

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Antropologie a genetika člověka



Bc. et Bc. Lenka Jaklová

**Vývoj maxily a patra u pacientů s bilaterálními faciálními rozštěpy po
neonatální sutuře rtu**

Development of maxilla and palate in patients with bilateral orofacial clefts after
neonatal suture

Diplomová práce

Vedoucí práce: doc. RNDr. Jana Velemínská, PhD.

Konzultant: Mgr. Eva Hoffmannová

Praha, 2018

Prohlášení

Prohlašuji, že předkládanou diplomovou práci jsem vypracovala samostatně za použití uvedených literárních pramenů, a zároveň jsem práci ani její podstatnou část nepředložila k získání jiného nebo stejného akademického titulu. Souhlasím se zapůjčením své diplomové práce ke studijním účelům.

V Praze, dne

Lenka Jaklová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala doc. RNDr. Janě Velemínské, PhD. nejen za odborné vedení mé diplomové práce, ale také za cenné rady, ochotu a trpělivý přístup. Dále děkuji konzultance Mgr. Evě Hoffmannové za veškerou její pomoc při zpracování mé diplomové práce. Poděkování v neposlední řadě patří mé rodině, a to za podporu, kterou mi poskytovala v rámci celého studia.

Abstrakt

Cíle: Časná neonatální cheiloplastika je nový modifikovaný operační postup, který se využívá k léčbě jedinců s oboustrannými rozštěpy rtu a patra (BCLP). Stěžejním cílem diplomové práce bylo zhodnotit růst a vývoj maxily a patra u jedinců s BCLP po podstoupení neonatální cheiloplastiky. Dalším cílem bylo popsat morfologické odlišnosti mezi jedinci s kompletním oboustranným rozštěpem rtu a patra (cBCLP) a oboustranným rozštěpem rtu a patra s kombinovaným mostem (BCLP + KM). Analyzován byl vliv velikosti premaxily na růst a vývoj horní čelisti a patra v prvním roce života.

Materiál a metody: Padesát dentálních sádrových odlitků, získaných od 25 jedinců s BCLP, bylo analyzováno metodami klasické a geometrické morfometrie (metrická analýza, CPD-DCA, mnohorozměrná statistika). Analyzovány byly dva odlitky v odlišných věkových kategoriích. První byl získán před provedením neonatální cheiloplastiky (T0 průměrně 4,5 dne) a druhý před podstoupením palatoplastiky (T1 průměrně 11,5 měsíců).

Výsledky: Dle výsledků klasické morfometrie došlo ke konvergenci maxilárních segmentů směrem k premaxile, přičemž rozštěpové štěrbině se následkem toho zmenšily. Po podstoupení neonatální sutury rtu maxilární segmenty rostly do délky a nedocházelo k negativnímu zúžení dentoalveolárního oblouku. Velikost premaxily ovlivňuje růst maxily a patra – čím menší je premaxila, tím je růst příznivější. Výsledky geometrické morfometrie poukázaly na to, že variabilita formy byla větší v novorozeneckém věku a v průběhu prvního roku se vlivem růstu snížila. Barevné mapy identifikovaly oblasti, ve kterých došlo k největším růstovým a tvarovým změnám. Tyto oblasti jsou lokalizovány především na premaxile a na anteriorních a částečně posteriorních koncích maxilárních segmentů.

Závěr: Z výsledků klasické i geometrické morfometrie vyplývá, že neonatální cheiloplastika neměla negativní vliv na růst a vývoj horní čelisti a patra v sagitálním ani transverzálním směru. V průběhu prvního roku života nedošlo k redukci délky ani šířky horní čelisti a zúžení dentoalveolárního oblouku nebylo zaznamenáno.

Klíčová slova: neonatální cheiloplastika, oboustranné rozštěpy rtu a patra (BCLP), geometrická morfometrie, klasická morfometrie, kraniofaciální růst, vývoj patra.

Abstract

Objectives: Early neonatal cheiloplasty is a new modified surgery protocol for treating patients with bilatelar cleft lip and palate (BCLP). Although there are known a lot of benefits of this surgery, its influence on facial growth is still studied. Goals are to evaluate: (1) palatal morphology before and one year after neonatal cheiloplasty, (2) growth maxilla and palate using classic and geometric morphometry, (3) morphological differences between complete BCLP (cBCLP) and BCLP with combined bridge (BCLP+B), (4) effect of premaxillary size on the growth of maxilla and palate.

Materials and methods: Fifty virtual dental models of 25 cBCLP and BCLP+B patients were analysed using metric analysis, a coherent point drift – dense correspondence analysis (CPD-DCA) and multivariate statistic. Two plaster casts were taken from each patient, the first before neonatal cheiloplasty (mean age 4,5 days) and the second before palatoplasty (mean age 11,5 months).

Results: The upper jaw segments converge towards premaxilla. This fact leads to reduction of alveolar cleft width but the upper jaw segments has grown in length direction. There is no decrease of the dentoalveolar arc after early neonatal cheiloplasty. The size of premaxilla affects dimensions of anterior parts of the upper jaw segments. According to geometric morphometry palatal form variability is greater in neonatal group and is reduced due to undisturbed growth during observed period. Colour-coded maps and maps of significance indicate areas with the greatest growth potential. These areas are located on premaxilla and partly on anterior and on posterior ends of both segments.

Conclusions: According to our results neonatal cheiloplasty has no negative effect on the growth of maxillary segments in transversal and sagittal direction. CPD-DCA method is suitable for detailed evaluation of palatal morphology and development.

Key words: neonatal cheiloplasty, bilatelar cleft lip and palate (BCLP), geometric morphometry, classic morphometry, craniofacial growth, palatal development.

Obsah

SEZNAM ZKRATEK	8
ÚVOD	9
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 LÉČBA BILATERÁLNÍHO ROZŠTĚPU RTU A PATRA.....	11
1.1 ORTODONTICKÁ A JINÁ LÉČBA	11
1.2 CHIRURGICKÁ LÉČBA	13
1.2.1 Cheiloplastika	14
1.2.1.1 Metody cheiloplastiky v České republice	15
1.2.1.2 Cheiloplastika dle klasického operačního postupu	17
1.2.2 Neonatální sutura rtu	18
1.2.2.1 Anesteziologie	19
1.2.2.2 Psychosociální vliv na jedince a rodinu	21
1.2.2.3 Estetické výsledky a fetální hojení	22
1.2.2.4 Výživa a hmotnost jedince	24
1.2.2.5 Zkrácená délka hospitalizace	25
1.2.3 Palatoplastika	26
2 VÝVOJ OBLIČEJE A PATRA V PRŮBĚHU PRVNÍHO ROKU ŽIVOTA.....	29
2.1 EMBRYONÁLNÍ RŮST A VÝVOJ OROFACIÁLNÍ OBLASTI	29
2.1.1 Vývoj patra	30
2.1.2 Vznik oboustranného rozštěpu rtu a patra	31
2.2 POSTNATÁLNÍ RŮST A VÝVOJ OROFACIÁLNÍ OBLASTI	33
2.2.1 Morfologie maxily a patra u neoperovaných BCLP jedinců	33
2.2.2 Morfologie maxily a patra u operovaných BCLP jedinců	35
2.2.2.1 Vliv klasické cheiloplastiky na růst a vývoj orofaciální oblasti u BCLP jedinců	35
2.2.2.2 Vliv neonatální sutury rtu na růst a vývoj orofaciální oblasti u BCLP jedinců	37
2.2.2.3 Srovnání klasické a neonatální cheiloplastiky	38
II PRAKTICKÁ ČÁST	40
3 HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE.....	40
4 MATERIÁL.....	41
5 METODY.....	43
5.1 SBĚR A ÚPRAVA DAT	43
5.2 CHYBA MĚŘENÍ	45
5.3 ANALÝZA DAT	46
5.3.1 Klasická morfometrie	46
5.3.1.1 T-test	47
5.3.1.2 Dvoucestná ANOVA	47
5.3.2 Geometrická morfometrie	48
5.3.2.1 Coherent point drift – Dense correspondence analýza	48
5.3.2.2 Analýza hlavních komponent	49
5.3.2.3 Superprojekční metody	50
6 VÝSLEDKY	52
6.1 KLASICKÁ MORFOMETRIE	52
6.1.1 Hodnocení mezíhlavních rozdílů velikosti patra ve věku T0 a T1	52
6.1.2 Hodnocení rozdílů rozměrů patra mezi typy vady (cBCLP a BCLP + KM) ve věku T0 a T1	53
6.1.3 Hodnocení růstu rozměrů patra u obou typů vad (cBCLP a BCLP + KM) v prvním roce života	54
6.1.4 Vliv velikosti premaxily a typu rozštěpové vady na změny rozměrů patra v průběhu prvního roku života	56
6.2 GEOMETRICKÁ MORFOMETRIE	58
6.2.1 Variabilita tvaru a formy patra	58

6.2.1.1	Variabilita formy patra.....	59
6.2.1.2	Variabilita tvaru patra	61
6.2.2	<i>Longitudinální změny růstu patra v prvním roce</i>	63
6.2.2.1	Longitudinální růstové změny patra u cBCLP jedinců	64
6.2.2.2	Longitudinální růstové změny patra u BCLP + KM jedinců	65
6.2.2.3	Longitudinální tvarové změny patra u cBCLP jedinců	67
6.2.2.4	Longitudinální tvarové změny patra u BCLP + KM jedinců	69
7	DISKUZE	71
7.1	HODNOCENÍ ROZDÍLŮ MEZI JEDINCI S BCLP	72
7.1.1	<i>Mezipohlavní rozdíly ve velikosti patra</i>	72
7.1.2	<i>Signifikantní rozdíly rozměrů patra mezi typy vady (cBCLP, BCLP + KM)</i>	72
7.2	RŮST ROZMĚRŮ PATRA U OBOU TYPŮ VADY (BCLP, BCLP + KM) V PRVNÍM ROCE ŽIVOTA	74
7.3	VLIV VELIKOSTI PREMAXILY NA RŮST A VÝVOJ MAXILY A PATRA.....	75
7.4	VYHODNOCENÍ MAXILÁRNÍHO POVRCHU METODAMI GEOMETRICKÉ MORFOMETRIE	76
7.4.1	<i>Variabilita formy a tvaru horní čelisti a patra</i>	77
7.4.2	<i>Detailnější hodnocení růstu horní čelisti a patra</i>	77
8	ZÁVĚR	80
9	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	82

Seznam zkratek

2D	Dvojměrný
3D	Trojměrný
CPD – DCA	Coherent point drift – dense correspondence analýza
BCLP	Oboustranný rozštěp rtu a patra
cBCLP	Kompletní oboustranný rozštěp rtu a patra
BCLP + KM	Oboustranný rozštěp rtu a patra s kombinovaným mostem
BCLP + MM	Oboustranný rozštěp rtu a patra s měkkým mostem
ECM	Extracelulární matrix
HASA	Glykoprotein stimulující kyselinu hyaluronovou
MMP	Matrixové metaloproteinázy
PCA	Analýza hlavních komponent
PC1	První hlavní komponenta
PC2	Druhá hlavní komponenta
SHH	Sonic hedgehog geny, jejichž dráhy se účastní embryonálního vývoje
SD	Směrodatná odchylka
TIMP	Tkáňové inhibitory matrixových metaloproteináz
T0	Věk před provedením neonatální cheiloplastiky, průměrně 4,5 dne
T1	Věk před provedením palatoplastiky, průměrně 11,5 měsíců
UCLP	Jednostranný rozštěp rtu a patra

Úvod

Orofaciální rozštěpy jsou komplexní a nejběžněji se vyskytující vrozené vývojové vady (Semb, 1991; Wyszynski, 2002; Eppley et al., 2005; Sivertsen et al., 2008; Bartzela et al., 2010; Mossey et al., 2011). Některé z nich mohou být diagnostikovány ultrazvukem v prenatálním období, častěji jsou zjištěny až po porodu (Merritt, 2005). V závislosti na mechanismu narušení embryogeneze obličeje mohou vznikat různé typy rozštěpů (Vacek, 2006). Tato diplomová práce se zaměřuje na léčbu bilaterálních (oboustranných) rozštěpů rtu a patra (BCLP).

Oboustranné rozštěpy rtu a patra jsou považovány za nejzávažnější malformace orofaciální oblasti (Dahl, 1970; Narula and Ross, 1970; Semb, 1991; da Silva Filho et al., 1998; Mossey and Modell, 2012). Celoživotně je vyžadována multidisciplinární léčba, spočívající ve spolupráci neonataloga, otolaryngologa, pediatra, stomatologa, protetika, logopeda, psychologa aj. (Kuderová et al., 1996; Borský et al., 2012a). Za účelem poskytnutí optimální péče byly vyvinuty různé chirurgické postupy. Ideálním cílem je dospět k takovému postupu, který nemá negativní vliv na růst obličeje (Murray, 2002; Mossey et al., 2009; Andlin Sobocki et al., 2012). Údaje o léčbě jedinců s BCLP jsou vzhledem k nízké prevalenci poměrně vzácné, a tudíž lze různé léčebné protokoly jen obtížně vyhodnocovat a vzájemně porovnávat (Friede and Pruzansky, 1972; Semb, 1991).

Přestože včasná operace a multidisciplinární léčba může napravit většinu strukturních odchylek, jedinci se celoživotně potýkají se sociálními a estetickými problémy. Rozštěpové vady negativně ovlivňují vzhled, psychiku a v neposlední řadě socializaci jedince, která je obtížnější v důsledku řečových a sluchových problémů (méně srozumitelná výslovnost, časté záněty středoušní dutiny apod.) (Ngai et al., 2005; Dušková, 2007; Mossey et al., 2009).

Původ rozštěpových vad je multifaktoriální a zahrnuje genetické a environmentální faktory. S rozvojem genomických, kvantitativních a molekulárních analytických metod se zlepšuje identifikace genetických příčin rozštěpových poruch (Haque and Alam, 2015). Vznik rozštěpových vad je zhruba ve 20 % případů geneticky ovlivněn. Jednotlivé geny ale bývají neznámé (Peterka, 2007). Předpokládá se, že se syndromatickými i nesyndromatickými orofaciálními rozštěpy je asociováno přibližně 350 genů; identifikovány jsou pouze geny

související s jednotlivými syndromy. Funato a Nakamura (2017) rozeznali některé kandidátní geny spojené s různými typy orofaciálních rozštěpů. Některé z těchto genů mohou ovlivňovat vývoj jazyka; orofaciální rozštěpy pak mohou vznikat během palatogeneze jako sekundární defekt. Za pomoci zvířecích modelů byly také analyzovány některé molekulární dráhy zodpovědné za správný embryonální vývoj patra (Burg et al., 2016).

Mezi nejrizikovější environmentální faktory je řazeno užívání tabákových výrobků a alkoholu v průběhu těhotenství, nutriční faktory, virové infekce, požívání některých léků, gestační krvácení a stres v raných fázích gravidity. Mezi další teratogeny jsou zahrnovány glukokortikoidy, fenytoin, kyselina valproová, thalidomid, herbicidy a dioxiny (Haque and Alam, 2015). Některé studie prokázaly signifikantní vztah mezi mateřskou obezitou a vznikem orofaciálních rozštěpů, ačkoli molekulárně-genetické mechanismy tohoto jevu nebyly dosud plně objasněny (Blanco et al., 2015). Dle Peterky (2007) nelze až v 70 % případů nalézt jednoznačnou příčinu způsobující orofaciální rozštěpy.

Multifaktoriální charakter vzniku rozštěpových vad má negativní vliv na prevenci i léčbu těchto malformací. Cheiloplastika je prvním operačním zákrokem, který jedinci s BCLP prodělávají. Načasování operace se u BCLP pohybuje v podobném časovém rozmezí jako u jedinců s unilaterálními (jednostrannými) rozštěpy rtu a patra (UCLP). Cheiloplastika bývá tradičně prováděna během prvních třech až šesti měsíců života dítěte (Weinfeld et al., 2005). V současné době některá pracoviště přistupují k časnější cheiloplastice, tzv. neonatální sutuře rtu, kdy jsou rozštěpové vady operovány již v prvním týdnu po narození. V České republice se neonatální sutura rtu provádí od roku 2005 ve fakultní nemocnici Motol v Praze a ve fakultní nemocnici Brno, přičemž dosažené výsledky lze označit za pozitivní.

Cílem diplomové práce je popsat vývoj maxily a patra u BCLP jedinců ve dvou věkových kategoriích (T0 před podstoupením časné cheiloplastiky a T1 po podstoupení neonatální cheiloplastiky). Komparace jedinců v T0 a T1 poskytuje významné informace o vývoji horní čelisti a patra v průběhu prvního roku života, kdy růst a vývoj struktur není ovlivněn palatoplastikou a dalšími chirurgickými zásahy. Metodologie je založena na morfometrické analýze dentálních sádrových odlitků jedinců s různým rozsahem BCLP (celkový BCLP a BCLP s kombinovaným mostem), které byly převedeny do 3D podoby, upravovány a podrobeny metodám klasické a geometrické morfometrie.

I Teoretická část

1 Léčba bilaterálního rozštěpu rtu a patra

Jedinci s BCLP, zejména v důsledku protruze premaxily, nedostatečnému vývoji kolumely a deformacím maxilárních laterálních segmentů, vyžadují komplexní, celoživotní a intenzivní lékařskou péči (Friede and Pruzansky, 1972; Wada et al., 1984; Berkowitz, 1996; Gomes et al., 2009). V prvních letech života tato péče zahrnuje chirurgickou a ortodontickou intervenci, v pozdějším období je pak nutný zásah otolaryngologa, protetiky, logopeda, foniatra a dalších specialistů (Kuderová et al., 1996; Borský et al., 2012a).

Neonatální cheiloplastika je chirurgická reparace rtu načasovaná do prvního týdne života jedince (Borský et al., 2012a). Mezi prvním až čtvrtým rokem se provádí palatoplastika uzavírající patro, která je doprovázena ortodontickou léčbou. Cílem následné protetické léčby je zajištění příznivého tvaru, postavení a rozměrů alveolárních oblouků. Některé zubní anomálie, například absence (anodoncie) postranních horních řezáků nebo druhých premolárů, zkřížený nebo obrácený skus a další odchylky polohy zubů, jsou v pozdějším věku pro jedince s rozštěpy typické. Nejčastějšími anomáliemi jsou odchylky v počtu, velikosti a tvaru zubů a také abnormality ve vývoji zubů a načasování jejich erupce (Vieira, 2003). Hypodoncie se častěji vyskytuje u dívek s BCLP v permanentním chrupu (Deepti et al., 2007; Tortora et al., 2008; Lai et al., 2009). Jedinci s rozštěpy vykazují signifikantně více dentálních anomálií než zdraví jedinci, a to i mimo rozštěpenou oblast. Frekvence dentálních odchylek se zvyšuje se závažností vady (Bartzela et al., 2010). Absence horních řezáků může být výsledkem tkáňové nedostačivosti v mediální nasální nebo maxilární oblasti (Hovořáková et al., 2006; Tortora et al., 2008; Paradowska-Stolarz et al., 2014). V každém případě je nezbytné zahájit protetickou a další doplňující léčbu co nejdříve (Bardach and Eisbach, 1977; Borský et al., 2012a).

1.1 Ortodontická a jiná léčba

Aplikace ortodontické léčby má významný vliv na estetiku obličeje. Načasování ortodontické péče bývá různé; běžně probíhá během období dočasné nebo smíšené dentice, ale existují i prechirurgické přístupy (Cassi et al., 2017). Obecně lze léčbu rozdělit do čtyř

vývojových fází založených především na stupni dentálního vývoje (neonatální období, období dočasné dentice, smíšené dentice a permanentního chrupu) (Pruzansky, 1964; Berkowitz, 1996; Grayson and Cutting, 2001). Cílem ortodontické péče je tvorba příznivějších podmínek pro růst midfaciální oblasti, normalizace intermaxilárních vztahů a odstranění morfologických nebo funkčních zubních nedostatků (Long et al., 2000; Cassi et al., 2017).

Chirurgické reparace dosahují lepších výsledků aplikací prechirurgické neonatální ortopedie, jejímž cílem je normalizace a stabilizace jednotlivých maxilárních segmentů a jejich přiblížení k běžné anatomické poloze. Posunu maxilárních a premaxilárních segmentů a normalizace jejich vzájemných vztahů lze dosáhnout prostetickou manipulací, která vyvine dostatečnou sílu k vytvoření normálního dentálního oblouku (Pruzansky, 1964; Cassi et al., 2017; Kobayashi et al., 2017).

Centralizace a retrakce premaxily patří mezi nejobtížnější korekce jedinců s BCLP, jejichž premaxila je těžce dislokovaná a v extrémní protruzi. Prechirurgická ortopedická léčba je zaměřena na zasunutí premaxily a přiblížení maxilárních segmentů anteriorním směrem, což vede k zúžení rozštěpové štěrbině a celkovému ulehčení chirurgického zákroku (Li et al., 2014a; Cassi et al., 2017).

Normalizace polohy maxilárních segmentů ještě před chirurgickou terapií lze dosáhnout například užíváním pasivních, semiaktivních nebo aktivních intraorálních prostředků (Huddart et al., 1969; Nolst Trenite, 2006; Kiya et al., 2018). Další možností je použití extraorálních pásků umístěných nad prominující premaxilu, které taktéž usnadňuje provedení cheiloplastiky (Honda et al., 1995). Stále častěji uplatňovanou metodou je tzv. modelování měkkého nosu (nasal molding) a jeho modifikace, která je založena na remodelaci deformované alární chrupavky, čímž je zajištěna větší stabilita nosu a snižuje se potřeba dalších korekcí nosních deformit. Dalšími výhodami této metody jsou prodloužení kolumely, zlepšení nasální symetrie, zúžení rozštěpových štěrbin a zatlačení protruzivní premaxily ještě před chirurgickým zákrokem (Grayson et al., 1999; Grayson and Cutting, 2001). Lepších výsledků centralizace a zatlačení premaxily současně s nápravou některých palatálních deformit dosahují některé modifikace této metody (Spengler et al., 2006; Kozelj, 2007; Li et al., 2014a; Restrepo et al., 2016). Ačkoli metody prechirurgické ortodontické léčby dosahují vynikajících výsledků co se týče normalizace dentoalveolárního oblouku,

používají se pouze v některých léčebných centrech a obecně jejich aplikace není považována za nezbytnou (Wyszynski, 2002).

Další ortodontická léčba, zaměřující se na vývoj řeči, usnadnění polykání a normalizaci postavení jazyka, bývá prováděna až ve vyšším věku jedinců, kdy již disponují smíšeným nebo permanentním chrupem. Již po vytvoření dočasného chrupu je u některých jedinců možno stanovit typ a rozsah vyvíjející se malookluze (Tindlund, 1994).

Doplňující péče v pozdějším věku spočívá ve spolupráci foniatra a logopeda, kteří sledují, zda vývoj řeči jedince odpovídá normě (rezonance, fonace, artikulace, jazykový rozvoj) (Bruneel et al., 2018). Od raného novorozeneckého věku jsou doporučeny pravidelné návštěvy ORL specialisty, který u jedinců sleduje *otitis media secretorica*, tedy sterilní zánět středouší, který vzniká jako důsledek dysfunkce Eustachovy trubice (Paradise et al., 1969; Broen et al., 1996; Sharma and Nanda, 2009). Svaly měkkého patra nejsou schopny správné kontrakce a následného otevření Eustachovy trubice, což vede k podtlaku ve středním uchu. Tento podtlak má za následek zatažení tympanické membrány a vylučování sliznice z tkání prostřednictvím osmózy do středního ucha. Sterilní zánět středoušní dutiny je asociován se středně závažnou poruchou sluchu, přičemž signifikantněji se vyskytuje u dětí s rozštěpy (Skuladottir et al., 2015; Sundman et al., 2016; Imbery et al., 2017).

1.2 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba rozštěpových vad výrazně zlepšuje estetiku obličeje jedinců. Cílem léčby je napomoci takovému vývoji ústního ústrojí (patro, ret, alveolární výběžek), který adekvátně funguje během dýchání, sání, žvýkání, polykání a řeči (Kilpelainen et al., 1996). Některé chirurgické postupy mohou mít negativní vliv na kraniofaciální a dentoalveolární morfologii (Ross, 1987). Úspěšnost chirurgické léčby ovlivňuje typ a závažnost rozštěpové vady, načasování a zvolená metoda operace, zručnost a zkušenost chirurga, růstový potenciál jedince a další (Ross, 1987; Semb, 1991; Heliovaara et al., 1994).

V průběhu prvního měsíce života jedinců bývá stanovena diagnóza, chirurgická léčba pak probíhá obvykle v prvním roce života (Dušková, 2007). Prvním léčebným krokem bývá cheiloplastika, sloužící k rekonstrukci normální anatomie a funkce rtu, korekci nosu a nosního dna se správným vyrovnáním linie dásní (Cassell et al., 2009). Diskuze odborníků o nejlepším věku dítěte k provedení operačního zákroku vedly ke vzniku několika

názorových proudů, z nichž jeden se například vyslovuje pro tzv. neonatální cheiloplastiku provedenou těsně po narození. V rámci druhého názorového proudu je pak preferována klasická cheiloplastika, načasovaná průměrně mezi třetí a šestý měsíc života dítěte (Dvořák, 2009; Vokurková et al., 2011).

V případě BCLP, kdy rozštěpová vada zasahuje až do oblasti patra, je dalším krokem palatoplastika. Ta se provádí za účelem uzavření patrového defektu a k nápravě veropharyngeální insuficience (Cassell et al., 2009). Výsledek palatoplastiky je rozhodující pro správnost řečového projevu, funkci Eustachovy trubice a růst obličeje jedince. Děti, které mají patro uzavřené před prvním rokem života, dosahují normálního mluveného projevu dříve a snadněji než děti, u kterých byla palatoplastika provedena až po prvním roce života (Wyszynski, 2002). Některé studie srovnávají morfologii patra jedinců s rozštěpy s poruchami řeči a bez vad řeči a poukazují na přítomnost některých morfologických odchylek u jedinců s BCLP s patalolalií. Uvádí, že jedinci s poruchami řeči mají nižší, užší a zkrácené patro (Nishikubo et al., 2009; Hamtilová, 2011).

V případě potřeby se provádí další sekundární procedury, například sulcoplastika, columeloplastika, pharyngoplastika, revize rtu nebo nosu, osteotomie brady a další. U jedinců s BCLP se provádí repozice ventrokaudálně dislokované premaxily (Geraedts et al., 2007). V některých případech BCLP se současně s neonatální cheiloplastikou provádí osteotomie premaxily s cílem redukce protruze nebo torze. Výhodou aplikace osteotomie v raném období je snadnější začlenění jedinců do společnosti a lepší vývin faciálních struktur (kolumela, filtrum) (Kobayashi et al., 2017).

1.2.1 Cheiloplastika

Cílem cheiloplastiky je dosažení normálního vývoje faciálních struktur, uzavření rozštěpové štěrbinou, zlepšení příjmu potravy a řeči, předcházení sekrektorické otitidě a s tím souvisejícím sluchovým problémům a dosažení vynikajících estetických výsledků (Bitter, 2001; Haque and Alam, 2015). Cheiloplastika představuje operační protokol, který má zásadní vliv na budoucí vzhled jedince. Rozsah tohoto rekonstrukčního chirurgického zákroku se liší v závislosti na závažnosti rozštěpové vady.

V případě BCLP jsou střední etáže obličeje narušeny bilaterální rozštěpovou štěrbinou. Novorozenci s oboustranným rozštěpem rtu a patra mají narušený tvar nasolabiální oblasti, zahrnující protruzi premaxily, hypoplastickou maxilu (menší horní čelist v důsledku

nedostatečného vyvinutí maxilárních kostí), tupý nasolabiální úhel, malé prolabium, krátkou kolumelu nebo kombinaci výše uvedeného (Mishima et al., 1997; Geraedts et al., 2007).

Nejnápadnějším rysem jedinců s BCLP je extrémně prominující premaxila, která je od narození pohyblivá a pouze částečně fixovaná k vomeru. Protruze premaxily je způsobená nadměrnou stimulací premaxilo-vomeronasálního švu v důsledku nedostatečné funkce svěrače *musculus orbicularis oris* a tlaku horního rtu (Pruzansky, 1971). Extrémní vyklenutí premaxily může vzniknout také v důsledku aktivní roztažitelnosti sutury tlakem spodního rtu. V případě výrazné protruze premaxily, doprovázené kaudálním posunem mezičelisti, je na místě osteotomie premaxily, tedy její kraniální posun zpět mezi laterální segmenty a fixace (Scott et al., 2007). Směr růstu premaxily je ovlivněn septo-premaxilárním vazem a tlakem jazyka a rtů (Latham, 1973; Broen et al., 1996; Bittermann et al., 2016).

Provedení cheiloplastiky má pozitivní i negativní efekt na růst a vývoj faciálních struktur. Chirurgická reparace rtu má formující efekt a způsobuje retrakci alveolární části premaxily. Zasunutí premaxily vede k poklesu konvexity obličeje, což dlouhodobě pozitivně ovlivňuje estetický vzhled obličeje (Vargervik, 1983). Na druhou stranu tento chirurgický zákrok obecně přispívá k retardaci maxilárního a vomerálního růstu v důsledku zvýšeného tlaku zjizvené tkáně, který působí na okolní struktury (Latham, 1973; Friede and Pruzansky, 1985). Zvýšení tlaku na anteriorní segment maxilárního dentálního oblouku coby důsledek operace může vést k narušení růstu horní čelisti v anteriorním směru (Huang et al., 2002).

Smyslem cheiloplastiky je rekonstrukce měkké tkáně nasolabiálního komplexu. Součástí úspěšně provedené operace jsou funkční *musculus orbicularis oris*, symetrický Kupidův luk, nasální symetrie a správná poloha alárních chrupavek při konstrukci nosní špičky a kolumely, správná velikost a tvar filtra, nenápadná jizva, absence zářezu do retní červeně a další (Mulliken et al., 2003; Chait et al., 2009; Khosla et al., 2012). V současné době neexistuje takový typ operace, který by naplňoval všechna uvedená východiska úspěšné operativy. Z tohoto důvodu bylo navrženo mnoho odlišných chirurgických procedur, které vykazují odlišné výsledky (Huang et al., 2002; Alam et al., 2008; Apostol, 2008).

1.2.1.1 Metody cheiloplastiky v České republice

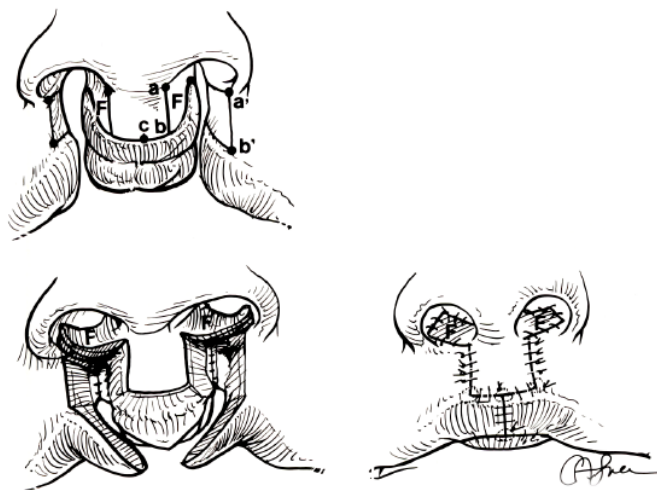
Chirurgická oprava BCLP je méně uspokojivá, než operace jednostranného rozštěpu rtu (UCLP) (Geraedts et al., 2007). Existuje velké množství různých operačních schémat,

přičemž v předložené práci jsou detailněji popsány zavedené a nejčastěji užívané techniky léčby BCLP (Millard, 1971).

Millardova metoda rotačně posuvného laloku spočívá v uzávěru rozštěpové štěrbiny rotačním posunem za pomoci protilehlých a do sebe zapadajících laloků (Hoffman, 1968). Millardova metoda zahrnuje kompletní vyvýšení prolabia a rekonstrukci *m. orbicularis oris* podél premaxily, a to náklonem laterálních segmentů prolabia. V případě reparací BCLP by dle Millarda (1971) mělo být prolábium umístěno k hranici červeně rtů. Pozitivem této techniky je estetický vzhled a poloha jizvy. Oproti tomu nevýhodou je přetrvání napětí nad kožně slizniční hranicí (Millard, 1964). Některé modifikace Millardovy metody spočívají v opravě bez náklonu bočních segmentů prolabia.

V případě oboustranných rozštěpových vad lze využít také modifikovanou metodu dle Delaira, která rekonstruuje nasolabiální svaly se současnou korekcí deformit. Tato metoda umožňuje kompletní obnovu narušených anatomických struktur (Delaire, 1978).

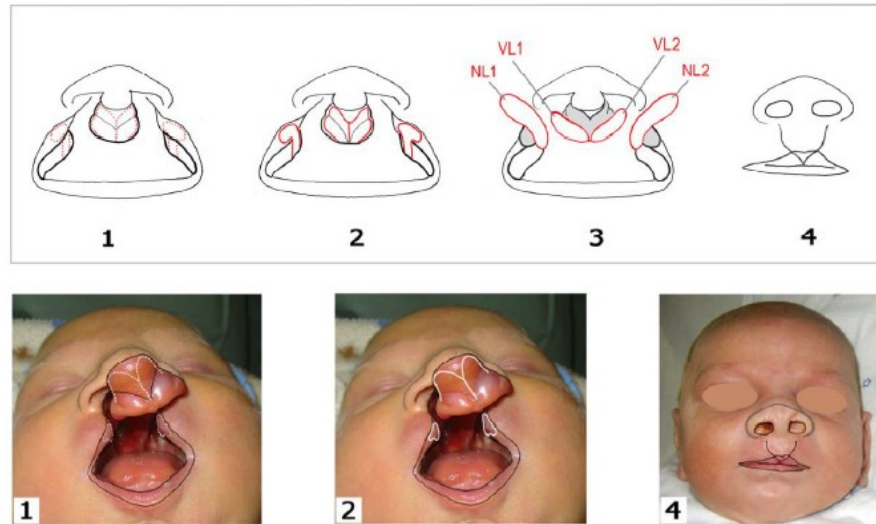
Pro léčbu oboustranného rozštěpu rtu se využívá metoda dle Veau a její modifikace. Operace spočívá v uzávěru obou rozštěpových štěrbin tzv. oboustrannou přímou suturou. Schéma operačního postupu je patrné na obrázku č. 1. Řezy jsou umístěny podél filtra na prolabiu. Z laloků rozštěpových okrajů je vytvořeno vestibulum (Veau and Borel, 1931).



Obrázek 1 - Schéma operačního postupu dle Veau u jedinců s BCLP. Upraveno dle Veau and Borel (1931).

Modifikace operace dle Veau umožňuje lepší modelaci nosu a rtu u oboustranných vad bez napětí tkání. Využívají se dva slizniční laloky (VL 1, VL 2), prohlubující horní ústní

vestibulum, a dva laloky (NF 1, NF 2), prohlubující boky a spodinu nosní (Borský, 2014). Po operaci nosí jedinci silikonové nostrily, které zachovávají tvar korigované nosní přepážky (Borský et al., 2007).



Obrázek 2 - Schématický operační postup metody dle Veau u jedince s BCLP. Upraveno dle Borský (2014).

1.2.1.2 Cheiloplastika dle klasického operačního postupu

Detailněji jsou popsány dva možné operační protokoly, které se liší svým načasování: klasická cheiloplastika a neonatální sutura rtu. Ohledně jejich výhod a nevýhod panují spory již mnoho let (Wilhelmsen and Musgrave, 1966; Harris et al., 2010). Významnou roli v načasování operace představuje zdravotní stav jedince a rozhodnutí zákonných zástupců dítěte, kteří jsou podrobně seznámeni s výhodami i riziky obou operačních postupů (Vokurková et al., 2011).

Obecně preferované načasování operace spadá do rozmezí mezi dvěma a šesti měsíci věku dítěte, s optimem přibližně ve třech měsících života. Jedním z důvodů pozdější operace je zvýšené riziko anestézie v neonatálním období. Závažnější pooperační komplikace jsou očekávány u dětí, které váží nejméně čtyři a půl kilogramu (deset liber), jejichž hladina hemoglobinu nepřesahuje deset gramů a jejichž počet leukocytů je menší než deset tisíc (Wilhelmsen and Musgrave, 1966). Millard (1976) navíc doporučuje, aby dítě bylo nejméně deset týdnů staré. Dalším důvodem pro klasickou cheiloplastiku je větší vyzrálost anatomických struktur spjatá s větší velikostí rtů, která usnadňuje manuální provedení operace (Akin et al., 1991; Borský et al., 2012a).

Lze shrnout, že hlavními výhodami klasické cheiloplastiky jsou snadnější manuální provedení operace starších dětí s vyvinutějšími anatomickými strukturami a snížené riziko anestézie oproti metodě aplikované v neonatálním období (Stengelhofen, 1989; Freedlander et al., 1990; Slade et al., 1999; McIntyre et al., 2016).

1.2.2 Neonatální sutura rtu

V oblasti novorozenecké chirurgie a anestézie došlo k pokroku a některé studie ukazují, že chirurgický zásah hned po narození nepředstavuje pro novorozence závažné riziko (Bromley et al., 1983; Sandberg et al., 2002; McHeik et al., 2006; Galinier et al., 2008). Neonatální cheiloplastika proto může představovat alternativu ke klasickému operačnímu postupu. Neonatální sutura rtu se běžně provádí v prvních dvacetiosmi dnech života jedinců. V současné době je možné úspěšně provést neonatální suturu rtu již v prvním týdnu po narození dítěte, přičemž ideální doba načasování se pohybuje v rozmezí od deseti dnů do dvacetičtyř hodin po porodu (Akin et al., 1991; Desai, 1997; Galinier et al., 2008; Harris et al., 2010; Vokurková et al., 2011). Hlavními výhodami časně operace jsou vynikající estetické výsledky v důsledku fetálního hojení, pozitivní psychosociální dopad na celou rodinu jedince a zlepšení příjmu potravy (Akin et al., 1991; Borský et al., 2012a).

Brzký chirurgický zásah nevede k vyšší perioperační mortalitě či neonatální morbiditě a výsledek neonatální sutury je srovnatelný s klasickým operačním postupem (Burt and Byrd, 2000; Borský et al., 2007; Dadáková et al., 2016; Hoffmannová et al., 2016). Riziko anestézie je velmi malé a jedinci podstoupivší neonatální suturu rtu v prvních dvacetiosmi dnech života vykazují velmi nízkou míru komplikací (Calteux et al., 2013).

Jednou z výhod klasické cheiloplastiky jsou větší anatomické struktury starších dětí, usnadňující provedení zákroku. Stark (1968) však uvádí, že vertikální nárůst rtu v prvních třech měsících života je menší než dva milimetry. Je proto nepravděpodobné, že by zvětšení struktur podstatněji usnadnilo průběh operace. Novorozenec krátce po porodu disponuje velkou fyziologickou adaptabilitou a vykazuje mnoho antistresových mediátorů z těla matky (Vokurková et al., 2011). Vzhledem k přetrvávajícímu fetálnímu hojení ran, které je patrné ještě krátce po narození, technika vykazuje dobré estetické výsledky (Lorenz et al., 1992; Li et al., 2014b).

Provedení neonatální sutury rtu ovlivňuje růst a vývoj obličeje. Významný je tzv. tvarovací efekt operace, který působí na alveolární segmenty. Tento efekt pravděpodobně způsobuje

vzájemný kontakt alveolárních segmentů (Mazaheri et al., 1993). U jedinců s úplným bilaterálním rozštěpem rtu a patra byla prominence premaxily minimalizována tlakem z rekonstruovaného rtu (Honda et al., 1995). Neonatální sutura rtu nepoškozuje maxilofaciální růst a je pravděpodobné, že časná remodelace *m. orbicularis oris* podporuje rekonstrukci zubních oblouků a podílí se na redukci alveolárně-palatinové sutury, pokud je přítomna (Bardach and Morris, 1990; Park and Ha, 1995).

Neonatální sutura rtu je v České republice aplikována od roku 2005, a to ve Fakultní nemocnici Motol v Praze MUDr. J. Borským, Ph.D. a ve Fakultní nemocnici Brno MUDr. J. Vokurkovou, Ph.D. Ostatní pracoviště v České republice se přiklánějí ke klasické cheiloplastice, například Čákrťová et al. (2007) z nemocnice Královské Vinohrady doporučuje operaci provést po třetím měsíci života dítěte. Zkušenosti lékařů praktikujících časnou cheiloplastiku jsou kladné a vyzdvihují zejména pozitivní psychosociální dopad na rodiče, zrychlení enterální výživy dítěte včetně kojení, pozitivní vliv na vývoj anatomických struktur, zkrácenou dobu hospitalizace na jednotce intenzivní péče a minimalizaci umělé plicní ventilace (Borský et al., 2007, 2012a; Vokurková et al., 2011).

Mimo uvedené výhody neonatální cheiloplastiky je zcela zásadní zhodnotit, jak časný operační postup ovlivňuje růst a vývoj horní čelisti a patra v průběhu prvního roku života. Bylo prokázáno, že neonatální cheiloplastika nemá negativní vliv na růst čelistních segmentů a patra v sagitálním ani transverzálním směru u UCLP jedinců. U UCLP jedinců bylo po podstoupení operace pozorováno přiblížení obou čelistních segmentů směrem k sobě, a to primárně vlivem chirurgického uzavření horního rtu (Hoffmannová, 2013; Hoffmannová et al., 2015, 2016, 2018). Morfologie obličeje jedinců s různými typy rozštěpových vad je neonatální cheiloplastikou ovlivněna jen minimálně a tento operační postup tak může být považován za uspokojivý. Deviace typické pro tříleté jedince se v pozdějších věkových kategoriích neprohlubují. Toto zjištění naznačuje slibný budoucí vývoj jedinců, kteří podstoupili neonatální cheiloplastiku (Dadáková et al., 2016).

1.2.2.1 Anesteziologie

Při argumentaci ve prospěch klasické cheiloplastiky se nejčastěji poukazuje na to, že v neonatálním období je aplikace anestézie rizikovější (Van Boven et al., 1993; Harris et al., 2010). Riziko provedení neonatální sutury rtu odpovídá riziku aplikace anestézie (Cohen et al., 1990).

Novorozenci jsou fyziologicky odlišní od starších dětí, a pokud podstupují chirurgickou operaci, pak se potýkají s vyšším rizikem nežádoucích účinků spojených s anestézií (Bang, 2015). Během perioperačního období je složité udržet optimální hemodynamiku a je tudíž zvýšené riziko srdeční zástavy nebo obnovení fetálního krevního oběhu (Bhananker et al., 2007; Morriss et al., 2014). Dalšími závažnými faktory, zvyšujícími riziko neonatální anestézie, je nezralost některých orgánů, hlavně srdce, plic, jater a také svalů. Operační komplikace jsou ve vyšší četnosti pozorovány u syndromatických rozštěpových vad. U nesyndromatických rozštěpů může dojít k izolovaným anomáliím, například k pupeční kýle, malformacím uší a končetin aj. (Katz and Steward, 1987; Van Boven et al., 1993; Hadadi et al., 2017). U předčasně narozených dětí je zvýšené riziko výskytu apnoických epizod při zotavování se po anestézii, které mohou být způsobeny nezralostí dýchacího systému (Shannon and Kelly, 1982; Liu et al., 1983; Hardcastle, 2009).

Bhananker et al. (2007) zaznamenal pokles srdečních záchvatů v důsledku aplikace anestézie. Nejčastější kardiovaskulární příčinou zastavení srdce byla hypovolemie, způsobená ztrátou krve a komplikacemi transfúze. Snížení počtu kardiovaskulárních problémů spjatých s inhalačními anestetiky se týká pravděpodobně poklesu užívání halothanu ve prospěch novějších anestetik, zejména sevofluranu (Morray et al., 2000). Užívání halothanu vykazuje zvýšený potenciál pro způsobení brachykardie a deprese myokardu u novorozenců než užívání sevofluranu (Johannesson et al., 1995; Sarnier et al., 1995; Holzman et al., 1996; Wodey et al., 1997). Dále bylo prokázáno, že zvýšená pravděpodobnost srdeční zástavy přetrvává během celého prvního roku života; nebyl tedy nalezen významný rozdíl mezi jedinci operovanými v prvním týdnu života a průměrně ve třech měsících po narození (Murat et al., 2004; Bhananker et al., 2007).

Někteří odborníci dnes již nepovažují rizika novorozenecké anestézie za významné (Van Boven et al., 1993; McHeik et al., 2006; Borský et al., 2007; Harris et al., 2010). Například Harris et al. (2010) provedli retrospektivní studii případů téměř stovky novorozenců, mezi nimiž nebylo rozlišováno na základě jejich poporodní hmotnosti, gestačního věku, zdravotního stavu nebo přidružených syndromů. Zaznamenané perianestezální problémy zahrnovaly pouze několik případů hypoxie, nosní obstrukce a špatné respirace u předčasně narozených jedinců. Žádný z uvedených případů neměl dlouhodobé následky, u dětí s BCLP byly ale komplikace nejčastější.

Cílem zkušeného anestetika je poskytnout adekvátní anestézii a zajistit tak stabilní průběh operace. Jedinec, který podstoupil operaci, by měl být bdělý, normostenický a měl by aktivně dýchat s využitím horních cest dýchacích. Neměly by se projevovat žádné vedlejší účinky anestézie (Pierce, 1993; Van Boven et al., 1993). Neonatální anestézii lze považovat za stejně bezpečnou jako anestézii aplikovanou při klasické cheiloplastice, pokud je novorozenec před chirurgickým zákrokem dostatečně vyšetřen, jsou vyloučeny srdeční anomálie a pokud je v rukou zkušeného dětského anesteziologa (Freedlander et al., 1990; Van Boven et al., 1993; McHeik et al., 2006; Borský et al., 2007, 2012b).

1.2.2.2 Psychosociální vliv na jedince a rodinu

Psychosociální dopad na rodiny jedinců s orofaciálními rozštěpy je rozsáhlou problematikou, která je vzhledem k nedostatku systematických studií jen obtížně hodnotitelná. Závažnost rozštěpové vady a délka léčby má vliv na psychosociální vývoj jedinců a jejich interakce s rodiči (Wehby and Cassell, 2010). Přítomnost rozštěpu se negativně podepisuje na socializaci jedinců s BCLP, což se s postupujícím věkem dítěte stává patrnější (Gkantidis et al. 2015).

Rodinné prostředí se uplatňuje jako výrazný faktor úspěšnosti rehabilitaci dítěte s rozštěpem. Postoje rodičů, jejich očekávání a míra podpory mají velký vliv na vnímání rozštěpu samotným dítětem (Lansdown et al., 1991; Bull and Rumsey, 2012). Vzhled novorozence může zasahovat do rané interakce mezi matkou a dítětem, která je považována za významnou determinantu osobnosti v dospělosti (Stricker et al., 1979; Field and Vega-Lahr, 1984; Kapp-Simon and Krueckeberg, 2000). Následkem nerozvinuté rané vazby mezi matkou a dítětem může být například kognitivní deficit, vedoucí k nižšímu IQ (Wasserman and Allen, 1985; Kapp-Simon and Krueckeberg, 2000; Speltz et al., 2000).

Jedním z faktorů, který může ovlivnit ranou vazbu, je načasování operace. Brzké načasování operace a následná normalizace vzhledu dětí krátce po narození je psychologickým přínosem pro matky a celé rodiny. Rodiče mohou v nepřímém důsledku neonatální cheiloplastiky adekvátněji reagovat na dětské sociální podněty. Zvýšená pozornost, jíž rodiče věnují novorozeneckým potřebám, může pozitivně ovlivnit budoucí vývoj dítěte (Murray et al., 2008). Období po narození do první reparační operace je pro matky psychicky nejnáročnější (Stengelhofen, 1989). Narození dítěte s rozštěpovou vadou je pro rodiče traumatickou událostí provázenou emocionálními reakcemi (McWilliams, 1982). Neonatální

cheiloplastika má potenciál snížit rozsah a zkrátit dobu trvání těchto náročných emocí (Slade et al., 1999).

Na druhou stranu, operace prováděné časně po narození mohou být silným stresorem pro matku, která se se situací nemusí dokázat emočně vypořádat. Kombinovaný dopad porodu a operace může být příliš emocionálně náročný. Neonatální sutura rtu poskytuje matkám jen málo času pro přijetí rozštěpové vady a může vést k odmítnutí její existence nebo k nerealistickým představám do budoucna (Stengelhofen, 1989; Freedlander et al., 1990; Slade et al., 1999). Klasický operační protokol umožňuje rodičům přizpůsobení se zdravotnímu stavu dítěte a plánu budoucí operace (Munro, 1995).

Slade et al. (1995) nenalezl žádné signifikantní rozdíly v psychologickém dopadu neonatální sutury rtu a klasické cheiloplastiky. Nenalezl významné odlišnosti mezi pocity úzkosti, deprese ani ve vnímání potíží při interakci s dítětem, většina matek ale preferuje neonatální operaci. Při rozhodování o načasování operace je třeba brát v úvahu rodičovské preference (McHeik et al., 2006).

1.2.2.3 Estetické výsledky a fetální hojení

Hojení ran u plodu probíhá jiným mechanismem než u dospělých jedinců. Reparace fetální tkáně nastává rychleji a bez vzniku jizev procesem připomínajícím regeneraci (Adzick and Longaker, 1992; Chen et al., 2007). Experimentální výzkumy na fetálních zvířecích modelech tento fenomén klinicky podporují. Ve srovnání s dospělými je reparace plodu charakterizována větší epitelizací, migrací fibroblastů a ukládáním extracelulární matrix (ECM) (Longaker and Adzick, 1991; Lorenc and Adzick, 1993). Pro fetální hojení je typické vytváření dermis s normální strukturou a bez zánětlivé reakce (Hasslof and Twetman, 2007). V současné době není zřejmé, zda je mechanismus fetálního hojení epigenetického či genetického původu. Moment narození dítěte představuje prudkou změnu, vyžadující okamžitou adaptaci novorozence, který náhle existuje ve vnějším prostředí nezávisle na matce. Předpokládá se, že proces fetálního hojení má souvislost se signifikantní odlišností imunitních reakcí plodu a novorozence krátce po narození od imunitních reakcí dospělých jedinců (Bukovsky et al., 2009; Mateu et al., 2016).

Výzkumy mechanismu fetálního hojení na molekulární úrovni poukázaly na unikátní organizaci ECM, produkované fetálními fibroblasty (Adzick a Lorenz, 1994). Fetální ECM má zcela odlišné složení makromolekulárních složek ve srovnání s dospělými jedinci.

Prostředí bohaté na kyselinu hyaluronovou usnadňuje buněčnou mobilitu, proliferaci buněk a regeneraci ran (Longaker et al., 1991). Fetální tekutina, tekutina v ráně a další plodové tkáně obsahují glykoprotein stimuluji kyselinu hyaluronovou (HASA). Tento faktor je přítomen ve fetální ráně po určitou dobu, během níž prodlužuje odezvu kyseliny hyaluronové na poškození. Tento mechanismus v postnatálním období zcela absentuje (Decker et al., 1989; Longaker et al., 1994).

Tématem dalších výzkumů jsou matrixové metaloproteinázy (MMP), tkáňové inhibitory (TIMP) a jejich podíl na vývoji kůže a fetálním hojení ran (Chen et al., 2007; Bláha et al., 2013). Matrixové metaloproteinázy určují složení a organizaci ECM a hrají zásadní roli v procesu regenerace a remodelace tkání (Dasu et al., 2003; Chen et al., 2007). Aktivita MMP je řízena skupinou tkáňových inhibitorů metaloproteináz (TIMP). Dle výsledků studií může být vyšší hladina některých TIMP v kůži plodu důvodem přetrvání fetálního hojení i krátce v postnatálním období. Hladina některých TIMP (například TIMP-1) v dermis byly ve vzorcích po provedení neonatální cheiloplastiky výrazně nižší než ve vzorcích po podstoupení cheiloplastiky dle klasického postupu, rozdíly ale nebyly signifikantní (Bláha et al., 2013).

Zásadní roli při fetálním hojení ran mohou hrát keratinocyty a fibroblasty. V explanačních kulturách dětí ve věku do deseti dnů byly nalezeny malé buňky, které jsou silnými markery nízko diferencovaných keratinocytů a vimentinu. Ve starších vzorcích tyto buňky nebyly přítomny. Fibroblasty novorozenců a starších jedinců se lišily zejména v expresi nestinu a ve tvorbě jednotlivých složek ECM. Některé vlastnosti keratinocytů a fibroblastů se mohou podílet na fetální reparaci téměř bez jizev v nejranějším postnatálním období (Krejčí et al., 2015).

Některé recentní studie zkoumají možnost korekce rozštěpových vad v podmínkách *in utero*. Předpokládanými výhodami by byla rekonstrukce rtu s lepšími estetickými výsledky bez viditelného zjizvení, normální růst obličejových struktur a prevence sekundárních nosních malformací spojených s rozštěpem (Adzick and Longaker, 1992; Chen et al., 2007). Na zvířecích experimentálních modelech je zkoumán optimální čas gestace, kdy by měla být operace provedena (Adzick and Longaker, 1992). Operace v takovýchto podmínkách umožňuje obnovu normálního růstu a morfologie, čímž snižuje počet akcesorních rekonstrukčních operací potřebných pro optimální korekci malformace (Lorenz et al., 1992). Cheiloplastika provedená v co nejkratší době po porodu vykazuje pozitivnější prognózu

z hlediska hojení a viditelnosti jizev (Adzick and Longaker, 1992; Adzick and Lorenz, 1994; Li et al., 2014b).

Při posouzení atraktivity obličejů dětí podstupujících neonatální suturu rtu a klasickou cheiloplastiku nebyly nalezeny signifikantně významné rozdíly (Goodacre et al., 2004; McHeik et al., 2006; Borský et al., 2012a). Borský et al. (2012a) opakovaně dospěli k závěru, že po neonatální cheiloplastice je dosaženo dobrého estetického vzhledu jedinců. Jizva byla zacelená asi čtyři až pět dnů po operaci, tedy rychleji než u jedinců operovaných klasickou cheiloplastikou, a téměř nepatrná byla již po osmi až dvanácti měsících. Estetické výsledky neonatální suture rtu, zahrnující viditelnost jizvy, symetrii rtu a symetrii nosní přepážky po osmi až dvanácti měsících po operaci, jsou považovány za úspěšné. Předpokládá se, že pouze malé procento jedinců bude muset podstoupit sekundární korekce v pozdějším věku.

1.2.2.4 Výživa a hmotnost jedince

Přítomnost orofaciálního rozštěpu ovlivňuje funkce spjaté s orální a nasální dutinou, například řeč nebo příjem potravy. Jedním z cílů operace je obnovení funkce sání a usnadnění výživy jedince (Reilly et al., 2013). K příjmu mateřského mléka je nutná koordinace rtů, dásní, jazyku, patra a svalů okolo úst. U zdravých dětí rty přímo přiléhají k bradavce a utěsňují tak dutinu ústní zepředu. Měkké patro se zdvihá a opětovně klesá tak, aby se dostalo do kontaktu s hltanem a utěsnilo dutinu ústní zezadu. Za pohybu jazyka a čelistí se ústní dutina zvětšuje, vytváří podtlak a uskutečňuje proces sání (Brake et al., 1988). V případě nesyndromatických rozštěpových vad je primárním problémem nedostatečný intraorální tlak, narušující proces sání (Clarren et al., 1987; Choi et al., 1991; Trenouth and Campbell, 1996).

U dětí s BCLP jsou procesy sání narušeny v důsledku anteriorně dislokované premaxily, která neumožňuje stabilizaci bradavky v ústech (Clarren et al., 1987). Oronasální komunikace snižuje schopnost vytvářet tlak nutný pro kojení. Příjem potravy je dále komplikován nasální regurgitací potravy, nadměrným nasáváním vzduchu, kašláním, možnostmi udušení, nepohodlím a dlouhou dobou krmení, v jejímž důsledku dochází k únavě matky i novorozence (Jones et al., 1982; Clarren et al., 1987; Samant, 1989; Choi et al., 1991; Agarwal et al., 2010). Rodiče mohou pociťovat strach při krmení svého dítěte, což se negativně odráží ve vztahu rodič-dítě. Úspěšné kojení napomáhá normalizaci poměrů v rodině novorozence, normální svalový podklad tváří a úst přispívá k rozvoji řeči

a poskytuje ochranu vůči infekci horních dýchacích cest (Jones et al., 1982; Clarren et al., 1987; Danner, 1992).

Neonatální sutura rtu má pozitivní vliv na výživu jedince. V minulosti se po operačním zákroku užívaly náhradní techniky příjmu potravy, například modifikované dudlíky, lahve, krmné desky a další. Tyto modifikované metody sloužily k redukci tlaku vyvíjeného na reparovaný ret. Již Weatherley-White (1987) doporučovali kojení okamžitě po zákroku.

Kojenci s orofaciálními rozštěpy pomalu nabírají na váze, zejména v průběhu prvních měsíců života (Jones et al., 1982; Lee et al., 1996). Výrazně nízký hmotnostní přírůstek je patrný ve dvou měsících, ve třetím měsíci se však pacienti začali hmotnostně vyrovnávat catch up růstem (Paradise and McWilliams, 1974; Avedian and Ruberg, 1980). Nárůst váhy a výšky je po neonatální sutuře rtu ve třech letech srovnatelný s normou (McHeik et al., 2006).

1.2.2.5 Zkrácená délka hospitalizace

Novorozenci s rozštěpem rtu a patra častěji vykazují poruchy růstu, ovlivňující jak jejich délku, tak hmotnost. Jedním z důsledků problematické výživy novorozenců je prodloužená doba hospitalizace (Jones et al., 1982; Jensen et al., 1988; Lazarus et al., 1999). Novorozenci operovaní dle klasického protokolu nemusí být hospitalizováni na jednotce intenzivní péče (JIP), zatímco jedinci, kteří podstoupili neonatální cheiloplastiku, ano, a péče o ně je ekonomicky nákladnější. V současné době se však doba pobytu jedinců po neonatální sutuře rtu na JIP stále zkracuje (Borský et al., 2007, 2012a).

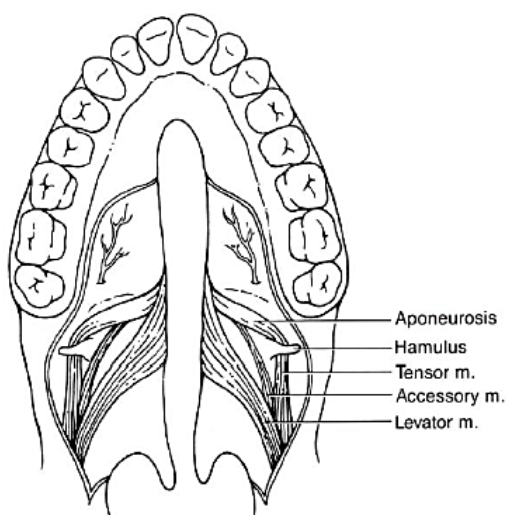
Průměrná doba hospitalizace jedinců po neonatální cheiloplastice na porodním oddělení byla čtyři dny. Důvodem hospitalizace byly speciální techniky krmení nebo potíže, jako například srdeční onemocnění, respirační abnormality nebo hypoglykemie. Prvorození novorozenci byli průměrně hospitalizováni na delší dobu (Smedegaard et al., 2008).

Zkrácená doba hospitalizace napomáhá vytvoření rané vazby mezi matkou a dítětem. Po provedení neonatální cheiloplastiky klesá délka umělé plicní ventilace a podávání kyslíku a zkracuje se pobyt na jednotce intenzivní péče a celková délka hospitalizace. Stabilizovaní novorozenci bez komplikací opouštějí nemocnici po třech až pěti dnech (Vokurková et al., 2011; Borský et al., 2012a).

1.2.3 Palatoplastika

Dalším krokem v léčbě rozštěpových vad je palatoplastika, jejímž cílem je obnovení funkce svaloviny měkkého patra. *Musculus tensor veli palatini* a *musculus levator veli palatini* mají patologický průběh, který znemožňuje normální funkci. Patologická odchylka svalů je patrná na obr. 3. Provedení palatoplastiky je obecně zavedeno mezi šestým a dvanáctým měsícem novorozence, s průměrem okolo devátého měsíce (Borský et al., 2012b).

V minulosti bylo prezentováno mnoho metod palatoplastiky, jejichž cílem je anatomicky uzavřít vadu, vytvořit vhodné prostředí pro budoucí vývoj a minimalizovat dentoalveolární deformity (Bardach and Morris, 1990). Příkladem takových technik je Veau-Wardill-Kilner „Pushback“ V-Y posun, Z plastika dle Furlowa, Langerbeckova technika a mnoho dalších (Furlow, 1986; McCarthy, 1990). V současné době se v České republice nejčastěji využívá metoda dvojité reverzní Z plastiky dle Furlowa (Borský et al., 2012b).



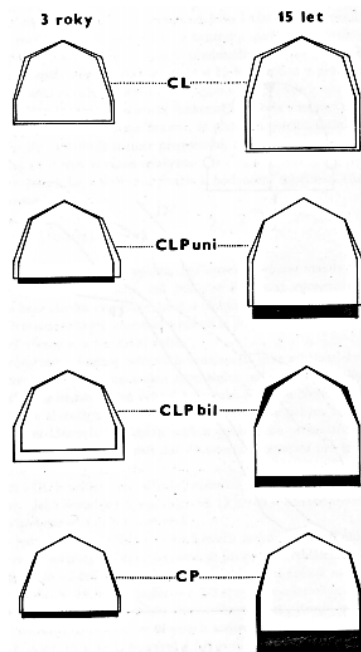
Obrázek 3 - Patologický průběh *m. levator veli palatini* a *m. tensor veli palatini*. Oba svaly postupují podél rozštěpové štěrbinu a končí v periostu, což znemožňuje výkon správných funkcí. Upraveno dle Millard (1980).

Výběr techniky a načasování palatoplastiky je předmětem častých diskuzí. Časné a úplné uzavření rozštěpu patra je výhodné pro rozvoj řeči. Odložení zákroku má na druhou stranu pozitivní vliv na kraniofaciální morfologii (Dahl, 1970; Ross, 1987). Zatímco po cheiloplastice je z důvodu zvýšeného tlaku rtu redukována premaxilární protruze a šířka anteriorní části oblouku (Kramer et al., 1994; Honda et al., 1995), po palatoplastice je v důsledku tlaku zjizvené tkáně podobně snížena zadní část oblouku (Šmahel et al., 2000).

Uzavření tvrdého patra s posunem mukoperiostu může vést k dentoalveolárnímu kolapsu a inhibici maxilofaciálního růstu v důsledku vzniklého tlaku (Bardach et al., 1988).

U jedinců s BCLP dochází ke zvětšování šířky mezi horními špičáky (Peterka, 1984; Heidbuchel et al., 1998), dle Kramera et al. (1996) byl tento efekt nicméně jen přechodný a po třech letech života se rozměr oblasti mezi špičáky začal exponenciálně snižovat. Děti s BCLP, které podstoupily časnou palatoplastiku, vykazovaly ve srovnání s kontrolami v devíti měsících větší hloubku anteriorního oblouku. Je to přirozený důsledek extrémně protruzivní premaxily (Friede and Pruzansky, 1972). Ve srovnání se zdravými dětmi se u jedinců s rozštěpy mezi prvním a druhým rokem života snižuje přední šířka oblouku. Provedení palatoplastiky vede ke snížení růstové rychlosti maxily, v důsledku čehož mají jedinci s BCLP častější výskyt ortodontických anomálií (Kramer et al., 1996). Po chirurgické operaci dochází také k zmenšení šířky premaxily (Jelínek et al., 1983). U starších jedinců dochází k zúžení v anteriorní oblasti patra mezi druhými premoláry, což je vysvětlováno vlastní rozštěpovou vadou. Oproti zdravým jedincům patro jedinců s BCLP vykazuje nižší šířku. U jedinců s BCLP byla pozorována asymetrie výšky patra na jeho pravé straně (Šmahel et al., 2009).

K obdobným šířkovým a výškovým rozměrům dospěla studie Bejdové et al. (2012), kteří za pomoci geometrické morfometrie porovnávali parametry patra BCLP jedinců s normami. Ve srovnání se zdravou populací vykazuje velikost i tvar patra mnohonásobně větší variabilitu, přičemž patro BCLP jedinců jsou plošší a užší než u zdravé populace. Největší rozdíly jsou patrné v oblasti mezi maxilou a premaxilou, v důsledku oddělení premaxily (Bejdová et al., 2012). Morfometrickým hodnocením morfologie a variability patra u jedinců s jednostranným rozštěpem bylo zjištěno, že šíře patra je koreluje se závažností vady. To znamená, že jedinci s BCLP mají patro nejužší. Největší variability dosahují jedinci s BCLP, a to ve srovnání s UCLP i se zdravými normami (Rusková et al., 2014).



Obrázek 4 - Rozdíly ve velikosti horního dentoalveolárního oblouku u různých typů rozštěpových vad. CL – rozštěp rtu, CLP-uni – jednostranný rozštěp rtu a patra, CLP-bil – oboustranný rozštěp rtu a patra, CP – rozštěp patra. V případě CLP-bil (BCLP) jsou nespojené části horní čelisti od sebe značně oddáleny, a tudíž jsou všechny rozměry větší. Šířka mezi špičáky je ze všech typů rozštěpů nejmenší, neboť protruzivní premaxila není pro rozštěpené segmenty maxily dostatečnou oporou. Sagitální rozměr je kvůli postupné retruzi premaxily kratší. Upraveno dle Jelínek et al. (1983).

2 Vývoj obličeje a patra v průběhu prvního roku života

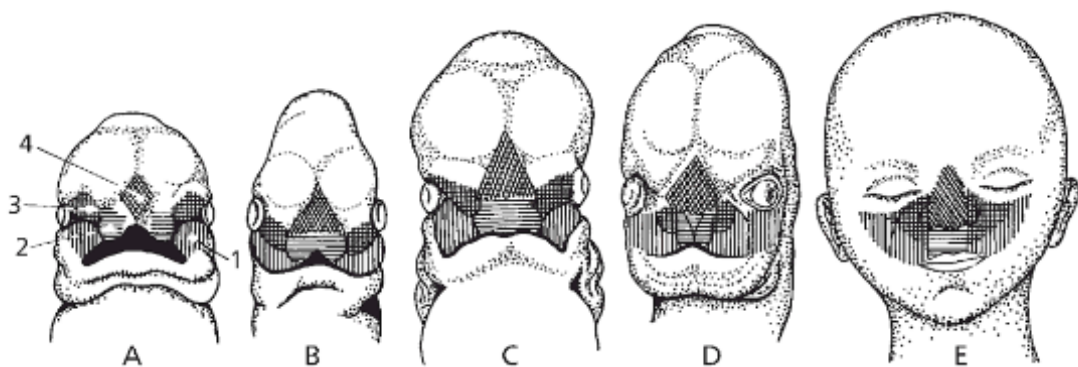
Oboustranný rozštěp rtu a patra je nejzávažnější rozštěpovou vadou, která je asociována s největšími odchylkami embryonálního vývoje. Mezi třicátým a šedesátým dnem embryonálního vývoje vzniká oronasální dutina a vyvíjí se horní ret spolu s čelistními segmenty. Dále se oronasální dutina rozděluje na nosní a orální část v důsledku tvorby sekundárního patra. Během této doby může být morfogeneze orofaciální oblasti narušena environmentálními i genetickými faktory, v důsledku čehož vzniká rozštěpová štěrbin. Další postnatální vývoj je pak ovlivněn přítomností rozštěpové vady a dalšími činiteli (Moore et al., 2013).

2.1 Embryonální růst a vývoj orofaciální oblasti

V případě zdravého embryonálního vývoje se hlavová a krční část zárodku formuje v období organogeneze ve třetím až osmém gestačním týdnu. Vývoj hlavové části embrya závisí na induktivní aktivitě prosencefalického a rombencefalického mozkového organizačního centra, které je regulováno sonic hedgehog geny (SHH), jejichž exprese pochází z notochordu a buněk neurální lišty. Prosencefalické organizační centrum napomáhá vývoji zrakové dráhy, vnitřního ucha a horní třetiny obličeje, zatímco rombencefalické centrum ovlivňuje vznik střední a dolní třetiny faciální oblasti a příslušných struktur (Hu and Helms, 1999; Sperber, 2001).

Ke konci čtvrtého týdne se začíná zakládat maxilo-mandibulární komplex, odvozený z pěti obličejových výběžků (párové maxilární a mandibulární, nepárový frontonasální). Obličejová primordia, obklopující stomodeum, pocházejí z ektomezenchymu neurální lišty prvního žaberního oblouku (Sadler, 2011). Laterálně a kaudálně od stomodea vznikají maxilární a mandibulární obličejové výběžky. Maxilární obličejové výběžky tvoří základ dolní čelisti a rtu, mezi mandibulární výběžky se vsouvá výběžek čelní (Vacek, 2006). Horní hranici stomodea tvoří frontonasální výběžek, který obklopuje ventrolaterální část předního mozku, z něhož vznikají základy očí. Na obou stranách frontonasálního výběžku se nacházejí čichové plakody. Z nich na počátku pátého týdne vznikají nosní jamky a v jejich okolí se formují laterální a mediální nosní výběžky (Sperber, 2001; Sadler, 2011). V průběhu dalšího vývoje se maxilární výběžky zvětšují a rostou mediálním směrem, čímž přitlačují mediální nosní výběžky ke střední čáře, dokud nesrostou. Laterální nasální výběžek je oddělený od maxilárního útvarem zvaným *sulcus nasolacrimalis* (Dvořák, 2009). Od konce

pátého týdne maxilární výběžky srůstají s laterálními nasálními výběžky podél *sulcus nasolacimalis*, čímž dochází ke spojení postranních částí nosu s tváří. Horní ret je tvořen dvěma mediálními nosními a dvěma maxilárními výběžky. Dolní ret a čelist jsou tvořeny výběžky mandibulárními (Sadler, 2011). Maxilární výběžky dále tvoří horní oblast tváří, mandibulární výběžky bradu a dolní část tváří. Spojením mediálních nasálních a maxilárních výběžků se vytváří maxila, rty a odděluje se nasální jamka od stomodea (Jelínek et al., 1983; Moore et al., 2013). Splynutím mediálních nasálních výběžků vzniká tzv. intermaxilární segment, vytvářející střední část horního rtu (filtrum), premaxilární část maxily a primární patro. Intermaxilární segment kraniálně vytváří rostrální část *septum nasi* (Vacek, 2006).



Obrázek 5 - Schématické znázornění vývoje faciální oblasti. A – embryo 7. gestační týden, B – embryo osmý gestační týden, C – embryo devátý gestační týden, D – fetus, E – novorozenec. Upraveno dle Vacek (2006).

2.1.1 Vývoj patra

Definitivní vytvoření ústní dutiny v embryonálním období spočívá ve vzniku nosní přepážky a patra (Vacek, 2006). Palatogeneze probíhá od pátého do dvanáctého týdne. Senzitivní perioda pro vývoj patra se časově překrývá s obdobím mezi šestým a devátým gestačním týdnem. Patro se vyvíjí ze dvou základů, a to primárního a sekundárního patra (Jelínek et al., 1983; Moore et al., 2013).

Primární patro se vyvíjí od šestého týdne, a to z intermaxilárního úseku dolní čelisti splýváním mediálních nasálních výběžků, vklíněných mezi maxilární výběžky vznikající horní čelisti. Z primárního patra se vytváří premaxila, která představuje úsek tvrdého patra nacházejícího se před *foramen incisivum* (Rodriguez et al., 2012).

Začátkem šestého týdne se vyvíjí sekundární patro, jehož základem je tvrdé a měkké patro ležící za *foramen incisivum*. Sekundární patro se formuje v podobě dvou laterálních patrových výběžků, které se vytvářejí po obou stranách jazyka mediokaudálním směrem.

V průběhu vývoje se jazyk zmenšuje a posouvá směrem dolů, čímž umožňuje pohyb patrových plotének, které se mohou dostat do horizontální polohy vůči jazyku (Moore et al., 2013). V průběhu sedmého a osmého týdne se laterální výběžky prodlužují a posouvají se do horizontální polohy vůči jazyku. Proces horizontalizace probíhá v řádu několika hodin a je vysvětlován mnoha mechanismy, například změnami biochemické struktury matrix pojivové tkáně, změnami v cévním zásobení příslušných struktur, nárůstem tlaku ve tkáni, zvětšením procesu mitotického dělení a svalovými pohyby (Sperber, 2001). Vznik a rychlost horizontalizace patrových plotének jsou objasňovány také působením endogenních sil, které vznikají v mezenchymu hydratací kyseliny hyaluronové (Dvořák, 2009). Po umístění patrových plotének do horizontální polohy dochází k apoptóze buněk na mediálním kraji patrových výběžků. Tato programová smrt buněk způsobí ztenčení epitelu a spojení obou plotének v antero-posteriorním směru. Během devátého až dvanáctého týdne patrové ploténky srůstají se základem *septum nasi* (Bernheim et al., 2006). Nosní přepážka odděluje dva samostatné nosní průchody, spojení patra je ukončeno srůstem uvulárních výběžků v uvulu. Anteriorní segment patra osifikuje, v zadní části se vytváří svalovina (Dušková, 2007).

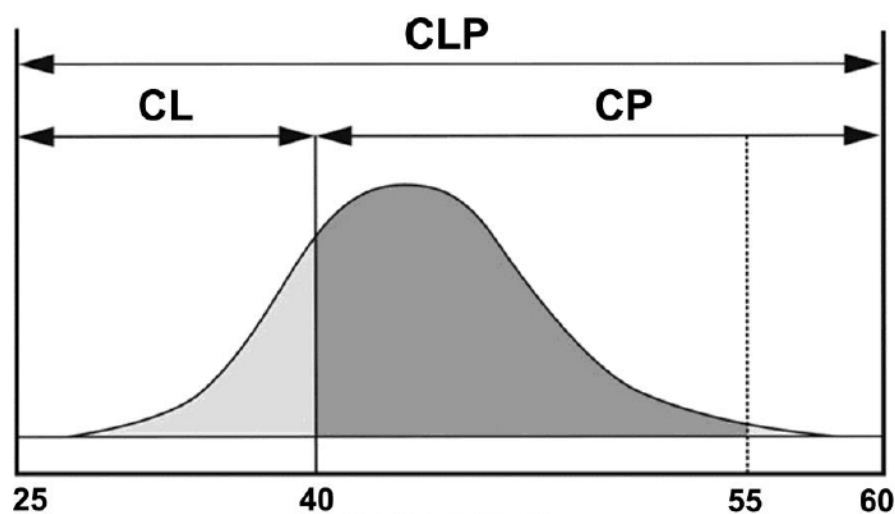
2.1.2 Vznik oboustranného rozštěpu rtu a patra

V případě BCLP a jiných rozštěpových vad je vývoj a růst orofaciální oblasti narušen. Geneze rozštěpových vad je podmíněna působením kritického faktoru v senzitivním období (27. - 60. den) embryonálního vývoje.

V případě rozštěpových vad nejde o rozštěpení jednotlivých struktur, ale o jejich nesprávný srůst (Sadler, 2011). V důsledku nespojení maxilárních a mediálních nasálních výběžků na obou stranách je postižení jedinců s BCLP kompletní a mimo ret je rozštěpen i alveolus. Postižený alveolus způsobuje protruzi intermaxilárního segmentu tvořeného filtrem a premaxilou. V případě kompletního rozštěpu patra nedochází ke spojení patrových plotének. Důvodem je jejich nedostačivost, narušení embryonálního vývoje v době uzavírání patra, porušení procesu horizontalizace patrových plotének v důsledku abnormálního postavení jazyka zachyceného v přední rozštěpové šterbině nebo to, že se následkem nespojení faciálních výběžků zvětšila intermaxilární šířka a normálně vytvořené patrové segmenty nebyly schopny ji přemostit (Jelínek et al., 1983; Moore et al., 2013).

Významnou roli v embryonálním vývoji zastává dolní čelist, jejíž růstové zpomalení v kritické fázi palatogeneze neumožní horizontalizaci patrových plotének z toho důvodu, že se jazyk mezi ploténkami zachytí a segmenty tak pro proces horizontalizace nemají dostatečné místo. Mandibula hraje v embryonálním vývoji zásadní roli až na konci kritické periody právě před horizontalizací (Jelínek et al., 1983). Meckelova chrupavka v případě zdravého embryonálního vývoje stahuje jazyk dolů, čímž vytváří prostor pro horizontalizaci. Pokud tento mechanismus není uskutečněn, k horizontalizaci nemůže dojít a vzniká rozštěpová vada (Peterka, 2005).

Rozštěpy orofaciální oblasti jsou způsobeny multifaktoriálně, a to exogenními i endogenními faktory. Jedním z možných činitelů je například gestační krvácení během časně fáze těhotenství. Toto gestační krvácení může být způsobeno například dysfunkcí nebo afunkcí placenty a vede ke spontánnímu potratu až v 10 % případů. Pokud embryo nebo plod přežije, riziko vrozených vývojových vad je signifikantně vyšší (Heffner et al., 1993; Lisi et al., 2005; Jehan et al., 2007). Peterka et al. (2012) uvedli, že u dětí narozených s orofaciálním rozštěpem došlo k výskytu gestačního krvácení v prvním trimestru gravidity u 10 % matek. Výskyt nejzávažnější rozštěpové vady (celkový rozštěp rtu a patra) byl signifikantně vyšší, zatímco výskyt méně závažných rozštěpů (rozštěp rtu) byl nižší u potomků matek s gestačním krvácením než u potomků matek bez výskytu krvácení. Ačkoli gestační krvácení bylo u matek dětí s vrozenými abnormalitami častější, tento rozdíl nebyl signifikantně významný.



Obrázek 6 - Časové vymezení kritických period pro vznik rozštěpových vad. Na ose x jsou patrné dny, během kterých lze negativně ovlivnit vývoj faciálních výběžků, patrových plotének a dolní čelisti. Podle závažnosti vady vznikají rozštěpy rtu a čelisti (CL), izolované rozštěpy (CP) nebo celkové rozštěpy (CLP). Upraveno dle Peterka (2008).

2.2 Postnatální růst a vývoj orofaciální oblasti

Růst maxily se uskutečňuje dvěma mechanismy, a to apozicí a remodelací. Posun maxily dolů a dopředu je způsoben růstem v sutuře. U zdravých jedinců je růst maxily do šířky umožněn pouze do třinácti let. K největšímu nárůstu do šířky dochází v průběhu prořezávání dočasné dentice, tedy v rozmezí od šestého týdne až do druhého roku. U šířkových i délkových rozměrů horní čelisti se projevuje intersexuální rozdíl. Růst do délky horní čelisti je u chlapců vymezen obdobím mezi třetím až devatenáctým rokem, u dívek se po dvanáctém roce růst zpomaluje až do patnácti let, kdy se zastaví. Horní čelist do délky roste zhruba třikrát více než do šířky (Jelínek et al., 1983).

Růst patra od narození do tří měsíců probíhá v sagitálním směru. Jedinci s BCLP mají podlouhlejší a širší patro, než je typické pro zdravé děti (Kramer et al., 1992). Šířka patra se znatelně zužuje po palatoplastice. Prostor mezi špičáky se zužuje kolem pátého roku, zatímco redukce mezi druhými premoláry je patrná až ve věku deseti let. Kratší délka maxilárního oblouku bývá zaznamenána kolem devátého roku (Peterka, 1984).

2.2.1 Morfologie maxily a patra u neoperovaných BCLP jedinců

Při narození je maxila dítěte s BCLP rozčleněna do tří částí, a to protruzivní hyponastické premaxily a dvou laterálních segmentů, které se vyvíjejí bez kostních základů nosní přepážky a mohou se odchylovat svou velikostí a polohou (Dahl, 1970; Ross, 1987). Nejvýraznější charakteristikou neoperovaných jedinců s BCLP je anteriosuperiorní a laterální projekce bazální a zejména alveolární části premaxily, která dříve nicméně často přetrvávala i po operaci (Pruzansky, 1971; Latham, 1973; Friede and Morgan, 1976). Protrakce premaxily je patrná již od 45. dne prenatalního období (Vargervik, 1983; Bittermann et al., 2016). Postnatálně roste premaxila jen ve směru transverzálním, předozadní rozměr se nezvětšuje, a to ani u zdravých jedinců (Jelínek et al., 1983).

Mimo extrémní protrakci premaxily se BCLP v kojeneckém věku před chirurgickým zákrokem projevuje retrográdní maxilou, sníženou zadní čelistní výškou a malou podsunutou a prominentní mandibulou, která je posunuta distálněji než u zdravých individuí. Nos je krátký a plochý, s protáhlými nozdrami a širokou špičkou nosu, zejména kvůli zkrácené kolumele a prolabiu bez svalových vláken, které je napojeno přímo na špičku nosu (Berkowitz, 1996; da Silva Filho et al., 1998). Premaxila může být již od narození mobilní, připevněná pouze na vrcholu k vomeru. Protruze premaxily je nejčastěji způsobena

nedostatkem funkce svěracího svalu *m. orbicularis oris*, což způsobuje extrémní abnormality v poloze a funkci premaxily (Cosman, 1984). Důvodem protruze premaxily je přerůstání vomeropremaxilární sutury, v důsledku nedostatku růstu horní čelisti. Vzhledem k prominující premaxile je profil obličeje konvexní, přičemž míra konvexity je prokazatelně větší u žen (da Silva Filho et al., 1998).



Obrázek 7 - Charakteristické rysy u dítěte s BCLP. Upraveno dle da Silva Filho (1998).

Abnormální anatomii obličeje jedinců s BCLP způsobují tři faktory: vnitřní vývojové nedostatky, funkční abnormality, ovlivňující růst struktur a iatrogenní faktory (zejména operace) (Ross, 1987). Význam je přikládán funkčním abnormálním růstovým faktorům, plynoucích přímo ze svalové aktivity, jejichž důsledkem je například zkrácení kolumely. Dříve byl za primární příčinu deformace středních částí obličeje považován chirurgický zákrok, který mohl narušit růst novorozeneckého skeletu tlakem zjizvené tkáně (Diah et al., 2007).

Primární růst faciálních struktur u neoperovaných dětí má potenciál normálního růstu, vyjma oblasti samotné rozštěpové vady (Mestre et al., 1960; Atherton, 1967). Dle da Silva Filho (1998) nejsou odchylky od běžného mandibulárního růstu způsobeny operacemi. Oba segmenty jedinců mediálně rotují, což může způsobit kolaps oblouku, ke kterému dochází u operovaných i neoperovaných jedinců. Z toho lze vyvodit, že mediální kolaps je způsoben abnormálním růstem, nikoli chirurgickým zákrokem. Klinické zkušenosti ukázaly, že tlak, vytvořený reparací rtu, má vliv na korekci polohy premaxily, což vede k nápravě faciálních abnormalit, například ke snížení konvexity obličeje. Mezi starší léčebné postupy patřilo

například odstranění premaxily. Odstranění premaxily má velký vliv na střední etáže obličeje, a to zejména v alveolární části. Vytváří se nadměrný předozadní rozdíl mezi horní a dolní čelistí, nedostatek podpory pro nos a ret a snižuje se efektivita a účinnost žvýkání (da Silva Filho et al., 2003). Odstranění premaxily mělo katastrofální vliv na růst maxily, a to zejména do věku 6 let (Vargervik, 1983).

2.2.2 Morfologie maxily a patra u operovaných BCLP jedinců

Z hlediska chirurgie a ortodoncie je klinický obraz bilaterálního rozštěpu nejtěžší a nejkompexnější (Prahl et al., 2006). Chirurgická terapie může mít formující vliv na růst a vývoj maxily a patra (Friede and Pruzansky, 1972; Vargervik, 1979; Bardach and Morris, 1990; Heidbuchel et al., 1993; Berkowitz, 2006; Monson et al., 2013; Harfin et al., 2017).

Cheiloplastika a palatoplastika představují invazivní zákroky, které mohou negativně ovlivnit růst horní čelisti a přilehlých struktur. Jedinci s BCLP podstupují více operací, je tedy nutné rozlišit jejich vliv na růst a vývoj obličeje. Předmětem diskuzí je, zda jsou takové poruchy růstu u jedinců s rozštěpy způsobeny ve větší míře cheiloplastikou nebo palatoplastikou. Experimentální studie na zvířecích modelech prokazují, že vzrůstající tlak z cheiloplastiky může být hlavní příčinou hypoplazie maxily, zároveň ale formovací efekt cheiloplastiky tlačí alveolární segmenty blíže k sobě. Cílem operace rtu je přirozené tvarování čelistních segmentů (Bardach and Morris, 1990; Capelozza Filho et al., 1996).

2.2.2.1 Vliv klasické cheiloplastiky na růst a vývoj orofaciální oblasti u BCLP jedinců

Analýza maxilárního růstu u dětí, které podstoupily klasickou cheiloplastiku, prokázala signifikantně širší maxilární oblouk oproti zdravým kontrolám (Heidbuchel et al., 1998). Šířka maxily dosahuje vysokých hodnot až do šesti měsíců jedince, od osmnáctého měsíce se pak horní čelist postupně zužuje (Mazaheri and Harding, 1972; Heidbuchel et al., 1998). V období dočasné dentice je maxila uzká, nicméně po výměně za trvalou dentici se její rozměry rozšiřují a největšího nárůstu rozměry dosahují v období okolo patnáctého roku vlivem ortodontické léčby (Jelínek et al., 1983).

Po provedení operace rtu bylo zjištěno prodloužení maxily u BCLP jedinců oproti jedincům s UCLP. V období mezi šesti měsíci a jedním rokem života BCLP jedinců se horní čelist zkracuje, nicméně i tak dosahuje delších rozměrů, než jsou pozorovány u zdravých kontrolních jedinců. Pravděpodobně to je výsledek laterálního posunu bukálních segmentů v důsledku přítomnosti palatální štěrby. Maxilární oblouk byl výrazně větší u BCLP

jedinců než u jedinců s UCLP. Boční segmenty u BCLP, které jsou odděleny od nasálního septa a premaxily, jsou posouvány laterálněji než u UCLP. Tento posun je způsoben přerušením svalového systému a tlakem jazyka. Nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly v růstu maxilárního oblouku u jedinců s BCLP a UCLP, nicméně zkrácení délky maxilárního oblouku bylo výraznější u BCLP. Premaxila se u jedinců s BCLP pohybovala dozadu v období mezi cheiloplastikou a palatoplastikou, zatímco u dětí s UCLP ustoupila až po palatoplastice (Honda et al., 1995).

V období mezi šestým a osmnáctým měsícem se šířka mezi špičáky výrazně snížila. To naznačuje anteriorní kolaps laterálních alveolárních segmentů, zatímco šířka mezi maxilární tuberozitou vykazuje po cheiloplastice spíše stabilizaci než pokles. Po klasické cheiloplastice dochází taktéž k redukci šířky maxilární drsnatiny, tato redukce se ale v některých studiích nezdála být způsobená operací rtu (Wada et al., 1984; Kramer et al., 1994; Honda et al., 1995). Tlak zjizvené tkáně po klasické cheiloplastice může být příčinou výrazného snížení anteriorní hloubky maxilárního oblouku u dětí ve věku mezi devátým a dvanáctým měsícem (Bardach and Morris, 1990).

Rozměry rozštěpových štěrbin ovlivňují retruzi maxily. Velikost a závažnost rozštěpové vady snižuje úspěšnost operace a negativně ovlivňuje růst horní čelisti a přilehlých struktur. U jedinců s BCLP dochází k velké variabilitě ve velikosti premaxily (Vargervik, 1983). U jedinců s velkou premaxilou se růst horní čelisti odchyluje od normy v menší míře než u jedinců s malou premaxilou (Liao et al., 2004, 2010).

Další klinické studie ukázaly, že operace rtu se výrazně podílí na snížení faciální konvexity retropozicí premaxily. Tlak, vytvořený cheiloplastikou a později palatoplastikou, je dostačující k reparaci pozice vyčnívající premaxily (Narula and Ross, 1970; Friede and Pruzansky, 1972, 1985; Vargervik, 1983). Během prvního roku života dochází u jedinců s BCLP k normálnímu alveolárnímu růstu v posteriorní části maxilárního oblouku, která rezultovala ve zvýšení celkové délky a šířky oblouku (Sillman, 1964). Několik měsíců po zákroku lze pozorovat zvětšení celkové délky patra. Provedení klasické cheiloplastiky pozitivně ovlivňuje anteriorní šířku maxilárního oblouku, ale nemění posteriorní šířku horní čelisti (Kramer et al., 1994).

2.2.2.2 Vliv neonatální sutury rtu na růst a vývoj orofaciální oblasti u BCLP jedinců

Neonatální sutura rtu vykazuje velmi dobré estetické výsledky v hojení jizev a vzhledu nosu, napomáhá příjmu potravy, zkracuje dobu hospitalizace a přináší pozitivnější psychologický dopad na rodiny i samotného jedince (McHeik et al., 2006; Borský et al., 2007, 2012a; Vokurková et al., 2011). Předmětem diskuzí je, jaký má časná cheiloplastika vliv na růst a vývoj faciálních struktur.

Časná cheiloplastika má výrazný okluzivní účinek na alveolární oblouky. Tkáň zjizvená v důsledku chirurgické operace vyvíjí tlak především na anteriorní část maxilárního oblouku. Tlak je větší u jedinců s úplným rozštěpem rtu a patra, protože patrové segmenty jsou vůči tlaku méně odolné. Zjizvená tkáň tak působí jako svěrač a umožňuje uzávěr rozštěpu a formování normálního dentoalveolárního oblouku (Akin et al., 1991; Huang et al., 2002; Diah et al., 2007). Ihned po neonatální cheiloplastice se snižuje šíře obou rozštěpových štěrbin. Rekonstrukcí *m. orbicularis oris* se formuje vzájemná poloha alveolárních segmentů (Huang et al., 2002). Formování frontální části dentoalveolárního oblouku hraje roli zejména v prvním roce života. Správná poloha maxilárního oblouku přispívá k lepšímu sání, krmení a rozvoji řeči. U jedinců s rozštěpy, kteří nepodstoupili operaci, je tlak v anteriorní oblasti maxily menší, zatímco u operovaných jedinců tlak dosahuje vyšších hodnot než u normálních (Bardach and Eisbach, 1977).

U jedinců s UCLP bylo pozorováno přiblížení obou maxilárních segmentů, a to vlivem růstu segmentů anteriorním směrem a v důsledku tlaku po neonatální cheiloplastice (Huang et al., 2002; Borský et al., 2012a; Hoffmannová, 2013; Hoffmannová et al., 2015, 2016). Nejvýraznější pooperační tlak je dosažen u kompletního UCLP oproti jedincům s rozštěpy s tkáňovými mosty (Kramer et al., 1994; Hoffmannová et al., 2015). Úhlová měření u jedinců s UCLP naznačují palatální posun frontální části segmentu a snížení goniových úhlů v důsledku formovacího efektu cheiloplastiky, který přispívá k tvorbě a symetrii dentoalveolárního oblouku (Huang et al., 2002; Eichhorn et al., 2011).

Neonatální sutura rtu má příznivý vliv na růst a vývoj frontálního segmentu dentoalveolárního oblouku. Operační zákrok vytváří souvislý tlak v anteriorním směru na frontální segment, což vede k rychlému obnovení anatomických funkcí. Cheiloplastika vytváří nepřetržitý tlak v anteriorní část dentálního oblouku (Huang et al., 2002). Nebyl prokázán žádný negativní vliv na růst a vývoj alveolárního segmentu v průběhu prvního roku života (Drábková, 2013; Hoffmannová, 2013; Hoffmannová et al., 2016; Valentova-

Strenacikova and Malina, 2016) Z toho vyplývá, že neonatální cheiloplastiku lze považovat za adekvátní alternativu klasického operačního postupu.

I přes uvedená pozitiva několik studií prokázalo, že neonatální cheiloplastika růst a vývoj maxily a patra taktéž negativně ovlivňuje. Nejvýznamnějším nepříznivým činitelem je příliš vysoký tlak po operačním zákroku, který může zapříčinit negativní růst střední faciální oblasti, které se může projevit až v bukální oblasti (Huang et al., 2002). Výsledky práce Hoffmannové (2013) ukazují, že na růstu patra není patrný negativní tlak z oblasti tváří a taktéž nedochází k transverzálnímu zúžení patra. V prvním roce života probíhá vývoj příznivě, v pozdějším věku po podstoupení časně cheiloplastiky se mohou objevovat deformace a odchylky, typické pro jedince s rozštěpy. Míra těchto odchylek je nejvýraznější u jedinců s BCLP (Bugajghis et al., 2014).

2.2.2.3 Srovnání klasické a neonatální cheiloplastiky

Cheiloplastika, ať už prováděná dle klasického nebo neonatálního protokolu, náleží mezi iatrogenní faktory, které do jisté míry ovlivňují růst a vývoj horní čelisti a patra. Mezi anomálie, ke kterým dochází u jedinců s rozštěpy po klasické cheiloplastice, náleží zkrácení délky maxily, zúžení dentoalveolárního oblouku a dentoalveolární retroklinace (Peterka, 2007). Výsledky neonatální sutury rtu jsou v prvním roce života pozitivní; nebyl pozorován nepříznivý vliv na růst a vývoj alveolárních segmentů a nedochází k negativnímu zúžení dentoalveolárního oblouku (Hoffmannová, 2013; Borský, 2014; Hoffmannová et al., 2018). V pozdějších letech po podstoupení časně cheiloplastiky může docházet k manifestaci odchylek typických pro jedince s rozštěpem, přičemž jejich závažnost je nejvýraznější u jedinců s BCLP. Mezi tyto odchylky například patří obličej s malou konvexitou a malá vzdálenost mezi orbitami (Duffy et al., 2000; Bugajghis et al., 2014).

Neonatální sutura rtu vykazuje pozitivní estetické výsledky, zejména v hojení jizvy a v modelaci nosu. Galinier et al. (2008) ve srovnání estetických, ortodontických a fonetických aspektů nepozoroval žádné rozdíly mezi klasickou a časnou operací. Rozdíly nebyly pozorovány ani v morbiditě jedinců nebo v jejich atraktivitě (Weatherley-White et al., 1987; Goodacre et al., 2004; McHeik et al., 2006; Borský et al., 2012a). Borský et al. (2012a, 2014) dále vyzdvihuje zkrácení operace u jedinců s BCLP průměrně na hodinu.

Závěrem lze říci, že neonatální sutura rtu vykazuje lepší výsledky v hojení operační rány a nemá negativní vliv na růst horní čelisti. Vzhledem ke komplikovanosti problematiky

a skutečnosti, že neonatální cheiloplastika byla zavedena do praxe teprve od roku 2005, bude konečný výsledek vlivu operace na růst a vývoj horní čelisti a patra objektivně hodnotitelný až za několik let.

II Praktická část

3 Hypotézy a cíle práce

Stěžejním cílem diplomové práce je zhodnotit růst a vývoj horní čelisti a patra u jedinců s BCLP do jednoho roku, kteří podstoupili neonatální cheiloplastiku průměrně ve 4,5 dnech dle shodného operačního postupu provedeného MUDr. Jiřím Borským ve fakultní nemocnici Motol. Dlouhodobé sledování a srovnání jedinců ve dvou věkových kategoriích (T0 průměrně 4,5 dne před podstoupením cheiloplastiky a T1 průměrně v 11,5 měsících před podstoupením palatoplastiky) umožňuje získat zásadní informace o vývoji a růstu zkoumaných faciálních struktur bez vlivu palatoplastiky.

Vliv neonatální cheiloplastiky na růst a vývoj struktur bude sledován v závislosti na závažnosti vady u jedinců dvou věkových kategorií s cBCLP a BCLP + KM. Byly stanoveny následující cíle:

1. Zhodnotit růst a vývoj horní čelisti a patra ve dvou věkových kategoriích (před a po podstoupení neonatální cheiloplastiky).
2. Zhodnotit morfologické rozdíly mezi jednotlivými kategoriemi vady (cBCLP a BCLP + KM).
3. Sledovat variabilitu patrových segmentů a změny morfologie patra před a po provedení operace v závislosti na závažnosti vady.
4. Sledovat vliv velikosti premaxily na růst a vývoj horní čelisti a patra.

V souladu s uvedenými cíli byly formulovány následující hypotézy.

1. Tlak vytvořený cheiloplastikou vede k posunutí alveolárních segmentů anteriorním směrem a k zasunutí premaxily. Napomáhá tak k uzavěru rozštěpové štěrbině a k normalizaci polohy premaxily v prvním roce života.
2. Závažnost vady má zásadní vliv na vývoj zkoumaných struktur.
3. Jedinci s velkou premaxilou mají tendenci příznivějšího růstu horní čelisti.

4 Materiál

Praktická část diplomové práce je založena na morfometrické analýze dentálních sádrových odlitků, které byly snímány před podstoupením neonatální sutury rtu (T0) a před palatoplastikou (T1). Celkový zkoumaný vzorek zahrnuje 33 jedinců postižených různým stupněm závažnosti BCLP, tedy 66 dentálních odlitků. Analyzovaný vzorek obsahuje jedince s kompletním oboustranným rozštěpem rtu a patra (cBCLP) a jedince s rozštěpem rtu a patra s měkkým (BCLP + MM) nebo kombinovaným mostem (BCLP + KM). Zatímco v případě jedinců s BCLP + MM je rozštěpová štěrbina přemostěna pouze měkkými tkáněmi, u jedinců s BCLP + KM je přemostění uskutečněno i kostí (Borský, 2014). Některé dentální sádrové odlitky musely být z analýzy vyloučeny z důvodu nepřesného sejmutí otisku nebo z důvodu absence některých částí odlitků. Souhrnné počty jedinců jsou přehledně shrnuty v tabulce č. 1.

Tabulka 1 - Počet analyzovaných jedinců.

	Dentální odlitky	
	Celkový počet	Použitý počet
cBCLP	22	16
BCLP + KM	10	9
BCLP + MM	1	0
Celkem	33	25

Výskyt celkového rozštěpu je častější u chlapců (Škodová and Jedlička, 2007), čemuž odpovídá pohlavní rozdělení v této práci.

Tabulka 2 - Pohlavní rozložení jedinců.

Pohlaví	cBCLP		BCLP + KM	
	Celkem	Použito	Celkem	Použito
Chlapci	15	12	6	6
Dívky	8	4	4	3

Všichni jedinci, kteří byli zahrnuti do studie, byli operováni dle jednotného operačního postupu metodou dle Veau v prvním týdnu života MUDr. Jiřím Borským, Ph.D. ve fakultní nemocnici Motol. Průměrný věk provedení neonatální sutury rtu a následující palatoplastiky, včetně směrodatné odchylky, je rekapitulován v tabulce č. 3.

Tabulka 3 - Průměrný věk operativy (neonatální sutura ve dnech, palatoplastika v měsících) včetně variability.

Operativa		
	Neonatální sutura	Palatoplastika
\bar{x} věk + SD	4,5 ± 5,1 dnů	11,5 ± 3,5 měsíců

5 Metody

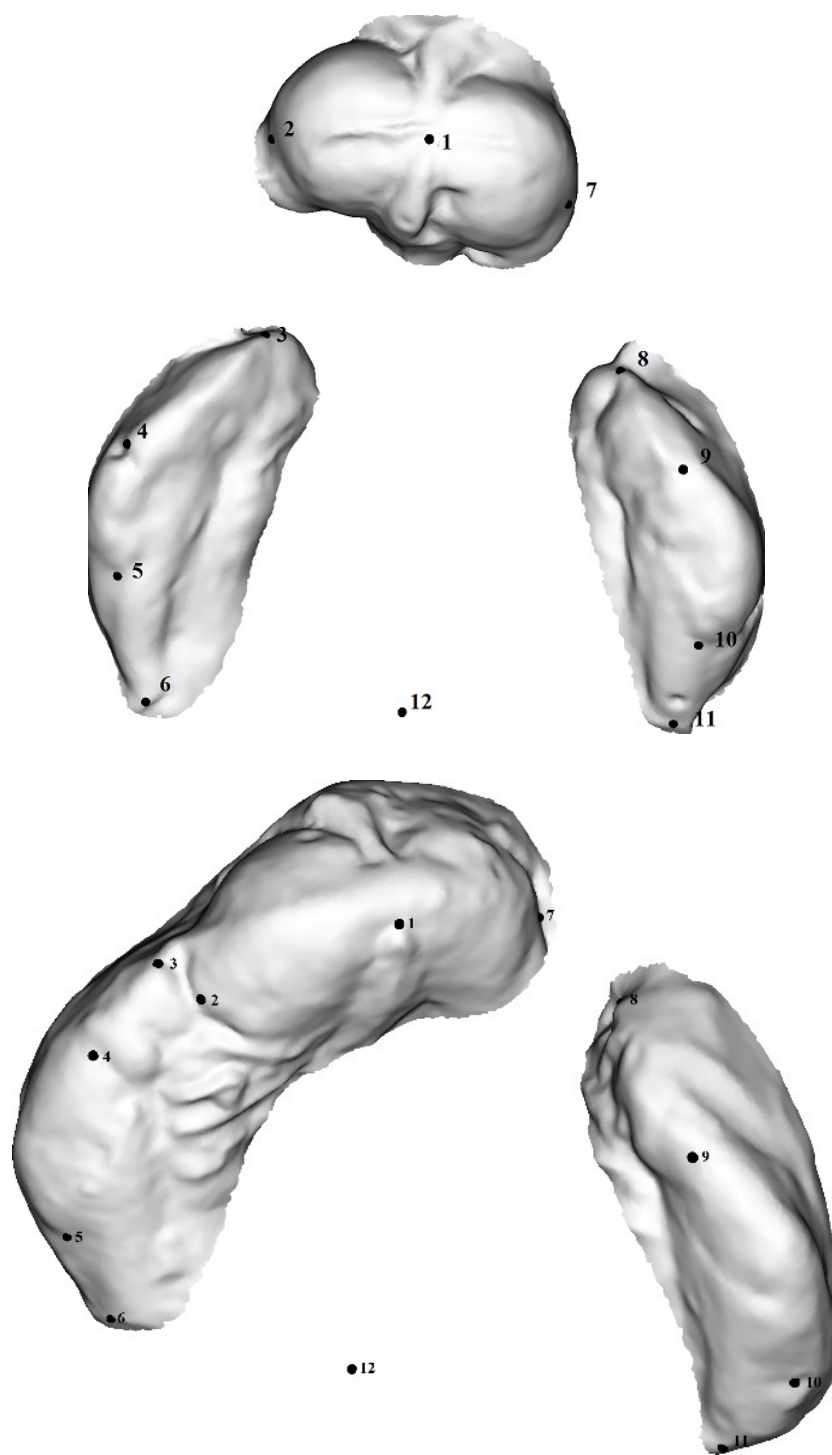
Daná kapitola poskytuje přehled jednotlivých metod, jimiž byla data získána a upravena. Kapitola dále obsahuje přehled metod využitých ke stanovení chyby měření a statistickému hodnocení dat v rámci klasické i geometrické morfometrie. Metody navazují na diplomovou práci Hoffmannové (2013) a další publikace Hoffmannové et al. (2015, 2016, 2018), které jsou zaměřeny na růst a vývoj maxily a patra jedinců s jednostranným rozštěpem rtu a patra.

5.1 Sběr a úprava dat

Sádrové dentální odlitky horní čelisti byly nejprve skenovány za pomoci 3D digitalizačního a měřicího optického systému smartSCAN 3D-HE (výrobce Breuckmann, GmbH, Braunschweig, Německo). Skener snímá dvěma barevnými CCD kamerami s rozlišením 1,4 MPix, čočkou FOV M-600 při zorném poli 480 x 360 mm. Rozlišení činí v osách x, y 360 μ m. Základem tohoto topometrického systému je práce na podkladě strukturovaného světla. Součástí skeneru je otočný stůl pro umístění snímaného předmětu s nosností až tři kg. Pro zobrazení všech detailů byl povrch dentálního sádrového odlitku snímán z osmnácti různých úhlů, jež jsou finálně sloučeny do jediného datového objektu s komplexní geometrií i texturou. Další úpravy skenu byly prováděny za pomoci programu OPTOCAT SW, který zajišťuje například koordinaci snímání, obsluhu rotačního stolu, automatické spojování jednotlivých skenů, zarovnání získaných dat a jejich export.

Finální skeny byly dále upravovány v programu RapidForm XOS 2006 (INUS technology, Inc, Soul, Jižní Korea). Tento program slouží k nezbytným úpravám odlitků, zahrnující oříznutí postradatelných částí, odstranění nerovností a zacelení otvorů, které vznikají v důsledku nenaskenování některých ploch.

Provedení dalších analýz bylo založeno na vyznačení dvanácti referenčních bodů (landmarků), které byly na sádrové modely otisků horní čelisti manuálně nanесeny v programu Morphome3cs. Stanovení landmarků bylo provedeno upravenou metodou dle Seckel et al. (1995). Navíc byly využity referenční body 5 a 10 umístěné za prvním dočasným molárem, které jsou definovány dle Mazaheri et al. (1971).



Obrázek 8 - Model dentálního odlitku s manuálně nanesenými landmarky. Nahoře model cBCLP novorozence, dole model BCLP + KM novorozence.

Všechny nanášené landmarky jsou přesně definovány v následující tabulce č. 4.

Tabulka 4 - Definice jednotlivých referenčních landmarků.

Landmark	Definice
1	Bod na vrcholu alveolárního hřebene na spojnici mezi <i>papilla incisiva</i> a <i>frenulum labiale</i> .
2	Bod umístěný na pravém okraji premaxily v pokračování linie alveolárního hřebene.
3	Anteriorní koncový bod na pravém laterálním segmentu.
4	Bod na pravém laterálním segmentu v místě mezi špičákem a prvním dočasným molárem.
5	Bod na pravém laterálním segmentu za prvním dočasným molárem.
6	Terminální bod na pravém laterálním segmentu.
7	Bod umístěný na levém okraji premaxily v pokračování linie alveolárního hřebene.
8	Anteriorní koncový bod na levém laterálním segmentu.
9	Bod na levém laterálním segmentu v místě mezi špičákem a prvním dočasným molárem.
10	Bod na levém laterálním segmentu za prvním dočasným molárem.
11	Terminální bod na levém laterálním segmentu.
12	Zkonstruovaný bod v průsečíku přímky mezi body 6 a 11 a její kolmice vedené z bodu 1.

5.2 Chyba měření

Chyba měření byla zpracována na základě studie Cramon-Taubadel et al. (2007). V kvantitativní antropologii je nezbytné zajistit opakovatelné postupy výzkumu a reprodukovatelné výsledky. Se vzorky může každý nakládat různými způsoby. Tyto rozdíly by měly být kvantifikovány a vyhodnoceny s cílem posoudit jejich dopad na interpretovaná data (Cramon-Taubadel et al., 2007).

V programu Morphome3cs bylo na šest náhodně vybraných digitalizovaných dentálních odlitků nanášeno 12 landmarků. Nanášení landmarků bylo u každého odlitku pětkrát opakováno. Celková chyba měření se rovnala 0,17 mm. Standardní chyba měření je akceptovatelná do 1 mm (Kramer et al., 1994, 1996), proto je výsledek považován za reliabilní.

5.3 Analýza dat

K hodnocení dat byl využit softwarový program Morphome3cs, kterým se vyhodnocují dentální modely horní čelisti metodami geometrické morfometrie. Výsledky klasické morfometrie byly získány pomocí programu Past (Paleontological Statistics), který integruje zadávání dat do tabulkového procesoru s využitím jednorozměrných i vícerozměrných statistických metod.

5.3.1 Klasická morfometrie

Klasické morfometrické hodnocení vychází z naměřených lineárních a úhlových rozměrů mezi jednotlivými landmarky, definovanými v následující tabulce:

Tabulka 5 - Přehled lineárních a úhlových rozměrů hodnocených klasickou morfometrií.

Rozměr mezi landmarky	Popis
2–7	Šíře premaxily.
2–3	Šíře pravé rozštěpové štěrbin.
7–8	Šíře levé rozštěpové štěrbin.
4–6	Délka pravého segmentu od špičáku po koncový bod segmentu.
9–11	Délka levého segmentu od špičáku po koncový bod segmentu.
5–10	Průměrná šíře dentoalveolárního oblouku.
6–11	Průměrná šíře dentoalveolárního oblouku.
1–12	Délka patra definovaná bodem mezi <i>frenulum labiale</i> a <i>papilla incisiva</i> a bodem zkonstruovaném na patě kolmice průsečíku landmarků 1, 6, 11.
2–1–3	Úhel určující přiblížení pravého segmentu směrem k premaxile.
7–1–8	Úhel určující přiblížení levého segmentu směrem k premaxile.
3–1–8	Úhel určující přiblížení obou segmentů směrem k premaxile.

5.3.1.1 T-test

T-test se využívá pro porovnání dvou souborů výběrových dat. Tato data mohou být získána jednak opakovanými měřeními u jedné skupiny pozorovaných jedinců (párový t-test) nebo dvěma nezávislými měřeními (nepárový t-test).

Párový t-test komparuje data, která pochází ze dvou měření u jednoho výběrového souboru jedinců (Procházka, 2015). V této práci byl párový t-test využit ke zhodnocení signifikantních růstových změn patra v průběhu prvního roku života u jedinců s oběma kategoriemi vady.

Nepárový t-test porovná data vytvořená dvěma nezávislými výběry, vychází tedy ze dvou odlišných skupin jedinců. V této práci byl využit nepárový permutační t-test, který umožňuje statistickou analýzu i v případě, kdy nelze předpokládat normální rozdělení dat (Anděl, 2011). Nepárovým t-testem byly ověřeny intersexuální rozdíly sledovaného souboru jedinců a také signifikantní rozdíly v rozměrech patra mezi oběma typy vady.

Statistické zhodnocení t-testem bylo vždy provedeno na základě naměřených rozměrů mezi manuálně nanesenými landmarky pro jednotlivé věkové kategorie. Výstupem této statistické metody jsou tabulky s červeně vyznačenými statisticky významnými hodnotami, které jsou doplněny počtem hvězd na základě dosaženého stupně signifikance.

5.3.1.2 Dvoucestná ANOVA

Dvoucestná ANOVA (two-way ANOVA) je statistická metoda porovnávající průměrné rozdíly mezi dvěma skupinami nezávislých proměnných. Účelem této statistické metody je určení vzájemné souvislosti mezi dvěma nezávislými proměnnými (dva současně působící faktory) na závislé proměnné (sledovaný výsledek). Dvoucestná ANOVA zkoumá vliv dvou kategoriálních proměnných na jednu kvantitativní.

Tato statistická metoda testuje tři nulové hypotézy. Vzhledem k tomu, že se dvě nezávisle proměnné vzájemně ovlivňují, provádí se postupy v rámci metody: analýza vlivu prvního činitele na sledovaný výsledek, vliv druhého faktoru na výsledek a testování vzájemného ovlivňování dvou faktorů (Zelditch et al., 2004).

V případě digitálního zpracování dvoucestné ANOVY je výsledkem tabulka analýzy rozptylu. Celkové výsledky výpočtů, které umožňují srovnání dvou skupin, jsou do tabulky zaznamenávány jednotným způsobem. Výsledná tabulka obsahuje zdroj proměnlivosti

(faktor I a II), součet čtverců, který vyjadřuje, o jaké číslo se sníží po zařazení druhého faktoru součet druhých mocnin odchylek od středních hodnot, počet stupňů volnosti, které udávají, kolik parametrů se v daném modelu užívá. F hodnota vyjadřuje hodnotu testového kritéria, které porovnává zvolené faktory. Pro interpretaci je nejvýznamnější veličinou p hodnota, na základě níž se určuje hladina statistické významnosti (Anděl, 2011).

5.3.2 Geometrická morfometrie

Data byla analyzována pomocí softwaru Morphome3cs II, který je vyvíjen od roku 2009 Skupinou počítačové grafiky z Matematicko-fyzikální fakulty ve spolupráci s Katedrou antropologie a genetiky člověka Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Program je založen na metodách geometrické morfometrie, která se soustřeďuje na geometrický popis formy a tvaru, vycházející z landmarků.

Program obsahuje algoritmy pro vkládání landmarků u 2D fotografií, 3D povrchových skenů a u objemových dat, dále data statisticky vyhodnocuje a výsledky vizualizuje. Morphome3cs umožňuje explorativní a konfirmativní analýzu dat. Analýza celých povrchových modelů je uskutečněna za pomoci dentrendované korespondenční analýzy (DCA), Coherent point drift – Dense correspondence analýzy (CPD-DCA), párové analýzy nebo analýzy asymetrie (Krajíček et al., 2012).

5.3.2.1 Coherent point drift – Dense correspondence analýza

Před vlastním hodnocením dat se aplikuje Coherent point drift – Dense correspondence analýza (CPD-DCA), která byla vytvořena k nerigidní registraci dat a zarovnání povrchových modelů. Metoda slouží k automatickému zjištění shodných landmarků pomocí lokálních geometrických znaků a následně sjednocuje souhlasné povrchy a trojúhelníky meshů (Zhang et al., 2010; Dupej et al., 2014). Metoda je variací DCA algoritmu (Dense correspondence analýzy), navrženého Huttonem (Hutton, 2001), přičemž Coherent point drift algoritmus umožňuje urychlení výpočtů a snižuje tak čas potřebný na zpracování velkého množství dat (Dupej et al., 2014).

Před uskutečněním vlastních analýz bylo na 3D dentální modely manuálně naneseno dvanáct referenčních landmarků, přičemž pořadí jejich umístění muselo být shodné. Landmarky jsou 2D nebo 3D souřadnice biologicky významných bodů, které se nanášejí na stěžejní anatomickou strukturu, v místě zakřivení nebo mohou být definovány jinými landmarky (Bookstein, 2001).

Dalším krokem byla generalizovaná prokrustovská analýza (GPA), v rámci níž se 3D modely zarovnávají dle homologických referenčních landmarků tak, aby byla stanovena minimální vzdálenost mezi souhlasnými landmarky. Finální transformace (posun, škálování, rotace) se využívají k zarovnání polygonových sítí. Následně je vybrán vzorový model (base mesh) pro ostatní 3D modely (floating meshes). Nakonec dochází k deformaci dle zarovnání vertexů trojúhelníků na base mesh k nejbližšímu bodu na vrcholu každého 3D modelu (Myronenko and Song, 2009, 2010).

5.3.2.2 Analýza hlavních komponent

Analýza hlavních komponent (Principal component analysis – PCA) je metoda vícerozměrné statistiky, jejíž cílem je redukce počtu proměnných při minimální ztrátě informace, přičemž většina variability zůstává zachována. Původní proměnné byly redukovány na tzv. latentní proměnné, kterých je méně, zato ale lépe vystihují proměnlivost původních proměnných a jsou nekorelované. Latentní proměnné jsou lineárními kombinacemi původních proměnných a jsou považovány za hlavní komponenty. První hlavní komponenta popisuje nejvýraznější část rozptylu původních dat, zatímco druhá hlavní komponenta zobrazuje největší část nezobrazené variability (Meloun and Militký, 2002). Komponenty jsou seřazeny dle procentuální variability, kterou v souboru dat zastávají. S rostoucím číslem komponenty se snižuje její schopnost vysvětlení variability, proto je celková variabilita téměř vždy vysvětlena prvními dvěma komponentami (Zelditch et al., 2004).

Hlavní komponenty lze graficky zobrazit v indexovém grafu úpatí vlastních čísel neboli v suťovém grafu (scree plot) (Meloun and Militký, 2002). Graf zobrazuje jednotlivé hlavní komponenty a jejich podíl na celkové variabilitě. Součástí grafu je dělicí čára (broken stick) procházející bodem, který označuje největší změnu. Tato čára představuje nástroj určující počet komponent, které lze interpretovat. Nad čarou lze vidět komponenty, které se na variabilitě podílejí největší mírou (Haruštiaková et al., 2012).

Výstupem analýzy hlavních komponent je rozptylový diagram komponentního skóre neboli graf PC skóre (scatter plot), který zobrazuje hodnoty prvních dvou komponent u všech objektů (Meloun and Militký, 2002). Pro zobrazení variability byly využity scatter ploty s 95% konfidenčními elipsami, které umožňují sledovat variabilitu formy i tvaru souboru jedinců po podstoupení časné neonatální cheiloplastiky a zároveň jejich variabilitu komparovat. Každý bod v grafu znázorňuje jedince a jeho pozici v rámci sledovaných

hlavních komponent. V uvedených grafech závislosti hlavních komponent se soubory jedinců vždy objevují poprvé v novorozeneckém věku a podruhé v prvním roce života.

Program Morfome3cs umožňuje interaktivní vizualizaci pater, která odpovídají jednotlivým hlavním komponentám. Vizualizace napomáhá k popsání a efektivnějšímu zhodnocení jednotlivých komponent, které se v rámci grafu PC skóre posouvají do negativních nebo pozitivních hodnot dané komponenty.

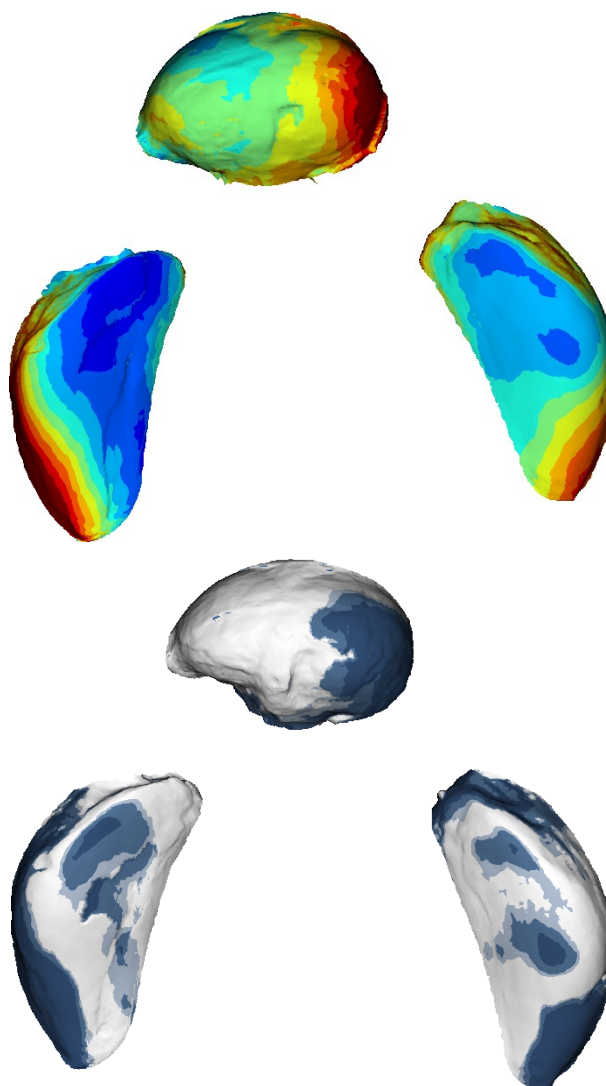
5.3.2.3 Superprojekční metody

Ke komparaci dvou skupin jedinců se využívají metody superprojekce, mezi něž náleží barevné mapy a mapy signifikance. Nástroje v programu Morphome3cs umožňují konstrukci barevných map, které znázorňují rozdíl v průměrném růstu směrem kolmo na povrch. Superprojekční analýza umožňuje srovnání velikostních a tvarových rozdílů mezi průměrnými patry jedinců odlišných věkových kategorií a rozdílných typů rozštěpové vady. Výsledkem analýzy je vizualizace průměrných rozdílů na base mesh, přičemž barevná mapa udává vzdálenost mezi dvěma body polygonální sítě (Kau et al., 2005). Barevné mapy umožňují hodnotit longitudinální změny tvaru a formy během vývoje patra v prvním roce života. Oblasti, které jsou zbarveny červenou barvou a dalšími teplými odstíny, vykazují intenzivní pozitivní změny (protruze). Naopak oblasti, které vykazují negativní změny (retruze) a výrazně nerostou, jsou označeny chladnými odstíny modré barvy. Zelená barva pak znázorňuje místa, ve kterých nedošlo k žádným tvarovým ani růstovým změnám.

Pro vizualizaci dalších růstových a tvarových změn je v programu Morfome3cs umožněno vytvářet mapy signifikance. Princip metody je založen na per vertex t-testu, který vychází z dvouvýběrového t-testu spočítaného na vzdálenostech jednotlivých povrchů od průměrného povrchu pro dvě analyzované skupiny jedinců. Výpočet je založen na stanovení rozdílu v lokaci mezi jednotlivými vrcholy (tzv. vertexy) tvořící 3D model. Účelem per vertex t-testu je zobrazení těch míst, která vykazují statistickou signifikanci. Výsledkem je modré zbarvení, jehož odstín reprezentuje p-hodnotu. Rozdíly v tónu modré jsou dány hladinou signifikance. Nejtmavší modrá zvýrazňuje povrch vykazující p-hodnotu menší než 0,001. Světlejší modrá dosahuje p-hodnoty mezi 0,01 a 0,001. Největější odstín modré udává p-hodnotu mezi 0,05 a 0,01. Bílé oblasti nejsou statisticky významné. Rozlišení hladiny signifikance odpovídá značení dle stylu New England Journal of Medicine (NEJM), který využívá hvězdu jako ustálený symbol označující dosaženou hladinu významnosti:

Tabulka 6 - Rozlišení hladiny signifikance dle počtu hvězd.

Symbol	P-hodnota
NS (not significant)	$> 0,05$
*	$\leq 0,05$
**	$\leq 0,01$
***	$\leq 0,001$



Obrázek 9 - Nahoře příklad vizualizace barevné mapy, která znázorňuje růst patra. Oblasti obarvené teplými barevnými odstíny jsou místa nejintenzivnějšího růstu. Oproti tomu části segmentu zbarvené modrými a studenými tóny vykazují u jedinců s BCLP růst méně intenzivní růst. V místech zbarvených zeleně se neodehrála žádná změna. Dole mapa signifikance, která znázorňuje statisticky významné růstové oblasti.

6 Výsledky

V první podkapitole jsou popsány výsledky získané metodami klasické morfometrie, vyhodnocující lineární a úhlové rozměry naměřené na patrových segmentech ve dvou věkových kategoriích. Nejprve byl analyzován statisticky signifikantní rozdíl mezi pohlavím (chlapeci, dívky) a mezi dvěma typy vady (cBCLP, BCLP + KM). Dále byly hodnoceny signifikantní růstové změny patra v průběhu prvního roku života. Analyzován byl také vliv velikosti premaxily a typu vady na signifikantní změnu rozměrů naměřených struktur v prvním roce.

Výsledky geometrické morfometrie jsou popsány ve druhé podkapitole. V rámci geometrické morfometrie byla vždy hodnocena forma, kdy je velikost struktur zachována a taktéž tvar, kdy se velikost zkoumaných segmentů nebere v potaz. Nejprve byla analyzována variabilita patrových segmentů v rámci dvou typů vady (cBLCP, BCLP + KM) analýzou hlavních komponent (PCA). Longitudinální velikostní a tvarové změny v ročním věkovém intervalu byly znázorněny ve formě superprojekčních barevných map a map signifikance.

6.1 Klasická morfometrie

Na základě manuálně nanesených landmarků na dentální modely byly vyhodnoceny lineární a úhlové rozměry. Definice nanášených landmarků (tabulka č. 4), jejich poloha na dentálních segmentech (obrázek č. 9) a hodnocené rozměry mezi landmarky (tabulka č. 5) jsou detailněji popsány v kapitole č. 5.

6.1.1 Hodnocení mezipohlavních rozdílů velikosti patra ve věku T0 a T1

Účelem analýzy bylo vyhodnotit, zda existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi pohlavím, přičemž výsledky jsou shrnuty v tabulce č. 7.

Ze získaných výsledků je patrné, že mezipohlavní rozdíly nejsou statisticky významné v žádném rozměru, a to ani v jedné věkové kategorii. Na základě těchto poznatků nebylo nutné v dalších analýzách jedince rozlišovat dle pohlaví.

Tabulka 7 - Průměrné mezipohlavní rozdíly rozměrů patra souborů jedinců s cBCLP a BCLP + KM ve věku T0 a T1 včetně variability.

Věk	T0			T1		
	$\bar{x} \pm SD$		p hodnota	$\bar{x} \pm SD$		p hodnota
	♀	♂		♀	♂	
2–7	15,67 ± 2,39	17,54 ± 2,39	NS	17,34 ± 1,25	18,87 ± 2,59	NS
2–3	6,65 ± 5,27	7,04 ± 4,37	NS	4,51 ± 3,71	4,67 ± 3,17	NS
4–6	20,63 ± 1,97	20,43 ± 2,06	NS	24,48 ± 1,71	25,42 ± 2,18	NS
7–8	12,54 ± 3,86	10,49 ± 4,44	NS	7,84 ± 5,46	5,06 ± 2,95	NS
9–11	19,93 ± 2,72	20,46 ± 1,90	NS	24,02 ± 1,43	24,91 ± 2,68	NS
1–12	28,33 ± 7,45	28,11 ± 4,03	NS	28,19 ± 5,42	27,62 ± 2,41	NS
5–10	34,54 ± 5,18	36,29 ± 2,57	NS	36,13 ± 1,17	38,48 ± 3,22	NS
6–11	31,88 ± 4,20	33,76 ± 1,94	NS	34,91 ± 1,91	36,39 ± 2,70	NS
3–1–8	97,02 ± 46,28	98,29 ± 29,84	NS	107,40 ± 40,85	104,48 ± 37,70	NS
2–1–3	18,29 ± 15,98	26,17 ± 20,09	NS	17,03 ± 13,66	18,66 ± 14,98	NS
7–1–8	48,94 ± 14,41	30,46 ± 12,17	NS	33,70 ± 24,97	21,78 ± 12,79	NS

NS – není signifikantní.

6.1.2 Hodnocení rozdílů rozměrů patra mezi typy vady (cBCLP a BCLP + KM) ve věku T0 a T1

Dle výsledků uvedených v tabulce č. 8 se jedinci s cBCLP a jedinci s BCLP + KM v novorozeneckém věku signifikantně odlišují ve čtyřech rozměrech, a to v šířce rozštěpové štěrbiny napravo (2–3), hloubce patra (1–12) a v úhlech určujících přiblížení čelistních segmentů směrem k premaxile (3–1–8, 2–1–3). Ve zbylých lineárních rozměrech nejsou rozdíly statisticky významné. V jednom roce jsou mezi jedinci s cBCLP a BCLP + KM statisticky významné rozdíly v téže lineárních a úhlových rozměrech. Navíc byl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v šíři premaxily (2–7). Je nutné jedince s cBCLP a BCLP + KM rozlišovat a analyzovat odděleně ve dvou různých kategoriích.

Tabulka 8 - Průměrné rozdíly rozměrů patra souboru jedinců s cBCLP a BCLP + KM ve věku T0 a T1 včetně variability a statistické signifikance.

Věk	T0			T1			
	Typ vady	cBCLP	BCLP + KM	cBCLP	BCLP + KM		
Rozměry		$\bar{x} \pm SD$	p hodnota	$\bar{x} \pm SD$		p hodnota	
2-7		17,71 ± 2,23	15,78 ± 2,41	NS	19,32 ± 2,08	16,87 ± 2,10	**
2-3		9,93 ± 2,80	1,61 ± 1,34	***	6,64 ± 2,43	1,04 ± 0,70	***
4-6		16,07 ± 2,12	15,96 ± 1,96	NS	19,51 ± 2,24	19,85 ± 1,62	NS
7-8		10,71 ± 4,13	11,69 ± 4,75	NS	6,69 ± 4,29	4,34 ± 2,97	NS
9-11		15,92 ± 2,71	15,77 ± 1,37	NS	19,25 ± 2,09	20,60 ± 1,57	NS
1-12		30,54 ± 4,31	23,97 ± 3,88	**	29,11 ± 3,20	25,42 ± 2,78	**
5-10		35,23 ± 3,74	36,81 ± 3,05	NS	37,28 ± 3,11	38,80 ± 2,50	NS
6-11		32,80 ± 3,15	34,01 ± 2,15	NS	35,86 ± 2,80	36,21 ± 2,14	NS
3-1-8		77,97 ± 21,57	133,43 ± 28,12	***	82,52 ± 27,96	146,04 ± 17,01	***
2-1-3		34,01 ± 17,25	6,11 ± 7,29	***	26,81 ± 11,59	2,91 ± 2,75	***
7-1-8		34,71 ± 17,57	37,28 ± 12,12	NS	28,52 ± 19,68	17,74 ± 11,29	NS

NS – není signifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \geq 0,001$.

6.1.3 Hodnocení růstu rozměrů patra u obou typů vad (cBCLP a BCLP + KM) v prvním roce života

Cílem analýzy vývoje patra v ročním věkovém intervalu je prokázat statisticky singifikantní růstové změny patrových rozměrů.

Tabulka 9 - Signifikantní růstové změny patra v průběhu prvního roku života u jedinců s cBCLP a BCLP + KM.

Typ vady	cBCLP			BCLP + KM		
	T0	T1		T0	T1	
Rozměry	$\bar{x} \pm SD$		p hodnota	$\bar{x} \pm SD$		p hodnota
2–7	17,71 ± 2,23	19,32 ± 2,08	**	15,78 ± 2,41	16,87 ± 2,10	NS
2–3	9,93 ± 2,80	6,64 ± 2,43	**	1,61 ± 1,34	1,04 ± 0,70	NS
4–6	16,07 ± 2,12	19,51 ± 2,24	***	15,96 ± 1,96	19,85 ± 1,62	***
7–8	10,71 ± 4,13	6,69 ± 4,29	**	11,69 ± 4,75	4,34 ± 2,97	**
9–11	15,92 ± 2,71	19,25 ± 2,09	***	15,77 ± 1,37	20,60 ± 1,57	***
1–12	30,54 ± 4,31	29,11 ± 3,20	NS	23,97 ± 3,88	25,42 ± 2,78	NS
5–10	35,23 ± 3,74	37,28 ± 3,11	*	36,81 ± 3,05	38,80 ± 2,50	*
6–11	32,80 ± 3,15	35,86 ± 2,80	**	34,01 ± 2,15	36,21 ± 2,14	**
3–1–8	77,97 ± 21,57	82,52 ± 27,96	NS	133,43 ± 28,12	146,04 ± 17,01	NS
2–1–3	34,01 ± 17,25	26,81 ± 11,59	NS	6,11 ± 7,29	2,91 ± 2,75	NS
7–1–8	34,71 ± 17,57	28,52 ± 19,68	NS	37,28 ± 12,12	17,74 ± 11,29	***

NS – není signifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \geq 0,001$.

Signifikantní růstové změny patrových rozměrů jsou znázorněny v tabulce č. 9. U obou typů vady byly nalezeny statisticky významné růstové změny některých rozměrů v anteriorní oblasti čelistních segmentů, které se pojí s konvergencí. U jedinců s cBCLP se jedná o statisticky singifikantní pokles šíře obou rozštěpových štěrbin (2–3, 7–8). Snížení těchto rozměrů naznačuje přiblížení anteriorních částí maxilárních segmentů směrem k premaxile. V případě BCLP + KM jedinců byla v anteriorní části maxilárních segmentů nalezena statisticky významná změna v šíři rozštěpové štěrbině nalevo (7–8) a v odpovídajícím úhlu, který znázorňuje přiblížení levého maxilárního segmentu směrem k premaxile (7–1–8). Tato konvergence je zodpovědná za zmenšení levé rozštěpové štěrbině. Výskyt statisticky signifikantních rozměrů v levé oblasti u jedinců s BCLP + KM je zapříčiněn přítomností kombinovaného mostu na pravé straně.

Rozměry, naměřené v posteriorní části maxilárních segmentů, se v prvním roce života signifikantně zvětšují. Alveolární segmenty rostou do délky, což naznačuje signifikantní zvětšení rozměrů 4–6 a 9–11. Růst těchto rozměrů je statisticky signifikantní u obou typů vady. U souboru jedinců s cBCLP a BCLP + KM se významně zvětšuje šíře dentoalveolárního oblouku, což vyplývá z rostoucích rozměrů mezi landmarky 5–10 a 6–11. Rostoucí rozměr mezi landmarky 6–11 může také naznačovat nejen obecné zvětšení šíře dentoalveolárního oblouku, ale také měnící se sklon čelistních segmentů, které vytváří patro ve tvaru trojúhelníku typické pro BCLP jedince.

U jedinců s kompletní rozštěpovou vadou se významně zvětšuje premaxila, přičemž tato změna nebyla pozorována u souboru s BCLP + KM. U obou kategorií rozštěpových vad nebyla nalezena žádná statistická významnost pouze v případě změny celkové délky patra (1–12) a také některých úhlových rozměrů (3–1–8, 2–1–3).

6.1.4 Vliv velikosti premaxily a typu rozštěpové vady na změny rozměrů patra v průběhu prvního roku života

Velikost premaxily je u jedinců s oboustranným rozštěpem rtu a patra proměnlivá s průměrem $17,01 \pm 2,53$ mm. Tato část výsledků navazuje na studie Liao et al. (2004, 2010), kde bylo zjištěno, že velikost premaxily může ovlivňovat růst a vývoj faciálních struktur. Na dentálních sádrových odlitcích byla velikost premaxily definována rozměrem mezi landmarky 2 a 7.

Pro účely následující analýzy byli jedinci ve věku T0 bez ohledu na typ vady diferencováni dle velikosti premaxily (2–7) do tří skupin na základě poloviny směrodatné odchylky od průměru (viz tabulka č. 10). První skupina označovala jedince, jejichž hodnoty se nacházejí pod jednou polovinou směrodatné odchylky od průměru ($\leq 15,75$ mm), druhá skupina zahrnovala všechny jedince v oblasti nad jednou polovinou směrodatné odchylky od průměru ($\geq 18,29$ mm). Třetí skupina pak obsahovala jedince, kteří se nachází v rozpětí poloviny směrodatné odchylky od průměru (15,76 – 18,28 mm). Následně byl sledován vliv velikosti premaxily na růst a vývoj faciálních struktur.

Tabulka 10 - Rozdělení jedinců do tří skupin dle velikosti premaxily definované polovinou směrodatné odchylky od průměru.

SP	MP	LP
$\leq - \frac{1}{2} SD$	Průměr +/- SD	$\geq + \frac{1}{2} SD$
10 jedinců	6 jedinců	9 jedinců

SP – malá premaxila, MP – střední premaxila, LP – velká premaxila.

Statistická analýza naměřených rozměrů byla provedena dvoufaktorovou ANOVOU. V tomto případě byl analyzován vliv velikosti premaxily (2–7) a typu vady (cBCLP a BCLP + KM) na změnu velikosti naměřených lineárních a úhlových rozměrů.

Tabulka 11 - Srovnání průměrných rozměrů patra mezi velkou, střední a malou premaxilou dvoucestnou ANOVOU včetně p hodnot a statistické signifikance.

	LP (n=9)	MP (n=6)	SP (n=10)	p hodnoty a hladina signifikance		
Rozměry	$\bar{x} \pm SD$			Velikost premaxily	Typ vady	Interakce
2–3	8,14 ± 4,51	9,11 ± 2,69	4,54 ± 4,63	NS	**	NS
4–6	16,74 ± 2,51	16,55 ± 1,36	15,10 ± 1,63	NS	NS	NS
7–8	11,31 ± 3,31	9,86 ± 5,78	11,56 ± 4,12	NS	NS	***
9–11	16,93 ± 2,65	15,06 ± 1,55	15,39 ± 2,13	NS	NS	NS
1–12	30,67 ± 4,93	30,05 ± 3,82	24,80 ± 4,29	NS	NS	NS
5–10	37,33 ± 2,68	35,72 ± 2,60	34,47 ± 4,21	NS	NS	NS
6–11	35,00 ± 1,39	32,16 ± 1,19	32,29 ± 3,73	NS	NS	NS
3–1–8	87,88 ± 31,51	91,4 ± 23,51	111,26 ± 42,54	*	***	*
2–1–3	19,55 ± 9,80	33,33 ± 8,29	23,73 ± 28,90	*	***	***
7–1–8	41,48 ± 15,06	31,73 ± 17,97	31,73 ± 14,67	*	*	*

LP – velká premaxila, MP – střední premaxila, SP – malá premaxila; NS – není signifikantní; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \geq 0,001$.

Z výsledků dvoufaktorové ANOVY lze komparací p-hodnoty s hladinou významnosti (0,05) zjistit, zda je účinek velikosti premaxily statisticky významný. V tabulce č. 11 jsou uvedeny průměrné rozměry pro jednotlivé velikosti premaxily (malá, střední, velká) se směrodatnými odchylkami. V téže tabulce je hladina signifikance znázorněna počtem hvězd.

Velikost premaxily a typ rozštěpové vady (cBCLP, BCLP + KM) má statisticky významný vliv na úhlové rozměry, znázorňující konvergenci segmentů (3–1–8, 2–1–3, 7–1–8). Šíře rozštěpové štěrbin (2–3) je signifikantně ovlivněna typem rozštěpové vady. Znamená to, že se šíře pravé rozštěpové štěrbin v průběhu prvního roku života výrazněji zmenšuje u těžšího typu rozštěpu (cBCLP).

Dvoucestná ANOVA umožňuje sledovat interakce mezi oběma zkoumanými faktory (velikost premaxily a typ vady). Vzájemné působení obou činitelů je patrné u tří rozměrů, a to u šíře levé rozštěpové štěrbin (7–8) a u úhlových rozměrů, které znázorňují přiblížení čelistních segmentů směrem k premaxile (3–1–8, 2–1–3, 7–1–8). Interakce označuje společný vliv obou faktorů. Vliv prvního faktoru (velikost premaxily) je závislý na prezenci dílčí hladiny druhého faktoru (typ vady) a opačně. U úhlových rozměrů (3–1–8, 2–1–3, 7–1–8) existuje interakce mezi oběma faktory, tedy mezi velikostí premaxily i typem vady.

Z naměřených rozměrů lze usoudit, že velikost premaxily má vliv na rozměry v anteriorní části maxilárních segmentů. Čím menší je premaxila, tím menší je úhlový rozměr (2–1–3, 7–1–8) a taktéž šíře rozštěpové štěrbin napravo (2–3). Tento fakt lze interpretovat tak, že velikost premaxily ovlivňuje velikost rozštěpové štěrbin.

6.2 Geometrická morfometrie

Variabilita formy a tvaru maxilárních segmentů u obou typů vad (cBCLP, BCLP + KM), včetně rozdílů mezi nimi, byla sledována na základě analýzy hlavních komponent (PCA). Rozdíly mezi průměrnými formami či tvary maxilárních segmentů v čase T0 a T1 byly stanoveny na základě superprojekčních metod a vizualizovány pomocí barevných map a map signifikance, které barevně odlišují oblasti s různou intenzitou, směrem růstu a oblasti se statisticky významným růstem. Daná metodologie tak umožňuje sledovat směr a intenzitu růstu v různých oblastech nesrostlých segmentů.

6.2.1 Variabilita tvaru a formy patra

Longitudinální změny ve variabilitě tvaru a formy alveolárních segmentů byly hodnoceny v rámci jednotlivých typů vady (cBCLP, BCLP + KM) na základě analýzy hlavních komponent (PCA). Ze sutinového grafu (scree plot) lze určit, které hlavní komponenty obsahují takové množství informace, aby signifikantně přispívaly k celkové variabilitě sledovaných souborů jedinců. Graf PC skóre (scatter plot) s vyznačenými 95%

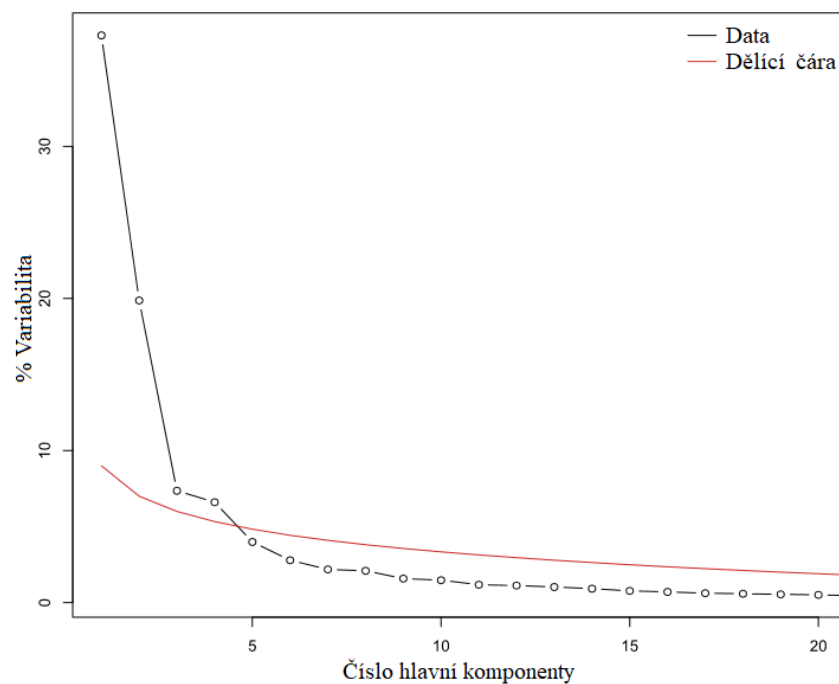
konfidenčními elipsami vizualizuje variabilitu jednotlivých souborů jedinců na základě dvou zvolených hlavních komponent.

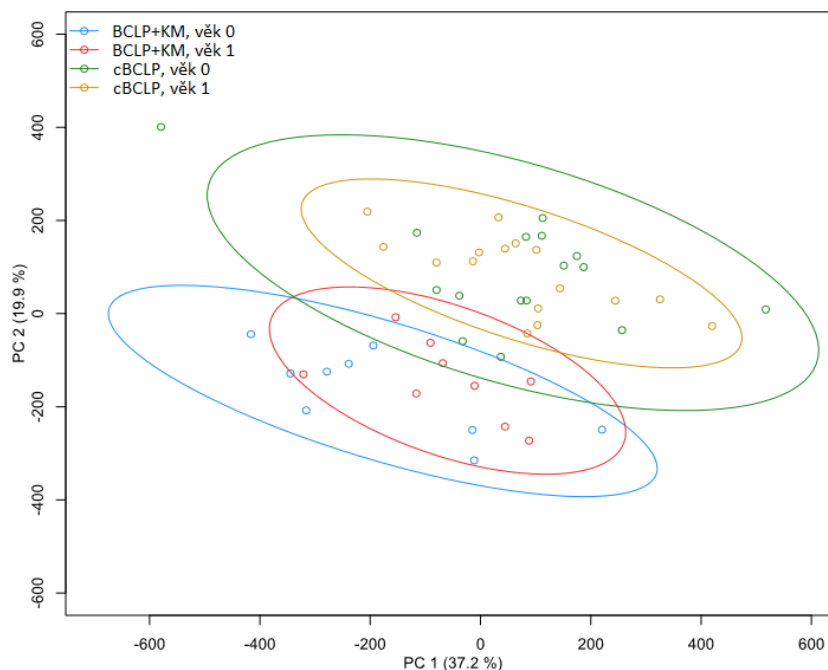
6.2.1.1 Variabilita formy patra

Prvních deset hlavních komponent, které tvoří celkovou variabilitu, je shrnuto v tabulce č. 12. Tyto komponenty se podílí na celkové variabilitě 85,23 %. Scatter plot (obr. 10) vyjadřuje závislost PC1 a PC2, které zodpovídají za 57,16 % celkové variability sledovaného souboru.

Tabulka 12 - Souhrn deseti hlavních komponent, které vyjadřují procentuální rozložení variability formy u cBCLP a BCLP + KM jedinců v obou věkových kategoriích.

PC	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8	PC9	PC10
Variabilita (%)	37,23	19,93	7,35	6,59	3,99	2,80	2,18	2,10	1,58	1,48





Obrázek 10 - Scree plot (nahore) znázorňující počet nejvýznamnějších hlavních komponent formy patra u cBCLP a BCLP + KM jedinců v T0 a T1. Scatter plot (dole) udávající závislost první a druhé hlavní komponenty, které se podílejí na variabilitě formy patra u cBCLP a BCLP + KM jedinců ve věku T0 a T1.

Ze scatter plotu č. 10 je patrné, že největší míry variability dosahují v rámci obou typů vady novorozenci. V průběhu prvního roku života dochází vlivem růstu k poklesu variability. Umístění novorozenců s BCLP + KM odpovídá negativním hodnotám obou hlavních komponent. Z grafu je zřejmé, že největší variabilitu čelistních oblouků a patra vykazují novorozenci s cBCLP, která dosahuje pozitivních hodnot PC2 a zároveň také mírně vyšších hodnot PC1. Z komparace variability cBCLP a BCLP + KM jedinců vyplývá, že je rozsah variability větší u závažnější vady (cBCLP). Variability BCLP + KM a cBCLP jedinců v obou věkových kategoriích se vzájemně překrývají minimálně.

První hlavní komponenta vysvětluje velikostní změny. Patra, která odpovídají záporným hodnotám první hlavní komponenty, jsou relativně menší a užší s malou premaxilou nepravidelného tvaru a s užšími čelistními oblouky. Posunem do pozitivních hodnot PC1 se patra zvětšují, čelistní oblouky se rozšiřují a rostou do délky. Mění se také premaxila, která se zvětšuje a zakulacuje. U jedinců s cBCLP neproběhl výraznější posun v rámci první hlavní komponenty, což je zapříčiněno zejména obrovskou počáteční variabilitou. V důsledku zmenšení této variability se forma novorozenců i ročních dětí vzájemně přiblížila a v prvním roce života obě skupiny vykazovali vzájemně si podobná průměrná patra. Několik novorozenců, kteří zpočátku vykazovali extrémní hodnoty první komponenty,

se během ročního intervalu taktéž posunuli k průměrnějším hodnotám. Obdobné změny lze pozorovat u jedinců s kombinovaným mostem. V rámci první hlavní komponenty došlo k výraznému poklesu variability a k nepatrnému přiblížení extrémnějších pater k průměrným hodnotám.

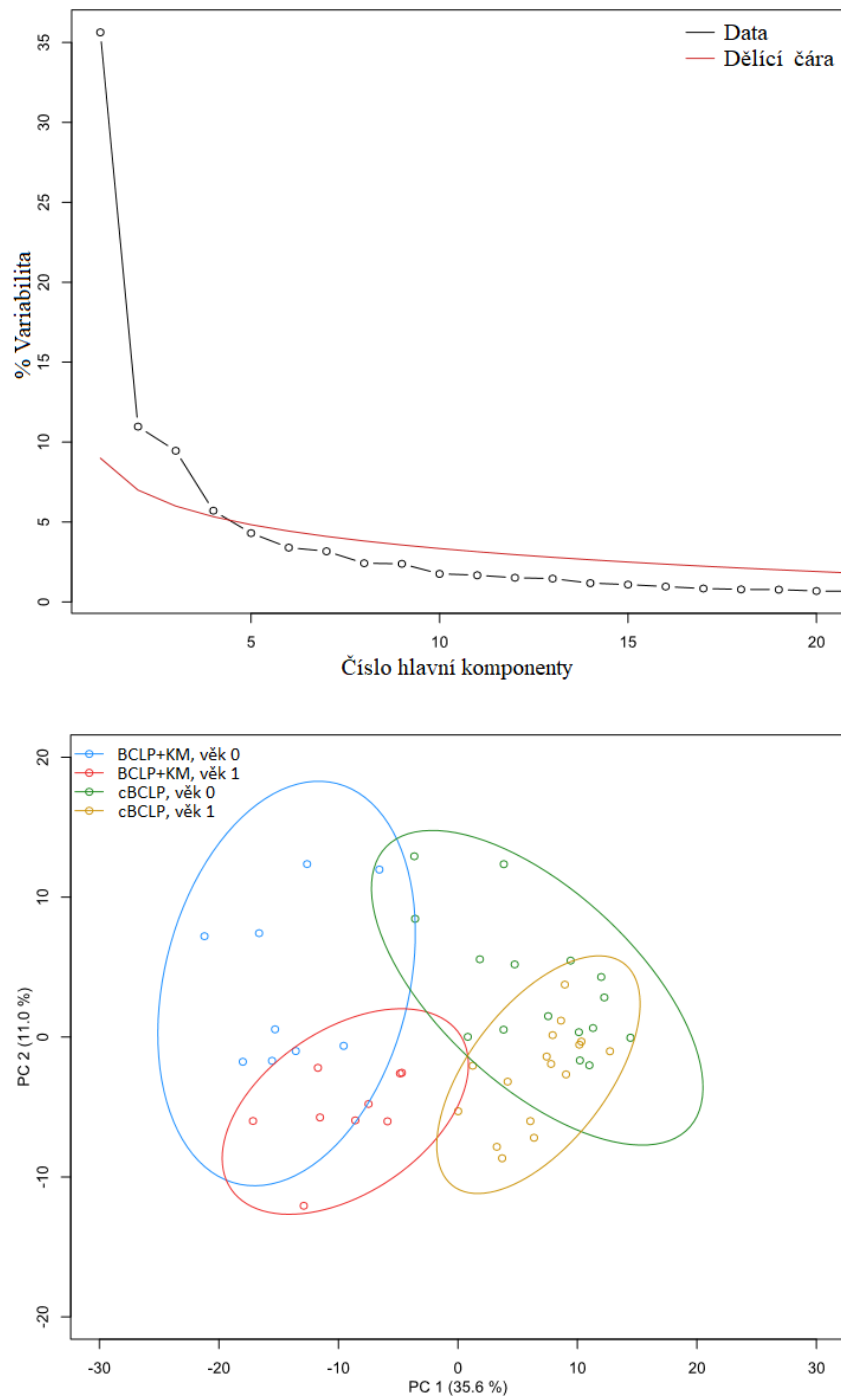
Druhá hlavní komponenta odlišuje jedince na základě kategorie vady. Jedinci s méně závažnou formou rozštěpu (BCLP + KM) jsou lokalizováni v levém spodním kvartilu grafu, což odpovídá zápornější první i druhé hlavní komponentě. Oproti tomu jedinci s cBCLP více zasahují do levého i pravého horního kvartilu grafu, který se shoduje s vyššími hodnotami PC2. Patra se v negativních hodnotách druhé hlavní komponenty vyznačují především menší a nepravidelnou premaxilou a relativně úzkými a delšími čelistními oblouky. V pozitivních hodnotách PC2 se čelistní segmenty rozšiřují. Velká a zakulacená premaxila je relativně zasunutá, v důsledku čehož se snižuje šíře rozštěpových štěrbin, napravo vlivem přítomnosti kombinovaného mostu a nalevo vlivem intenzivního růstu. Zatímco u dětí s cBCLP došlo v rámci PC2 pouze k poklesu variability a k nepatrnému posunu směrem k průměrnějším hodnotám pater, u ročních dětí s BCLP + KM naznačuje zřetelný posun směrem do pozitivních hodnot jejich příznivý růst.

6.2.1.2 Variabilita tvaru patra

Variabilita tvaru patrových segmentů byla sledována za pomoci PCA skóre znázorněného scree ploty, z nichž lze určit počet hlavních komponent podílejících se na celkové variabilitě sledovaných souborů jedinců. V tabulce č. 13 je uvedeno prvních deset hlavních komponent, které se celkovým součtem 79,17 % podílí na variabilitě. Scatter plot (obr. 12) vyjadřuje závislost prvních dvou hlavních komponent, jejichž procentuální příspěvek k celkové variabilitě činí 46,56 %.

Tabulka 13 – Souhrn deseti hlavních komponent, které vyjadřují procentuální rozložení variabilitu tvaru u BCLP a BCLP + KM jedinců v obou věkových kategoriích.

PC	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8	PC9	PC10
Variabilita (%)	35,61	10,95	9,45	5,70	4,33	3,40	3,17	2,42	2,38	1,76



Obrázek 11 - Scree plot (nahore) znázorňující počet nejvýznamnějších hlavních komponent u tvaru patra u cBCLP a BCLP + KM jedinců v T0 a T1. Scatter plot (dole) udává závislost první a druhé hlavní komponenty, které se podílejí na variabilitě tvaru patra u cBCLP a BCLP + KM jedinců v obou věkových kategoriích.

Novorozenci na scatter plotu č. 11 vykazují velkou míru variability, která v průběhu ročního věkového intervalu klesá. Oproti variabilitě formy se zde největší míra tvarové variability manifestuje u novorozenců s BCLP + KM. Variabilita se u obou typů vady překrývá pouze minimálně; skupiny jedinců s odlišnou rozštěpovou vadou se různí.

První hlavní komponenta vyjadřuje tvarové rozdíly mezi jednotlivými typy vady. Patra umístěná v negativních hodnotách PC1 jsou oproti patřům v extrémně pozitivních hodnotách relativně větší a širší. Detailnější rozdíly pak spočívají ve tvaru premaxily a maxilárních segmentů. Premaxila v záporných hodnotách PC1 je relativně malá a nepravidelného tvaru, zatímco směrem do pozitivních hodnot PC1 se premaxila zvětšuje, zakulacuje a centralizuje. Maxilární segmenty v negativních hodnotách PC1 jsou relativně užší a směrem do pozitivních hodnot se rozšiřují.

Na grafickém znázornění je soubor BCLP + KM jedinců umístěn do negativních hodnot PC1. Znamená to, že jejich patra jsou relativně velká a široká, s nepravidelnou premaxilou a s úzkými maxilárními segmenty. V průběhu prvního roku života se tyto jedinci v rámci PC1 posouvají směrem k nulovým hodnotám; premaxila se zvětšuje a zakulacuje a maxilární oblouky se rozšiřují. Umístění jedinců s cBCLP do pozitivních hodnot PC1 naznačuje, že jejich patra jsou na počátku malá a relativně úzká, s relativně velkou premaxilou a kratšími maxilárními segmenty. Na grafu je patrný posun těchto jedinců z pozitivních hodnot PC1 směrem k negativnějším hodnotám. Jejich patra se tedy zvětšují a rozšiřují a maxilární segmenty rostou do délky. Parametry jedinců s oběma typy vady se v rámci tvarové variability v ročním intervalu vzájemně přibližují.

Druhá hlavní komponenta popisuje ontogenetické tvarové rozdíly. Rozdíly jsou zde patrné zejména v šíři rozštěpových štěrbin a tvaru premaxily a maxilárních oblouků. V negativních hodnotách druhé hlavní komponenty se nacházejí široká patra s relativně zasunutou velkou premaxilou a úzkými rozštěpovými štěrbinami. Oproti tomu patra, umístěná v pozitivních hodnotách PC2, jsou obecně menší a vyznačují se širokými rozštěpovými štěrbinami, úzkými maxilárními segmenty a kulatou předsunutou premaxilou.

Jedinci v novorozeneckém období jsou umístěni v pozitivních hodnotách PC2, zatímco roční děti jsou v grafu lokalizovány v negativních hodnotách téže komponenty. Posun cBCLP i BCLP + KM jedinců směrem do negativních hodnot druhé hlavní komponenty se projevuje ve zmenšení šíře obou rozštěpových štěrbin a přiblížení širších maxilárních oblouků směrem k velké a relativně zasunuté premaxile umístěné centrálněji.

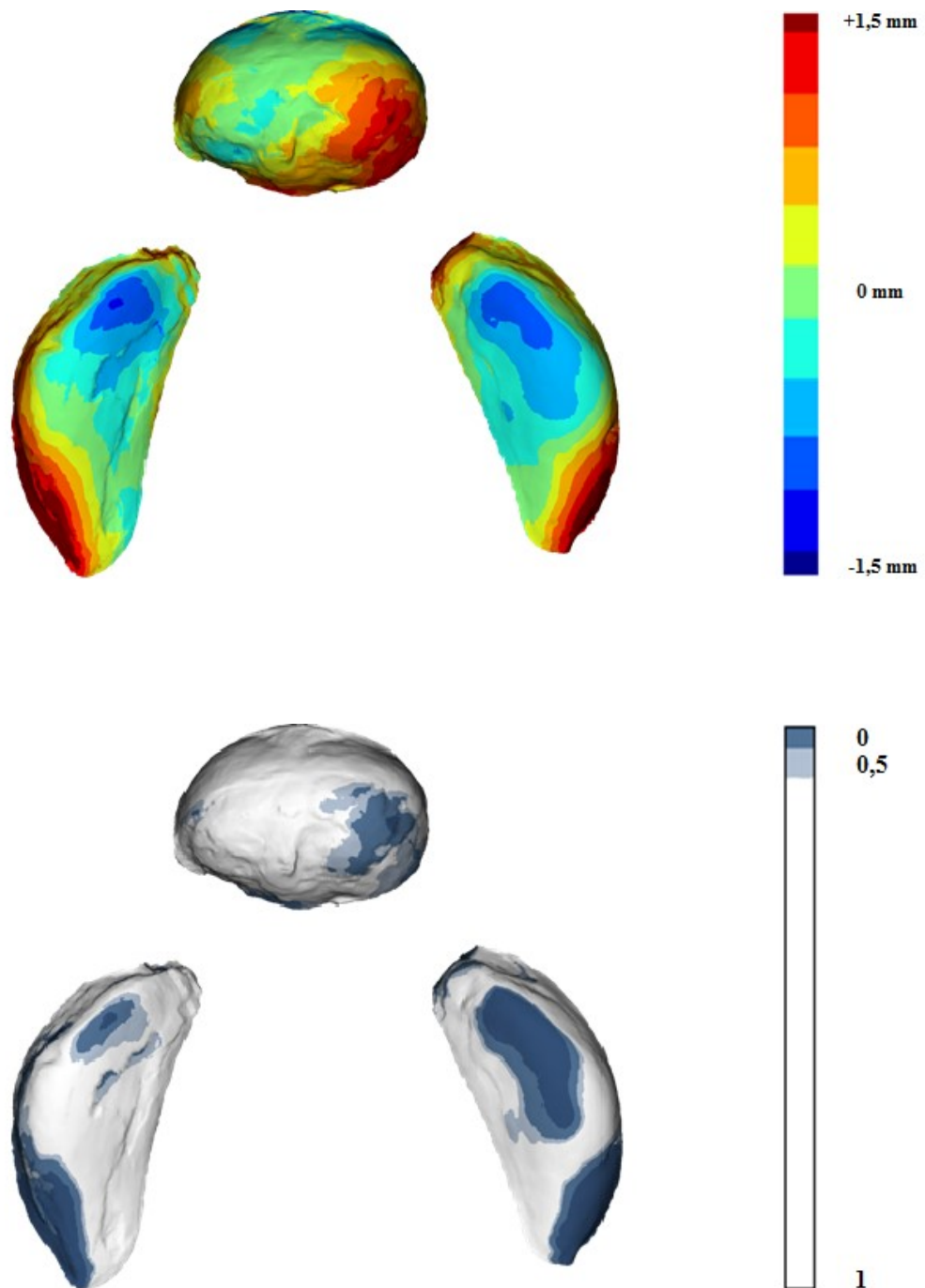
6.2.2 Longitudinální změny růstu patra v prvním roce

Párová analýza umožňuje sledovat longitudinální změny v ročním věkovém intervalu. Barevná stupnice pro změny tvaru byla nastavena od -0,1 do 0,1 a využito bylo deset

barevných odstínů. Pro analýzu růstových změn patrových segmentů se barevná stupnice pohybovala v rozmezí od -1,5 do 1,5 mm za využití deseti barevných odstínů. Z toho vyplývá, že jeden barevný odstín manifestuje růstovou změnu o 0,3 milimetry.

6.2.2.1 Longitudinální růstové změny patra u cBCLP jedinců

Barevná mapa na obrázku č. 12 vyjadřuje růstové změny v průběhu prvního roku života u jedinců s celkovou rozštěpovou vadou.



Obrázek 12 - Barevná mapa vizualizující longitudinální změny růstu maxily a patra v ročním věkovém intervalu (nahore) a odpovídající mapa signifikance (dole).

Hlavní růstové oblasti jsou patrné na laterální straně premaxily, na posteriorních částech maxilárních segmentů a jejich laterálních obvodech a částečně na anteriorních koncích čelistních segmentů. Maxilární segmenty vykazují růst směrem dozadu, do laterálních stran a částečně také dopředu. Vlivem tohoto růstu se rozštěpové štěrbin y zmenšují. Alveolární segmenty rostly do délky, nedošlo však k vzájemnému kontaktu segmentů a ani k jejich překrývání v oblasti rozštěpových štěrbin. Posteriorní části segmentů nevykazovaly žádnou konvergenci.

Růst premaxily je nejvýraznější na levé laterální straně, kde dosahuje až 1,5 milimetru. Zásadní růst probíhá také na posteriorní straně premaxily, kde dosahuje obdobné intenzity. Na levé laterální oblasti premaxily dochází k růstu o 0,3 milimetry. V mediální oblasti premaxily jsou patrné nulové nebo minimální růstové změny.

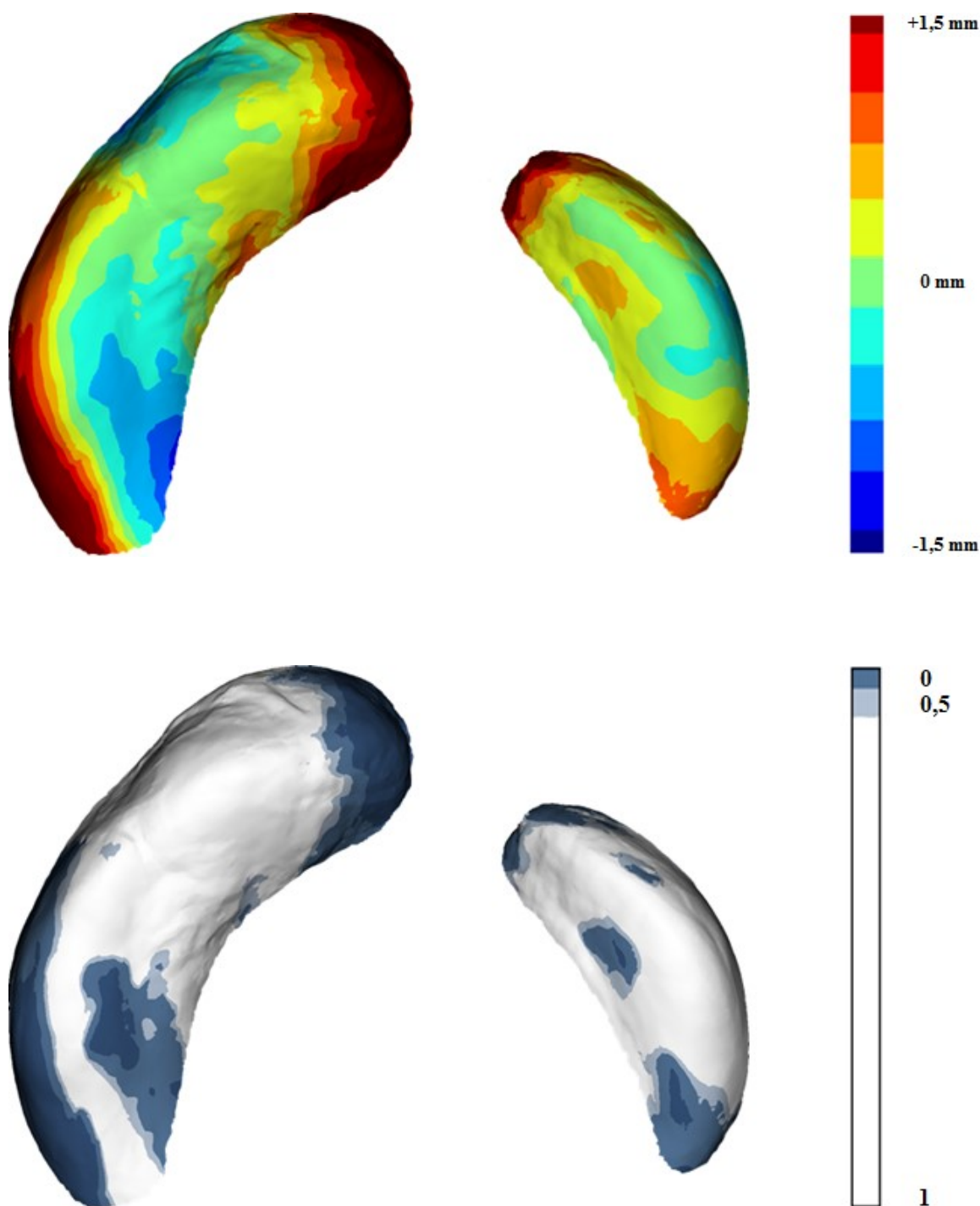
Pravý maxilární segment nejzásadněji roste na svém terminálním posteriorním konci, kde se jedná o změnu o 1,5 milimetru. Oblast zásadního růstu pokrývá laterální oblast pravého maxilárního segmentu téměř po celé délce, přičemž na anteriorní straně segmentu se jedná o intenzivnější růst. V mediální oblasti segmentu je patrný méně intenzivní nebo žádný růst.

Levý laterální segment roste na obou terminálních koncích o 1,2–1,5 milimetru, intenzivnější růst je patrný na posteriorním konci segmentu. Oblast růstu se táhne přes vnější laterální část segmentu. Směrem k mediální oblasti se intenzita růstu postupně snižuje. V celé mediální oblasti dochází k nulovým nebo minimálním růstovým změnám.

Všechny oblasti intenzivního růstu dosahují statistické signifikance, jak vyplývá z mapy signifikance na obr. 12. Jedná se o levou laterální stranu premaxily a částečně její posteriorní oblast a dále posteriorní konce a parciálně také anteriorní konce maxilárních segmentů. Statisticky významné jsou oblasti retruzivních změn v anteriorní a mediální části čelistních segmentů.

6.2.2.2 Longitudinální růstové změny patra u BCLP + KM jedinců

Na obr. 13 jsou za pomoci barevné mapy a mapy signifikance vyjádřeny růstové změny v prvním roce života u BCLP + KM jedinců.



Obrázek 13 - Barevná mapa vizualizující longitudinální změny růstu maxily a patra v ročním věkovém intervalu (nahore) a mapa signifikance (dole).

Hlavní růstové oblasti jsou situovány zejména na levé laterální straně premaxily, na posteriorním konci pravého maxilárního segmentu a po téměř celé jeho laterální straně a na anteriorním a posteriorním konci levého maxilárního segmentu. Na základě červeně zbarvených oblastí lze pozorovat růst maxilárních segmentů směrem dozadu, dopředu a také do laterální strany. Vlivem tohoto růstu se zejména levá rozštěpová štěrbina zmenšuje.

Alveolární segmenty rostly do délky, nedošlo však k předčasnému vzájemnému kontaktu segmentů a ani k jejich překryvání v oblasti rozštěpových štěrbin. Posteriošní části segmentů nevykazovaly žádnou konvergenci.

V oblasti premaxily vykazuje nejintenzivnější růst její levá laterální strana. Intenzita růstu se postupně směrem k pravé laterální straně premaxily snižuje, přičemž každý barevný odstín znázorňuje pokles o 0,3 milimetry. V mediální oblasti dochází k minimálním růstovým změnám. V pravé části premaxily jsou patrné retruzivní změny menší intenzity.

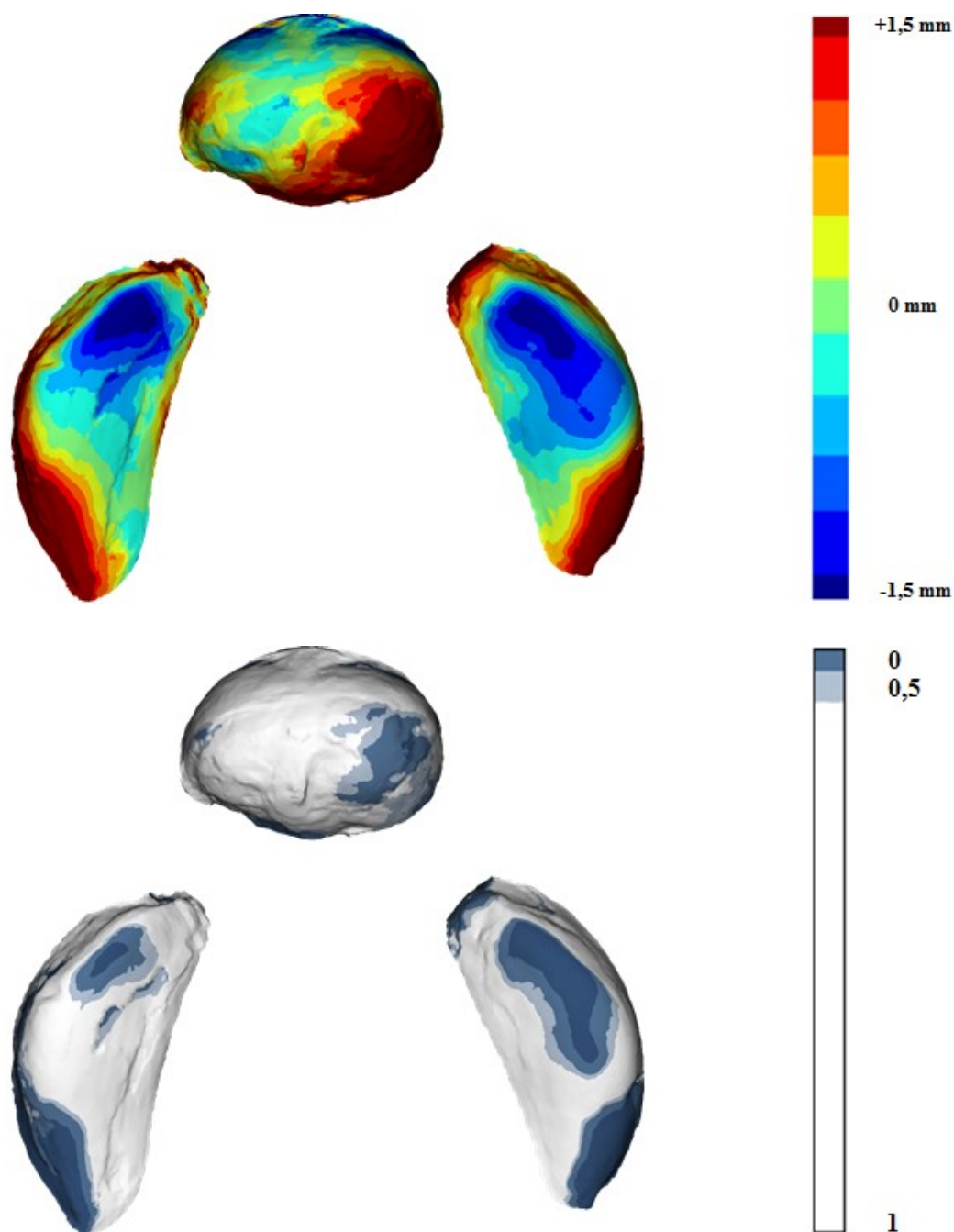
Nejintenzivnější růstové změny pokrývají posteriošní konec pravého maxilárního segmentu a celou jeho laterální délku, což naznačuje růst dozadu a do laterální strany. V oblasti vnitřní strany pravého maxilárního segmentu dochází k retruzivním změnám. Mediální úsek segmentu je bez výrazných růstových změn.

Obdobnou situaci je možné pozorovat v případě levého maxilárního segmentu, kde nejintenzivnější protruze pokrývají anteriorní a částečně posteriošní konec segmentu. Růstové změny v posteriošní části segmentu jsou méně intenzivní a mění se pouze o 0,6–0,9 mm. Na zbytku segmentu lze nalézt pouze nízkou míru růstových změn, s výjimkou dvou okrsků v místě mezi špičkem a prvním dočasným molárem.

Z hlediska statistické významnosti jsou signifikantní všechny změny vykazující protruzivní růst. Signifikantní je také úsek retruzivních změn na mediální straně pravého maxilárního segmentu, přičemž odstín modré manifestuje poměrně vysoký level významnosti.

6.2.2.3 Longitudinální tvarové změny patra u cBCLP jedinců

Následující barevná mapa a mapa signifikance na obr. 14 znázorňují změny tvaru, které byly zaznamenané v ročním věkovém intervalu u cBCLP jedinců.



Obrázek 14 - Barevná mapa vizualizující longitudinální změny ve tvaru maxily a patra v ročním věkovém intervalu (nahore) a mapa signifikance (dole).

K nejvýraznějším tvarovým změnám dochází v oblasti růstových zón, tedy v oblasti orální části premaxily a na terminálních koncích obou maxilárních segmentů. Premaxila vykazuje výrazné protruzivní změny na své levé laterální straně a zčásti v posteriorní oblasti. Malé okrsky pozitivních tvarových změn se manifestují na pravé straně premaxily. V mediální části premaxily dochází pouze k minimálním tvarovým změnám, které směrem k posteriorní části premaxily přechází v negativní změny tvaru.

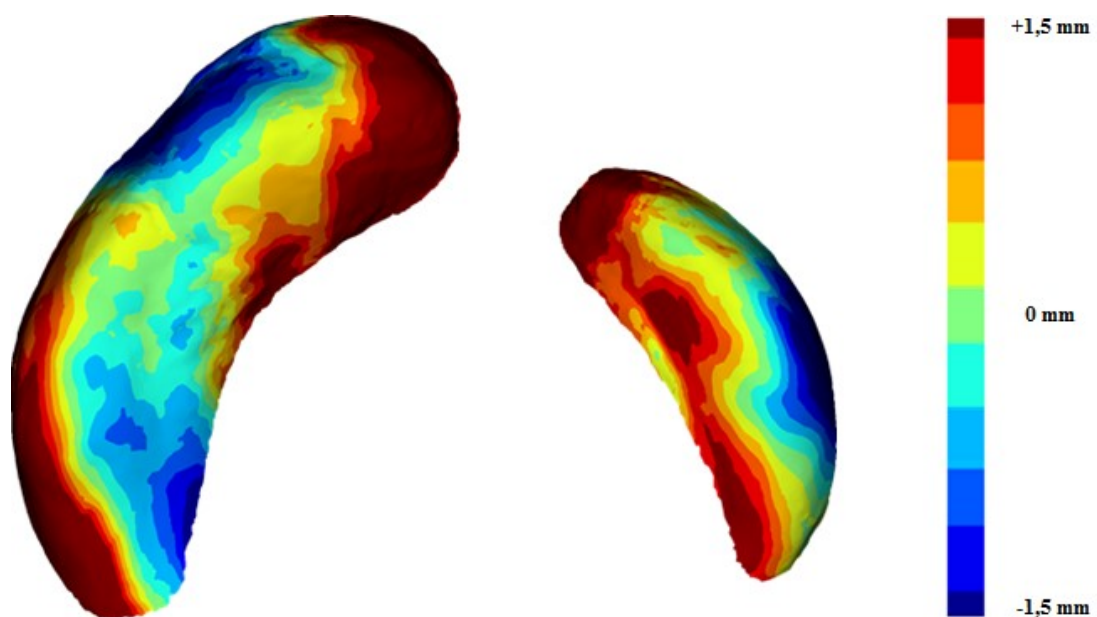
Pravý maxilární segment se intenzivně tvarově mění zejména na svých terminálních koncích. Laterální a parciálně i mediální strana segmentu taktéž vykazují změny tvaru. Zbytek povrchu segmentu je pokryt oblastmi, které se vyznačují nulovými nebo minimálně negativními změnami tvaru. Směrem k anteriornímu konci segmentu se objevuje výrazná oblast retruzivních tvarových změn.

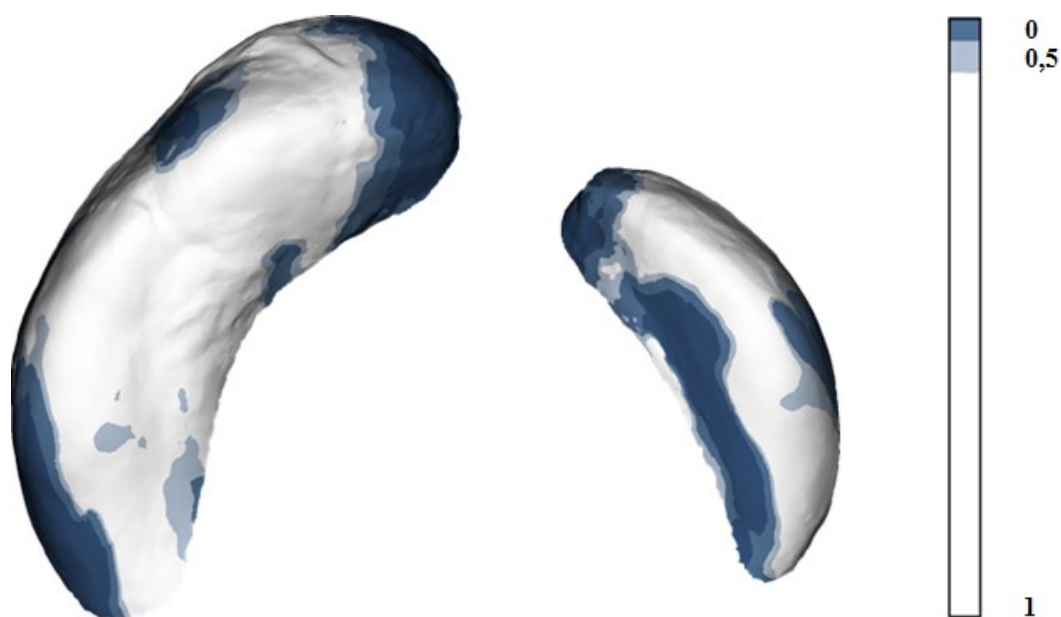
Podobné tvarové změny se manifestují na levém maxilárním segmentu. K intenzivním tvarovým změnám dochází na obou terminálních koncích segmentu, přičemž směrem ke středu jsou tvarové změny méně intenzivní. Celá mediální část je ve výrazné retruzi.

Statistické signifikance dosahují veškeré pozitivní tvarové změny. Hladina signifikance je patrná na obou laterálních a částečně na maxilární části premaxily. Co se týče pravého maxilárního segmentu, jako statisticky signifikantní jsou označeny takové pozitivní změny, které jsou lokalizovány na posteriorním a částečně anteriorním konci segmentu a dále po laterální boční straně. V místě erupce špičáků je statisticky signifikantní oblast negativních tvarových změn. Na levém maxilárním segmentu jsou statisticky významné oblasti rozmístěné na obou terminálních koncích segmentu, kde dochází k zásadně pozitivním tvarovým změnám. Statisticky signifikantní okrsky v mediální oblasti levého laterálního segmentu znamenají negativní tvarové změny.

6.2.2.4 Longitudinální tvarové změny patra u BCLP + KM jedinců

Tvarové změny, ke kterým dochází v prvním roce života u jedinců s BCLP + KM, jsou vizualizovány pomocí barevné mapy a mapy signifikance č. 15.





Obrázek 15 - Barevná mapa vizualizující longitudinální změny ve tvaru maxily a patra v ročním věkovém intervalu (nahore) a mapa signifikance (dole).

U jedinců s BCLP + KM dochází k nejintenzivnějším změnám v tvaru oblasti růstových zón. Výrazné protruzivní změny jsou vizualizovány na levé laterální straně premaxily a pokrývají téměř polovinu jejího povrchu. Směrem k mediální oblasti premaxily se intenzita těchto změn snižuje. K výrazně retruzivním tvarovým změnám dochází v případě laterálního bočního okraje premaxily.

Pravý maxilární segment vykazuje intenzivní tvarové změny na svých terminálních koncích. Oblast pozitivních změn pokrývá celý laterální boční povrch. V posteriorní části maxilárního segmentu směrem k mediální boční stěně dochází k retruzivním změnám. Mediální část segmentu neprodělala žádné tvarové změny.

Obdobně jsou zobrazeny pozitivní tvarové změny v případě levého maxilárního segmentu. Tyto změny jsou manifestovány na anteriorním i posteriorním konci segmentu. K pozitivním změnám tvaru dochází po celé mediální boční délce segmentu. V případě laterální boční strany segmentu jsou patrné retruzivní změny. V mediální části segmentu dochází k pozitivním tvarovým změnám nižší intenzity nebo k nulovým změnám tvaru.

Statistickou signifikanci vykazují veškeré výrazné pozitivní nebo negativní změny, lokalizované zejména na levé laterální straně premaxily, v posteriorním úseku pravého dentoalveolárního segmentu, na anteriorním a posteriorním konci levého maxilárního segmentu a po celé jeho boční (laterální i mediální) délce.

7 Diskuze

Časná neonatální cheiloplastika je modifikovaný operační postup, jehož časová indikace provedení se pohybuje v rozmezí několika dnů po narození (Dušková, 2007; Borský, 2014). Účelem neonatální cheiloplastiky je usnadnění příjmu potravy okamžitě po narození a vylepšení řečových a sluchových funkcí. Její další výhodou jsou vynikající estetické výsledky v důsledku fetálního hojení, jež minimalizují psychosociální dopad na samotného jedince, jeho rodinu a další okolí (Borský et al., 2012a), minimální mortalita a morbidita související s novorozeneckou anestézií a zkrácená doba hospitalizace na jednotce intenzivní péče (Freedlander et al., 1990; Van Boven et al., 1993; McHeik et al., 2006; Borský et al., 2007, 2012a).

I přes uvedené výhody neonatální cheiloplastiky je zcela zásadní zhodnotit, jak časná operační strategie ovlivňuje růst horní čelisti a patra v prvním roce života. U jedinců operovaných běžnou cheiloplastikou lze pozorovat například zkrácení délky maxily, zúžení dentoalveolárního oblouku a dentoalveolární retroklinace, které jsou pravděpodobně pooperačního původu (Peterka et al., 2007). Další zásadní abnormalitou je nedostatečný růst premaxily anteriorním směrem, který vede ke zhoršení vertikálních i sagitálních mezičelistních vztahů (Šmahel et al., 2000). Stěžejním cílem diplomové práce byl popis morfologie maxily a patra a zhodnocení, zda se u jedinců neobjevují výše zmíněné negativní pooperační růstové tendence. Metodami klasické a geometrické morfometrie byl dále zhodnocen růst horní čelisti a patra, byly popsány rozdíly mezi cBCLP a BCLP + KM a byl analyzován vliv velikosti premaxily na růst kraniofaciálních struktur.

Kombinace dvojrozměrné a trojrozměrné analýzy umožňuje kompletně hodnotit růstovou tendenci čelistních oblouků a patra. V rámci obou metodických postupů byly lineární a úhlové rozměry hodnoceny na základě manuálně nanesených landmarků (Mazaheri et al., 1971; Seckel et al., 1995; Huang et al., 2002). Reliabilita metody byla ověřena výpočtem chyby měření, která je akceptovatelná do 1 mm. V této práci chyba měření činila 0,17 mm. Tento výsledek je srovnatelný s chybou měření uvedenou například ve studii Kramer et al. (1994, 1996), která se pohybovala v rozmezí od 0,2 – 0,07 mm. Chyba měření v publikacích Hoffmannové (2016, 2018), z jejíž metodologie předložená práce vychází, je taktéž srovnatelná a činí průměrně 0,15 milimetrů.

Výsledky této práce nelze jednoznačně komparovat se závěry jiných studií, neboť dochází ke značným odlišnostem ve výběru využitých metod, závažnosti analyzovaných rozštěpů a hodnoceném věkovém intervalu. Ačkoli je využití referenčních landmarků na trojrozměrných patrových modelech jedna z nejvhodnějších metod pro hodnocení růstu a vývoje horní čelisti a patra, nanášení landmarků na dentální modely u jedinců s rozštěpy je velmi obtížné, což vysvětluje malý počet studií zaměřených na rané novorozenecké období (například Akin et al., 1991; Semb, 1991; Honda et al., 1995; Heidbuchel et al., 1998; Huang et al., 2002; Wutzl et al., 2009; Eichhorn et al., 2011; Hoffmannová, 2013; Hoffmannová et al., 2015, 2016, 2018).

7.1 Hodnocení rozdílů mezi jedinci s BCLP

Prvním krokem před provedením morfometrických analýz byla evaluace rozdílů jednotlivých skupin jedinců s BCLP za účelem nalezení statisticky signifikantních rozdílů. To rozhodovalo o tom, zda budou analýzy pro hodnocené soubory jedinců provedeny odděleně.

7.1.1 Mezipohlavní rozdíly ve velikosti patra

Nejzřetelnější projevy sexuálního dimorfizmu existují v manifestaci rozštěpů. Rozštěpy rtu a patra se vyskytují častěji u chlapců (například Foster, 1970; Cosme et al., 2017), což potvrzuje tato práce, v níž počet chlapců čtyřikrát převyšuje množství dívek. Dívky obecně vykazují větší tendenci k projevu celkové rozštěpové vady (Meskin et al., 1968), přičemž tento fenomén byl zaznamenán i v předložené práci.

Mezi lineárními a úhlovými rozměry v této práci nebyl nalezen žádný statisticky signifikantní mezipohlavní rozdíl ani v jedné věkové kategorii. Na základě těchto závěrů nebylo nutné v dalších analýzách hodnotit chlapce a dívky separátně, obdobně jako v některých dalších publikacích, ve kterých rozdíly v jimi sledovaných rozměrech byly zapříčiněny pouze typem vady a nikoli pohlavím (například Foster, 1970; Jain and Krogman, 1983).

7.1.2 Signifikantní rozdíly rozměrů patra mezi typy vady (cBCLP, BCLP + KM)

Srovnáním jedinců s cBCLP a BCLP + KM byly prokázány statisticky signifikantní rozdíly mezi oběma typy vady v anteriorní oblasti maxilárních segmentů, tedy v šíři rozštěpové štěrbině napravo a s tím souvisejícími úhlovými rozměry a ve velikosti premaxily.

Manifestací signifikantních rozdílů v oblasti rozštěpu byl potvrzen silný vliv neonatálního cheiloplastiky na anteriorní část maxilárních oblouků, obdobně jako u UCLP jedinců (Kramer et al., 1994, 1996). Odlišnosti v kraniofaciální morfolologii mezi jedinci s kompletním a nekompletním rozštěpem byly potvrzeny též ve studiích zabývajících se dospělými jedinci s různými typy rozštěpu (například Šmahel and Brejcha, 1983; Semb and Shaw, 1991).

Obě skupiny jedinců vymezené na základě typu vady se v souladu se studiemi Kramer et al. (1994, 1996) vzájemně signifikantně lišili v šíři rozštěpové štěrbině napravo a v úhlech souvisejících s konvergencí maxilárních segmentů anteriorním směrem k premaxile. Šíře rozštěpu byla větší u jedinců s celkovou vadou, přičemž v průběhu růstu se signifikantně snižovala, a to u BCLP i UCLP jedinců (Kramer et al., 1994, 1996; Mishima et al., 2001; Huang et al., 2002; Hoffmannová et al., 2015, 2018). Šíře rozštěpu se v případě tohoto souboru jedinců v průběhu růstu zmenšovala u BCLP + KM jedinců na obou stranách, nicméně napravo tato změna nebyla signifikantní. Tento rozdíl je způsoben manifestací pravostranného kombinovaného mostu u jedinců s nekompletní vadou, kdy je pravý čelistní oblouk již před operací spojen s premaxilou tkáňovým mostem a počáteční šíře pravé rozštěpové štěrbině je výrazně menší než u jedinců s celkovým rozštěpem (Kramer et al., 1994, 1996; Mishima et al., 2001; Chiu et al., 2011).

V anteriorní části maxilárních segmentů byly dále pozorovány signifikantní změny ve velikosti premaxily mezi oběma typy vady, přičemž premaxila jedinců s BCLP + KM je ve srovnání s cBCLP po neonatální cheiloplastice signifikantně menší (Hermann et al., 2004). U obou typů vady se premaxila v průběhu prvního roku života zvětšuje, nicméně pouze u cBCLP se jedná o signifikantní změnu. Z uvedených výsledků vyplývá, že premaxila je výraznější u závažnějšího typu vady.

Celková délka patra byla dalším rozměrem, v němž se oba typy vady vzájemně signifikantně odlišovali. Toto zjištění potvrzuje vliv závažnosti rozštěpové vady na celkovou délku patra, který byl sledován v některých dalších studiích zaměřených na jednostranný rozštěp (Peltomäki et al., 2001; Liao et al., 2010). Oproti tomu výsledky studie Hoffmannové et al. (2018) ukázaly, že délka patra u UCLP jedinců není ovlivněna typem a závažností rozštěpu.

7.2 Růst rozměrů patra u obou typů vady (BCLP, BCLP + KM) v prvním roce života

Na základě zhodnocení dat metodami klasické morfometrie lze konstatovat přiblížení obou čelistních segmentů směrem k premaxile v důsledku anteriorního růstu v kombinaci s formujícím efektem uzavření horního rtu při časně chirurgické reparaci. Signifikantní zmenšení obou rozštěpových štěrbin a s ním související posun maxilárních segmentů anteriorním směrem k premaxile byly potvrzeny dalšími studiemi, které zkoumají růstový potenciál dětí s BCLP i UCLP po podstoupení neonatální cheiloplastiky (Desai, 1983; Akin et al., 1991; Mazaheri et al., 1993; Eichhorn et al., 2011), a zároveň studiemi, které se zabývají růstem horní čelisti a patra u dětí po provedení klasického operačního postupu (Heidbuchel et al., 1998; Halitchi et al., 2016; Keinprasit and Kuratchatchaval, 2016). Provedení neonatální cheiloplastiky lze proto považovat za vhodnou alternativu ke klasické operační strategii. Po provedení neonatální cheiloplastiky funguje operovaný ret jako svěrač a tlak jazyka jako obturátor, což lze v kombinaci s růstem čelistních oblouků anteriorním směrem považovat za hlavní příčinu pozitivní modelace čelistních segmentů (Desai, 1983; Akin et al., 1991).

Při komparaci šíře rozštěpových štěrbin u jedinců s BCLP a BCLP + KM byla u jedinců s kompletní rozštěpovou vadou zaznamenána signifikantní konvergence obou čelistních segmentů anteriorním směrem k premaxile, zatímco u jedinců s nekompletním rozštěpem došlo k signifikantnímu zúžení pouze levého rozštěpu. Z uvedených výsledků vyplývá, že se na konvergenci maxilárních segmentů směrem k premaxile podílí intenzivní anteriorní růst, který byl u BCLP + KM jedinců zásadnější na levé straně z důvodu propojenosti premaxily a pravého maxilárního oblouku tkáňovým mostem (Kramer et al., 1994, 1996; Mishima et al., 2001; Chiu et al., 2011).

Podle zjištění předložené práce se premaxila zvětšila u jedinců s oběma typy vady, nicméně pouze u jedinců s celkovým rozštěpem se jednalo o signifikantní změnu (Hotz and Gnoinski, 1979; Berkowitz, 1996; Braumann et al., 2002). Oproti tomu ve studii Heidbuchel et al. (1998) nebyl po provedení klasické cheiloplastiky pozorován růst premaxily ve ventrodorzálním směru. Růst premaxily je silně ovlivněn chirurgickými zásahy, které působí na její velikost, proto výsledky této práce mohou být ovlivněny odlišně zvolenou operační metodou.

Uvedené výsledky potvrzují, že neonatální cheiloplastika nezabraňuje růstu maxilárních oblouků anteriorním ani posteriorním směrem. V posteriorní oblasti patra došlo ke statisticky významnému prodloužení maxilárních segmentů a rozšíření dentoalveolárního oblouku (Kramer et al., 1994, 1996; Halitchi et al., 2016). Signifikantní rozšíření dentoalveolárního oblouku bylo zaznamenáno i v jiných studiích, a to bez ohledu na zvolenou metodu operace a typ vady (například Wada et al., 1984; Kramer et al., 1994; Honda et al., 1995; Braumann et al., 2002; Huang et al., 2002; Reiser et al., 2010, 2013; Carrara et al., 2016; Hoffmannová et al., 2018). Výsledky této práce potvrzují, že neonatální cheiloplastika nemá negativní vliv na šíři dentoalveolárního oblouku a patra u BCLP i UCLP jedinců vykazuje stejné růstové trendy jako po provedení klasického operačního postupu průměrně ve třech měsících (Wada and Miyazaki, 1975; Kramer et al., 1994; Reiser et al., 2013; Hoffmannová et al., 2018).

Celková délka patra je rozměrem, v němž nebyla nalezena žádná signifikantní změna ani v jedné věkové kategorii. Oproti tomu Keinprasis a Kuratchatchaval (2010) pozorovali zvětšení šíře dentoalveolárního oblouku vlivem celkového prodloužení patra, což bylo pravděpodobně zapříčiněno provedením klasické operační strategie.

7.3 Vliv velikosti premaxily na růst a vývoj maxily a patra

Tato část předložené práce navazuje na studie Liao et al. (2004, 2010), v nichž byla analyzována velikost premaxily a zároveň závažnost vady v souvislosti s jejich vlivem na maxilární růst BCLP jedinců. Ačkoli je velikost a pozice premaxily jedním z hlavních faktorů, které ovlivňují úspěšnost operační strategie (Matsumoto et al., 2013), detailní analýze premaxily se věnuje pouze minimum publikací. Je známo, že variabilita BCLP jedinců je obrovská a u každého jedince se vada projevuje částečně jinými kraniofaciálními charakteristikami (El-Kassaby et al., 2013), které mohou být způsobeny právě preoperační velikostí premaxily. V případě této práce činila průměrná velikost premaxily včetně variability $17,01 \pm 2,53$ mm.

Bylo zjištěno, že velikost premaxily a kategorie vady zároveň působí na růst rozměrů souvisejících s konvergencí maxilárních segmentů, tedy na šíři obou rozštěpových štěrbin a příslušné úhlové rozměry. Výsledky této práce naznačují příznivější růst maxily a patra u jedinců s malou premaxilou, přičemž signifikantně menší premaxilu mají roční děti s méně závažným rozštěpem (BCLP + KM), které obecně vykazují lepší růstové tendence. Tyto

výsledky jsou v rozporu s některými dalšími publikacemi (Noordhoff et al., 1993; Liao et al., 2004, 2010; Murthy, 2009; El-Kassaby et al., 2013). Nesoulad se závěry studií je pravděpodobně zapříčiněn modifikací původního metodologického postupu či načasováním operace nebo odlišným věkovým rozložením jedinců s různými typy rozštěpu.

Oproti Liao et al. (2004, 2010) byla zvolena odlišná metodologie při diferenciaci jedinců dle velikosti premaxily. Zatímco ve výchozí studii byli jedinci rozděleni na základě průměrné velikosti premaxily ($\pm 19,3$ mm), v této práci byli BCLP jedinci rozděleni do tří skupin na základě jedné poloviny směrodatné odchylky od průměru. Analyzovaný soubor jedinců ve výchozí publikaci zahrnoval děti od jednoho roku do pěti let, které podstoupily klasickou cheiloplastiku průměrně ve třech měsících. Soubor obsahoval nejen jedince s nesyndromatickými rozštěpy, ale také skupinu jedinců se střední obličejovou dysplazií, která se projevuje nevyvinutým prolabiem, absencí *frenulum labii superioris*, extrémně malou premaxilou a s tím související tendencí k nepříznivému maxilárnímu růstu (Liao et al., 2004, 2010). Odlišné závěry mohly být způsobeny rozdílným souborem jedinců, kdy v publikaci Liao et al. (2004, 2010) vykazovali nejmenší premaxilu jedinci se střední obličejovou dysplazií, zatímco v této práci vykazovali nejmenší premaxilou jedinci s nejméně závažným typem vady.

7.4 Vyhodnocení maxilárního povrchu metodami geometrické morfometrie

Růst a vývoj struktur byl dříve analyzován za pomoci tradičních dvourozměrných (2D) technik (Heidbuchel et al., 1998; Halitchi et al., 2016; Keinprasis and Kuratchatchaval, 2016). Nevýhodou těchto analýz je ztráta množství informací ze třetí dimenze, riziko expozice a větší potenciální chyba měření (Bugaighis et al., 2014), a proto se v současné době rozšiřují trojrozměrné (3D) analýzy.

Metody geometrické morfometrie umožňují hodnotit patro jako celek a analyzovat jeho jednotlivé rozměry a zároveň jeho variabilitu. Hodnocením povrchu pater u rozštěpových jedinců s různou závažností vady a ve variabilním věkovém rozpětí se zabývaly některé tuzemské i zahraniční studie (Adzick and Longaker, 1992; Kramer et al., 1996, 1992, 1994, Lo et al., 2002, 2003; Huang et al., 2002; Hamtilová, 2011; Bejdová et al., 2012; Rusková et al., 2014; Hoffmannová et al., 2015, 2016, 2018; Dadáková et al., 2016; Schliephake et al., 2018).

7.4.1 Variabilita formy a tvaru horní čelisti a patra

Největší růstová variabilita byla zaznamenána u novorozenců s celkovým rozštěpem bez ohledu na typ rozštěpu, přičemž v průběhu prvního roku života výrazně klesá (Singh et al., 2007; Hoffmannová et al., 2015, 2016, 2018), a to v důsledku formovacího efektu neonatální cheiloplastiky, který vede ke zmenšení šíře obou rozštěpových štěrbin. Výsledky studií, které srovnávají variabilitu jedinců s UCLP i BCLP se zdravou kontrolní populací, potvrzují, že růstová variabilita maxilárních segmentů je mnohonásobně větší u jedinců s rozštěpy než u zdravých jedinců (Singh et al., 2007; Bugaighis et al., 2010; Bejdová et al., 2012; Rusková et al., 2014; Hoffmannová et al., 2016).

Odlišné výsledky byly zaznamenány v publikaci analyzující vývoj obličeje jedinců s rozštěpy po neonatální cheiloplastice. Variabilita jedinců s různými typy rozštěpů v komparaci se zdravými dětmi se vzájemně překrývala (Dadáková, 2016). Nalezené rozdíly mohou být zapříčiněny odlišným věkovým složením analyzovaného souboru, anebo morfologickou podobností jedinců se zdravými kontrolami.

Pokles obrovské růstové variability vedl ke vzájemnému přiblížení průměrných forem pater novorozenců a ročních dětí s UCLP (Hoffmannová et al., 2015, 2016, 2018), přičemž tento fenomén byl částečně pozorován u BCLP jedinců. Po neonatální cheiloplastice zejména jedinci s nekompletní rozštěpovou vadou (BCLP + KM) vykazovali příznivé růstové tendence směrem k větším a širším patrům se zakulacenou, centralizovanou a relativně zasunutou premaxilou se zúženými rozštěpovými štěrbinami. Tvarové parametry cBCLP jedinců se po provedení časného cheiloplastiky přibližovaly k rozměrům jedinců s nekompletní oboustrannou rozštěpovou vadou.

7.4.2 Detailnější hodnocení růstu horní čelisti a patra

Detailnější evaluace růstu horní čelisti a patra jedinců s BCLP i UCLP metodami geometrické morfometrie prokázala intenzivní růst anteriorních konců maxilárních segmentů u obou typů vady UCLP i BCLP jedinců (Braumann et al., 2002; Huang et al., 2002; Hoffmannová et al., 2015, 2016, 2018). Intenzivněji rostly přední části segmentů u jedinců s nekompletním oboustranným rozštěpem, což je v rozporu s výsledky Hoffmannové et al. (2018), kde jedinci s jednostrannou nekompletní rozštěpovou vadou vykazovali stejně intenzivní anteriorní růst ve srovnání s jedinci s celkovým rozštěpem.

Intenzivní anteriorní růst byl metodami geometrické morfometrie pozorován u UCLP jedinců jak po podstoupení neonatální cheiloplastiky (Hoffmannová et al., 2015, 2016, 2018), tak po provedení klasického operačního postupu (Braumann et al., 2002; Huang et al., 2002). To potvrzuje zjištění získané klasickými morfometrickými metodami ohledně BCLP jedinců, tedy že podstoupení neonatální cheiloplastiky nebrání růstu horní čelisti a patra anteriorním směrem, výsledkem čehož je uzavření rozštěpových štěrbin. Za redukci rozměrů v oblasti obou rozštěpových štěrbin je zodpovědný příznivý formující okluzivní efekt horního rtu (Kramer et al., 1992, 1994; Braumann et al., 2002) v kombinaci s růstem čelistních segmentů na předních koncích (Honda et al., 1995; Hoffmannová et al., 2015, 2016, 2018).

V předložené práci byl prokázán růst také na posteriorních koncích maxilárních segmentů, obdobně jako u dalších publikací, které se zabývají také vývojem UCLP jedinců (Kramer et al., 1992, 1994; Mishima et al., 2001; Huang et al., 2002). Intenzivnější růst byl patrný na posteriorních koncích maxilárních segmentů jedinců s cBCLP i cUCLP (Hoffmannová et al., 2015), který vede k signifikantnímu prodloužení horních čelistních oblouků.

Premaxila výrazně rostla zejména na levé straně. V případě BCLP + KM lze tento fenomén vysvětlit propojením pravé premaxilární strany a odpovídajícího čelistního oblouku kombinovaným tkáňovým mostem. Za těchto podmínek není růst v pravé oblasti tolik intenzivní, neboť vzdálenost mezi strukturami je od počátku menší (Kramer et al., 1994, 1996). Levá strana premaxily a levý maxilární segment vykazovaly výraznější růstovou tendenci i v případě cBCLP jedinců. Tento jev může být způsoben asymetrií, kdy rozštěpové štěrbinu nevykazují z počátku stejnou vzdálenost od premaxily (Berkowitz, 2006; Bugaighis et al., 2014).

Premaxila byla u některých cBCLP novorozenců v předložené práci extrémně protruzivní a zrotovaná převážně vpravo, což vysvětluje větší počáteční vzdálenost levého maxilárního segmentu od premaxily a s tím související intenzivnější růstový trend levé strany. V průběhu prvního roku života došlo pozitivním formujícím vlivem chirurgické reparace k retruzi a centralizaci polohy premaxily (Hayward, 1983; Vargervik, 1983; Nemes et al., 2015), přičemž retruze premaxily tlakem uzavření horního rtu vede k budoucímu snížení konvexity celého obličeje (Vargervik, 1983; Shi and Losee, 2015). Na druhou stranu v některých především starších studiích byly zjištěny negativní růstové tendence střední části obličeje po chirurgické retruzi premaxily (Friede and Pruzansky, 1972, 1985; Latham, 1973; Vargervik,

1983; Berkowitz, 2006), a proto se přistupuje k prechirurgickému zasunutí premaxily, které usnadňuje chirurgické uzavření horního rtu. Ortopedické prechirurgické metody vedou ke kontaktu premaxily s alveolárními segmenty a vytvořeným tlakem dochází k zasunutí a centralizaci polohy premaxily a k formování normálního zubního oblouku (Grayson and Cutting, 2001; Li et al., 2014a; Cassi et al., 2017; Kobayashi et al., 2017). Premaxila v důsledku prechirurgické léčby nemá možnost pohybovat se do stran, a proto se lze vyvarovat finální asymetrii (Li et al., 2014a). Management léčby premaxily je obtížný, nicméně zdá se, že chirurgická retropozice premaxily u novorozenců dosahuje obdobných výsledků jako prechirurgické zasunutí premaxily ortopedickými prostředky, ke kterému se přistupuje na některých pracovištích, přičemž ideálních výsledků lze dosáhnout kombinovaným chirurgickým a ortopedickým přístupem (Heidbuchel et al., 1993; Iino et al., 1998; Aburezq et al., 2006).

Analýza tvarových změn v prvním roce života ukázala, že k nejvýraznějším změnám tvaru došlo v místech růstových zón, tedy na orální straně premaxily a na anteriorních a posteriorních koncích čelistních segmentů (Borský, 2014). Tvarové změny se ve stejné míře vyskytovaly u obou kategorií vady. Zcela nové výsledky byly získány pomocí map signifikance, které znázornily místa růstu a změny tvaru s největší statistickou významností.

Výsledky klasické i geometrické morfometrické analýzy neprokázaly žádný negativní vliv časně neonatální cheiloplastiky na růst a vývoj horní čelisti a patra v sagitálním ani transverzálním směru. V důsledku neonatální cheiloplastiky nedochází ke zkrácení celkové délky patra ani k zúžení dentoalveolárního oblouku (například Wada et al., 1984; Kramer et al., 1994; Honda et al., 1995; Braumann et al., 2002; Huang et al., 2002; Reiser et al., 2010, 2013; Carrara et al., 2016; Hoffmannová et al., 2018). Detailnější hodnocení metodami geometrické morfometrie potvrdilo, že neonatální cheiloplastika nezabraňuje anteriornímu ani posteriornímu růstu maxilárních segmentů, čímž dochází k uzavření obou rozštěpových štěrbin a prodloužení maxilárních segmentů (Kramer et al., 1994, 1996; Honda et al., 1995; Mishima et al., 1997; Braumann et al., 2002; Huang et al., 2002; Borský, 2014; Hoffmannová et al., 2015, 2016, 2018). Z těchto důvodů lze neonatální cheiloplastiku považovat za vhodný alternativní operační postup ke klasické sutuře rtu.

8 Závěr

Předložená diplomová práce se zabývala vyhodnocením vlivu časně neonatální cheiloplastiky na vývoj horní čelisti a patra u jedinců s oboustrannými rozštěpy rtu a patra v průběhu prvního roku života za využití metod klasické i geometrické morfometrie. Dalšími dílčími cíli diplomové práce bylo nalézt a zhodnotit rozdíly mezi kategoriemi vady (cBCLP, BCLP + KM) a sledovat vliv velikosti premaxily a typu vady zároveň na růst a vývoj analyzovaných faciálních struktur. Nejvýznamnější závěry práce lze shrnout do následujících bodů:

1. V novorozeneckém období ani v jednom roce života nebyly nalezeny žádné statisticky významné mezipohlavní rozdíly. Následkem toho bylo možné chlapce a dívky sloučit do jedné věkové kategorie.
2. Mezi typy vady (cBCLP, BCLP + KM) byly nalezeny statisticky signifikantní rozdíly v anteriorní oblasti čelistních oblouků. Jedinci se vzájemně signifikantně liší v šíři rozštěpových štěrbin, velikosti premaxily a délce patra.
3. Během prvního roku života došlo k signifikantní redukci rozměrů v anteriorní oblasti maxilárních segmentů, což vedlo ke konvergenci oblouků horní čelisti směrem k premaxile a následnému uzavření alveolárních rozštěpů.
4. Po provedení neonatální cheiloplastiky došlo k signifikantnímu růstu maxilárních segmentů do délky a k signifikantnímu rozšíření dentoalveolárního oblouku. Neonatální cheiloplastika nemá negativní vliv na růst horní čelisti a patra v sagitálním a transverzálním směru.
5. Velikost premaxily a zároveň závažnost vady má zásadní vliv na šířky obou rozštěpových štěrbin a úhlové rozměry, které znázorňují přiblížení čelistních segmentů směrem k premaxile.
6. Příznivější růstové trendy vykazují jedinci s menší premaxilou, která byla ve sledovaném souboru jedinců zaznamenána u dětí s méně závažným typem rozštěpu.
7. Variabilita formy patra je největší u novorozenců s celkovou rozštěpovou vadou a v průběhu prvního roku života se vlivem růstu snižuje.
8. K nejvýraznějším změnám tvaru došlo na místech růstových zón, přičemž tyto změny se ve stejné míře vyskytovaly u obou typů oboustranných rozštěpů.
9. Místem intenzivního růstu jsou anteriorní a posteriorní konce maxilárních segmentů a levá část premaxily. Zásadní příčinou pozitivní modelace čelistních segmentů je

formující vliv neonatální cheiloplastiky spolu s růstem čelistních oblouků anteriorním směrem. Bylo potvrzeno, že neonatální cheiloplastika nezabraňuje anteriornímu ani posteriornímu růstu.

Na základě těchto poznatků lze zhodnotit hypotézy, které byly stanoveny na počátku diplomové práce.

1. Tlak vytvořený neonatální cheiloplastikou vede k posunu maxilárních segmentů anteriorním směrem.

Hypotéza potvrzena. Na základě klasické i geometrické morfometrie bylo potvrzeno, že redukci rozměrů v oblasti obou rozštěpových štěrbin způsobuje tlak podmíněný neonatální cheiloplastikou v kombinaci s růstem anteriorních konců čelistních segmentů.

2. Závažnost vady má zásadní vliv na vývoj maxily a patra.

Hypotéza potvrzena. Klasické i geometrické morfometrické analýzy potvrzují příznivější růst pater jedinců s méně závažnou rozštěpovou vadou (BCLP + KM). Patra vykazují intenzivnější růst anteriorních částí čelistních oblouků a zejména levé strany premaxily, kde není přítomný tkáňový most. Tvar patra jedinců s cBCLP se v průběhu prvního roku života přibližuje parametrům jedinců s méně závažným rozštěpem.

3. Jedinci s velkou premaxilou mají příznivější tendence růstu.

Hypotéza na základě výše uvedené metodologie zamítnuta. Vliv velikosti premaxily a zároveň kategorie vady se projevuje v anteriorních rozměrech maxilárních segmentů (šířkové rozměry obou rozštěpových štěrbin a související úhlové rozměry). Tendence příznivějšího růstu mají naopak jedinci s menší premaxilou.

9 Seznam použité literatury

- Aburezq, H., Daskalogiannakis, J., Forrest, C. (2006). Management of the prominent premaxilla in bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 43:92–95.
- Adzick, N.S., Longaker, M.T. (1992). Scarless fetal healing. Therapeutic implications. *Ann Surg.* 215:3–7.
- Adzick, N.S., Lorenz, H.P. (1994). Cells, matrix, growth factors, and the surgeon. The biology of scarless fetal wound repair. *Ann Surg.* 220:10–18.
- Agarwal, A., Rana, V., Shafi, S. (2010). A feeding appliance for a newborn baby with cleft lip and palate. *Nat J Maxillofac Surg.* 1:91–93.
- Akin, Y., Ulgen, O., Gencosmanoglu, R., Dogan, S. (1991). Early cheiloplasty : its effects on alveolar cleft. *Eur J Plast Surg.* 14:164–167.
- Alam, M.K., Kajii, T.S., Koshikawa-Matsuno, M., Sugawara-Kato, Y., Sato, Y., Iida, J. (2008). Multivariate analysis of factors affecting dental arch relationships in Japanese unilateral cleft lip and palate patients at Hokkaido University Hospital. *Orthod Waves.* 67:45–53.
- Anděl, J. (2011). *Základy matematické statistiky.* Praha: MatfyzPress.
- Andlin Sobocki, A., Tehrani, D., Skoog, V. (2012). Long-term influence of infant periosteoplasty on facial growth and occlusion in patients with bilateral cleft lip and palate. *J Plast Surg Hand Surg.* 46:229–234.
- Apostol, D. (2008). The onizuka technique in treating the cleft lip and palate. *J Ped Surg.* 11:45–48.
- Atherton, J.D. (1967). Morphology of facial bones in skulls with unoperated unilateral cleft palate. *Cleft Palate J.* 4:18–30.
- Avedian, L.V., Ruberg, R.L. (1980). Impaired weight gain in cleft palate infants. *Cleft Palate J.* 17:24–26.
- Bang, S.R. (2015). Neonatal anesthesia: how we manage our most vulnerable patients. *Korean J Anesthesiol.* 68:434–441.
- Bardach, J., Eisbach, K.J. (1977). The influence of primary unilateral cleft lip repair on facial growth - part 1 lip pressure. *Cleft Palate J.* 14:88–97.
- Bardach, J., Kelly, K.M. (1988). Role of animal models in experimental studies of craniofacial growth following cleft lip and palate repair. *Cleft Palate J.* 25:103–113.
- Bardach J., Morris H.L. (1990). *Multidisciplinary management of cleft lip and palate.* Michigan: Saunders.

- Bartzela, T.N., Carels, C.E.L., Bronkhorst, E.M., Ronning, E., Rizell, S., Kuijpers-Jagtman, A.M. (2010). Tooth agenesis patterns in bilateral cleft lip and palate. *Eur J Oral Sci.* 118:47–52.
- 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. *J Craniomaxillofac Surg.* 40:201–208.
- Berkowitz, S. (1996). A comparison of treatment results in complete bilateral cleft lip and palate using a conservative approach versus Millard-Latham PSOT procedure. *Semin Orthod.* 2:169–184.
- Berkowitz, S. (2006). Cleft lip and palate: diagnosis and management. Berlin: Springer Berlin Heidelberg.
- Bernheim, N., Georges, M., Malevez, C., De Mey, A., Mansbach, A. (2006). Embryology and epidemiology of cleft lip and palate. *B-ENT.* 4:11–19.
- Bhananker, S.M., Ramamoorthy, C., Geiduschek, J.M., Posner, K.L., Domino, K.B., Haberkern, C.M., Campos, J.S., Morray, J.P. (2007). Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. *Anesth Analg.* 105:344–350.
- Bitter, K. (2001). Repair of bilateral clefts of lip, alveolus and palate Part 1: a refined method for the lip-adhesion in bilateral cleft lip and palate patients. *J Maxillofac Surg.* 29:39–43.
- Bittermann, G.K.P., de Ruiter, A.P., Janssen, N.G., Bittermann, A.J.N., van der Molen, A.M., van Es, R.J.J., Rosenberg, A.J.W.P, Koole R. (2016). Management of the premaxilla in the treatment of bilateral cleft of lip and palate: what can the literature tell us? *Clin Oral Investig.* 20:207–217.
- Bláha, K., Borský, J., Kašparová, M., Steklačová, A., Zajíčková, V., Pechová, M., Matějová, R., Kotaška, K., Dostálová, T. (2013). Concentrations of MMP-9 and TIMP-1 in lip tissue and their impact on cleft lip surgery healing. *Biomed Pap.* 157:363–366.
- Blanco, R., Colombo, A., Suazo, J. (2015). Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: a meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 53:699–704.
- Bookstein, F.L. (2001). Morphometric tools for landmark data: geometry and biology. Cambridge: Cambridge University Press.
- Borský, J., Tvrdek, M., Kozák, J., Černý, M., Zach, J. (2007). Our first experience with primary lip repair in newborns with cleft lip and palate. *Acta Chir Plast.* 49:83–87.
- 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. (2012a). Successful

early neonatal repair of cleft lip within first 8 days of life. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 76:1616–1626.

Borský, J., Hubáček, M., Kozák, J., Kašparová, M., Fišer, J., Dostálová, T. (2012b). Rozštěpy rtu a patra, plánování počáteční fáze léčby a interdisciplinární péče u pacientů v novorozeneckém a batolecím věku. *Česká Stomatol a Prakt Zub lékařství.* 5:112–60.

Borský, J. (2014). Nová modifikovaná metoda neonatální operace rozštěpu rtu. Praha: Univerzita Karlova, dizertační práce.

Van Boven, M., Pendeville, P., Veyckemans, F., Janvier, C., Vandewalle, F., Bayet, B., Vanwijck, R. (1993). Neonatal cleft lip repair: the anesthesiologist's point of view. *Cleft Palate Craniofac J.* 30:574–578.

Brake, S.C., Fifer, W.P., Alfasi, G., Fleischman, A. (1988). The first nutritive sucking responses of premature newborns. *Infant Behav Dev.* 11:1–19.

Braumann, D.B., Keilig, M.L., Bourauel, D.C., Jäger, D.A. (2002). Three-dimensional analysis of morphological changes in the maxilla of patients with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 39:1–11.

Broen, P.A., Moller, K.T., Carlstrom, J., Doyle, S.S., Devers, M., Keenan, K.M. (1996). Comparison of the hearing histories of children with and without cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 33:127–133.

Bromley, G.S., Rothaus, K.O., Goulian, D.J. (1983). Cleft lip: morbidity and mortality in early repair. *Ann Plast Surg.* 10:214–217.

Bruneel, L., Bettens, K., de Bodt, M., Roche, N., Bonte, K., van Lierde, K. (2018). Speech outcomes following Sommerlad primary palatoplasty: results of the Ghent University Hospital. *J Commun Disord.* 72:111–121.

Bugaighis, I., O'Higgins, P., Tiddeman, B., Mattick, C., Ben Ali, O., 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. *Eur J Orthod.* 32:514–521.

Bugaighis, I., Mattick, C.R., Tiddeman, B., Hobson, R. (2014). 3D facial morphometry in children with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 51:452–461.

Bukovsky, A., Caudle, M.R., Carson, R.J., Gaytan, F., Huleihel, M., Kruse, A., Schatten, H., Telleria, C.M. (2009). Immune physiology in tissue regeneration and aging, tumor growth, and regenerative medicine. *Aging (Albany NY).* 1:157–181.

Bull, R., Rumsey, N. (2012). The social psychology of facial appearance. New York: Springer New York.

Burg, M.L., Chai, Y., Yao, C.A., Magee, W., Figueiredo, J.C. (2016). Epidemiology, etiology, and treatment of isolated cleft palate. *Front Physiol.* 67:1–16.

- Burt, J.D., Byrd, H.S. (2000). Cleft lip: unilateral primary deformities. *Plast Reconstr Surg.* 105:1043–1047.
- Calteux, N., Schmid, N., Hellers, J., Kumpan, S., Schimtz, B. (2013). Neonatal cleft lip repair: perioperative safety and surgical outcomes. *Ann Chir Plast Esthet.* 58:638–643.
- Capelozza Filho, L., Correa Normando, A.D., Da Silva Filho, O.G. (1996). Isolated influences of lip and palate surgery on facial growth: coparison of operated and unoperated male adults with UCLP. *Cleft Palate J.* 33:51–56.
- Carrara, C.F.C., Ambrosio, E.C.P., Mello, B.Z.F., Jorge, P.K., Soares, S., Machado, M.A.A.M., Oliveira, T.M. (2016). Three-dimensional evaluation of surgical techniques in neonates with orofacial cleft. *Ann Maxillofac Surg.* 6:246–250.
- Cassell, C.H., Daniels, J., Meyer, R.E. (2009). Timeliness of primary cleft lip/palate surgery. *Cleft Palate Craniofac J.* 46:588–597.
- Cassi, D., Di Blasio, A., Gandolfini, M., Magnifico, M., Pellegrino, F., Piancino, M.G. (2017). Dentoalveolar effects of early orthodontic treatment in patients with cleft lip and palate. *J Craniofac Surg.* 28:2021–2026.
- Clarren, S.K., Anderson, B., Wolf, L.S. (1987). Feeding infants with cleft lip, cleft palate, or cleft lip and palate. *Cleft Palate J.* 24:244–249.
- Cohen, M.M., Cameron, C.B., Duncan, P.G. (1990). Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg.* 70:160–167.
- Cosman, B. (1984). Premaxillary excision: reasons and effects. *Plast Reconstr Surg.* 73:195–206.
- Cosme, H.W., Lima, L.S., Barbosa, L.G. (2017). Prevalence of congenital anomalies and their associated factors in newborns in the city of Sao Paulo from 2010 to 2014. *Rev Paul Pediatr.* 35:33–38.
- von Cramon-Taubadel, N., Frazier, C.B., Mirazón Lahr, M. (2007). The problem of assessing landmark error in geometric morphometrics: theory, methods, and modifications. *Am J Phys Anthropol.* 134:24–35.
- Čakrtová, M., Kuderová, J., Leamerová, E., Tvrdek, M., Sukop, A. (2007). Současné trendy plastické chirurgie v léčbě vrozených vývojových vad. *Pediatr pro Praxi.* 8:343–346.
- Dadáková, M. (2016). Vliv neonatální sutury rtu na vývoj obličeje u pacientů s orofaciálními rozštěpy. Praha: Univerzita Karlova, diplomová práce.
- Dadáková, M., Cagáňova, V., Dupej, J., Hoffmannová, E., Borský, J., Velemínská, J. (2016). Three-dimensional evaluation of facial morphology in pre-school cleft patients following neonatal cheiloplasty. *J Craniomaxillofac Surg.* 44:1109–1116.

- Dahl, E. (1970). Craniofacial morphology in congenital clefts of the lip and palate. An x-ray cephalometric study of young adult males. *Acta Odontol Scand.* 28:1–13.
- Danner, S.C. (1992). Breastfeeding the infant with a cleft defect. *NAACOGS Clin Issu Perinat Womens Health Nurs.* 3:634–639.
- Dasu, M.R.K., Barrow, R.E., Spies, M., Herndon, D.N. (2003). Matrix metalloproteinase expression in cytokine stimulated human dermal fibroblasts. *Burns.* 29:527–531.
- Decker, M., Chili, E.S., Moiin, A., Hall, J., Stern, R., Longaker, M.T., Dollbaum, C., Spendlove, R. (1989). Hyaluronic acid-stimulating activity in sera from the bovine fetus and from breast cancer patients. *Cancer Res.* 49:3499–3505.
- Deepti, A., Muthu, M.S., Kumar, N.S. (2007). Root development of permanent lateral incisor in cleft lip and palate children: a radiographic study. *Indian J Dent Res.* 18:82–86.
- Delaire, J. (1978). Theoretical principles and technique of functional closure of the lip and nasal aperture. *J Maxillofac Surg.* 6:109–116.
- Desai, S.N. (1983). Early cleft palate repair completed before the age of 16 weeks: observations on a personal series of 100 children. *Br J Plast Surg.* 36:300–304.
- Desai, S.N. (1997). Neonatal surgery of the cleft lip and palate. Singapore: World Scientific Publishing.
- Diah, E., Lo, L.J., Huang, C.S., Sudjatmiko, G., Susanto, I., Chen, Y.R. (2007). Maxillary growth of adult patients with unoperated cleft: answers to the debates. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 60:407–413.
- Drábková, M. (2013). Uplatnění 3D metody FESA při hodnocení růstu horní čelisti u pacientů s vadami v orofaciální oblasti. Praha: Univerzita Karlova, diplomová práce.
- Duffy, S., Noar, J.H., Evans, R.D., Sanders, R. (2000). Three-dimensional analysis of the child cleft face. *Cleft Palate Craniofac J.* 37:137–144.
- Dupej, J., Krajíček, V., Velemínská, J., Pelikán, J. (2014). Statistical mesh shape analysis with nonlandmark nonrigid registration. *J WSCG.* 20:2–3.
- Duškova, M. (2007). Pokroky v sekundární léčbě nemocných s rozštěpem. Hradec Králové: Olga Čermáková.
- Dvořák, Z. (2009). Funkční vývoj střední obličejové etáže u pacientů s rozštěpem patra. Brno: Masarykova univerzita, dizertační práce.
- Eichhorn, W., Blessmann, M., Vorwig, O., Gehrke, G., Schmelzle, R., Heiland, M. (2011). Influence of lip closure on alveolar cleft width in patients with cleft lip and palate. *Head Face Med.* 7:1–4.

- El-Kassaby, M.A., Abdelrahman, N.I., Abbass, I.T. (2013). Premaxillary characteristics in complete bilateral cleft lip and palate: A predictor for treatment outcome. *Ann Maxillofac Surg.* 3:11–19.
- Eppley, B.L., van Aalst, J.A., Robey, A., Havlik, R.J., Sadove, A.M. (2005). The spectrum of orofacial clefting. *Plast Reconstr Surg.* 115:101–114.
- Field, T.M., Vega-Lahr, N. (1984). Early interactions between infants with cranio-facial anomalies and their mothers. *Infant Behav Dev.* 7:527–530.
- Foster, T.D. (1970). Sex differences in maxillary growth of cleft subjects. *Cleft Palate J.* 7:347–352.
- Freedlander, E., Webster, M.H., Lewis, R.B., Blair, M., Knight, S.L., Brown, A.I. (1990). Neonatal cleft lip repair in Ayrshire; a contribution to the debate. *Br J Plast Surg.* 43:197–202.
- Friede, H., Morgan, P. (1976). Growth of the vomero-premaxillary suture in children with bilateral cleft lip and palate. A histological and roentgencephalometric study. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 10:45–55.
- Friede, H., Pruzansky, S. (1972). Longitudinal study of growth in bilateral cleft lip and palate, from infancy to adolescence. *Plast Reconstr Surg.* 49:392–403.
- Friede, H., Pruzansky, S. (1985). Long-term effects of premaxillary setback on facial skeletal profile in complete bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate J.* 22:97–105.
- Funato, N., Nakamura, M. (2017). Identification of shared and unique gene families associated with oral clefts. *Int J Oral Sci.* 9:104–109.
- Furlow, L.T.J. (1986). Cleft palate repair by double opposing Z-plasty. *Plast Reconstr Surg.* 78:724–738.
- Galinier, P., Salazard, B., Deberail, A., Vitkovitch, F., Caovan, C., Chausseray, G., Acar, P., Sami, K., Guitard, J., Smail, N. (2008). Neonatal repair of cleft lip: a decision-making protocol. *J Pediatr Surg.* 43:662–667.
- Geraedts, C.T.M., Borstlap, W.A., Groenewoud, J.M.M., Borstlap-Engels, V.M.F., Stoelinga, P.J.W. (2007). Long-term evaluation of bilateral cleft lip and palate patients after early secondary closure and premaxilla repositioning. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 36:788–796.
- Gkantidis, N., Papamanou, D.A., Karamolegkou, M., Dorotheou, D. (2015). Esthetic, functional, and everyday life assessment of individuals with cleft lip and/or palate. *Biomed Research Int.* 5:122–132.
- Gomes, A.C., Neves, L.T., Gomide, M.R. (2009). Enamel defects in maxillary central incisors of infants with unilateral cleft lip. *Cleft Palate Craniofac J.* 46:420–424.

- 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 Craniofac J.* 41:603–608.
- Grayson, B.H., Santiago, P.E., Brecht, L.E., Cutting, C.B. (1999). Presurgical nasoalveolar molding in infants with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 36:486–498.
- Grayson, B.H., Cutting, C.B. (2001). Presurgical nasoalveolar orthopedic molding in primary correction of the nose, lip, and alveolus of infants born with unilateral and bilateral clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 38:193–198.
- Hadadi, A.I., Wohaihi, D., Almtrok, N., Aljahdali, N., AlMeshal, O., Badri, M. (2017). Congenital anomalies associated with syndromic and non-syndromic cleft lip and palate. *JPRAS Open.* 14:5–15.
- Halitchi, G.L., Apostol, D., Aprodu, G., Rusu, M., Darabă, O. (2016). 3D jaw growth evaluation in children and problems associated with pre-surgical orthopedics. *Internat J of Med Dent.* 20:232–236.
- Hamtilová, M. (2011). Hodnocení morfologie patra u BCLP pacientů s palatolaliemi. Praha:Univerzita Karlova, diplomová práce.
- Hardcastle, T. (2009). Anaesthesia for repair of cleft lip and palate. *Clin Featur.* 19:20–23.
- Harfin, J., Satravaha, S., Faltin, K. (2017). Clinical cases in early orthodontic treatment: an atlas of when, how and why to treat. Switzerland: Springer International Publishing.
- Harris, P.A., Oliver, N.K., Slater, P., Murdoch, L., Moss, A.L.H. (2010). Safety of neonatal cleft lip repair. *J Plast Surg Hand Surg.* 44:231–236.
- Haruštiaková, D., Jarkovský, J., Littnerová, S., Ladislav, D. (2012). Vícerozměrné statistické metody v biologii. Brno: Masarykova univerzita.
- Hasslof, P., Twetman, S. (2007). Caries prevalence in children with cleft lip and palate: a systematic review of case-control studies. *Int J Paediatr Dent.* 17:313–319.
- Hayward, J.R. (1983). Management of the premaxilla in bilateral clefts. *J Oral Maxillofac Surg.* 41:518–524.
- Heffner, L.J., Sherman, C.B., Speizer, F.E., Weiss, S.T. (1993). Clinical and environmental predictors of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 81:750–757.
- Heidbuchel, K.L., Kuijpers-Jagtman, A.M., Freihofer, H.P. (1993). An orthodontic and cephalometric study on the results of the combined surgical-orthodontic approach of the protruded premaxilla in bilateral clefts. *J Craniomaxillofac Surg.* 21:60–66.

- Heidbuchel, K.L., Kuijpers-Jagtman, A.M., Kramer, G.J., Prah-Andersen, B. (1998). Maxillary arch dimensions in bilateral cleft lip and palate from birth until four years of age in boys. *Cleft Palate Craniofac J.* 35:233–239.
- Heliovaara, A., Pere, A., Ranta, R. (1994). One-stage closure of isolated cleft palate with the Veau-Wardill-Kilner V to Y pushback procedure or the Cronin modification. II. Height, weight and comparison of dental arches. *Scand J Plast Reconstr Surg hand Surg.* 28:55–62.
- Hermann, N.V., Darvann, T.A., Jensen, B.L., Dahl, E., Bolund, S., Kreiborg, S. (2004). Early craniofacial morphology and growth in children with bilateral complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 41:424–438.
- Hoffman, S. (1968). The rotation-advancement technique (Millard) as a secondary procedure in cleft lip deformities. *Cleft Palate J.* 5:37–43.
- Hoffmannová, E. (2013). Vývoj patra u pacientů s orofaciálními rozštěpy po primární sutuře rtu. Praha: Univerzita Karlova, diplomová práce.
- Hoffmannová, E., Borský, J., Cagáňová, V., Dupej, J., Peterková, R., Peterka, M., Černý, M., Velemínská, J. (2015). Růst horní čelisti u pacientů s jednostranným rozštěpem rtu a patra v prvním roce života po neonatální cheiloplastice. *Neonatální List.* 21:12–16.
- Hoffmannová, E., Bejdová, Š., Borský, J., Dupej, J., Cagáňová, V., Velemínská, J. (2016). Palatal growth in complete unilateral cleft lip and palate patients following neonatal cheiloplasty: Classic and geometric morphometric assessment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 90:71–76.
- Hoffmannová, E., Moslerová, V., Dupej, J., Borský, J., Bejdová, Š., Velemínská, J. (2018). Three-dimensional development of the upper dental arch in unilateral cleft lip and palate patients after early neonatal cheiloplasty. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 109:1–6.
- Holzman, R.S., van der Velde, M.E., Kaus, S.J., Body, S.C., Colan, S.D., Sullivan, L.J., Soriano, S.G. (1996). Sevoflurane depresses myocardial contractility less than halothane during induction of anesthesia in children. *Anesthesiology.* 85:1260–1267.
- 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. *Cleft Palate Craniofac J.* 32:149–155.
- Hotz, M.M., Gnoinski, W.M. (1979). Effects of early maxillary orthopaedics in coordination with delayed surgery for cleft lip and palate. *J Maxillofac Surg.* 7:201–210.
- Hovořáková, M., Lesot, H., Peterková, R., Peterka, M. (2006). Origin of the deciduous upper lateral incisor and its clinical aspects. *J Dent Res.* 85:167–171.
- Hu, D., Helms, J.A. (1999). The role of sonic hedgehog in normal and abnormal craniofacial morphogenesis. *Development.* 126:4873–4884.

- Huang, C.S., Wang, W.I., Liou, E.J.W., Chen, Y.R., Chen, P.K.T., Noordhoff, M.S. (2002). Effects of cheiloplasty on maxillary dental arch development in infants with unilateral complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 39:513–516.
- Huddart, A.G., MacCauley, F.J., Davis, M.E. (1969). Maxillary arch dimensions in normal and unilateral cleft palate subjects. *Cleft Palate J.* 6:471–487.
- Hutton, T. J., Buxton, B. F., Hammond, P. (2001). Dense surface point distribution models of the human face. In proc. *IEEE workshop on mathematical methods in biomedical image analysis*. Kauai, Hawaii. 153–160.
- Chait, L., Kadwa, A., Potgieter, A., Christofides, E. (2009). The ultimate straight line repair for unilateral cleft lips. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 62:50–55.
- Chen, W., Fu, X., Ge, S., Sun, T., Sheng, Z. (2007). Differential expression of matrix metalloproteinases and tissue-derived inhibitors of metalloproteinase in fetal and adult skins. *Int J Biochem Cell Biol.* 39:997–1005.
- Chiu, Y.T., Liao, Y.F., Chen, P.K. (2011). Initial cleft severity and maxillary growth in patients with complete unilateral cleft lip and palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 140:189–195.
- Choi, B.H., Kleinheinz, J., Joos, U., Komposch, G. (1991). Sucking efficiency of early orthopaedic plate and teats in infants with cleft lip and palate. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 20:167–169.
- Iino, M., Sasaki, T., Kochi, S., Fukuda, M., Takahashi, T., Yamaguchi, T. (1998). Surgical repositioning of the premaxilla in combination with two-stage alveolar bone grafting in bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 35:304–309.
- Imbery, T.E., Sobin, L.B., Comness, E., Koester, L., Tatum, S.A., Huang, D., Wang, D., Nicholas, B.D. (2017). Long-term otologic and audiometric outcomes in patients with cleft palate. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 157:676–682.
- Jain, R.B., Krogman, W.M. (1983). Craniofacial growth in clefting from one month to ten years as studied by P-A headfilms. *Cleft Palate J.* 20:314–326.
- Jehan, I., McClure, E.M., Salat, S., Rizvi, S., Pasha, O., Harris, H., Moss, N., Goldenberg, R.L. (2007). Stillbirths in an urban community in Pakistan. *Am J Obstet Gynecol.* 197:1–8.
- Jelínek, R., Peterka, M., Dostál, M. (1983). Rozštěp rtu a patra v obraze experimentu. Praha: Univerzita Karlova.
- Jensen, B.L., Kreiborg, S., Dahl, E., Fogh-Andersen, P. (1988). Cleft lip and palate in Denmark, 1976–1981: epidemiology, variability, and early somatic development. *Cleft Palate J.* 25:258–269.

- Johannesson, G.P., Floren, M., Lindahl, S.G. (1995). Sevoflurane for ENT-surgery in children. A comparison with halothane. *Acta Anaesthesiol Scand.* 39:546–550.
- Jones, J.E., Henderson, L., Avery, D.R. (1982). Use of a feeding obturator for infants with severe cleft lip and palate. *Spec Care Dent.* 2:116–120.
- Kapp-Simon, K.A., Krueckeberg, S. (2000). Mental development in infants with cleft lip and/or palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 37:65–70.
- Katz, J., Steward, D.J. (1987). Anesthesia and uncommon pediatric disease. Michigan: Saunders.
- Kau, C.H., Richmond, S., Palomo, J.M., Hans, M.G. (2005). Current products and practice. *J Orthod.* 32:282–293.
- Keinprasit, C., Kuratchatchaval, C. (2016). Early maxillary arch changes in complete bilateral cleft lip and palate: a report of four cases. *J Med Assoc Thai.* 4:91–99.
- Khosla, R.K., McGregor, J., Kelley, P.K., Gruss, J.S. (2012). Contemporary concepts for the bilateral cleft lip and nasal repair. *Semin Plast Surg.* 26:156–163.
- Kilpelainen, P.V., Laine-Alava, M.T., Lammi, S. (1996). Palatal morphology and type of clefting. *Cleft Palate Craniofac J.* 33:477–482.
- Kiya, K., Oyama, T., Taniguchi, M., Hosokawa, K. (2018). Simultaneous correction of deviated columella and wide nostril floor using the Y–V advancement in unilateral cleft lip nasal deformities. *J Pra Surg.* 67:721–724.
- Kobayashi, S., Hirakawa, T., Fukawa, T., Satake, T., Maegawa, J. (2017). Synchronous premaxillary osteotomy with primary cheiloplasty for BCLP patients with protrusion of the premaxillae. *Plast Reconstr Surg Glob open.* 5:1–8.
- Kozejl, V. (2007). Experience with presurgical nasal molding in infants with cleft lip and nose deformity. *Plast Reconstr Surg.* 120:738–745.
- Krajíček, V., Dupej, J., Velemínská, J., Pelikán, J. (2012). Morphometric analysis of mesh asymmetry. *J WSCG.* 20:65–72.
- Kramer, G.J., Hoeksma, J.B., Pahl-Andersen, B. (1992). Early palatal changes in complete and incomplete cleft lip and/or palate. *Acta Anat (Basel).* 144:202–212.
- Kramer, G.J., Hoeksma, J.B., Pahl-Andersen, B. (1994). Palatal changes after lip surgery in different types of cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 31:376–384.
- Kramer, G.J., Hoeksma, J.B., Pahl-Andersen, B. (1996). Early palatal changes after initial palatal surgery in children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 33:104–111.

- Krejčí, E., Kodet, O., Szabo, P., Borský, J., Smetana, K., Grim, M., Dvořánková, B. (2015). In vitro differences of neonatal and later postnatal keratinocytes and dermal fibroblasts. *Physiol Res.* 64:561–569.
- Kuderová, J., Borský, J., Černý, M., Müllerová, Z., Vohradník, M., Hrivňáková, J. (1996). Care of patients with facial clefts at the Department of Plastic Surgery in Prague. *Acta Chir Plast.* 38:99–103.
- Lai, M.C., King, N.M., Wong, H.M. (2009). Abnormalities of maxillary anterior teeth in Chinese children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 46:58–64.
- Lansdown, R., Lloyd, J., Hunter, J. (1991). Facial deformity in childhood: severity and psychological adjustment. *Child Care Health Dev.* 17:165–171.
- Latham, R.A. (1973). Development and structure of the premaxillary deformity in bilateral cleft lip and palate. *Br J Plast Surg.* 26:1–11.
- Lazarus, D.D., Hudson, D.A., Fleming, A.N., Goddard, E.A., Fernandes, D.B. (1999). Are children with clefts underweight for age at the time of primary surgery? *Plast Reconstr Surg.* 103:1624–1629.
- Lee, J., Nunn, J., Wright, C. (1996). Height and weight achievement in cleft lip and palate. *Arch Dis Child.* 75:327–329.
- Li, W., Liao, L., Dai, J., Zhong, Y., Ren, L., Liu, Y. (2014a). Effective retropulsion and centralization of the severely malpositioned premaxilla in patients with bilateral cleft lip and palate: A novel modified presurgical nasoalveolar molding device with retraction screw. *J Craniomaxillofac Surg.* 42:1903–1908.
- Li, J., Johnson, C.A., Smith, A.A., Shi, B., Brunski, J.B., Helms, J.A. (2014b). Molecular mechanisms underlying skeletal growth arrest by cutaneous scarring. *Bone.* 66:223–231.
- Liao, Y.F., Huang, C.S., Tsai, Y.Y., Noordhoff, M.S. (2004). Craniofacial morphology in children with complete bilateral cleft lip and palate: does infantile size of the premaxilla predetermine outcome? *Cleft Palate Craniofac J.* 41:410–415.
- Liao, Y.F., Prasad, N.K.K., Chiu, Y.T., Yun, C., Chen, P.K.T. (2010). Cleft size at the time of palate repair in complete unilateral cleft lip and palate as an indicator of maxillary growth. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 39:956–961.
- Lisi, A., Botto, L.D., Rittler, M., Castilla, E., Bianca, S., Bianchi, F., Botting, B., De Walle, H., Erickson, J.D., Gatt, M., De Vigan, C., Irgens, L., Johnson, W., Lancaster, P., Merlob, P., Mutchinick, O.M., Ritvanen, A., Robert, E., Scarano, G., Stoll, C., Mastroiacovo, P. (2005). Sex and congenital malformations: an international perspective. *Am J Med Genet A.* 134:49–57.

- Liu, L.M., Cote, C.J., Goudsouzian, N.G., Ryan, J.F., Firestone, S., Dedrick, D.F., Liu, P.L., Todres, I.D. (1983). Life-threatening apnea in infants recovering from anesthesia. *Anesthesiology*. 59:506–510.
- Lo, L.J., Wong, F.H., Mardini, S., Chen, Y.R., Noordhoff, M.S. (2002). Assessment of bilateral cleft lip nose deformity: a comparison of results as judged by cleft surgeons and laypersons. *Plast Reconstr Surg*. 110:733–741.
- Lo, L.J., Wong, F.H., Chen, Y.R., Lin, W.Y., Ko, E.W.C. (2003). Palatal surface area measurement: comparisons among different cleft types. *Ann Plast Surg*. 50:18–24.
- Long, E.R., Semb, G., Shaw, W.C. (2000). Orthodontic treatment of the patient with complete clefts of lip, alveolus, and palate: lessons of the past 60 years. *Cleft Palate Craniofac J*. 37:533–546.
- Longaker, M.T., Burd, D.A.R., Gown, A.M., Yen, T.S.B., Jennings, R.W., Duncan, B.W., Harrison, M.R., Adzick, N.S. (1991). Midgestational excisional fetal lamb wounds contract in utero. *J Pediatr Surg*. 26:942–948.
- 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. *Ann Surg*. 219:65–72.
- Lorenz, H.P., Longaker, M.T., Perkoča, L.A., Jennings, R.W., Harrison, M.R., Adzick, N.S. (1992). Scarless wound repair: a human fetal skin model. *Development*. 114:253–259.
- Mateu, R., Živicová, V., Krejčí, E.D., Grim, M., Strnad, H., Vlček, C., Kolář, M., Lacina, L., Gal, P., Borský, J., Smetana, K.J., Dvořánková, B. (2016). Functional differences between neonatal and adult fibroblasts and keratinocytes: Donor age affects epithelial-mesenchymal crosstalk in vitro. *Int J Mol Med*. 38:1063–1074.
- Matsumoto, K., Nozoe, E., Matsunaga, K., Nishihara, K., Hasegawa, H., Nakamura, N. (2013). Postoperative lip and nose forms following primary bilateral cleft lip repair selecting one/two stage surgery in comparison to those of healthy children. *Oral Sci Int*. 10:77–86.
- Mazaheri, M., Harding, R.L., Cooper, J.A., Meier, J.A., Jones, T.S. (1971). Changes in arch form and dimensions of cleft patients. *Am J Orthod*. 60:19–32.
- Mazaheri, M., Harding, R.L. (1972). Growth and spatial changes in the arch form in bilateral cleft lip and palate patients. *Plast Reconstr Surg*. 50:591–599.
- Mazaheri, M., Athanasiou, A.E., Long, R.E.J., Kolokitha, O.G. (1993). Evaluation of maxillary dental arch form in unilateral clefts of lip, alveolus, and palate from one month to four years. *Cleft Palate Craniofac J*. 30:90–93.
- McCarthy, J.G. (1990). *Plastic Surgery General Principles*. Michigan: Saunders.

- McWilliams, B.J. (1982). Social and psychological problems associated with cleft palate. *Clin Plast Surg.* 9:317–326.
- Meloun, M., Militký, J. (2002). Kompendium statistického zpracování dat: metody a řešené úlohy. Praha: Academia.
- Merritt, L. (2005). Part 1. Understanding the embryology and genetics of cleft lip and palate. *Adv Neonatal Care.* 5:64–71.
- Meskin, L.H., Pruzansky, S., Gullen, W.H. (1968). An epidemiologic investigation of factors related to the extent of facial clefts. I. Sex of patient. *Cleft Palate J.* 5:23–29.
- Mestre, J., DeJesus, J., Subtelny, J. (1960). Unoperated oral clefts at maturation. *Oral Clefts.* 30:78–85.
- McHeik, J.N., Sfalli, P., Bondonny, J.M., Levard, G. (2006). Early repair for infants with cleft lip and nose. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 70:1785–1790.
- Millard, D.R.J. (1964). Refinements in rotation-advancement cleft lip technique. *Plast Reconstr Surg.* 33:26–38.
- Millard, D.R.J. (1971). Closure of bilateral cleft lip and elongation of columella by two operations in infancy. *Plast Reconstr Surg.* 47:324–331.
- Millard, D.R.J. (1976). Cleft craft: the evolution of its surgery - volume I: the unilateral deformity. Boston: Little Brown and Company.
- Millard, D.R.J. (1980). Cleft craft: the evolution of its surgery. Boston: Little Brown and Company.
- Mishima, K., Sugahara, T., Mori, Y., Sakuda, M. (1997). Palatal configuration in complete bilateral cleft lip and palate infants before and after cheiloplasty. *Cleft Palate Craniofac J.* 34:475–482.
- Mishima, K., Mori, Y., Sugahara, T., Sakuda, M. (2001). Comparison between the palatal configurations in complete and incomplete unilateral cleft lip and palate infants under 18 months of age. *Cleft Palate Craniofac J.* 38:49–54.
- Monson, L.A., Kirschner, R.E., Losee, J.E. (2013). Primary repair of cleft lip and nasal deformity. *Plast Reconstr Surg.* 132:1040–1053.
- Moore, K.L., Persaud, T.V.N., Torchia, M.G. (2013). The developing human: clinically oriented embryology. Philadelphia:Saunders.
- Murray, J.P., Geiduschek, J.M., Ramamoorthy, C., Haberkern, C.M., Hackel, A., Caplan, R.A., Domino, K.B., Posner, K., Cheney, F.W. (2000). Anesthesia-related cardiac arrest in children: initial findings of the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest (POCA) Registry. *Anesthesiology.* 93:6–14.

- Morriss, F.H.J., Saha, S., Bell, E.F., Colaizy, T.T., Stoll, B.J., Hintz, S.R., Shankaran, S., Vohr, B.R., Hamrick, S.E.G., Pappas, A., Jones, P.M., Carlo, W.A., Lupton, A.R., Van Meurs, K.P., Sanchez, P.J., Hale, E.C., Newman, N.S., Das, A., Higgins, R.D. (2014). Surgery and neurodevelopmental outcome of very low-birth-weight infants. *JAMA Pediatr.* 168:746–754.
- Mossey, P.A., Little, J., Munger, R.G., Dixon, M.J., Shaw, W.C. (2009). Cleft lip and palate. *Lancet (London, England)*. 374:1773–1785.
- Mossey, P.A., Shaw, W.C., Munger, R.G., Murray, J.C., Murthy, J., Little, J. (2011). Global oral health inequalities: challenges in the prevention and management of orofacial clefts and potential solutions. *Adv Dent Res.* 23:247–258.
- Mossey, P.A., Modell, B. (2012). Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. *Front Oral Biol.* 16:1–18.
- Mulliken, J.B., Wu, J.K., Padwa, B.L. (2003). Repair of bilateral cleft lip: review, revisions, and reflections. *J Craniofac Surg.* 14:609–620.
- Munro, I.R. (1995). A description of craniofacial anomalies: the mechanism and rationale of surgery. In: Eder, R.A. Craniofacial anomalies: psychological perspectives. New York: Springer.
- Murat, I., Constant, I., Maud'huy, H. (2004). Perioperative anaesthetic morbidity in children: a database of 24,165 anaesthetics over a 30-month period. *Paediatr Anaesth.* 14:158–166.
- Murray, J.C. (2002). Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet.* 61:248–256.
- 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. *J Child Psychol Psychiatry.* 49:115–123.
- Murthy, J. (2009). Management of cleft lip and palate in adults. *Indian J Plast Surg.* 42:116–122.
- Myronenko, A., Song, X. (2009). Point-set registration: coherent point drift. *The IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.* 36:2262–2275.
- Myronenko, A., Song, X. (2010). Intensity-based image registration by minimizing residual complexity. *IEEE Trans Med Imaging.* 29:1882–1891.
- Narula, J.K., Ross, R.B. (1970). Facial growth in children with complete bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate J.* 7:239–248.
- Nemes, B., Fábíán, G., Nagy, K. (2015). Clinical management of BCLP with a severe hypoplastic and retruded premaxilla. *Cleft Palate Craniofac J.* 52:180–182.

- Ngai, C.W., Martin, W.L., Tonks, A., Wyldes, M.P., Kilby, M.D. (2005). Are isolated facial cleft lip and palate associated with increased perinatal mortality? A cohort study from the West Midlands Region, 1995–1997. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 17:203–206.
- Nishikubo, M., Hirahara, N., Gomi, A., Nozoe, E., Nakamura, N. (2009). 3-D analysis of palatal morphology associated with palatalized articulation in patients with unilateral cleft lip and palate. *Oral Sci Int.* 6:36–45.
- Nolst Trenite, G.J. (2006). Secondary rhinoplasty in the cleft lip patient. *B-ENT.* 2:102–108.
- Noordhoff, M.S., Huang, C.S., Lo, L.J. (1993). Median facial dysplasia in unilateral and bilateral cleft lip and palate: a subgroup of median cerebrofacial malformations. *Plast Reconstr Surg.* 91:996–997.
- Paradise, J.L., Bluestone, C.D., Felder, H. (1969). The universality of otitis media in 50 infants with cleft palate. *Pediatrics.* 44:35–42.
- Paradise, J.L., McWilliams, B.J. (1974). Simplified feeder for infants with cleft palate. *Pediatrics.* 53:566–568.
- Paradowska-Stolarz, A., Dubowik, M., Szelag, J., Kawala, B. (2014). Dental anomalies in the incisor-canine region in patients with cleft lip and palate - literature review. *Dev period Med.* 18:66–69.
- Park, C.G., Ha, B. (1995). The importance of accurate repair of the orbicularis oris muscle in the correction of unilateral cleft lip. *Plast Reconstr Surg.* 96:780–788.
- Peltomäki, T., Vendittelli, B.L., Grayson, B.H., Cutting, C.B., Brecht, L.E. (2001). Associations between severity of clefting and maxillary growth in patients with unilateral cleft lip and palate treated with infant orthopedics. *Cleft Palate Craniofac J.* 38:582–586.
- Peterka, M. (1984). Upper alveolar arch development in patients with total bilateral cleft lip and palate. *Acta Chir Plast.* 26:30–38.
- Peterka, M. (2005). Principy vzniku vrozených vad, jejich léčby a prevence. Teze doktorské disertační práce. Praha: Ústav experimentální medicíny AVČR.
- Peterka M. (2007). Klinické a experimentální aspekty orofaciálních rozštěpů. Praha: Univerzita Karlova, habilitační práce.
- Peterka, M. (2008). Vývojové poruchy orofaciální oblasti. *Spec ped.* 18:265–277.
- Peterka, M., Hrudka, J., Tvrdek, M., Velemínská, J., Panczak, A., Borský, J., Likovský, Z., Peterková, R. (2012). Extension of orofacial cleft size and gestational bleeding in early pregnancy. *Acta Chir Plast.* 54:39–44.
- Pierce, E. (1993). Risk and outcome of anesthesia. *JAMA.* 269:922–923.

- Prahl, C., Prahl-Andersen, B., van't Hof, M.A., Kuijpers-Jagtman, A.M. (2006). Infant orthopedics and facial appearance: a randomized clinical trial (Dutchcleft). *Cleft Palate Craniofac J.* 43:659–664.
- Procházka, B. (2015). Biostatistika pro lékaře: principy základních metod a jejich interpretace s využitím statistického systému R. Praha, Karolinum Press.
- Pruzansky, S. (1964). Pre-surgical orthopedics and bone grafting for infants with cleft lip and palate: a dissent. *Cleft Palate J.* 1:164–187.
- Pruzansky, S. (1971). The growth of the premaxillary-vomerine complex in complete bilateral cleft lip and palate. *Tandlaegebladet.* 75:1157–1169.
- Reilly, S., Reid, J., Skeat, J., Cahir, P., Mei, C., Bunik, M. (2013). ABM clinical protocol: guidelines for breastfeeding infants with cleft lip, cleft palate, or cleft lip and palate. *Breastfeed Med.* 8:349–353.
- Reiser, D.E., Skoog, D.V., Gerdin, D.B., Andlin-Sobocki, D.A. (2010). Association between cleft size and crossbite in children with cleft palate and unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 47:175–181.
- Reiser, D.E., Skoog, D.V., Andlin-Sobocki, D.A. (2013). Early dimensional changes in maxillary cleft size and arch dimensions of children with cleft lip and palate and cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 50:481–490.
- Restrepo, N.L., Carvallo, J.R.H., Cruz, J.R.G. (2016). Efficacy of the nasal molding in patients with unilateral cleft lip and palate in newborn to 6-month-old patients. *Rev Mex de Ort.* 4:238–243.
- Ross, R.B. (1987). Treatment variables affecting facial growth in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate J.* 24:5–77.
- 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. *J Craniomaxillofac Surg.* 42:140–147.
- Sadler, T.W. (2011). Langmanova lékařská embryologie. Praha: Grada.
- Samant, A. (1989). A one-visit obturator technique for infants with cleft palate. *J Oral Maxillofac Surg.* 47:539–540.
- Sandberg, D.J., Magee, W.P.J., Denk, M.J. (2002). Neonatal cleft lip and cleft palate repair. *AORN J.* 75:490–508.
- Sarner, J.B., Levine, M., Davis, P.J., Lerman, J., Cook, D.R., Motoyama, E.K. (1995). Clinical characteristics of sevoflurane in children. A comparison with halothane. *Anesthesiology.* 82:38–46.

- Scott, J.K., Webb, R.M., Flood, T.R. (2007). Premaxillary osteotomy and guided tissue regeneration in secondary bone grafting in children with bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 44:469–475.
- Seckel, D.N.G., Van Der Tweel, I., Elema, G.A., Specken, D.T.F.J.M.C. (1995). Landmark positioning on maxilla of cleft lip and palate infant — a reality? *Cleft Palate Craniofac J.* 32:434–441.
- Semb, G. (1991). A study of facial growth in patients with bilateral cleft lip and palate treated by the Oslo CLP Team. *Cleft Palate Craniofac J.* 28:22–28.
- Semb, G., Shaw, W.C. (1991). Simonart's band and facial growth in unilateral clefts of the lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 28:40–46.
- Shannon, D., Kelly, D. (1982). SIDS and Near-SIDS. *N Engl J Med.* 306:959–965.
- Sharma, R.K., Nanda, V. (2009). Problems of middle ear and hearing in cleft children. *Indian J Plast Surg.* 42:144–148.
- Shi, B., Losee, J.E. (2015). The impact of cleft lip and palate repair on maxillofacial growth. *Int J Oral Sci.* 7:14–17.
- Schliephake, H., Donnerstag, F., Berten, J.L., Lönquist, N. (2018). Palate morphology after unilateral and bilateral cleft lip and palate closure. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 35:25–30.
- Sillman, J.H. (1964). Dimensional changes of the dental arches: longitudinal study from birth to 25 years. *Am J Orthod.* 50:824–842.
- da Silva Filho, O.G., Carvalho Lauris, R.C., Capelozza Filho, L., Semb, G. (1998). Craniofacial morphology in adult patients with unoperated complete bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 35:111–119.
- da Silva Filho, O.G., Neto, V.J., Filho, L.C., Freitas, J.A. de S. (2003). Influence of lip repair on craniofacial morphology of patients with complete bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 40:144–153.
- Singh, G., Levy-Bercowski, D., Yáñez, M., Santiago, P. (2007). Three-dimensional facial morphology following surgical repair of unilateral cleft lip and palate in patients after nasoalveolar molding. *Orthod Craniofac Res.* 10:161–166.
- Sivertsen, A., Wilcox, A.J., Skjaerven, R., Vindenes, H.A., Abyholm, F., Harville, E., Lie, R.T. (2008). Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BMJ.* 336:432–434.
- Skuladottir, H., Sivertsen, A., Assmus, J., Remme, A.R., Dahlen, M., Vindenes, H. (2015). Hearing outcomes in patients with cleft lip/palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 52:23–31.

- Slade, P., Emerson, D.J., Freedlander, E. (1999). A longitudinal comparison of the psychological impact on mothers of neonatal and 3 month repair of cleft lip. *Br J Plast Surg.* 52:1–5.
- Smedegaard, L., Marxen, D., Moes, J., Glassou, E.N., Sciensan, C. (2008). Hospitalization, breast-milk feeding, and growth in infants with cleft palate and cleft lip and palate born in Denmark. *Cleft Palate Craniofac J.* 45:628–632.
- Spengler, A.L., Chavarria, C., Teichgraeber, J.F., Gateno, J., Xia, J.J. (2006). Presurgical nasoalveolar molding therapy for the treatment of bilateral cleft lip and palate: a preliminary study. *Cleft Palate Cranifac J.* 43:321–328.
- Speltz, M.L., Endriga, M.C., Hill, S., Maris, C.L., Jones, K., Omnell, M.L. (2000). Cognitive and psychomotor development of infants with orofacial clefts. *J Pediatr Psychol.* 25:185–190.
- Sperber, G.H., Guttman, G.D., Sperber, S.M. (2001). Craniofacial development. USA: B.C. Decker.
- Stancheva, N., Dannhauer, K.H., Hemprich, A., Krey, K.F. (2015). Three-dimensional analysis of maxillary development in patients with unilateral cleft lip and palate during the first six years of life. *J Orofac Orthop.* 76:391–404.
- Stark, B.P. (1968). Cleft palate. New York: Hoeber.
- Stengelhofen, J. (1989). Cleft palate: the nature and remediation of communication problems. Michigan: Churchill Livingstone.
- Stricker, G., Clifford, E., Cohen, L.K., Giddon, D.B., Meskin, L.H., Evans, C.A. (1979). Psychosocial aspects of craniofacial disfigurement: a “State of the Art” assessment conducted by the Craniofacial Anomalies Program Branch, The National Institute of Dental Research. *Am J Orthod.* 76:410–422.
- Sundman, H., Flynn, T., Tengroth, B., Lohmander, A. (2016). ABR thresholds in infants born with CLP and OME and infants with OME. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 81:21–25.
- Škodová, E., Jedlička, I. (2007). Klinická logopedie. Praha: Portál.
- Šmahel, Z., Brejcha, M. (1983). Differences in craniofacial morphology between complete and incomplete unilateral cleft lip and palate in adults. *Cleft Palate J.* 20:113–127.
- Šmahel, Z., Müllerová Ž. (2000). Růst a vývoj obličeje u rozštěpů rtu a/nebo patra: I. kraniofaciální odchylky, jejich příčiny a důsledky. *Čes. Stomat.* 100: 9–16.
- Šmahel, Z., Velemínská, J., Trefný, P., Müllerová, Z. (2009). Three-dimensional morphology of the palate in patients with bilateral complete cleft lip and palate at the stage of permanent dentition. *Cleft Palate Craniofac J.* 46:399–408.

- Tindlund, R.S. (1994). Skeletal response to maxillary protraction in patients with cleft lip and palate before age 10 years. *Cleft Palate Craniofac J.* 31:295–308.
- Tortora, C., Meazzini, M.C., Garattini, G., Brusati, R. (2008). Prevalence of abnormalities in dental structure, position, and eruption pattern in a population of unilateral and bilateral cleft lip and palate patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 45:154–162.
- Trenouth, M.J., Campbell, A.N. (1996). Questionnaire evaluation of feeding methods for cleft lip and palate neonates. *Int J Paediatr Dent.* 6:241–244.
- Vacek, Z. (2006). Embryologie: učebnice pro studenty lékařství a oborů všeobecná sestra a porodní asistentka. Praha: Grada.
- Valentová-Strenáčiková, S., Malina, R. (2016). Effects of early and late cheiloplasty on anterior part of maxillary dental arch development in infants with unilateral complete cleft lip and palate. *Peer J.* 4:1–10.
- Vargervik, K. (1979). Morphologic evidence of muscle influence on dental arch width. *Am J Orthod.* 76:21–28.
- Vargervik, K. (1983). Growth characteristics of the premaxilla and orthodontic treatment principles in bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate J.* 20:289–302.
- Veau, V., Borel, S. (1931). Division palatine: anatomie, chirurgie, phonetique. French: Masson.
- Vieira, A.R. (2003). Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis. *J Dent Res.* 82:162–165.
- Vokurková, J., Elstnerová, L., Lukášová, O., Hufová, I. (2011). Vývoj neonatální péče a zhodnocení zkušeností prvních pěti let operací rozštěpu rtu v neonatálním období. *Čes-slov Pediat.* 66:356–362.
- Wada, T., Miyazaki, T. (1975). Growth and changes in maxillary arch form in complete unilateral cleft lip and cleft palate children. *Cleft Palate J.* 12:115–130.
- Wada, T., Mizokawa, N., Miyazaki, T., Ergen, G. (1984). Maxillary dental arch growth in different types of cleft. *Cleft palate J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 21:180–192.
- Wasserman, G.A., Allen, R. (1985). Maternal withdrawal from handicapped toddlers. *J Child Psychol Psychiatry.* 26:381–387.
- Weatherley-White, R.C., Kuehn, D.P., Mirrett, P., Gilman, J.I., Weatherley-White, C.C. (1987). Early repair and breast-feeding for infants with cleft lip. *Plast Reconstr Surg.* 79:879–887.

- Wehby, G.L., Cassell, C.H. (2010). The impact of orofacial clefts on quality of life and healthcare use and costs. *Oral Dis.* 16:3–10.
- Weinfeld, A.B., Hollier, L.H., Spira, M., Stal, S. (2005). International trends in the treatment of cleft lip and palate. *Clin Plast Surg.* 32:19–23.
- Wilhelmsen, H.R., Musgrave, R.H. (1966). Complications of cleft lip surgery. *Cleft Palate J.* 3:223–231.
- Wodey, E., Pladys, P., Copin, C., Lucas, M.M., Chaumont, A., Carre, P., Lelong, B., Azzis, O., Ecoffey, C. (1997). Comparative hemodynamic depression of sevoflurane versus halothane in infants: an echocardiographic study. *Anesthesiology.* 87:795–800.
- Wutzl, A., Sinko, K., Shengelia, N., Brozek, W., Watzinger, F., Schicho, K., Ewers, R. (2009). Examination of dental casts in newborns with bilateral complete cleft lip and palate. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 38:1025–1029.
- Wyszynski, D.F. (2002). Cleft lip and palate: from origin to treatment. Oxford: Oxford University Press.
- Zelditch, M.L., Swiderski, D., Sheet, D., Fink, W. (2004). Geometric morphometrics for biologists. San Diego: Academic Press.
- Zhang, H., Awatea, S.P., Das, S.R., Woo, J.H., Melhem, E.R., Gee, J.C., Yushkevich, P.A. (2010). A tract-specific framework for white matter morphometry combining macroscopic and microscopic tract features. *Med Image Anal.* 14:666–673.