je dosahováno v místech centralizované péče.

6. ZÁVĚR

V naší práci jsme prokázali možnosti zpřesnění diagnózy pomocí vyšetření magnetickou rezonancí u rozštěpových vad zachycených při ultrazvukovém vyšetření. Ve srovnání s UZ je MR metodou podstatně méně subjektivně závislou.

Pokud se MR vyšetření provádí v těsné návaznosti na UZ a diagnózu stanovuje provádějící radiolog společně se sonografistou, pak se přesnost metody významně zvyšuje. Optimální diagnostiku tak lze provádět na pracovišti, které disponuje oběma modalitami v jednom komplexu.

Vyšetření magnetickou rezonancí se jistě nestane v dohledné době screenigovou metodou. Jako doplněk sonografického vyšetření však přináší další důležité informace o anatomii plodu, objektivizuje a dokumentuje patologický nález. Celistvá obrazová dokumentace je s ultrasonografií nesrovnatelná. Umožňuje druhá čtení, což lze využít v rámci meziklinických vizit s plánováním terapie „na míru“ danému obličejovému postižení. Uchování dat je také významné z forezních důvodů.

Precizní prenatalní zobrazování obličeje nabude na významu pro rozvíjející se možnosti miniinvazivních operačních technik. Na tomto poli intenzivně probíhá výzkum [59 – 60].

Technický pokrok přinesl rychlé sekvence v zobrazování MR a umožnil tak rutinní provádění prenatalního vyšetření. Vzhledem k rychlosti pokroku a inovací, možná jednou přijde doba, kdy bude MR nasazena i jako screeningová metoda a bude samozřejmě stejně jako dnešní ultrazvukové vyšetření.

7. LITERATURA

1. RUSSELL, K. A. – ALLEN, V. M. – MACDONALD, M. E. – SMITH, K. – DODDS, L. A. population-based evaluation of antenatal diagnosis of orofacial clefts. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 2008, vol. 45, s. 148 – 153. ISSN 1055-6656.
2. REY-BELLET, C. – HOBLFELD, J. Prenatal diagnosis of facial clefts: evaluation of specialised counselling. *Swiss Medical Weekly*, 2004, vol. 134, s. 640 – 644. ISSN 1424-3997.
3. MAILATH-POKORNY, M. – WORDA, C. – KRAMPL-BETTELHEIM, E. – WATZINGER, F. – BRUGGER, P. C. – PRAYER, D. What does magnetic resonance imaging add to the prenatal ultrasound diagnosis of facial clefts? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2010, vol. 36, s. 445 – 451. ISSN 1469-0705.
4. SMITH, A. S. – ESTROFF, J. A. – BARNEWOLT, C. E. – MULLIKEN, J. B. – LEVINE, D. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate using MRI. *American Journal of Roentgenology*, 2004, vol. 183, no. 1, s. 229 – 235. ISSN 0361-803X.
5. VACEK, Z. Blastogeneze – Vývoj obličeje. in VACEK, Z. Embryologie pro pediatriy. Praha: Karolinum 1992. s. 56 – 58. ISBN 80-7066-562-9.
6. VACEK, Z. Blastogeneze – Vývoj obličeje. in VACEK, Z. Embryologie pro pediatriy. Praha: Karolinum 1992. s. 56 – 58. ISBN 80-7066-562-9.
7. HILL, M.A. Face and Ear Development in HILL, M. UNSW Embryology, 2013 [online] [cit.2012-11-05] Dostupné z : <<http://php.med.unsw.edu.au/embryology/index.php>>. ISBN: 978-0-7334-2609-4.
8. MULLIKEN, J. B. – BENACERRAF, B. R. Prenatal diagnosis of cleft lip: what the sonologist needs to tell the surgeon. *Journal of Ultrasound in Medicine*. November 2001, vol. 20, no. 11, s. 1159 – 1164. ISSN 0278-4297.
9. JELÍNEK, R. et al. Histologie, Embryologie. [online]. [cit.2012-15-4]. lékařská fakulta UK. Dostupné z: <<http://old.lf3.cuni.cz/histologie/materialy/doc/skripta.pdf>>.
10. PETERKA, M. – NOVOTNÁ, B. Úvod do Teratologie, příčiny a mechanismy vzniku vrozených vad. Karolinum 2010. Kapitola 16. Polygenně podmíněné vady., s. 74 – 75. ISBN

9788024617800.

11. NUSSBAUM, R. L. – MCINNES, R. R. – WILLARD, H. E. In *Klinická genetika*. Praha: Triton 2004, s. 297 – 298. ISBN 80-7254-475-6.
12. KIRSCHNER, R. E. – LA ROSSA, D. Cleft lip and palate. *Otolaryngologic clinics of North America*, 2000, vol. 33, s. 1191-1215. ISSN 0030-6665.
13. ŠKODOVÁ, E., JEDLIČKA, I. Poruchy řeči při vrozených anomáliích orofaciálního systému. In ŠKODOVÁ, E., JEDLIČKA, I. a KOL. *Klinická logopedie*. 1. vyd. Praha : Portál, 2003, s. 220-257. ISBN 80-7178-546-6.
14. KEREKRÉTIOVÁ, A. Velofaryngální dysfunkce a palatolalie. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, 2008. ISBN 978-80-247-2264-1.
15. DVOŘÁK, Z. - VESELÝ, J. - KONVIČKOVÁ, E. - VÝŠKA, T. - MRÁZEK, T. - KUČEROVÁ, L. - HALAČKOVÁ, I. Standardy multidisciplinární péče o dítě s rozštěpem obličeje. *Česko-slovenská pediatrie*, vol. 64, no. 5, s. 236 – 241. ISSN 1803-6597.
16. DVOŘÁK, Z. - VÝŠKA, T. - MRÁZEK, T. - KUČEROVÁ, L. - HALAČKOVÁ, I. - VESELÝ, J. Protokol péče o pacienty s rozštěpovou vadou obličeje na KPECH. *Ortodoncie*, vol. 17, no. 3, s. 40 - 46. ISSN 1210-4272.
17. TORLONI, M. R. et al., Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2009, vol. 33, no. 5, s. 599 – 608. ISSN 1469-0705.
18. EFSUMB Clinical safety Statement for Diagnostic Ultrasound 1996. *Ultraschall in der Medizin*, 1996, vol. 17, no. 5, s. 257 – 258. ISSN 0172-4614.
19. CHRIST, I. E. – MEINIGER, M. G. Ultrasound diagnosis of cleft lip and cleft palate before birth. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1981, vol. 68, s. 854 – 859. ISSN 0032-1052.
20. SHAIKH, D. – MERCER, N. S. – SOHAN, K. – KYLE, P. – SOOTHILL, P. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate. *British Journal of Plastic Surgery*, 2001, vol. 54, s. 288 – 289. ISSN 0007-1226.
21. CASH, C. – SET, P. – COLEMAN, N. The accuracy of antenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*,

- 2001, vol. 18, s. 432 – 436. ISSN 1469-0705.
22. CLEMENTI, M. – TENCONI, R.- BIANCHI, F. – STOLL, C. and Euroscan study group. Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip with or without cleft palate by ultrasound: experience from 20 European registries. *Prenatal Diagnosis*, 2000, vol. 20, s. 870 – 875. ISSN 1097-0223.
23. WAYNE, C. – COOK, K. – SAIRAM, S. – HOLLIS, B. – THILAGANATHAN, B. Sensitivity and accuracy of routine antenatal ultrasound screening for isolated facial clefts. *The British Journal of Radiology*, 2002, vol. 75, s. 584 – 589. ISSN 0007-1285.
24. DEMIRCIOGLU, M. – KANGESCU, L. – ISMAIL, A. et al. Increasing accuracy of antenatal ultrasound diagnosis of cleft lip with or without cleft palate, in cases referred to the North Thames London Region. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2008, vol. 31, s. 647 – 651. ISSN 1469-0705.
25. MAARSE, W. – BERGÉ, S. J. – PISTORIUS, L. et al. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2010, vol. 35, s. 495 – 502. ISSN 1469-0705.
26. GRANDJEAN, H. – LARROQUE, D. – LEVI, S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1999, vol. 181, s. 446 – 454. ISSN 0002-9378.
27. SMITH, F. W., ADAM, A. H. - PHILLIPS, W. D. NMR imaging in pregnancy. *Lancet*, 1983, vol. 321, no. 8314, s. 61–62. ISSN 0140-6736.
28. GOWLAND, P. Safety of Fetal MRI scanning. in Prayer, D. et al. *Fetal MRI*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011. s. 49 – 54. ISBN 978-3-540-73270-9.
29. PRAYER, D. – BRUGGER, P. C. – KRAMPL, E. – PRAYER, L. Indications for fetal magnetic resonance imaging. *Radiology*, 2006, vol. 46, s. 98 – 104. ISSN 0938-7994.
30. ZIZKA, J. – ELIAS, P. – HODIK, K. – TINTERA, J. – JUTTNEROVA, V. – BELOBRADEK, Z. – KLZO, L. Liver – meconium – haemorrhage: the value of T1-weighted images in fetal MRI. *Pediatric Radiology*, 2006, vol. 36, no. 8, s. 792 – 801. ISSN 0301-0449.

31. GLOVER, P. - HYKIN, J. - GOWLAND, P. - WRIGHT, J. - JOHNSON, I. - MANSFIED, P. An assessment of the intrauterine sound intensity level during obstetric echo-planar magnetic resonance imaging. *British Journal of Radiology*, 1995, vol. 68, no. 814, s. 1090 - 1094. ISSN 0007-1285.
32. KRUEGER, C. - HORESH, E. - CROSSLAND, B. A. Safe sound exposure in the fetus and preterm infant. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, 2012, vol. 41, no. 2, s. 166 - 170. ISSN 1552-6909
33. GARCIA-BOURNISSEN, F. – SHRIM, A. – KOŘEN, G. Safety of gadolinium during pregnancy. *Canadian Family Physician*, 2006, vol. 52, no. 3, s. 309 – 310. ISSN 0008-350X.
34. KANÁL, E. – BARKOVICH, A. J. – BELL, C. – BORGSTEDT, J. P. – BRADLEY, W. G. – FROELICH, J. W. et al. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *American journal of roentgenology*, 2007, vol. 188., no. 6, s. 1447 – 1474. ISSN 0361-803X.
35. KATZBERG, R. W. – MCGAHAN, J. P. Will Gadolinium-enhanced MR Imaging Be Useful in Assessment of At-Risk Pregnancies? *Radiology*, 2011, vol. 258, no. 2, s. 325 – 326. ISSN 0938-7994.
36. MÜHLER, M. R., CLÉMENT, O. – SALOMON, L. J. et al. Maternofetal pharmacokinetics of a gadolinium chelate contrast agent in mice. *Radiology*, 2011, vol. 258, no. 2, s. 455 – 460. ISSN 0938-7994
37. GOWLAND, P. Safety of Fetal MRI scanning. in Prayer, D. et al. *Fetal MRI*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011. s. 49 – 54. ISBN 978-3-540-73270-9.
38. NYBERG, D. A. – HEGGE, F. N. – KRAMER, D. – MAHONY, B. S. – KROPP, R. J. Premaxillary protrusion: a sonographic clue to bilateral cleft lip and palate. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 1993, vol. 12, s. 331 – 335. ISSN 0278-4297.
39. CREWSON, P. E. Fundamentals of Clinical Research for Radiologists – Reader Agreement Studies. *American Journal of Roentgenology*, 2005, vol. 184, s. 1391 – 1397. ISSN 0361-803X.
40. KRAUS, B. S. – KITAMURA, H. – OOE, T. Malformations associated with cleft lip and palate in human embryos and fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,

1963, vol. 86, s. 321 – 328. ISSN 0002-9378.

41. BERGÉ, S. J. – PLATH, H. – VAN DE VONDEL, P. T. – APPEL, T. – NIEDERHAGEN, B. – VON LINDERN, J. J. – REICH, R. H. – HANSMANN, M. Fetal cleft lip and palate: sonographic diagnosis, chromosomal abnormalities, associated anomalies and postnatal outcome in 70 fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2001, vol. 18, s. 422 –
42. NOPOULOS, P. – LANGBEHN, D. R. – CANADY, J. – MAGNOTTA, V. – RICHMAN, L. Abnormal Brain Structure in Children With Isolated Clefts of the Lip or Palate. *American Journal of Diseases of Children*, 2007, vol. 161, no. 8, s. 753 – 758. ISSN 1072-4710.
43. NOPOULOS, P. – BERG, S. – CANADY, J. – RICHMAN, L. – VAN DEMARK, D. – ANDREASEN, N. C. Structural brain abnormalities in adult males with clefts of the lip and/or palate. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.*, 2002, vol. 4, no. 1, s. 1 – 9. ISSN 1098-3600.
44. SEPULVEDA, W. – WONG, A. E. – MARTINEZ-TEN, P. – PEREZ-PEDREGOSA, J. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2010, vol. 35, s. 7 – 13. ISSN 1469-0705.
45. FONG, K. W. – TOI, A. – SALEM, S. – HORNBERGER, L. K. – CHITAYThitayat D, Keating SJ, McAuliffe F, Johnson J. Detection of fetal structural abnormalities with US during early pregnancy. *RadioGraphics*, 2004, vol. 24, s. 157 – 174. ISSN 0271-5333.
46. NYBERG, D. A. – SICKLER, G. K. – HEGGE, F. N. – KRAMER, D. J. – KROPP, R.J. Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome. *Radiology*, 1995, vol. 195, no. 3, s. 677 – 683. ISSN 0938-7994.
47. GHI, T. – TANI, G – SAVELLI, L. – Colleoni GG, Pilu G, Bovicelli L. Prenatal imaging of facial clefts by magnetic resonance imaging with emphasis on the posterior palate. *Prenatal Diagnosis*, 2003, vol. 23, s. 970 – 975. ISSN 1097-0223.
48. GAREL, C. Imaging the fetus: when does MRI really help? *Pediatric Radiology*, 2008, vol. 38, s. 467 – 470. ISSN 0301-0449.
49. FRATES, M. C. – KUMAR, A. J. – BENSON, C. B. – WARD, V. L. – TEMPANY, C. M. Fetal anomalies: comparison of MR Imaging and US for Diagnosis, *Radiology*, 2004, vol.

- 232, s. 398 – 404. ISSN 0938-7994.
50. MEVISSSEN, M. – BUNTENKOTTER, S. – LOSCHER, W. Effects of static and time-varying (50 Hz) magnetic fields on reproduction and fetal development in rats. *Teratology*, 1994, vol. 50, s. 229 – 237. ISSN 0040-3709.
51. BEERS, G. J. Biological effects of weak electromagnetic fields from 0 Hz to 200 Hz: a survey of the literature with special emphasis on possible magnetic resonance effects. *Magnetic Resonance Imaging*, 1989, vol. 7, s. 309 – 331. ISSN 0730-725X.
52. SCHEARTZ, J. L. – CROOKS, L. E. NMR imaging produces no observable mutations or cytotoxicity in mammalian cells. *American Journal of Roentgenology*, 1982, vol. 139, s. 583 – 585. ISSN 0361-803X.
53. WOLFF, S. – CROOKS, L. E. – BROWN, P. – HOWARD, R. – PAINTER, R. Test for DNA and chromosomal damage induced by nuclear magnetic resonance imaging. *Radiology*, 1980, vol. 136, s. 707 – 710. ISSN 0938-7994.
54. SURESH, S. – VYHAYALAKSHMI, R. – INDRANI, S. – DEVAKI, G. The premaxillary triangle: clue to the diagnosis of cleft lip and palate. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2006, vol. 25, s. 237 – 242. ISSN 0278-4297.
55. BORENSTEIN, M. – PERSICO, N. – DAGKIS, T. – FAROS, E. – NICOLAIDES, K. H. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 13 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2007, vol. 30, s. 819 – 823. ISSN 1469-0705.
56. KURJAK, A. – AZUMENDI, G. – ANDOTOPO, W. – SALIHAGIC-KADIC, A. Three- and four-dimensional ultrasonography for the structural and functional evaluation of the fetal face. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2007, vol. 196, no. 1, s. 16 – 28. ISSN 0002-9378.
57. VANĚČKOVÁ, M – SEIDL, Z – GOLDOVÁ, B – VÍTKOVÁ, I – KOTLAS, J – PETROVICKÝ, P – CALDA, P. Post-mortem magnetická rezonance plodu – technika vyšetření. *Česká radiologie*, 2008, vol. 62, no. 4, s. 384 – 387. ISSN 1210-7883.
58. PUGASH, D. – BRUGGER, P. C. – BETTELHEIM, D. – PRAYER, D. Prenatal ultrasound and fetal MRI: the comparative value of each modality in prenatal diagnosis. *European Radiology*, 2008, vol. 68, s. 214 – 226. ISSN 0720-048X.

59. WEINZWEIG, J. – PANTER, K. E. – SEKI, J. – PANTALONI, M. – SPANGENBERGER, A. – HARPER, J. S. The fetal cleft palate: IV. Midfacial growth and bony palatal development following in utero and neonatal repair of the congenital caprine model. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2006, vol. 118, s. 81 – 93. ISSN 0032-1052.
60. STELNICKY, E. J. – LEE, S. – HOFFMAN, W. – LOPOO, J. – FOSTER, R. – HARRISON, M. R. – LONGATER, M. T. A long-term, controlled-outcome analysis of in utero versus neonatal cleft lip repair using an ovine model. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1999, vol. 104, s. 607 – 615. ISSN 0032-1052.