

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Antropologie a genetika člověka



Bc. Martina Dadáková

**Vliv neonatální sutury rtu na vývoj obličeje u pacientů s orofaciálními
rozštěpy**

**Influence of neonatal cheiloplasty on the development of the face in
patients with orofacial clefts**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: Doc. RNDr. Jana Velemínská PhD.

Praha, 2016

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze,

Martina Dadáková

Poděkování

Chtěla bych na tomto místě poděkovat především své školitelce Doc. RNDr. Janě Velemínské, PhD. za zadání práce, odborné vedení, rady a připomínky. Dále patří poděkování Mgr. Jánů Dupejovi a Mgr. Veronice Cagaňové za odbornou pomoc; jakož i celému kolektivu laboratoře 3D zobrazovacích a analytických metod. V neposlední řadě patří dík mé rodině a přátelům za všestrannou podporu.

Práce byla podpořena grantem GA UK č. 178214.

Abstrakt

Cílem diplomové práce bylo zhodnotit morfologii a tvarovou variabilitu obličeje u předškolních pacientů s různými typy orofaciálních rozštěpů po prodělané neonatální sutuře; a to ve srovnání s věkově odpovídajícími zdravými kontrolami. Všichni pacienti byli operováni podle jednotného protokolu během prvních dvou týdnů života. Práce je založena na analýze 3D faciálních modelů metodami geometrické morfometrie a mnohorozměrné statistiky.

Byly zjištěny statisticky významné rozdíly v průměrném tvaru obličeje mezi všemi skupinami pacientů a kontrol. Analýza pomocí barevných map ukázala, že u pacientů, kteří prodělali pouze neonatální suturu (pacienti s izolovaným rozštěpem rtu) je morfologie obličeje postižená do menší míry než u pacientů se závažnějšími variantami vady a prodělanou palatoplastikou (jednostranný a oboustranný celkový rozštěp). Rozdíly oproti kontrolám byly u pacientů s izolovaným rozštěpem rtu soustředěny přímo do oblasti jizvy a dále byly pozorovány v oblasti kořene nosu a na bradě. U typů vady zahrnující i defekt patra byly také pozorovány typické retruzivní změny v oblasti maxilárního regionu a v bukální oblasti. Rozdíly nejsou ve starší věkové kategorii signifikantně výraznější. Z výsledků vyplývá, že závažnost vady v kombinaci s prodělanou palatoplastikou působí na růst a vývoj obličeje výraznějším negativním vlivem než neonatální cheiloplastika. Typické odchylky se ve vyšším věku významně nezdůrazňují, což přináší pozitivní prognózu pro další vývoj. I díky dalším výhodám, jako například pozitivní psychosociální vliv na rodinu, lze neonatální načasování cheiloplastiky rodinám s orofaciálními rozštěpy doporučit.

Klíčová slova: orofaciální rozštěp, tvar obličeje, 3D zobrazování, geometrická morfometrie, neonatální cheiloplastika

Abstract

This study aims to evaluate facial morphology and shape variability of the face in preschool patients with various types of orofacial clefts following neonatal cheiloplasty; in comparison with age corresponding healthy controls. All patients were operated with the same protocol during first two weeks of life. This study is based on 3D facial models analyzes with methods of geometric morphometry and multivariate statistics.

Statistically significant differences in the mean facial shape between each of cleft groups and controls were found. Colour coded maps showed, that in patients who have only undergone neonatal cheiloplasty (patients with isolated cleft lip), facial morphology is affected to a lesser extent than in patients with more severe cleft types and underwent palatoplasty (unilateral and bilateral cleft lip and palate). The differences in comparison with controls were in isolated cleft lip patients mostly in the scar area, and also in nasal bridge and chin area. Within cleft types combined with palatal defect, typical differences in maxillary and buccal region were also observed. The differences are not becoming more pronounced in the older age category.

Our results suggest that the severity of the defect together with underwent palatoplasty affect facial growth and development more negatively than neonatal cheiloplasty itself. Typical differences are not more pronounced in older category, which brings a positive prognosis for the next development. Even thanks to other benefits, such as positive psychosocial impact on the whole family, neonatal protocol can be recommended.

Key words: orofacial cleft, facial shape, 3D imaging, geometric morphometry, neonatal cheiloplasty

Obsah

1	Úvod	8
2	Literární přehled.....	10
2.1	Rozštěpové vady – úvod, etiologie a klasifikace	10
2.1.1	Vývoj obličeje a vznik rozštěpu.....	10
2.1.1.1	Etiologie a genetika.....	11
2.1.1.2	Syndromy	12
2.1.1.3	Rozdělení orofaciálních rozštěpů podle embryologie.....	13
2.1.2	Celkový růst a vývoj u pacientů s rozštěpem	14
2.2	Růst a vývoj obličeje u pacientů s rozštěpovými vadami	16
2.2.1	Růst a vývoj obličeje u pacientů bez chirurgické terapie	16
2.2.2	Typické odchylky kraniofaciálního růstu	17
2.3	Léčba a korekce rozštěpových vad	18
2.3.1	Metody a postupy primární cheiloplastiky	19
2.3.2	Metody palatoplastiky.....	20
2.3.3	Vliv chirurgické terapie na růst a vývoj obličeje u pacientů	21
2.3.4	Načasování zákroků.....	22
2.4	Neonatální sutura	23
2.4.1	Anesteziologie a komplikace	24
2.4.2	Hojení a estetika.....	25
2.4.3	Vliv na výživu a růst.....	26
2.4.4	Psychologický dopad	27
2.4.5	Neonatální sutura v České Republice	28
2.4.5.1	Modifikovaný operační postup dle Tennisona.....	29
2.4.5.2	Modifikovaný operační postup dle Veau	30
2.4.6	Růst a vývoj obličeje po neonatální operaci	31
2.4.6.1	Vliv závažnosti vady a následné palatoplastiky na morfologii obličeje	32
2.4.6.2	Srovnání vlivů na morfologii obličeje.....	33
3	Cíle práce a hypotézy.....	34
4	Materiál.....	35
5	Metodologie	36
5.1	Sběr a úprava virtuálních dat.....	36
5.2	Vlastní hodnocení dat.....	36

5.2.1	CPD-DCA analýza.....	37
5.2.2	Analýza hlavních komponent (PCA).....	38
5.2.3	Statistické hodnocení	38
5.2.4	Superprojekce modelů – barevné mapy a per vertex t-test.....	39
6	Výsledky.....	41
6.1	Hodnocení variability tvaru obličeje.....	42
6.1.1	Hodnocení pomocí scatter plotů a vizualizace hlavních komponent.....	43
6.2	Hodnocení rozdílů průměrného tvaru obličeje mezi sledovanými skupinami.....	53
6.2.1	Rozdíly průměrného tvaru obličeje mezi věkovými kategoriemi.....	53
6.2.2	Rozdíly průměrného tvaru obličeje mezi rozštěpovými skupinami a kontrolami.....	54
6.3	Detailní popis tvaru obličeje srovnávaných skupin na základě metody superprojekce	55
6.3.1	Konstrukce průměrných obličejových modelů	56
6.3.2	Detailní popis tvarových rozdílů obličeje mezi skupinami s orofaciálním rozštěpem (CL, UCLP, BCLP) a kontrolou.....	57
6.3.3	Detailní popis tvarových rozdílů obličeje mezi věkovými kategoriemi pro kontroly a skupiny s orofaciálním rozštěpem (CL, UCLP, BCLP).....	63
7	Diskuze.....	66
7.1	Hodnocení tvarové variability.....	67
7.2	Hodnocení odchylek v morfologii	68
7.2.1	Srovnání rozštěpových skupin.....	68
7.2.2	Srovnání věkových kategorií	71
8	Závěr	71
9	Seznam použité literatury	74

1 Úvod

Orofaciální rozštěpy jsou vývojové vady postihující ret, čelist a/nebo patro v různém rozsahu. Patří mezi nejběžnější vývojové defekty vůbec, v některých oblastech může jejich incidence dosáhnout až jednoho případu na pět set porodů (Schutte and Murray 1999).

K manifestaci rozštěpu dochází, když v kritické periodě 4. až 6. týdne embryogeneze dojde k narušení setkání a fúze odpovídajících oronazálních výběžků (Weinberg et al. 2009).

Přítomnost defektu má negativní vliv na polykání, dýchání, kousání a rozvoj řeči (Dušková 2007), zároveň dochází k hypoplázii okolních tkání a narušení normálních růstových vzorců celého kraniofaciálního komplexu. Během růstu se u pacientů mohou rozvinout typické odchylky, jako je například retruze maxily, nesprávné mezičelistní vztahy a ztráta konvexity obličeje (Capelozza et al. 1996). I přes dnešní pokročilé možnosti chirurgické terapie nelze orofaciální rozštěpy redukovat pouze na kosmetické vady.

Prvním krokem terapie pacientů, součástí jejichž diagnózy je rozštěp rtu, je primární cheiloplastika neboli sutura. Je to operace spočívající v uzavření rozštěpu měkkých tkání rtu (Mohler 1987). I tento chirurgický zákrok je považován za negativního činitele na růst a vývoj obličeje, a to z důvodu tlaku, kterým působí na okolní struktury zjizvená tkáň (Huang et al. 2002).

Obvyklé načasování primární cheiloplastiky je mezi druhým a šestým měsícem života pacienta, většinou pak ve třech měsících. V poslední době se však stále více jako alternativa prosazuje operace prováděná v neonatální periodě – většinou již během prvního týdne života (Wyszinski 2002). V České republice se tato operace provádí od roku 2005. Jednou z hlavních výhod dřívějšího načasování je pozitivní psychosociální vliv především na rodinu pacienta. Zároveň první pooperační výsledky z hlediska estetiky jsou velmi dobré, neboť jizva vyžrává rychleji, než u později operovaných dětí (Goodacre et al. 2004; Borský et al. 2012). Mezi další klady neonatální sutury patří například usnadnění kojení nebo krmení, což může mít pozitivní vliv na další celkový vývoj (Mcheik and Levard 2010).

Prvních výsledků hodnotících vývoj a morfologii obličeje v následujících letech po neonatální sutuře není zatím mnoho, jsou však rovněž spíše povzbudivé. Typické kraniofaciální odchylky byly pozorovány zejména u méně závažných variant vady spíše v menší míře (Duffy et al. 2000; Djordjevic et al. 2012; Bugaighis et al. 2014a). Borský

(2006) predikuje, že ve srovnání s pacienty operovanými s klasickým načasováním budou kosmetické korekce v budoucnu zapotřebí méně často.

Cílem této diplomové práce je přispět k poznatkům o vývoji obličeje u pacientů po neonatální sutuře hodnocením morfologie a tvarové variability pomocí 3D zobrazovacích metod. Výzkum je založen na srovnání tří typů orofaciálních rozštěpů (izolovaný rozštěp rtu - CL, celkový jednostranný rozštěp rtu - UCLP, celkový oboustranný rozštěp rtu - BCLP) s kontrolní skupinou, a to ve dvou věkových kategoriích (2,5 – 3,7 let a 4,0 – 5,0 let). Analýzou 3D faciálních modelů a metodami geometrické morfometrie lze získat velice detailní pohled na obličejovou morfologii pacientů a na odchylky ve srovnání s normou. Také díky možnosti hodnocení skupin s různým stupněm závažnosti vady tento výzkum umožňuje získat důležité informace o vlivu nového operačního protokolu na růst a vývoj obličeje. Výstupy této práce jsou nejen zpětnou vazbou pro unikátní operační protokol, ale také tvoří komplexní data vhodná například ke srovnání s obličejovou morfologií později operovaných pacientů.

2 Literární přehled

2.1 Rozštěpové vady – úvod, etiologie a klasifikace

Skupina orofaciálních rozštěpových vad patří celosvětově mezi nejběžnější kongenitální malformace s komplexní etiologií. Incidence tohoto typu anomálií se pohybuje od 1/500 po 1/2500 porodů v závislosti na geografickém původu, populačním a etnickém pozadí a socioekonomickém statutu (Vanderas 1987; Schutte and Murray 1999).

V evropské populaci se míra incidence dlouhodobě udává zhruba kolem jednoho případu na 500 až 600, případně až 700 porodů (Hagberg et al. 1998; Tolarová and Červenka 1998; Vanderas 1987; Murray 2002). Nejvyšší míra nových případů se vyskytuje u původně asijských populací - amerických indiánů, Japonců, Číňanů nebo Maorů; nejmenší pak mezi původní africkou populací (Vanderas 1987).

2.1.1 Vývoj obličeje a vznik rozštěpu

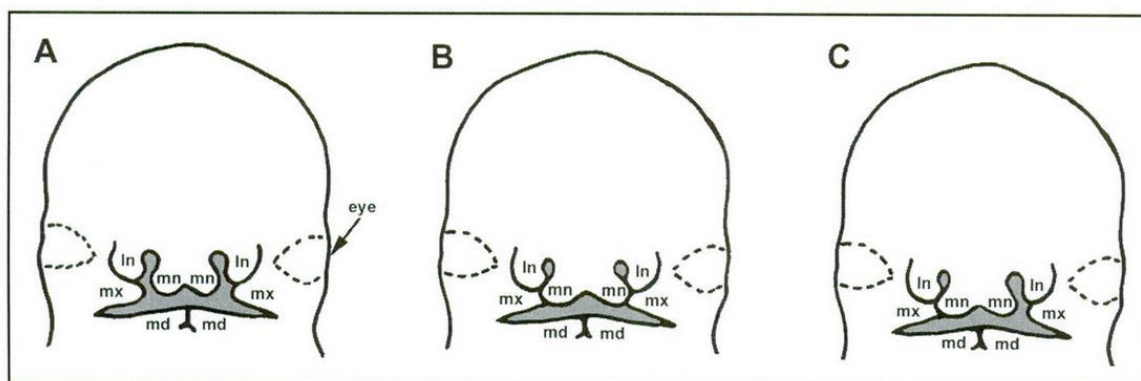
Normální vývoj kraniofaciální oblasti a obličeje je komplikovaný a mnohastupňový proces zahrnující interakce více tkáňových struktur – epitelů, mezenchymu a neurální lišty. Začíná ve 4 týdnu embryogeneze s migrací buněk neurální lišty, které se spojují s mezodermálními buňkami za vzniku faciálních primordií (Schutte and Murray 1999; Francis-West et al. 2003; Jiang et al. 2006; Weinberg et al. 2009). Postupně dochází k uzavření neurální ploténky, správné formaci rostrokaudální osy (Francis-West et al. 2003) a dalšímu růstu faciálních primordií – nejdůležitější úlohu hrají tzv. obličejové výběžky vznikající z frontonazálního a 1. faryngeálního oblouku (Schutte and Murray 1999; Jelínek 2004). v 5. týdnu se diferencuje mediální a laterální nazální výběžek a levý a pravý maxilární a mandibulární výběžek. Normální průběh těchto procesů je nezbytný pro vývoj komplexních struktur hlavy a obličeje. Následně dochází k fúzi obličejových výběžků – tzn. levého a pravého maxilárního primordia spolu s nasální tkání. To za běžných okolností vede ke zformování normálních faciálních struktur – rtu, nosu čelisti, patra (Wyszynski 2002; Jelínek 2004).

K rozštěpům obličeje pak dochází, když určité faktory naruší nebo zcela znemožní setkání a fúzi odpovídajících oronazálních komponent během jejich růstu (Weinberg et al. 2009); a to v kritické periodě 4. až 6. týdnu embryogeneze (Jelínek 2004). V dalším intrauterinním

vývoji je díky této tkáňové nedostatečnosti ovlivněn například růst celé horní čelisti (Diah et al. 2007).

Proces splývání výběžků a jejich narušení je schematicky znázorněn na obr. 2.1.

K rozštěpu patra dochází později, v 6. – 8. týdnu vývoje, během periody růstu patrových plotének a přilehlých struktur a poté jejich horizontalizace a splývání (Jelínek 2004).



Obr. 2.1. Schematické znázornění procesu splývání obličejových výběžků v embryonálním vývoji. (A) obličejové výběžky před splynutím, (B) normální splynutí výběžků, (C) nesplynutí výběžků na levé straně obličeje, které má za následek jednostranný rozštěp rtu (mx – maxilární výběžek, mn – mediální nazální výběžek, ln – laterální nazální výběžek, md – mandibulární výběžek). (převzato z Hovořáková et al. 2006)

2.1.1.1 Etiologie a genetika

Příčiny rozštěpových vad jsou komplexní a multifaktoriální, zahrnují genetické i environmentální vlivy (Hagberg, Larson, and Milerad 1998; Cohen and Bankier 1991; Schutte and Murray 1999; Wyszynski 2002). Rozštěp se tedy může vyskytnout jak v rodinách s předchozí anamnézou, tak i spontánně (Hagberg et al. 1998; Tolarová and Červenka 1998; Schutte and Murray 1999). U celé řady genů již byla identifikována souvislost s faciální morfogenezí a vývojem obličejových i patrových struktur. Tyto procesy závisí na širokém spektru signálních molekul, transkripčních faktorů a růstových faktorů. Jejich produkty jsou komplexně propojeny do signálních kaskád, a proto stačí změna jediného, aby se ve fenotypu projevila rozštěpová vada (Schutte and Murray 1999; Weinberg et al. 2009).

Přesto, že geny hrají deterministickou roli ve vývoji hlavových struktur, je genetický program velmi citlivý na postkoncepční narušení (i z okolního prostředí) – již bylo identifikováno mnoho teratogenů vedoucích k orofaciálním rozštěpům. (Jelínek 2004).

Faktory způsobující rozštěp zároveň s intrauterinní růstovou retardací mohou být například kouření nebo užívání alkoholu u matky během těhotenství (Källén 1997; Romitti et al. 1999; Honein et al. 2007); také deficiencie růstového hormonu (Seth and McWilliams 1988) nebo vliv kortikosteroidů (Walker and Fraser 1957).

Správný kontakt obličejových výběžků může být během vývoje znemožněn i jen čistě fyzicky – např. pokud dojde k lpění amnia na povrch obličejových výběžků kvůli nedostatečnému vývoji amnia, nebo nedostatečné produkci plodové vody (Jelínek 2004).

2.1.1.2 Syndromy

Velká část případů rozštěpu rtu, rozštěpu rtu a patra nebo izolovaného rozštěpu patra spadá do skupiny samostatně se vyskytujících poruch, bez dalšího souboru příznaků – tj. mezi tzv. nesyndromatické deformace (Hagberg, Larson, and Milerad 1998; Cohen and Bankier 1991).

Zhruba 70-75% případů orofaciálních rozštěpů je nesyndromatických, u izolovaného rozštěpu patra (CP) je to však pouze 50% (Schutte and Murray 1999; Wyszynski 2002). Zbylé procento výskytu deformací může být rozděleno mezi chromozomální anomálie a aberace, monogenně (Mendelovsky) dědičné syndromy a jiné nezařazené syndromy – pak jde o vady tzv. syndromatické (Schutte and Murray 1999).

S novými poznatky také vzrůstá počet rozpoznávaných syndromů, jejichž součástí je některá varianta orofaciálního rozštěpu. V roce 1971 bylo známo 71 takových syndromů (Cohen and Bankier 1991), dnes už jich rozlišujeme přes 300 (Cohen and Bankier 1991; Schutte and Murray 1999). Například v případě Van der Woudova syndromu (autosomně dominantní choroba způsobená mutací v jediném genu), je riziko výskytu související rozštěpové vady přibližně 50%.

Ze skupiny syndromatických vad dále rozlišujeme tzv. sekvence – tedy porucha ve vývoji obličeje je spolu se souvisejícími anomáliemi vystopovatelná k jedinému primárnímu defektu v raném embryonálním vývoji (například Pierre Robinova sekvence) (Jones et al. 1988).

V případech syndromatických defektů je nutné provádět jakékoli další posouzení v kontextu s ostatními prvky daného syndromu. Proto bývají pacienti se syndromy identifikovanými a diagnostikovanými včas často ze studií na téma rozštěpových vad

vyloučeni. Jakýkoli výzkum v této oblasti závisí pak na včasné a přesné diagnóze (Becker et al. 1998; Wyszynski 2002).

2.1.1.3 Rozdělení orofaciálních rozštěpů podle embryologie

Z hlediska embryologie je běžně používáno další rozdělení (jde o dnes nejobvyklejší klasifikaci) na dvě hlavní skupiny. Toto členění rozlišuje obličejové struktury na tzv. primární a sekundární patro, podle načasování jejich vzniku. Defekty pak vznikají odlišnými mechanismy. Primární patro se uzavírá z *foramen incisivum* anteriorně v 5. až 6. týdnu prenatalního vývoje plodu a sekundární patro v 7. až 8. týdnu. Tato období jsou tedy také kritické periody pro působení teratogenů. Schématické znázornění základních typů rozštěpů je na obr. 2.2.

Prvním typem rozštěpu sktruktur primárního patra je izolovaný rozštěp rtu. Vyskytuje se v různém rozsahu od zářezu do retní červeně až po úplný rozštěp rtu, a také jako jednostranný či oboustranný.

V případě, že je přidružen rozštěp čelisti (který se nikdy nevyskytuje samostatně), mluvíme o rozštěpu rtu a čelisti/alveolárního výběžku. Rozsah může být opět od zářezu až po postižení *foramen incisivum*, jednostranný (obr. 2.2. E) a oboustranný (obr. 2.2. H).

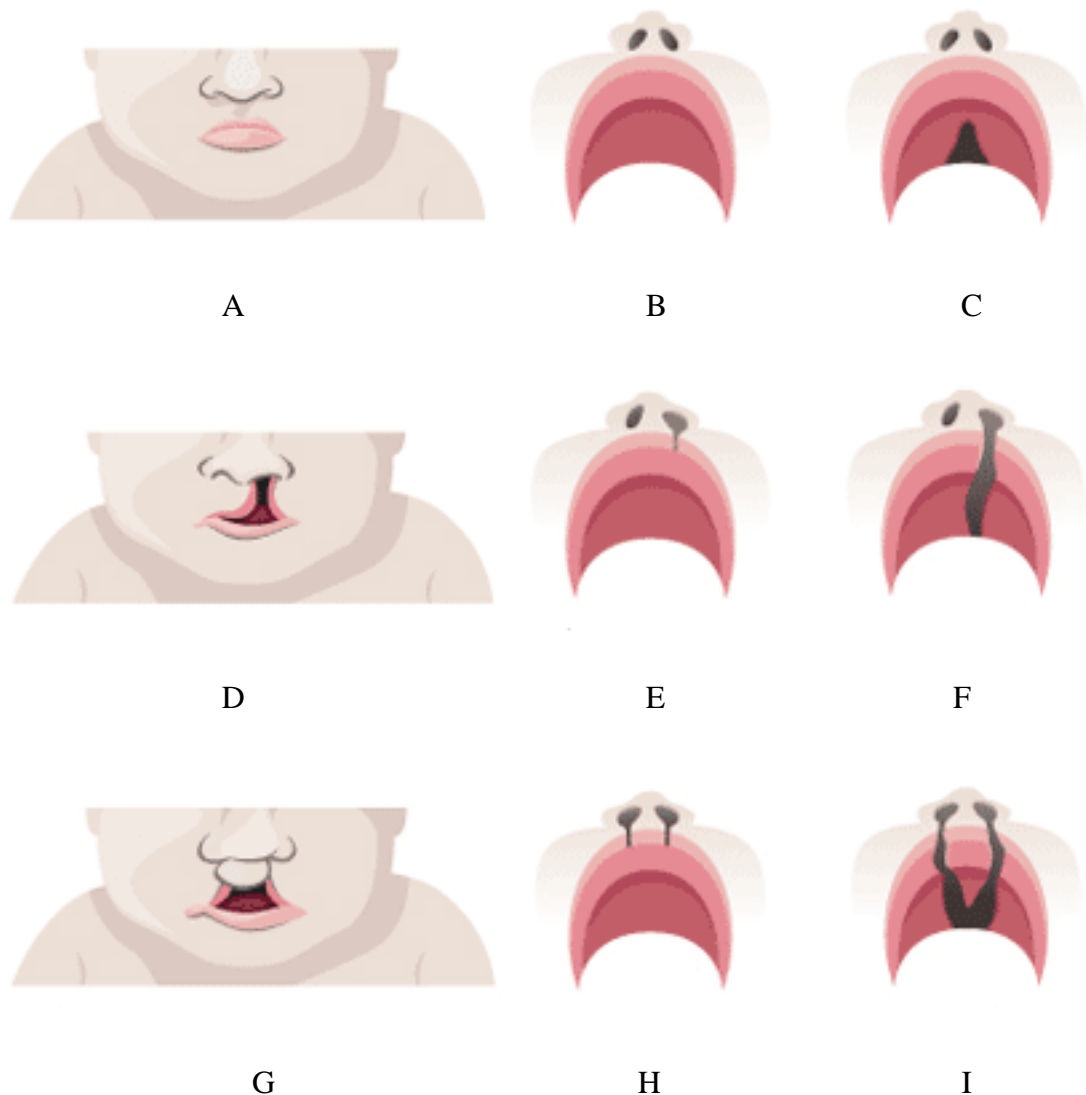
Do skupiny postižení sekundárního patra patří rozštěp patra (obr. 2.2. C). Manifestuje se od rozštěpu měkkého patra, submukózního rozštěpu patra až po nejzávažnější stupeň – rozštěp měkkého i tvrdého patra až po *uvula palatina* (Whitaker et al. 1981; Jelínek 1983; Schutte and Murray 1999). V případě submukózního rozštěpu je štěrbina ukryta pod sliznicí patra a může dojít k jejímu přehlédnutí při diagnostice rozsahu vady (Peterka 2008).

Kombinací poruchy primárního a sekundárního patra může vzniknout celkově nejzávažnější vada - celkový kombinovaný rozštěp rtu a patra, jednostranný (obr. 2.2. F) nebo oboustranný (obr. 2.2. I) (Jelínek 1983).

V závislosti na rozsahu a závažnosti vady se liší nejen míra vlivu na např. další vývoj obličeje, ale i počet a rozsah nezbytných chirurgických zákroků a celkový terapeutický protokol (Šmahel 1984).

Všechny výše zmíněné vady patří mezi tzv. typické rozštěpy. Dále existují také atypické rozštěpy. Mezi ně řadíme střední (mediální), šikmé (orbitofaciální) a příčné (transverzální)

(Tolarová and Červenka 1998). Tyto deformace jsou velice vzácné a nebudou předmětem této práce.



Obr. 2.2. Varianty orofaciálních rozštěpů (A) normální ret, (B) normální patro, (C) izolovaný rozštěp patra, (D) jednostranný rozštěp (E) jednostranný rozštěp rtu a alveolu, (F) celkový jednostranný rozštěp, (G) oboustranný rozštěp, (H) oboustranný rozštěp rtu a alveolu, (I) celkový oboustranný rozštěp.

2.1.2 Celkový růst a vývoj u pacientů s rozštěpem

Skupinu orofaciálních rozštěpů nelze redukovat pouze na kosmetické vady obličeje. I po úspěšném chirurgickém uzavření primární vady čeká pacienta podstoupení dalších terapií. Mezi problémy související s touto diagnózou může patřit narušený růst obličeje, poruchy růstu zubů a vady skusu, poruchy řeči, poruchy sluchu a také problémy psychologického

sociálního rázu. Je tedy žádoucí, aby byl pacient v ideálním případě od narození až do dospělosti sledován týmem odborníků (Habel et al. 1996; Schutte and Murray 1999). Dlouhodobě bylo pozorováno, že pacienti v prvních měsících života přibývají na váze pomalu a obtížně. Za příčinu byl označen komplexní soubor faktorů jako je nízká počáteční porodní váha, problémy s krmením, psychosociální problémy v rodině, efekt případných asociovaných malformací (Drillien et al. 1966; Seth and McWilliams 1988). Celkový růst a vývoj pacientů je těžké posuzovat obecně, protože se nejedná o homogenní populaci, zejména v případě přidružených syndromů. U takových jedinců nelze bez ztráty na objektivitě určit vliv rozštěpu jako izolované vady na tělesný vývoj (Cunningham 1986; Becker et al. 1998).

Narušený nebo zpomalený tělesný růst byl u pacientů s diagnózou rozštěpu rtu nebo rozštěpu rtu a patra popsán v mnoha případech. Pro klinické účely následovaly také snahy popsat všeobecně použitelné růstové vzorce dětí s těchto diagnózou (Cunningham 1986; Felix-Schollaart et al. 1992; Becker et al. 1998; Koltz et al. 2012; Bowers et al. 1987; Bowers 2011; Zarate et al. 2010).

Narušení růstových vzorců u pacientů s nesyndromatickými orofaciálními rozštěpy má obvykle typický průběh. Medián porodní váhy se pohybuje pod průměrem a během prvních dvou měsíců života ještě klesá (např. z 30. na 20. percentil), následně se během zhruba 6 měsíců vrací na původní hodnoty. Podobný vzorec zahrnující „lag“ a „catch up“ fáze byl nalezen i pro tělesnou délku. V některých případech nedosahovala čísla statistické významnosti, i když vzorec byl stejný. (Ranalli and Mazaheri 1975; Cunningham and Jerome 1997; 2008; Zarate et al. 2010; Koltz et al. 2012) Později během dětství a dospívání se rozdíl mezi pacienty a zdravou populací smazávají (Koltz et al. 2012).

Výživa u novorozenců s rozštěpem rtu je častým tématem studií. V mnoha případech byly u pacientů zaznamenány obtíže při sání, neschopnost vyvinout dostatečný podtlak nebo další potíže, jako návrat potravy nosní dutinou (Avedian and Ruberg 1980; Mizuno et al. 2002; Masarei et al. 2007; Lindberg and Berglund 2014). U těžších forem rozštěpů jsou tyto problémy výraznější. To je možné vysvětlení pro souvislost mezi přibýváním na váze a typem rozštěpové vady. Pacienti s izolovaným CL přibývají na váze nejnáze, problematičtější jsou poruchy sekundárního patra (izolovaný CP) a kombinované vady (Jones et al. 1988; Lee et al. 1997).

Naštěstí se v současné době s komplexnější lékařskou péčí a vývojem nových pomůcek pravděpodobnost vážné podvýživy zmenšuje (Koltz et al. 2012).

Dalším negativním působitelem na růst jsou přidružená onemocnění často se vyskytující společně s rozštěpy. Většina pacientů s orofaciálními rozštěpy zároveň trpí dysfunkcí Eustachovy trubice. Ta je způsobená narušeným růstem anatomických struktur kolem vchodu do Eustachovy trubice a jeho obstrukcí. U novorozenců s rozštěpovými vadami je v důsledku toho středoušní dutina vyplněna tekutinou (Paradise 1975; Sheahan et al. 2002; Borsky et al. 2012). Komplikace v této oblasti způsobují zvýšenou citlivost k infekcím a mohou vést až k chronické otitidě – zánětu středního ucha (Paradise 1975; Tos 1981; Sheahan et al. 2002). Zvýšený výskyt infekcí prodělaných v dětství i jejich chronický charakter by také mohl negativně ovlivnit celkový tělesný růst a vývoj (Seth and McWilliams 1988).

2.2 Růst a vývoj obličeje u pacientů s rozštěpovými vadami

Růst a vývoj obličeje pacientů s diagnózou orofaciálního rozštěpu se většinou významně liší od jejich zdravých vrstevníků a ani po úspěšné operaci vývoj tkání nemusí sledovat obvyklé růstové trajektorie (Singh et al. 2004). Kraniofaciální morfologie pacientů s rozštěpovými vadami se od zdravých vrstevníků liší výsledným morfogenetickým vzorem, adaptivními změnami, postavením rtu a patra nebo kombinací těchto faktorů. Na vrozenou vadu také navazuje hypoplazie měkkých tkání v oblasti kolem postižené části obličeje (Dušková 2007).

Za významného činitele při zhoršování vývoje obličeje bývá označován právě i vliv chirurgické korekce. Růst skeletálních struktur v raném věku může být totiž narušen tlakem vytvořeným zjizvením tkáně po operaci (Diah et al. 2007). Podle některých studií má dokonce primární růst obličejových struktur u neoperovaných pacientů potenciál zcela normálního růstu až na samotnou oblast rozštěpu (Mestre et al. 1960; Atherton 1967).

2.2.1 Růst a vývoj obličeje u pacientů bez chirurgické terapie

Sledovat růst a vývoj obličeje u pacientů bez vlivu chirurgické terapie je zejména v dnešní době velice obtížné. Přesto můžou být výsledky takového výzkumu nenahraditelné pro lepší poznání vlivu primární operace na pozdější vývoj obličeje pacienta a další zlepšování chirurgických protokolů. Dnes již naprostá většina lidí postižených některým typem obličejové deformace podstoupí během života zákrok na její korekci. Stále ještě však

existují místa, kde to není zcela běžnou praxí (Schutte and Murray 1999). Pokud se podaří studie uskutečnit, jde většinou o výzkum s malým počtem účastníků nebo například velkým věkovým rozptylem vzorku. I tak však byly nalezeny kraniofaciální odchylky, což odporuje hypotéze, že neoperovaní pacienti nemají potenciál zcela normálního skeletálního růstu (Bishara 1973; Will 2000; Diah et al. 2007). Například u neoperovaných pacientů s UCLP se vyskytují široké nosní dutiny, retruze středního obličeje a nadměrná výška spodního obličeje (Wyszinski 2002). Odchylky u pacientů, kteří nikdy terapii nepodstoupili, se však do jisté míry během růstu vyrovnají a při dosažení dospělosti se poté mohou jevit mírnější (Mestre et al. 1960; Atherton 1967).

2.2.2 Typické odchylky kraniofaciálního růstu

Odchylky v morfologii u pacientů s rozštěpy nejsou přítomné pouze v oblasti samotného rozštěpu, ale postihují celou kraniofaciální oblast. Celková velikost obličeje je u pacientů menší než u zdravých jedinců (Šmahel and Brejcha 1983; Šmahel 1984; Ferrario et al. 2003).

Nejvýznamnější skeletální odchylky obličeje, které se s růstem pacienta postupně vyvíjí lze shrnout do šesti bodů. Jedná se o zmenšení výšky horní části obličeje, zmenšení anteroposteriorní délky maxily, zúžení dentoalveolárního oblouku maxily, dentoalveolární retroinklinace, posun maxily posteriorně proti bazi lebni a redukce délky těla a ramene mandibuly. Tyto odchylky se u různých typů a stupňů závažnosti rozštěpových vad mohou vyskytovat v různé míře a různě se kombinovat. Obvykle koreluje míra závažnosti vady s mírou odchylek (Atherton 1967; Bishara 1973; Šmahel and Brejcha 1983; Šmahel 1984). Retruze těla i alveolárního výběžku maxily má za následek změnu v poměru mezi čelistmi a nemůže být ustanoven správný vztah mezi premaxilou a nazolabiálními svaly. Dochází tím k celkové deprivaci maxily a hypoplazii všech okolních tkání. Stav střední části obličeje je jedním z hlavních faktorů zodpovědných za vývoj obličeje jako celku. Profil a horní ret je u pacientů rovnější, typicky plošší. Obličej je užší a nos kratší a mohutnější než u zdravých jedinců. Morfologie obličeje může být popsána jako konkávní (Capellozza et al. 1996; Markus 1997; Ferrario et al. 2003).

Kromě šesti hlavních odchylek byly u rozštěpových pacientů pozorovány další typické změny: laterální posun očí – tedy zvětšení supraorbitální vzdálenosti, rozšíření nosní dutiny a prodloužení nosních kostí (Šmahel and Brejcha 1983; Šmahel 1984). Nosní dutina

může být deformována a *spina nasalis anterior* vybočena na stranu bez rozštěpu (Atherton 1967).

Odchylky se liší podle typu a stupně závažnosti rozštěpové vady. U pacientů s BCLP jsou typické změny ještě výraznější, dochází k větším změnám v oblasti horní čelisti z důvodů dislokace premaxily (Šmahel 1984; Honda et al. 1995). U pacientů, kdy je součástí deformace i rozštěp patra, je šířka maxily větší než u pacientů s izolovaným rozštěpem rtu. K rozšíření dochází z důvodu laterálního vychýlení jednotlivých patrových segmentů (Honda et al. 1995).

Narušení anteroposteriorního růstu maxily je pravděpodobně nejproblematictější růstovou odchylkou sledovanou především v souvislosti s negativním působením chirurgických korekcí. Na rozdíl od narušení transverzálního růstu nemůže být korigováno ortodonticky. (Diah et al. 2007). Retruze maxily a nedostatek konvexity v měkkém profilu je skutečně výraznější u operovaných pacientů (Capelozza et al. 1996) přesto, že růstová deficiencie maxily byla zaznamenána už před samotným provedením zákroku (Goto 1993).

2.3 Léčba a korekce rozštěpových vad

Léčba rozštěpových vad začíná již po narození a končí v dospělosti. Vzhledem ke komplexní povaze vady musí být multidisciplinární, a je nezbytné, aby se na ní podílela řada odborníků. Specializovaný tým zabývající se touto problematikou obvykle zahrnuje plastického chirurga, neonatologa, ORL specialistu, foniatra, logopeda, stomatologa, ortodontistu, protetika a klinického psychologa (Kuderová et al. 1995). Vzhledem k vysoké incidenci rozštěpových vad pak patří chirurgické zákroky na jejich opravu mezi nejdůležitější v současné plastické chirurgii. První pokusy o tyto zákroky spadají už do doby antiky, rutinně byly prováděny přibližně od 19. století (Stuckey 1966).

Primárním zákrokem při korekci rozštěpové vady jakéhokoli rozsahu zahrnující CL, je vždy rekonstrukce rtu tj. cheiloplastika neboli primární sutura. Jedná se o chirurgické uzavření rozštěpu měkkých tkání rtu a nosu (Stuckey 1966; Mohler 1987). Tato operace je nezbytná pro rekonstrukci normální anatomie a funkce rtu, funkce *musculus orbicularis oris*, korekci deformace nosu, rekonstrukci dna nosu a vyrovnání linie dásně (Riski 2002; Cassell et al. 2009). Ideálními výsledky primárního zákroku jsou: dosažení stejné délky rtu na straně rozštěpu jako na zdravé straně, co nejméně nápadná jizva, dostatečná šířka tzv.

Kupidova luku, absence zářezu do retní červeně (tzv. whistle tip deformity) a absence nadměrně vystupující části retní červeně na straně rozštěpu (Chait et al. 2009).

V případě, že defekt zasahuje patro, je provedena za účelem uzavření rozštěpu palatoplastika. Tato operace má za úkol rekonstrukci svaloviny měkkého patra. Tím je zapotřebí ke správnému polykání a vytvoření normálně fungujícího velofaryngeálního mechanismu umožňujícímu rozvoj řeči (Cassell et al. 2009).

Pokud je zapotřebí, provádějí se později po konzultaci se stomatologem další doplňkové zákroky. Augmentace neboli tzv. štěpování je doplnění rozštěpového defektu alveolárního výběžku štěpem odebraným většinou z lopaty kosti kyčelní a jeho následné překrytí mukoperiostálním lalokem. U pacientů s BCLP se provádí repozice (zasunutí) ventrokaudálně dislokované premaxily. Ke správnému růstu čelisti a mezičelistním vztahům přispívá také správně vedená ortodontická léčba (Borský 2014).

2.3.1 Metody a postupy primární cheiloplastiky

Původní metody sutury rtu, jako např. metoda Ambroise Parého, založené na seříznutí a sešití rozštěpových okrajů, měly za následek nežádoucí zkrácení tkání. Vylepšení spočívalo ve využití trojúhelníkových laloků pro přerušení přímého průběhu sutury a doplnění ztráty její délky, jako v případě Miraultovy metody z roku 1844 nebo Giraldesovy z roku 1866. Později Skoog (1958) začal využívat dva trojúhelníkové laloky. Horní umožňuje lepší zanoření a rotaci nosního křídla a dolní slouží k doplnění délky a nápodobě Kupidova luku. Na tomto principu se dále objevuje mnoho dalších postupů a estetický vzhled operovaných pacientů se postupně zlepšuje (McCarthy 1990).

Ačkoli se přístupy a operační protokoly liší podle daného zdravotnického zařízení, dnes používané metody většinou stále patří mezi původní či modifikované z 50. - 60. let dvacátého století. Jedna z nejužívanějších, metoda Charlese Tennisona, je operace na principu naříznutí a sešití trojúhelníkového laloku tvořícího na straně rozštěpu tvar „Z“. Lalok přerušuje lineární suturu a předchází deformaci rtu kontrakcí jizvy. Tato operativa byla později modifikována Peterem Randallem a vyvinula se v dodnes velmi často používanou Tennison-Randallovu metodu. Randall operativu doplnil o přesné výpočty délky a tvaru incizí na obou stranách rozštěpu.

Ralph Millard vyvinul vylepšenou, také dodnes běžně užívanou metodu rotačního posunu laloku (tzv. rotation advancement flap). Dva laloky ve tvaru L a M vytvoří spodní slizniční

vrstvu sutury rty a prahu nosu, dále následuje sutura svaloviny a kůže, přičemž na bazi nosního průchodu je proveden posun laloků ve smyslu „Z“ plastiky (Stuckey 1966; Mohler 1987; McCarthy 1990; Habel et al. 1996). Výhodou při tomto postupu je zachování Kupidova luku na straně rozštěpu a umístění jizvy podél filtra (Hoffman et al. 1968). Metoda podle Veaua je používána pro uzavření oboustranného rozštěpu rtu. Při tomto postupu dojde k uzavření obou rozštěpových štěrbin tzv. přímou suturou, řezy jsou vedeny podél budoucího filtra. Ze slizničních laloků rozštěpových okrajů je vytvořena spodní vrstva sutury (vestibulum), poté následuje sutura svalů. Na bazi nosních průchodů a křídel dojde ke vsunutí laloků do incizí, pomocí čehož se uvolňuje tlak na nosní křídla (McCarthy 1990).

2.3.2 Metody palatoplastiky

Uspořádání svaloviny měkkého patra se u pacientů s rozštěpem patra od normálního stavu značně liší, což zvyšuje nároky na provedení úspěšného operačního zákroku. Dva nejdůležitější svaly pro správnou funkci patra, *musculus tensor veli palatini* a *musculus levator veli palatini*, mají v případě přítomnosti rozštěpu patologický průběh, jsou vytaženy podél rozštěpových okrajů vzhůru a končí v jejich periostu (Millard 1980). Dříve používaná metoda tzv. „push-back“ byla založena pouze na uvolnění patologických úponů svalů s „push-backem“, tedy posunutím dozadu, celého patra. Tato operační metoda se již dnes prakticky nepoužívá (McCarthy 1990).

Jednoduchá operace patra, kterou představil von Langenbeck v roce 1859, je dnes v modifikacích stále užívána. Dochází při ní k vyzvednutí mukoperiostálních laloků podél alveolárních oblouků do úrovně budoucích špičáků, dále je rozštěpová štěrbinu překryta díky posunu tkání mediálně. Sutura je provedena ve třech vrstvách zvlášť: sliznice, svalovina a nakonec orální vrstva.

Operace podle Wardill-Killnera-Veaua z roku 1937 je také nazývána V-Y posunem. Spočívá ve zvednutí mukoperiostálních laloků a sklopení svaloviny, které vybíhá podél rozštěpových okrajů vzhůru. Sutura probíhá opět ve třech vrstvách (Leow and Lo 2008). Furlow (1986) představil pro operaci patra metodu dvojité reverzní „Z“ plastiky. Tato technika prodlužuje měkké patro pomocí dvou zrcadlově obrácených „Z“ plastik – „Z“ plastika na nosní straně sutury je reverzní vůči „Z“ plastice na orální straně sutury. Pomocí této metody je umožněn jednofázový uzávěr tvrdého patra, často zároveň s uvolňujícími

postranními nářezy kolem tuberů maxily pro uvolnění přílišného tahu na provedenou suturu.

2.3.3 Vliv chirurgické terapie na růst a vývoj obličeje u pacientů

Korektivní chirurgický zásah může negativně ovlivňovat další vývoj obličeje; ať už prostřednictvím zjizvení, rozsahem zákroku nebo i variabilitou související s osobou chirurga nebo i další péčí o pacienta (Bishara 1973; Semb 1991). Pokud pacient podstoupí více operací, je obtížné odlišit jejich vliv na růst a vývoj obličeje, protože růstové odchylky jsou obvykle patrné až za dalších několik let života. Původní hypotéza, že nejvýraznějším negativním vlivem působí palatoplastika, byla během let výzkumu vyvrácena; za hlavní faktor byla označena cheiloplastika (Bardach 1990; Capelozza et al. 1996). Capelozza a kolektiv (1996) v souvislosti s tím navrhuje, že modifikace a vylepšování protokolu pro operaci rtu může mít větší terapeutickou hodnotu, než modifikace protokolu pro operaci patra.

Zvýšený tlak uzavřené tkáně bezprostředně po primární operaci rtu a později tlak zjizvené tkáně na anteriorní část dentálního oblouku je přenášen na maxilární segmenty a moduluje tedy především růst střední části obličeje (Bardach and Eisbach 1977; Huang et al. 2002). Vyskytuje se výrazná retruze přední části maxily, která negativně působí na mezičelistní vztahy (Capelozza et al. 1996). Za důsledek zvýšeného tlaku po cheiloplastice je považována také dentoalveolární retroinklinace a rozšiřování nosní dutiny kvůli nespojeným segmentům maxily (Šmahel and Brejcha 1983). Dále se může například vyskytnout redukce výšky horního rtu jako důsledek nedostatku tkáně (Smahel 1984).

Vliv operace na růst a vývoj obličeje se může lišit v závislosti na tom, jaký operační protokol je použit. Například bylo experimentálně ověřeno, že u modernější Millardovy metody je působící tlak nižší než u Bachardovy metody operace (Bardach and Eisbach 1977). Současně bylo zjištěno, že výsledkem Millardovy a Tennisonovy operativy je kratší, širší a více posteriorně posunutá maxila než u jiných protokolů; Tennisonova technika má také za následek více odchylek v oblasti předních zubů a alveolů (Meng et al. 2007; Shi and Losee 2015).

V současné době neexistuje operační metoda, díky které by šlo zcela předejít typickým negativním následkům v růstu obličeje. Kromě rozdílů v chirurgických postupech však mohou mít na výsledek vliv i další faktory – jako například načasování zákroku (Shi and Losee 2015).

2.3.4 Načasování zákroků

Tradičně je primární operace rtu prováděna ve třech měsících věku pacienta (Mohler 1987; Habel et al.; Harris et al. 2010), přičemž za obecně přijatelné rozmezí je považován interval mezi 2 a 6 měsíci. Konkrétní načasování pak vychází také ze zdravotního stavu pacienta. (Mcheik et al. 2006). Stále více chirurgů se však přiklání k neonatální operaci prováděné již v několika dnech života (Wyszinski 2002) Původní časové rozmezí je dodržováno tradičně na základě informací publikovaných v šedesátých letech 20. století. Hlavním důvodem byly častější pooperační komplikace u menších dětí. Kritéria pro provedení operace byla minimální váha pacienta nad 10 liber (tzn. cca 4,5 kg), hladina hemoglobinu nad 10 g a počet bílých krvinek menší než 10 000 (Wilhelmsen and Musgrave 1966). Zároveň panovaly obavy, že pediatr by ihned po narození nemusel být schopný rozeznat další případné vrozené vady nebo nemoci dítěte, které by mohly být příčinou dalších komplikací. S rozvojem diagnostiky však již v osmdesátých letech bylo u pacientů bez komplikovanějších variant deformace nebo přidružených syndromů doporučeno i dřívější načasování operace (Bromley et al. 1983).

Pokud jde o vadu kombinovanou spojenou s CP, následná operace patra je pak obvykle prováděna mezi 6 a 12 měsíci věku – toto načasování je kompromisem snahy nepoškodit růstové procesy a zároveň umožnit normální rozvoj řeči (Habel et al. 1996). Většinou je zákrok proveden přibližně v devíti měsících. U pacientů s rozštěpem patra uzavřeným před prvním rokem života se normální schopnost řeči vyvine rychleji a snadněji než v případě pozdějšího zákroku (Riski 2002).

Případné sekundární štěpování jako náhrada alveolárního rozštěpu, která tím umožní například normální růst zubů, je pak načasována do pozdějšího věku – zhruba mezi 9 – 11 lety, aby byl umožněn maximální transverzální růst maxily (Habel et al. 1996).

2.4 Neonatální sutura

V dnešní době je jako alternativa běžného načasování stále častěji prosazována cheiloplastika prováděna v neonatální periodě (Vanboven et al. 1993; Wyzinski 2002), tj. během prvních 28 dnů života pacienta, obvykle již do 10 dnů po narození (Borský et al. 2006; Borský et al. 2012). Už na konci osmdesátých a v průběhu devadesátých let byly publikovány komplexní studie popisující zkušenosti s primární suturou prováděnou během prvních třech týdnů života (Weatherleywhite et al. 1987; Akin et al. 1991; Vanboven et al. 1993), i když zmínky můžeme nalézt i dříve. Například Cannon (1967) doporučuje jako optimální dobu již do 24 hodin po narození. Přítomnost defektu po delší dobu výrazně deformuje tvář z estetického hlediska, komplikuje příjem jídla, může dokonce komplikovat dýchání a později může také negativně ovlivnit vývoj řeči. Načasování je jedním z faktorů, které mohou příznivost výsledků operace ovlivnit (Ziak et al. 2009; Bláha et al. 2012). Jedním z prvotních impulsů pro zavedení tohoto alternativního načasování byla snaha o co nejvýraznější snížení psychologického dopadu pacienta a jeho rodinu (Goodacre et al. 2004). Díky neonatálnímu načasování operace je rodičům umožněno přinést domů z porodnice dítě bez viditelné deformace (Borský et al. 2012).

Dalším argumentem pro časnější alternativu je možnost využití lepšího a rychlejšího hojení pooperační rány v neonatálním období. Díky fetálnímu vzorci hojení ran, který přetrvává ještě krátce po narození, mají zákroky provedené v tomto období esteticky příznivější prognózu (Lorenz et al. 1992; Adzick and Longaker 1992; Li et al. 2014). Borský a kolektiv (2006) předpokládá, že neonatální sutura v budoucnu výrazně sníží potřebu kosmetických korekcí. Uzavření rozštěpové štěrbinu má kromě estetického efektu také vliv na příjem potravy u kojence (Clarren et al. 1987). Obnovení celistvosti oronazální tkáně ihned po narození usnadní vytvoření podtlaku v ústech kojence při krmení, může mít tedy za následek okamžité zlepšení výživy a následně může mít i pozitivní vliv na vývoj (Mcheik and Levard 2010).

Naopak argumentem proti dřívějšímu načasování operace je především názor, že je v neonatální periodě celková anestezie více riziková než u starších pacientů (Stephens et al. 1997; Harris et al. 2010). Dále Akin a kolektiv (1991) tvrdí, že jedinou nevýhodou primární sutury u novorozenců je technická obtížnost práce s malými strukturami tkání. I dlouho po prvních zkušenostech zůstává neonatální protokol kontroverzním předmětem

diskuzí, esenciálním ovšem zůstává pozitivní psychologický efekt na rodiny pacientů (Galinier et al. 2008).

2.4.1 Anesteziologie a komplikace

Jedním z hlavních a nejzávažnějších argumentů pro odložení operace rozštěpu je všeobecné přesvědčení o zvýšeném riziku celkové anestezie v neonatálním období (Stephens et al. 1997; Harris et al. 2010).

Riziko celkové anestezie je třeba vzít v úvahu u každého, zejména neurgentního zákroku. V neonatální periodě je kromě toho riziko vázáno na nezralost orgánů, zvýšenou pravděpodobnost srdeční zástavy a teoretickou možnost návratu k fetálnímu krevnímu oběhu (Drayton and Skidmore 1987; Bhananker et al. 2007). V několika dnech po narození existuje v případě anoxie u pacienta riziko komplikací v důsledku znovuotevření foramen ovale a arteriálního kanálu. Ačkoliv jde o málo pravděpodobné riziko, musí být v případě operací prováděných v pouhých několika dnech po narození bráno v úvahu (Drayton and Skidmore 1987; Galinier et al. 2008).

Pravděpodobnost srdeční zástavy však klesá až po prvním roce života a mezi pacienty starými několik dní a pacienty starými tři měsíce nebyl nalezen významný rozdíl (Murat et al. 2004; Bhananker et al. 2007).

Studie popisující klinickou stránku problematiky neonatální sutury nezaznamenaly obecně žádné vážné peri- nebo postoperativní komplikace. Zaznamenané menší komplikace neměly souvislost s věkem pacienta a byly bez následků; jako například alergická reakce na silikon. Dokazují tím, že dnes může být neonatální operace provedena bez zvýšeného rizika oproti načasování ve třech měsících (Weatherleywhite et al. 1987; Freedlander et al. 1990; Vanboven et al. 1993; Bösenberg and Kimble 1995; Stephens et al. 1997; Borský et al. 2006; Mcheik et al. 2006; Harris et al. 2010; Borský et al. 2012). Například Mcheik ve studii na téma časně operace zmiňuje, že v dotyčném zdravotnickém zařízení nedošlo k vážné komplikaci při primární operaci rtu, ať už s jakýmkoli načasováním, od roku 1985 (Mcheik et al. 2006).

Harris a kolektiv v unikátní studii popisují protokol, při němž byly do skupiny neonatálně operovaných rozštěpových pacientů zařazeny všechny děti bez ohledu na jejich váhu, zdravotní stav nebo přidružené syndromy. 8% těchto pacientů bylo diagnostikováno se

srdečními abnormalitami. V důsledku zákroku nebo celkové anestezie ani zde nedošlo k žádné vážné komplikaci (Harris et al. 2010).

2.4.2 Hojení a estetika

Estetický výsledek chirurgického zákroku a formace jizvy jsou faktory, které se nabízejí k hodnocení mezi prvními. Kvantitativní zhodnocení je však v případě estetiky samozřejmě obtížné (Goodacre et al. 2004). Z hlediska atraktivity obličeje nebyl posuzovateli shledán žádný rozdíl mezi dětmi operovanými neonatálně nebo ve třech měsících (Goodacre et al. 2004; Mcheik et al. 2006).

Podle prvních výsledků, srovnávajících skupinu pacientů operovaných neonatálně a skupinu pacientů operovaných ve třech měsících, potřeba opakovaných revizních zákroků statisticky koreluje se závažností vady, ale ne s načasováním operace (Weatherleywhite et al. 1987). V novějších studiích však Borský a kolektiv (2006; 2012) predikuje, že sekundární kosmetické korekce budou zapotřebí u 25% pacientů operovaných v neonatální periodě, což je číslo o 1% nižší než v případě pacientů operovaných ve 3 měsících. Maturace jizev je rychlejší, v případě studie Borského a kolektivu (Borský et al. 2012) byla pooperační jizva stabilizována v 6 až 8 měsících věku. Po 8 až 12 měsících bylo u 97 pacientů provedeno kvalitativní zhodnocení viditelnosti jizvy a symetrie nazálních laloků. V 83,5% případů byla jizva sotva viditelná, symetrie nosu bylo dosaženo v 64,9% případů, rtu pak v 68%.

Obecně u chirurgických zákroků, provedených v co nejkratším odstupu od narození pacienta, naznačují již dlouhodobě výsledky příznivou prognózu z hlediska hojení pooperačních ran (Lorenz et al. 1992; Adzick and Longaker 1992; Longaker et al. 1994; Adzick and Lorenz 1994; Li et al. 2014). Důvodem je fetální vzorec hojení, který může ještě krátce po narození přetrvávat (Lorenz et al. 1992; Adzick and Longaker 1992). Kůže plodu během intrauterinního vývoje se hojí rychleji a bez vzniku zánětu nebo zjizvení jako je obvyklé u dospělé tkáně, proces je rychlejší a efektivnější. Zkušenosti z chirurgických zákroků prováděných intrauterinně také ukazují, že čím je plod mladší, tím je větší pravděpodobnost, že se narodí zcela bez jizev (Adzick and Longaker 1992; Adzick and Lorenz 1994).

Prvotní hypotéza, že je tento efekt způsobený složením amniotické tekutiny a postnatálně se tedy již projevit nemůže, nebyla potvrzena. Transplantace adultních kožních štěpů na

plod ovce, reimplantace plodu do dělohy, a zhodnocení výsledků po narození ukázaly, že dospělá kůže se i v intrauterinním prostředí zhojila s normální tvorbou jizev (Longaker et al. 1994).

Tento jev, tzv „scarless fetal repair“ neboli „scarless healing“ je totiž důsledkem odlišné extracelulární matrix produkované fetálními fibroblasty. Tyto fibroblasty ukládají matrix pravidelně, ve vzorcích připomínajících normální kůži. Tkáň plodu pak regeneruje se všemi elementy – normálně organizovaný kolagen, vlasové folikuly, žlázy a svaly v hlubších vrstvách. Proto mohou tyto funkce ještě po porodu přetrvávat, i když ne v plné míře jako u mladších plodů (Adzick and Lorenz 1994). Fibroblasty novorozenců se liší především v expresi proteinu nestinu, souvisejícího s potenciálem buňky k proliferaci a diferenciaci – hodnoty tohoto proteinu se se zvyšujícím věkem významně snižovaly. Naopak produkce komponent extracelulární matrix, jako jsou fibronectin a tenascin zodpovědných za tvorbu typické jizvy byla u novorozenců nižší. Kromě toho se ve tkáni pacientů do 10 dní života hojně vyskytují málo diferencované keratinocyty (Krejčí et al. 2015).

Ve zbytkové tkáni odebrané v průběhu neonatální sutury byla také nalezena signifikantně nižší míra exprese proteinu tkáňového inhibitoru matrix metaloproteináz 1 (TIMP-1) ve srovnání s tkáněmi odebranými při zákroku provedeném v rozmezí 2 až 4 měsíců věku pacienta. Tento protein je asociován s jevem „scarless healing“ a remodelací tkáně, jeho vyšší obsah souvisí s tvorbou jizvy a vyskytuje se v dospělé tkáni (Bláha et al. 2012). Principem růstových změn v důsledku chirurgického zákroku je lokální kontrakce tkáně způsobené zjizvením, která vede k prostorovým změnám buněčné proliferace, buněčné smrti nebo diferenciaci. To vyúsťuje také v inhibovaný růst kosterního podkladu dané tkáně. Snaha o redukci tvorby jizev je tedy logicky v centru zájmu zejména pediatrické chirurgie. Z tohoto hlediska se neonatální načasování operace jeví jako ideální (Li et al. 2014).

2.4.3 Vliv na výživu a růst

U zdravého kojence, neporušené rty, dásně a patro úspěšně vytváří podtlak a normální nitroústí svalové pohyby. Tím je zajištěn úspěšný průběh kojení. Při rozštěpových vadách jsou tyto procesy většinou narušeny. Zvláště se to projevuje v následujících případech: při oboustranném rozštěpu s výrazně anteriorně dislokovanou premaxilou není možná

stabilizace bradavky v ústech kojence a u širokého rozštěpu patra není umožněna opora pro pohyby jazyka (Clarren et al. 1987). Časné uzavření rozštěpu rtu a tím obnovení celistvosti oronazální tkáně by mohlo mít pozitivní vliv na výživu a následný vývoj. Podle Mcheika a Levarda (2010) odpovídá nárůst váhy i výšky u dětí v prvních dvou letech po neonatální cheiloplastice při vnesení do percentilového grafu oblasti referenčních hodnot zdravé populace.

Tradičním postupem po operaci rozštěpu rtu bylo v minulosti namísto kojení krmit dítě náhradními způsoby – pomocí lžice, injekční stříkačky nebo kapátka. To proto, aby se zamezilo tlaku na operovaný ret a byly umožněny ideální podmínky pro hojení rány (Musgrave and Garrett 1977). Weatherley-White jako první svojí studií podpořil a doporučil kojení okamžitě po operaci rozštěpu rtu (1987). U kojených pacientů je váha v průměru vyšší už po třech týdnech, po 4 týdnech je rozdíl už statisticky významný. Kojené děti také v průměru zůstávají po zákroku hospitalizovány kratší dobu. Navzdory obavám, že ústní aktivita při kojení naruší výsledky chirurgického zákroku, k narušení rány nebo dalším komplikacím nedochází (Weatherleywhite et al. 1987; Darzi et al. 1996). V dnešní době je kojení dětí s rozštěpovými vadami doporučováno a podporováno (Gil-da-Silva-Lopes et al. 2013; Mzezewa et al. 2014). Přejít na neonatální protokol i tam, kde dosud nebyl běžně zaveden, může být navržen přímo jako reakce na zaznamenanou nedostatečnost ve výživě pacientů (Mzezewa et al. 2014).

2.4.4 Psychologický dopad

Jedním z hůře hodnotitelných, avšak nezanedbatelných faktorů pro volbu načasování operace je psychologický dopad i na rodinu pacienta (Murray et al. 2008; Borský et al. 2012).

Děti s některým typem rozštěpové vady jsou během vývoje ohroženější vývojem socio-emočních a kognitivních potíží než jejich zdraví vrstevníci (Millard and Richman 2009), což může být podle zjištění psychologů zapříčiněno už narušením prvních raných interakcí mezi matkou a kojencem (Speltz et al. 1997; Kapp-Simon and Krueckeberg 2000). Takové narušení může souviset se zjištěnými horšími kognitivními schopnostmi u dětí nebo až nižším IQ (Wasserman and Allen 1985; Speltz et al. 2000). S těmito zjištěními souhlasí výsledky současnější studie. Při hodnocení podle Bayleyho škály mentálního vývoje (Bayley 1993) vykazovaly v 18 měsících věku děti operované podle standardního

protokolu ve třech měsících horší kognitivní výsledky než děti operované v neonatální periodě (Murray et al. 2008).

Podle prvních zkušeností rodiče pacientů kromě usnadnění výživy oceňují také možnost přivést si již po pár dnech z nemocnice dítě bez viditelné malformace. Neonatální protokol operace tedy může pravděpodobně snížit možnost narušení průběhu interakce mezi matkou a dítětem (Mcheik et al. 2006; Borský et al. 2012). V prvních 3 - 7 letech po operaci nebyl zatím nalezen statisticky významný rozdíl mezi změřeným IQ dětí operovaných ve třech měsících, dětí operovaných brzy po narození a průměrem zdravé populace. V případě dvou ukazatelů spojovaných s psychosociálním vývojem (sebevědomí a fyzické schopnosti) měli děti operované neonatálně významně lepší výsledky (Petráčková et al. 2015).

Nemalou roli oproti dřívější době hraje dnes také lepší dostupnost a přesnost antenatální diagnostiky. Včasná diagnóza rozštěpové vady již před narozením může rodiče lépe připravit, zahájit diskuzi mezi rodiči a lékaři a v neposlední řadě také usnadnit naplánování a provedení operace již v neonatálním období (Davalbhakta and Hall 2000).

2.4.5 Neonatální sutura v České Republice

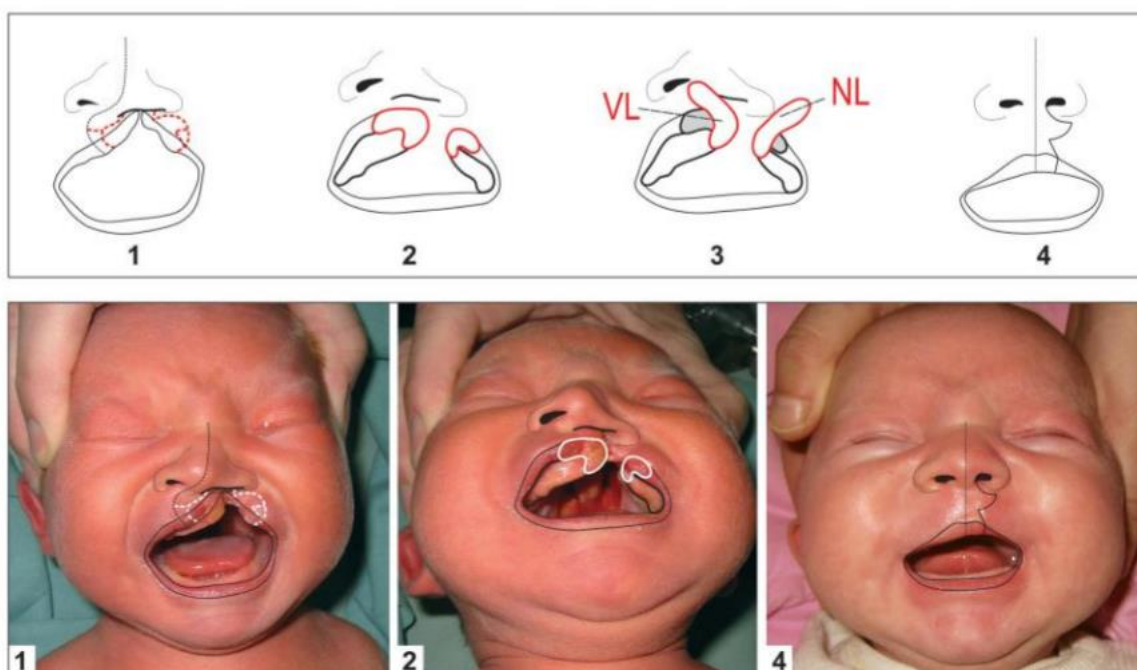
V České Republice byl neonatální protokol jako alternativa klasického zaveden v roce 2005 ve FN Motol v Praze MUDr. Borským a ve FN Brno MUDr. Vokurkovou. V obou případech je zákrok prováděn ve většině případů již v prvním týdnu života pacienta (Borský et al. 2006; Vokurková et al. 2011). Ostatní specialisté působící v rozštěpových centrech provádí primární cheiloplastiku ve třetím měsíci života (Čákrťová et al. 2007; Dvořák et al. 2009). Z technik primární sutury se v České Republice běžně využívá Tennison-Randalova a Millardova metoda (Borský 2014). Zkušenosti MUDr. Borského a MUDr. Vokurkové potvrzují pozitivní přínos neonatální sutury, v obou případech vyzdvihují především pozitivní psychosociální dopad a vliv na další vývoj (Borský et al. 2006; Vokurková et al. 2011; Borský et al. 2012). Vokurková a kolektiv (2011) popisuje jako benefit ve srovnání s pozdějším načasováním také zkrácenou dobu hospitalizace. Organismus novorozence se díky antistresovým mediátorům získaným od matky snadněji adaptuje v průběhu operace a pooperačním období. Zároveň dochází k snížení doby potřebné k obnovení výživy přijímané ústy.

Pro neonatální cheiloplastiku ve FN Motol, které se konkrétně týká tato práce, byl MUDr. Borským navržen a vypracován nový postup. Pro korekci jednostranného rozštěpu rtu byl

takto modifikován operační postup dle Tennisona, pro korekci oboustranného rozštěpu rtu pak operační postup dle Veaua (Borský 2014). Tyto metody jsou popsány v následujících kapitolách. U pacientů s UCLP a BCLP bylo později patro operováno postupem podle Furlowa.

2.4.5.1 Modifikovaný operační postup dle Tennisona

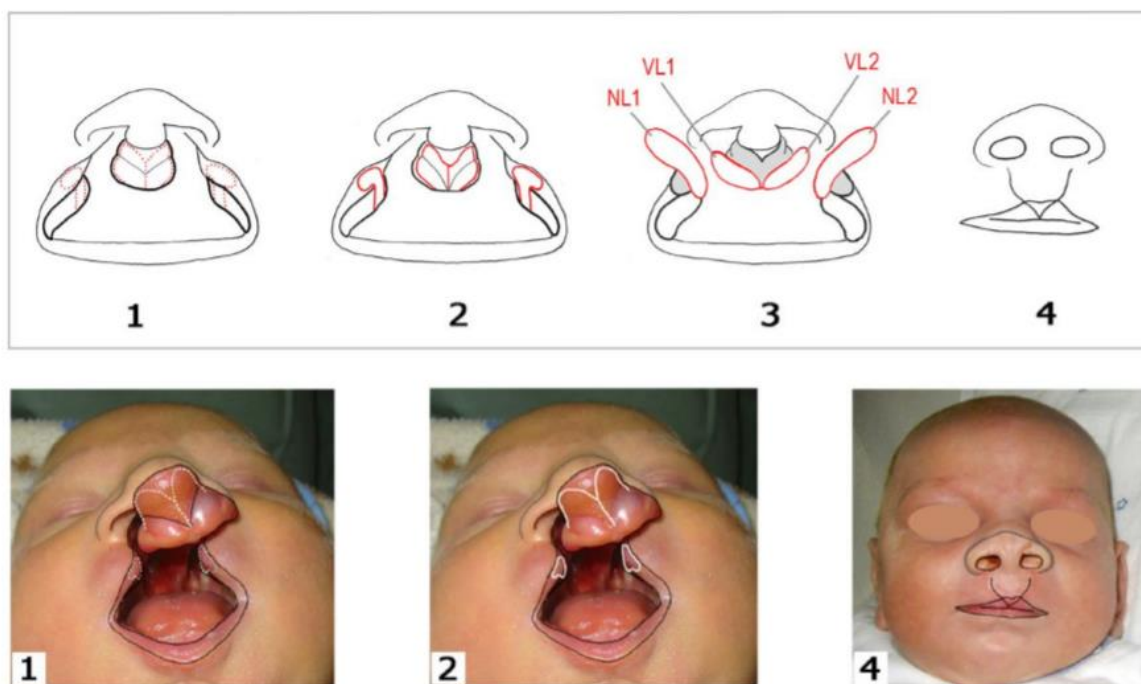
Často používaná operační metoda podle Tennisona (Tennison 1952) je doplněná laloky získanými sklopením z okrajů rozštěpové štěrbiny. V celkové anestezii po nakreslení linie řezu je okraj rozříznut a oba laloky jsou připraveny a vyzvednuty. Lalok označený jako VL je během zákroku použit k doplnění a prohloubení horního vestibula ústního. Lalok označený jako VF slouží k prohloubení boku a spodiny nosní. Použití těchto laloků umožní snadnější modelaci rtu i nosu i u závažnějších rozštěpových vad. Tennisonův lalok je podle původní metody použit k doplnění zkráceného filtra na straně rozštěpu (Borský et al. 2012; Borský 2014). Princip operace na schématu a na fotografiích je znázorněn na obr. 2.3.



Obr. 2.3. Schéma modifikovaného operačního postupu podle Tennisona pro jednostranný rozštěp rtu. Příklad celkového levostranného rozštěpu. 1 – novorozenec těsně před operací. 2 a 3 – preparace: VL-slizniční lalůček k prohloubení vestibula, NL-slizniční lalůček k prohloubení boku a spodiny nosní. 4 – stav po operaci ve věku 8 měsíců (převzato z Borský 2014).

2.4.5.2 Modifikovaný operační postup dle Veau

V případě závažnější formy vady kombinující oboustranný rozštěp rtu s rozštěpem patra byla pro primární suturu využita modifikace operační metody dle Veau (McCarthy 1990). V průběhu zákroku jsou na premaxille naříznuty a zvednuty dva slizniční laloky označené jako VL1 a VL2, které jsou použity k prohloubení horního vestibula ústního. Poté jsou vyzvednuty další dva laloky označené VF1 a VF2, které slouží k prohloubení boků a spodin nosních. Tento postup umožňuje snazší modelaci rtu a nosu i u těžších vad a předchází vzniku nadměrného napětí modelovaných tkání (Borský 2014). Tento princip je zobrazen na obr. 2.4.



Obr. 2.4. Schéma modifikovaného operačního postupu podle Veau pro oboustranný rozštěp rtu. Příklad celkového oboustranného rozštěpu. 1 – novorozenec těsně před operací. 2 a 3 – preparace: VL - slizniční lalůčky k prohloubení vestibula, NL - slizniční lalůčky k prohloubení boku a spodiny nosní. 4 – stav po operaci ve věku 8 měsíců (převzato z Borský 2014).

2.4.6 Růst a vývoj obličeje po neonatální operaci

Vliv neonatální sutury na růst a vývoj celého obličeje, a tedy vznik a míra typických odchylek souvisejících s rozštěpovou vadou, může být pozorovány až po několika letech po operaci. Ačkoli v té době již pacient často podstoupil další zákroky, vliv primární cheiloplastiky je obvykle považován za zásadní (Capelozza et al. 1996).

Akin a kolektiv (1991) ve své studii uvádí, že zjizvená tkáň fungující jako svěrač způsobuje rychlé uzavírání alveolárního rozštěpu. V případě pacientů operovaných neonatálně se již během prvních 15 dnů po zákroku rozštěpová štěrbinu zúžila o 1 až 2 mm. U jednostranných rozštěpů došlo ke kontaktu okrajů štěrbinu již ve třetím měsíci. To může podle studie Borského a kolektivu (2012) poté za následek nedostatečnost v růstu maxilárních segmentů, pokud je jejich kontakt příliš časný. Jizva po neonatální sutuře tedy působí na horní čelist tlakem zepředu, negativní tlak z oblasti tváří, který by zapříčinil omezení transverzálního růstu patra, však patrný není (Janoušková 2013).

Právě zvýšený tlak způsobený chirurgickým uzavřením tkáně je považován za významně negativního činitele ovlivňujícího růst střední části obličeje (Bardach and Eisbach 1977; Huang et al. 2002). Podle prvních výsledků je oblast horní čelisti i po neonatální sutuře typicky ovlivněna, ve srovnání s kontrolami se vyskytuje oploštěné filtrum a celková retruze střední části obličeje (Bugajghis et al. 2010; Djordjevic et al. 2012; I. Bugajghis et al. 2014a). V případě studie Ayoub a kolektiv (2010) bylo u pacientů ve srovnání s kontrolami naměřeno také výrazné rozšíření filtra, což může být ale způsobeno nedokonalým přiblížením části *musculus orbicularis oris* během operace, tedy nedokonalostí operační metody. Také horní ret je v důsledku zákroku oploštěný a méně prominující.

Negativní vliv operace na střední část obličeje se může manifestovat až v bukální oblasti. Duffy a kolektiv (2000) popisuje sníženou prominenci v oblasti tváří u všech stupňů závažnosti rozštěpu ve srovnání se zdravými kontrolami. Bugajghis (2014) popisuje u jednostranného celkového rozštěpu retruzi tváře na rozštěpové straně.

Typickým rysem u rozštěpových pacientů je oploštěný obličejový profil se ztrátou konvexity (Capelozza et al. 1996; Ferrario et al. 2003). Tato odchylka byla popsána i u pacientů po neonatální sutuře. I čelo je u pacientů z profilu méně prominující a kořen nosu je rovnější, což přispívá k plochému obličejí (Duffy et al. 2000; Djordjevic et al. 2012). Duffy a kolektiv (2000) navíc popisuje u pacientů zmenšenou vzdálenost mezi očnicemi.

Přestože míra morfologických odchylek je obvykle největší u pacientů s BCLP, pacienti s jednostrannými rozštěpy, ať už kombinovanými s rozštěpem patra nebo ne, vykazují ze všech skupin nejvyšší míru asymetrie (Bugajis et al. 2014b).

Na rozdíl od výše uvedených výsledků studie Cagaňové a kolektivu (Cagaňová et al. in review) hodnotí odchylky u pacientů s UCLP v šesti letech ve srovnání s kontrolami jako typické, ale nedosahující statistické významnosti. Větší vzdálenost mezi očnicemi, širší, plošší a asymetričtější nos, asymetrický horní ret a retruzivní oblast filtra byly popsány jako minoritní a nesignifikantní. Duffy (2000) sice nachází statisticky významné rozdíly mezi všemi skupinami rozštěpových pacientů ve srovnání s kontrolami, při srovnání obličejových modelů však označuje odchylky především u CL jako minoritní – průměrný obličej pacientů ve většině míst odpovídá průměrnému obličejí kontrol kontrol.

2.4.6.1 Vliv závažnosti vady a následné palatoplastiky na morfologii obličeje

Patro je u pacientů s UCLP a BCLP, kteří prodělali neonatální suturu i palatoplastiku, významně užší než u zdravých kontrol, zejména pak u BCLP v oblasti mezi maxilou a premaxilou. Závažnější následky v této oblasti může u oboustranného rozštěpu způsobovat do určité míry přetrvávající separace premaxily, a u obou variant vady pak i prodělaná palatoplastika (Bejdová et al. 2012; Rusková et al. 2014). Ačkoli je pro problematiku rozštěpových vad dlouhodobě přijímána hypotéza, že cheiloplastika představuje pro růst obličeje větší disturbanci než palatoplastika (Bardach and Eisbach 1977; Bardach 1990; Capelozza et al. 1996), je nutné uvést, že byla formulována pro opožděnou verzi cheiloplastiky.

Střední část obličeje je oproti kontrolám retruzivnější i u skupiny pouze s izolovaným rozštěpem patra (CP); tedy u skupiny pacientů, kteří cheiloplastiku vůbec neprodělali. Více v retruzi je celý nazolabiální region a z profilu bradový výběžek. Obličej z profilu je celkově více oploštěný (Duffy et al. 2000; Bugajis et al. 2014). Tyto poznatky jsou v souladu s výsledky studie Farkas and Lindsay (Farkas and Lindsay 1972) na téma morfologie tváře u dospělých pacientů s CP po prodělané palatoplastice, která navrhuje kombinaci vrozeného narušení patra a právě palatoplastiky jako hlavní negativní vliv na růst a vývoj obličeje.

2.4.6.2 Srovnání vlivů na morfologii obličeje

Obecně můžeme podle prvních výsledků tvrdit, že ačkoli má neonatální sutura pozitivní prognózu z hlediska formace jizvy, i tak může uzavření rozštěpu do určité míry růst horní čelisti ovlivňovat (Akin et al. 1991, Janoušková 2013). V pozdějším věku po neonatální sutuře dochází pak alespoň v malé míře k odchýlkám v morfologii obličeje typickým pro rozštěpové pacienty obecně (Duffy et al. 2000; Ayoub et al. 2010a; Ayoub et al. 2010b; Bugaighis et al. 2010; Djordjevic et al. 2012; I. Bugaighis et al. 2014a). Manifestace těchto odchylek pak souvisí se závažností vady (Duffy et al. 2000) a může případně také souviset s dalšími podmínkami při zákroku (Ayoub et al. 2010b) a s přítomností či absencí prodělané palatoplastiky (Farkas and Lindsay 1972). Pokud je cílem hodnotit vliv neonatální sutury na růst a vývoj obličeje jako izolovaný faktor, je zapotřebí se více soustředit na morfologii pacientů s izolovaným rozštěpem rtu.

3 Cíle práce a hypotézy

Tato diplomová práce je zaměřena na hodnocení růstu a vývoje obličeje u pacientů, kteří prodělali neonatální suturu za účelem korekce rozštěpu. V práci jsou zahrnuty dva věkové intervaly spadající do předškolního věku; a to od 2,7 do 3,5 let a od 4,0 do 5,0 let.

Hodnotíme tedy následky operace s určitým odstupem, ve kterém předpokládáme rozvoj typických morfologických odchylek. Zároveň v rámci skupiny subjektů odděleně sledujeme 3 běžné typy rozštěpové vady a tedy i tři stupně závažnosti postižení – CL, UCLP, BCLP. U skupin UCLP a BCLP má na sledované parametry navíc vliv postižení patra a také palatoplastika provedená na jeho korekci. Cíle práce jsou tedy:

1. Porovnat tvarovou variabilitu a průměrný tvar obličeje s kontrolami
2. Zhodnotit obličejovou morfologii u předškolních pacientů s různými typy rozštěpů po prodělané neonatální sutuře
3. Zhodnotit morfologické rozdíly mezi dvěma věkovými kategoriemi

Hypotézy volíme na základě literatury následující:

1. Neonatální sutura má vliv na morfologii obličeje, především na oblast maxilly a střední části obličeje
2. Závažnost postižení má na obličej zásadní vliv – u skupiny BCLP budou odchylky nejvýraznější
3. Morfologie obličeje skupiny CL bude morfologii kontrolní skupiny nejpodobnější
4. Odchylky související s rozštěpovými vadami budou ve vyšším věku výraznější

4 Materiál

Tato diplomová práce je součástí dlouhodobého výzkumu vlivu neonatální cheiloplastiky na růst a vývoj obličeje u pacientů s rozštěpovými vadami. Jako subjekty této práce byli vybráni pacienti s jednostranným rozštěpem rtu (CL), celkovým jednostranným rozštěpem rtu a patra (UCLP) a celkovým oboustranným rozštěpem rtu a patra (BCLP). Jedinci s atypickými rozštěpy nebo s přidruženými syndromy nebyli do vzorku zařazeni. Všichni pacienti, kteří jsou součástí hodnoceného vzorku, podstoupili během prvních 8 (ve výjimečných případech až 14) dnů po narození primární cheiloplastiku ve fakultní nemocnici Motol v Praze. Všichni byli operováni MUDr. Jiřím Borským, Ph.D. Pacienti s CL a UCLP, tedy s jednostranným rozštěpem rtu, byli operováni modifikovanou metodou podle Tennisona. V případě oboustranného rozštěpu rtu (BCLP) byla použita modifikovaná metoda podle Veaua. Pokud součástí postižení byl i rozštěp patra (UCLP, BCLP), pacienti podstoupili palatoplastiku metodou dle Furlowa v průměrném věku 10,21 měsíců.

V práci jsou hodnoceny dvě věkové kategorie (od 2,5 do 3,7 let; od 4,0 do 5,0 let), které byly zvoleny kvůli dostatečnému počtu jedinců ve všech rozštěpových skupinách a dále kvůli dostupnosti věkově odpovídajících zdravých kontrol. Jedná se v každé věkové kategorii o různé jedince, tedy transverzální typ výzkumu. Subjekty v kontrolních skupinách pochází z mateřských školek Letná a Hrabákova v Praze, a jsou rozděleny do stejných věkových kategorií jako pacienti s orofaciálními rozštěpy. Počty všech subjektů shrnuje tabulka 4.1.

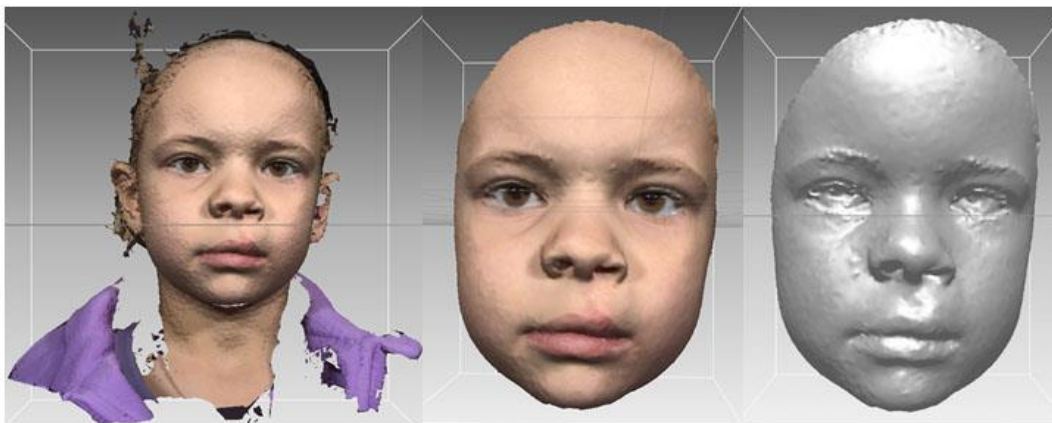
Tabulka 4.1. Počty jedinců ve studii

2,5 – 3,7 let		4,0 – 5,0 let		celkem	
kontroly	22	kontroly	38	kontroly	60
CL	26	CL	14	CL	40
UCLP	12	UCLP	10	UCLP	22
BCLP	4	BCLP	5	BCLP	9

5 Metodologie

5.1 Sběr a úprava virtuálních dat

Pro účel analýz byly pořízeny 3D faciální modely každého jedince. Snímky byly pořízeny neinvazivní optickou technikou, pomocí vícekamerového bezkontaktního scanneru Vectra 3D (Canfield Scientific, Inc., Fairfield, NJ) s vysokým rozlišením. Každý jedinec byl snímán z frontálního pohledu, s hlavou v přirozené pozici a s neutrálním výrazem. Finální trojrozměrný model, zachycující povrch i texturu obličeje, je následně vytvořen pomocí softwaru Mirror PhotoTools (Canfield Scientific, Inc.). Z matematického hlediska je každý model shlukem polygonů (trojúhelníků), které dohromady vytváří síť (mesh) s určitým počtem spojnic a bodů (vertexů). Každý model byl poté jednotlivě importován do softwaru RapidForm XOS (INUS Technology Inc., Seoul, Korea) za účelem dalších úprav. Tyto úpravy spočívaly v manuálním ořezu modelu a odstranění nežádoucích dat, zaplnění otvorů a odstranění drobných nerovností, jako na obr. 5.1.



Obr. 5.1. Postup úpravy 3D modelu: původní model, upravený model s texturou a upravený model bez textury.

5.2 Vlastní hodnocení dat

Veškeré další přípravy a hodnocení dat probíhaly v programu Morphome3cs na základě metod geometrické morfometrie (<http://www.morphome3cs.com/>).

5.2.1 CPD-DCA analýza

Před samotným statistickým hodnocením musí být sjednoceny vlastnosti všech 3D modelů, aby bylo umožněno srovnání. Cílem je získání homologních meshů – se stejným počtem spojnic a bodů. Za tímto účelem byla použita CPD-DCA analýza (coherent point drift – dense correspondence analysis) (Dupej et al. 2014), modifikace původního DCA (dense correspondence analysis) algoritmu navrženého Huttonem (Hutton et al. 2001), za účelem nerigidní registrace dat. Na rozdíl od původní DCA analýzy, která závisí na prostorových deformacích podle daných landmarků, CPD-DCA automaticky detekuje spolu korespondující landmarky pomocí lokálních geometrických znaků a deformuje odpovídající povrchy a trojúhelníky meshů na sebe. Díky tomu je umožněno efektivnější zarovnání shodných tvarů, které se liší v poloze, velikosti, detailech, atd. V prvním kroku je třeba provést rigidní registraci povrchů. Celkem 9 referenčních landmarků je manuálně umístěno na každý jednotlivý model podle Huttona (Hutton et al. 2001) (viz tabulka 5.1).

Tabulka 5.1. Definice referenčních landmarků využitých pro CPD-DCA (zpracováno podle Farkas 1996)

název landmarku	zkratka	umístění landmarku
exocanthion dx	Exo dx	bod na vnějším koutku pravé oční štěrbině v místě styku obou víček
exocanthion sin	Exo sin	bod na vnějším koutku levé oční štěrbině v místě styku obou víček
endocanthion dx	En dx	bod na vnitřním koutku pravé oční štěrbině v místě styku obou víček
endocanthion sin	En sin	bod na vnitřním koutku levé oční štěrbině v místě styku obou víček
nasion	N	bod v mediální rovině kořene nosu v místě nasofrontálního švu
pronasale	Pn	nejvíce anteriorně umístěný bod na hrotu nosu
cheilion dx	Ch dx	bod na pravém vnějším koutku úst v místě styku retních červení obou rtů

cheilion sin	Ch sin	bod na levém vnějším koutku úst v místě styku retních červení obou rtů
pogonion	Pg	nejvíce anteriorně umístěný bod v mediální rovině brady

Na základě těchto ladmarků je vypočítána generalizovaná Prokrustovská analýza (GPA) a výsledné transformace (posun, rotace, škálování) jsou použity k zarovnání všech polygonových sítí. Dalším krokem je nerigidní registrace, při které se korespondují anatomicky odpovídající struktury. Nejprve, podobně jako v případě Huttonovy studie (Hutton et al. 2001), je libovolně vybrán vzorový model, tzv. base mesh. Jeho topologie je pak použita jako vzor pro všechny ostatní povrchové modely (tzv. floating meshes).

5.2.2 Analýza hlavních komponent (PCA)

Za účelem kvantifikace variability a redukce rozměrnosti dat byla provedena analýza hlavních komponent (PCA – principal component analysis) na matici souřadnic vertexů. PCA je multivariační analýza, která vytváří proměnné, jež mohou být použity při zkoumání variability v daném souboru. Každá hlavní komponenta je tedy novou proměnnou, která je lineární kombinací původních znaků. Cílem je získat ze souboru dat důležité informace. Komponenty jsou seřazeny podle důležitosti, tzn. podle procentuální variability, kterou v souboru představují (Zelditch et al. 2012). O počtu hlavních komponent zahrnutých v dalších analýzách rozhodujeme pomocí kritéria tzv. „broken stick“ označujícím v suťovém grafu (scree plot) bod zlomu od rychlého klesání k pozvolnému. Nad čarou se pak nacházejí komponenty, které variabilitu ovlivňují nejvíce (Haruštiaková et al. 2012).

Pro vizualizaci tvarové variability byly využity PCA scatterploty s 95% konfidenčními intervaly. Velikost byla pro každý subjekt normalizována, aby bylo umožněno sledování pouze rozdílů ve tvaru.

5.2.3 Statistické hodnocení

Pro kvantifikaci těchto rozdílů v tvaru a stanovení statistické signifikance jsme použili Hotellingův T-test na spočítaných PCA skórech. Pomocí Hottelinguova T-testu jsme

porovnali data tvořená dvěma nezávislými výběry. Jedná se o modifikaci párového t-testu, porovnávajícího střední hodnoty dané proměnné u dvou skupin pro mnohorozměrná data (Haruštiaková et al. 2012). Hodnoty PCA skóru byly vyneseny do scree plotu a na základě „broken stick“ kritéria jsme vyhodnotili počet hlavních komponent, které nesou významnou úroveň variability a rozhodli jsme se je tedy zařadit do statistického testu. Vícerozměrnou analýzu rozptylu (MANOVA) jsme použili pro stanovení existence statisticky významných rozdílů mezi testovanými skupinami a zároveň pro ověření normality dat a homogenity rozptylu. Poté jsme Hottelingovým t-testem ověřili rozdíly mezi každými dvěma dvojicemi zvlášť. Jednorozměrná analýza rozptylu (ANOVA) nám sloužila k zjištění vlivu jednotlivých komponent zvlášť na rozdíl mezi rozštěpy a kontrolami, popřípadě mezi typy rozštěpů.

Výsledky jsou představeny p-hodnotami. Počet hvězdiček odpovídá hladině významnosti: * mezi 0,05 a 0,01, ** mezi 0,01 a 0,001, *** menší než 0,001.

5.2.4 Superprojekce modelů – barevné mapy a per vertex t-test

Pro porovnání průměrných tvarových rozdílů obličeje mezi různými skupinami vzorku byla použita metoda superprojekce. Jeden obličej byl vzhledem k druhému porovnáván ve směru kolmém na jeho povrch, přičemž jsme využili unikátní nástroje dostupné v programu Morphome3cs, pomocí nichž je možné konstruovat průměrné obličeje pro každou zvolenou skupinu. Barevné mapy nám poté umožnily sledovat rozdíly ve tvaru dvou srovnávaných průměrných obličejů. Průměrný obličej kontrolní skupiny byl vždy v superprojekci zařazen jako první. Sledovali jsme tedy odchylky u obličejů rozštěpových skupin vzhledem ke skupinám kontrolním. U všech barevných map jsou vně umístěné (více vpředu či laterálně oproti porovnávanému modelu) části obličeje znázorněny červeně a pod povrchem umístěné části (retruzivnější, užší oproti porovnávanému modelu) modře. Místa bez rozdílů mezi oběma průměry jsou zelená.

Zároveň s vizualizací tvarových změn jsme využili nástroj „shell distance significance“, dostupný v programu Morphome3cs. Tento nástroj využívá princip dvouvýběrového t-testu spočítaného na vzdálenostech jednotlivých povrchů od povrchu průměrného pro dané dvě skupiny jedinců. Na rozdíl od Hottelingova t-testu, který hodnotí celkový tvar obličeje, zde je tedy vypočítán rozdíl v umístění mezi odpovídajícími vrcholy (vertexy) polygonových sítí. Takto umožňuje zobrazit konkrétní místa, ve kterých jsou rozdíly mezi dvěma povrchy

v superprojekci statisticky signifikantní. Odstín modré pak na modelu představuje p-hodnotu, rozdíly v odstínu jsou dané hladinou významnosti. Nejtmavší modrá označuje oblasti, kde se povrchy liší s p-hodnotou menší než 0,001, střední modrá je pro hodnotu mezi 0,01 a 0,001, světlejší modrá mezi 0,05 a 0,01 a veškeré bílé oblasti označují hodnotu nad 0,05; tedy jde o oblasti, kde žádný statisticky významný rozdíl ve tvaru není.

6 Výsledky

Pro lepší přehlednost jsou výsledky rozděleny do tří hlavních částí. V první části jsme se věnovali hodnocení variability tvaru obličeje u našeho vzorku. To nám zároveň umožnilo tuto variabilitu srovnávat mezi dílčími skupinami vzorku, a také hodnotit faktory, které mohou mít na danou variabilitu vliv. Ve druhé části jsme hodnotili signifikanci tvarových rozdílů mezi dílčími skupinami vzorku pomocí statistických metod. Třetí část se pak zaměřuje na detailní popis tvarových rozdílů mezi hodnocenými skupinami na základě metody superprojekce obličejových modelů.

Variabilita obličeje byla hodnocena na základě analýzy hlavních komponent (PCA) v programu Morphome3cs. Morfologii obličeje jsme hodnotili na základě tvaru. Velikost obličeje byla tedy pro potřeby analýz odfiltrována. Tato volba byla učiněna proto, že cílem práce je hodnotit změny vzniklé v souvislosti s rozštěpovými vadami a jejich terapií. Tyto faktory mají vliv spíše na tvarové proměnné, zatímco rozdíly ve velikosti přičítáme spíše individuální variabilitě nebo sexuálnímu dimorfismu.

Program Morphome3cs nám umožnil modelovat složení variability našeho souboru jako celku. Dílčí složky variability jsou představeny jednotlivými hlavními komponentami a jejich procentuálnímu příspěvkem k vysvětlení celkové variability. Rozložení variability jsme popsali nejprve za pomoci grafů hlavních komponent – scatterplotů. Každý bod zde představuje konkrétního jedince a lze tak pozorovat jeho umístění v prostoru sledovaných komponent. Čím více jsou od sebe dva body vzdáleny podle osy určité komponenty, tím více jsou jedinci tvarově odlišní z hlediska výšece variability dané touto komponentou. Odlišení jednotlivých skupin pro zpřehlednění srovnání je pak dáno jednak barevnou odlišností bodů a jednak stejně barevnými elipsami. Tyto elipsy jsou nastaveny tak, že 95% jedinců dané skupiny se nachází uvnitř elipsy.

Každý graf doplňuje konkrétní tvarovou vlastnost obličeje vysvětlenou na základě komponenty (viz např. obr. 6.1.4.). Nejvíce vlevo (A) je model obličeje vyjadřující extrémně zápornou hodnotu dané komponenty, střední model (B) vyjadřuje středovou hodnotu komponenty a třetí model vpravo (C) vyjadřuje extrémně kladnou hodnotu komponenty. Tyto modely umožňují konkrétní tvarovou variabilitu vyjádřenou danou komponentou.

Pro naše účely jsme nejprve hodnotili první a druhou komponentu, protože shrnují většinu tvarové variability. Poté už zde dáváme prostor pouze vybraným komponentám, které

pokud možno co nejvíce souvisí s rozštěpovou morfologií; proto jsme po zhodnocení prvních deseti komponent vybrali PC3, PC6 a PC7 i přesto, že zejména poslední dvě již zahrnují velice malé procento tvarové variability obličejů.

Zároveň uvádíme p-hodnoty provedených dvou-výběrových testů mezi věkovými kategoriemi u shodných skupin, a pro srovnání každé rozštěpové skupiny s kontrolní skupinou.

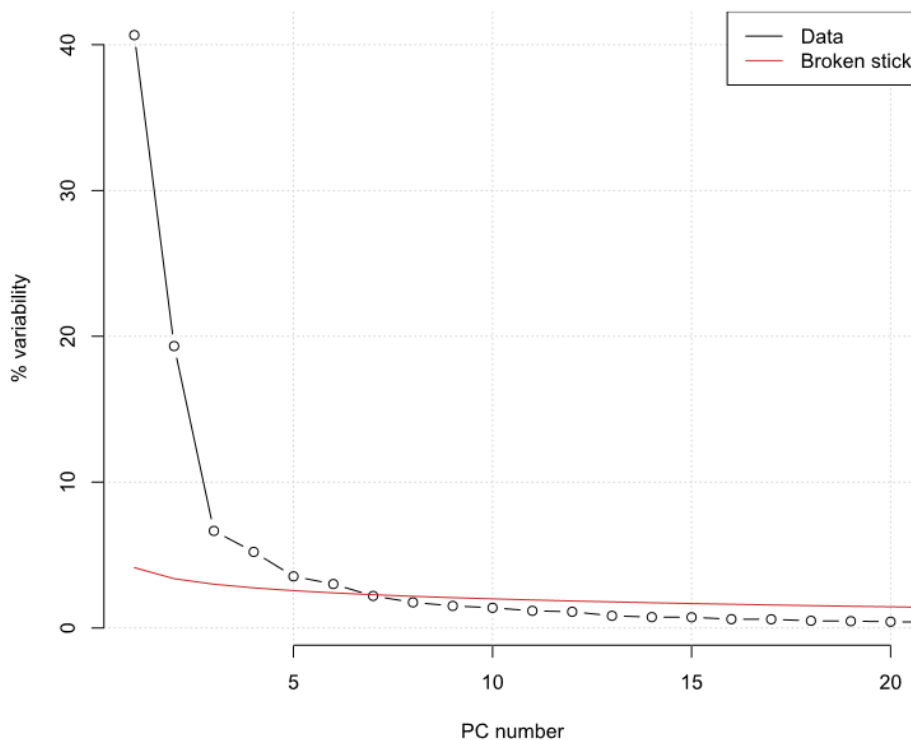
V další části jsme sledovali průměrné rozdíly mezi jednotlivými podskupinami souboru a věkovými kategoriemi pomocí nástroje konstrukce průměrných obličejů a jejich následné superprojekce. Při zobrazení průměrných obličejů vedle sebe není snadné rozdíly rozeznat a slouží spíše jako doklad faktu, že všechny pozorované změny jsou víceméně minoritní. Při superprojekci jsme použili zobrazení pomocí barevných map, díky nimž jsme pak mohli pro každé dvě vybrané skupiny sledovat, které části obličejů se liší a v jaké míře.

6.1 Hodnocení variability tvaru obličejů

Tvarová variabilita rozštěpových i kontrolních skupin byla analyzována pomocí PCA analýzy. Hlavním cílem bylo nalézt komponenty (PC), které mohou souviset s tvarovými rozdíly mezi pacienty a kontrolami, tedy které odpovídají části variability způsobené přímo rozštěpovou vadou nebo následnou terapií. Tabulka 6.1 shrnuje procentuální příspěvky prvních 10 hlavních komponent, jejichž součet představuje 85,28 % celkové variability. Na základě vynesení hlavních komponent do scree plotu (suťového grafu) (obr. 6.1) s využitím tzv. *broken stick* kritéria jsme se dále věnovali hodnocení a statistickému zpracování 7 prvních komponent, které přispívají k celkové tvarové variabilitě obličejů nejvýrazněji. Těchto prvních 7 komponent celkově zodpovídá za 80,62% variability.

Tabulka 6.1. Přehled 10 hlavních komponent podílejících se na celkové variabilitě tvaru obličejů u subjektů

PC	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
variabilita (%)	40,66	19,33	6,66	5,22	3,54	3,01	2,20	1,76	1,51	1,39



Obr. 6.1. Scree plot (suťový graf) 20 hlavních komponent.

6.1.1 Hodnocení pomocí scatter plotů a vizualizace hlavních komponent

S využitím PCA scatterplotů jsme pozorovali příspěvek jednotlivých komponent na variabilitu u skupin odděleně. V případě prvních komponent, které k celkové variabilitě přispívaly nejvýrazněji, jsme pozorovali podstatný překryv všech pozorovaných skupin. Při vizualizaci v prostoru PC1 a PC2, které společně zodpovídají za 59,99% celkové tvarové variability se skupiny pacientů a kontrol překrývaly téměř absolutně (obr. 6.2). Rozdělení jedinců na dílčí skupiny podle typu orofaciálního rozštěpu také ukázalo, že naprostá většina variability je pro všechny skupiny společná (obr. 6.3).

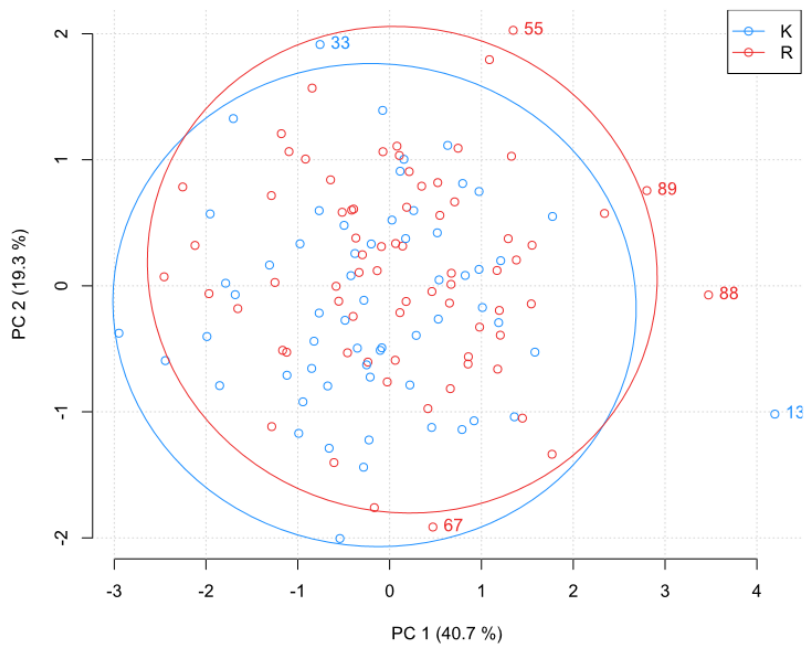
Na základě grafů obr. 6.2. a obr. 6.3 můžeme říci, že nadpoloviční podíl tvarové variability (tzn. podíl daný prvními dvěma komponentami) obličeje u testovaných vzorků není dán odchylkami mezi morfologií pacientů a zdravých kontrol, ale pouze přirozenou interindividuální variabilitou. Pozorovatelný menší rozptyl variability u skupiny BCLP je zde pravděpodobně dán pouze menším počtem subjektů v této skupině.

Během pozorování vlivů těchto komponent na obličejových modelech (obr. 6.4 a obr. 6.5) jsme došli ke stejnému závěru. Toto srovnání bylo umožněno vizualizací maximální záporné, průměrné a maximální kladné hodnotě dané komponenty v našem souboru na obličejových modelech z frontálního i laterálního pohledu.

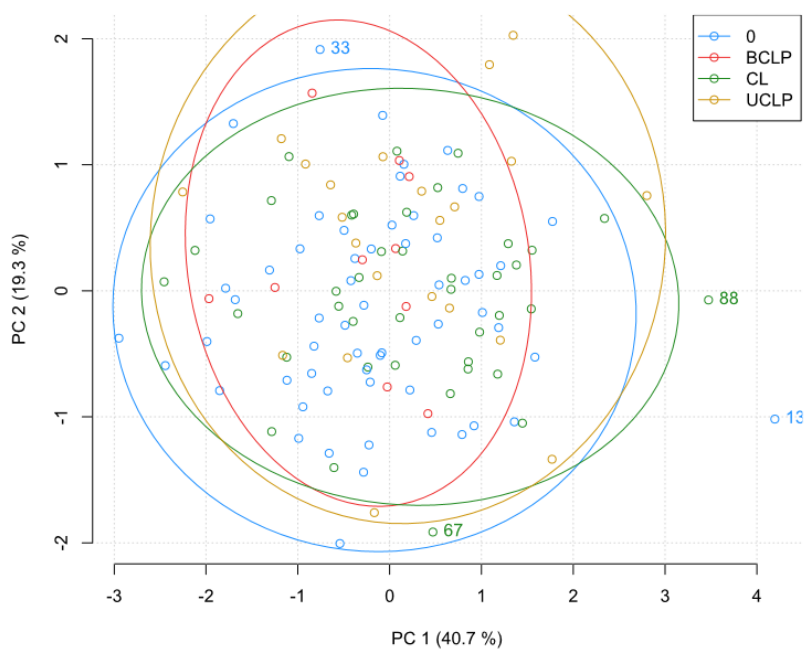
První hlavní komponenta je u našich subjektů zodpovědná především za celkovou robusticitu obličeje. Se stoupající hodnotou PC1 jsme pozorovali nárůst šířky horní, střední i spodní části obličeje (obr. 6.4). Z profilu jsme s nárůstem hodnoty také sledovali zvětšující se prominenci oblasti čela a zvětšení objemu v oblasti tváří. Zároveň s tím byl patrný mírný úbytek konvexity profilu a změna tvaru nosu.

Vliv druhé komponenty na tvar obličeje (na obr. 6.5) se zdá na první pohled podobný jako v případě PC1, ale zasahuje spíše do poměrů jednotlivých částí obličeje než do celkové robusticity. S rostoucí hodnotou druhé hlavní komponenty bylo z frontálního pohledu nejvíce patrné zvětšování šířky spodní části obličeje a naopak zmenšování šířky čela. Z laterálního pohledu se se stoupající hodnotou PC2 k robustnější spodní části obličeje přidává i výrazněji prominující bradový výběžek. Souběžně s tím naopak ubývá prominence v oblasti čela.

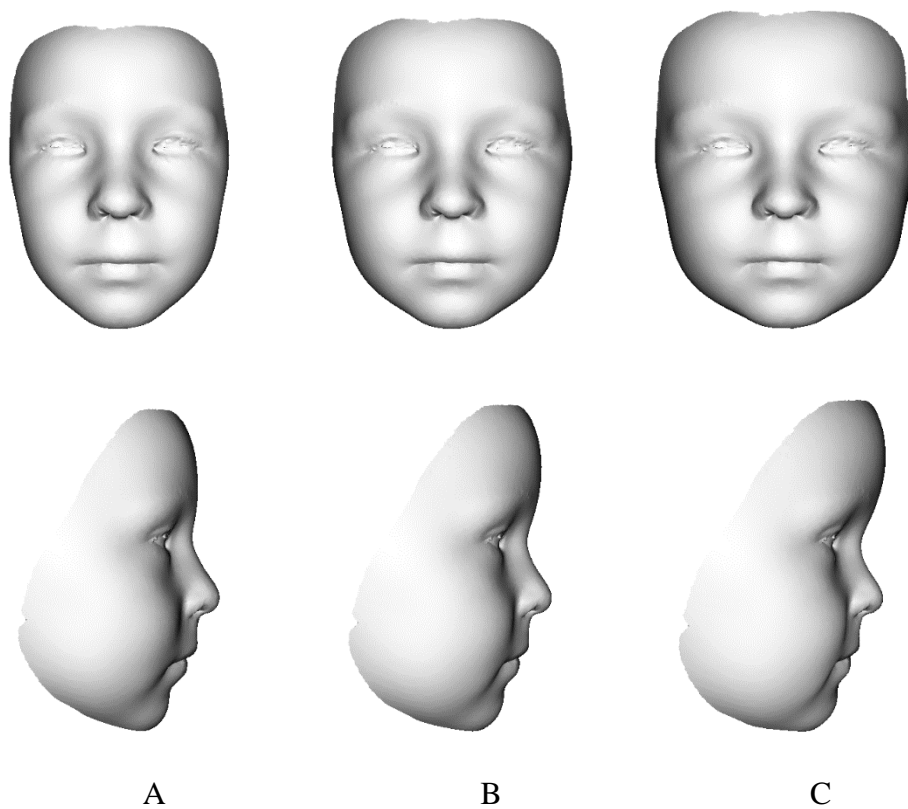
Tyto rozdíly lze přičíst obvyklé variabilitě v obličejové morfologii přítomné vždy ve vzorku různých jedinců. Nejedná se o rozdíly, které by odlišovaly jedince ze skupiny pacientů od kontrolní skupiny, a ani je nemůžeme přičíst jinému jednoznačnému vlivu, jako je např. pohlavní dimorfismus.



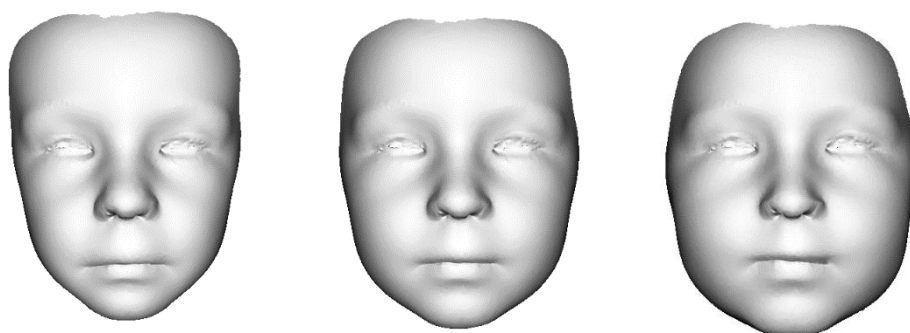
Obr. 6.2. Graf rozložení jedinců podle 1. a 2. hlavní komponenty (K – skupina kontrol, R – skupina rozštěpových pacientů).

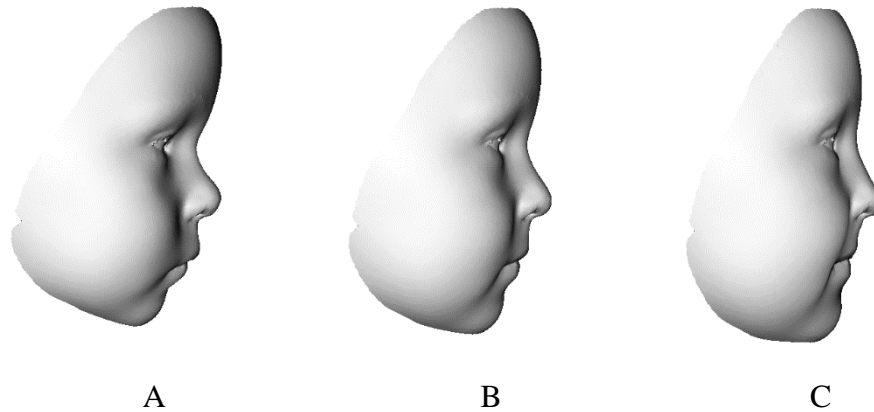


Obr. 6.3. Graf rozložení jedinců podle 1. a 2. hlavní komponenty (0 – skupina kontrol, BCLP, CL, UCLP – skupiny podle daného typu rozštěpové vady).



Obr. 6.4. Projev první hlavní komponenty PC1 ve tvaru obličeje; (A) tvar obličeje odpovídající hodnotě -3, (B) průměrný obličej s nulovou hodnotou, (C) tvar obličeje odpovídající hodnotě 3 první hlavní komponenty.





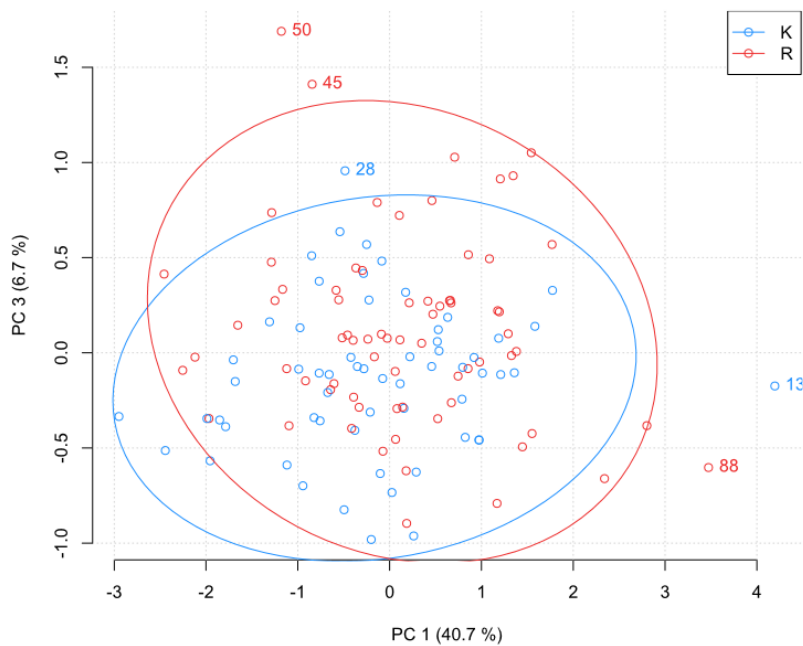
Obr. 6.5. Projev druhé hlavní komponenty PC2 ve tvaru. (A) tvar obličeje odpovídající hodnotě -3, (B) průměrný obličej s nulovou hodnotou, (C) tvar obličeje odpovídající hodnotě 3 druhé hlavní komponenty.

Přestože i v případě třetí hlavní komponenty se skupiny kontrol a pacientů podstatně překrývaly (na obr. 6.6), pokud do prostoru PC1 a PC3 vyneseme skupiny rozštěpových typů odděleně, můžeme pozorovat minoritní oddělení skupin s UCLP a BCLP od dvou ostatních (obr. 6.7).

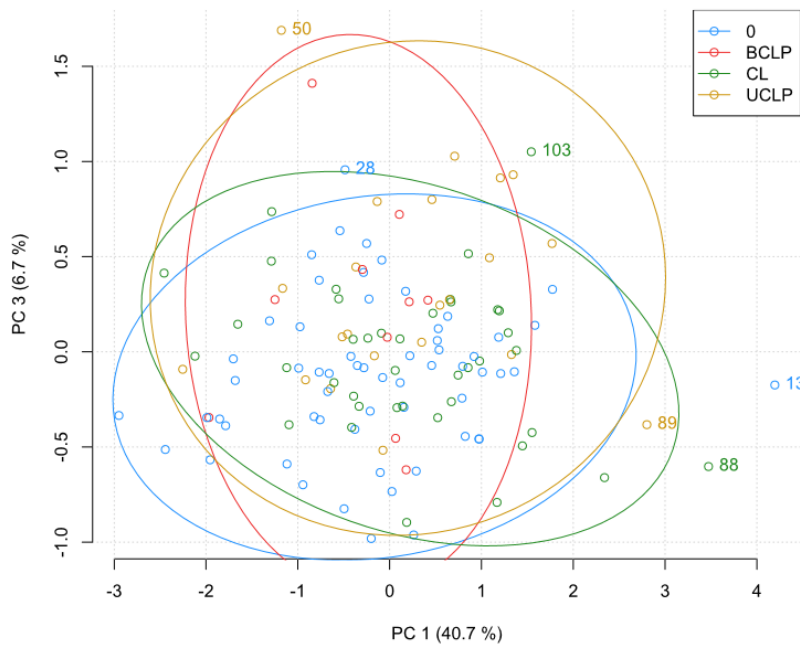
Naprostá většina variability se i podle osy PC3 překrývá u všech skupin, na rozdíl od prvních dvou komponent jsou však případné odchylky směrem k vyšším hodnotám 3. komponenty patrné právě u dvou závažnějších typů rozštěpových vad, což napovídá možnou souvislost s postižením. Pro další zhodnocení jsme opět využili vizualizaci vlivu 3. hlavní komponenty na obličejovém modelu (obr. 6.8).

U třetí komponenty je především patrný vliv na tvar oblasti filtra, která je právě u rozštěpových pacientů často vlivem vady změněna. Se zvětšující se hodnotou PC3 se filtrum zužuje a celkově je střední část obličeje a oblast maxily méně robustní. To může souviset s nedostatečným růstem v této oblasti, který je typický právě zejména pro pacienty s těžšími variantami postižení jako je UCLP a BCLP. Současně můžeme z profilu s rostoucím vlivem PC3 pozorovat jednak typické oploštění obličeje, výrazné zmenšování prominence v oblasti horní čelisti a úbytek tkáně z oblasti středního obličeje a tváří. Zároveň s tím se dolní čelist stává protruzivnější a ubývá i konvexity v oblasti kořene nosu z profilu.

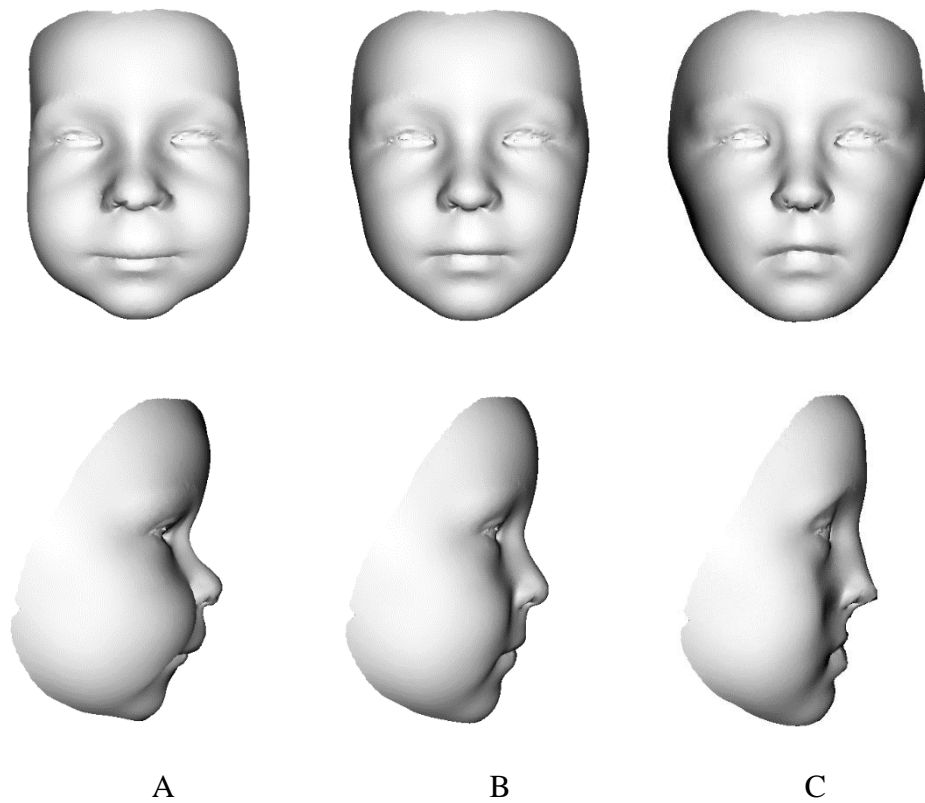
Vizuálně nejvýraznější oddělení jednotlivých skupin jsme našli v případech 6. a 7. komponenty (obr. 6.9 a obr. 6.10). S poklesem procentuálního objemu vysvětlené variability, se rozdíly mezi skupinami v našem vzorku stávají spíše lokalizovanějšími. Zatímco komponenty s nižšími indexy vysvětlují spíše odchylky v morfologii obličeje jako celku nebo odchylky týkající se větších oblastí, komponenty s vyššími indexy pravděpodobněji zachytí pouze menší a méně významné změny, které však v našem případě mohou mít za příčinu právě přítomnost rozštěpu.



Obr. 6.6. Graf rozložení jedinců podle 1. a 3. hlavní komponenty (K – skupina kontrol, R – skupina rozštěpových pacientů).



Obr. 6.7. Graf rozložení jedinců podle 1. a 3. hlavní komponenty (0 – skupina kontrol, BCLP, CL, UCLP – skupiny podle daného typu rozštěpové vady).



Obr. 6.8. Projev třetí hlavní komponenty PC3 ve tvaru. (A) tvar obličeje odpovídající hodnotě -3, (B) průměrný obličej s nulovou hodnotou, (C) tvar obličeje odpovídající hodnotě 3 třetí hlavní komponenty.

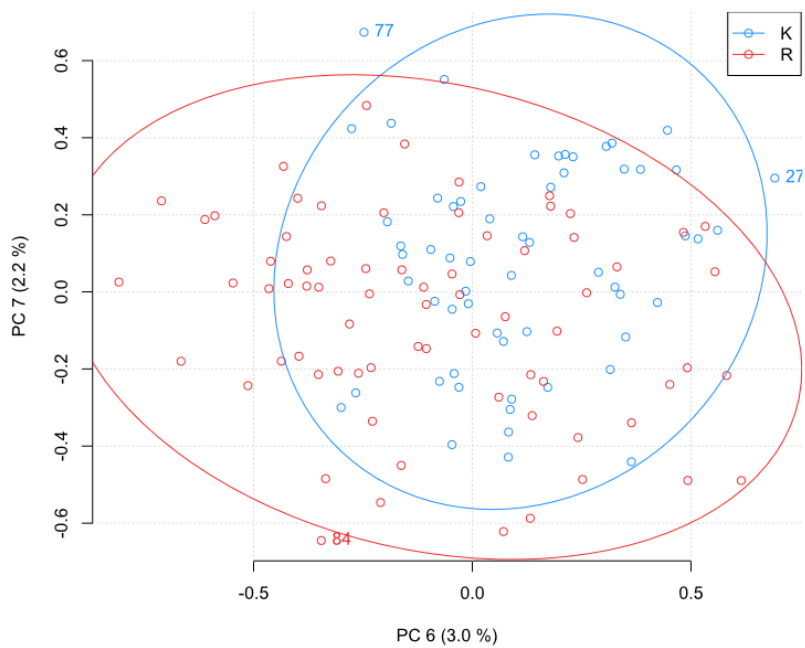
Závislost 6. a 7. hlavní komponenty ukázala už více zřetelné oddělení rozštěpových skupin od kontrol podle obou komponent, přestože i v tomto případě je většina variability společná. Jedinci ze všech rozštěpových skupin měli sklon k více záporným hodnotám PC6, o něco méně výrazně také k více záporným hodnotám PC7. Z vizualizace konkrétních tvarových odchylek spojených s těmito komponentami (obr. 6.11 a obr. 6.12) lze také usuzovat, že tyto rozdíly souvisí také s asymetrií obličeje.

Se stoupající hodnotou PC6 se relativně mění šířka obličeje – v záporných hodnotách je spodní část obličeje na levé straně robustnější a současně horní ret je asymetrický.

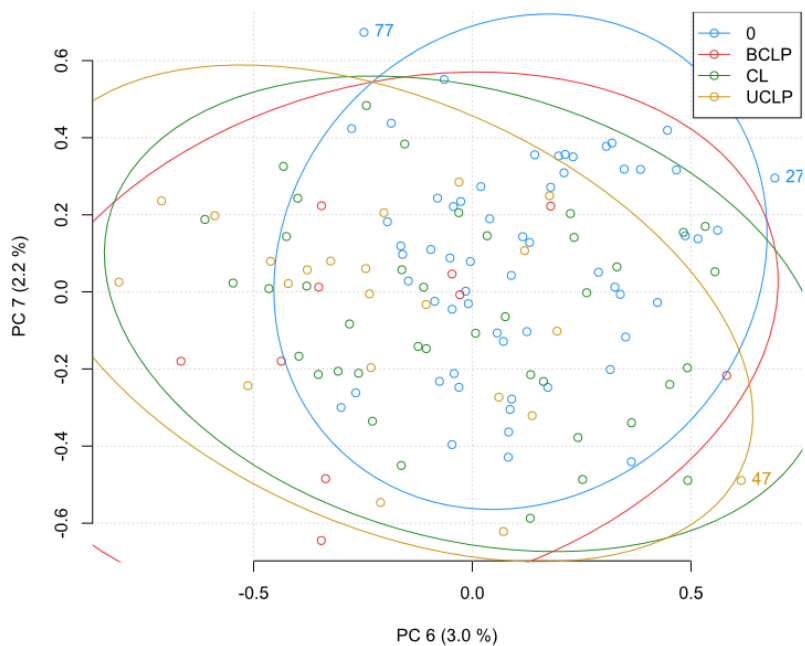
S postupem do kladných hodnot se zvětšuje šířka čela a naopak spodní část obličeje se jeví robustnější na své pravé straně, bradový výběžek je výraznější. Odchyly dané asymetrií jsou typické právě v případě jednostranných rozštěpů (CL, UCLP). Z laterálního pohledu můžeme v záporných zřetelně pozorovat úbytek tkáně v oblasti maxily, plochý konkávní profil a rovný kořen nosu. Stejný efekt má z laterálního pohledu i sedmá komponenta, z frontálního ovlivňuje opět především asymetrii a objem spodní části obličeje.

V záporných hodnotách je mandibula robustnější, více pak na pravé straně, horní ret je lehce asymetrický. V kladných hodnotách je spodní čelist celkově drobnější a bradový výběžek špičatější.

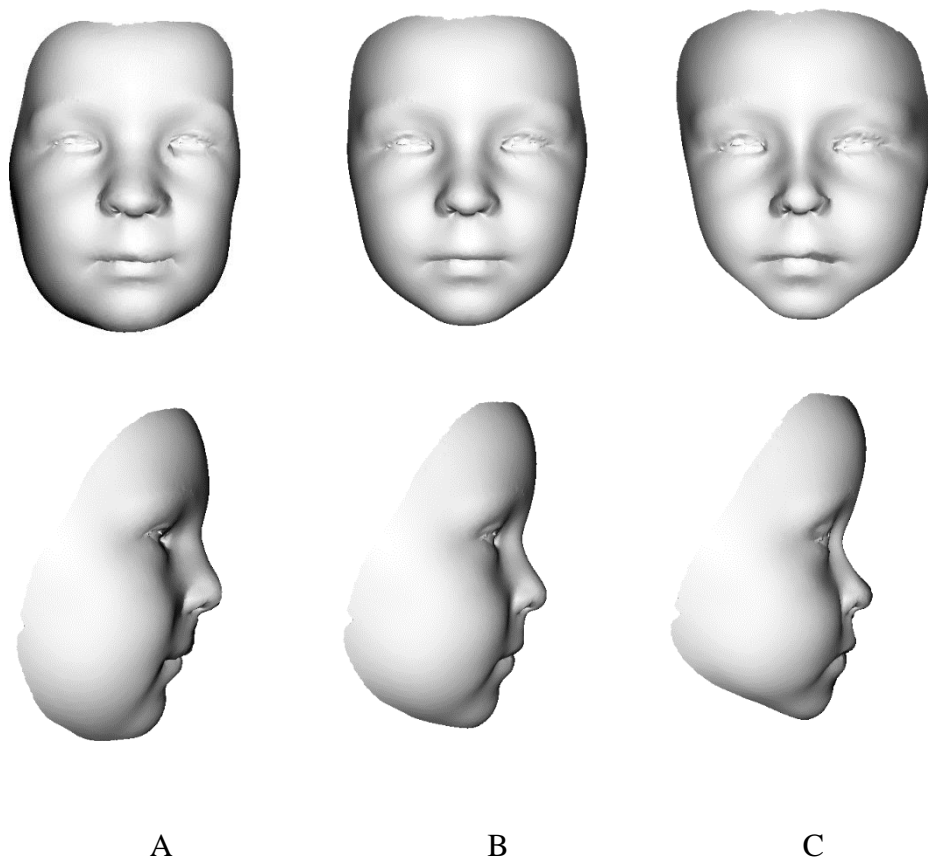
Přestože zodpovídají za klíčovou část variability, která odlišuje rozštěpové pacienty od kontrol, 6. a 7. komponenta dohromady zodpovídají za pouhých 5,21% celkové tvarové variability, což je ve srovnání s rozdíly způsobenými individuální odlišností jedinců minoritní.



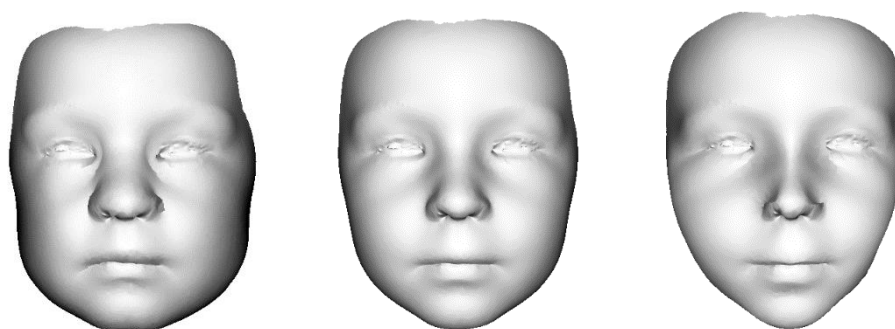
Obr. 6.9. Graf rozložení jedinců podle 6. a 7. hlavní komponenty (K – skupina kontrol, R – skupina rozštěpových pacientů).

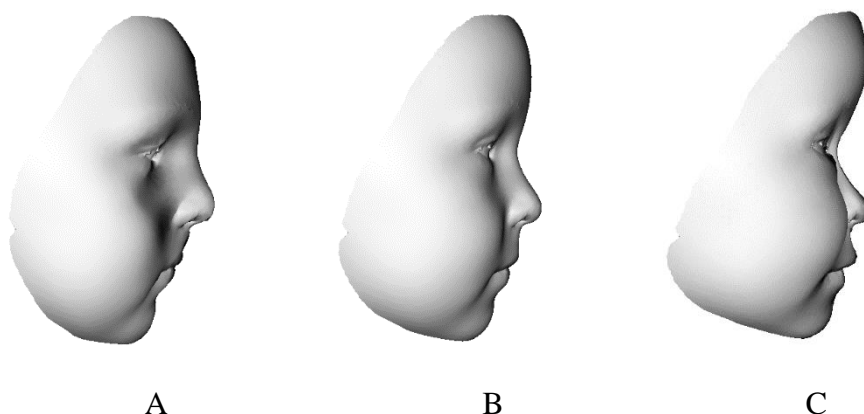


Obr. 6.10. Graf rozložení jedinců podle 6. a 7. hlavní komponenty (0 – skupina kontrol, BCLP, CL, UCLP – skupiny podle daného typu rozštěpové vady).



Obr. 6.11. Projev šesté hlavní komponenty PC6 ve tvaru. (A) tvar obličeje odpovídající hodnotě -3, (B) průměrný obličej s nulovou hodnotou, (C) tvar obličeje odpovídající hodnotě 3 šesté hlavní komponenty.





Obr. 6.12. Projev sedmé hlavní komponenty PC7 ve tvaru. (A) tvar obličeje odpovídající hodnotě -3, (B) průměrný obličej s nulovou hodnotou, (C) tvar obličeje odpovídající hodnotě 3 sedmé hlavní komponenty.

6.2 Hodnocení rozdílů průměrného tvaru obličeje mezi sledovanými skupinami

Sedm hlavních komponent, které jsme původně vybrali na základě vizualizace pomocí scree plotu, bylo dále podrobena statistickému hodnocení. Vícerozměrná analýza rozptylu (MANOVA) nám jako první ukázala, že mezi námi hodnocenými skupinami existují statisticky významné rozdíly. Předpoklady pro testování rozdílů středních hodnot jsou normalita dat a homogenita rozptylů v každé skupině. Tyto předpoklady byly v rámci nástroje MANOVA ověřeny v programu Morphome3cs pro naše data.

6.2.1 Rozdíly průměrného tvaru obličeje mezi věkovými kategoriemi

Abychom určili rozdíly mezi každými dvěma skupinami zvlášť, provedli jsme nepárový dvouvýběrový test, určený pro vícerozměrná data. Pomocí Hotellingova t-testu provedeném na PCA skórech, jsme tedy mohli kvantifikovat míru odchylek, které jsme výše pozorovali pomocí scatter plotů a obličejových modelů. Prvním zjištěním bylo, že průměrný tvar obličeje se mezi sledovanými věkovými kategoriemi statisticky významně neliší. P-hodnoty pro tuto analýzu uvádíme v tabulce 6.2. Mezi věkovou kategorií 2,5 – 3,7 a věkovou kategorií 4,0 – 5,0 tedy není významný rozdíl ve tvaru, a to pro všechny skupiny (kontroly, CL, UCLP, BCLP)

Morfologie obličej se tedy během sledovaného věkového rozmezí významně nemění, to indikuje, že ani případné odchylky způsobené přítomností rozštěpové vady se u skupin pacientů během této doby nestávají významně zřetelnějšími.

Tabulka 6.2. Testování signifikance rozdílů ve tvaru obličej mezi dvěma sledovanými věkovými kategoriemi u všech typů rozštěpů i u kontrol (K – kontrolní skupina, CL, UCLP, BCLP – skupiny pacientů, m – mladší věková kategorie, s – starší věková kategorie)

testované skupiny	mK x sK	mCL x sCL	mUCLP x sUCLP	mBCLP x sBCLP
p-hodnota	0,3374	0,3199	0,5114	0,6233

6.2.2 Rozdíly průměrného tvaru obličej mezi rozštěpovými skupinami a kontrolami

Dále jsme t-testem zjišťovali signifikanci rozdílů mezi každou jednotlivou skupinou pacientů (CL, UCLP, BCLP) vzhledem ke skupině kontrol. Zde vyšly v každém testovaném případě rozdíly signifikantní. Výsledné testování jsou v tabulce 6.3.

Tabulka 6.3. Testování signifikance rozdílů ve tvaru obličej mezi rozštěpovými vadami a kontrolní skupinou (K – kontrolní skupina, CL, UCLP, BCLP – skupiny pacientů).

testované skupiny	K x CL	K x UCLP	K x BCLP
p-hodnota	0,0002***	<0,0001***	<0,0001***

U všech skupin pacientů, včetně skupiny s nejméně závažným typem vady (CL), byly rozdíly zjištěné na základě odpovídajících PCA skóre statisticky signifikantní. P-hodnota byla ve všech případech nižší než 0,001. Z tohoto výsledku vyplývá, že v našem vzorku je každý typ rozštěpové vady na základě tvaru statisticky odlišitelný od průměrného tvaru kontrolní skupiny. Díky předchozí vizualizaci tvarové variability s využitím scatter plotů a obličejových modelů hlavních komponent jsme došli k závěru, že statistická analýza může odrazet i relativně minoritní odchylky ve tvaru; a v našem případě Hotellingův T test pravděpodobně odrazil vliv především 3., 6. a 7. hlavní komponenty.

Tento předpoklad jsme opět ověřili statistickým testováním. Použili jsme nejprve Wilcoxonův test a poté ANOVU (analýzu rozptylu). Oba testy byly spočítané vždy na skórech jednotlivých komponent odděleně k určení vlivu komponenty na sledovaný

výsledek. V tabulce 6.2.3. jsou uvedeny výsledné p-hodnoty na rozdíl ve faktorech R/K (rozštěp/kontrola = přítomnost nebo nepřítomnost rozštěpu) a „cleft type“ (typ rozštěpu). Z výsledků vyplývá, že nejvýrazněji ke statistické významnosti rozdílů mezi rozštěpovými skupinami a kontrolami přispěly právě 3., 6. a 7. komponenta.

Z tabulky zároveň vyplývá, že se potvrdilo i naše pozorování v případě 1. a 2. komponenty – ani jedna z těchto hlavních komponent nezahrnuje variabilitu související s přítomností rozštěpu.

Tabulka. 6.4. Výsledné hodnoty statistické analýzy vlivu jednotlivých PC komponent na rozdíl mezi rozštěpovými pacienty a kontrolami. Počet hvězdiček odpovídá hladině významnosti: * mezi 0,05 a 0,01, ** mezi 0,01 a 0,001, *** menší než 0,001

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7
R/K (Wilcox)	0,0594	0,0862	0,0006***	0,1546	0,3741	0,0030**	0,0005***
Cleft type (ANOVA)	0,1326	0,0551	<0,0001***	0,0146*	0,0071**	0,0055**	0,0011**

6.3 Detailní popis tvaru obličeje srovnávaných skupin na základě metody superprojekce

Ačkoli statistický t-test stanovil, že signifikantní rozdíly mezi průměrnými hodnotami tvaru existují mezi všemi testovanými dvojicemi skupin, nevypovídá nic o tom, jak jsou tyto rozdíly lokalizovány. Pro přesnější znázornění reálných rozdílů jsme použili nástroj pro konstrukci průměrného obličejového modelu, vypočítaného z modelů vybrané skupiny, který je dostupný v programu Morphome3cs. Superprojekce dvou částečně průhledných modelů v různých barvách přes sebe nám pak pomůže získat přehled o větších odchylkách především z laterálního pohledu.

Konkrétní oblasti rozdílné mezi dvěma průměrnými modely (tzn. pozitivní a negativní změny) v následujících kapitolách ukážeme prostřednictvím barevných map. Míra rozdílů je zde představována barevnou stupnicí (viz např. obr. 6.15). Barevná mapa ukazuje změnu druhého modelu vůči prvnímu v superprojekci.

Pro lepší orientaci v míře sledovaných morfologických odchylek jsme zařadili zobrazení per vertex t-test ukazující na principu t-testu pouze oblasti, ve kterých se od sebe dva

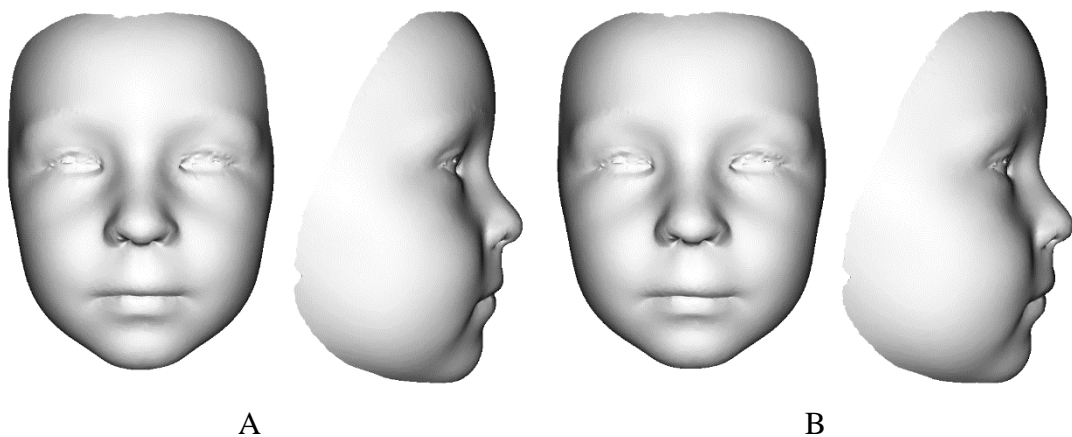
povrchy v superprojekci liší statisticky významně. Stupnice hladin významnosti je uváděna společně se stupnicí barevné mapy.

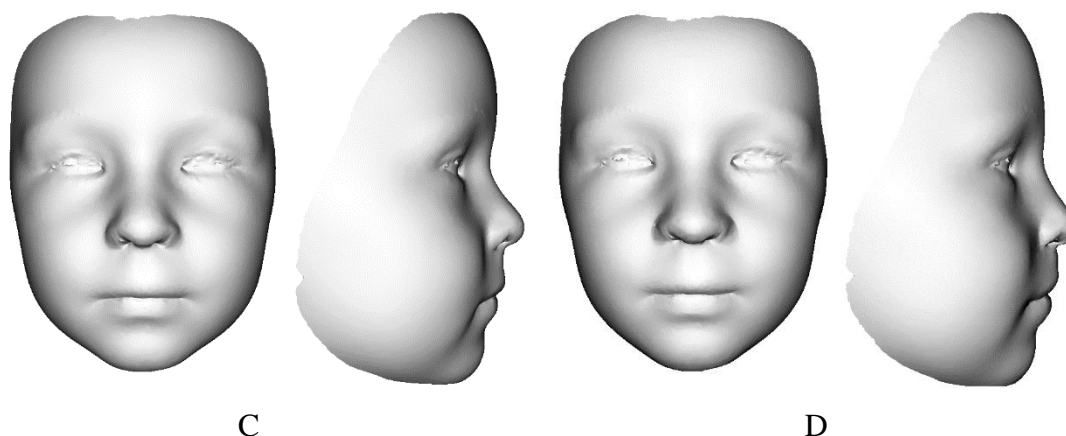
Protože takto můžeme pozorovat i minoritní nebo nesignifikantní odchylky, uvádíme analýzu pomocí barevných map i s přihlédnutím k věkové kategorii, přestože podle Hottelinguova t-testu není mezi kategoriemi ve tvaru významný rozdíl.

6.3.1 Konstrukce průměrných obličejových modelů

Na obr. 6.13 jsou zobrazeny průměrné obličejové modely konstruované pro skupinu kontrol a tři skupiny pacientů bez rozdělení na věkové kategorie. Oproti vizualizaci extrémních hodnot hlavních komponent na obličejovém modelu nám také poskytují náhled na reálnou míru tvarové variability u subjektů.

Především skupiny CL a UCLP jsou na první pohled od kontrolní skupiny takřka nerozlišitelné. Z frontálního pohledu můžeme pozorovat pouze mírnou asymetrii horního rtu u skupiny CL. Z laterálního pohledu je tato oblast u CL oproti kontrolám mírně více prominující, což může být způsobeno vystupující jizvou. U skupiny UCLP můžeme pozorovat mírně menší objem tváře oproti kontrolám a asymetrické nostrily. U skupiny s nejzávažnější variantou vady, BCLP, je již z laterálního pohledu v malé míře patrné typické oploštění profilu (zejména zřetelné v oblasti zakřivení hřbetu nosu). Také oblast filtra je pozměněna prominující premaxilou, v okolní oblasti horní čelisti je mírně patrné prohloubení – tkáňová deficience.





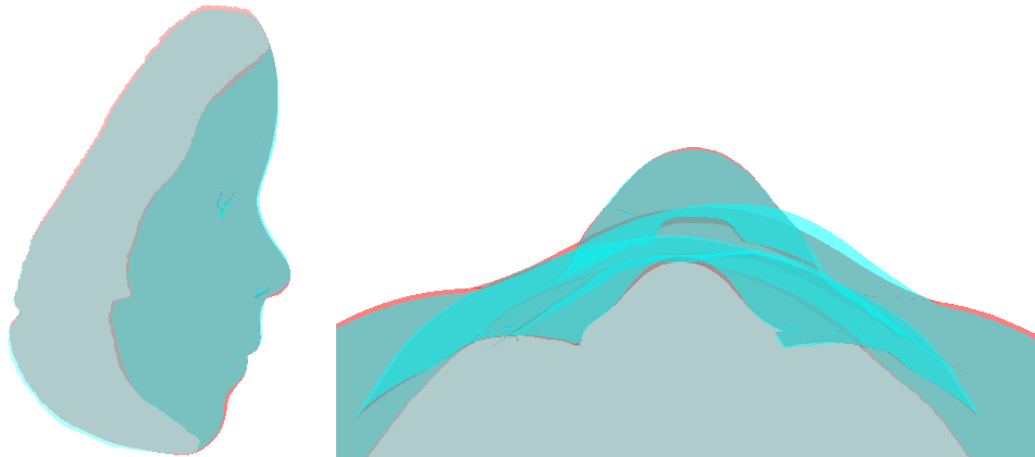
Obr. 6.13. Průměrný obličej pro skupinu (A) kontrol, (B) pacientů s CL, (C) pacientů s UCLP, (D) pacientů s BCLP.

6.3.2 Detailní popis tvarových rozdílů obličeje mezi skupinami s orofaciálním rozštěpem (CL, UCLP, BCLP) a kontrolou

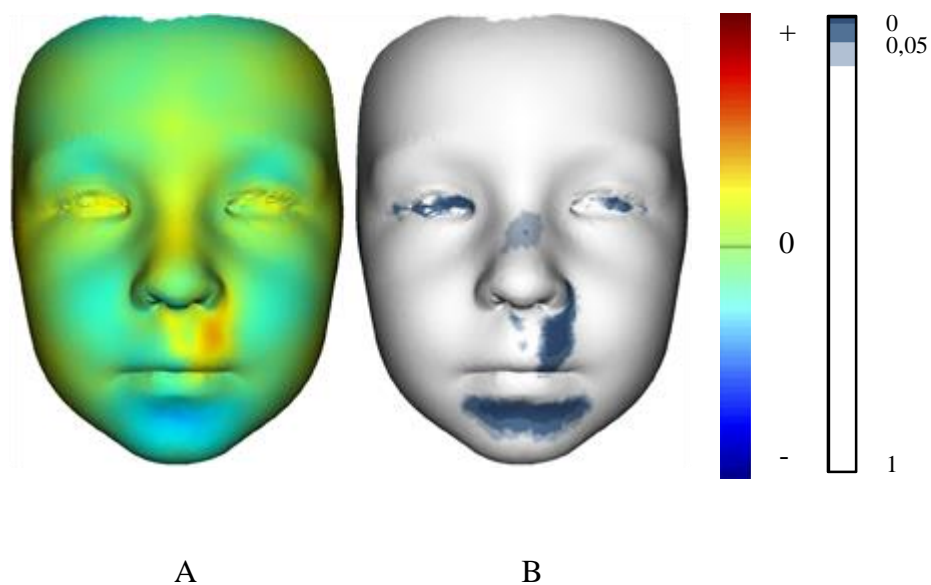
Obr. 6.14 vizualizuje průměrné tvarové rozdíly mezi **skupinou CL a kontrolou**. Můžeme pozorovat velice minoritní změny manifestující se na profilu. V místech, kde červený model přesahuje modrý, dochází k retruzi měkkých tkání u pacientů – na bradě; zespodu pak pozorujeme mírnou retruzi v oblasti tváří. Tvar nosu je u skupin odlišný.

Na obr. 6.15 a obr. 6.16 můžeme vidět srovnání průměrných tvarů obličeje skupiny CL se skupinou kontrol pomocí barevné mapy, a to pro obě věkové kategorie odděleně. Shodným vzorcem pro obě kategorie je především prominující část tkáně na straně rozštěpu, jedná se pouze o vystupující reliéf jizvy u skupiny pacientů. Prominence zasahuje do oblasti filtra a zároveň nozdra na straně korigovaného rozštěpu je širší. Přesto, okolní tkáně horní čelisti nejsou postižené. V bukální oblasti je znatelná velmi mírná retruze tkání, u starší skupiny zasahuje větší oblast jak směrem k bradě, tak i s přesahem až k oblasti pod spodním okrajem očních. Tyto rozdíly však kromě malé oblasti pod očnicemi ani v jedné věkové kategorii nedosahují statistické významnosti. Zároveň můžeme u pacientů pozorovat plošší a méně konvexní nosní hřbet, přičemž je tento rys u starší věkové skupiny výraznější. U starší kategorie je také signifikantní na větší ploše. U starší kategorie je část špičky nosu více prominující než u kontrol, i když nesignifikantně. Naopak oblast brady je u pacientů

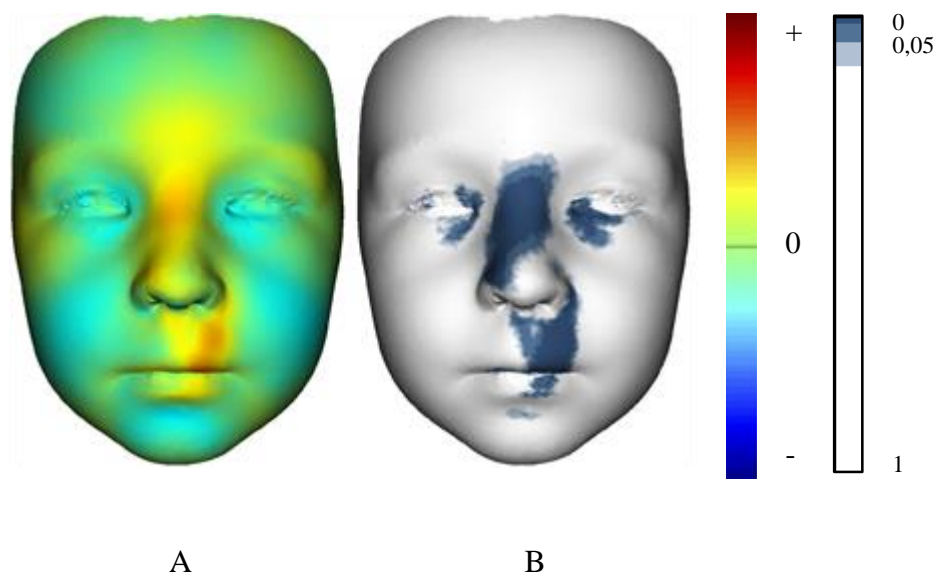
méně prominující, tento rys je více patrný u mladší kategorie. Kromě odchylek v regionu brady jsou tedy všechny pozorované rozdíly mírně výraznější u starší kategorie.



Obr. 6.14. Superprojekce průměrných obličejových modelů skupiny kontrol (červený) a skupiny CL (modrý) z profilu a kaudo-kraniálního pohledu zespoda obličeje – bez rozlišení věkových kategorií.



Obr. 6.15. Superprojekce průměrného obličeje skupiny CL mladší kategorie do průměrného obličeje skupiny kontrol mladší kategorie s (A) barevnou vizualizací všech rozdílů, (B) vizualizací pouze statisticky signifikantních rozdílů.

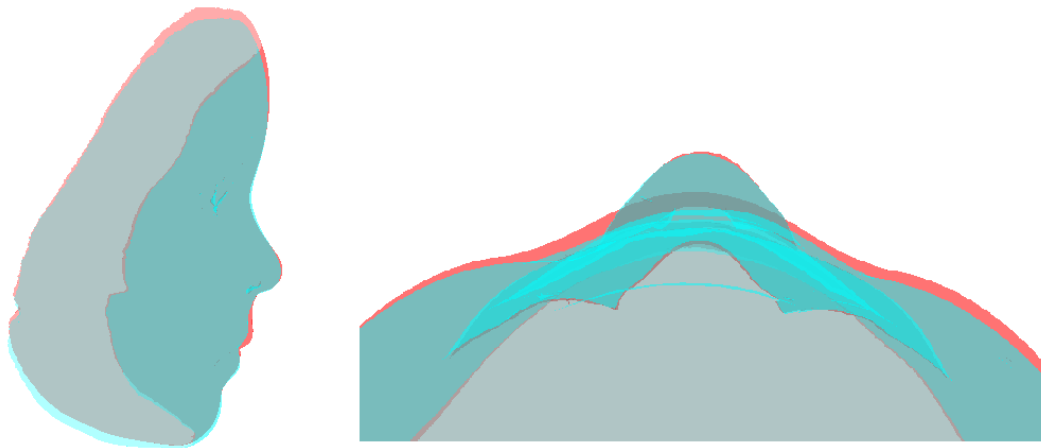


Obr. 6.16. Superprojekce průměrného obličeje skupiny CL starší kategorie do průměrného obličeje skupiny kontrol starší kategorie s (A) barevnou vizualizací všech rozdílů, (B) vizualizací pouze statisticky signifikantních rozdílů.

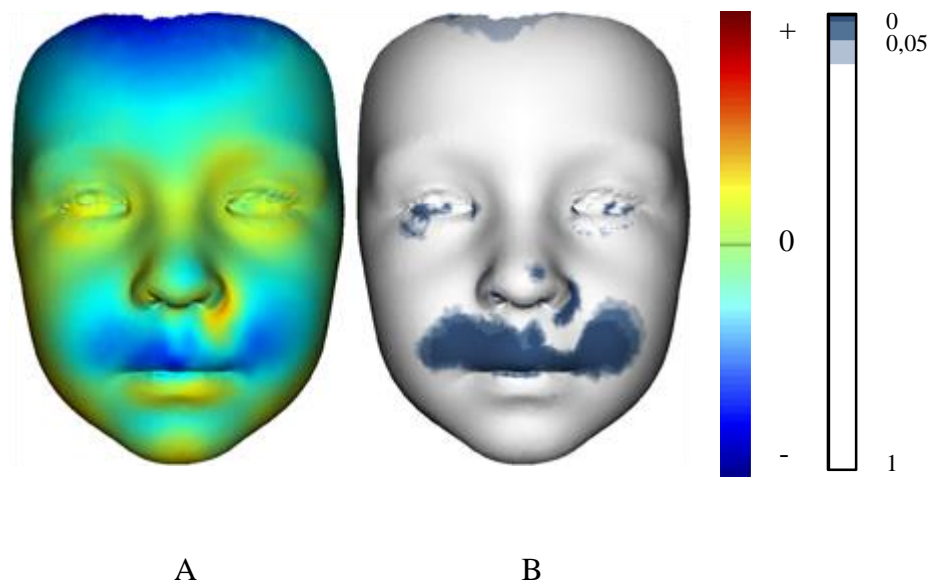
Ze superprojekce průměrného obličeje **skupiny UCLP a kontroly** na obr. 6.17 můžeme odvodit, že výraznější rozdíly jsou zde především lokalizované do střední části obličeje. Kromě toho se z laterálního pohledu objevuje rozdíl ve sklonu čela – u UCLP je menší.

Ve skupině UCLP (na obr. 6.18 a obr. 6.19) je u pacientů ve srovnání s kontrolou viditelná zřetelná deformace v oblasti horní čelisti, kterou bychom u rozštěpových pacientů očekávali. Reliéf jizvy je u obou kategorií na stejné úrovni jako zdravá tkáň odpovídající oblasti u kontrol, což je v kontrastu s retruzí okolí. Může se tedy reálně jednat o dopředu vystupující zjizvenou tkáň. Tkáňová nedostatečnost střední části obličeje, kterou můžeme pozorovat u pacientů v porovnání s kontrolami, zasahuje celou horní čelist a přesahuje do bukálního regionu. Výrazněji je postižena tvář na straně rozštěpu, což je ještě znatelnější u starší skupiny, u které je na rozštěpové straně přesah na tváře větší. Hřbet nosu je u pacientů v porovnání s kontrolou více plochý a konkávní, a to hlavně u starší skupiny. Špička nosu je u pacientů méně v prominenci než u kontroly. Mírná asymetrie bazální části nosu je způsobena rozšířenou nozdrou na straně rozštěpu. U starší kategorie je především patrný rozdíl v oblasti nosního hřbetu, na rozdíl od mladší kategorie zde dosahuje signifikance. Bradový výběžek je více prominující u pacientů než u kontrol, především u

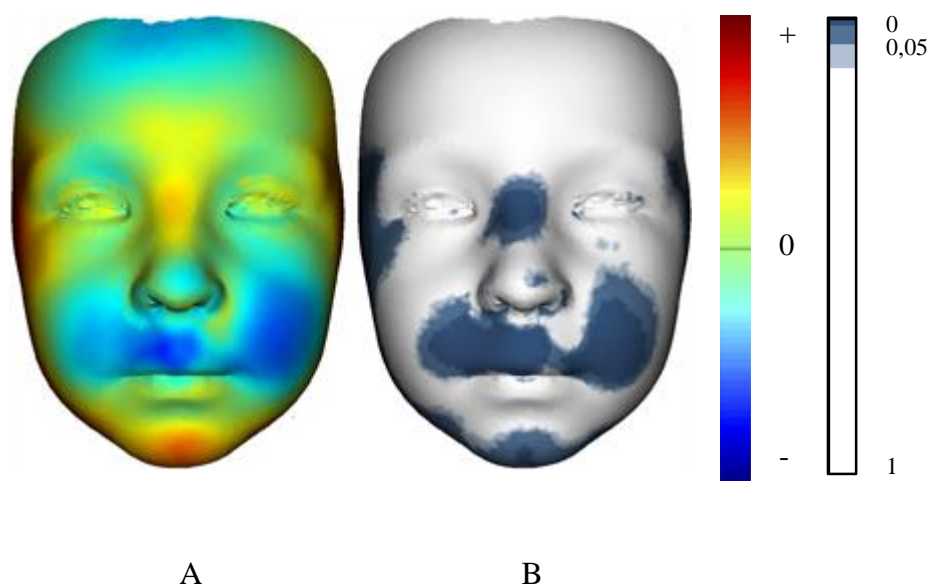
starší skupiny, což je opačný vzorec než jaký jsme pozorovali u srovnání mladší skupiny CL.



Obr. 6.17. Superprojekce průměrných obličejových modelů skupiny kontrol (červený) a skupiny UCLP (modrý) z profilu a kaudo-kraniálního pohledu zesepoda obličeje – bez rozlišení věkových kategorií.



Obr. 6.18. Superprojekce průměrného obličeje skupiny UCLP mladší kategorie do průměrného obličeje skupiny kontrol mladší kategorie s (A) barevnou vizualizací všech rozdílů, (B) vizualizací pouze statisticky signifikantních rozdílů.

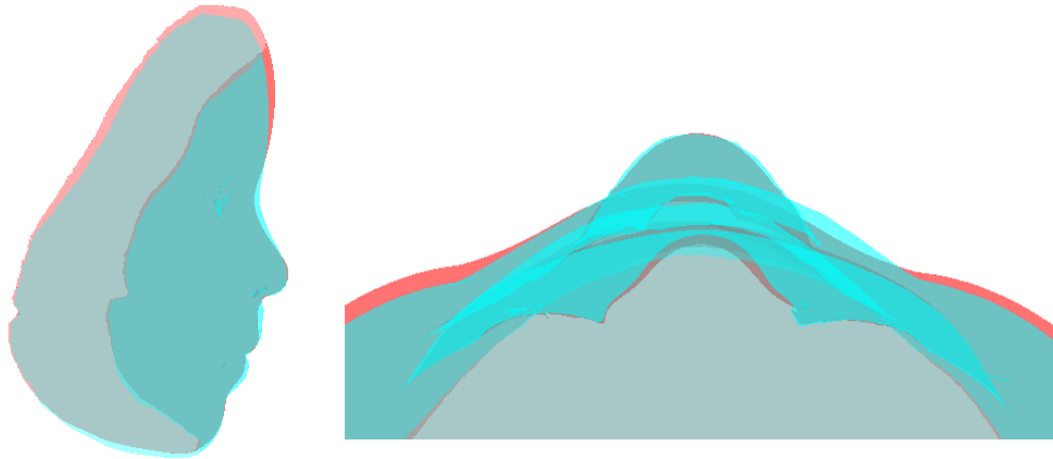


Obr. 6.19. Superprojekce průměrného obličeje skupiny UCLP starší kategorie do průměrného obličeje skupiny kontrol starší kategorie s (A) barevnou vizualizací všech rozdílů, (B) vizualizací pouze statisticky signifikantních rozdílů.

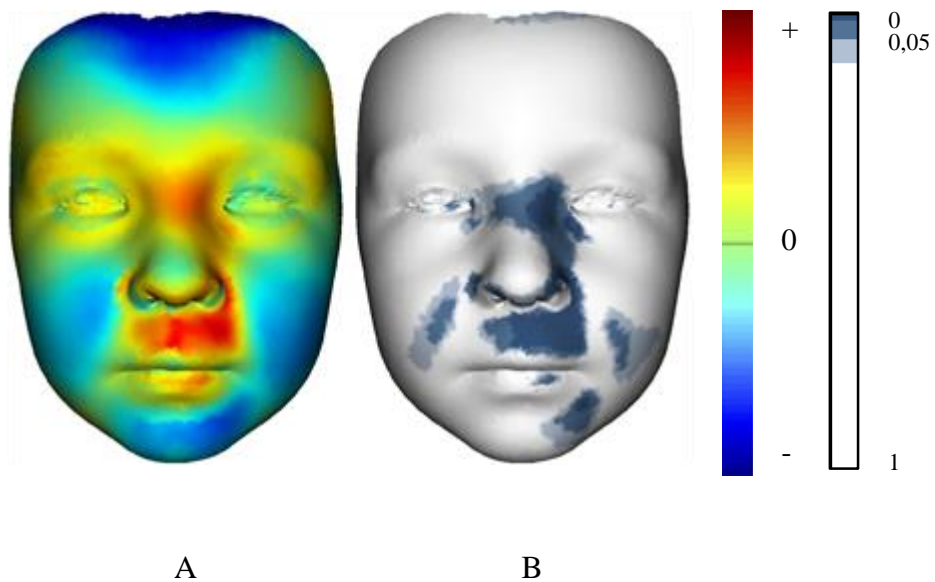
U srovnání **skupiny BCLP s kontrolou** je oblast horní čelisti v okolí filtra v protruzi. To je způsobeno výraznou prominencí premaxily, typickou pro tento typ vady. Okolní oblasti střední části obličeje, jako bukální region jsou již spíše retruzivní, jak lze vidět na superprojekci této skupiny se skupinou kontrol (obr. 20). Oblast čela u pacientů výrazněji ustupuje.

Celkově jsou rozdíly mezi rozštěpovými pacienty a kontrolami v případě obou kategorií skupiny BCLP již poměrně výrazné (obr. 6.21, obr. 6.22). Oploštění nosního hřbetu je ve srovnání s kontrolou značné a signifikantní i v mladší věkové kategorii. Bazální část nosu je rozšířena, celkově je nos širší a nostrily posazené dále od sebe. Z důvodů oboustranného rozštěpu jsou tyto odchylky patrné na obou stranách, i tak ovšem s určitou asymetrií – tkáně jsou u pacientů protruzivnější na pravé straně. Oblast premaxily je u pacientů značně protruzivní. V mladší věkové kategorii je prominence této oblasti výraznější, ve starší se mírně ztrácí, zejména z levé strany filtra. Na rozdíl od ostatních typů rozštěpů, je zde v protruzi také spodní ret, a to více u starší kategorie. Bukální oblasti jsou oploštěné a hlouběji umístěné a to u obou kategorií, u starší výrazněji, zejména pak na levé straně. Skupina pacientů má plošší čelo, u starší kategorie je tato odchylka statisticky významná ve středu oblasti. Pouze v mladší kategorii se zde objevuje prominence orbitálního regionu,

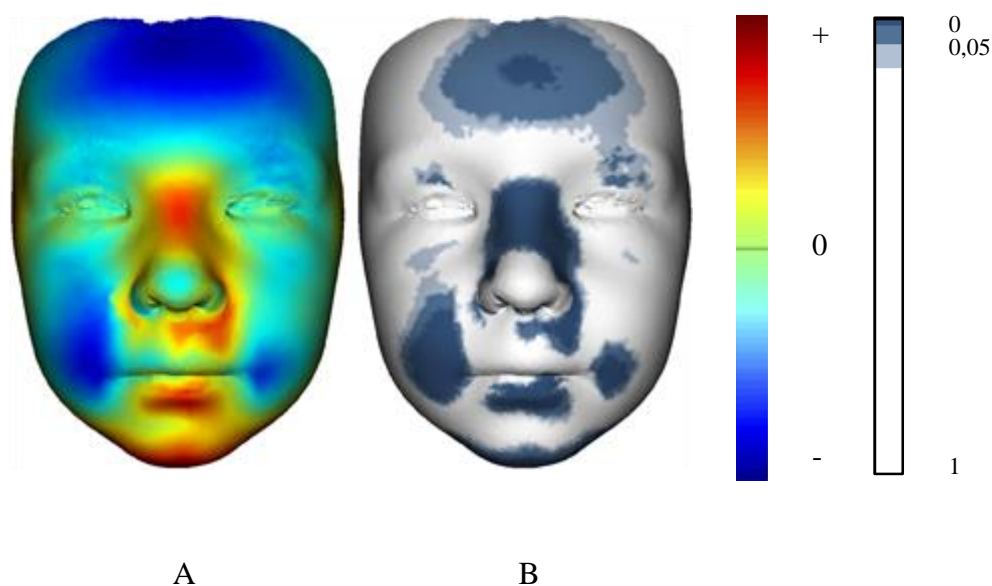
a ve starší protruze brady. V mladší kategorii je bradový výběžek u pacientů naopak spíše retruzivnější.



Obr. 6.20. Superprojekce průměrných obličejových modelů skupiny kontrol (červený) a skupiny BCLP (modrý) z profilu a kaudo-kraniálního pohledu zespoda obličeje – bez rozlišení věkových kategorií.



Obr. 6.21. Superprojekce průměrného obličeje skupiny BCLP mladší kategorie do průměrného obličeje skupiny kontrol mladší kategorie s (A) barevnou vizualizací všech rozdílů, (B) vizualizací pouze statisticky signifikantních rozdílů.



Obr. 6.22. Superprojekce průměrného obličeje skupiny BCLP starší kategorie do průměrného obličeje skupiny kontrol starší kategorie s (A) barevnou vizualizací všech rozdílů, (B) vizualizací pouze statisticky signifikantních rozdílů.

6.3.3 Detailní popis tvarových rozdílů obličeje mezi věkovými kategoriemi pro kontroly a skupiny s orofaciálním rozštěpem (CL, UCLP, BCLP)

Supeprojekce modelů dvou věkových kategorií pro každou skupinu nám umožňuje zhodnotit vývoj morfologie obličeje a jejich odchylek v námi sledovaném časovém úseku. Protože odchylky asociované s rozštěpovými vadami se v průběhu růstu vyvíjí a zvýrazňují, naším cílem je sledovat zda k tomu dochází i u našich subjektů. Statistická analýza nám již potvrdila, že pokud ano, tak ne celkově na signifikantní úrovni.

Obr. 6.23 nám poskytuje pohled na rozdíly v tvaru obličeje u **kontroly** bez patologií, které by ovlivňovaly růst obličeje, v rámci sledovaného časového rozmezí 2,7 – 3,5 let a 4,0 a 5,0 let. Můžeme tak sledovat, že morfologie obličeje se u zdravých dětí během této časové periody příliš nemění – prakticky jediné rozdíly existují v oblasti čela, kde s věkem dochází k oploštění.

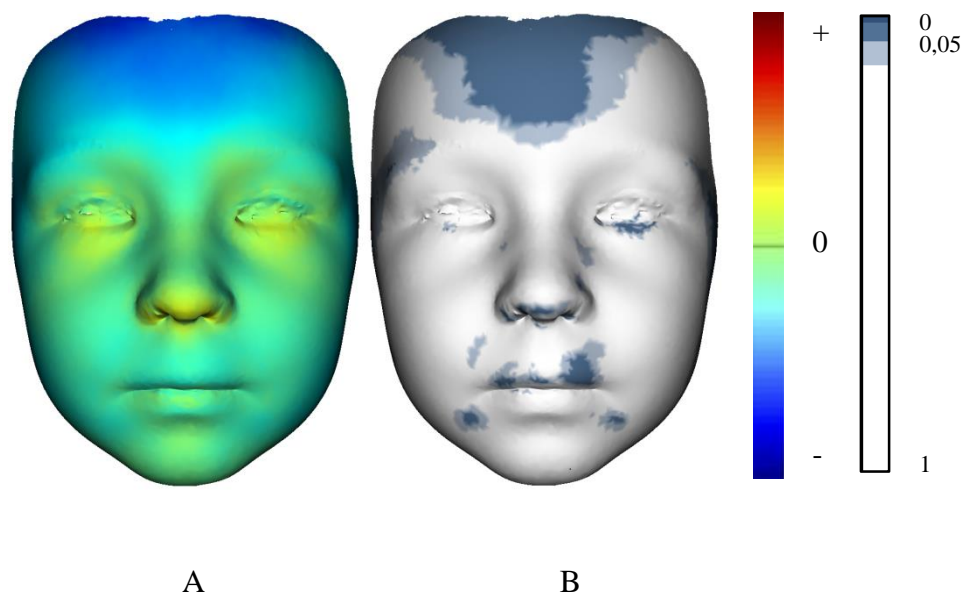
V případě skupiny **CL** (obr. 6.24), se kromě retruzivnější oblasti čela ve starší kategorii vyskytuje i oploštění v bukální oblasti.

I u skupiny **UCLP** (obr. 6.25) nalézáme velmi mírné oploštění v oblasti bukálního regionu, ovšem více na straně rozštěpu. Oblast čela v tomto případě je u starší kategorie mírně

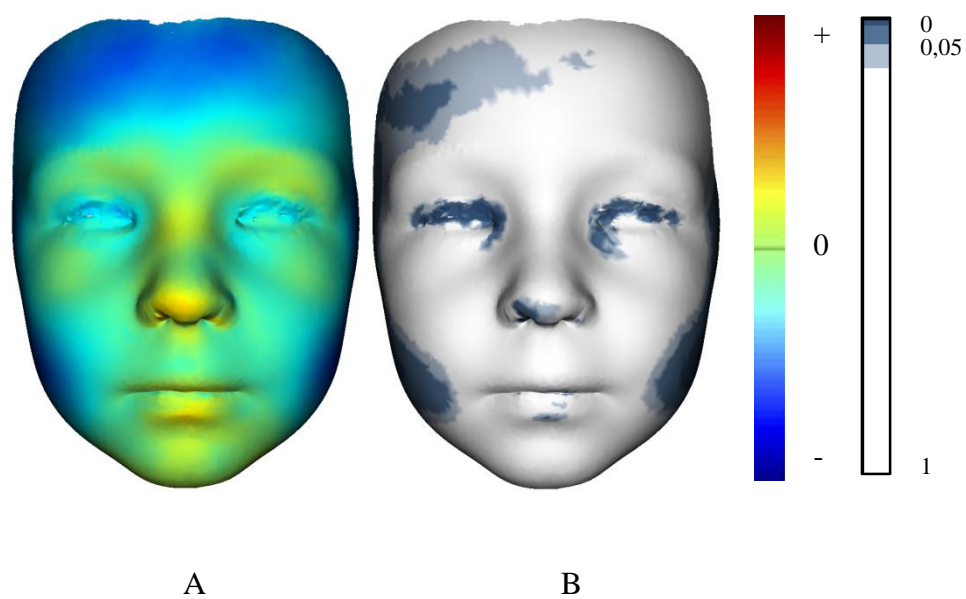
retruzivnější, ale rozdíl není signifikantní nebo výrazný. Naopak u starší skupiny je bradový výběžek více prominující. Na straně rozštěpu můžeme u starší skupiny pozorovat mírný pokles tkáně jizvy, signifikantně i tkáně nostrily na operované straně.

V případě skupiny **BCLP** (obr. 6.26) nalézáme mezi věkovými kategoriemi ve tvaru obličeje nejvýraznější rozdíly ze všech sledovaných skupin. V tomto případě je retruze čela ve starší skupině větší než v předchozích případech a přesahuje až k hornímu okraji očních. V oblasti horní čelisti dochází k snížení prominence premaxily, avšak nesignifikantně. Oblast tváří je zde u starší skupiny oploštěnější v blízkosti koutků úst, více na levé straně. Bradový výběžek je u starší skupiny více v prominenci.

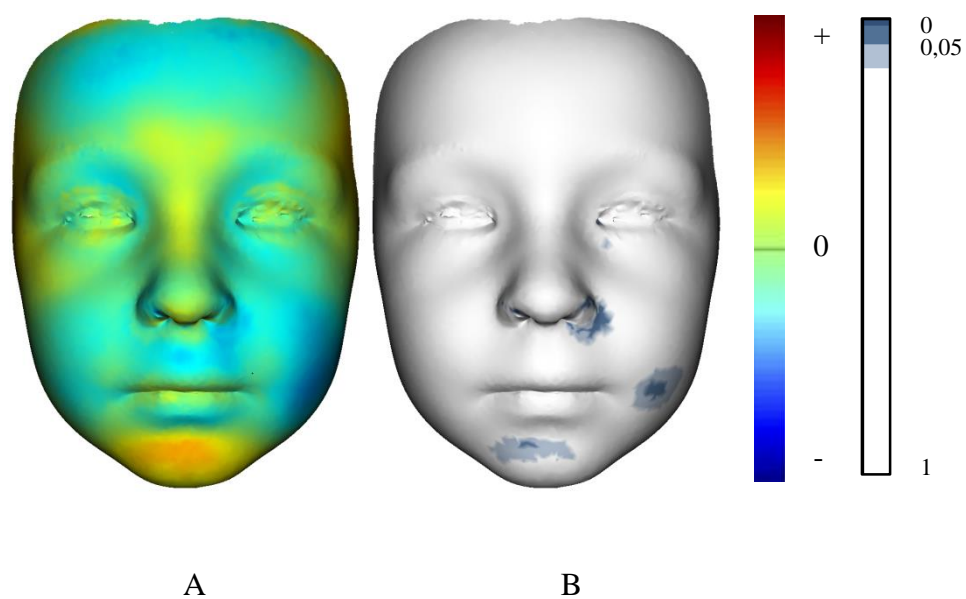
Obecně jsme pozorovali, že změny související s mírou růstu a vývoje obličeje mezi věkovými kategoriemi 2,7 – 3,5 a 4,0 – 5,0 jsou velmi minoritní a především se týkají oblasti čela (kontroly, CL, BCLP) a bukálního regionu (CL). Rozdíly se překvapivě výrazně netýkají typických oblastí asociovaných s rozštěpovými vadami, jako maxila, nos, filtrum. Pouze u skupiny BCLP se nevýznamně mění oblast premaxily.



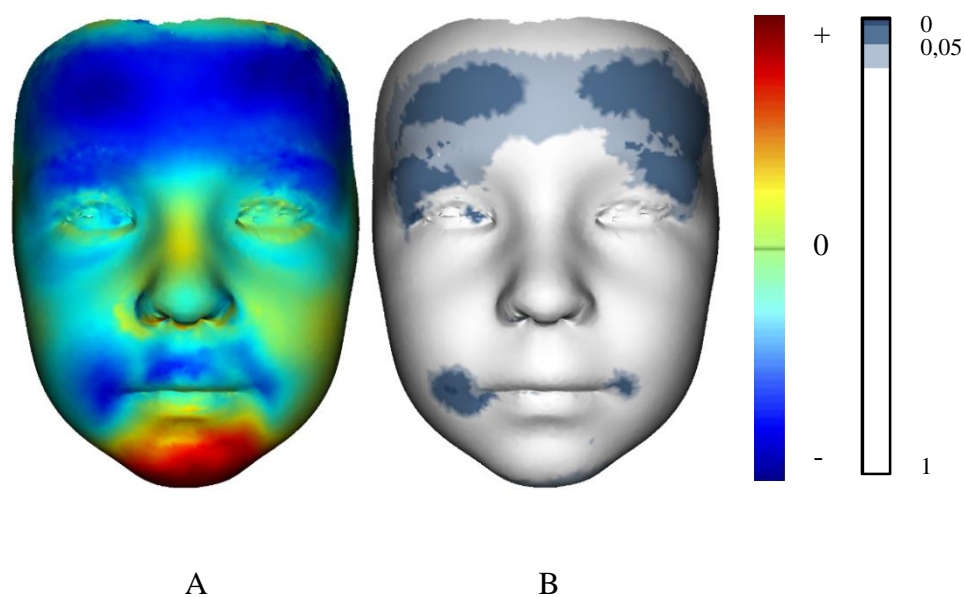
Obr. 6.23. Superprojekce průměrného obličeje starší kategorie kontrolní skupiny do průměrného obličeje mladší kategorie kontrolní skupiny s (A) barevnou vizualizací všech rozdílů, (B) vizualizací pouze statisticky signifikantních rozdílů



Obr. 6.24. Superprojekce průměrného obličejce starší kategorie skupiny CL do průměrného obličejce mladší kategorie skupiny CL s (A) barevnou vizualizací všech rozdílů, (B) vizualizací pouze statisticky signifikantních rozdílů.



Obr. 6.25. Superprojekce průměrného obličejce starší kategorie skupiny UCLP do průměrného obličejce mladší kategorie skupiny UCLP s (A) barevnou vizualizací všech rozdílů, (B) vizualizací pouze statisticky signifikantních rozdílů.



Obr. 6.26. Superprojekce průměrného obličeje starší kategorie skupiny BCLP do průměrného obličeje mladší kategorie skupiny BCLP s (A) barevnou vizualizací všech rozdílů, (B) vizualizací pouze statisticky signifikantních rozdílů.

7 Diskuze

Hlavním cílem diplomové práce bylo srovnání tvaru obličeje u pacientů s orofaciálními rozštěpy po prodělané neonatální sutuře s tvarem obličeje kontrolního souboru věkově shodných dětí bez přidružených patologií. Hodnocen byl tedy vliv operativy, která bývá označována jako neonatální sutura či cheiloplastika na obličejovou morfologii dětí ve dvou věkových kategoriích, a to v rozmezí 2,5 - 3,7 a 4,0 – 5,0 let. Obecně lze říci, že typické odchylky obličeje asociované s rozštěpovými vadami se objevují během vývoje jako důsledek kraniofaciálního růstu. Po několika letech, kdy jsou pozorovatelné, lze již ovšem jen velmi těžko rozlišit izolovaný vliv cheiloplastiky od vlivů dalších zákroků, které pacient do té doby prodělal, jako je například palatoplastika. Zároveň v současné době neexistuje chirurgická metoda, která by měla naprosto nulový negativní dopad na obličejový růst (Shi and Losee 2015). Modifikace metod a výzkum faktorů, které úspěšnost zákroku ovlivňují, jako je například načasování operace, jsou tak stále v centru zájmu.

Subjekty této práce jsou pacienti operovaní MUDr. Jiřím Borským PhD. během prvních dvou týdnů života, a to metodami modifikovanými přímo pro neonatální operaci ve FN

Motol. V České republice byla neonatální sutura zavedena v roce 2005 a dnes je již metodou volby většiny rodin, jejichž dítě se narodilo s danou vývojovou vadou. Ve prospěch neonatálního načasování vypovídá řada argumentů. Mezi hlavní patří zlepšení příjmu potravy dítěte, pozitivní psychosociální vliv na celou rodinu (Borský et al. 2012) a také lepší hojení pooperační rány. Krátce po narození je tvorba jizev omezena, a zjizvení může být díky odlišné funkci fibroblastů částečně nahrazeno normální tkání (Li et al. 2014). Protože právě intenzivní zjizvení v oblasti rozštěpu působí u pacientů negativně na růst okolních tkání i kosterního podkladu (Diah et al. 2007), má neonatální sutura z hlediska vývoje obličeje pozitivní prognózu.

V současné době je právě cheiloplastika označována za hlavní příčinu narušení růstu obličeje, především v maxilární oblasti (Capelozza et al. 1996). Tato hypotéza je však založena na datech získaných při výzkumu morfologických změn u pacientů, kteří podstoupili primární suturu v pozdějším věku. Podle studií, které se již touto problematikou zabývaly, byly v morfologii obličeje pacientů po neonatální sutuře pozorovány typické odchylky, jako je retruze střední části obličeje nebo oploštění profilu (Duffy et al. 2000; Ayoub et al. 2010a; Djordjevic et al. 2012; Bugaighis et al. 2014). Duffy (2000) však popisuje odchylky u skupiny s izolovaným rozštěpem rtu jako malé a studie Cagáňová et al. (in review) u pacientů s UCLP jako statisticky nevýznamné.

V návaznosti na tato fakta bylo naším cílem přispět k poznání o vlivu operace na morfologii obličeje. Přestože nemáme k dispozici srovnání s pacienty operovanými v pozdější době, hlavní výhodou této studie je hodnocení tvaru u tří různých rozštěpových skupin. Tak můžeme odlišit izolovaný vliv cheiloplastiky a defektu rtu (u skupiny CL) od vlivu těchto faktorů společně s palatoplastikou a defektem patra (UCLP a BCLP).

7.1 Hodnocení tvarové variability

Podle výsledků analýzy PCA, jejíž výstupy jsme uvedli prostřednictvím scatterplotů a zobrazení vlivu komponent na obličejovém modelu, tvarová variabilita se pro všechny rozštěpové skupiny a kontroly do velké míry překrývala. Většina variability našeho vzorku souvisela s individuálními odchylkami ve tvaru obličeje. Částečné oddělení skupin pacientů od kontrolní skupiny bylo nalezeno, ale tento trend se reálně týkal jen několika jedinců. Přesto se odrazil se ve statistické analýze a přispívá k našemu závěru, že tvar

obličej u skupiny CL je skupině kontrol nejbližší. Na základě scatter plotů jsme také pozorovali, že velikost variability se u rozštěpových skupin od kontrolní skupiny výrazně neliší. Tím se naše výsledky rozcházejí se zjištěním studie Singh et al. (Singh et al. 2007), podle které je největší rozdíl ve tvarové variabilitě pacientů s UCLP od variability zdravých kontrol v tom, že variabilita u pacientů je výrazně větší. Tyto rozdíly mohou být způsobeny buď odlišným věkem subjektů (ve studii Singh et al. pouze 37 týdnů) nebo faktem, že v našem vzorku jsou jedinci s rozštěpem kontrolám morfologicky bližší. Podle studií Bejdové et al. (2012) a Ruskové et al. (2014), které se zabývaly tvarovou variabilitou patra u pacientů s UCLP a BCLP po palatoplastice ve srovnání s kontrolami, se variabilita u rozštěpových skupin s kontrolní skupinou překrývala jen do velmi malé míry. Zároveň byla variabilita u pacientů širší. V porovnání s naší studií tedy můžeme vyvodit, že tvar patra je u pacientů s UCLP a BCLP více postižený než tvar obličej.

7.2 Hodnocení odchylek v morfologii

7.2.1 Srovnání rozštěpových skupin

Námi pozorované rozdíly prostřednictvím barevných map byly především u skupin UCLP a BCLP obecně v souladu s často popisovanými typickými odchylkami rozštěpových pacientů (Capelozza et al. 1996; Ferrario et al. 2003; Šmahel and Brejcha 1983). To souhlasí s výsledky Bugaighis a kolektivu (2010), podle kterých je morfologie nejvýrazněji postižena v případě defektů zahrnujících ret, alveolus i patro. Skupina BCLP byla mezi našimi subjekty co do tvarových odchylek nejvýrazněji postižena. I podle literatury je typ a stupeň závažnosti vady jedním z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících manifestaci a stupeň typických odchylek (Honda et al. 1995; Šmahel 1984).

Při postupu kraniokaudálním směrem na obličejovém modelu, byly rozdíly v oblasti čela pozorovány pouze u skupin UCLP a BCLP. To souhlasí s výsledky studie Duffy et al. (2000) popisující, že růst zpomalující vliv operací může mít vliv i na oblast očních a čela. Zároveň popisuje, že průměrný obličej skupiny s izolovaným rozštěpem rtu je v oblasti čela s obličejem kontrol téměř shodný, což se shoduje s našimi závěry ohledně skupiny CL. Vzorec rozdílů je u skupin UCLP a BCLP rovněž stejný jako v případě Duffy a kolektivu, oblast čela je méně prominující než u kontrol. Ke shodnému závěru došla i

Djordejevic (Djordjevic et al. 2012), nerozlišuje však pacienty s CL a UCLP. Retruzivnější oblast čela může zároveň s dalšími typickými rysy přispívat k typicky plochému profilu pozorovanému u rozštěpových pacientů (Ferrario et al. 2003). Statistické významnosti dosáhl u našich subjektů tvarový rozdíl v oblasti čela pouze u starší kategorie skupiny BCLP. V obou kategoriích CL se tento rys nevyskytoval vůbec.

V oblasti nosu bylo významné rozšíření nostrily na straně rozštěpu pozorovatelné a statisticky signifikantní i u skupiny s nejméně závažným typem vady (CL). Odchylna byla přítomná i u UCLP skupiny, u pacientů s BCLP jsme pozorovali výrazné zvětšení šířky nosních křídel na obou stranách. Tyto typické změny byly popsány opakovaně (Ayoub et al. 2011; I. Bugaighis et al. 2014a; Duffy et al. 2000). To může vysvětlit fakt, že během primární operace není zcela možné obnovit ztrátu mediálních úponů obličejových svalů (Zreayat et al. 2012). Kromě odchylek ve spodní části nosu byla i oblast nosního hřbetu oblastí evidentních změn. I zde se rozdíly alespoň do určité míry vyskytly u všech rozštěpových skupin. Obecně jsme pozorovali, že u pacientů je oblast střední část nosního hřbetu v menší retruzi oproti zbytku nosu, a tím je z profilu méně konvexní než u kontrol. Profil tím působí plošší. Tento trend byl nejméně výrazný u mladší kategorie skupiny CL a mladší kategorie skupiny UCLP. Naopak v obou kategoriích BCLP byl nejvýraznější. Oploštění profilu je opět typickým znakem popsaným v literatuře (Capelozza et al. 1996; Ferrario et al. 2003).

Oblast horní čelisti byla v našem případě postižena u skupin UCLP a BCLP. Maxila i celá oblast střední části obličeje je obvykle považována za nejproblematictější v případě rozštěpových pacientů (Capelozza et al. 1996; Diah et al. 2007). U pacientů s BCLP je tato oblast postižena ještě výrazněji, kvůli typickému předsunutí premaxily (Honda et al. 1995), což je také v souladu s našimi výsledky. I dlouho po proběhlé operaci tak můžeme u pacientů s BCLP pozorovat signifikantní protruzi v oblasti filtra, odpovídající přetrvávajícími mírnému vychýlení premaxily. V našem vzorku je tato odchylka výraznější u mladší kategorie, což by odpovídalo postupnému srovnávání protruze. Podle Bugaighis a kolektivu (2014) je u pacientů s BCLP ve věku 8 až 12 let oblast střední části obličeje a horního rtu oproti kontrolám plošší a retruzivnější. To nemusí být v rozporu s našimi výsledky, protože v té době již může být protruze premaxily, která je důsledkem samotné vady srovnána a výraznější se naopak stává růstová deficeience střední části obličeje, která

je důsledkem operace. I v našem případě byl reliéf střední části obličeje, kromě oblasti premaxily, oproti kontrolám umístěný posteriorněji, zejména pak v místech přesahu do bukální oblasti na obou stranách.

U skupiny UCLP byla oblast maxily kromě reliéfu jizvy zřetelně zasažena tkáňovou deficiencí. Prohloubení oblasti přesahovalo do bukálního regionu, s tím, že více retruzivní byla tvář na straně rozštěpu. Tyto zjištění souhlasí se studií Duffy et al. (2000). Oproti tomu, ve skupině CL jedinou odchylku v maxilární oblasti představoval pouze vystouplý reliéf jizvy u pacientů. Část horní čelisti a oblasti tváří sice na barevných mapách vykazovaly velice mírnou retruzi, nikdy však signifikantní. Toto zjištění je velmi pozitivní pro prognózu vývoje maxily po neonatální operaci a naznačuje, že silnějším negativním efektem působí kombinace defektu patra a palatoplastiky.

V případě skupiny UCLP a BCLP tak můžeme potvrdit hypotézu, že neonatální sutura má nejvýraznější vliv na morfologii střední části obličeje. Pro skupinu CL však toto tvrzení neplatí.

Rozdíly v oblasti brady byly u našich subjektů také pozorovány, v souladu se studiemi, které tvrdí, že i oblast mandibuly může být u pacientů s rozštěpy pozměněna (Šmahel and Brejcha 1983; Šmahel 1984). V našem vzorku jsme však v této oblasti nenalezli žádný jednoznačný vzorec. U pacientů s CL byla brada v horní části ve srovnání s kontrolní skupinou méně vystupující, u mladší kategorie signifikantně. Pro skupiny UCLP a BCLP byl vzorec opačný. Bradový výběžek byl u těchto typů vady více v prominenci než u kontrol a vždy ve starší kategorii výrazněji. Maxilární retruze má za následek narušení mezičelistních vztahů, což je způsobeno právě nadměrnou protruzí mandibuly ve srovnání s posteriorněji umístěnou maxilou, a přispívá tak ke snížení konvexity profilu (Šmahel and Brejcha 1983; Capelozza et al. 1996). Postižení tvaru mandibuly je výraznější, když je součástí vady rozštěp patra (da Silva Filho et al. 1993) – což souhlasí s našimi zjištěními. Z našich pozorování celkově vyplývá, že závažnost postižení má na obličej skutečně zásadní vliv. U skupiny BCLP jsme našli největší množství odchylek od normy a nejvíce oblastí, kde byly tyto odchylky statisticky signifikantní. Zároveň jsme potvrdili, že morfologie pacientů pouze s CL je nejpodobnější morfologii kontrol.

7.2.2 Srovnání věkových kategorií

Naším dalším cílem bylo hodnocení rozdílů ve tvaru mezi dvěma věkovými kategoriemi zahrnutými ve studii. Statistickou analýzou jsme dokázali, že ani pro jednu z našich skupin neexistuje mezi kategoriemi ve středním tvaru statisticky významný rozdíl. U kontrolních skupin šlo o očekávaný výsledek, přibližně od 2,5 roku do 6 let se proporcionalita obličeje nemění, zachovává si dětský ráz (Enlow and Hans 1996). Až poté v pozdním dětství více vyniká skeletální podklad, tváře se oplošťují, zvyšuje se konvexita obličeje a prominence nosu (Bishara et al. 1998). U našich subjektů bylo prakticky jediným pozorovatelným vzorcem zmenšení prominence čela ve starších skupinách a to u kontrol, CL a BCLP, rozštěpových skupin došlo také k velmi mírnému snížení protruze tváří. To může být způsobeno mírným úbytkem měkkých tkání obličeje, jejichž objem je relativně větší v mladších kategoriích (Ferrario et al. 1997). K ustávání neurálního růstu mozkovny však dochází až přibližně v 6 letech, což by napovídalo tomu, že v našich věkových kategoriích se prominence čela spíše bude ještě zvětšovat (Šmahel 2001, Bulygina et al. 2006). I vzhledem k tomu, že se jedná o transversální data, můžeme však tyto rozdíly připisat spíše individuálním odchylkám v našem vzorku než změnám souvisejícím se stárnutím. Vzhledem k tomu, že se typické odchylky související s rozštěpovými vadami rozvíjejí a zdůrazňují během růstu obličeje (Shi and Losee 2015), očekávali jsme, že některé z morfologických rozdílů mezi věkovými kategoriemi budou spojitelné s rozštěpem, např. rozdíl ve střední části obličeje. U CL a UCLP jsme mezi věkovými kategoriemi žádný rozdíl v oblasti maxily nenalezli a u BCLP je pouze patrné mírné nevýznamné oploštění premaxily u starší kategorie. Toto je z důvodů extrémní prominence premaxily u pacientů s tímto typem vady spíše možné považovat za pozitivní vývoj. Celkově tedy můžeme usoudit, že v našem sledovaném věkovém rozmezí se odchylky nezvýrazňovaly, což je slibné i pro další vývoj.

8 Závěr

Předkládaná práce se v praktické části zabývá hodnocením tvaru obličeje a detailních morfologických odchylek u předškolních pacientů dvou věkových kategorií po neonatální sutuře. Hodnocena byla variabilita tvaru v rámci jednotlivých skupin (CL, UCLP, BCLP, kontrola) a rozdíly v průměrném tvaru obličeje mezi těmito skupinami a věkovými

kategoriemi. Na základě superprojekcí průměrných obličejových modelů a barevných map byly detailně sledovány morfologické odchylky mezi skupinami a mezi věkovými kategoriemi. Závěry práce jsou následující:

1. Většina variability ve tvaru obličeje se mezi sledovanými skupinami překrývala, tj. většina variability ve sledovaném vzorku se týkala přirozených interindividuálních rozdílů a nesovisí tak s přítomností či nepřítomností rozštěpové vady.
2. Statisticky signifikantní rozdíly v průměrném tvaru obličeje byly prokázány mezi všemi skupinami pacientů v porovnání s kontrolními skupinami.
3. Morfologie obličeje u pacientů ze skupiny CL, kteří prodělali pouze cheiloplastiku, byla ve srovnání s kontrolou nejméně postižena. Odchylky zasahovaly pouze oblast jizvy, nozdru na rozštěpové straně, hřbet nosu a bradu.
4. U pacientů s přidruženým defektem patra (UCLP, BCLP), kteří prodělali následnou palatoplastiku, jsme pozorovali odchylky ve větší míře a v typických oblastech jako je maxila, střední část obličeje, nos, tváře a brada. To indikuje, že závažnost defektu společně s plastikou patra je silnější negativní činitel ohledně růstu obličeje než izolovaný rozštěp rtu a neonatální sutura.
5. Mezi věkovými kategoriemi 2,7 – 3,5 let nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v průměrném tvaru obličeje pro žádnou z testovaných dílčích skupin.
6. Minoritní morfologické odchylky mezi věkovými kategoriemi nebyly soustředěny do oblastí typicky souvisejících s výskytem rozštěpové vady (střední část obličeje), ale pouze do oblasti čela a částečně bukální oblasti.

Hypotézy byly tedy zodpovězeny následujícím způsobem:

Hypotéza č.1: Neonatální sutura má vliv na morfologii obličeje, především na oblast maxily a střední části obličeje – **vyvrácena**. U pacientů s izolovaným rozštěpem rtu, tedy u

jediné skupiny, u které bylo možno pozorovat oddělený vliv neonatální sutury, nedošlo k ovlivnění maxily a střední části obličeje.

Hypotéza č.2: Závažnost postižení má na obličej zásadní vliv – u skupiny BCLP budou odchylky nejvýraznější – **potvrzena**. Oproti skupině CL, byla u skupiny UCLP ve srovnání s kontrolami výrazně postižena střední část obličeje s přesahem do bukální oblasti. Odchylky byly ještě výraznější u pacientů s BCLP, oblast premaxily byla výrazně prominující a tváře retruzivní. Oproti ostatním skupinám bylo zasaženo i čelo a spodní ret.

Hypotéza č.3: Morfologie obličeje skupiny CL bude morfologii kontrolní skupiny nejpodobnější – **potvrzena**. Průměrný obličej pro kontrolní skupinu se při detailním posouzení od průměrného obličeje skupiny CL lišil nejméně.

Hypotéza č.4: Odchylky související s rozštěpovými vadami budou ve vyšším věku výraznější – **vyvrácena**. V regionu maxily a střední části obličeje jsme mezi věkovými kategoriemi rozdílů u žádné skupiny nepozorovali. Typické odchylky související s rozštěpy se tedy nestávají se zvyšujícím se věkem výraznějšími.

9 Seznam použité literatury

- Adzick, N.S., Longaker, M.T. 1992. Scarless Fetal Healing. Therapeutic Implications. *Annals of Surgery* 215(1): 3–7.
- Adzick, N.S., Lorenz, H.P. 1994. Cells, Matrix, Growth Factors, and the Surgeon. The Biology of Scarless Fetal Wound Repair. *Annals of Surgery* 220(1): 10–18.
- Akin, Y., Ulgen, O., Gencosmanoglu R., Dogan, S. 1991. Early Cheiloplasty: Its Effects on Alveolar Cleft. *European Journal of Plastic Surgery* 14(4): 164–167.
- Atherton, J.D. 1967. Morphology of Facial Bones in Skulls with Unoperated Unilateral Cleft Palate. *Cleft Palate J* 4(18–30): 1048.
- Avedian, L.V., Ruberg, R.L. 1980. Impaired Weight Gain in Cleft Palate Infants. *Cleft Palate J* 17(1): 24–26.
- Ayoub, A., Garrahy, A., Millett, D., Bowman, A., Siebert, J.P., Miller, J., Ray, A. 2010a. Three-Dimensional Assessment of Early Surgical Outcome in Repaired Unilateral Cleft Lip and Palate: Part 1. Nasal Changes. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 48(5): 571–577.
- Ayoub, A., Garrahy, A., Millett, D., Bowman, A., Siebert, J.P., Miller, J., Ray, A. 2010b. Three-Dimensional Assessment of Early Surgical Outcome in Repaired Unilateral Cleft Lip and Palate: Part 2. Lip Changes. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 48(5): 578–583.
- Bardach, J. 1990. The Influence of Cleft Lip Repair on Facial Growth. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 27(1): 76–78.
- Bardach, J., Eisbach, K.J. 1977. The Influence of Primary Unilateral Cleft Lip Repair on Facial Growth. *Cleft Palate J* 14(1): 88–97.
- Bayley, N. 1993. *Bayley Scales of Infant Development: Manual*. Psychological Corporation.
- Becker, M., Svensson, H., Källén, B. 1998. Birth Weight, Body Length, and Cranial Circumference in Newborns with Cleft Lip or Palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 35(3): 255–261.
- Bejdová, Š., Krajíček, V., Peterka, M., Trefný, P., Velemínská, J. 2012. Variability in Palatal Shape and Size in Patients with Bilateral Complete Cleft Lip and Palate Assessed Using Dense Surface Model Construction and 3D Geometric Morphometrics. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 40(3): 201–208.
- Beaumont, D. 2008. A Study into Weight Gain in Infants with Cleft Lip/palate. *Paediatric Nursing* 20(6): 20–23.
- Bhananker, S.M., Ramamoorthy, C., Geiduschek, J.M., Posner, K.L., Domino, K.B., Haberkern, H.B., Campon, J.S., Morray, J.P. 2007. Anesthesia-Related Cardiac Arrest in Children: Update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. *Anesthesia & Analgesia* 105(2): 344–350.
- Bishara, S.E. 1973. Cephalometric Evaluation of Facial Growth in Operated and Non-Operated Individuals with Isolated Clefts of the Palate. *Cleft Palate J* 10(4): 239–246.

- Bishara, S.E., Jakobsen, J.R., Hession, T.J., Treder, J.E. 1998. Soft Tissue Profile Changes from 5 to 45 Years of Age. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 114(6): 698–706.
- Bláha, K., Borský, J., Kašparová, M., Štekláčová, A., Zajíčková, V., Pechová, M., Matějová, R., Kotaska, K., Dostálová, T. 2012. Concentrations of Mmp-9 and Timp-1 in Lip Tissue and Their Impact on Cleft Lip Surgery Healing. *Biomedical Papers*.
- Borský, J. 2014. *Nová Modifikovaná Metoda Neonatální Operace Rozštěpu Rtu. Dizertační práce. 2. lékařská fakulta UK v Praze.*
- Borský, J., Tvrdek, M., Kozák, J., Černý, M., Zach, J. 2006. Our First Experience with Primary Lip Repair in Newborns with Cleft Lip and Palate. *Acta Chirurgiae Plasticae* 49(4): 83–87.
- Borský, J., Velemínská J., Jurovčík M., Kozák, J., Hechtová, D., Tvrdek, M., Černý, M., Kabelka, Z., Fajstavr, J., Janota, J., Zach, J., Peterková, R., Peterka, M. 2012. Successful Early Neonatal Repair of Cleft Lip within First 8 Days of Life. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 76(11): 1616–1626.
- Bösenberg, A.T., Kimble, F.W. 1995. Infraorbital Nerve Block in Neonates for Cleft Lip Repair: Anatomical Study and Clinical Application. *British Journal of Anaesthesia* 74(5): 506–508.
- Bowers, E.J. 2011. Growth in Children With Clefts: Serial Hand-Wrist X-Ray Evidence. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 48(6): 762–772.
- Bowers, E.J., Mayro, R.F., Whitaker, L.A., Pasquariello, P., Larossa, D., Randall, P. 1987. General Body Growth In Children With Clefts Of The Lip, Palate, and Craniofacial Structure. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery* 21(1): 7–14.
- Bromley, G.S., Rothaus, K.O., Goulian, D.Jr. 1983. Cleft Lip: Morbidity and Mortality in Early Repair. *Annals of Plastic Surgery* 10(3): 214–217.
- Bugaighis, I., Mattick, C.R., Tiddeman, B., Hobson, R. 2014a. 3D Facial Morphometry in Children with Oral Clefts. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 51(4): 452–461.
- Bugaighis, I., Mattick, C.R., Tiddeman, B., Hobson, R. 2014b. 3D Asymmetry of Operated Children with Oral Clefts. *Orthodontics & Craniofacial Research* 17(1): 27–37.
- Bugaighis, I., O’Higgins, P., Tiddeman, B., Mattick, C., Ali, O.B., Hobson, R. 2010. Three-Dimensional Geometric Morphometrics Applied to the Study of Children with Cleft Lip And/or Palate from the North East of England. *The European Journal of Orthodontics*: cjp140.
- Bugaighis, I., Tiddeman, B., Mattick, C.R., Hobson, R. 2014. 3D Comparison of Average Faces in Subjects with Oral Clefts. *The European Journal of Orthodontics* 36(4): 365–372.
- Bulygina, E., Mitteroecker, P., Aiello, L. 2006. Ontogeny of facial dimorphism and patterns of individual development within one human population. *American Journal of Physical Anthropology* 131(3): 432–443.

- Cagáňová, V., Borský, J., Krajíček, V., Hoffmanová, E., Černý, M., Velemínská, J. Three-dimensional facial morphology following neonatal cheiloplasty in six-old-years patients with unilateral cleft of the lip and palate, in review.
- Čakrtová, M., Kuderová, J., Leamerová, E. 2007. Současné Trendy Plastické Chirurgie v Léčbě Vrozených Vývojových Vad. *Pediatr. pro Praxi* 8(6): 343–346.
- Cannon, B. 1967. Unilateral Cleft Lip. *New England Journal of Medicine* 277(11): 583–585.
- Capelozza, L., Normando, A.D.C., daSilva, O.G. 1996. Isolated Influences of Lip and Palate Surgery on Facial Growth: Comparison of Operated and Unoperated Male Adults with UCLP. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 33(1): 51–56.
- Cassell, C.H., Daniels, J., Meyer, R.E. 2009. Timeliness of Primary Cleft Lip/palate Surgery. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 46(6): 588–597.
- Chait, L., Kadwa, A., Potgieter, A., Christofides, E. 2009. The Ultimate Straight Line Repair for Unilateral Cleft Lips. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 62(1): 50–55.
- Clarren, S.K., Anderson, B., Wolf, L.S. 1987. Feeding Infants with Cleft Lip, Cleft Palate, or Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate J* 24(3): 244–249.
- Cohen, M.M., Bankier, A. 1991. Syndrome Delineation Involving Orofacial Clefting. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 28(1): 119–120.
- Cunningham, M.L., Jerome, J.T. 1997. Linear Growth Characteristics of Children with Cleft Lip and Palate. *The Journal of Pediatrics* 131(5): 707–711.
- Cunningham, M.R. 1986. Measuring the Physical in Physical Attractiveness - Quasi-Experiments on the Sociobiology of Female Facial Beauty. *Journal of Personality and Social Psychology* 50(5): 925–935.
- Darzi, M.A., Chowdri, N.A., Bhat, A.N. 1996. Breast Feeding or Spoon Feeding after Cleft Lip Repair: A Prospective, Randomised Study. *British Journal of Plastic Surgery* 49(1): 24–26.
- Davalbhakta, A., Hall, P. 2000. The Impact of Antenatal Diagnosis on the Effectiveness and Timing of Counselling for Cleft Lip and Palate. *British Journal of Plastic Surgery* 53(4): 298–301.
- Diah, E., Lo, L., Huang, C., Sudjatmiko, D., Chen, Y. 2007. Maxillary Growth of Adult Patients with Unoperated Cleft: Answers to the Debates. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 60(4): 407–413.
- Djordjevic, J., Lewis, B.M., Donaghy, C.E., Zhurov, A.I., Knox, J., Hunter, L., Richmond, S. 2012. Facial Shape and Asymmetry in 5-Year-Old Children with Repaired Unilateral Cleft Lip And/or Palate: An Exploratory Study Using Laser Scanning. *The European Journal of Orthodontics*.
- Drayton, M.R., Skidmore, R. 1987. Ductus Arteriosus Blood Flow during First 48 Hours of Life. *Archives of Disease in Childhood* 62(10): 1030–1034.
- Drillien, C.M., Ingram, T.T.S., Wilkinson, E.M. 1966. The Causes and Natural History of Cleft Lip and Palate. E. & S. Livingstone.
- Duffy, S., Noar, J.H., Evans, R.D., Sanders, R. 2000. Three-Dimensional Analysis of the Child Cleft Face. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 37(2): 137–144.

- Dupej, J., Krajíček, V., Velemínská, J., Pelikán, J. 2014. Statistical Mesh Shape Analysis with Nonlandmark Nonrigid Registration. *In* Poster Presented at 12th Symposium on Geometry
- Dušková, M. 2007. Pokroky v Sekundární Léčbě Nemocných S Rozštěpem. Olga Čermáková.
- Dvořák, Z., Veselý, J., Konvičková, E., Výška, T., Mrázek, T., Kučerová, L., Halačková, I. 2009. Standardy Multidisciplinární Péče O Dítě S Rozštěpem Obličeje.
- Enlow, D.H., Hans, M.G. 1996. *Essentials of Facial Growth*. WB Saunders Company.
- Farkas, L.G. 1996. Accuracy of Anthropometric Measurements: Past, Present, and Future. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 33(1): 10–18.
- Farkas, L.G., Lindsay, W.K. 1972. Morphology of Adult Face after Repair of Isolated Cleft Palate in Childhood. *Cleft Palate J* 9: 132–142.
- Felix-Schollaart, B., Hoeksma, J.B., Prahl-Andersen, B. 1992. Growth Comparison between Children with Cleft Lip And/or Palate and Controls. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 29(5): 475–480.
- Ferrario, V.F., Sforza, C., Miani, A., Pizzini, G. 1997. A size-standardized analysis of soft tissue facial profile during growth. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 112(1): 28-33.
- Ferrario, V.F., Sforza, C., Dellavia, C., Targaglia, G.M., Sozzi, D., Caru, A. 2003. A Quantitative Three-Dimensional Assessment of Abnormal Variations in Facial Soft Tissues of Adult Patients with Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 40(5): 544–549.
- Francis-West, P.H., Robson, L., Evans, D.R.J. 2003. *Craniofacial Development The Tissue and Molecular Interactions That Control Development of the Head*. Springer Science & Business Media.
- Freedlander, E., Webster, M.H.C., Lewis, R.B., Blair, M., Knight, S.L., Brown, A.I. 1990. Neonatal Cleft Lip Repair in Ayrshire; a Contribution to the Debate. *British Journal of Plastic Surgery* 43(2): 197–202.
- Furlow J.R., Leonard T. 1986. Cleft Palate Repair by Double Opposing Z-Plasty. *Plastic and Reconstructive Surgery* 78(6): 724–736.
- Gabriel da Silva Filho, O., Corrêa Normando, A.D., Capelozza Filho, L. 1993. Mandibular Growth in Patients with Cleft Lip And/or Cleft Palate—the Influence of Cleft Type. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 104(3): 269–275.
- Galinier, P., Salazard, B., Deberail, A., Vitkovich, S., Caovan, C., Chausse, G., Acar, P., Sami, K., Guitard, J., Smail, N. 2008. Neonatal Repair of Cleft Lip: A Decision-Making Protocol. *Journal of Pediatric Surgery* 43(4): 662–667.
- Gil-da-Silva-Lopes, V.L., Xavier, A.C., Klein-Antunes, D., Ferreira, A.C., Tonocchi, R., Fett-Conte, A., Silva, R.N., Leiriao, V.H.V., Caramori, L., Magna, L.A., Amstalden-Mendes, L. 2013.

- Feeding Infants With Cleft Lip And/or Palate in Brazil: Suggestions to Improve Health Policy and Research. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 50(5): 577–590.
- Goodacre, T. E. E., Hentges, F., Moss, T.L.H., Short, V., Murray, L. 2004. Does Repairing a Cleft Lip Neonatally Have Any Effect on the Longer-Term Attractiveness of the Repair? *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 41(6): 603–608.
- Goto, K.A. 1993. Longitudinal Study of Craniofacial Growth in Infants with Cleft: Lip And/or Palate. *Jpn J Maxillofac Surg* 39: 322–338.
- Habel, A., Sell, D., Mars, M. 1996. Management of Cleft Lip and Palate. *Archives of Disease in Childhood* 74(4): 360–366.
- Hagberg, C., Larson, O., Milerad, J. 1998. Incidence of Cleft Lip and Palate and Risks of Additional Malformations. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 35(1): 40–45.
- Harris, P.A., Oliver, N.K., Slater, P., Murdoch, L., Moss, A.L.H. 2010. Safety of Neonatal Cleft Lip Repair. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery* 44(4–5): 231–236.
- Haruštiaková, D., Jarkovský, J., Littnerová, S., Dušek, L. 2012. Vícerozměrné Statistické Metody v Biologii. Akademické nakladatelství CERM.
- 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 J.* 5: 37.
- Honda, Y., Suzuki, A., Ohishi, M., Tashiro, H. 1995. Longitudinal Study on the Changes of Maxillary Arch Dimensions in Japanese Children with Cleft Lip And/or Palate: Infancy to 4 Years of Age. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 32(2): 149–155.
- Honein, M.A., Rasmussen, S.A., Reefhuis, J., Romitti, P.A., Lammer, E., Sun, L., Correa, A. 2007. Maternal Smoking and Environmental Tobacco Smoke Exposure and the Risk of Orofacial Clefts: *Epidemiology* 18(2): 226–233.
- Hovořáková, M., Lesot, H., Peterková, R., Peterka, M. 2006. Origin of the Deciduous Upper Lateral Incisor and Its Clinical Aspects. *Journal of Dental Research* 85(2): 167–171.
- Huang, C. S., Wang, W.I., Liou, E.J.W., Chen, Y.R., Chen, P.T.K., Noordhoff, M.F. 2002. Effects of Cheiloplasty on Maxillary Dental Arch Development in Infants with Unilateral Complete Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 39(5): 513–516.
- Hutton, T.J., Buxton, B.F., Hammond, P. 2001. Dense Surface Point Distribution Models of the Human Face. *In Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis, 2001. MMBIA 2001. IEEE Workshop on Pp.* 153–160.
- Janoušková, E. 2013. Vývoj patra u pacientů s orofaciálními rozštěpy po primární sutuře rtu. Diplomová práce. Přírodovědecká fakulta UK v Praze.
- Jelínek, R. 2004. Skripta Histologie a Embryologie.
- Jelínek, R. 1983. Rozštěp Rtu a Patra v Obraze Experimentu. Univerzita Karlova,.
- Jiang, R., Bush, J.O., Lidral, A.C. 2006. Development of the Upper Lip: Morphogenetic and Molecular Mechanisms. *Developmental Dynamics* 235(5): 1152–1166.

- Jones, M.C. 1988. Etiology of Facial Clefts: Prospective Evaluation of 428 Patients. *Cleft Palate J* 25(1): 16–20.
- Källén, K. 1997. Maternal Smoking and Orofacial Clefts. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 34(1): 11–16.
- Kapp-Simon, K.A., Krueckeberg, S. 2000. Mental Development in Infants with Cleft Lip And/or Palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 37(1): 65–70.
- Koltz, P.F., Wasicek, P., Mays, C., Bloom, J., Giroto, J.A. 2012. Growth Trajectory of Children and Adolescents with Isolated Cleft Lip And/or Palate through the First Two Decades of Life. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 41(10): 1244–1247.
- Krejčí, E., Kodet, O., Szabo, P., Borský, J., Smetana, K.Jr., Grim, M., Dvoránková, B. 2015. In Vitro Differences of Neonatal and Later Postnatal Keratinocytes and Dermal Fibroblasts. *Physiological Research* 64(4): 561.
- Kuderová, J., Borský, J., Černý, M., Müllerová, Z., Vohradník, M., Hrivnáková, J. 1995. Care of Patients with Facial Clefts at the Department of Plastic Surgery in Prague. *Acta Chirurgiae Plasticae* 38(3): 99–103.
- Lee, J., Nunn, J., Wright, C. 1997. Height and Weight Achievement in Cleft Lip and Palate. *Archives of Disease in Childhood* 76(1): 70–72.
- Leow, A., Lo, L. 2008. Palatoplasty: Evolution and Controversies. *Chang Gung Med J* 31(4): 335–45.
- Li, J., Johnson, C.A., Smith, A.A., Shi, B., Brunski, J.B., Helms, J.A. 2014. Molecular Mechanisms Underlying Skeletal Growth Arrest by Cutaneous Scarring. *Bone* 66: 223–231.
- Lindberg, N., Berglund, A. 2014. Mothers' Experiences of Feeding Babies Born with Cleft Lip and Palate. *Scandinavian Journal of Caring Sciences* 28(1): 66–73.
- Longaker, M.T., Whitby, D.J., Ferguson, M.W., Lorenz, H.P., Harrison, M.R., Adzick, N.S. 1994. Adult Skin Wounds in the Fetal Environment Heal with Scar Formation. *Annals of Surgery* 219(1): 65–72.
- Lorenz, H.P., Longaker, M.T., Perkocha, L.A., Jennings, R.W., Harrison, M.R., Adzick, N.S. 1992. Scarless Wound Repair: A Human Fetal Skin Model. *Development* 114(1): 253–259.
- Markus, A.F., Precious, D.S. 1997. Effect of Primary Surgery for Cleft Lip and Palate on Mid-Facial Growth. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 35(1): 6–10.
- Masarei, A.G., Sell, D., Habel, A., Mars, M., Sommerland, B.C., Wade, A. 2007. The Nature of Feeding in Infants With Unrepaired Cleft Lip And/or Palate Compared With Healthy Noncleft Infants. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 44(3): 321–328.
- McCarthy, J.G. 1990. *Plastic Surgery General Principles*, vol.1. WB Saunders Co.
- Mcheik, J.N., Levard, G. 2010. Growth in Infants in the First Two Years of Life after Neonatal Repair for Unilateral Cleft Lip and Palate. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 74(5): 465–468.

- Mcheik, J.N., Sfalli, P., Bondonny, J.M., Levard, G. 2006. Early Repair for Infants with Cleft Lip and Nose. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 70(10): 1785–1790.
- Meng, T., Shi, B., Wang, Q., Zheng, Q., Wu, M., Huang, L., Long, J., Li, S., Wang, Y., Li, B. 2007. A Comparative Study of Maxillary Growth Following Rotation-Advancement and Triangular Flap Unilateral Cleft Lip Repairs: An Experimental Study in Rabbits. *Annals of Plastic Surgery* 58(4): 434–440.
- Mestre, J.C., DeJesus, J., Subtelny, J.D. 1960. Unoperated Oral Clefts At Maturation. *The Angle Orthodontist* 30(2): 78–85.
- Millard, T., Richman, L.C. 2009. Different Cleft Conditions, Facial Appearance, and Speech: Relationship to Psychological Variables.
- Millard J.R., Ralph, D. 1980. *Cleft Craft: The Evolution of Its Surgery—Volume III: Alveolar and Palatal Deformities.*
- Mizuno, K, Ueda, A., Kani, K., Kawamura, H. 2002. Feeding Behaviour of Infants with Cleft Lip and Palate. *Acta Pædiatrica* 91(11): 1227–1232.
- Mohler, L.R. 1987. Unilateral Cleft Lip Repair. *Plastic and Reconstructive Surgery* 80(4): 511–516.
- Murat, I, Constant, I., Maud’huy, H. 2004. Perioperative Anaesthetic Morbidity in Children: A Database of 24 165 Anaesthetics over a 30-Month Period. *Pediatric Anesthesia* 14(2): 158–166.
- Murray, J.C. 2002. Gene/environment Causes of Cleft Lip And/or Palate. *Clinical Genetics* 61(4): 248–256.
- Murray, L., Hentges, F., Hill, J., Karpf, J., Mistry, B., Kreutz, M., Woodall, P., Moss, T., Goodacre, T. 2008. The Effect of Cleft Lip and Palate, and the Timing of Lip Repair on Mother–infant Interactions and Infant Development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 49(2): 115–123.
- Musgrave, R.H., Garrett, W.S. 1977. The Unilateral Cleft Lip. *Reconstructive Plastic Surgery* 3: 1371–1373.
- Mzezewa, S., Hamese, K., Mashego, T.A.B. 2014. Neonatal Cleft Lip Repair in Babies with Breastfeeding Difficulties at Polokwane Mankweng Hospital Complex. *South African Journal of Child Health* 8(4): 157–159.
- Paradise, J.L. 1975. Middle Ear Problems Associated with Cleft Palate. *Cleft Palate Journal* 12: 17–22.
- Peterka, M. 2008. Vývojové Poruchy Orofaciální Oblasti.
- Petráčková, I., Zach, J., Borský, J., Černý, M., Hacklová, R., Tvrdek, M., Janota, J. 2015. Early and Late Operation of Cleft Lip and Intelligence Quotient and Psychosocial Development in 3–7 Years. *Early Human Development* 91(2): 149–152.
- Ranalli, D.N., Mazaheri, M. 1975. Height-Weight Growth of Cleft Children, Birth to Six Years. *Cleft Palate J* 12(4): 400–404.

- Riski, J.E. 2002. Evaluation and Management of Speech, Language, and Articulation Disorders. Cleft Lip and Palate: From Origin to Treatment. New York: Oxford University Press, Inc. P: 354–370.
- Romitti, P.A., Lidral, A.C., Munger, R.G., Daack-Hirsch, S., Burns, T.L., Murray, J. 1999. Candidate Genes for Nonsyndromic Cleft Lip and Palate and Maternal Cigarette Smoking and Alcohol Consumption: Evaluation of Genotype-Environment Interactions from a Population-Based Case-Control Study of Orofacial Clefts. *Teratology* 59(1): 39–50.
- Rusková, H., Bejdová, Š., Peterka, M., Krajíček, V., Velemínská, J. 2014. 3-D Shape Analysis of Palatal Surface in Patients with Unilateral Complete Cleft Lip and Palate. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 42(5): e140–e147.
- Schutte, B.C., Murray, J.C. 1999. The Many Faces and Factors of Orofacial Clefts. *Human Molecular Genetics* 8(10): 1853–1859.
- Semb, G. 1991. A Study of Facial Growth in Patients with Unilateral Cleft Lip and Palate Treated by the Oslo CLP Team. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 28(1): 1–21.
- Seth, A.K., McWilliams, B.J. 1988. Weight Gain in Children with Cleft Palate from Birth to Two Years. *Cleft Palate J* 25(2): 146–50.
- Sheahan, P., Blayney, A.W., Sheahan, J.N., Earley, M.J. 2002. Sequelae of Otitis Media with Effusion among Children with Cleft Lip And/or Cleft palate1. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 27(6): 494–500.
- Shi, B., Losee, J.E. 2015. The Impact of Cleft Lip and Palate Repair on Maxillofacial Growth. *International Journal of Oral Science* 7(1): 14–17.
- Singh, G.D., Rivera-Robles, J., de Jesus-Vinas, J. 2004. Longitudinal Craniofacial Growth Patterns in Patients With Orofacial Clefts: Geometric Morphometrics. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 41(2): 136–143.
- Singh, G.D., Levy-Bercowski, D., Yáñez, M.A., Santiago, P.E. 2007. Three-Dimensional Facial Morphology Following Surgical Repair of Unilateral Cleft Lip and Palate in Patients after Nasoalveolar Molding. *Orthodontics & Craniofacial Research* 10(3): 161–166.
- Šmahel Z. 2001. Principy, teorie a metody auxologie. Praha – Nakladatelství Karolinum.
- Šmahel, Z. 1984. Craniofacial Morphology in Adults with Bilateral Complete Cleft Lip and Palate. *The Cleft Palate Journal* 21(3): 159–169.
- Šmahel, Z., Brejcha, M. 1983. Differences in Craniofacial Morphology between Complete and Incomplete Unilateral Cleft Lip and Palate in Adults. *The Cleft Palate Journal* 20(2): 113–127.
- Speltz, M.L., Endriga, M.C., Fisher, P.A., Mason, C.A. 1997. Early Predictors of Attachment in Infants with Cleft Lip And/or Palate. *Child Development* 68(1): 12–25.
- Speltz, M.L., Endriga, M.C., Hill, S., Maris, C., Jones, K., Omnell, M.L. 2000. Brief Report: Cognitive and Psychomotor Development of Infants with Orofacial Clefts. *Journal of Pediatric Psychology* 25(3): 185–190.

- Stephens, P., Saunders, P., Bingham, R. 1997. Neonatal Cleft Lip Repair: A Retrospective Review of Anaesthetic Complications. *Pediatric Anesthesia* 7(1): 33–36.
- Stuckey, J.G. 1966. Cleft Lip Repair. *Southern Medical Journal* 59(7): 832–838.
- Tennison, C.W. 1952. The Repair of the Unilateral Cleft Lip by the Stencil Method. *Plastic and Reconstructive Surgery* 9(2): 115–120.
- Tolarová, M., Červenka, J. 1998. Classification and Birth Prevalence of Orofacial Clefts. *American Journal of Medical Genetics* 75(2): 126–137.
- Tos, M. 1981. Upon the Relationship between Secretory Otitis in Childhood and Chronic Otitis and Its Sequelae in Adults. *The Journal of Laryngology & Otology* 95(10): 1011–1022.
- Vanboven, M.J., Pendeville, P.E., Veyckemans, F., Janvier, C., Vandewalle, F., Bayet, B., Vanwijck, R. 1993. Neonatal Cleft-Lip Repair - the Anesthesiologists Point-of-View. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 30(6): 574–578.
- Vanderas, A.P. 1987. Incidence of Cleft Lip, Cleft Palate, and Cleft Lip and Palate among Races: A Review. *Cleft Palate J* 24(3): 216–225.
- Vokurková, J., Elsnerová, L., Lukášová, O., Hufová, I. 2011. Vývoj Neonatální Péče a Zhodnocení Zkušeností Prvních Pěti Let Operací Rozštěpu Rtu v Neonatálním Období 66(6).
- Walker, B.E., Fraser, F.C. 1957. The Embryology of Cortisone-Induced Cleft Palate. *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 5(2): 201–209.
- Wasserman, G.A., Allen, R. 1985. MATERNAL WITHDRAWAL FROM HANDICAPPED TODDLERS. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 26(3): 381–387.
- Weatherleywhite, R.C.A., Kuehn, D.P., Mirrett, P., Gilman, J.I., Weatherleywhite, C.C. 1987. Early Repair and Breast-Feeding for Infants with Cleft-Lip. *Plastic and Reconstructive Surgery* 79(6): 879–885.
- Weinberg, S.M., Naidoo, S.D., Bardi, K.M., Brandon, C.A., Neiswanger, K., Resick, J.M., Martin, R.A., Marazita, M.L. 2009. Face Shape of Unaffected Parents with Cleft Affected Offspring: Combining Three-Dimensional Surface Imaging and Geometric Morphometrics. *Orthodontics & Craniofacial Research* 12(4): 271–281.
- Whitaker, L.A., Pashayan, H., Reichman, J. 1981. A Proposed New Classification of Craniofacial Anomalies. *Cleft Palate J* 18(3): 161–76.
- Wilhelmsen, H.R., Musgrave, R.H. 1966. Complications of Cleft Lip Surgery. *The Cleft Palate Journal* 3: 223.
- Will, L.A. 2000. Growth and Development in Patients with Untreated Clefts. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 37(6): 523–526.
- Wyszynski, D.F. 2002. *Cleft Lip and Palate : From Origin to Treatment: From Origin to Treatment*. Oxford University Press, USA.

Zarate, Y.A., Martin, L.J., Hopkin, R.J., Bender, P., Zhang, X., Saal, H.M. 2010. Evaluation of Growth in Patients With Isolated Cleft Lip And/or Cleft Palate. *Pediatrics* 125(3): E543–E549.

Zelditch, M.L., Swiderski, D.L., Sheets, H.D. 2012. *Geometric Morphometrics for Biologists: A Primer*. Academic Press.

Ziak, P., Fedeles J.Jr., Fekiacova, D., Hulin, I.Jr., Fedeles, J. 2009. Timing of Primary Lip Repair in Cleft Patients according to Surgical Treatment Protocol. *Bratislavske Lekarske Listy* 111(3): 160–162.

Zreaqat, M., Hassan, R., Halim, A.S. 2012. Facial Dimensions of Malay Children with Repaired Unilateral Cleft Lip and Palate: A Three Dimensional Analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 41(6): 783–788.