

Univerzita Karlova
2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Biomedicínská informatika



MDDr. Lenka Kratochvílová

Možnost zjednodušení diagnostiky a terapie vzácných onemocnění ve stomatologii
za pomoci expertního systému na bázi databáze v 2D a 3D obrazu

The possibility of simplifying the diagnostics and therapy of rare diseases in
dentistry with the help of a database-based expert system in 2D and 3D imaging

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Tatjana Dostálová, DrSc., MBA

Praha, 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 08. 01. 2023

Lenka Kratochvílová

.....

Podpis autora

Poděkování

V první řadě děkuji své školitelce prof. MUDr. Taťjaně Dostálové, DrSc., MBA za odborné vedení, motivaci a trpělivost v průběhu studia. Poděkování patří mým kolegům MDDr. Martinovi Schwarzovi a MDDr. Jiřímu Pečenkovi za spolupráci při sběru a třídění dat, dále všem spoluautorům publikací, na jejichž podkladě byla sestavena tato disertační práce.

Možnost zjednodušení diagnostiky a terapie vzácných onemocnění ve stomatologii za pomoci expertního systému na bázi databáze v 2D a 3D obrazu

Abstrakt

Předkládaná disertační práce popisuje metodiku tvorby databáze pacientů se vzácným onemocněním v orofaciální oblasti. Přehledná a strukturovaná data jsou základem pro práci se znalostními systémy i v klinické praxi. Využití dat databáze je popsáno u dvou konkrétních onemocnění a to u Ektodermální dysplázie a Zimmermann-Laband syndromu.

Metodika práce s databází se skládá z kroků vytipování pacienta, přidání nové karty do databáze, přidávání záznamů o pacientovi a tvorba layoutů. V případě ektodermální dysplázie byl zpracován soubor 13 českých dětských pacientů s ektodermální dysplázií s projevy v dutině ústní. Pacienti prošli genetickým testováním kandidátních genů EDA, EDAR, EDARADD, TP63 a WNT10A. U pacientů byly zhotoveny trojrozměrné obrazy obličeje faciálním skenem a porovnávány s faciálními skeny zdravé kontrolní skupiny. Na příkladu tří z nich byl popsán stomatologický přístup ošetření pacientů. Dvě pacientky s podezřením na syndrom Zimmermann-Laband byly vyšetřeny na genetickém i stomatologickém oddělení i přes nepříliš výrazné projevy syndromu.

Databáze ERN Cranio ve FN Motol vznikla jako centralizovaná databáze pacientů se vzácným onemocněním. V době psaní této práce čítá 113 pacientů se vzácným onemocněním a obsahuje informace o 30 vzácných onemocněních. V databázi jsou shromažďovány textové i obrazové dokumenty. Z obrazových podkladů nacházíme fotografie, orthopantomogramy, telorentgeny, CBCT a faciální scany. U pacientů s ektodermální dysplázií byla u všech prokázána patogenní nebo pravděpodobně patogenní varinanta jednoho z výše uvedených genů. Porovnáním faciálních skenů jsme ověřili dysmorfii v dolní 1/3 obličeje u pacientů s ED. Po zhotovení snímacího mezerníku se výška dolní 1/3 obličeje přiblížila k průměrným hodnotám nesyndromických jedinců. U pacientek s Zimmermann-Laband syndromem nalézáme klinicky překvapivě mírné projevy. V dutině ústní není přítomna gingivální fibromatóza. Přesto genetické vyšetření odhalilo patogenní variantu v genu c.1606G>A p.(Ala536Thr).

Klíčová slova

Databáze, znalostní systém, vzácná onemocnění ve stomatologii, ektodermální dysplázie, Zimmermann-Laband syndrom

The possibility of simplifying the diagnostics and therapy of rare diseases in dentistry with the help of a database-based expert system in 2D and 3D imaging

Abstract

The present dissertation describes the methodology of creating a database of patients with rare diseases in the orofacial area. Clear and structured data are the basis for working with knowledge-based systems also in clinical practice. The use of database data is described for two specific diseases, namely Ectodermal Dysplasia and Zimmermann-Laband Syndrome.

The methodology for working with the database consists of the steps of identifying a patient, adding a new card to the database, adding patient records and creating layouts. In the case of ectodermal dysplasia, a set of 13 Czech paediatric patients with ectodermal dysplasia presenting in the oral cavity was processed. The patients underwent genetic testing of candidate genes EDA, EDAR, EDARADD, TP63 and WNT10A. Three-dimensional facial scan images were taken of the patients and compared with facial scans of a healthy control group. The dental treatment of the patients was described using three of these patients as examples. Two patients with suspected Zimmermann-Laband syndrome were examined in both the genetic and dental departments despite not very pronounced manifestations of the syndrome.

The ERN Cranio database at Motol University Hospital was established as a centralized database of patients with rare disease. At the time of writing, it has 113 patients with rare diseases and contains information on 30 rare diseases. Both text and image documents are collected in the database. Among the image documents we find photographs, orthopantomograms, telereportages, CBCT and facial scans. Patients with ectodermal dysplasia were all found to have pathogenic or likely pathogenic variants of one of the above genes. By comparing the facial scans, we verified dysmorphic features in the lower 1/3 of the face in patients with ED. After the removable denture was made, the height of the lower 1/3 of the face approached the average values of non-syndromic subjects. We find clinically surprisingly mild manifestations in patients with Zimmermann-Laband syndrome. No gingival fibromatosis is present in the oral cavity. Nevertheless, genetic testing revealed a pathogenic variant in the c.1606G>A p gene (Ala536Thr).

Keywords

Database, knowledge system, rare diseases in dentistry, ectodermal dysplasia, Zimmermann-Laband syndrome

SEZNAM ZKRATEK

2D	Dvojměrný
3D	Trojměrný
CBCT	Cone Beam Computed Tomography
ED	Ektodermální dysplazie
ERN	European Reference Network
ES	Expertní systém(y)
GF	Gingivální fibromatóza
IE	Odvozovací mechanismus (z anglického Inference Engine)
KB	Znalostní báze (z anglického Knowledge Base)
OPG	Ortopantomogram
RDBMS	Relational Database Management System
RDS	Relační databázový systém
TeleRTG, TLR	Dálkový boční snímek lebky, telerentgen
ZLS	Zimmermannův-Labandův syndrom

Obsah

Abstrakt	4
Abstract.....	5
1. ÚVOD	9
1.1. Vzácná onemocnění ve stomatologii a jejich diagnostika.....	9
1.1.1. Definice vzácných onemocnění	9
1.1.2. Vzácná onemocnění ve stomatologii.....	10
1.2. Existující zdroje informací o vzácných onemocněních.....	16
1.2.1. Orpha.net.....	16
1.2.2. Online Mendelian Inheritance in Man.....	17
1.2.3. The Human Phenotype Ontology	17
1.2.4. European Reference Network	17
1.3. Charakteristika 2D a 3D obrazů ve stomatologii.....	19
1.3.1. RTG	19
1.3.2. Fotografie	20
1.3.3. Intraorální sken.....	22
1.3.4. Faciální sken.....	23
1.3.5. Jiné	26
1.4. Expertní systémy a jejich role v medicíně.....	27
1.4.1. Části expertních systémů.....	27
1.4.2. Princip funkce	31
1.4.3. Typy řešených úloh	32
1.4.4. Expertní systémy v kontextu vzácných onemocnění	33
1.5. Databáze ERN Cranio ve FN Motol.....	35
1.5.1. Definice databáze	35
1.5.2. Struktura a technické parametry.....	35
1.5.3. Vybraná onemocnění - příklady z praxe.....	39
2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY	41
2.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol.....	41
2.2. Práce 1: Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management.....	41
2.3. Práce 2: Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant.....	42
3. METODIKA	43
3.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol.....	43

3.1.1.	Vytipování pacientů se vzácným onemocněním	43
3.1.2.	Metodika přidání nové karty do databáze	44
3.1.4.	Metodika tvorby layoutů	47
3.2.	Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management.....	49
3.3.	Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant ..	50
4.	VÝSLEDKY	52
4.1.	Databáze ERN Cranio ve FN Motol.....	52
4.2.	Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management.....	55
4.3.	Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant ..	59
5.	DISKUZE	60
5.1.	Databáze ERN Cranio ve FN Motol.....	60
5.2.	Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management.....	61
5.3.	Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant ..	62
6.	ZÁVĚR	64
7.	ZÁVĚR PRO KLINICKOU PRAXI	65
8.	SOUHRN	66
9.	SUMMARY	67
10.	LITERATURA	68
11.	SEZNAM PUBLIKACÍ	80

1. ÚVOD

1.1. Vzácná onemocnění ve stomatologii a jejich diagnostika

1.1.1. Definice vzácných onemocnění

Vzácné onemocnění je označení pro nemoci, které se vyskytují jen u malého počtu lidí. Existují izolovaně jako samostatná jednotka nebo jsou spojeny s klinickým obrazem jako součást syndromů. Aby onemocnění bylo považované za vzácné, každé konkrétní onemocnění nemůže ovlivnit více než omezený počet lidí z celé populace. Definice tohoto počtu se může lišit v různých zemích či oblastech (European Commission, 2022, Orphan Drug Act, 1983).

Dle Evropské komise je v rámci EU vzácné onemocnění definováno jako život ohrožující či vážná chronická či závažně invalidizující nemoc, která postihuje méně než 1 z 2 000 lidí. To lze také vyjádřit jako 500 pacientů se vzácným onemocněním na 1 milion obyvatel či 5 postižených osob na 10 000 osob evropské populace (European Commission, 2022, Úřední věstník Evropské unie, 2000).

V USA jsou vzácná onemocnění definována zákonem o lécích pro vzácná onemocnění z roku 1983 (Orphan Drug Act). Dle tohoto zákona je vzácné onemocnění nemoc nebo stav, který postihuje méně než 200 000 lidí v USA (Orphan Drug Act, 1983). Naopak jiné země, například Japonsko, nemají jasně danou definici vzácného onemocnění (MIMURA M. et al., 2022).

Rozlišujeme více než 6 000 různých vzácných onemocnění a proto ačkoliv prevalence jednotlivých onemocnění se může zdát nízká, celkově na světě trpí vzácným onemocněním asi 300-400 milionů lidí (European Commission, 2022, Orpha.net, 2023). Odhady uvádí, že v EU žije přes 30 milionů lidí se vzácným onemocněním, což znamená, že takoví pacienti tvoří 6 až 8 % celkové populace EU (European Commission, 2022). Není tedy až tak nestandardní mít vzácnou chorobu (Global Genes, 2021, European Commission, 2022).

Z pohledu medicíny jsou vzácná onemocnění charakterizována velkým počtem a širokou rozmanitostí poruch a příznaků. Ty se mohou lišit i v rámci jednoho syndromu, ne pouze mezi jednotlivými onemocněními. Stejně onemocnění může mít více podtypů a u různých postižených osob mít velmi odlišné klinické projevy. V případě, že jeden člověk trpí více postiženími, hovoříme o polyhandicapu. Vzácná onemocnění se také velmi liší z hlediska závažnosti, ale průměrná očekávaná délka života pacientů s vzácnými onemocněními bývá výrazně zkrácena. Vliv onemocnění na délku života se u jednotlivých onemocnění značně liší,

některá způsobují úmrtí již při narození, mnohá jsou degenerativní nebo ohrožují život, zatímco jiná jsou s normálním životem slučitelná, pokud jsou včas diagnostikovány a správně léčena či je o pacienty řádně pečováno (EURORDIS, 2005, IFPMA, 2017).

Až 80% vzácných nemocí je genetické etiologie, zahrnující jeden nebo několik genů nebo chromozomálních abnormalit. V dětství začíná 50-70 % z nich, týkají se 3 až 4 % narozených dětí (European Commission, 2022, EURORDIS, 2005). Některá další vzácná onemocnění jsou způsobena infekcemi, ať už bakteriálními nebo virovými, nebo alergiemi, případně jsou důsledkem degenerativních, proliferativních nebo teratogenních (chemické látky, záření atd.) příčin. Některá vzácná onemocnění jsou způsobena kombinací genetických a environmentálních faktorů. U velké části vzácných onemocnění však etiologické mechanismy stále nejsou známy. Počet uznaných vzácných genetických syndromů v průběhu let narůstá, stejně jako počet prací popisujících projevy na orgánech a v systémech, kterých se jednotlivé syndromy týkají (European Commission, 2022, IFPMA, 2017, EURORDIS, 2005).

Kvalita života pacientů se vzácnými onemocněními je často zhoršena hned několika faktory. Prvním z nich jsou prodlevy v diagnostice, kdy mnohdy trvá i několik let, než je diagnóza správně stanovena (Blöß S. et al., 2017). Dále se pacienti potýkají s omezeními jako je nedostatek nebo ztráta samostatnosti, zvýšená psychická zátěž pacienta i jeho rodiny a fakt, že se často jedná o nevléčitelné choroby bez účinné léčby (EURORDIS, 2005, IFPMA, 2017).

Spolu s přehlíženými onemocněními (neglected diseases) spadají vzácná onemocnění do kategorie osiřelá onemocnění (orphan diseases). Jsou "sirotčí" jak z hlediska zaměření výzkumu a zájmu trhu, tak z hlediska politik veřejného zdraví (EURORDIS, 2005). Z tohoto důvodu se ve spoustě zemí setkáváme s různým stupněm utváření národní politiky a programů, včetně legislativy týkající se vzácných onemocnění, patientských organizací a koordinovaných komplexních služeb zaměřených na vzácná onemocnění s cílem zajistit těmto pacientům adekvátní kvalitu života (Dharssi et al., 2017). Vzhledem ke zvyšující se pozornosti vlády a společnosti i ekonomickému rozvoji se tak vzácná onemocnění postupně stávají stále větším tématem.

1.1.2. Vzácná onemocnění ve stomatologii

Ze všech vzácných onemocnění, asi 15% onemocnění má projev v dutině ústní. (Hanisch M. et al., 2017). Většinou se v kontextu vzácných onemocnění bavíme o vzácných genetických syndromech. Z více než 5000 známých genetických syndromů má 700

dento/oro/kraniofaciální komponentu (Gorlin et al., 2001) a více než 250 má v klinickém obraze rozštěp patra.

Tak jako i v jiných specializacích, vzácná onemocnění jsou náročná na diagnostiku a léčbu, mimo jiné i proto, že často chybí znalost a zkušenost s onemocněním ze strany lékaře. Vzhledem k tomu, že stav ústní dutiny má významný vliv na kvalitu života a sociální přijetí jedince (Ferrazzano G. Et al., 2020), je tendence zlepšovat povědomí o těchto onemocněních (Dharssi et al., 2017). U pacientů se vzácným onemocněním s projevem v dutině ústní může dokonce docházet k dřívějšímu odhalení onemocnění a stanovení diagnózy než u pacientů se vzácným onemocněním bez projevů v dutině ústní (Toupenay S. et al., 2013).

Projevy vzácného onemocnění může být samotná anomálie zubů. Obecně se zuby mohou vyznačovat různými nepatologickými morfologickými odchylkami. Ty nazýváme variacemi, kde jde pouze o existenci rozdílů ve struktuře nebo formě mezi jedinci v dané populaci (medical-dictionary.com, 2023). Ovšem pokud mluvíme o anomálii, jedná se již o závažnější odchylku, která může vést k poruše funkce (medical-dictionary.com, 2023). Anomálie jednotlivých zubů dělíme na anomálie velikosti, tvaru, struktury, počtu a prořezávání zubů. (Cameron A. C., Widmer R. P., 2008). Z ortodontického hlediska mluvíme i o anomálii postavení (pozici) zubu či anomálie postavení skupin zubů (Kamínek M. et al., 2014). Zubní malformace mohou být zároveň nejzřetelnějšími projevy, a proto jsou diagnostikovány jako první, zatímco ostatní příznaky postihující různé orgány se projeví až později.

Velikost zubu může být ve smyslu plus (makrodoncie) i minus (mikrodoncie) a postihovat jeden či více zubů. Anomálie tvaru zubu zahrnuje například taurodontismus, dnes invaginatus / evaginatus, přídatné tuberculum Carabeli, Hutchinsonovy řezáky a morušové moláry u vrozené syfilis. Anomálie struktury zubů může postihovat jak sklovinu (například amelogenesis imperfecta), tak dentin (například dentinogenesis imperfecta). Počet zubů může být vyšší (od nadpočetného zubu až po složené odontomy) či nižší, od ageneze jednoho zubu až po úplnou anodoncii. Prořezávání je předčasné či opožděné, setkáme se s prořezáváním na špatné pozici či se selháním prořezávání (Cameron A. C., Widmer R. P., 2008, Kamínek M. et al., 2014).

Kromě postižení samotných zubů, která jsou poměrně dobře zdokumentovaná a roztríděná (Cameron A. C., Widmer R. P., 2008, American Academy of Pediatric Dentistry, 2013), se můžeme setkat i s projevy na dalších tkáních orofaciální oblasti. Sem patří postižení kostí i měkkých tkání a to nejen samostatně, ale i v různých kombinacích. Pro usnadnění orientace

v problematice stále vznikají různá třídění a klasifikace. Cílem snahy o kategorizaci je pomoci klinikům při diagnostice, pochopení souvislostí a usnadnění vypracování léčebných plánů při multidisciplinární spolupráci.

Příkladem snahy zjednodušit orientaci v této poměrně komplikované problematice je práce Luo E. a kol. Ti v nedávné době vytvořili přehled shrnující dentální a kraniofaciální projevy vzácných onemocnění, včetně incidence výskytu (Luo E. et al., 2019). V tabulce 1 jsou uvedeny navrhované kategorie a do nich spadající onemocnění (Tab. 1). Ve své studii shrnují, že především u onemocnění vrozené erythropoetické porfyrie, hypofosfatázie, Marfanova syndromu a Peutz-Jeghersova syndromu by zubní lékaři či stomatologové mohli být prvními klinickými lékaři, kteří vysloví diagnózu onemocnění vzhledem k výrazným projevům v orofaciální oblasti již v dětském věku (Luo E. et al., 2019).

Tab. 1 Dentální a kraniofaciální projevy vzácných onemocnění podle Luo E. et al., 2019:

Dentální a kraniofaciální projevy vzácných onemocnění	Vzácné onemocnění
projevujících se dysplazií zubů	Congenital ectodermal dysplasia Williams syndrome Congenital erythropoietic porphyria
postihujících kostních tkání	Osteogenesis imperfecta Hypophosphatemic rickets Hypophosphatasia Marfan syndrome McCune–Albright syndrome Kallmann syndrome Fanconi anaemia (FA)
postihujících kůže, sliznice a měkké tkáně	Hereditary epidermolysis bullosa Peutz–Jeghers syndrome Mucopolysaccharidosis Mikulicz's disease Primary light-chain amyloidosis
Další vzácná onemocnění s dentálními a kraniofaciálními projevy	Angelman syndrome Langerhanscell histiocytosis

Nověji Salerno C. et al. ve svém literárním přehledu navrhli o něco složitější systém dělení jednotlivých vzácných genetických syndromů a anomálií postihující orofaciální oblast. Vycházejí opět ze čtyř základních kategorií (1. Vzácné genetické syndromy zahrnující dentální anomálie, 2. Vzácné genetické syndromy zahrnující anomálie čelistních kostí, 3. Vzácné genetické syndromy zahrnující anomálie měkkých tkání obličeje, 4. Vzácné genetické syndromy zahrnující kombinaci orofaciálních anomálií), ale detailněji rozdělují kombinace

postižených tkání. V jednotlivých kategoriích jsou jmenována konkrétní onemocnění, která lze najít diskutovaná v odborných článcích nalezitelných ve vyhledávači PubMed mezi lety 2001-2021 (Tab. 2, Salerno C. et al., 2021).

Tab. 2 Klasifikace vzácných genetických syndromů podle Salerno C. et al., 2021

Postižené struktury	Syndrom	
Čelistní kosti	Basal cell nevus syndrome (Gorlin syndrome) Cranio metaphyseal dysplasia Crouzon syndrome Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Hyperparathyroidism-Jaw Tumor	Mandibuloacral dysplasia with type A lipodystrophy Nager acrofacial dysostosis Congenital nemaline myopathies Osteopetrosis
Čelistní kosti a zuby	Ablepharon syndrome Alagille syndrome Angelman syndrome Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC) syndrome (type of Ectodermal Dysplasia) Cerebral, ocular, dental, auricular, skeletal anomalies (CODAS) syndrome CHARGE syndrome Cornelia de Lange syndrome Craniofrontonasal syndrome Dubowitz syndrome Ellis Van Creveld syndrome (Chondroectodermal dysplasia) Gardner syndrome Hallermann-Streiff syndrome	Hutchinson-Gilford Progeria syndrome Hypophosphatemic rickets Kabuki syndrome (Niikawa-Kuroki syndrome) KBG syndrome Lenz microphthalmia Marfan syndrome Oculodento-osseous dysplasia Osteoglyphonic dysplasia Progeroid syndrome Robinow syndrome Rubinstein Taydi syndrome Sanjad-Sakati syndrome Seckel syndrome Trichorhinophalangeal syndrome
Čelistní kosti a jazyk	Fraser syndrome	
Čelistní kosti, zuby a měkké tkáně	Floating-Harbor syndrome Larsen syndrome Lowe syndrome	Rothmund-Thomson syndrome Silver Russel syndrome
Čelistní kosti, zuby a jazyk	Beckwith-Wiedemann syndrome	Williams-Beuren syndrome (William syndrome)
Měkké tkáně	Gingival fibromatosis with hypertrichosis syndrome Kindler syndrome (type of Epidermolysis Bullosa)	Pseudoxanthoma elasticum Recessive dystrophic epidermolysis bullosa of Hallopeau-Siemens Vascular Ehlers-Danlos syndrome

Měkké tkáně a čelistí kosti	Zimmermann-Laband-1 syndrome	
Měkké tkáně a zuby	Aagenaes syndrome/lymphedema cholestasis syndrome Prader-Willi Syndrome	Rutherford syndrome Papillon-Lefèvre syndrome (type of Ectodermal Dysplasia)
Měkké tkáně a jazyk	Hyalinosis cutis et mucosae	
Zuby	Amelogenesis imperfecta Axenfeld-Rieger syndrome Dentin dysplasia Ectodermal dysplasia Focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome)	Jalili syndrome Oculo-facio-cardio-dental (OFCD) syndrome Witkop Tooth and Nail syndrome

Vznikají také přehledy popisující menší počet konkrétních onemocnění. Bartzela a kol. ve své studii vybrali 13 syndromů prokazatelně postihující kraniofaciální oblast, s výskytem kolem 1/100 000 s prokázanou a známou genetickou etiologií. Zároveň vyřadili syndromy, u kterých je postižení kraniofaciální oblasti převažujícím projevem. Syndromy rozřadili do kategorií uvedených v Tabulce 3, opět dle výskytu projevů postižení (Bartzela T. N. et al., 2017) (Tab. 3). Podobné rozřazení jako v této studii můžeme nalézt i v knize Syndromes of the Head and Neck, věnující se syndromům hlavy a krku (Gorlin R. J. et al., 1990).

Tab. 3 13 vybraných syndromů, převzato a upraveno z Bartzela T. N. et al., 2017

Klasifikace	Syndrom
Syndrom postihující dentogingivální tkáň	Neurofibromatosis
Syndromy postihující žaberní oblouky	Hemifacial microsomia Treacher Collins syndrome (TCS1, TCS2, TCS3) Möbius syndrome (MBS1, MBS2, MBS3, MBS4)
Syndrom obsahující orofaciální rozštěp	Velocardiofacial syndrome Ectodermal dysplasia, Ectrodactyly, Cleft syndrome (EEC) Kabuki syndrome Kallmann syndrome Pierre Robin sequence van der Woude syndrome
Syndromy postihující netypické části obličeje	Coffin-Lowry syndrome Opitz GBBB syndrome Smith-Lemli-Opitz syndrome

Možnosti stomatologické péče a léčby se liší v závislosti na typu vzácného onemocnění. Cameron a Widmer ve své knize uvádí jednoduché obecné schéma, podle kterého je vhodné postupovat při kontaktu s pacientem se kterýmkoliv vzácným onemocněním:

- Informování a podpora dítěte a rodiče.
- Stanovení diagnózy.
- Genetické poradenství.
- Interdisciplinární formulace definitivního léčebného plánu.
- Odstranění bolesti.
- Obnovení estetiky.
- Zajištění odpovídající funkce.
- Zachování vertikálního rozměru okluze.
- Používání mezizubních náhrad v dětském a adolescentním věku.
- Plánování definitivního ošetření v optimálním věku (Cameron A. C., Widmer R. P., 2008).

Při stanovování diagnózy doporučuje ve své studii Alliot-Licht et al. po odhalení nápadných intraorálních anomálií vždy zkontrolovat i vzhled pacienta a pátrat po extraorálních znacích onemocnění. Kromě strukturálních změn, jako jsou anomálie skeletu, obličeje, končetin, kůže či ochlupení, je vhodné se zaměřit i na funkční anomálie, jako je možný mentální deficit a orgánová postižení (Alliot-Licht B. et al., 2015).

Stomatologické postupy zahrnují všechny stomatologické výkony s cílem zachovat či obnovit chrup pacienta včetně všech jeho funkcí. Klasická konzervační terapie spolu s protetickými výkony je dle potřeby doplněna o dentoalveolární či čelistní chirurgii (Cameron A. C., Widmer R. P., 2008, Proffit W. R. et al., 2018). U pacientů se vzácnými onemocněními, včetně těch, které nepostihují orofaciální oblast, je možné a často dokonce i vhodné provádět také ortodontickou léčbu. Její plánování je určeno dentálně-skeletálními abnormalitami a oromotorickými dysfunkcemi. Komplikace ortodontické léčby u takových pacientů jsou sice častější, ale obvykle je lze vyřešit bez nutnosti přerušit léčbu (Schmalz G. C. et al., 2022).

1.2. Existující zdroje informací o vzácných onemocněních

Zdroje informací o postižených strukturách u pacientů se vzácným onemocněním jsou popsány v knihách, věnujících se přímo syndromovým onemocněním či pedostomatologii (Gorlin R. J. et al., 1990, Cameron A. C., Widmer R. P., 2008), popřípadě ortodontii a stomatochirurgii (Proffit W. R. et al., 2018). Zdroje informací týkající se genetického podkladu onemocnění a aktuálních doporučených postupů ošetření jsou v dnešní době většinou internetové, pravidelně aktualizované zdroje. V následujícím přehledu se věnuji právě těmto internetovým zdrojům.

1.2.1. Orpha.net

Příkladem pravidelně aktualizovaného internetového zdroje je portál Orpha.net (Orpha.net, 2023). Tato databáze si klade za cíl zvýšení povědomí o vzácných onemocněních se zaměřením na oblast zdravotní péče a výzkum. Slouží k poskytování kvalitních informací o vzácných onemocněních a odborných znalostech, čímž přispívá k zajištění rovného přístupu k těmto informacím pro všechny zúčastněné strany a umožňuje uživatelům a odborníkům v oboru se snadněji orientovat v množství informací dostupných online. Důležitou součástí je přispění k rozvoji poznání o vzácných onemocněních, sběr a shromažďování informací o vzácných onemocněních (Orpha.net, 2023).

Orphanet vytvořil a udržuje vícejazyčnou nomenklaturu pro vzácná onemocnění, která slouží jako základ pro strukturu databáze. Každé onemocnění má přiřazen jedinečný ORPHA kód. Soupis vzácných onemocnění je aktualizován jednou měsíčně a ve všech textech je uvedena poslední aktualizace. Orphanet zahrnuje také strukturovaný slovník pro vzácná onemocnění, nazývaný Orphanet Ontology of Rare Diseases (ORDO), který rovněž zachycuje vztahy mezi onemocněními, geny a dalšími relevantními prvky (Orpha.net, 2023). Orphanet klasifikace je i překládána i do dalších jazyků. Do českého jazyka je překládání zajišťováno ÚZIS ČR spolu s Národním koordinačním centrem pro vzácná onemocnění (NKCVO) (Uzis.cz, 2023, Orpha.net, 2023).

Pro umožnění interoperability databází je nomenklatura v souladu s dalšími terminologiemi jako OMIM, ICD10, MedDRA, UMLS, MeSH či GARD. Nemoci jsou také anotovány fenotypovými znaky a četností pomocí Human Phenotype Ontology (HPO, viz níže). (Orpha.net, 2023).

Aby mohlo být vzácné onemocnění zařazeno do seznamu Orphanetu, musí být také popsáno v mezinárodní vědecké literatuře (v recenzovaných článcích) s nejméně dvěma případy, které potvrzují, že klinické příznaky nejsou kombinovány náhodně (Rath A. et al., 2021).

Kromě samotných onemocnění disponuje Orpha.net soupisem léků pro vzácná onemocnění ve všech fázích vývoje a adresářem odborných zdrojů, který poskytuje informace o klinikách, laboratořích, probíhajících výzkumných projektech, klinických studiích, registrech, sítích, technologických platformách a pacientských organizacích v oblasti vzácných onemocnění v jednotlivých zemích sítě Orphanet (Orpha.net, 2023).

1.2.2. Online Mendelian Inheritance in Man

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) je veřejná databáze bibliografických informací o lidských genech a genetických poruchách, kterou v elektronické podobě šíří National Center for Biotechnology Information (Národní centrum pro biotechnologické informace, NCBI). Tento sborník lidských genů a genetických fenotypů obsahuje informace o všech známých mendelovských poruchách a o více než 16 000 genech. Informace v každém záznamu OMIM jsou citovány a je uveden úplný odkaz na zdroj, s důrazem na molekulární vztah mezi genetickou variabilitou a fenotypovým projevem (Omim.org, 2023).

Každý jedinečný identifikátor OMIM obsahuje plný textový souhrn genetického fenotypu a/nebo genu a je opatřen hojnými odkazy na další genetické zdroje, jako jsou sekvence DNA a proteinů, odkazy na PubMed, databáze mutací či schválená nomenklatura genů. V září 2018 obsahoval OMIM více než 24 600 záznamů a 6 259 molekularizovaných fenotypů spojených s 3 961 geny (Amberger J. S. et al., 2019).

1.2.3. The Human Phenotype Ontology

The Human Phenotype Ontology je standardizovaný slovník, hierarchický systém kategorií, který popisuje abnormality ve fenotypu člověka. Umožňuje jednoznačnou identifikaci a popis fenotypů tím, že každý fenotyp má přiřazený svůj vlastní kód. HPO obsahuje více než 13 000 termínů, které popisují různé fenotypy, včetně vlastností tělesných orgánů, tělesného tvaru a velikosti a vlastností chování. Slovník lze využít k usnadnění analýzy genetických dat či k identifikaci nových genů zodpovědných za různé fenotypové projevy (hpo.jax.org, 2023).

1.2.4. European Reference Network

European Reference Network (ERN) je mezinárodní projekt, jehož cílem je propojit nemocnice a specializovaná pracoviště po celé Evropě, která se zabývají vzácnými onemocněními a onemocněními s nízkým výskytem. Hlavním cílem je usnadnit přístup k vysoce specializované zdravotní péči pacientům vyžadujícím multidisciplinární přístup a

odborné znalosti z mnoha odvětví. Pomáhá sdružovat klinická pracoviště rozprostřená po celé EU a umožňuje pacientům a odborníkům sdílet odborné znalosti a informace (European Commission, 2022).

Evropské sítě specializovaných nemocnic (ERNy) tvoří 24 struktur, které jsou vytvořené pro různá onemocnění a zahrnují minimálně deset poskytovatelů zdravotní péče v alespoň osmi členských zemích EU a Norsku. Sítě jsou řízeny hlavními aktéry, jako jsou nemocnice, které je využívají, rozvíjejí a udržují. Kromě toho existují i další spolupracující partneři, včetně investorů a zdrojů financování projektu. Důležitou součástí jsou také koordinátoři, kteří jsou zodpovědní za řízení celého procesu, motivaci jednotlivých složek a mají přístupy ke všem částem projektu. Mají schopnost pozorovat jednotlivé části projektu a upozorňovat na aspekty, které vyžadují pozornost (Héon-Klin V., 2017).

Jedním z ERNů je i projekt ERN Cranio, který přichází s možností vytvořit síť, která propojuje jednotlivá evropská pracoviště a shromažďuje data o pacientech se vzácným kraniofaciálním onemocněním. Vzniká tak prostředí, které pomáhá v diagnostice a terapii těchto onemocnění s projevy v orofaciální oblasti (ern-cranio.eu, 2023).

Komunikace mezi jednotlivými pracovišti je umožněna přes zabezpečený software Clinical Patient Management System (CPMS). Jde o platformu pro klinické konzultace mezi členy ERN, umožňující zdravotnickým pracovníkům registrovat své pacienty a využívat data k aktivní spolupráci a sdílení pacientů v rámci ERN i mezi ERN. Systém CPMS podporuje formát DICOM, což usnadňuje interakci mezi lékaři. Mezi funkce systému patří i nástroje pro vytváření zpráv, které uživatelům umožňují vytvářet reporty pro administrativní i klinické účely (cmps.ern-net.eu, 2021). Možnost mobility expertních znalostí použitím informačních a komunikačních technologií přispívá k vzájemné spolupráci odborníků z různých pracovišť a dochází tak k jasnějšímu stanovení principů léčby, probíhá komunikace mezi pracovišti ve smyslu odkazů na možnosti léčby a dochází k tvorbě nástrojů pro ulehčení managementu terapie. Jde též o úsilí snížení nerovností v oblasti zdraví v celé Evropě bez ohledu na to, kde se pacienti či poskytovatelé zdravotní péče nacházejí (European Commission, 2022).

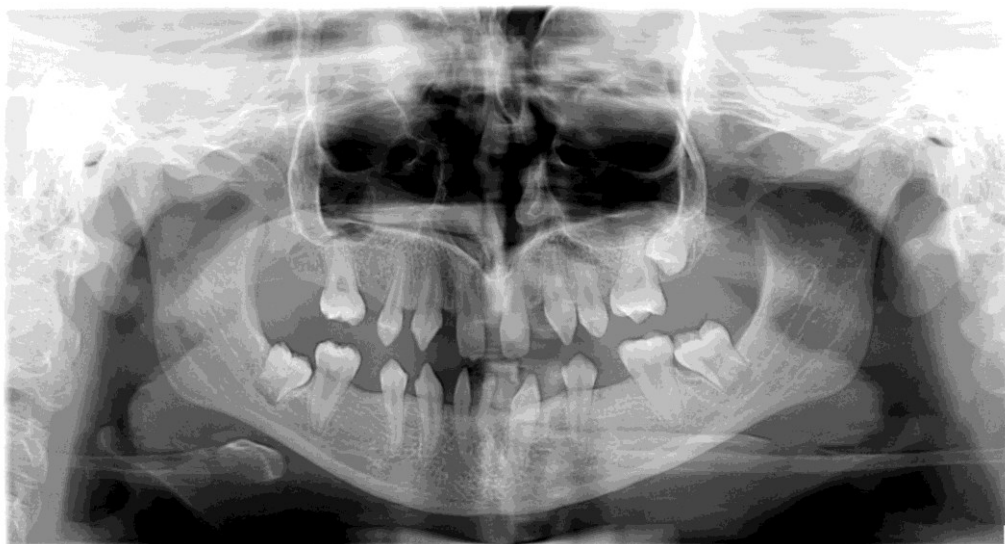
1.3. Charakteristika 2D a 3D obrazů ve stomatologii

Získání obrazové dokumentace je ve stomatologii klíčové. Moderní doba přinesla mnoho možností zobrazení pacienta. Ve stomatologii se rutinně používá zobrazení rentgenové a své místo si získalo i pořizování fotografií. Pro observaci pacientů a možnost analýzy změn během růstu využíváme neionizující zobrazovací metody a s výhodou využíváme trojrozměrné výstupy. V následující kapitole shrnu možnosti získání 2D a 3D obrazů ve stomatologii. Kromě klasického RTG se zaměřením na obrazy nevystavující pacienta ionizujícímu záření.

1.3.1. RTG

Rentgenové snímky jsou nezbytnou součástí stomatologického vyšetření, a to jak pro stanovení diagnózy, tak pro plánování a kontrolu terapie. Zhotovuje se pouze v indikovaných případech. Zobrazovat lze dvoj i trojrozměrně.

Dvojměrné snímky mohou být intra nebo extraorální. Intraorální rentgenové snímky jsou získávány pomocí filmu nebo digitálního senzoru umístěného přímo v ústech pacienta. Poskytují detailnější informace o jednotlivých zubech a okolních tkáních. U extraorálních snímků je senzor vně těla pacienta. Nejčastějším zobrazením je ortopantomogram (OPG, Obrázek 1). Dalším hojně zhotovovaným snímkem je dálkový boční snímek hlavy (telerentgen, TeleRTG). V případě potřeby, většinou při úrazech, používáme i další projekce lebky.



Obr. 1 Ortopantomogram - zobrazení obou celých čelistí, temporomandibulárního kloubu, nosní a čelistních dutin (archiv autorky)

Cone Beam Computed Tomography (CBCT) je druh 3D rentgenového vyšetření. Na rozdíl od klasického CT (Computed Tomography), CBCT využívá kónusový paprsek a dávka záření při zhotovení snímku je nižší.

1.3.2. Fotografie

Pořizování fotografií ve stomatologii představuje nepostradatelnou součást stomatologické dokumentace, protože umožňuje rychle a efektivně zachytit obraz pacientova chrupu či obličeje a následně jej využít při diagnostice. Konvenční analogové fotografie byly již překonány vývojem digitální fotografie. Díky možnosti okamžitého zobrazování a sdílení snímků s pacientem i kolegy, mohou být problémy identifikovány rychleji a pacient je lépe informován o svém stavu. Navíc digitální fotografie poskytuje vyšší kvalitu obrazu než konvenční analogové fotografie (Bengel W., 2006).

Zlatými standardy pro fotografické vybavení používané ve stomatologii jsou typicky buď fotoaparáty s výměnnými objektivy (zrcadlovka – DSLR, či bezzrcadlovka - mirrorless) s makro objektivem (poměr zvětšení 1:1, ohnisková vzdálenost mezi 60 a 105 mm) a externím zdrojem světla (prstencem blesku nebo dvojitým bleskem), nebo chytrý telefon (Lazar R. et al., 2019). Dále používáme pomůcky jako ústní rektaktory, zrcadla a kontrastory (Bengel W., 2006).

Fotografie ve stomatologii zhotovujeme většinou dle domluvených pravidel, kolmo ve všech rovinách na sledovanou oblast, se správným zaostřením a dostatečným osvětlením. Na každém snímku předpokládáme zobrazení konkrétních struktur typických pro daný snímek.

Fotografie intraorální zhotovujeme buď jako sérii pěti fotografií zobrazujících přehledně celou situaci dutiny ústní (Obrázek 2), nebo jen některou z fotografií dle objektu našeho zájmu:

1. Frontální pohled fotíme s rozvěrači tváří tak, aby byly vidět zuby v maximální interkuspidaci, volná a připojená gingiva a dle potřeby i fornix se slizničními řasami. V centru fotografie je bod kontaktu horních středních řezáků.
2. Pohled na laterální zuby může být buď šikmý, nebo kolmo na laterální zuby. Kromě rozvěračů lze použít i zrcadlo pro focení laterálních úseků. Centrem fotografie by měl být meziobukální hrbolek horního prvního stálého moláru. Tyto fotografie se zhotovují dvě, každá z jedné strany.
3. Na okluzních snímcích zobrazujeme celý zubní oblouk horní a dolní čelisti. Na snímku je vidět i gingiva za posledními moláry a ret nenaléhá na zuby frontální

oblasti. V dolní i horní čelisti je centrum zaostření střed spojnice druhých premolárů (Bengel W., 2006).

Tuto sadu fotografií můžeme rozšířit ještě o fotografii frontálního pohledu s oddálenými zuby tak, aby byly vidět incizální hrany všech řezáků a špičáků. Další doplňkové fotografie jsou detailnější snímky soustředící se na konkrétní sledovanou oblast (Bengel W., 2006).



Obr. 2 Série pěti intraorálních fotografií (archiv autorky)

Fotografie extraorální může zobrazovat celý obličej, nebo pouze ústa v relaxované pozici či při různém stupni úsměvu (přirozený / maximální) přímo zepředu či ze strany. Při fotografování celého obličeje zhotovujeme portrétové fotografie přímo zepředu a profilové fotografie.

1. Frontální pohled zhotovujeme s pacientem v takové pozici, aby bipupilární rovina byla rovnoběžná s horizontálou. Dolní okraj fotografie sahá asi k pacientovu larygu. Fotografie je zaostřená na oblast očí, pacient hledí přímo před sebe s relaxovaným výrazem, popřípadě v úsměvu.
2. Na profilové fotografii by hlava měla být tak, aby frankfurtská horizontála obličeje byla horizontálně. Pacient opět hledí přímo před sebe s uvolněným výrazem. Dále můžeme pacienta vyfotit zepředu šikmo nebo zepředu s hlavou zakloněnou (Bengel W., 2006).

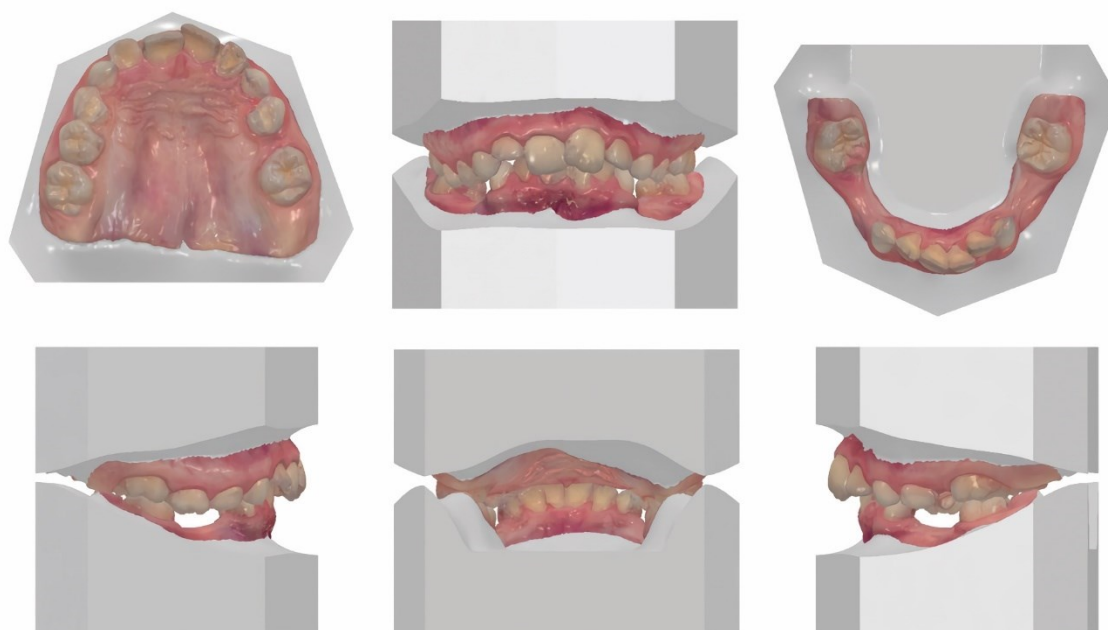
Pozadí by mělo umožňovat snadno rozlišit přechod obličeje a pozadí, mělo by být s neodrazivého materiálu a bez vzoru (Bengel W., 2006).

1.3.3. Intraorální sken

Intraorální skenery jsou zařízení umožňující digitalizaci tvarů a textur fyzických objektů (Čermák J., 2015, Šimek M., 2021). Ve stomatologii se používají k bezkontaktnímu získávání digitálních otisků povrchových struktur dutiny ústní (Obrázek 3). Princip těchto zařízení se většinou zakládá na snímání jednotlivých bodů povrchu objektu a vytvoření velkého množství těchto bodů, tzv. mraku bodů. Ty jsou pak spojeny do trojúhelníků nebo mnohoúhelníků a převedeny počítačovými algoritmy k vytvoření 3D modelu zubů a přilehlých částí dutiny ústní (Čermák J., 2015).

Zpravidla jde o optický skener, který snímá světelné signály, které se následně digitálně převádí a zpracovávají počítačovým softwarem. Výsledkem je 3D obraz, který v ideálním případě přesně reprodukuje jak tvrdé, tak měkké tkáně s přesností, která je srovnatelná nebo vyšší než u konvenčních otiskovacích metod (Logozzo S. et al., 2014).

Zaznamenání obrazu lze zjednodušeně popsat následovně. Nejprve dochází k emisi světla a k analýze deformace odraženého světla v 2D obraze, tedy na osách X a Y. Teprve následně dochází k doplnění informace o prostorovém uspořádání, tedy třetí ose Z. Aby mohla být tato informace doplněna, je nutné s hlavicí skeneru pohybovat nad skenovaným objektem (Logozzo S. et al., 2014). Nakonec se vypočítává vzdálenost jednotlivých bodů od snímaného povrchu. Vznikne mrak bodů, tedy soubor dat reprezentující trojrozměrně povrch snímaného objektu (Ahmad I, Al-Harbi F., 2019).



Obr. 3 Digitální model vytvořený intraorálním skenováním (archiv autorky)

1.3.4. Faciální sken

Faciální sken je neinvazivní 3D zobrazovací metoda, při které se bezkontaktně vytvoří 3D model obličeje v reálné velikosti. Princip vytvoření modelu je opět tvorba polygonální sítě bodů, obdobně jako u intraorálních skenerů. Vzniklý model obličeje lze zobrazit na monitoru počítače, kde lze použít automatické nebo manuální orientační měření, antropometrická měření a statistické analýzy tvaru (Petrides G. et al., 2021). Měření dosahuje srovnatelných výsledků jako přímé proměrování (Aynechi N. et al., 2010). Superimpozice různých skenů obličeje umožňuje porovnání růstového vzorce pacienta nebo srovnání pacienta s kontrolní skupinou (Wampfler J. J. et al., 2022).

V současnosti se v literatuře vyskytují hlavně čtyři typy faciálních skenů dle způsobu získávání dat. Jsou to laserové skenování, stereofotogrammetrické skenování, skeny se strukturovaným světlem a senzory RGB-D (red, green, blue-depth sensors) (Petrides G. et al., 2021).

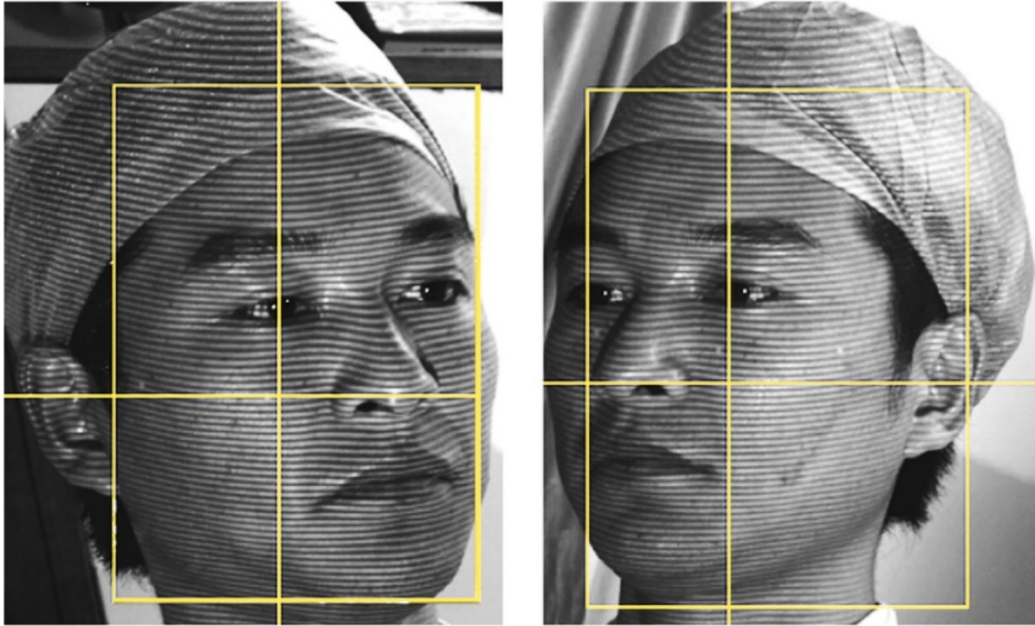
Při **laserovém skenování** se laserový paprsek oscilující na vysoké frekvenci otáčí kolem obličeje a snímá jednotlivé body na povrchu. Laserové skenery využívají principu triangulace pro získání třírozměrného zobrazení povrchu subjektu. Používá se nízkoenergetický laserový paprsek třídy 1, který je bezpečný pro oči. Paprsek emitovaný na obličej subjektu se rozptýlí na povrchu obličeje a jeho odraz je zachycen senzorem. Prostorový vztah mezi zdrojem osvětlení, objektem a senzorem tvoří trojúhelník. Výpočtový algoritmus k výpočtu využívá Pythagorovu větu a dopočítává vzdálenosti mezi objekty, čímž se určí souřadnice x, y a z bodů povrchu a vytvoří se 3D obraz. Později je tomuto datovému bodu přiřazena barva a odrazivost povrchu. Tento proces je rychlý a přesný a umožňuje získat velmi detailní 3D modely obličeje. (Moss J. P. et al., 1989, makenica.com, 2023).

Principem **stereofotogrammetrie** je snímání objektu pomocí alespoň dvou nehybně umístěných kamer nakonfigurovaných jako stereofonní pár. Pacient je tedy vyfocen ze dvou či více úhlů v jeden moment a pořízené fotografie slouží k vytvoření trojrozměrného obrazu (Obrázek 4). Určení vzdálenosti bodů na obličejí je prováděno opět pomocí triangulace (Hajeer M. Y. et al., 2004). Tato metoda vykazuje vysokou přesnost, spolehlivost a rychlost pořízení záznamu. Umožňuje zobrazit sledovaný obličej ze všech stran včetně zobrazení barvy a textury povrchu obličeje. (Heike C. L. et al., 2010) V literatuře jsou dokonce honoceny jako jedny z nejpřesnějších a nejspolehlivějších metod pro získávání 3D skenů obličeje (Petrides G. et al., 2021). Nevýhodou je, že tyto systémy jsou často nákladné, velké a složité, což ztěžuje jejich implementaci do klinického prostředí (Petrides G. et al., 2021).



Obr. 4 Snímání stereofotogrammetrickou technikou. Převzato z <http://www.4cmedikal.com.tr/en/3dmd-trio-system>

Skenery se strukturovaným světlem (SLS) vytvářejí 3D modely obličeje tak, že na obličej promítají typicky svislé nebo vodorovné pruhy nebo mřížku. Zařízení snímá deformace tohoto vzoru dané morfologií obličeje, což umožňuje vypočítat vzdálenost každého bodu ve vzoru a rekonstruovat jej do 3D obrazu (Ma L. et al., 2009, obrázek 5). V porovnání s metodou stereofotogrammetrie, SLS skenování obličeje často neposkytuje dostatečné pokrytí povrchu, což vyžaduje sběr dat z několika různých pohledů. Aby se umožnil tento proces, byly vyvinuty přenosné a ruční SLS skenery, které vyžadují manuální pohyb skeneru po povrchu obličeje, dokud není zachycen každý bod obličeje (Petrides G. et al., 2021).



Obr. 5 Skenování strukturovaným světlem. Převzato z (Ma L. et al., 2009).

V posledních letech byly vyvinuty alternativy 3D skenování, označované jako **RGB-D senzory**. Jedná se o senzor, který kombinuje RGB (red, green, blue) kameru pro získání barevného obrazu a depth sensor pro získání informací o hloubce (Pan F. et al., 2022).

Jedná se o laserové senzory s měřením doby letu fotonů. Během skenování dochází k emitaci infračerveného světla a snímání dopadu odraženého světla. Senzory poskytují komplexní data o povrchu obličeje, včetně barevného obrazu. Tyto snímače jsou kompaktní, přenosné a levné (Petrides G. et al., 2021). Přesností dosahují kvalit stereofotogrammetrických skenerů a mohly by tedy časem být vhodnou klinickou náhradou tradiční stereofotogrammetrie (Pan F. et al., 2022).

1.3.5. Jiné

Vedle již zmíněných zobrazovacích metod se ve stomatologii můžeme setkat i s magnetickou rezonancí (MRI) a ultrazvukem. Jejich použití je v zubním lékařství spíše okrajové, proto budou obě metody v této kapitole jen stručně definovány pro úplnost výčtu zobrazovacích metod.

MRI je non-ionizující zobrazovací metoda, která využívá magnetické pole a elektromagnetické vlnění pro vytvoření 3D obrazů tkání. Ve stomatologii ji používáme především pro hodnocení čelistního kloubu staticky i dynamicky (Levová J. et al., 2015).

Ultrazvuk je další non-ionizující zobrazovací metoda, která využívá odrazu ultrazvukové vlny pro vytvoření obrazů tkání. Poskytuje rychlou a snadno dostupnou diagnostiku, je cenově dostupný a nevyžaduje speciální přípravu pacienta. Slouží k vyšetření především měkkých tkání či čelistního kloubu (Levová J. et al., 2015).

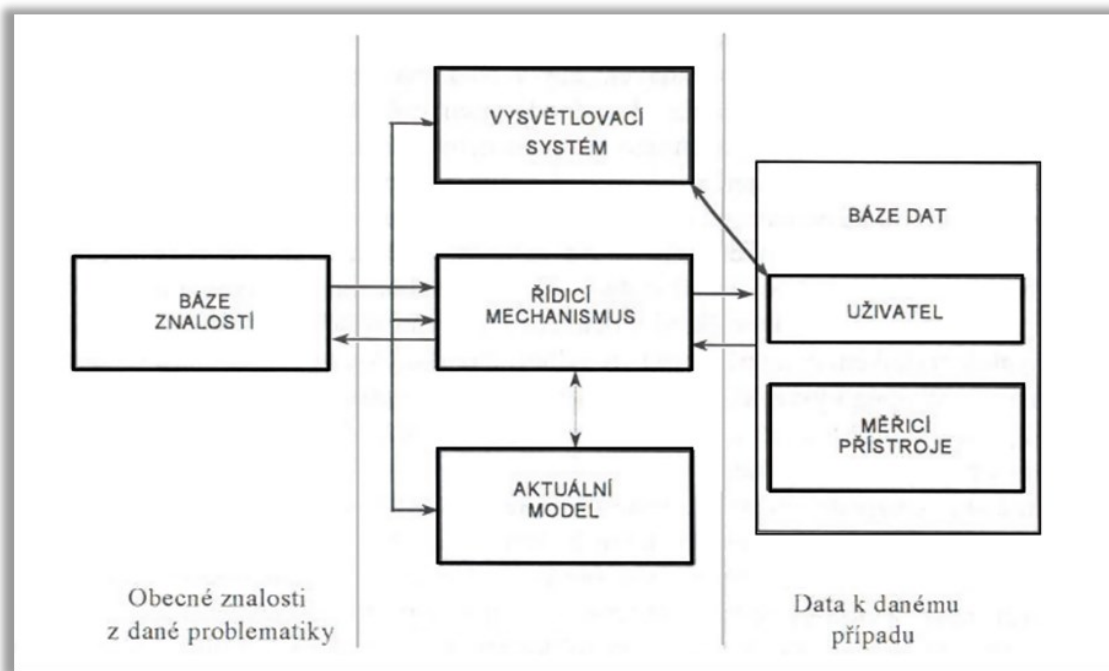
1.4. Expertní systémy a jejich role v medicíně

Expertní systémy (ES) jsou počítačové programy, které jsou navrženy tak, aby napodobovaly rozhodovací schopnosti lidských expertů (Henderson H., 2009). Cílem je, aby program dosáhl takové úrovně kompetence řešení problémů v určité oblasti práce, která by se vyrovnala výkonu lidských specialistů (expertů) v dané oblasti. Aby toho ES dosáhl, musí být vybaven znalostmi, které takoví lidští odborníci mají, a které odlišují odborníky od neodborníků. Vložené znalosti jsou v programu reprezentovány především ve formě pravidel, typicky pravidla složená z částí Situace a Akce. Pokud je splněna část Situace, lze vyvodit závěr z části Akce (provést akci). Podle tohoto druhu reprezentace znalostí systémy označujeme jako pravidlové systémy (Ivánek J., 2014). ES jsou schopny poskytovat vysvětlení svých výsledků a používají se k urychlení práce a k omezení přehlídnutí možných správných řešení. Jsou typem knowledge-based systému, který spadá pod umělou inteligenci (Henderson H., 2009, Liebowitz J., 2019).

V oblasti medicíny se využívají expertní systémy, které se zaměřují na usnadnění diagnostických rozhodnutí lékařů. Systémy jsou vybaveny algoritmy a databázemi, které umožňují generovat návrhy diagnóz včetně argumentů obhajujících navrhaná řešení. Cílem těchto systémů není nahradit lékařskou odbornost, ale poskytnout lékařům další možnosti při stanovování diagnózy. Samozřejmě expertní systémy mají určitou míru chybovosti a jejich výsledky je třeba podrobovat kritické analýze (Zhou L., Sordo M., 2021).

1.4.1. Části expertních systémů

Expertní systémy jsou charakteristické svou strukturou. Jednotlivé části expertních systémů včetně vztahů mezi nimi jsou zobrazeny na Obrázku 6. V následující kapitole jsou krátce definovány jeho části: Knowledge base, Inference engine, Case specific database, Explanation subsystem, Knowledge acquisition subsystem a User Interface.



Obr. 6 Části diagnostického expertního systému. Převzato z Mařík V. et al., 1997.

Klíčovou komponentou je „**Knowledge base**“ (KB), neboli znalostí báze. Jedná se o metodu reprezentace znalostí. Jsou zde uloženy formalizované expertní informace, tedy takové, které jsou zapsány ve formě čitelné pro počítačové programy. Čím větší je znalostní báze, tím přesnější bude expertní systém. Lze tedy říct, kvalita expertního systému velmi závisí právě na znalostní bázi. KB může pracovat se všemi typy znalostí, ať už explicitní (faktické) či implicitní (heuristické) (Ivánek J., 2014). Faktické znalosti jsou konkrétní informace, fakta, specifické detaily a základní prvky v jakékoli oblasti. Naopak implicitní znalosti jsou informace o postupech a pravidlech, založeny na praxi, schopnosti odhadovat, hodnocení a na zkušenostech (www.javatpoint.com, 2021). Znalosti jsou reprezentovány nejčastěji pravidly situace – akce. Nejzákladnějším používaným pravidlem je pravidlo IF-THEN, které lze rozšířit na podobu IF-THEN-ELSE (Ivánek J., 2014, Górecki J., 2017). Další možnosti reprezentace znalostí jsou například použití predikátové logiky, sémantické sítě a rámce (Huptych, M., 2018, Górecki J., 2017, Berka P., 1998). Predikátová logika je matematický systém popisu teorií a vět. Je obdobná jako výroková logika, ovšem její struktura je složitější (Demlová M., 2019). Sémantické sítě reprezentují informace formou grafu, kde jsou pojmy (uzly) propojeny určitými vztahy (hrany grafu). Rámce jsou obdoba sémantické sítě, ovšem obsahují i možnost rozšířit pojem o informace o pojmu (Huptych, M., 2018, Górecki J., 2017, Berka P., 1998).

Další nepostradatelnou částí je odvozovací, řídicí neboli inferenční mechanismus, „**Inference engine**“ (IE), který slouží jako mozek expertního systému, protože je hlavní výpočetní jednotkou systému. Jedná se o metodu či postup řešení problémů, zpracovává podklady, aplikuje inferenční pravidla na znalostní bázi a vytváří výstupy hodnocením různých znalostí ze znalostní báze. Řídí také dialog s uživatelem a tím získává další potřebná data k řešení problému. Postupně tak odvozuje řešení dotazů položených uživatelem (Feigenbaum E., 1992, Ivánek J., 2014, Górecki J., 2017). Můžeme využívat deterministický nebo pravděpodobnostní model inferenčního mechanismu. Pro deterministický model IE používá k odvození řešení především tři způsoby, jakým prohledává znalostní bázi:

1. Forward Chaining, neboli akcidentové řízení - Vychází ze známých faktů a pravidel a aplikuje pravidla odvozování, aby ke známým faktům přidal jejich závěr. Jedná se o způsob volby v pravidlových systémech. Takto řetězíme pravidla IF-THEN. Řetězení začíná od množiny podmínek a směřuje k nějakému, i kdyby vzdálenému závěru.
2. Backward chaining, neboli sukcedentové řízení - Jedná se o metodu zpětného uvažování, která vychází z cíle a postupuje zpět k prokázání známých skutečností. Využívá se v situacích, kdy je známý kýžený závěr, cíl, kterého chceme dosáhnout. Je ovšem neznámá cesta k cíli, kterou chceme stanovit. Použijeme tedy backward chaining s pravidly, při kterém se hledají podmínky, za kterých bude určitá linie rozhodování pravdivá (Feigenbaum E., 1992, Górecki J., 2017).
3. Górecki J. (2017) uvádí ještě agendové řízení, které využívá váhové funkce k vyhodnocení výhodnosti vyvolání pravidel (Górecki J., 2017).

V pravděpodobnostních modelech jde především o to, že systém počítá s nejistotou a neurčitostí ať už v expertních znalostech, tak v datech. Je tedy potřeba vyjádřit pravděpodobnost, s jakou je výsledek správný. K práci s neurčitostí jsou využívány různé přístupy a výsledek vyjadřovat například s konfidenčním faktorem (confidence factor, CF) nebo váhou. Alternativně lze používat i principy fuzzy logiky. Tam, kde existuje dostatek statistických údajů, můžeme využít Bayesovu větu a s ní spojené výpočty (Feigenbaum E., 1992, Górecki J., 2017).

Při řešení úlohy se nachází soubor dat vztahených ke konkrétnímu řešenému příkladu v přídatné dočasné databázi s daty ke konkrétním příkladům „**Case specific database**“. Jedná se o pracovní paměť, Górecki (2017) ji označuje jako „tabuli“. Zde jsou udržována všechna

data souvisejících s řešenou úlohou, ať už získaných, vložených nebo odvozených, včetně mezivýpočtů (Górecki J., 2017).

Správně postavený expertní systém řeší nejen zadané úlohy, ale i podává vysvětlení svých úvah. Vysvětlování je jedna z charakteristických vlastností expertních systémů, která umožňuje zvýšit důvěru uživatelů. K tomuto účelu slouží vysvětlovací systém, anglicky „**Explanation subsystem**“. Tím je možné výsledky validovat či odhalit důvod nesrovnalosti během učícího procesu. Vysvětlovací modul může zdůvodnění konkrétního postupu odvozování zobrazit buď na vyžádání, nebo může být modul přímo zapojen v procesu rozhodování a vysvětlení podávat automaticky. Vysvětlení může být zobrazeno již před, nebo až po nalezení řešení. Vysvětlení na konci řešení říkáme „feedback“ a jde o zobrazení řetězce pravidel, který byl použit během hledání výsledku. Lze říci, že jde o zobrazení historie akcí. Vysvětlení podané dopředu nazýváme „feedforward“ a slouží k odůvodnění položení otázky, většinou k vysvětlení specifických termínů nutných k formulaci odpovědi (Henderson H., 2009, Darlington, K., 2013, Ivánek J., 2014).

Další součástí systémů je uživatelské rozhraní „**User interface**“. Jde o modul pro komunikaci s uživatelem, ve kterém uživatel zadává své dotazy a vede tak se systémem dialog. Obsahuje prvky, které uživateli umožňují systém snadno používat, jako jsou nabídky, tlačítka a grafické zpracování. Cílem uživatelského rozhraní je zobrazit pravidla v podobě, která bude pro uživatele srozumitelná, na rozdíl od reprezentace ve formě pravidel, kterou by uživatel nemusel pochopit (Tripathi K. P., 2011, Górecki J., 2017).

Při tvorbě expertních systémů je nutné systém „naplnit“ expertními znalostmi. Vkládání znalostí do systému probíhá přes „**Knowledge-Acquisition Interface**“. Zadávání znalostí provádí znalostní inženýr ve spolupráci s odborníkem, expertem. Kromě přepisu znalostí do formy pravidel či příkladů, v této části také dochází ke kontrole syntaxe a konzistence znalostí báze. Probíhá zde i zaznamenávání a evidence změn a zpracování bodů přerušení. Úprava znalostní databáze je možná i v průběhu používání expertních systémů pomocí k tomu určenému editoru „Knowledge base editor“ neboli „Developer’s interface“. Znalostní inženýr typicky prochází kroky tvoření systému následujícím způsobem: Definice problému → Získání odborných znalostí → Návrh architektury → Testování a zdokonalování programu. Získávání odborných znalostí od expertů je klíčovou, ovšem velmi časově náročnou součástí znalostního inženýrství. Často se sestavuje program s ideálně všemi znalostmi v daném oboru, povrchových i hlubokých. Expert, od něhož jsou znalosti získávány, musí být osobou, která bude k dispozici a ochotna spolupracovat během vývoje ES, a to nejen při získávání znalostí

ale i při testování systému až do úplného vyladění programu. Expert musí být schopen své odborné znalosti správně a bezchybně formulovat a sdělit znalostnímu inženýrovi (De Kock E., 2003, Tripathi K. P., 2011).

Expertní systém může být vytvořen celý, nebo využít „**Expert system shell**“. Charakteristickým rysem expertních systémů je totiž možnost vložit do již existujícího systému jinou znalostní bázi. Mluvíme o fixní a variabilní části expertního systému. Variabilní částí je právě znalostní báze a Case specific database. Ostatní části jsou fixní a souhrnně je nazýváme „Expert system shell“. Můžeme takto jednoduše stejný systém využít v různých odvětvích a komerčně „skořápky“ prodávat. „Skořápka“ obsahuje kompletní vývojové prostředí pro vytváření a údržbu znalostních aplikací. Poskytuje znalostnímu inženýrovi metodiku krok za krokem a v ideálním případě uživatelsky přívětivé rozhraní, například grafické rozhraní, které umožňuje i expertům přímo se podílet na strukturování a kódování znalostí (De Kock E., 2003, Tripathi K. P., 2011).

1.4.2. Princip funkce

Expertní systémy fungují tak, že uživatel komunikuje se systémem pomocí uživatelského rozhraní (User Interface) tak, že systém pokládá otázky a uživatel odpovídá. Inferenční mechanismus vstupní data uživatele zpracovává. Vybírá specifická relevantní data ze znalostní báze. Jak již bylo zmíněno, je možné používat všechny typy znalostí, tedy faktické i heuristické. Pomocí odvozovacích algoritmů jsou vyhledána správná fakta, interpretace a pravidla a tyto jsou správně seřazena. Inferenční mechanismus k tomu využívá informace a vztahy ze znalostní báze a poskytuje odpovědi, predikce a návrhy obdobně jako by je poskytl člověk. Validita výsledků je obhajována zobrazením cesty ve vysvětlujícím modulu (viz výše Explanation Subsystem). Expertní systémy umožňují prezentovat výsledky vzniklé kombinací informací, tedy výsledky, které do znalostní báze nebyly konkrétně předtím nikdy vloženy (Sharma A., 2015, Berka P., 1998).

Jeli to potřeba, znalostní bázi můžeme upravovat či rozšiřovat o nové znalosti. Modulace znalostní báze probíhá v součinnosti znalostního inženýra a experta. Je možné zapojit i více expertů z různých oblastí a kombinovat jejich znalosti, takže lze i komplexní problém vyřešit rychleji, než by tomu bylo při řešení úlohy jednotlivými lidskými experty. Možnost aktualizovat znalosti expertního systému je dalším charakteristickým rysem těchto systémů (Sharma A., 2015, Berka P., 1998).

Výhodou expertních systémů je, že uchovávají „know-how“ expertů i ve chvíli, kdy expert není k dispozici a jsou ve svém poradenství samostatné. Expertní poradenství je tak lépe a rychle dostupné. Při jejich sestavování dochází ke standardizaci postupu, což může zvyšovat efektivitu postupů, které vycházejí z uceleného souboru informací o dané problematice. Mezi nevýhody patří to, že systém je konstruován pro velmi úzké odvětví, což omezuje jeho možnost použití. Jeho sestavení je časově, finančně i personálně náročné. Systém nemá „selský rozum“ a tak potřebuje čas i na analýzu zjevně chybných závěrů. V neposlední řadě může systém chybovat a není tedy možné zaručit, že výsledek bude pravdivý (Sheikhtaheri A. et al., 2014).

1.4.3. Typy řešených úloh

Úlohy řešené pomocí expertních systémů Berka ve své knize rozdělil na generativní a diagnostické (Berka P., 1998).

Generativní expertní systémy řeší úlohy predikce budoucích událostí, plánování, respektive nalezení posloupnosti akcí či navrhování, designování, tedy uspořádávání objektů. Dochází k dynamickému generování hypotézy splněním omezení, která jsou kladena na požadované řešení (Berka P., 1998).

Diagnostické úlohy se zabývají stanovováním diagnózy, interpretací výsledků a určení významu výsledků či monitorováním. Používají empirický cyklus stanovování diagnózy. První dochází k formulování hypotézy, poté k jejímu testování a v závěru k jejímu přijetí či zamítnutí. Diagnostické expertní systémy mohou být založeny na modelech, model-based, které hledají především odchylky od normálu či porovnávají odchylku vůči normálu, nebo mohou být založeny na příznacích, tedy dochází ke klasifikaci abnormality. Systémy k hledání diagnózy sestavují seznamy diferenciálních diagnóz vhodných pro daný případ a některé jsou již schopny poskytovat přesné návrhy onemocnění (Jinag Y. et al., 2017, Ronicke S. et al., 2019). Jsou nejvíce používaným využitím expertních systémů (Berka P., 1998, Wagner W. P., 2017) a v této práci je v ostatních kapitolách řeč právě o nich.

V dnešní době se vývoj expertních systémů ubírá směrem od klasických pojetí k hybridním expertním systémům, které zahrnují metody jiných druhů umělé inteligence, jako jsou například neuronové sítě. Neuronové sítě, které jsou vlastně matematickou reprezentací biologických neuronů, lze učit rozřazení dat do kategorií trénováním na historickém souboru dat. Učení stojí na principu úpravy váhy spojů mezi jednotlivými neurony na základě zpracovávaných dat a získaných "zkušeností" (Wagner W. P., 2017).

1.4.4. Expertní systémy v kontextu vzácných onemocnění

V diagnostice vzácných onemocnění se expertní systémy potýkají s nedostatkem vstupních dat pro strojové učení, což je hlavní překážkou v jejich využití. Vzácných onemocnění je mnoho a každé je reprezentováno pouze malým vzorkem pacientů. To není překážkou pouze pro expertní systémy, ale i pro experty – lékaře samotné. Je nad rámec kapacity lidských jedinců pojmout povědomí o všech vzácných onemocněních. Z tohoto důvodu je diagnostika velmi zdlouhavá, náročná a často chybná (Blöß S. et al., 2017, Gramber M. et al., 2022).

Existují ovšem možnosti, jak expertní systémy v této oblasti využít. Kombinací různých zdrojových dat z různých databází mohou expertní systémy získat potřebné množství dat a v diagnostice dosáhnout velmi dobrých výsledků. Tak mohou ES zkvalitnit péči o pacienty se vzácným onemocněním. Každá nově vzniklá databáze pacientů se vzácným onemocněním má tedy potenciál stát se zdrojem informací o vzácných onemocněních, které může být následně využito k trénování a posléze k používání (Jinag Y. et al., 2017).

Vhodným modelem pro řešení úloh s malým počtem případů je případové uvažování, case-based reasoning. Tento model využívá starých zkušeností k pochopení a řešení nových problémů. V systému je databáze již vyřešených případů a nový problém je porovnáván s knihovnou těchto známých případů. Kvalita řešení případů závisí na zkušenostech, které systém má, na jeho schopnosti chápat nové situace z hlediska těchto starých zkušeností, jeho schopnosti adaptace a jeho schopnosti vyhodnocovat. Systém si musí nejprve vybavit starou zkušenost co nejpodobnější řešenému případu, je tedy nezbytné přiřazení indexů zkušenostem uloženým v paměti tak, aby je bylo možné za vhodných okolností vyvolat. Vhodné vyvolání případů je základem případového uvažování. Následně musí interpretovat nový případ z hlediska vzpomínaných zkušeností (Kolodner J. A., 1992).

Již existující systémy se zaměřují na různé kroky diagnostiky vzácného onemocnění, na analýzu celkových příznaků a stavu pacienta, laboratorní vyšetření krve a na sledování typických dismorfických rysů.

Ada XT je systém na podporu rozhodování, který umožňuje lékařům rychleji dospět k možné diferenciaci diagnostice tak, že lékař postupně vybírá z nabídky pojmů a označuje je jako „přítomné a nepřítomné“. Systém je tak zaměřen na první část vyšetření, kdy lékař zkoumá celkový pacientův stav. Nabízené pojmy se postupně upravují tak, aby byly na prvních příčkách ty nejpravděpodobnější následující. Na základě těchto zadání systém nabídne možné patologie včetně pravděpodobnosti (Ronicke S. et al., 2019).

Laboratorní genetické vyšetření je typické tím, že vyšetřením krve získáme velké množství dat, které je potřeba zpracovat, respektive vyhledat v datech možné genetické varianty genů zodpovědné za onemocnění. Vzhledem k obsáhlosti získaných dat je každé zúžení výběru oblasti genomu ke kontrole značným urychlením a tím i zlevněním genetického vyšetření pacienta (Brasil S. et al., 2019). Výrazná část systémů se proto soustředí na analýzu dat genetického vyšetření a snaží se ulehčit hledání chybných variant genu (Carter H. et al, 2013, Yang X. et al., 2018, Papadimitriou S. et al., 2019, Alirezaie N. et al., 2018). Další z možností zúžení výběru okrsku zkoumané genetické informace je propojení s fenotypem pacienta. Některé systémy proto využívají i popis fenotypu pacienta podle například standardizovaného slovníku fenotypových abnormalit Human Phenotype Ontology, čímž předvyberou pravděpodobnou část dat, na kterou je třeba se zaměřit, nebo úplně stanoví pravděpodobnou příčinnou genetickou variantu (Smedley D. et al., 2015, Richards S. et al., 2015, Rao A. et al., 2018, Li Q. et al., 2019).

Jiné nástroje hledají onemocnění analyzováním dysmorfických rysů na fotografiích obličeje. Rozpoznávání dysmorfických rysů v obličeji je disciplína, kterou doposud zastávali pouze lidští experti, ovšem s rozvojem umělé inteligence je na místě její využití i v této doméně. Dle studie Schaefer (2020) je při využití strojového učení v kontextu vzácných onemocnění téměř třetina vstupních dat obrazovým materiálem (Faviez C. et al., 2020, Schaefer J. et al., 2020). Příkladem systémů pracujících s analýzou obrazu PEDIA nebo DeepGestalt (Hsieh T. C. et al., 2019, Gurovich Y et al., 2019).

Technologie analýzy obličeje využívá měření rozměrů různých obličejových rysů na obraze. Jako zdrojová data může sloužit fotografie, série fotografií, video i 3D data. Na rozdíl od rozpoznávání obličeje, analýza obličeje nemá za cíl identifikaci nebo verifikaci osoby. Místo toho se zaměřuje na získávání užitečných poznatků z tvaru, výrazů a polohy obličeje, aniž by k obličeji přiřazovala jméno (algoface.ai, 2021).

1.5. Databáze ERN Cranio ve FN Motol

1.5.1. Definice databáze

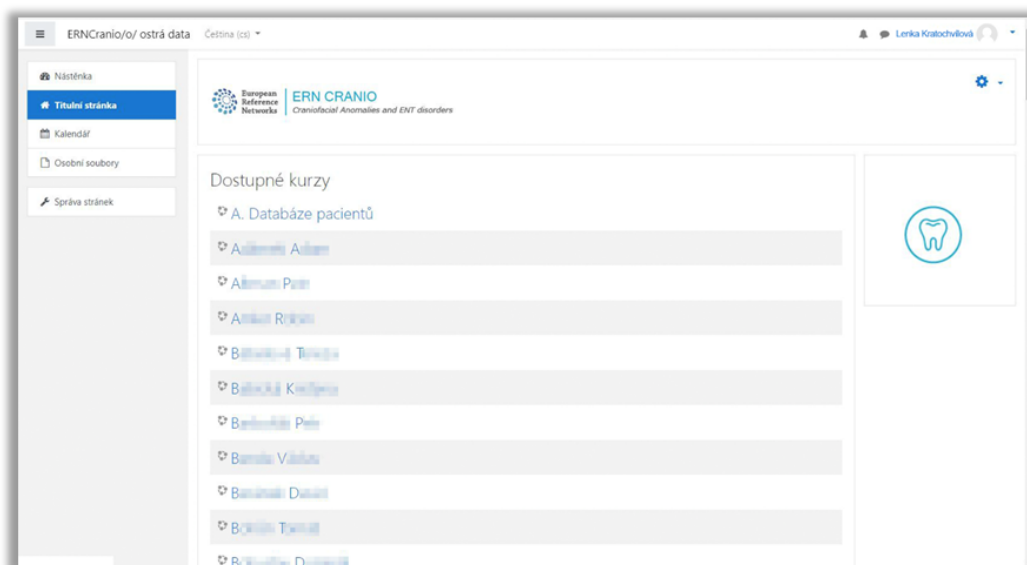
Databázi definujeme jako sbírku strukturovaných dat, která mohou být sdílena mezi různými částmi informačního systému organizace. Tyto sbírky dat mají vlastnosti jako nezávislost programu a dat, integritu dat, integraci dat a oddělení logického a fyzického pohledu na stejná data pomocí specifického datového modelu (Beynon-Davies P., 1991). V této části práce je popsána Databáze ERN Cranio ve FN Motol její z technické stránky. Databáze slouží nejen jako uchovávání záznamů o konkrétních pacientech na uceleném přehledném místě, ale lze jí použít i jako nástroj k výběru nejvhodnější terapie jinými specialisty ošetřující pacienta s podobným onemocněním. Personalizace ošetření pacienta totiž hraje zásadní roli ve zlepšení zdraví a kvality života pacienta. V Databázi ERN Cranio ve FN Motol pro potřeby projektu ERN v současné době udržujeme data o 113 pacientech se vzácným onemocněním a počet pacientů se postupně rozšiřuje.

1.5.2. Struktura a technické parametry

Databáze ERN Cranio ve FN Motol je sestavena jako databáze interaktivních karet, kde každá karta představuje jednoho pacienta. Databáze je umístěna na virtuálním serveru FN Motol, na který je umožněný přístup pouze z vnitřní sítě FN Motol. V interaktivním prostředí databáze je možné průběžné naplňování jednotlivých interaktivních karet, systém tedy umožňuje vést a spravovat agendu pacientů.

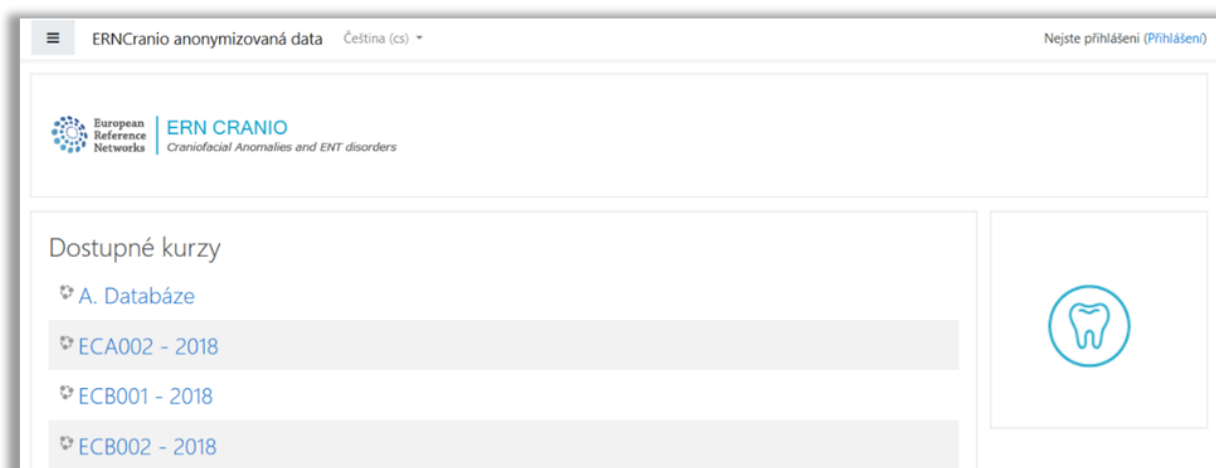
Databáze je složena ze dvou oddělených částí, je rozdělena na neanonymizovanou a anonymizovanou část:

První část je naplněna *neanonymizovanými* daty pacientů (Obr. 7). Je to prostředí, kde vznikají karty pacientů. Tato část databáze je umístěna na serverech FN Motol na vnitřní síti nemocnice a je označena jako „ostrá data“. Do databáze mají přístup pouze pověřené osoby, tedy tvůrce databáze a členové projektu v čele s prof. MUDr. Tatjanou Dostálovou, DrSc. MBA. Databázi „ostrých dat“ lze rozšiřovat o další pacienty a doplňovat materiály ke stávajícím, již hotovým záznamům. Je zde viditelné jméno pacienta, jeho rodné číslo, diagnóza, adresa, telefon, odkaz na kartu pacienta a jeho unikátní kód pro použití v anonymizované části. V databázi je možné vyhledávat nebo třídit podle nastavených filtrů.



Obr. 7 Neanonymizovaná data pacientů v databázi. Jména pacientů byla pixelizována (archiv autorky).

Druhá část databáze je naplněna anonymizovanými daty pacientů (Obr. 8). Tato databáze je taktéž umístěna na serverech FN Motol na vnitřní síti nemocnice a přístup do ní mají taktéž pouze pověřené osoby, obdobně jako v části pro neanonymizovaná data. Po jejím otevření se zobrazí databáze, ve které jsou pacienti vedeni pod svým unikátním šestimístným kódem. Je viditelná diagnóza a odkaz na kartu pacienta.



Obr. 8 Anonymizovaná data pacientů v databázi. Pokud je u kódu přiřazen i rok 2018, znamená to, že karta byla přidána již v období vzniku databáze. Karty neoznačené tímto rokem jsou nově přidávané karty (Archiv autorky).

Každý člen projektu má přidělena práva s různými stupni oprávnění. K dispozici je role „manažerská“, což je administrátorská role umožňující všechny operace s databází. Další role je na úrovni Tvůrce kurzů. Člen s touto rolí má přístup do všech patientských záznamů a je mu umožněno zde provádět úpravy.

Interaktivní karty mají danou datovou strukturu. Struktura je uvedena v tabulce (Tab. 4).

Tab. 4 Popis datové struktury karet pacientů.

Pořadí	Název	Řazení	Formát
1.	Vstupní informace		
	Formulář s informacemi o pacientovi	dle data	Hypertextový link
	Vstupní karta	Jeden vstup	pdf
	Dotazník ERN	dle data	pdf/doc
	Informované souhlasy	dle data	pdf
2.	Dokumenty		
	Karty pacienta	podle data	pdf/doc
	Operační protokol	podle data	pdf/doc
	Popis syndromu	podle data	pdf/doc
	Genetika či další onemocnění	podle data	pdf/doc
3.	Obrázky		
	2D		
	Foto	podle data	jpg/tiff
	OPG	podle data	jpg/tiff
	TeleRTG	podle data	jpg/tiff
	Genetika celotělová foto	podle data	jpg/tiff
	Layouty	podle data	jpg/tiff
	3D		
	CBCT	podle data	exe (in vivo dental viewer)
	Faciální sken	podle data	bmp/mtl/obj/js/html/png
4.	Kontroly		
	Dokument	podle data	pdf
	Layouty	podle data	jpg/tiff

Textové dokumenty jsou uspořádány ve složkách dle datové struktury a je možné je otevřít či stáhnout.

Zobrazení 2D obrazové dokumentace je možné ve formě galerie náhledů s možností zvětšení konkrétního obrázku po klepnutí na náhledový snímek. Snímky se vkládají v co nejvyšším rozlišení. Přesný údaj nelze definovat, protože některé fotografie se před vložením ořezávají

tak, aby na obrázku byla zachycena jen sledovaná oblast. Pro extraorální a intraorální fotografie se rozlišení pohybuje okolo 18 megapixelů (5184x3456 px). OPG a TLR se nahrávají ve velikosti 4 - 5,5 megapixelů (2775 x 1480 px, 2485 x 2232 px). Layouty jsou v nižším rozlišení, okolo 5,5 megapixelů (2752 x 2034 px).

Pro 3D RTG obrazovou dokumentaci je v databázi kromě samotného obrazu ještě odkaz na prohlížeč „sante dicom viewer“. Tento prohlížeč je potřeba nejprve nainstalovat, pokud ještě není v počítači, ve kterém je databáze prohlížena. Následně se stáhne požadovaný snímek, který se otevře ve staženém prohlížeči. Velikost CBCT záleží na zvolené velikosti zobrazované oblasti (field of view). To se pohybuje od 5x5 cm až po 17x13.5cm a dle potřeby je zvoleno i rozlišení (velikost voxelu 0,075 – 0,300 mm).

U 3D faciálního skenu je postup snazší, protože faciální sken se otevře přímo v databázi, včetně možnosti pohybovat s obrazem. Je zde i varianta obdobná jako u 3D RTG, kde k prohlížení slouží prohlížeč 3dMDviewer, jehož instalační balíček je v databázi u snímku také k dispozici. Rozlišení snímku faciálního scanu je 30 000 polygonů.

Databáze jsou zhotoveny včetně licencí k užívání a včetně zdrojových kódů, které jsou uloženy na nemocničním serveru. Kdokoliv k tomu určený může po získání přístupových práv tyto databáze dále rozvíjet či využít jako znalostní bázi pro další systémy.

Aby bylo zajištěno, že s databází zvládne pracovat kdokoliv k tomu oprávněný, jsou pro potřeby práce s databází k dispozici následující návody, souhrnně zpracované v Provozní dokumentaci:

- Návod pro přihlášení do databází,
- Návod na přidání dalšího uživatele do databáze a nastavení příslušných práv,
- Návod na prohlížení karet,
- Návod na úpravu karet,
- Návod na přidání další karty pacienta.

Dále jsou k dispozici návody k zobrazení 3D obrazové dokumentace a to konkrétně Návod ke zobrazení faciálního skenu a Návod ke zobrazení CBCT.

Systém je nainstalován na dedikovaném virtuálním serveru FN Motol, přičemž administrace fyzického serveru je plně v kompetenci SIT FN Motol. Přístup do systému je chráněn uživatelským jménem a heslem. Přístup do systému je možný pouze z vnitřní sítě FN Motol, pro vzdálený přístup je potřeba požádat o přístup do místní sítě pomocí VPN. Systém je

přístupný na adrese <http://192.168.40.57> , resp. <http://192.168.40.57/o> . Na virtuálním serveru je nainstalován OS CentOS, pro správný chod subsystémů je potřeba udržovat aktuální verzi OS, Apache, MariaDB a php7.0. Systém ERNCranio je postaven na LMS Moodle, mnoho činností a úkonů je tím pádem již plně automatizováno, nicméně pro udržitelnost databáze je potřeba vždy aktualizovat systém Moodle na nejnovější verzi, alespoň 1x ročně. Zálohování systému (dat a databází) je realizováno 1x denně jako přírůstková záloha, 1x měsíčně kompletní záloha vždy ve 3:00 SEČ prostřednictvím systému Tivoli TSM.

1.5.3. Vybraná onemocnění - příklady z praxe

Ektodermální dysplazie

Ektodermální dysplazií (ED) označujeme skupinu vzácných genetických poruch postihujících ektodermální tkáň, jako jsou kůže, vlasy, zuby, nehty a potní žlázy. Pacienti mají obvykle řídké světlé vlasy, deformované nehty a suchou kůži. Trpí dentálními abnormalitami, jako je oligodoncie (tedy absence 6 a více zubů) nebo úplná anodoncie (absence všech zubů), doprovázené problémy se sliněním. Mezi další zdravotní problémy mohou patřit poruchy zraku a problémy se sluchem. Pacienti s ED mají charakteristické obličejové rysy, které mohou negativně ovlivnit sebevědomí a celkovou kvalitu života jedinců s tímto onemocněním (Preedy V., 2012, Reyes-Real J., 2018).

Nejčastějšími formami ED jsou X-vázané hypohidrotické nebo anhidrotické formy (OMIM 305100), které jsou charakterizovány úplnou absencí potních žláz. Patogenní varianty se vyskytují buď de novo v zárodečné linii rodičů, nebo jsou zděděny od jednoho z rodičů. Dosud byly s těžšími formami ED spojeny genetické varianty u genů EDA (MIM:300451), EDAR (MIM:604095), EDARADD (MIM:606603), TP63 (MIM: 603273) a WNT10A (MIM: 606268). Zajímavé je, že patogenní varianty výše uvedených genů jsou zodpovědné za více než 90 % hypohidrotických a anhidrotických forem ED (Cluzeau C. et al., 2011, Parashanth S., Deshmukh S., 2012, Zeng B. et al., 2017).

ED můžeme nalézt jak v izolované, tak v syndromové formě, například syndrom ECC (ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting, EEC; MIM: 129900), Rapp-Hodgkinův syndrom (HED; MIM: 129400), syndrom ankyloblefaron, porucha ektodermu, rozštěp rtu/patra (AEC; MIM: 102260) (Parashanth S., Deshmukh S., 2012, Itin P., 2014) a syndrom ADULT (acrodermato-ungual-lacrimal-tooth; MIM: 103285) (Whittington A. et al., 2016). U žen je často minimální exprese nebo nerovnoměrné rozložení (např. pokud jde o abnormality potních žláz nebo vlasů), zatímco u mužů je ED plně vyjádřena.

Současná strategie klasifikace různých typů ED s různými projevy je založena na shlukování fenotypů. Za účelem zavedení systematické klasifikace ED byla stanovena přítomnost či nepřítomnost čtyř hlavních "ektodermálních defektů" v různých podskupinách:

- ED1: trichodysplazie nebo hypotrichóza (dysplazie vlasů) spojená s řídkými, křehkými vlasy, obvykle s extrémně nízkou úrovní pigmentace. Rozložení ochlupení na těle se může lišit, ale ochlupení na hlavě, v pubické a axilární oblasti je obvykle řídké. Obočí a řasy mohou zcela chybět. Kůže je obvykle bledá, suchá a olupující se;
- ED2: dysplazie zubů v podobě anodoncie nebo hypodoncie, přispívající k horší estetice obličeje, problémům s řečí a snížené schopnosti žvýkat;
- ED3: Onychodysplazie (dysplazie nehtů), nehty jsou typického lžičkovitého tvaru;
- ED4: Dyshidróza (dysplazie potních žláz) je dysplazie potních žláz vedoucí k hypohidróze. Stav je spojen se sníženou schopností produkovat pot. V důsledku toho jsou pacienti náchylní k hypertermii, zejména v teplejších měsících a existuje zvýšené riziko úmrtí v důsledku přehřátí organismu (GHR, 2019).

Různé typy ED jsou rozděleny do podskupin na základě přítomnosti primární vady, respektive vad. Nejčastěji pozorované formy jsou v podskupinách ED1-ED2-ED3-ED4 (např. hypohidrotická nebo anhidrotická, HED, resp. AED) a podskupinách ED1-ED2-ED3 (např. hydrotická ED), přičemž monosymptomatické formy jsou vzácné (Clauss F. et al., 2014).

Zimmermann-Laband syndrom

Zimmermannův-Labandův syndrom (ZLS, OMIM Phenotypic Series PS135500) je vzácné, anautosomálně dominantní onemocnění charakterizované gingivální fibromatózou (GF), hypoplastickými nehty na ruce, aplastickými/hypoplastickými nehty na nohu, hrubými rysy obličeje a typicky mírným až středně těžkým mentálním postižením. Bylo popsáno v roce 1928 (Zimmermann K. W., 1928). Mezi rysy orofaciální soustavy patří výrazný nos s prominující špičkou, silný okraj vermilionu, ztluštělé uši a makroglosie. Mezi další popsané příznaky patří hypertrichóza a hypermobilita kloubů (Castori M. et al., 2013). Za příčinu ZLS jsou považovány tři geny: KCNH1 (MIM: 603305), KCNN3 (MIM: 606939) a ATP6V1B2 (MIM: 602983) (Kortüm F. et al., 2015, Bauer C. K. et al., 2109).

2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY

V této kapitole uvádím hlavní cíle tvorby metodiky práce s databází ERN Cranio FN Motol. Databáze vychází z poznatků souborného referátu o expertních systémech a shrnuje poznatky o pacientech se vzácným onemocněním léčených na naší klinice. Je potřeba mít jasně formulovanou metodiku tvorby a shromažďování dat v databázi. Používáním databáze vznikají skupiny pacientů trpících stejným vzácným onemocněním. Další částí cílů je využití těchto dat v databázi pro zkvalitnění diagnostiky a terapie, což prezentuji na dvou příkladech onemocnění a to jsou ektodermální dysplazie a Zimmermann-Laband syndrom.

2.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol

Databáze ERN Cranio ve FN Motol je nástroj ke shromažďování a uchování informací o pacientech na jednom centralizovaném místě. Tato centralizace dat umožní přehlednější monitorování a práci s daty pacienta a také dovolí procházet pacienty se stejným či podobným typem onemocnění. Hlavním cílem je metodologicky popsat vytvoření databáze a popsat práci s ní. Chceme usnadnit sestavení dlouhodobého léčebného plánu, zviditelnit dostupné informace o pacientech s vzácnými onemocněními, kteří již byli na naší klinice léčeni a shromáždit data v databázi tak, aby pacient dostal adekvátní péče při složité multidisciplinární spolupráce a to i v případě změny ošetřujícího lékaře v rámci jedné kliniky. Dále je potřeba přidávat i nové pacienty se vzácným onemocněním, kteří se na klinice dostanou do péče.

V neposlední řadě databáze umožňuje práci s již shromážděnými daty. Sem spadají aktivity různého stupně složitosti, od tvorby přehledných layoutů, které rychle sumarizují pacienta a nejdůležitější specifikace jeho případu, až po přehledová sdělení vhodná k publikování s cílem rozšíření povědomí o jednotlivých onemocněních.

2.2. Práce 1: Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management

Přestože je ektodermální dysplazie (ED) vzácné onemocnění, na naší klinice se s ním setkáváme poměrně často. ED postihuje ektodermální tkáň, jako jsou kůže, vlasy, zuby, nehty a potní žlázy. Pacienti mají obvykle řídké světlé vlasy, deformované nehty a suchou kůži. Trpí zubními abnormalitami, jako je oligodoncie (absence 6 a více zubů) nebo úplná anodoncie (chybění všech zubů), někdy může být postiženo i slinění. Absence zubů může být pro pacienty i jejich rodiče zásadním problémem a může vést ke značné sociální ostrakizaci. Cílem této studie je shrnout poznatky o tomto onemocnění, zejména o možnostech

stomatologického ošetření. Studie poukazuje na potřebu informovanosti o časných příznacích ED v zubní a genetické klinické praxi. Soubor 13 pacientů byl hodnocen ze stomatologického a genetického hlediska. Tři podrobně popsané různé případy slouží jako ukázka přístupu u různých věkových skupin.

2.3. Práce 2: Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant

Gen KCNN3 (MIM: 606939) byl objeven nedávno a to až v roce 2019 (Bauer C. K. et al., 2109). Cílem tohoto kazuistického sdělení je prezentace překvapivě mírného případu ZLS u jednovaječných dvojčat s novou patogenní variantou KCNN3 identifikovanou pomocí exomového sekvenování. Ve sdělení přinášíme první případ jednovaječných dvojčat se ZLS potvrzeným molekulární analýzou.

3. METODIKA

3.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol

Metodika práce s databází se skládá z několika částí. Jednak je potřeba zachytit pacienta, který bude do databáze přidán a následně pacienta zadat do databáze a doplňovat záznamy o jeho dispenzarizaci. Při shromáždění dostatečného množství informací následuje tvorba layoutů, která probíhá v programu PowerPoint a výstupem je dokument ve formátu pdf. Takové layouty tvoří přehledný souhrn klinických znaků pacienta v daném období a je reprezentována především ve formě obrázků. Umožňuje lékaři velmi rychlé zorientování se v pacientově situaci.

Další využití dat a práce s nimi, jako je tvorba teplotní mapy překrýváním faciálního skenu, je rozvedena v kapitole 3.2., kde je popsána metodika Práce 1: Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management.

3.1.1. Vytipování pacientů se vzácným onemocněním

Pacient může na naši kliniku přicházet již s podezřením, že trpí vzácným onemocněním, nebo již o této skutečnosti poučen. V takovém případě se dostaví na základě jedné z následujících možností:

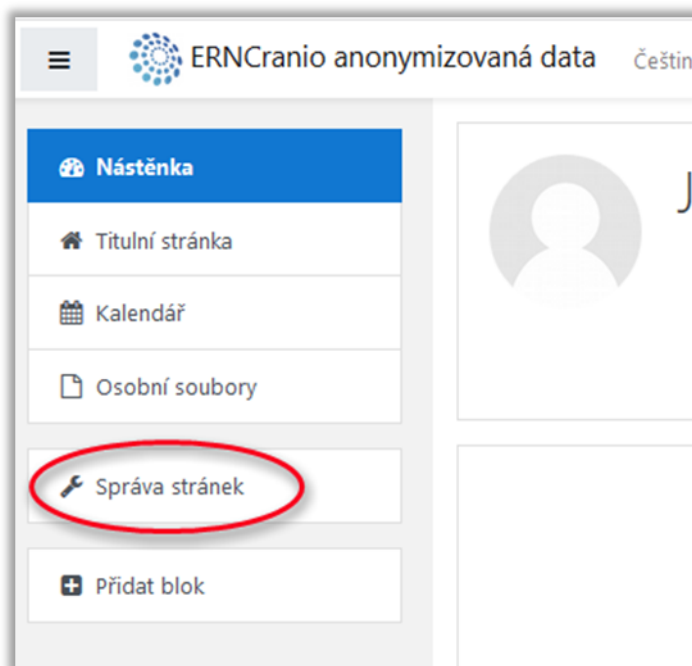
1. Pacient přichází s žádankou od lékaře mimo FN Motol o konzilium ohledně vzácného onemocnění, typicky s projevy v dutině ústní.
2. Pacient je odeslán z jiného oddělení v rámci FN Motol, například z oddělení genetiky, kde probíhá či proběhlo stanovování celkové diagnózy.
3. Pacient vyhledává sám odbornou péči a hlásí se k vyšetření na stomatologické klinice z vlastní iniciativy.

Dalším způsobem detekce vzácného onemocnění je náhodný nález u pacienta, který přichází na kliniku z jiného důvodu. Lékař v takovém případě na základě vyšetření vysloví podezření na vzácné onemocnění a odešle pacienta na příslušné další vyšetření. Je vhodné odeslat pacienta i na genetické vyšetření, protože velká část vzácných onemocnění má genetický podklad.

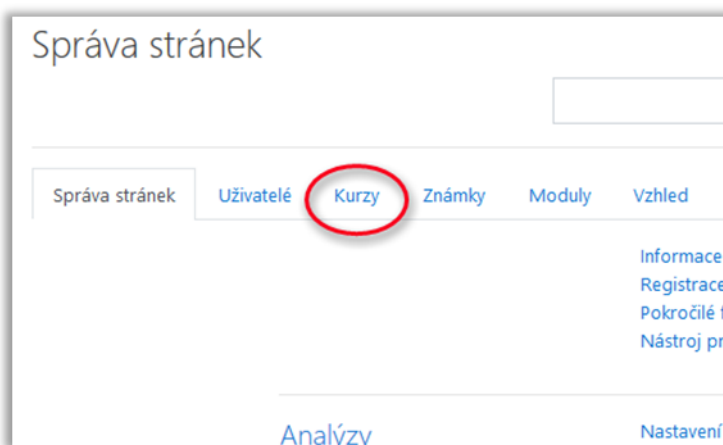
Ať už je pacient podchycen jakoukoliv cestou, po jeho vyšetření jsou jeho základní údaje zadány do databáze pověřenou osobou. V databázi tak o pacientovi následně mohou být shromažďovány informace, včetně obrazové dokumentace.

3.1.2. Metodika přidání nové karty do databáze

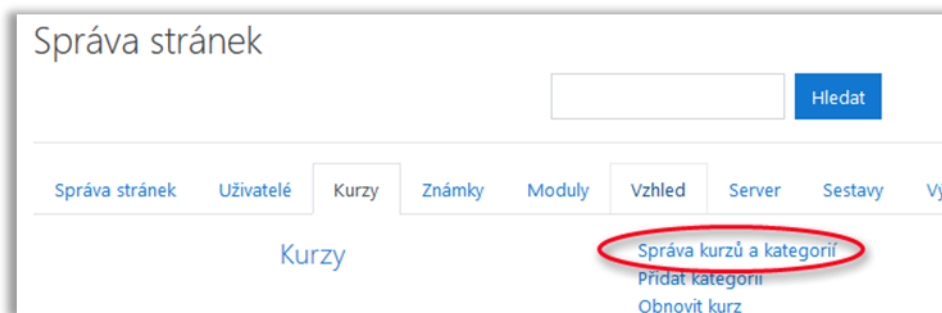
Přidat novou kartu do databáze může pouze osoba s přiděleným oprávněním. Nová karta se v prostředí Moodle zakládá jako nový Kurz a postup vytvoření nového Kurzu po přihlášení do databáze je popsán krok po kroku na obrázcích 9-14. Do vytvořené karty je možné postupně doplňovat další podklady, které postupně o pacientovi získáváme.



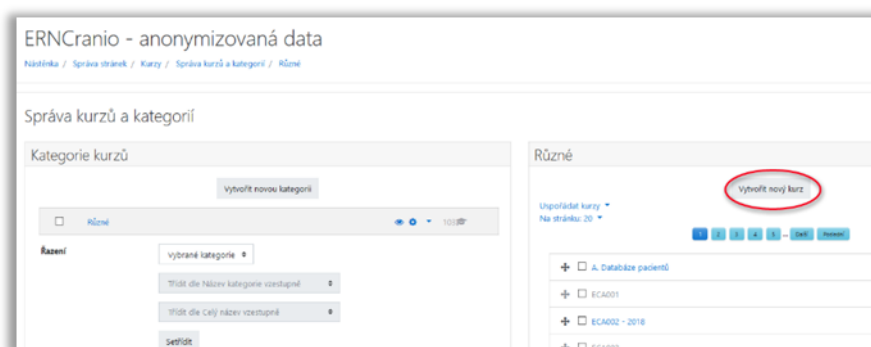
Obr. 9 Krok 1 - Po přihlášení do databáze zvolíme na úvodní stránce v levém menu volbu *Správa stránek*.



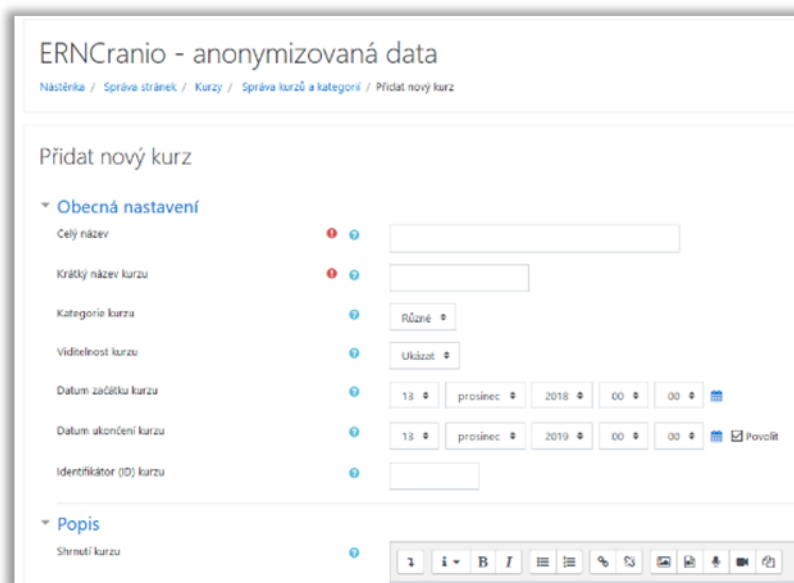
Obr. 10 Krok 2 - V zobrazené nabídce vybereme záložku *Kurzy*.



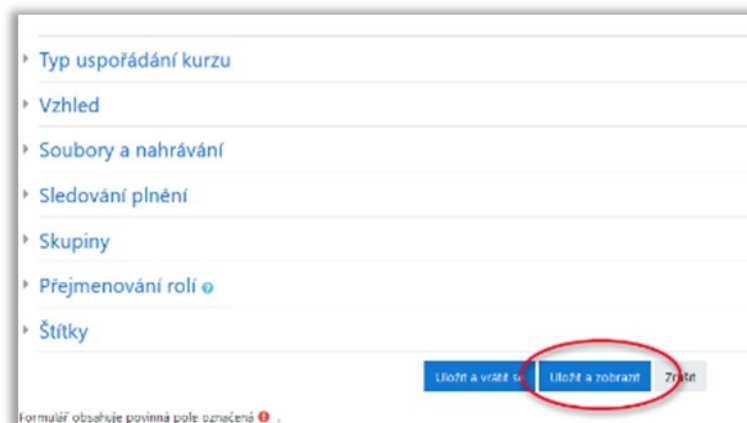
Obr. 11 Krok 3 - Vybereme odkaz Správa kurzů a kategorií.



Obr. 12 Krok 4 - Zobrazí se dvě tabulky Kategorie kurzů a Různé. V Různé vybereme možnost Vytvořit nový kurz.



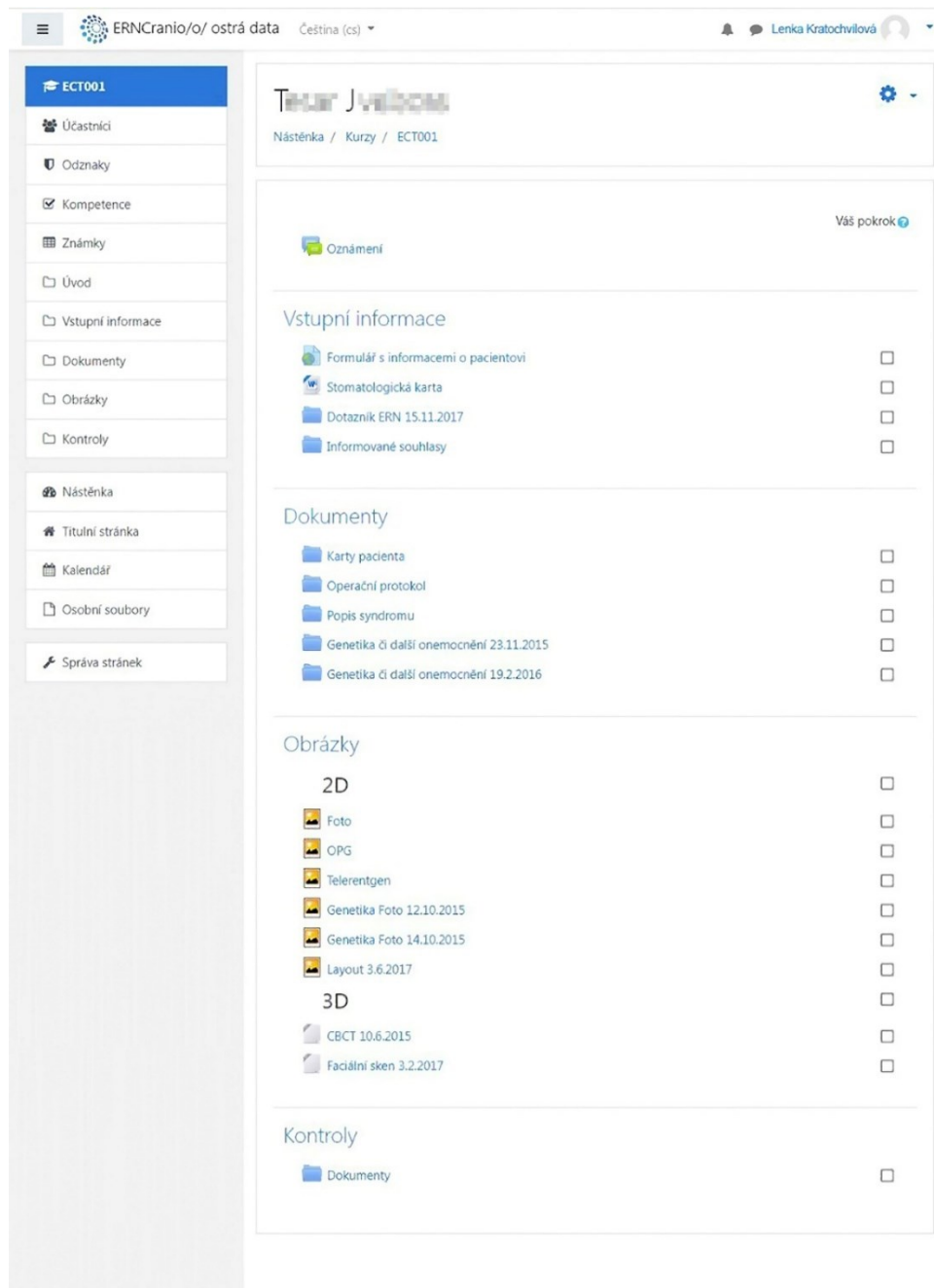
Obr. 13 Krok 5 - Následně vyplníme formulář informacemi o pacientovi.



Obr. 14 Krok 6 - Data uložíme pomocí tlačítka Uložit a zobrazit.

3.1.3. Metodika přidávání záznamů o pacientovi.

K pacientovi jsou nahrány ty podklady, které jsou k dispozici (zpráva od ošetřujícího praktického zubního lékaře o stavu chrupu, zpráva od praktického lékaře o celkovém zdravotním stavu, výsledky genetického vyšetření, zprávy z jiných oborů – kardiologie, ORL apod.). Stomatologická karta je k dispozici vždy, protože právě stomatologický záznam je jedním z předpokladů zařazení pacienta do databáze. U ostatních záznamů je třeba odlišit, jestli složka datové struktury obsahuje nějaký obsah, nebo zda záznam není k dispozici. Z tohoto důvodu je u souborů, které jsou v databázi nahrány, v názvu přidáno i datum pořízení záznamu. Tím to způsobem je možné po otevření karty pacienta rychle zjistit, které části databáze obsahují nějaká data (Obrázek 15).



Obr. 15 Karta pacienta. Části, u kterých je datum, obsahují po rozkliknutí daný záznam. Části bez data záznam neobsahují, jméno pacienta bylo pixelováno (Archiv autorky).

3.1.4. Metodika tvorby layoutů






Tvorba layoutů je vhodná v případě, kdy máme o pacientovi dostatek podkladů a chceme zjednodušit budoucí orientaci v konkrétním případě pacienta. Typicky se jedná o jednostránkový dokument v angličtině ve formátu pdf. V levé horní části se nachází název onemocnění ve formě nadpisu. Pod ním jsou vypsány nejdůležitější body sledovaného případu. Jedná se o heslovitý popis celotělového fenotypu pacienta, o specifikaci genu či

genů, který obsahuje patologickou variantu způsobující onemocnění a o heslovité shrnutí dosavadní stomatologické léčby. V pravé části layoutu je nejrelevantnější obrazová dokumentace, typicky intraorální fotografie, přehledový orthopantomogram a eventuálně i fotografie extraorální či snímky z faciálního skenu. Layout je označen logem Fakultní nemocnice v Motole. Jeden takový layout je zobrazen na obrázku 16.

16

Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia

- **Phenotype**
 - oligodontia
 - abnormalities of tooth shape and structure
 - skin lightly pigmented
 - thin, sparse and very light in color scalp and body hair
 - hypertelorism
- **Genetic test**
 - Gonosomal recessive
- **Dental**
 - Removable partial denture upper and lower



FN MOTOL

Obr. 16 Layout s přehledem o konkrétním pacientovi (Archiv autorky).

3.2. Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management

Soubor 13 českých dětských pacientů s ED s projevy oligodoncie (10 chlapců a 3 dívky; věkové rozmezí: 1-15 let) byl longitudinálně sledován na Stomatologické klinice.

Naše prospektivní studie byla provedena podle doporučení Americké stomatologické asociace (ADA). Pacienti podepsali informovaný souhlas s účastí v naší studii v souladu s Helsinskou deklarací (Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects). Etické schválení studie bylo získáno od přidružených etických komisí Fakultní nemocnice Motol a 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (reg. č. EK-973IGA 1.12/11). Důvěrnost a právní ustanovení se řídily českými zákony.

Co se genetického vyšetření týká, všem zkoumaným pacientům s ektodermální dysplazií a jejich rodinám bylo poskytnuto předtestové a potestové genetické poradenství podle ustanovení čl. 28-29 zákona. 373/2011 Sb. DNA z leukocytů periferní krve byla izolována standardními automatizovanými extrakčními postupy podle protokolů výrobce (Autogen; USA). Vzhledem k longitudinálnímu zjišťování souboru pacientů v posledním desetiletí byla DNA pacientů nejprve analyzována přímým Sangerovým sekvenováním a později masivním paralelním sekvenováním (MPS) na sekvenačních platformách MiSeq nebo HighSeq2000 (Illumina; USA). Panely kandidátních genů zahrnující EDA, EDAR, EDARADD, TP63a WNT10A byly sekvenovány podle Sangera (oligonukleotidové primery jsou k dispozici na vyžádání) nebo byly použity sondy SeqCap EZ choice (Roche) v masivně paralelních přístupech pro příslušný výběr a obohacení sekvencí. Identifikované varianty třídy 4-5 (podle klasifikace ACMG.net) byly ověřeny pomocí Sangerova sekvenování a jejich segregace byla případně potvrzena v postižených rodinách. U 12 pacientů byla prokázána patogenní či pravděpodobně patogenní varianta některého z testovaných genů.

K pacientům byly získány 3D obrazy obličeje pomocí systému 3dMDface (ultrarychlé snímání: \approx 1,5 milisekundy, přesnost geometrie: $<0,2$ mm RMS nebo lepší). Skenování obličeje využívalo neinvazivní 3D morfometrickou zobrazovací metodu ke sledování rozměrů nebo růstu obličeje pacienta bez dalšího ozáření. Skenování probíhalo vsedě, s hlavou v přirozené poloze, s neutrálním výrazem obličeje. Získané nezpracované skeny povrchu obličeje o rozlišení 50-60 tisíc trojúhelníků byla zpracovány následujícím způsobem. Nejprve v programu GeomagicWrap (artec3d, 2017) proběhl ořez skenu tak, aby zůstal pouze obličej bez vlasové části, krku a bez oděvů, byly vyplněny otvory a provedena decimace (zmenšení skenu na jednotný počet polygonů, konkrétně v našem případě na 30 000 polygonů). Dále

v programu Morphome3cs II (Karlova Univerzita v Praze, Česká republika, 2014) bylo na snímky obličejů ručně umístěno devět landmarků: exoR (right exocanthion, vnější pravý oční koutek), exoL (left exocanthion, vnější levý oční koutek), enR (right endocanthion, vnitřní pravý oční koutek), enL (left endocanthion, vnitřní levý oční koutek), N (nasion, kořen nosu), Pn (pronasale, špička nosu), chR (right cheilion, pravý koutek úst), chL (left cheilion, levý koutek úst), Pg (pogonion, největší prominence na bradě). Body jsou na skenu vyznačovány v uvedeném pořadí a program Morphome3cs II podle nich scany zorientuje. Při porovnávání dvou skenů dochází v programu k rigidní registraci vrcholů polygonů metodou CPD-DCA (coherent point drift – dense correspondence analysis) a tím k vytvoření barevné mapy. Barevné mapy jsou odstupňované po 1 mm, tedy každý 1 mm rozdílné velikosti je vyznačen jiným odstínem červené (prominence, protruze), šedé (stejný rozměr) a modré (deficience, retruze).

Překrytí různých skenů obličeje umožňuje porovnání růstového vzorce pacienta nebo srovnání pacienta s kontrolní skupinou nesyndromických jedinců. V našem případě kontrolní skupiny obsahovaly muže i ženy a každá věková skupina měla 30-50 jedinců. Při porovnávání obličeje jednoho stejného pacienta se zubní náhradou a bez zubní náhrady bylo na obličej umístěno pouze 5 bodů horní části obličeje (exoR, exoL, enR, enL, N), aby se rozdíly v oblasti úst skutečně projevíly pouze v dolní třetině obličeje.

3.3. Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant

Dvojčata ženského pohlaví se narodila z prvního těhotenství zdravým nepříbuzným mladým rodičům evropského původu s nijak výjimečnou rodinnou anamnézou. Dvojčata se narodila per via naturales ve 34 týdnu těhotenství a obě měla Apgar Score 7-9-9. Při porodu byly u obou dvojčat popsány dysmorfické rysy, bohužel bez fotografické dokumentace. Psychomotorický vývoj byl zpočátku normální, později však v batolecím věku se u nich začali více projevovat dysmorfické rysy a rodiče pozorovali mírné opoždění vývoje především v řeči. První genetické vyšetření, které proběhlo v 11 letech, odhalilo u obou dvojčat stejný soubor dysmorfických rysů, tedy úzký obličej, velké masité nosy, dlouhé uši, široce rozkročené oči, otevřený skus, hypertrichóza (zvýšený růst ochlupení) převažující na holeních a předloktích, sinophrys, retrognácii, vysoké klenuté patro, dlouhé philtrum, plné rty, hypoplastické nehty na ruce a většinou aplastické nehty na nohou. Na rentgenových snímcích nohou a rukou byly popsány anomální tvary a počet gracilních článků prstů. Hypertrofie či fibromatóza dásní nebyla v době vyšetření patrná. V době prvního vyšetření

navštěvovaly dvojčata základní školu a měly průměrný prospěch. Fenotyp odpovídal Zimmermann-Laband syndromu ale pro potvrzení nebylo k dispozici komplexní molekulárně genetické vyšetření. Případ byl předběžně uzavřen se silným klinickým podezřením na syndrom Zimmermann-Laband.

Dvojčata se vrátila na naše oddělení ve věku 30 let a v této době měla mladší zdravou nedysmorfnní dospělou sestru a jedno z dvojčat mělo zdravou nedysmorfnní dceru.

Obě pacientky podstoupily korekční rhinoplastiku, dysmorfické rysy však byly stále přítomny. Charakteristická hyperplastická gingiva nebyla pozorována ani u jedné z dvojčat. Obě byly socioekonomicky nezávislé, soběstačné a plně funkční dospělé osoby.

U pacientek bylo provedeno stomatologické vyšetření a genetické testování. Genetickému testování předcházela náš standardní postup informovaného souhlasu, včetně schválení etickou komisí Fakultní nemocnice Motol pro pacienty diagnostikované v našem národním terciárním genetickém centru. Postup pro obě pacientky byl stanoven v rámci našeho programu nediodagnostikovaných vzácných onemocnění, protože v těchto případech existuje tenká hranice mezi výzkumem a diagnostikou.

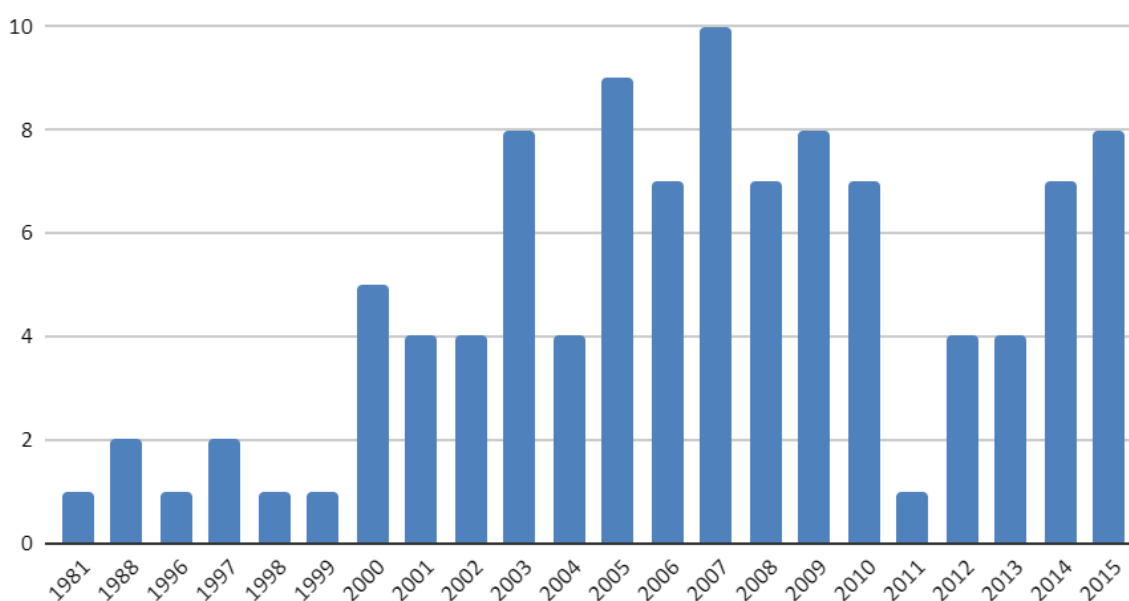
Vzorky krve byly odebrány všem dostupným jedincům z postižené rodiny, oběma pacientkám, jejich zdravé mladší sestře, zdravým rodičům a zdravé dceři jedné z dvojčat. Genomová DNA byla extrahována z lymfocytů periferní krve pomocí standardních extrakčních postupů (Magcore assay; RCBiosciences.com). exomová sekvenace byla provedena u všech jedinců, kromě dcery pacientky). K obohacení byla použita sada SeqCap EZ MedExome Enrichment Kit (Roche.com). Následně proběhlo sekvenování na platformě pro masivně paralelní sekvenování HiSeq 2500 (Illumina.com). Soubory FASTQ byly nahrány na platformu Genoox (Genoox.com), která poskytuje integrovanou bioinformatickou analýzu založenou na umělé inteligenci a anotaci variant. Analýzy našich vzorků byly provedeny v režimu TRIO, tj. s použitím zdravých rodičů jako kontrol, aby se odfiltrovaly potenciálně benigní genomové varianty. Pro potvrzení segregace variant v rámci rodiny byla použita data získaná od nepostížených členů rodiny. Následná filtrace variant byla provedena na základě frekvence minoritních alel (<1 %), interní frekvence (<2 %) a funkční relevance (exonické a sestřihové oblasti). Přítomnost a segregace varianty v rodině byla ověřena pomocí cíleného Sangerova sekvenování DNA.

4. VÝSLEDKY

4.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol

Části struktury databáze, které jsou naplněny daty, jsou při prohlížení databáze označeny v názvu datem pořízení dokumentu, který je zde uložen. Je tak zajištěna přehlednost dat bez nutnosti proklikávání se jednotlivými částmi struktury.

V době psaní této práce databáze obsahuje data o 113 pacientech, nejstarší pacient je narozen v roce 1981, nejmladší v roce 2015, s mediánem v roce 2007 (graf 1).



Graf 1 Četnost let narození pacientů

Celkem je v naší databázi diskutováno 30 onemocnění (Tab. 5). Velkou část pacientů tvoří pacienti s hemofilií různého typu (38 pacientů, 33,63%), následně se jedná o pacienty s Gorlin-Goltz syndromem (15 pacientů, 13,27%), amelogenesis imperfecta (12 pacientů, 10,62%) a ektodermální dysplazií samostatně stojící (11 pacientů, 9,73%), nebo v syndromu (2 pacienti, 1,77%). U 5 pacientů (4,42%) diagnóza není stále stanovena či geneticky potvrzena.

Tab. 5 Vzácná onemocnění v Databázi ERN Cranio ve FN Motol

	Vzácné onemocnění	Počet pacientů
1	Amelogenesis imperfecta	12
2	Anodoncie	2
3	Cystická fibróza	1
4	Dentinogenesis imperfecta	4
5	Ektodermální dysplazie	11
6	EEC syndrom	1
7	Epidermolysis bulosa dystrophica	3
8	Gorlin-Goltz Syndrom	15
9	Haemangioma infantile faciei	1
10	Hemofilie A, 1	4
11	Hemofilie A, 2	9
12	Hemofilie A, 3	14
13	Hemofilie A, blíže nespecifikoavaná	5
14	Hemofilie B, 2	5
15	Hemofilie B, 3	1
16	Chris-Siemens-Touraine syndrom	1

	Vzácné onemocnění	Počet pacientů
17	Kabuki make up syndrom	1
18	kongenit. Ichtyosa X-váz	1
19	Landau Kleffenerův syndrom	1
20	Lesch-Nyhan syndrom	1
21	Marfanův syndrom	2
22	Neurofibromatosis	1
23	Noonanův syndrom	1
24	Osteogenesis imperfecta	3
25	Pierre Robinův syndrom	1
26	Russel syndrom	1
27	Silver-Ruselův syndrom	1
28	Sturge-Weber syndrom	1
29	Treacher-Collins syndrom	1
30	Zimmermann-Laband syndrom	2
	Diagnóza není definitivně stanovena	5

Formulář s informacemi o pacientovi a Stomatologická karta jsou přiloženy ke každému pacientovi. Přítomnost ostatních dokumentů se značně liší podle potřeb a specifik jednotlivých pacientů.

Hlavní část databáze tvoří obrazová dokumentace (Tab. 6). U některých pacientů je víc než jeden soubor stejného typu obrazové dokumentace (například více OPG snímků zhotovených v různých letech, nebo více fotografií zhotovených v jedné návštěvě).

Tab. 6 Přehled počtu obrazových souborů v databázi

Typ obrazové dokumentace	Počet pacientů, u kterých je obrazová dokumentace	Celkový počet souborů obrazové dokumentace
2D		
Foto	39	87 složek
OPG	78	220
TeleRTG	33	79
Genetika celotělová foto	16	20 složek
Layouty	29	35
3D		
CBCT	20	35
Faciální sken	25	29

Co se obrazové dokumentace zhotovené bez rentgenového záření týká, databáze obsahuje celkem 87 složek stomatologických fotografií (typicky po 5 intraorálních snímcích), 20 složek genetických fotografií (série 2-8 fotografií částí těla), 29 faciálních skenů a 35 layoutů.

Snímky zhotovené pomocí rentgenového záření jsou nejvíce zastoupeny přehledovým orthopantomogramem a to jeho zhotovením u 78 pacientů, tedy u 69,03% karet. U 43 pacientů (38,05%) je to jediný typ rentgenového snímku. 33 pacientů (29,20%) má dva typy snímků, tedy kombinaci OPG+TLR nebo OPG+CBCT. Kombinace TLR+CBCT se nevyskytuje, protože každý pacient, který má zhotovené TLR disponuje i snímkem OPG. U 24 pacientů (21,23%) disponujeme všemi třemi typy snímků, 36 pacientů (31,86%) nemá žádný rentgenový snímek.

4.2. Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management

Výsledkem této práce je popis typických rysů tohoto syndromu v kontextu naší kohorty, prezentace zjištěného genetického podkladu a ilustrace přístupu k léčbě takovýchto pacientů ze stomatologického pohledu uvedením příkladu z naší kohorty. Léčba je rozdělena na tři hlavní období dle dentálního věku pacienta, a to období dočasného chrupu, smíšeného a stálého.

V naší kohortě 13 pacientů s ektodermální dysplazií jsme zjistili postižení tkání a orgánů uvedené v Tabulce 7.

Tab. 7 Klinické projevy pacientů s ektodermální dysplazií

Postižená oblast	vlasý	nehty	kůže	Potní žlázy	slinění	zuby	oči	uši	Dýchací soustava
Počet pacientů v kohortě s postižením	11	4	9	8	1	13	2	2	3

Výsledkem genetického testování byl prokázáný genetický podklad onemocnění u všech pacientů. U 9 pacientů je patogenní varianta genu *EDA*, u dvou pacientů *WNT10A*, jeden *TP63* a jeden *EDAR*. 9 pac trpělo X-vázanou variantou genu. U všech genetických variant byla prokázána patogenita či pravděpodobná patogenita stanovena podle klasifikačního systému ACMG.net (Tabulka 8).

Tab. 8 Geny a jejich patogenita zjištěné při genetickém vyšetření. Patogenita dle klasifikačního systému ACMG.net: 4 - pravděpodobně patogenní, 5 - patogenní

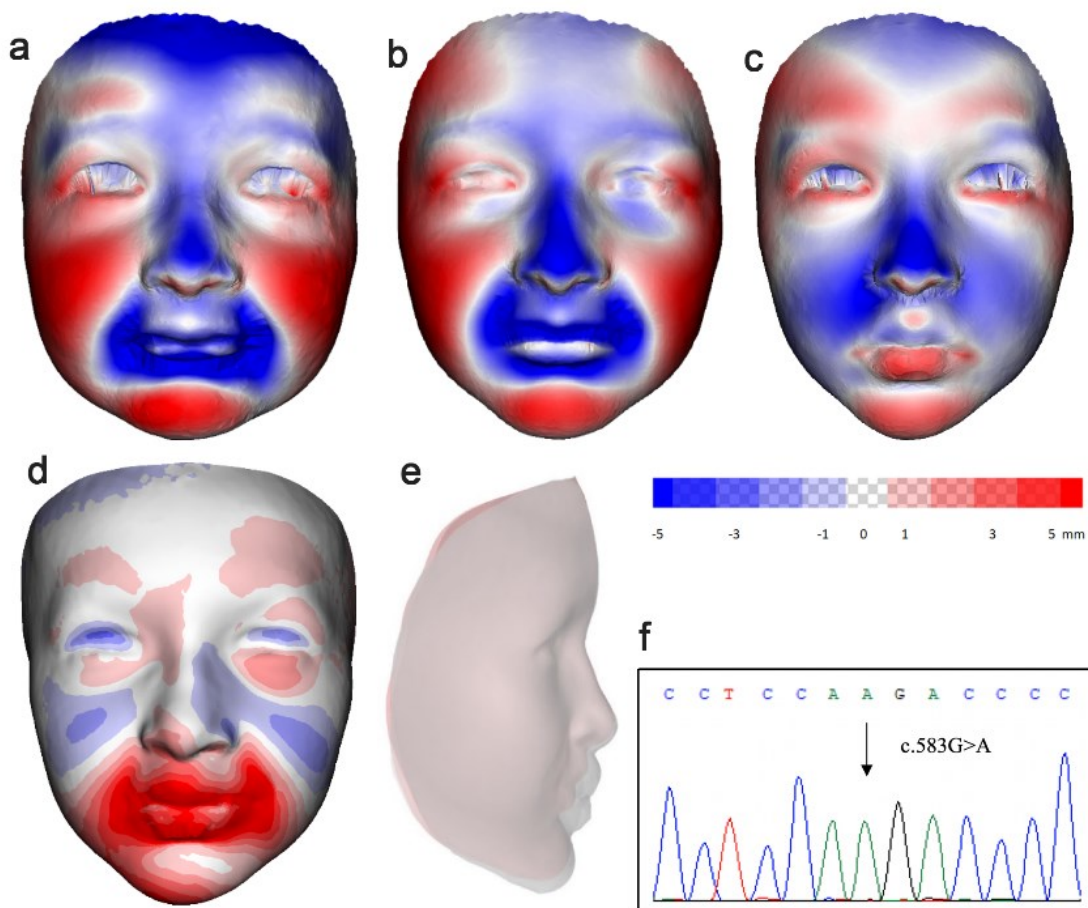
Číslo pacienta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Příčinný gen	<i>TP63</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>WNT10A</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>WNT10A</i>	<i>EDAR</i>
Patogenita	5	5	4	4	5	4	5	4	5	5	5	5	4,5

Léčba v období dočasného chrupu

V této fázi je zásadní zachovat stávající zuby a alveolární kost. Jako příklad uvádíme pacienta ve věku jednoho roku a sedmi měsíců, který byl odeslán na naši kliniku kvůli opožděnému prořezávání zubů. Pacientův vzhled byl nápadný především řídkými vlasy, minimálně vyvinutými řasami a obočím, suchou kůží. V anamnéze nalézáme též hypertermii v důsledku nedostatku potních žláz. Genetické vyšetření odhalilo de novo X-vázanou hypohidrotickou formu ED.

První pokus o zhotovení dočasné snímatelné protézy byl ve věku 3 let. Přestože byla snaha zhotovit protézu co nejdříve, u takto malých pacientů je často nutný odklad do věku 4 let a více, do období lepší spolupráce. Tento pacient byl schopen spolupráce zhotovení dentálních náhrad až ve věku pěti let, kdy byl proveden první ortopantomogram (OPG), byla zhotovena horní částečná a dolní celková náhrada. Také v této době bylo provedeno 3D snímání obličeje.

Porovnáním skenu obličeje tříletého pacienta s ED s kontrolní skupinou bez syndromu stejného věku je dobře patrná deficientní oblast kolem úst, zatímco brada je prominentní (Obr. 17). Tento jev není překvapivý vzhledem k normálnímu nebo zvýšenému růstu skeletu dolní čelisti, který je obvykle pozorován u pacientů s ED. Méně výrazné rty lze vysvětlit absencí opory zubů. Stejný růstový vzorec zůstává přítomen i ve věku 5 let. Při superpozici dvou 3D snímků obličeje pořízených ve věku 5 let, jednoho bez zubní náhrady a druhého se zubní náhradou (Obr. 17 d,e), je zjevná zlepšená opora rtů a to jak z profilu, tak na zobrazení en face. Při porovnání 5 letého pacienta s nasazenou protézou s nesyndromickými vrstevníky vidíme oblast úst rozměrově velmi podobnou nesyndromickým vrstevníkům. Ovšem brada je stále prominentní asi o 3 mm.



Obr. 17 Překrytí faciálních skenů a vytvoření teplotních map. Porovnání skenu obličeje tříletého pacienta s kontrolní skupinou bez syndromu stejného věku (a). Stejný růstový vzorec ve věku 5 let (pac. vs. kontrola) (b). Srovnání pacienta s protézou s nesyndromickými vrstevníky. Tváře jsou asi o 4 mm ustoupené a brada je stále prominentní asi o 3 mm, ale celkové rozdíly mezi nimi jsou malé (c). superpozice dvou snímků obličeje pořízených ve věku 5 let, jednoho bez zubní náhrady a druhého se zubní náhradou (d+e). Jednonukleotidová záměna v EDA genu (f).

Léčba v období smíšeného chrupu

Pacienti se smíšeným chrupem jsou rehabilitováni dle individuálních potřeb a je možné terapii doplnit i o specializovanou ortodontickou léčbu. Definitivní protetická rehabilitace se plánuje až do období časně dospělosti.

Z naší kohorty uvádíme pětiletou pacientku, dívku s konickými dočasnými zuby a agenezí stálých laterálních řezáků, která byla na vyšší pracoviště odeslána svým zubním lékařem. Vykazovala typické známky ED, tedy řídké světlé vlasy, deformované nehty a suchou kůži. Na ortopantomogramu jsme diagnostikovali mnohočetnou agenezi zubů a taurodontismus prvních stálých molárů. Rozmístění zubů v čelistech bylo dostatečné pro zajištění přijatelného žvýkání, takže její situace v té době nevyžadovala zhotovení snímatelné zubní náhrady. Z tohoto důvodu a také z psychologických důvodů jsme se rozhodli přistoupit k fixnímu estetickému řešení. Hlavním cílem bylo zlepšit tvar zubů vedoucí ke zlepšení estetiky chrupu. Genetické vyšetření odhalilo patogenní variantu v genu WNTA10.

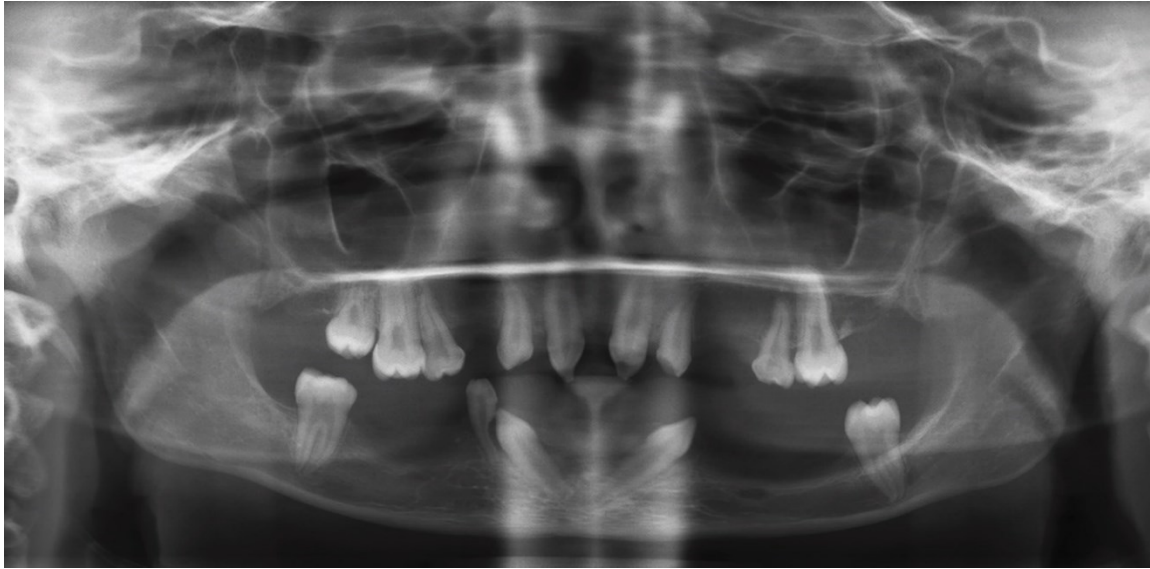
Léčba v období stálého chrupu

V období stálého chrupu zvažujeme všechny možnosti rekonstrukce chrupu. Ortodontická léčba je často využita k rozmístění zubů do výhodné pozice pro následnou protetickou rekonstrukci. Implantace či zhotovení korunek se časuje až do dospělosti.

V naší kohortě popisujeme patnáctiletou pacientku, která přišla sama s žádostí o rychlé ošetření zubů z důvodu společenského vyčlenění. Pacientka měla také částečnou alopecii a vůbec se nepotila. Genetickým vyšetřením byla zjištěna autozomálně recesivní hypohidrotická ED.

Při klinickém vyšetření jsme zaznamenali 9 chybějících zubů, přední zuby byly kónického tvaru. Na panoramatickém snímku bylo patrné, že alveolární výběžky nejsou vůbec založeny a v některých částech čelistí je patrné pouze tělo dolní čelisti (Obrázek 18).

Léčba u této pacientky byla zahájena zhotovením provizorních korunek na horní střední řezáky. Dále byl nasazen horní fixní ortodontický aparát s cílem přívětivěji rozmístit zuby pro budoucí protetickou rekonstrukci. Po ukončení růstu pacientky proběhla implantace v místě horních postranních řezáků a zhotovily se fixní protetické práce jak v horní tak i v dolní čelisti.



Obr. 18 Ortopantomogram pacientky se stálým chrupem. Patrné nevývinuté alveolární výběžky dolní čelisti (Archviv autorky).

4.3. Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant

Při stomatologickém vyšetření pacientek nebyla ani u jedné pozorována pro syndrom typická fibromtózni hyperplázie gingivy. Výsledky vyšetření ukázaly, že obě pacientky mají volnou i připojenou gingivu fyziologického zbarvení, hloubka sulcu do 3mm. Papilla bleeding index (PBI) byl u jedné pacientky 20 a u druhé 31, CPITN (Community Periodontal Index of Treatment Needs) se pohyboval mezi stupni 0 a 2, tedy v některých místech byl patrný zubní kámen, ale nebyly nalezeny parodontální choboty.

Exomovým sekvenováním byla odhalena heterozygotní de novo patogenní varianta genu c.1606G>A p.(Ala536Thr) v segmentu tvořícím kanál S6 genu KCNN3 (NM_002249.6) u obou pacientek. U ostatních vyšetřovaných členů rodiny se tato varianta nevyskytovala. Varianta nebyla nalezena v populačních databázích (gnomAD, 1000G), ClinVar, HGMD ani dbSNP.

5. DISKUZE

5.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol

Databáze ERN Cranio ve FN Motol, která je využívána nejen v rámci projektu ERN, slouží jako komplexní a organizované úložiště informací o pacientech se vzácným onemocněním. V současné době obsahuje strukturované údaje o 113 pacientech. To je v kontextu vzácných onemocnění a jedné kliniky vysoké množství pacientů. Databáze je rozdělena na anonymizovanou a neanonymizovanou část, což přináší možnost sdílet pouze vybraná data a zároveň neztratit přehled o konkrétních pacientech. Obsahuje dva typy dat. První jsou údaje především klinické z oboru stomatologie, genetiky a všeobecného lékařství. Druhým typem dat jsou data zobrazující růst pacienta v čase včetně popisu, a to pomocí zobrazovacích metod 2D i 3D. Nejčastějším zdrojem obrazové dokumentace pořízené bez použití radiace jsou fotografie intra- a extraorální. Nejčastějším rentgenovým snímkem je orthopantomogram, což je typickou součástí stomatologické dokumentace. Databáze obsahuje i další typy rentgenových snímků a faciální skeny.

Jedním ze směrů spolupráce informatiky a medicíny je pomoc při diagnostice a navrhování léčebných metod s využitím IT nástrojů. Vzhledem k tomu, že databáze pacientů obsahuje především informace o nemocech a průběhu léčby pacientů, má potenciál stát se znalostní bází pro expertní systémy. Vhodným typem expertního systému by byl diagnostický systém (Berka P., 1998). Databáze může posloužit jako zdroj pro nový expertní systém, anebo jako rozšíření nějakého již existujícího systému a sloužit tak jako aktualizace znalostní báze. Příkladem takového systému by mohl být ADA XT, kde zadáváním jednotlivých dimorfických rysů systém postupně dojde k seznamu možných diagnóz (Ronicke S. et al., 2019). Naše databáze disponuje částí s popisem klinického vyšetření, takže by mohl být přidána do této znalostní báze. Pokud bychom chtěli využít obrazovou část naší databáze, mohli bychom uvažovat o systémech jako je PEDIA nebo DeepGestalt, kteří používají k diagnostice analýzu obrazu (Hsieh T. C. et al., 2019, Gurovich Y et al., 2019). Z databáze je možné využít jak snímky rentgenové, tak například faciální skeny. Při sestavování expertního systému by bylo dobré zvážit vytvoření mobilní aplikace, s přihlídnutím k trendu více využívat mobilní zařízení ve zdravotnictví (Gonçalves-Bradley D. C. et al., 2020). Systém by mohl pomoci identifikovat vzorce a trendy ve výskytu vzácných onemocnění, a tím umožnit odborníkům i v oblasti zubního lékařství lépe porozumět těmto onemocněním a řešit je.

Mimo možné využití jako zdroj dat, databáze ERN Cranio FN Motol již nyní poskytuje zdravotnickým pracovníkům komplexní zdroj, který mohou využívat. Integrací 2D a 3D zobrazovacích dat může databáze pomáhat lékařům při informovanějším rozhodování o péči o pacienty a umožnit tak přesnější a účinnější diagnostiku a léčbu vzácných onemocnění. Kromě toho existence databáze zlepšuje komunikaci mezi zdravotnickými pracovníky a podporuje spolupráci při léčbě vzácných onemocnění. Může tak docházet ke zrychlení diagnostiky, jejíž stanovení bývá právě u vzácných onemocnění velmi zdoluhavým procesem (Blöß S. et al., 2017). I v naší databázi disponujeme daty o pacientech, u kterých diagnóza ještě není definitivně potvrzena.

V neposlední řadě lze databázi využít pro výzkumné účely. Díky dlouhodobému shromažďování informací tato databáze přispívá k prohlubování znalostí léčby onemocnění ve stomatologii v průběhu celého dětského období pacienta. Tyto znalosti je vhodné pravidelně publikovat a rozšiřovat tak povědomí o možnostech terapie pacientů se vzácným onemocněním ve stomatologii.

5.2. Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management

Léčba pacientů na ED vyžaduje multidisciplinární spolupráci. Už jen při samotném stomatologickém ošetření by se tým měl skládat ze všeobecného zubního lékaře, protetika, ústního a čelistního chirurga, implantologa a ortodontisty. Z ostatních profesí můžeme jmenovat jasně opodstatněnou úlohu dermatologů a lékařských genetiků.

Podle systematického přehledu z roku 2016 jsou snímatelné (celkové i částečné) zubní náhrady obvykle dobře přijímanou léčbou, která nabízí dobré estetické výsledky a funkční žvýkání, i když je třeba je každých 3,5-4 roky vyměnit (Filius M. A. et al., 2016). Na naší klinice tyto snímatelné náhrady patří ke standardně zhotovovaným výrobkům. Hsieh et al. navrhují různé možnosti léčby pro různé věkové skupiny (Hsieh Y. L. et al., 2018). V průměru se s léčbou začíná ve věku 4 let, což se potvrdilo i u naší kohorty. Pro děti do 6 let (tj. v období dočasného chrupu) jsou nejlepší volbou dočasné snímací zubní náhrady. V případě potřeby lze provést rekonstrukci hypoplastických nebo malformovaných molárů pomocí nerezových korunek (Ou-Yang L. W. et al., 2019) a v tomto věku by měla být potvrzena diagnóza ED. Ve věku do 12 let (tj. v období smíšeného chrupu) je důležité podle potřeby upravit nebo vyměnit stávající protézy. V tomto věku lze zvážit implantáty v přední části dolní čelisti, zejména u bezzubých pacientů. U pacientů ve věku mezi 13 až 18 let (tj.

v období raně stálého chrupu) je možné zvážit ortodontickou léčbu a estetickou korekci tvaru stávajících zubů, je ovšem potřeba pracovat opatrně a vyhnout se vzniku resorbcí kořenů zubů (Levander E. et al., 1998). Tyto pozorování jsou v souladu i s naší studií.

U bezzubých pacientů se používají celkové náhrady, a to jak snímatelné, tak kotvené implantáty. U pacientů s alespoň jedním zubem lze zvážit zubní náhradu kotvenou na zub(y). U dospělých pacientů je standardním postupem zhotovení fixních zubních náhrad s případnou augmentací kosti a zavedením implantátů. Augmentace kosti má stejnou úspěšnost u pacientů s ED jako u pacientů bez tohoto onemocnění (Hsieh Y. L. et al., 2018). Míra selhání implantátů u dětí je vyšší (25,8 %) než u mladistvých (7,0 %) nebo dospělých (2,6 %) (Terheyden H. a Wüsthoff F., 2015). Zlepšení žvýkací funkce bylo patrné u našich pacientů a ke stejným závěrům dochází i literatura (Finnema K. et al., 2005).

Po ukončení růstu skeletu u pacientů s HED může být nutná ortognátní operace, zejména pokud nebyla dříve provedena žádná léčba (Preedy V., 2012). Naše skupina pacientů měla podobné výsledky ve vzhledu, diagnostice a léčbě jako ostatní pacienti s HED.

5.3. Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant

Představili jsme longitudinální pozorování dvou dvojčat s Zimmermann-Laband syndromem, kde jejich počáteční klinická diagnóza byla později potvrzena exonovým sekvenováním, po které následovala pokročilá bioinformatická analýza. Jeden případ dvojčat s ZLS publikován byl, ovšem diagnóza nebyla geneticky potvrzena (Reddy M. et al., 2018).

Lze zaznamenat jisté rozdíly mezi pacienty s variantou genu KCNN3 a KCNH1 ZLS. Fenotypy u pacientů s mutacemi ATP6V1B2 jsou obtížně srovnatelné, proto se jimi dále nezabýváme.

Epilepsie je přítomna u 89 % hlášených pacientů s KCNH1 ZLS. Přestože ani jeden z našich pacientů neměl v anamnéze epileptické záchvaty, nebyl u nich zaznamenán žádný záznam o tom, že by v dětství nebo v dospělosti podstoupili EEG vyšetření. Pět ze šesti dalších známých pacientů s KCNN3 ZLS bylo také bez záchvatů; šestý pacient měl epizody podobné epilepsii, ačkoli epilepsie nebyla nikdy definitivně diagnostikována (Bauer C. K. et al., 2109, Gripp K. W. et al., 2021). Epilepsie je velmi častá u KCNH1 ZLS, ale obecně se nevyskytuje u pacientů s KCNN3 ZLS, což by mohlo pomoci tyto dva typy onemocnění klinicky rozlišit.

Neurobehaviorální fenotyp u KCNN3 ZLS se zdá být mírnější než u u pacientů s KCNH1 ZLS. V literatuře nalezneme popsán různý stupeň mentálního postižení (mírný až těžký) u pacientů s KCNH1 i KCNN3 ZLS (Bauer C. K. et al., 2109, Gripp K. W. et al., 2021). U obou našich pacientů byl psychomotorický vývoj popsán jako normální v kojeneckém věku a opožděný v dětství. Nicméně v dospělosti byli obě pacientky socioekonomicky nezávislé a soběstačné. Jejich nezávislost naznačuje, že obě jsou v rámci normálního inteligenčního pásma. Tento poznatek by mohl být užitečný pro rodiče s KCNN3 ZLS dětmi, kteří hledají informace o prognóze.

Gingivální fibromatóza, která je považována za charakteristický znak tradičního ZLS, u našich pacientů nebyla přítomna. U pacientů s KCNH3 ZLS je přítomna v 79 % případů. U Bauerových pacientů s KCNN3 ZLS měl dospělý pacient těžkou GF, jedno dítě mělo výraznou GF a druhé bylo bez GF. (Bauer C. K. et al., 2019). Dva dětské pacienti ve studii Grippové mají GF, zatímco dospělý pacient nebyl postižen (Gripp et al., 2021), což naznačuje, že se u některých pacientů nemusí GF objevit vůbec.

Naše studie podtrhuje potřebu identifikovat více pacientů se ZLS s touto nebo jinými patogenními variantami KCNN3. Omezení našeho článku spočívá v tom, že jsme neměli možnost provést funkční vyšetření, a proto není jasné, jakým mechanismem naše varianta ovlivňuje funkci proteinu. Pokud by naše varianta ovlivňovala protein nějakým jiným způsobem, mohlo by to vysvětlit mírnější fenotyp našich pacientů.

6. ZÁVĚR

Hlavním cílem této práce bylo vytvoření metodiky tvorby a používání komplexní databáze, kterou by bylo následně možné využít v dalších projektech. Databáze v současnosti nabízí datovou strukturu pro bezpečné ukládání kazuistik konkrétních pacientů. Díky komplexnímu a centralizovanému úložišti dat lze databázi využít ke zjednodušení diagnostických a terapeutických procesů vzácných onemocnění v zubním lékařství. Vedlejší cíle, kterými je shromažďování a využívání dat databáze byly také splněny. V databázi projektu ERN Fakultní nemocnice Motol jsou v současné době uloženy informace o 113 pacientech trpících vzácnými onemocněními, přičemž stále přibývají další. Využitím 2D a 3D obrazové dokumentace lze poskytnout úplnější a přesnější zobrazení stavu pacienta, což usnadňuje identifikaci a diagnostiku vzácných onemocnění. Například záznamy pořízené faciálním skenem jsou využitelné v hodnocení pomocí porovnání snímků obličeje pacientů se snímky jejich vrstevníků. To je možné bez dalšího rentgenového vyšetření nebo jiných forem záření. I když ne u každého pacienta je možné dosáhnout všech požadovaných kroků léčby, personalizovaná péče o pacienty má zásadní význam pro zlepšení zdravotních výsledků a kvality života pacientů. Konkrétní příklady, kde data byla použita v klinické praxi, jsou prezentována v následujících dvou publikacích.

Naše studie týkající se ektodermální dysplázie poukazuje na potřebu informovanosti o časných příznacích ED v zubní a lékařské genetické praxi. Ideální plán stomatologického ošetření zahrnuje dočasné snímatelné náhrady v mladém věku, ortodontickou léčbu u dětí a dospívajících a později fixní náhrady včetně implantátů. Při správném stomatologickém ošetření se výrazně zlepší normální vývoj čelisti pacienta i jeho sebevědomí, což jsme u našich pacientů mohli pozorovat. Správným ošetřením zubů je zajištěn jednak normální vývoj čelisti pacienta a také pozitivní vliv na pacientovo sebevědomí. Včasná diagnostika a aktivní spolupráce mezi genetikem a zubním lékařem usnadní spolupráci s rodiči a pacienty a zajistí sekundární prevenci. Je žádoucí, aby genetik rozuměl možnostem stomatologického ošetření a mohl o nich s pacienty/rodiči diskutovat.

Prezentované pacientky se syndromem Zimmermann–Laband vykazují neobvykle mírný fenotyp ve srovnání s jinými publikovanými případy, což je důležitý diagnostický poznatek pro správné genetické poradenství pro pacienty s ZLS a jejich rodiny. Při klinickém podezření na ZLS by absence GF nebo přítomnost mírného mentálního deficitu namísto výrazného

mentálního deficitu nemělo sloužit k vyloučení diagnózy ZLS. Měla by naopak lékaře upozornit, aby zvážili gen KCNN3 nebo jiné kanálopatie jako možné příčiny. V diferenciální diagnostice by se nemělo zapomínat na Coffin-Sirisův (MIM: 135900) syndrom (CSS) a jeho geny. U našich pacientů bylo na CSS rovněž pomýšleno. V případě podezření na ZLS je nutné vyšetřit všechny tři potenciálně odpovědné geny (KCNH1, KCNN3 a ATP6V1B2), nejlépe pomocí robustních metod sekvenování nové generace, jako je ES nebo celogenomové sekvenování, a to z důvodu genetické heterogenity kanálopatií.

7. ZÁVĚR PRO KLINICKOU PRAXI

- Naplnění databáze informacemi o kazuistikách vzácných onemocnění pomáhá zpřehlednit léčbu těchto pacientů v klinické praxi. Dochází k podpoře mezioborové interakce a vzájemnému porozumění mezi všemi odborníky, kteří se podílejí na diagnostice a terapeutickém vedení pacientů s vzácným onemocněním. Je tak snadněji zajištěna optimální individuální péče v rámci multioborového přístupu.
- Data z databáze slouží jako podklady k navrženým postupům péče o pacienty a může být též využita ke shromažďování hodnocení efektivity různých terapeutických postupů a k identifikaci potenciálních terapeutických cílů pro budoucí výzkum.
- Vzhledem ke strukturovanosti dat a velkému obsahu 2D a 3D obrazové dokumentace může databáze sloužit jako podklad pro vznik expertního systému nebo podobného systému, v dnešní době pravděpodobně využívajícího umělou inteligenci a strojové učení. Zvažovat můžeme využití algoritmu případového uvažování.

8. SOUHRN

Vzácné onemocnění je taková nemoc, která se vyskytuje u méně než 1 z 2000 lidí. Kvalita života těchto lidí je často zhoršena tím, že stanovení diagnózy trvá i několik let. Asi 15% z těchto onemocnění má klinické projevy v orofaciální oblasti a zubní lékař může být prvním odborníkem, který na diagnózu upozorní. Znalostní systémy jsou programy, které napodobují rozhodovací schopnosti lidských expertů a mohou pomoci navrhnout možné návrhy diagnóz a tím pomoci lidským expertům i pacientům ke stanovení diagnózy rychleji. Je ovšem potřeba mít data strukturovaná.

Cílem této práce je představit metodiku tvorby databáze a práce s databází pacientů se vzácným onemocněním. Databáze je v práci popsána včetně technických parametrů a struktury. Takto rozříděná data mohou být využita jako znalostní báze pro znalostní systémy či sloužit jako podklad pro hodnocení splnění terapeutických postupů.

Dalšími cíly je shromažďování dat o pacientech na jednom centralizovaném místě a práce s daty. Metodické shromažďování dat pomáhá k sestavení dlouhodobého léčebného plánu a zpřehledňuje nejen konkrétní léčbu daného pacienta při mezioborové spolupráci, ale také umožňuje pacientky rychle seskupovat do větších celků a vyhledávat podobnosti jednotlivých případů stejného onemocnění. Databáze obsahuje nyní data o 113 pacientech, včetně 2D a 3D obrazů. Konkrétní příklady využití v praxi bylo ilustrováno dvěma případovými studii.

V případě ektodermální dysplázie poukážeme na potřebu informovanosti o časných příznacích tohoto onemocnění a na příkladech tří pacientů různého věku prezentujeme přístup k léčbě pacientů v různé věkové hladině. V období dočasného chrupu je vhodná rekonstrukce vertikálních vztahů čelistí a funkce stomatognátního systému pomocí snímacích náhrad. V době smířené a ranně stálého chrupu provádíme provizorní rekonstrukce estetické, popřípadě probíhá ortodontická léčba. V dospělosti můžeme uvažovat definitivní fixní řešení zubními implantáty.

U syndromu Zimmermann-Laband se ze stomatologického hlediska setkáváme s hyperplázií gingivy. Ovšem ne všichni pacienti s geneticky potvrzeným syndromem mají tyto typické projevy. V kazuistice prezentujeme neobvykle mírný fenotyp tohoto onemocnění, což je zajímavý diagnostický poznatek.

9. SUMMARY

A rare disease is one that occurs in less than 1 in 2000 people. The quality of life of these people is often impaired by the fact that diagnosis can take several years. About 15% of these diseases have clinical manifestations in the orofacial region and the dentist may be the first specialist to point out the diagnosis. Knowledge-based systems are programs that mimic the decision-making abilities of human experts and can help suggest possible diagnosis proposals, thereby helping human experts and patients to reach a diagnosis more quickly. However, there is a need to keep the data structured.

The aim of this dissertation thesis is to present a methodology for creating and working with a database of patients with rare diseases. The database is described in this thesis including technical parameters and structure. Such categorized data can be used as a knowledge base for knowledge-based systems or serve as a reference for evaluating therapeutic compliance.

Other goals are to collect patient data in one centralized place and to work with the data. The methodical collection of data helps to establish a long-term treatment plan and not only makes the specific treatment of a given patient more transparent in interdisciplinary collaboration, but also allows patients to be quickly grouped into larger units and to search for similarities between individual cases of the same disease. The database now contains data on 113 patients, including 2D and 3D images. Specific examples of use in practice were illustrated in two case studies.

In the case of ectodermal dysplasia, we highlight the need for awareness of the early signs of this disease and present an approach to the treatment of patients at different ages using three examples. During the period of primary dentition, reconstruction of the vertical relationships of the jaws and the function of the stomatognathic system using removable restorations is appropriate. In the period of mixed and early permanent dentition, we perform provisional aesthetic restorations or orthodontic treatment may be performed. In adulthood, we may consider definitive fixed solutions with dental implants.

In the Zimmermann-Laband syndrome, from a dental point of view, we encounter gingival hyperplasia. However, not all patients with genetically confirmed syndrome have these typical manifestations. In this case report, we present an unusually mild phenotype of this disease, which is an interesting diagnostic finding.

10. LITERATURA

1. *A GUIDE TO 3D LASER SCANNING AND 3D FACE SCANNING* [online]. [vid. 2023-01-14]. Dostupné z: <https://makenica.com/a-guide-to-3d-laser-scanning-and-3d-face-scanning/>
2. AHMAD, Irfan a Fahad AL-HARBI. *3D Printing in Dentistry 2019/2020*. London: Quintessence Publishing, 2019. ISBN 9781119130536.
3. ALGOFACE.AI. *Face Recognition vs. Face Analysis: What's the Difference?* [online]. 2021 [vid. 2023-01-23]. Dostupné z: <https://www.algoface.ai/face-recognition-vs-face-analysis-whats-the-difference/>
4. ALIREZAI, Najmeh, Kristin D. KERNOHAN, Taila HARTLEY, Jacek MAJEWSKI a Toby Dylan HOCKING. ClinPred: Prediction Tool to Identify Disease-Relevant Nonsynonymous Single-Nucleotide Variants. *American Journal of Human Genetics* [online]. 2018, **103**(4), 474–483 [vid. 2021-06-20]. ISSN 15376605. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajhg.2018.08.005
5. ALLIOT-LICHT, Brigitte, Charlene LUSSON, Isabelle HYON, Sylvie DAJEAN-TRUTAUD, Cédric LE CAIGNEC a Serena LOPEZ-CAZAUX. Signes extra-oraux à rechercher face à des signes bucco-dentaires d'alerte de maladies d'origine génétique. *Comptes Rendus - Biologies* [online]. 2015, **338**(1), 48–57. ISSN 17683238. Dostupné z: doi:10.1016/j.crvi.2014.10.001
6. AMBERGER, Joanna S, Carol A BOCCHINI, Alan F SCOTT a Ada HAMOSH. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. *Nucleic Acids Research* [online]. 2019, **47**, 6 [vid. 2023-01-13]. Dostupné z: doi:10.1093/nar/gky1151
7. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. Guideline on dental management of heritable dental developmental anomalies. *Pediatric Dentistry*. 2013, **38**(6), 302–307. ISSN 01641263.
8. *Anomaly definition of anomaly by Medical dictionary* [online]. 2023 [vid. 2022-08-07]. Dostupné z: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/anomaly>
9. AYNECHI, Noyan, Brent E. LARSON, Vladimir LEON-SALAZAR a Soraya BEIRAGHI. Accuracy and precision of a 3D anthropometric facial analysis with and without landmark labeling before image acquisition. *Angle Orthodontist* [online]. 2011, **81**(2), 245–252. Dostupné z: doi:10.2319/041810-210.1
10. BARTZELA, Theodosia N, Carine CARELS, Jaap C MALTHA, Agnes BLOCH-ZUPAN, Joan THERESE RICHTSMEIER a David CLOUTHIER. Update on 13 Syndromes Affecting Craniofacial and Dental Structures. *Frontiers in Physiology* | www.frontiersin.org [online]. 2017, **8**(1038), 25 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: doi:10.3389/fphys.2017.01038
11. BAUER, Christiane K., Paolo CALLIGARI, Francesca Clementina RADIO, Viviana CAPUTO, Maria Lisa DENTICI, Nadia FALAH, Frances HIGH, Francesca PANTALEONI,

- Sabina BARRESI, Andrea CIOLFI, Simone PIZZI, Alessandro BRUSELLES, Richard PERSON, Sarah RICHARDS, Megan T. CHO, Daniela J. CLAPS SEPULVEDA, Stefano PRO, Roberta BATTINI, Giuseppe ZAMPINO, Maria Cristina DIGILIO, Gianfranco BOCCHINFUSO, Bruno DALLAPICCOLA, Lorenzo STELLA a Marco TARTAGLIA. Mutations in KCNK4 that Affect Gating Cause a Recognizable Neurodevelopmental Syndrome. *American Journal of Human Genetics* [online]. 2018, **103**(4), 621–630 [vid. 2023-02-06]. ISSN 0002-9297. Dostupné z: doi:10.1016/J.AJHG.2018.09.001
12. BENDEL, Wolfgang. *Mastering digital dental photography* [online]. B.m.: Quintessence Publishing, 2006 [vid. 2023-01-15]. ISBN 9781850971528. Dostupné z: https://www.goodreads.com/work/best_book/6253939-mastering-digital-dental-photography
 13. BERKA, Petr. *Expertní systémy* [online]. 1. vyd. Praha: Vysoká škola ekonomická, Fakulta informatiky a statistiky, 1998. ISBN 80-7079-873-4. Dostupné z: https://sorry.vse.cz/~berka/docs/izi229/es_3prt.pdf
 14. BEYNON-DAVIES, Paul. *Database systems* [online]. 3. vyd. New York: PALGRAVE MACMILLAN, 2004. ISBN 1-4039-1601-2. Dostupné z: doi:10.1145/122058.122059
 15. BLÖSS, Susanne, Christian KLEMMANN, Ann Katrin ROTHER, Sandra MEHMECKE, Ulrike SCHUMACHER, Urs MÜCKE, Martin MÜCKE, Christiane STIEBER, Frank KLAWONN, Xiaowei KORTUM, Werner LECHNER a Lorenz GRIGULL. Diagnostic needs for rare diseases and shared prediagnostic phenomena: Results of a German-wide expert Delphi survey. *PLoS ONE* [online]. 2017, **12**(2) [vid. 2021-06-03]. ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0172532
 16. BRASIL, Sandra, Carlota PASCOAL, Rita FRANCISCO, Vanessa Dos Reis FERREIRA, Paula A. VIDEIRA a Gonçalo VALADÃO. *Artificial intelligence (AI) in rare diseases: Is the future brighter?* [online]. B.m.: MDPI AG. 1. prosinec 2019 [vid. 2021-05-19]. ISSN 20734425. Dostupné z: doi:10.3390/genes10120978
 17. CAMERON, Angus C a Richard P WIDMER. *Handbook of pediatric dentistry* [online]. 3. vyd. B.m.: Elsevier, 2008 [vid. 2023-02-14]. ISBN 978 0 7234 3452 8. Dostupné z: <https://books-library.net/files/download-pdf-ebooks.org-1519330145Iz3C6.pdf>
 18. CARTER, Hannah, Christopher DOUVILLE, Peter D. STENSON, David N. COOPER a Rachel KARCHIN. Identifying Mendelian disease genes with the variant effect scoring tool. *BMC genomics* [online]. 2013, **14 Suppl 3**(Suppl 3) [vid. 2021-06-20]. ISSN 14712164. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2164-14-s3-s3
 19. CASTORI, Marco, Michele VALIANTE, Giulia PASCOLINI, Vincenzo LEUZZI, Antonio PIZZUTI a Paola GRAMMATICO. Clinical and genetic study of two patients with Zimmermann-Laband syndrome and literature review. *European journal of medical genetics*

- [online]. 2013, **56**(10), 570–576 [vid. 2023-02-06]. ISSN 1878-0849. Dostupné z: doi:10.1016/J.EJMG.2013.08.004
20. CLAUSS, Francois, Etienne WALTMANN, Philippe BARRIERE, Smaïl HADJ-RABIA, Marie Cecile MANIÈRE a Matthieu SCHMITTBUHL. Dento-maxillo-facial phenotype and implants-based oral rehabilitation in Ectodermal Dysplasia with WNT10A gene mutation: Report of a case and literature review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* [online]. 2014, **42**(6), e346–e351. ISSN 18784119. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcms.2014.01.037
 21. CLUZEAU, Céline, Smail HADJ-RABIA, Marguerite JAMBOU, Sourour MANSOUR, Philippe GUIGUE, Sahben MASMOUDI, Elodie BAL, Nicolas CHASSAING, Marie Claire VINCENT, Géraldine VIOT, François CLAUSS, Marie Cécile MANIÈRE, Steve TOUPENAY, Martine LE MERRER, Stanislas LYONNET, Valérie CORMIER-DAIRE, Jeanne AMIEL, Laurence FAIVRE, Yves DE PROST, Arnold MUNNICH, Jean Paul BONNEFONT, Christine BODEMER a Asma SMAHI. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Human Mutation* [online]. 2011, **32**(1), 70–72 [vid. 2020-06-28]. ISSN 10981004. Dostupné z: doi:10.1002/humu.21384
 22. DARLINGTON, Keith. Aspects of Intelligent Systems Explanation. *Universal Journal of Control and Automation* [online]. 2013, **1**(2), 40–51 [vid. 2023-01-21]. Dostupné z: <https://www.hrpub.org/download/201309/ujca.2013.010204.pdf>
 23. DE KOCK, Elma. Chapter 6 - Expert Systems and knowledge acquisition. In: [online]. B.m.: University of Pretoria etd, 2003, s. 19. Dostupné z: <https://repository.up.ac.za/bitstream/handle/2263/22959/06Chapter6.pdf>
 24. DEMLOVÁ, Marie. Predikátová logika. In: *Logika a grafy* [online]. B.m.: Faculty of Electrical Engineering, 2019 [vid. 2023-01-21], s. 22–24. Dostupné z: <https://math.fel.cvut.cz/en/people/demlova/lgr/p-lgr806.pdf>
 25. DHARSSI, Safiyya, Durhane WONG-RIEGER, Matthew HAROLD a Sharon TERRY. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2017, **12**(1), 1–13. ISSN 17501172. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-017-0618-0
 26. ERN CPMS - [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: <https://cpms.ern-net.eu/login/?next=/insight/>
 27. ERN-CRANIO. *ERN CRANIO* [online]. [vid. 2023-02-14]. Dostupné z: <https://ern-cranio.eu/about/ern-cranio/>
 28. EUROPEAN COMMISSION. *Rare diseases* [online]. 2022 [vid. 2023-01-09]. Dostupné z: https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/steering-group/rare-diseases_en
 29. EUROPEAN COMMISSION. *European Reference Networks* [online]. [vid. 2023-02-14]. Dostupné z: https://health.ec.europa.eu/european-reference-networks/overview_en

30. EURORDIS. “Rare Diseases: understanding this Public Health Priority [online]. 2005 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: https://www.eurordis.org/wp-content/uploads/2009/12/princeps_document-EN.pdf
31. FAVIEZ, Carole, Xiaoyi CHEN, Nicolas GARCELON, Antoine NEURAZ, Bertrand KNEBELMANN, Rémi SALOMON, Stanislas LYONNET, Sophie SAUNIER a Anita BURGUN. Diagnosis support systems for rare diseases: A scoping review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2020, **15**(1), 1–16 [vid. 2023-01-22]. ISSN 17501172. Dostupné z: doi:10.1186/S13023-020-01374-Z/TABLES/5
32. FEIGENBAUM, Edward A. Expert Systems: Principles and Practice. *The Encyclopedia of Computer Science and Engineering* [online]. 1992, **581**, 1–12. Dostupné z: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.34.9207>
33. FERRAZZANO, Gianmaria F, Claudia SALERNO, Giancarla SANGIANANTONI, Silvia CARUSO, Aniello INGENITO a Tiziana CANTILE. The Effect of Dental Treatment under General Anesthesia on Quality of Life and Growth and Blood Chemistry Parameters in Uncooperative Pediatric Patients with Compromised Oral Health: A Pilot Study [online]. 2020, **17**(4407), 15 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph17124407
34. FILIUS, M. A., M. S. CUNE, G. M. RAGHOEBAR, A. VISSINK a A. VISSER. *Prosthetic treatment outcome in patients with severe hypodontia: A systematic review* [online]. B.m.: Blackwell Publishing Ltd. 1. květen 2016 [vid. 2021-04-26]. ISSN 13652842. Dostupné z: doi:10.1111/joor.12384
35. FINNEMA, Katrina J, Gerry M RAGHOEBAR, Henny J A MEIJER a Arjan VISSINK. Oral rehabilitation with dental implants in oligodontia patients. *The International journal of prosthodontics* [online]. 2005, **18**(3), 203–9 [vid. 2020-04-09]. ISSN 0893-2174. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15945306>
36. GENETICS HOME REFERENCE. Hypohidrotic ectodermal dysplasia - Genetics Home Reference - NIH. *National Library of Medicine* [online]. 2019. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hypohidrotic-ectodermal-dysplasia#statistics>
37. GONÇALVES-BRADLEY, DC, AR J MARIA, I RICCI-CABELLO, G VILLANUEVA, MS FØNHUS, C GLENTON, S LEWIN, N HENSCHKE, BS BUCKLEY, GL MEHL, T TAMRAT a S SHEPPERD. Mobile technologies to support healthcare provider to healthcare provider communication and management of care (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020, (8), 105. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD012927.pub2.www.cochranelibrary.com
38. GÓRECKI, Jan. *Expertní systémy*. Karviná: Slezská univerzita v Opavě Obchodně podnikatelská fakulta v Karviné, 2017.

39. GORLIN, Robert J., M. Michael COHEN a L. Stefan. LEVIN. *Syndromes of the head and neck* [online]. 4. vyd. B.m.: Oxford University Press, 1990 [vid. 2023-01-13]. ISBN 0195045181.
40. GRABER, Mark, Ruthanna GORDON a Nancy FRANKLIN. *Reducing diagnostic errors in medicine: What's the goal?* [online]. B.m.: Lippincott Williams and Wilkins. 1. říjen 2002 [vid. 2021-06-07]. ISSN 10402446. Dostupné z: doi:10.1097/00001888-200210000-00009
41. GRIPP, Karen W., Sarah F. SMITHSON, Ingrid J. SCURR, Julia BAPTISTA, Anirban MAJUMDAR, Germaine PIERRE, Maggie WILLIAMS, Lindsay B. HENDERSON, Ingrid M. WENTZENSEN, Heather MCLAUGHLIN, Lisette LEEUWEN, Marleen E.H. SIMON, Ellen VAN BINSBERGEN, Mary Beth P. DINULOS, Julie D. KAPLAN, Anne MCRAE, Andrea SUPERTI-FURGA, Jean Marc GOOD a Kerstin KUTSCHE. Syndromic disorders caused by gain-of-function variants in KCNH1, KCNK4, and KCNN3—a subgroup of K⁺ channelopathies. *European journal of human genetics : EJHG* [online]. 2021, **29**(9), 1384–1395 [vid. 2023-02-06]. ISSN 1476-5438. Dostupné z: doi:10.1038/S41431-021-00818-9
42. GUROVICH, Yaron, Yair HANANI, Omri BAR, Guy NADAV, Nicole FLEISCHER, Dekel GELBMAN, Lina BASEL-SALMON, Peter M. KRAWITZ, Susanne B. KAMPHAUSEN, Martin ZENKER, Lynne M. BIRD a Karen W. GRIPP. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nature Medicine* [online]. 2019, **25**(1), 60–64 [vid. 2021-06-20]. ISSN 1546170X. Dostupné z: doi:10.1038/s41591-018-0279-0
43. HANISCH, M., L. HANISCH, K. BENZ, J. KLEINHEINZ a J. JACKOWSKI. Development of a database to record orofacial manifestations in patients with rare diseases: a status report from the ROMSE (recording of orofacial manifestations in people with rare diseases) database. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2017, **55**(5), 500–503. ISSN 15321940. Dostupné z: doi:10.1016/J.BJOMS.2017.02.003
44. HEIKE, Carrie L, Kristen UPSON, Erik STUHAUG a Seth M WEINBERG. 3D digital stereophotogrammetry: a practical guide to facial image acquisition [online]. 2010, **6**(18), 11 [vid. 2023-01-15]. Dostupné z: doi:10.1186/1746-160X-6-18
45. HENDERSON, Harry. *Encyclopedia of Computer science and technology* [online]. Revised Edition. New York: Facts On File, Inc., 2009 [vid. 2023-01-20]. ISBN 978-0-8160-6382-6. Dostupné z: <https://doc.lagout.org/Others/Encyclopedia of Computer Science and Technology - %28Malestrom%29.pdf>
46. HÉON-KLIN, Véronique. European Reference networks for rare diseases: what is the conceptual framework? *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2017, **12**(137), 9 [vid. 2023-02-14]. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-017-0676-3
47. HSIEH, Tzung Chien, Martin A. MENSAH, Jean T. PANTEL, Dione AGUILAR, Omri BAR, Allan BAYAT, Luis BECERRA-SOLANO, Heidi B. BENTZEN, Saskia BISKUP, Oleg BORISOV, Oivind BRAATEN, Claudia CIACCIO, Marie COUTELIER, Kirsten

- CREMER, Magdalena DANYEL, Svenja DASCHKEY, Hilda David EDEN, Koenraad DEVRIENDT, Sandra WILSON, Sofia DOUZGOU, Dejan ĐUKIĆ, Nadja EHMKE, Christine FAUTH, Björn FISCHER-ZIRNSAK, Nicole FLEISCHER, Heinz GABRIEL, Luitgard GRAUL-NEUMANN, Karen W. GRIPP, Yaron GUROVICH, Asya GUSINA, Nechama HADDAD, Nurulhuda HAJJIR, Yair HANANI, Jakob HERTZBERG, Konstanze HOERTNAGEL, Janelle HOWELL, Ivan IVANOVSKI, Angela KAINDL, Tom KAMPHANS, Susanne KAMPHAUSEN, Catherine KARIMOV, Hadil KATHOM, Anna KERYAN, Alexej KNAUS, Sebastian KÖHLER, Uwe KORNAK, Alexander LAVROV, Maximilian LEITHEISER, Gholson J. LYON, Elisabeth MANGOLD, Purificación Marín REINA, Antonio Martinez CARRASCAL, Diana MITTER, Laura Morlan HERRADOR, Guy NADAV, Markus NÖTHEN, Alfredo ORRICO, Claus Eric OTT, Kristen PARK, Borut PETERLIN, Laura PÖLSLER, Annick RAAS-ROTHSCHILD, Linda RANDOLPH, Nicole REVENCU, Christina Ringmann FAGERBERG, Peter Nick ROBINSON, Stanislav ROSNEV, Sabine RUDNIK, Gorazd RUDOLF, Ulrich SCHATZ, Anna SCHOSSIG, Max SCHUBACH, Or SHANOON, Eamonn SHERIDAN, Pola SMIRIN-YOSEF, Malte SPIELMANN, Eun Kyung SUK, Yves SZNAJER, Christian T. THIEL, Gundula THIEL, Alain VERLOES, Irena VRECAR, Dagmar WAHL, Ingrid WEBER, Korina WINTER, Marzena WIŚNIEWSKA, Bernd WOLLNIK, Ming W. YEUNG, Max ZHAO, Na ZHU, Johannes ZSCHOCKE, Stefan MUNDLOS, Denise HORN a Peter M. KRAWITZ. PEDIA: prioritization of exome data by image analysis. *Genetics in Medicine* [online]. 2019, **21**(12), 2807–2814 [vid. 2021-06-20]. ISSN 15300366. Dostupné z: doi:10.1038/s41436-019-0566-2
48. HSIEH, Yuan Lynn, Michael RAZZOOG a Sabrina Garcia HAMMAKER. Oral care program for successful long-term full mouth habilitation of patients with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Case Reports in Dentistry* [online]. 2018, **2018** [vid. 2020-11-17]. ISSN 20906455. Dostupné z: doi:10.1155/2018/4736495
49. HUPTYCH, Michal. *Konceptualizace, komunikace a reprezentace znalostí* [online]. 2018 [vid. 2023-01-21]. Dostupné z: https://cw.fel.cvut.cz/b181/_media/courses/a6m33li/konceptualizace.pdf
50. IFPMA. *RARE DISEASES: shaping a future with no-one left behind* [online]. Paris: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations and Associations, 2017 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA_Rare_Diseases_Brochure_28Feb2017_FINAL.pdf
51. ITIN, Peter H. Etiology and pathogenesis of ectodermal dysplasias. *American Journal of Medical Genetics, Part A* [online]. 2014, **164**(10), 2472–2477. ISSN 15524833. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.36550

52. IVÁNEK, Jiří. *Stručně o zpracování znalostí v expertních systémech* [online]. 2014. Dostupné z: https://sites.ff.cuni.cz/uisk/wp-content/uploads/sites/62/2016/01/Stručně-o-zpracování- znalostí-v-expertních-systémech_Ivánek.pdf
53. JIANG, Yicheng, Bensheng QIU, Chunsheng XU a Chuanfu LI. The Research of Clinical Decision Support System Based on Three-Layer Knowledge Base Model. *Journal of Healthcare Engineering* [online]. 2017, **2017**. ISSN 20402309. Dostupné z: doi:10.1155/2017/6535286
54. KAMÍNEK, Milan, Marie ŠTEFKOVÁ, Jaroslav RACEK, Miloš ŠPIDLEN, Magdalena KOŤOVÁ, Ivo MAREK a Irena KLÍMOVÁ. *Ortodoncie*. 1st vyd. Praha 5: Galén, 2014. ISBN 978-80-7492-112-4.
55. KOLODNER, Janet L. An Introduction to Case-Based Reasoning. *Artificial Intelligence Review*. 1992, **6**, 3–34.
56. KORTÜM, Fanny, Viviana CAPUTO, Christiane K. BAUER, Lorenzo STELLA, Andrea CIOLFI, Malik ALAWI, Gianfranco BOCCHINFUSO, Elisabetta FLEX, Stefano PAOLACCI, Maria Lisa DENTICI, Paola GRAMMATICO, Georg Christoph KORENKE, Vincenzo LEUZZI, David MOWAT, Lal D.V. NAIR, Thi Tuyet Mai NGUYEN, Patrick THIERRY, Susan M. WHITE, Bruno DALLAPICCOLA, Antonio PIZZUTI, Philippe M. CAMPEAU, Marco TARTAGLIA a Kerstin KUTSCHE. Mutations in KCNH1 and ATP6V1B2 cause Zimmermann-Laband syndrome. *Nature Genetics* [online]. 2015, **47**(6), 661–667. ISSN 15461718. Dostupné z: doi:10.1038/NG.3282
57. LEVANDER, Eva, Olle MALMGREN a Kristina STENBACK. Apical root resorption during orthodontic treatment of patients with multiple aplasia: A study of maxillary incisors. *European Journal of Orthodontics* [online]. 1998, **20**(4), 427–434. ISSN 01415387. Dostupné z: doi:10.1093/ejo/20.4.427
58. LI, Qigang, Keyan ZHAO, Carlos D. BUSTAMANTE, Xin MA a Wing H. WONG. Xrare: a machine learning method jointly modeling phenotypes and genetic evidence for rare disease diagnosis. *Genetics in Medicine* [online]. 2019, **21**(9), 2126–2134 [vid. 2021-05-19]. ISSN 15300366. Dostupné z: doi:10.1038/s41436-019-0439-8
59. LIEBOWITZ, Jay. *The handbook of applied expert systems* [online]. B.m.: CRC Press LLC, 2019 [vid. 2021-05-12]. ISBN 0849331064. Dostupné z: https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=WzX3DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=The+Handbook+of+Applied+Expert+Systems+edited+by+Jay+Liebowitz+citation&ots=oNhqeQvX8_&sig=CH84NZzlNCDCM2UTqZKn5KUnJuA
60. LOGOZZO, Silvia, Elisabetta M. ZANETTI, Giordano FRANCESCHINI, Ari KILPELÄ a Anssi MÄKYNEN. Recent advances in dental optics – Part I: 3D intraoral scanners for

- restorative dentistry. *Optics and Lasers in Engineering* [online]. 2014, **54**, 203–221. ISSN 0143-8166. Dostupné z: doi:10.1016/J.OPTLASENG.2013.07.017
61. LUO, En, Hanghang LIU, Qiucheng ZHAO, Bing SHI a Qianming CHEN. Dental-craniofacial manifestation and treatment of rare diseases. *International Journal of Oral Science* [online]. 2019, **11**(1). ISSN 20493169. Dostupné z: doi:10.1038/s41368-018-0041-y
 62. MAŘÍK, Vladimír, Olga ŠTĚPÁNKOVÁ a Jiří LAŽANSKÝ. *Umělá inteligence 2*. 1. vyd. Praha: Academia Praha, 1997. ISBN 80-200-0504-8.
 63. MIMURA, Mariko, Haruhi ABE a Takeshi YAMAMOTO. *Orphan Drugs & Rare Diseases: Japan* [online]. B.m.: White Publishing Resources, 2022 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: <https://pharmaboardroom.com/legal-articles/orphan-drugs-rare-diseases-japan/>
 64. *OMIM Frequently Asked Questions - OMIM* [online]. [vid. 2023-01-13]. Dostupné z: <https://www.omim.org/help/faq>
 65. *Orphanet* [online]. 2023 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=CS
 66. OU-YANG, L. W., T. Y. LI a A. I. TSAI. Early prosthodontic intervention on two three-year-old twin girls with ectodermal dysplasia. *European Journal of Paediatric Dentistry* [online]. 2019, **20**(2), 139–142. ISSN 2035648X. Dostupné z: doi:10.23804/ejpd.2019.20.02.11
 67. PAN, Fangwei, Jialing LIU, Yueyan CEN, Ye CHEN, Ruilie CAI, Zhihe ZHAO, Wen LIAO a Jian WANG. Accuracy of RGB-D camera-based and stereophotogrammetric facial scanners: a comparative study. *Journal of Dentistry* [online]. 2022, **127**, 104302. ISSN 0300-5712. Dostupné z: doi:10.1016/J.JDENT.2022.104302
 68. PAPADIMITRIOU, Sofia, Andrea GAZZO, Nassim VERSBRAEGEN, Charlotte NACHTEGAEL, Jan AERTS, Yves MOREAU, Sonia VAN DOOREN, Ann NOWÉ, Guillaume SMITS a Tom LENAERTS. Predicting disease-causing variant combinations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 2019, **116**(24), 11878–11887 [vid. 2021-06-20]. ISSN 10916490. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1815601116
 69. PRASHANTH, S a Seema DESHMUKH. Ectodermal Dysplasia: A Genetic Review. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* [online]. 2012, **5**(3), 197–202. ISSN 0974-7052. Dostupné z: doi:10.5005/jp-journals-10005-1165
 70. PREEDY, Victor R. *Handbook of Anthropometry: Physical Measures of Human Form in Health and Disease* [online]. New York: Springer New York, 2012. ISBN 9781441917881. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4419-1788-1
 71. PROFFIT, William R., Henry W. FIELDS, Brent. LARSON a David M. SARVER. *Contemporary Orthodontics*. 6th vyd. B.m.: Mosby, 2018. ISBN 9780323543873.

72. RAO, Aditya, Saipradeep VG, Thomas JOSEPH, Sujatha KOTTE, Naveen SIVADASAN a Rajgopal SRINIVASAN. Phenotype-driven gene prioritization for rare diseases using graph convolution on heterogeneous networks. *BMC Medical Genomics* [online]. 2018, **11**(1) [vid. 2021-06-20]. ISSN 17558794. Dostupné z: doi:10.1186/s12920-018-0372-8
73. *RARE Disease Facts - Global Genes* [online]. [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: <https://globalgenes.org/rare-disease-facts/>
74. RATH, Ana, Radka KREMLÍKOVÁ POUROVÁ, Pavel TESNER, Markéta VLČKOVÁ, Milan MACEK, Eva KOŠŤÁLOVÁ, Dalibor SLOVÁK, Miroslav ZVOLSKÝ a Dana KREJČOVÁ, ed. *Seznam vzácných nemocí a synonym v abecedním pořadí* [online]. B.m.: Orphanet Report Series, Sbíрка vzácných nemocí, 2021. Dostupné z: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Seznam_vzacnych_onemocneni_a_synonym.pdf
75. REDDY, Manjunath, Vijay MEHETRE, Priyadarshani Jayprakash GIR a Varsha RANMARE. An Extremely Rare Presentation of Zimmermann-Laband Syndrome in a Twin. *Annals of maxillofacial surgery* [online]. 2018, **8**(2), 352–354 [vid. 2023-02-06]. ISSN 2231-0746. Dostupné z: doi:10.4103/AMS.AMS_203_17
76. REYES-REALI, Julia, María Isabel MENDOZA-RAMOS, Efraín GARRIDO-GUERRERO, Claudia F. MÉNDEZ-CATALÁ, Adolfo R. MÉNDEZ-CRUZ a Glustein POZO-MOLINA. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: clinical and molecular review. *International Journal of Dermatology* [online]. 2018, **57**(8), 965–972. ISSN 13654632. Dostupné z: doi:10.1111/ijd.14048
77. RICHARDS, Sue, Nazneen AZIZ, Sherri BALE, David BICK, Soma DAS, Julie GASTIER-FOSTER, Wayne W. GRODY, Madhuri HEGDE, Elaine LYON, Elaine SPECTOR, Karl VOELKERDING a Heidi L. REHM. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine* [online]. 2015, **17**(5), 405–424 [vid. 2021-06-20]. ISSN 15300366. Dostupné z: doi:10.1038/gim.2015.30
78. RONICKE, Simon, Martin C. HIRSCH, Ewelina TÜRK, Katharina LARIONOV, Daphne TIENTCHEU a Annette D. WAGNER. Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2019, **14**(1), 69 [vid. 2021-05-19]. ISSN 1750-1172. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-019-1040-6
79. SALERNO, Claudia, Valeria D'AVOLA, Luca OBERTI, Elena ALMONTE, Elena Maria BAZZINI, Gianluca Martino TARTAGLIA a Maria Grazia CAGETTI. Rare Genetic Syndromes and Oral Anomalies: A Review of the Literature and Case Series with a New

- Classification Proposal. *Children (Basel, Switzerland)* [online]. 2021, **9**(1) [vid. 2023-01-09]. ISSN 2227-9067. Dostupné z: doi:10.3390/CHILDREN9010012
80. SHARMA, Anil. *Introduction to Artificial Intelligence and Expert Systems* [online]. New Delhi: EXCEL BOOKS PRIVATE LIMITED, 2015. Dostupné z: https://ebooks.lpude.in/computer_application/ad/DCAP310_INTRODUCTION_TO_ARTIFICIAL_INTELLIGENCE_AND_EXPERT_SYSTEMS.pdf
81. SHEIKHTAHERI, Abbas, Farahnaz SADOUGHI a Zahra HASHEMI DEHAGHI. *Developing and using expert systems and neural networks in medicine: A review on benefits and challenges* [online]. B.m.: Springer New York LLC. 2014 [vid. 2021-06-07]. ISSN 1573689X. Dostupné z: doi:10.1007/s10916-014-0110-5
82. SCHAEFER, Julia, Moritz LEHNE, Josef SCHEPERS, Fabian PRASSER a Sylvia THUN. The use of machine learning in rare diseases: a scoping review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2020, **15**(145), 10 [vid. 2023-01-22]. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-020-01424-6
83. SCHMALZ, Gerhard, Carolina ARRIAGADA-VARGAS, Teresa ABELEIRA-PAZOS, Mercedes OUTUMURO-RIAL, Eliane GARCÍA-MATO, Iván VARELA-ANEIROS, Jacobo LIMERES-POSSE, Pedro DIZ-DIOS a Márcio DINIZ-FREITAS. Clinical Medicine Rare Disorders: Diagnosis and Therapeutic Planning for Patients Seeking Orthodontic Treatment. *J. Clin. Med* [online]. 2022, **2022**(1527), 19 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: doi:10.3390/jcm11061527
84. SMEDLEY, Damian, Julius O.B. JACOBSEN, Marten JÄGER, Sebastian KÖHLER, Manuel HOLTGREWE, Max SCHUBACH, Enrico SIRAGUSA, Tomasz ZEMOJTEL, Orion J. BUSKE, Nicole L. WASHINGTON, William P. BONE, Melissa A. HAENDEL a Peter N. ROBINSON. Next-generation diagnostics and disease-gene discovery with the Exomiser. *Nature Protocols* [online]. 2015, **10**(12), 2004–2015 [vid. 2021-06-20]. ISSN 17502799. Dostupné z: doi:10.1038/nprot.2015.124
85. ŠIMEK, Michal. *3D tištěné ortodontické modely vzniklé na podkladě intraorálního skenování*. B.m., 2021. 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze.
86. TERHEYDEN, Hendrik a Falk WÜSTHOFF. Occlusal rehabilitation in patients with congenitally missing teeth—dental implants, conventional prosthetics, tooth autotransplants, and preservation of deciduous teeth—a systematic review. *International Journal of Implant Dentistry* [online]. 2015, **1**(30), 25. ISSN 2198-4034. Dostupné z: doi:10.1186/s40729-015-0025-z
87. TOUPENAY, S., N. RAZANAMIHAJA, A. BERDAL a M. L. BOY-LEFÈVRE. Rare diseases with oral components: Care course and quality of life. *Community Dental Health* [online]. 2013, **30**(1), 10–14. ISSN 0265539X. Dostupné z: doi:10.1922/CDH_2811Toupenay05

88. TRIPATHI, K P. A Review on Knowledge-based Expert System: Concept and Architecture. *Artificial Intelligence Techniques-Novel Approaches & Practical Applications*. 2011, **4**, 19–23. ISSN 2579-003X.
89. ÚŘEDNÍ VĚSTNÍK EVROPSKÉ UNIE. *NARÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění* [online]. 22. leden 2000 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=CS>
90. ÚZIS. *Terminologie vzácných onemocnění, databáze Orphanet - ÚZIS ČR* [online]. [vid. 2023-01-13]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--klasifikace--orphanet>
91. *Variation | definition of variation by Medical dictionary* [online]. 2023 [vid. 2022-08-07]. Dostupné z: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/variation>
92. WAGNER, William P. Trends in expert system development: A longitudinal content analysis of over thirty years of expert system case studies. *Expert Systems with Applications* [online]. 2017, **76**, 85–96. ISSN 09574174. Dostupné z: doi:10.1016/J.ESWA.2017.01.028
93. WAMPFLER, Jonathan Johannes a Nikolaos GKANTIDIS. Superimposition of serial 3-dimensional facial photographs to assess changes over time: A systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* [online]. 2022, **161**(2), 182-197.e2. ISSN 0889-5406. Dostupné z: doi:10.1016/J.AJODO.2021.06.017
94. WHITTINGTON, Adam, Sarah STEIN a Brandi KENNER-BELL. Acro-Dermato-Ungual-Lacrimar-Tooth Syndrome: An Uncommon Member of the Ectodermal Dysplasias. *Pediatric Dermatology* [online]. 2016, **33**(5), e322–e326. ISSN 15251470. Dostupné z: doi:10.1111/pde.12938
95. YANG, Xi, Zhuo SONG, Chengkun WU, Wei WANG, Gen LI, Wei ZHANG, Lingqian WU a Kai LU. Constructing a database for the relations between CNV and human genetic diseases via systematic text mining. *BMC Bioinformatics* [online]. 2018, **19**(Suppl 19) [vid. 2021-06-20]. ISSN 14712105. Dostupné z: doi:10.1186/s12859-018-2526-2
96. ZENG, Binghui, Qi ZHAO, Sijie LI, Hui LU, Jiakuan LU, Lan MA, Wei ZHAO a Dongsheng YU. Novel EDA or EDAR mutations identified in patients with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia or non-syndromic tooth agenesis. *Genes* [online]. 2017, **8**(10), 1–15. ISSN 20734425. Dostupné z: doi:10.3390/genes8100259
97. ZHAO, Yi Jiao, Yu Xue XIONG a Yong WANG. Three-dimensional accuracy of facial scan for facial deformities in clinics: A new evaluation method for facial scanner accuracy. *PLoS ONE* [online]. 2017, **12**(1), 1–13. ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0169402

98. ZHOU, Li a Margarita SORDO. Expert systems in medicine. In: *Artificial Intelligence in Medicine* [online]. B.m.: Elsevier, 2021 [vid. 2021-05-08], s. 75–100. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-821259-2.00005-3
99. ZIMMERMANN, Kimberley W. Uber anomalien des ektoderms. . 1928. *Vjschr Zahnheilk.* 1928, **44**, 419–434.

11. SEZNAM PUBLIKACÍ

Původní vědecké práce, které jsou podkladem této disertační práce

1. **KRATOCHVÍLOVÁ**, Lenka, Taťjana **DOSTÁLOVÁ**, Martin **SCHWARZ**, Milan Jr. **MACEK**, Ivo **MAREK**, Marcela **MALÍKOVÁ** a Eva **MÍŠOVÁ**. Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management. *European Journal of Paediatric Dentistry* [online]. 2019, 20(4), 267–273. ISSN 2035648X. Dostupné z: doi:10.23804/ejpd.2019.20.04.02
IF₂₀₁₉ = **1.431**, **Kvartil**₂₀₁₉= Q2
2. **SCHWARZ**, Martin, Lukáš **RYBA**, Anna **KŘEPELOVÁ**, Veronika **MOSLEROVÁ**, Michaela **ZELINOVÁ**, Marek **TURNOVEC**, Júlia **MARTINKOVÁ**, Lenka **KRATOCHVÍLOVÁ**, Martin **DRAHANSKÝ**, Milan **MACEK** a Markéta **HAVLOVICOVÁ**. Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel *KCNN3* gene variant. *American Journal of Medical Genetics, Part A* [online]. 2022, 188(4), 1083–1087 [vid. 2023-02-15]. ISSN 15524833. Dostupné z: doi:10.1002/AJMG.A.62616
IF₂₀₂₁₋₂₀₂₂ = **2.578**, **Kvartil**₂₀₂₂= Q2
3. **KRATOCHVÍLOVÁ**, Lenka, Taťjana **DOSTÁLOVÁ** a Martin **SCHWARZ**. Možnosti zjednodušení diagnostiky a terapie vzácných onemocnění ve stomatologii za pomoci expertního systému na bázi databáze v 2D a 3D obrazu. *Trilobit* [online]. 2021, 3 [vid. 2023-02-15]. Dostupné z: <http://trilobit.fai.utb.cz/moznosti-zjednoduseni-diagnostiky-a-terapie-vzacnych-onemocneni-ve-stomatologii-za-pomoci-expertniho-systemu>
ISSN: 1804-1795

Původní vědecké práce, které nejsou podkladem disertační práce

KRATOCHVÍLOVÁ, Lenka a Martin **HORÁČEK**. Problematika prvního a druhého horního premoláru v kontextu ortodontického pacienta. *Ortodoncie*. Článek je v recenzním řízení časopisu *Ortodoncie*. ISSN: 1210-4272