



UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Klinika plastické chirurgie FNKV

Hana Kaněrová

**Otázka primární prevence rozštěpových
vad obličeje**

Primary preventive care in orofacial clefts

Diplomová práce

Praha, listopad 2006

Autor práce: Hana Kaněrová

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Markéta Dušková CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika plastické chirurgie FNKV**

Datum obhajoby: 30. 11. 2006

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila uvedené prameny. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze 20. 11. 2006

Hana Kaněrová

Poděkování

Za pomoc při zpracovávání této práce bych ráda poděkovala
Doc. MUDr. Markétě Duškové, CSc. a MUDr. Miroslavu Peterkovi, CSc..

Obsah

Souhrn.....	8
Summary.....	11
Úvod.....	14
1. Výskyt rozštěpových vad.....	15
2. Embryologie.....	15
3. Klasifikace.....	16
3.1 Typické rozštěpy obličeje.....	16
3.1.1 CL- rozštěp rtu.....	16
3.1.2 CP- rozštěp patra.....	16
3.1.3 CLP- rozštěp rtu a patra.....	16
3.2 Atypické rozštěpy obličeje.....	17
3.2.1 Mediální obličejové vady/ orbitální hypertelorismus.....	17
3.2.2 Šikmé rozštěpy obličeje	17
3.2.3 Mediální rozštěpy dolního rtu a mandibuly.....	17
3.3 Nonsyndromické rozštěpy.....	17
3.4 Syndromické rozštěpy.....	17
3.4.1 Chromosomové abnormality.....	18
3.4.2 Waardenburgův syndrom.....	18
3.4.3 Van Der Woudův syndrom.....	18
3.4.4 Treacher Collins syndrom.....	18
3.4.5 Pierre Robinova sekvence.....	18
3.4.6 Klippel- Feilův syndrom.....	19
4. Etiopathogeza.....	19
4.1 Zeměpisná lokalita.....	19
4.2 Pohlaví dítěte.....	19
4.3 Genetické dispozice.....	19
4.4 Obezita matky.....	20
4.5 Kouření matky.....	21
4.6 Alkohol.....	22

4.7 Léky.....	22
4.8 Vysoké dávky vitamínu A.....	23
4.9 Výživa matky.....	24
4.10 Nedostatek kyseliny listové.....	25
4.11 Expozice škodlivým látkám v rámci profese.....	26
4.12 Expozice škodlivinám v životním prostředí.....	27
4.13 Hypertermie matky.....	28
4.14 Infekce matky.....	29
4.15 Věk matky.....	29
4.16 Působení ionizujícího záření.....	30
4.17 Vliv stresu.....	30
5. Prevence.....	30
5.1 Volba pohlaví dítěte.....	32
5.2 Plánované rodičovství.....	32
5.2.1 Optimalizace zdravotního stavu.....	32
5.2.2 Životní styl.....	32
5.2.3 Plánování doby koncepce.....	33
5.2.4 Zabránění expozicím škodlivinám u žen v době gravidity	33
5.2.5 Prevence rozštěpových vad podáváním kyseliny listové a multivitaminových preparátů.....	34
5.2.6 Léčba akutních onemocnění.....	35
5.3 Prenatální diagnostika.....	35
5.3.1 Ultrazvukové vyšetření.....	35
5.3.2 Fetoskopie.....	36
5.3.3 Cytogenetické vyšetření.....	36
6. Morfologické a funkční důsledky rozštěpu rtu a patra	36
6.1 Příjem potravy.....	37
6.2 Infekce středouší.....	37
6.3 Záněty horních cest dýchacích.....	38

6.4 Stomatologické problémy.....	38
6.5 Poruchy tvorby řeči.....	38
6.6 Sekundární deformita.....	39
6.7 Kognitivní a psychomotorický vývoj dětí s rozštěpovými vadami.....	41
6.8 Psychosociální efekty rozštěpových vad.....	42
7. Historie léčby rozštěpových vad.....	42
8. Kulturní a socioekonomické vlivy na léčbu rozštěpů rtu a patra	44
Závěr.....	46
Zdroje.....	47
Obrazová příloha.....	51

Souhrn

Rozštěpy obličeje patří mezi nejčastější vrozené vývojové vady. Jejich incidence se pohybuje 1 na 500- 550 narozených dětí. Etiologické faktory jsou různorodé. Nejčastěji vznik rozštěpových vad způsobují genetické faktory spolu s faktory prostředí.

Mezi genetické faktory patří pohlaví dítěte a genetické dispozice. Bylo objeveno několik kandidátských genů, které mají vliv na vývoj orofaciálního komplexu. Tyto geny jsou např. $TGF\alpha$, RARA, BCL3, DLX2, MSX1, TGFB3.

Faktory prostředí jsou obezita matky, kouření matky, konzumace alkoholu, stav výživy matky, hypervitaminóza A, nedostatek kyseliny listové, působení škodlivin v zaměstnání a prostředí, medikace teratogenně působícími léky, infekce matky, hypertermie, působení ionizujícího záření a vliv stresu. Mechanismem zvýšeného rizika vzniku vad u obezity matky může být nepoznaný diabetes s hyperglykemií a hyperinsulinismem, hyperestronismus a nedostatek kyseliny listové, jejíž potřeba je u obesních žen zvýšená.

Studie zabývající se vlivem kouření matky na vznik rozštěpových vad nejsou ve svých výsledcích konsistentní.

Konzumace alkoholu byla opakovaně prokázána jako riziková, přičemž nebyla zjištěna závislost na velikosti dávky. Zvýšený výskyt je evidentní v rámci fetálního alkoholového syndromu.

Kvalita výživy matky, zvláště nedostatečný příjem vlákniny, vitamínů, především vitamínu B 6, C a kyseliny listové, minerálů, kvalitních bílkovin a tuků, ale také nadbytečný příjem některých živin, zvláště teratogenního vitamínu A zvyšuje riziko vzniku.

Expozice některým látkám v životním prostředí a v zaměstnání jako jsou pesticidy, aromatické, alifatické a halogenové uhlovodíky užívané hlavně jako rozpouštědla v průmyslové výrobě rovněž zvyšují riziko.

Léky s prokázaným teratogenním účinkem ve studiích na zvířatech nebo u lidí jsou některá antiepileptika, glukokortikoidy, látky s hormonální aktivitou, protinádorové léky a mnoho dalších z různých skupin farmak.

Infekce matky v době gravidity může způsobit vrozenou vadu působením samotným infekčním agens nebo hypertermií způsobenou infekcí. Agens způsobující poškození plodu jsou hlavně původce syfilis, chřipky, spalniček

a zarděnek. Hypertermie poškozuje buněčné membrány a způsobuje až smrt buňky při selhání buněčných obranných mechanismů. K terapii hypertermie musí být užívány pouze léky, které nejsou teratogenní jako paracetamol, kyselina acetylsalicylová nebo ibuprofen.

Ionizující záření poškozuje plod a v závislosti na dávce způsobuje malformace plodu až spontánní abort.

Stres způsobuje vyplavování katecholaminů a následně glukokortikoidů do krevního oběhu matky. Glukokortikoidy byly prokázány jako teratogeny.

Prevence narození dítěte s rozštěpovou vadou spočívá v primární prevenci vzniku a časně sekundární prevenci v rámci prenatalního screeningu. Primární prevence v rámci celé populace je v dnešní době nemožná. V populaci se zvýšeným rizikem mezi metody prevence patří plánované rodičovství se suplementací multivitaminovými preparáty, volba pohlaví dítěte a vyhýbání se expozici škodlivým látkám působícím v běžném životě.

Suplementace vitamínovými preparáty musí být započata prekoncepčně a má obsahovat všechny důležité vitamíny a minerály. Z hlediska prevence rozštěpových vad obličeje má význam hlavně kyselina listová, jejíž doporučené dávky pro běžnou populaci těhotných a kojících žen jsou 0,4 mg/ den a pro rizikovou populaci 4 mg/ den.

Volba pohlaví dítěte se jako prevence uplatňuje u rodin s vysokým genetickým rizikem, kde se opakovaně vyskytuje určitý typ rozštěpu v závislosti na pohlaví.

Sekundární prevence se provádí v rámci prenatalního screeningu pomocí ultrazvukového přístroje.

Amniocentéza a následné cytogenetické vyšetření odhalí chromosomové abnormality jako je trisomie 21 a 13, u nichž je zvýšený výskyt rozštěpových vad obličeje.

Tato vyšetření mohou být podkladem indukovaného přerušování těhotenství, neboť z této vady vyplývají výrazně vyšší nároky nejen na postiženého, ale především na jeho rodinu. Primárně má morfologický charakter defektu těžké negativní funkční důsledky na polykání, dýchání, kousání a tvorbu řeči. Esteticky se jedná o významné postižení faciálního trianglu, který nejvíce ovlivňuje celkový

vzhled obličeje. Zhruba 20% dětí má vadu sdruženou s dalším postižením. Nicméně izolovaná vada není ani letální ani spojena s mentálním postižením.

Plná rehabilitace těchto nemocných vyžaduje multidisciplinární léčbu, která začíná bezprostředně po narození a trvá až do dospělosti. Vyžaduje co možná perfektní výsledek co se týče odstranění známek vady ve vzhledu postiženého tak tvorby řeči. Obě tyto složky jsou podkladem komunikace a tak i uplatnění člověka ve společnosti a kvality jeho života.

Summary

Orofacial clefts are among the most common birth defects. The incidence is approximately 1 case in every 500- 550 live born children. Etiology is heterogeneous. The majority is caused by the interaction between genetic and environmental factors.

Child's sex and genetic predisposition are presented among genetic factors. Some candidate genes, which play a role in development of orofacial complex, were recognized. These genes are for example TGF α , RARA, BCL3, DLX2, MSX1, TGFB3.

Environmental factors are maternal obesity, smoking, alcohol consumption, maternal nutritional status, overtake of vitamin A, lack of folic acid, occupational and environmental exposition, some drugs consumption, maternal infection and hyperthermia, radiation and stress. Explanation of increased risk in maternal obesity may be diabetes with hyperglycemia and hyperinsulinemia, hyperestrogenism and relative lack of folic acid.

Maternal smoking was recognized as increased risk of orofacial clefts in some studies.

Alcohol consumption was recognized as increased risk of orofacial clefts, but without regard to the dose. In fetal alcohol syndrome there is increased occurrence of orofacial clefts.

Maternal nutritional status has influences on development of the fetus. Lack of roughage, vitamins especially vitamin B 6, C and folic acid, minerals, proteins and fats may increase risk of orofacial clefts. Overtake of some nutrition, especially overtake of vitamin A, may cause birth defects.

Occupational and environmental exposition of some chemical compounds was recognized as increased risk of orofacial clefts. These chemical compounds are pesticides, aliphatic, aromatic and chlorinated hydrocarbons, which are used especially as solvents in industry.

Pharmaceuticals with teratogenic effect are some antiepileptic drugs, glucocorticosteroids, drugs with hormonal activity, antimetabolic drugs and some drugs of any groups.

Birth defects in maternal infection in the pregnancy can be caused by agents or by hyperthermia. Causers of defects are possibly agents of syphilis,

influenza, morbilla and rubeolla. Hyperthermia may cause damage of cell membrane and may cause death of cell. Non-teratogenic pharmaceuticals like paracetamol, acetylosalicylic acid and ibuprofen must be used for treatment of hyperthermia.

Radiation may cause malformations or death of the fetus.

Stress causes wash ashore of catecholamine and than glucocorticosteroids, both having teratogenic effect.

Prevention of orofacial clefts may be divided into primary and secondary prevention. Primary prevention in whole population is impossible now. In the population with increased risk there are some methods, which can decrease risk of birth defects. These methods are planned gestation with supplementation of vitamins and minerals, choosing of child's sex and decreased exposition of common environmental risk factors.

Supplementation of vitamins and minerals should begin before pregnancy. The most important factors in prevention of orofacial clefts is folic acid with dose 0,4 mg per day in common pregnant and breastfeeding women and 4 mg in the population with increased risk.

Choosing of child's sex is important in families with high genetic risks, where occurs some type of cleft in some sex.

Secondary prevention is done with ultrasound with a view to face of fetus.

Amniocentesis and cytogenetic examination may recognize chromosomal abnormality such as trisomy 21 or 13, where is increased occurrence of orofacial clefts.

These examinations may be basis for interruption, because in the cause of clefts there are more claims to patients and especially to their family.

Morphological character of the defect has negative functional consequences in swallowing, breathing, chewing, and speech production. Aesthetically there are significant changes in facial triangle, which has the main influence to facial appearance. Approximately 20% of children have orofacial cleft connected with other anomalies. Isolated clefts are not cause of death or/and mental retardation.

Rehabilitation of patients requires multidisciplinary treatment, which begins in newborns and lasts to adult age. It requires perfect results of defect

reparation in appearance and production of speech, being important for communication among society and for quality of affected person's life.

Úvod

Protože bych se chtěla specializovat na obor plastická chirurgie a od 3. ročníku dobrovolně praktikuji na Klinice plastické chirurgie UK- 3. LF, zvolila jsem si téma Otázka primární prevence rozštěpových vad obličeje. Péče o tyto nemocné je významnou součástí tohoto oboru již od doby akademika F. Buriana.

Účelem této práce je shrnutí rizikových faktorů, které mohou vést k rozvoji rozštěpové vady, a možnosti prevence vzniku vady.

1. Výskyt rozštěpových vad

Rozštěpové vady obličeje jsou jednou z nejčastějších vrozených vývojových vad. Jejich incidence se uvádí přibližně 1 na 500- 550 narozených dětí. V České Republice se donedávna udával roční průměr 1,8 na 1000 dětí. Nejvyšší počet narozených dětí byl v letech 1965- 1975, od roku 1976 klesá v závislosti na snižující se porodnosti a zdokonalení prenatální diagnostiky, ze které vyplývají indukovaná ukončení těhotenství³⁰.

2. Embryologie

Vývoj obličeje začíná začátkem čtvrtého týdne kolem velkého stomodea a trvá do konce osmého týdne. Na konci embryonálního období má obličej lidskou podobu, během fetálního období se vyvíjí proporce obličeje dítěte. Obličejový základ se vytváří z jednoho frontonazálního, párových maxilárních a párových mandibulárních výběžků, které vznikají převážně proliferací buněk neurální lišty. Do konce šestého týdne se založí mezenchymální základ kostí. Horní ret je tvořen mediálním frontonazálním a laterálními maxilárními výběžky. Pokud selže jejich splynutí v pátém týdnu embryogeneze, vzniká úplný jednostranný nebo oboustranný rozštěp rtu (CL). Rozštěp rtu je většinou mezi mediální a laterální částí horního rtu. Může být samostatně nebo v kombinaci s rozštěpem primárního patra tzn. rozštěpem alveolu. Patro se vyvíjí ze dvou základů- primárního a sekundárního patra. Palatogeneze začíná koncem pátého týdne a končí na konci týdne dvanáctého. Primární patro po ukončení vývoje představuje část tvrdého patra před foramen incisivum- premaxillu. Sekundární patro je základem tvrdého patra za foramen incisivum a celého měkkého patra. Začíná se vyvíjet začátkem šestého týdne v podobě laterálních patrových výběžků, které zpočátku směřují mediokaudálně, během sedmého a osmého týdne se horizontalizují a splývají ve střední čáře, s nosní přepážkou i primárním patrem. Pokud selže srůstání patrových výběžků, vzniká rozštěp patra (CP). CP je buď částečné nebo úplné nesplynutí patrových výběžků z důvodu defektního růstu výběžků, špatné horizontalizace, nedostatečným kontaktem výběžků nebo ruptury již spojených výběžků. CP může být samostatně nebo spolu s rozštěpem rtu (CLP abnormalita).

3. Klasifikace

Skupina rozštěpových vad obličeje je heterogenní, zahrnuje jak typické rozštěpy (CL, CP, CLP), tak atypické rozštěpy (střední, transversální, šikmé a jiné).

3.1 Typické rozštěpy obličeje

3.1.1 CL- rozštěp rtu

Rozštěp rtu (cleft lip) je rozštěpem primárního patra. Rozštěpy rtu mohou být unilaterální nebo bilaterální. Linie úplného rozštěpu rtu začíná na laterální části horního rtu a pokračuje skrz filtrum do alveolu mezi laterálním řezákem a špičákem a dále v úrovni sutura incisiva k foramen incisivum. CL jsou v různých formách podle závažnosti od náznaku rozštěpu na jedné straně rtu až po oboustranný rozštěp rtu a alveolu, který odděluje filtrum od horního rtu a premaxillu od maxilly.

3.1.2 CP- rozštěp patra

Rozštěp patra (cleft palate) je rozštěpem patra sekundárního. Závažnost vady je dána jejím rozsahem, od rozštěpu uvuly přes rozštěp měkkého patra až po rozštěp tvrdého a měkkého patra. Rozštěp sekundárního patra končí v místě foramen incisivum.

Existuje i forma bez postižení sliznice, která se nazývá submukosní rozštěp. Může postihnout jak patro měkké tak měkké i tvrdé.

3.1.3 CLP- rozštěp rtu a patra

Rozštěp rtu a patra (cleft lip and palate) je rozštěp rtu, který, jak bylo výše popsáno, začíná na rtu a může pokračovat až do foramen incisivum, v kombinaci s rozštěpem patra, který naopak začíná v oblasti uvuly a podle závažnosti vady pokračuje směrem vpřed do foramen incisivum, kde může dojít ke kompletnímu spojení defektů. Může být jednostranný nebo oboustranný. Linie rozštěpu může být přerušena můstky z měkkých tkání, kostěnými můstky nebo kombinovanými - pak se jedná o rozštěp neúplný.

CAVE je rozdíl mezi českým celkový a anglickým complete. Pojem „celkový“ znamená v angličtině „cleft lip and palate“. Zatímco pro pojem „complete“ je v češtině analogon slovo „úplný“.

3.2 Atypické rozštěpy obličeje

3.2.1 Mediální obličejové vady/ orbitální hypertelorismus

Nedostatečným růstem střední části obličeje směrem k mediální čáře a nesplynutím v mediální čáře vyvíjejícího obličeje a následným růstem horní části obličeje vznikají malformace obličeje charakterizované neobvykle širokým prostorem mezi orbitami, mediálními rozštěpy hlubokých struktur, rozštěpy horního rtu v mediální čáře a frontonasální dysplasií.

3.2.2 Šikmé rozštěpy obličeje

Šikmé rozštěpy obličeje vznikají selháním splynutí frontonasálního a maxilárního výběžku. Mezi šikmé rozštěpy patří např. naso- okulární rozštěpy, u nichž rozštěpová štěrbina vede od krajiny nosní k mediálnímu úhlu oka.

3.2.3 Mediální rozštěpy dolního rtu a mandibuly

Podle závažnosti je přítomen zářez v dolním rtu, častěji je však postižena také mandibula. Při závažné vadě je postižen také jazyk, struktury krku a sternum.

3.3 Nonsyndromické rozštěpy

Nonsyndromické rozštěpové vady jsou přítomny bez jiných vývojových vad. Přibližně 70 % CLP a 50 % CP je nonsyndromických.

3.4 Syndromické rozštěpy

Syndromické rozštěpové vady se vytváří v kombinaci s jinými vrozenými vadami.

3.4.1 Chromosomové abnormality

Zvýšené riziko vzniku rozštěpových vad obličeje je při chromosomových abnormalitách, nejčastěji při trisomiích 21 a 13, kdy je porucha vývoje neuroektodermu. Většina takto postižených dětí během prvních dvou let života umírá.

3.4.2 Waardenburgův syndrom

Přibližně 1% rozštěpových vad obličeje je v rámci Waardenburgova syndromu, při kterém je incidence rozštěpů typu CL/ P 7%. V rámci tohoto syndromu je porucha vývoje buněk neurální trubice, což má za následek poruchy pigmentace vlasů, kůže a duhovky oční a abnormality vnitřního ucha s následnou hluchotou.

3.4.3 Van Der Woudův syndrom

Van Der Woudův syndrom je autosomálně recesivní syndrom, jehož klinický projev je způsobený selháním regrese spojení epitelů. Jsou abnormálně vyvinuty slinné žlázy, které vyúsťují na úrovni červeně dolního rtu. Tato abnormalita může být i samostatně, často je však spojena s rozštěpem rtu nebo patra.

3.4.4 Treacher Collins syndrom

Treacher Collins syndrom je autosomálně dominantní defekt vývoje prvního a druhého žaberního oblouku. Je charakterizovaný hypoplasíí až aplasií os zygomaticum, hypoplasíí mandibuly, defekty vnějšího a středního ucha, rozštěpy patra, které jsou přibližně u 36% případů, colobomem dolních víček očních a agenezí řas.

3.4.5 Pierre Robinova sekvence

Součástí tohoto syndromu je závažná hypoplasie mandibuly, ptosa jazyka, rozštěpy patra (u 25% pacientů), defekty srdce a oka. Etiopatogeneze je snížení amniové tekutiny a následný útlak obličejových struktur plodu břišní stěnou matky.

3.4.6 Klippel- Feilův syndrom

Kromě rozštěpu patra jsou abnormální nebo chybějící krční obratle.

4. Etiopathogeneza

Výzkum v oblasti etiologie rozštěpových vad stále probíhá, je však obtížný pro různorodost působících faktorů u každého dítěte s vrozenou vadou. Etiologie je multifaktoriální, mohou působit pouze faktory genetické (20% rozštěpů) nebo pouze faktory prostředí (10% rozštěpů), většina orofaciálních rozštěpů je však způsobena kombinací faktorů genetických a faktorů prostředí. Genetické dispozice při působení škodlivých faktorů zvyšují riziko vzniku rozštěpu u dítěte ³².

Všechny faktory způsobují poruchu splývání obličejových výběžků.

4.1 Zeměpisná lokalita

Výskyt orofaciálních rozštěpů není v rámci České republiky rovnoměrný, opakovaně byl zjištěn nejvyšší výskyt v okrese Klatovy (2,86 na 1000 dětí) a nejnižší v okrese Svitavy (0,62 na 1000 dětí) ³⁰.

4.2 Pohlaví dítěte

Existuje souvislost mezi pohlavím a výskytem různých typů orofaciálních vad. U bělochů se CL a CLP vyskytuje signifikantně častěji u mužského pohlaví (1,5-1,59:1 u CL a 1,98-2,07:1 u CLP) a CP u ženského pohlaví (0,72- 0,74:1) ³⁶.

4.3 Genetické dispozice

V posledním desetiletí se díky moderním metodám molekulární biologie, genetických manipulací a identifikací lidského genomu podařilo identifikovat geny, které mají vliv na embryogenezi orofaciálního komplexu. Studie na zvířatech pomáhají při zjišťování interakcí mezi různými geny a mezi geny a vlivem prostředí. Studie na monozygotických dvojčatech nezjistily 100 % konkordanci, proto na vznik rozštěpových vad nemají vliv pouze dědičné faktory, ale také faktory prostředí.

Předpokládá se, že rozštěp rtu a/ nebo tvrdého patra vzniká jinými mechanismy než rozštěp měkkého (sekundárního) patra.

Jako kandidátní gen pro nonsyndromické CLP byl identifikován Transformující růstový faktor- α (TGFA). Nejnovější studie potvrdily TGFA jako modifikující faktor v genezi CLP. Několik studií opakovaně zjistilo, že genetické variace TGFA dítěte a kouření cigaret nebo expozice matky cigaretovému kouři zvyšuje riziko CP u dítěte ²⁴.

Jiné geny mající vliv na vznik rozštěpových vad jsou retinoic acid receptor alfa (RARA), BCL3, DLX2, MSX1, TGFB3.

Při mutaci ve stop kodonu exonu 1 v MSX1 byl prokázán fenotyp CL/ CLP u některých členů rodiny, u jiných byly zjištěny zubní anomálie (hypodontie).

Příčinou Wolf- Hirschhornova syndromu, který je často spojený s rozštěpovými vadami obličeje, je delece oblasti 4p15, která obsahuje MSX gen.

Van der Woude syndrom, autozomálně dominantní forma rozštěpů na chromozomu 1, je někdy spojen s prohlubní ve rtu a hypodontií, jindy jsou přítomny pouze izolované rozštěpy.

Jsou studovány interakce mezi geny a působení škodlivin v prostředí. Některé studie ukazují na interakci alkoholu, nutričních faktorů a MSX1, TGFB3. Dioxiny a retinoidy alterují expresi TGFB3 a jsou prokázány jako teratogeny u zvířat a možné teratogeny u lidí ²⁹.

4.4 Obezita matky

V několika studiích provedených na skupině žen, jejichž děti mají orofaciální rozštěpovou vadu byla zjištěna korelace mezi váhou matky v prvních měsících těhotenství a výskytem rozštěpových vad. V těchto studiích se hodnotily hodnoty Body Mass Indexu (BMI) a množství dětí s rozštěpovou vadou ve skupině matek se stejným rozmezím BMI.

Cedergren, Källén ² ve své studii zjistili zvýšené riziko (OR= 1,3) rozštěpových vad u obézních matek (BMI > 29), zvláště pokud rozštěpová vada byla asociována s jinou anomálií. Větší asociace byla zjištěna mezi obezitou matky a CLP než u CL rozštěpů. U skupiny matek s nadváhou bylo riziko zvýšeno pouze mírně, statisticky zvýšené riziko bylo pouze u neizolovaných rozštěpů obličeje. Na výsledky studie mohly mít vliv jiné faktory

než váha matky, např. kouření matky, užívání léků, expozice organickým rozpouštědly, socioekonomický status matky a jiné.

Jedno z možných vysvětlení zvýšeného rizika u obesních žen je nepoznaný diabetes mellitus II. typu v časných stadiích těhotenství. Tyto ženy mají změněný metabolismus glukosy. Zvýšená hladina glukosy v krvi je spojena se zvýšeným výskytem orofaciálních rozštěpů. Obézní ženy mají kromě hyperglykémie zvýšenou hladinu inzulínu a estrogenů. Hyperinsulinémie je rizikový faktor vzniku defektů neurální trubice. Další možnost vysvětlení zvýšeného rizika vrozených vad je málo kvalitní strava z hlediska látek důležitých pro správný vývoj dítěte. Obézní ženy mají zvýšenou potřebu kyseliny listové a proto i když přijímají stejné množství jako ženy s normální váhou, mohou mít kyseliny listové nedostatek. Kromě zvýšeného rizika rozštěpových vad obličej je obezita spojena se zvýšeným rizikem defektů neurální trubice, makrostomií, vrozených srdečních vad, defektů břišní stěny, mnohočetných vrozených vad, zvýšenou perinatální úmrtností a insulinovou rezistencí dítěte. U matky je zvýšené riziko porodu per sectio Caesarea a pooperačních komplikací. Kvůli zjištěnému riziku vzniku vrozených vad by ženy ve fertlím období měly udržovat svou váhu v rozmezí normy. Redukce váhy v těhotenství se z důvodu vyplavování škodlivých, v tuku rozpustných látek z tukové tkáně matky nedoporučuje³⁹.

4.5 Kouření matky

Studie vlivu kouření matky na vznik rozštěpových vad obličej se neshodují, zda kouření zvyšuje riziko vzniku. Kouření matky způsobuje nízkou porodní váhu, předčasný porod a zvýšenou perinatální mortalitu²⁴.

Několik studií zjistilo možné interakce mezi kouřením a polymorfismem kandidátních genů, jiné interakce nepotvrdily.

Lorente et al.²⁵ studovali vliv kouření a konzumace alkoholu na vznik rozštěpových vad. Nezjistili zvýšené riziko u matek, které kouřily v minulosti, u kuřáček v prvním trimestru gravidity se riziko zvýšilo (OR=1,28-2,23) pro CL/ CLP v závislosti na počtu vykouřených cigaret v prvním trimestru gravidity. Kouření cigaret bylo často spojené s konzumací alkoholu.

4.6 Alkohol

Mezi abnormalitami v rámci fetálního alkoholového syndromu jsou změny na kraniofaciálních strukturách. 10 % dětí s alkoholovým syndromem mělo orofaciální rozštěp. Několik studií prokázalo alkohol jako rizikový faktor vzniku vad.

Předpokládá se negativní vliv alkoholu na migraci buněk. Ve studiích na zvířecích modelech byla prokázána souvislost mezi expozicí alkoholu a zvýšeným rizikem vzniku rozštěpu obličeje zvířat.

Několik studií prokázalo zvýšený výskyt rozštěpových vad při požívání alkoholu matkou, nebyl nalezen vliv velikosti dávky²⁴.

Lorente et al.²⁵ zjistili zvýšené riziko při denní konzumaci alkoholu v prvním trimestru gravidity pouze u rozštěpu patra (OR= 2, 28), zvýšené riziko bylo také u matek, které konzumovaly alkohol před zjištěním gravidity a poté alkohol nekonzumovaly. Nejistili vliv dávky na výskyt vad.

4.7 Léky

Na vznik orofaciálních rozštěpů mají prokazatelně vliv antikonvulziva, zejména diphenylhydantoin, phenobarbital, phenytoin, zvláště pokud je terapie epilepsie kombinovaná. V několika studiích bylo zjištěno dvojnásobné až desetinásobné riziko vzniku vrozených vad u matek na trvalé antiepileptické terapii²⁴. Proto by ženy ve fertilním věku měly používat účinnou antikoncepci a v případě plánovaného rodičovství by jim měla být nasazena antiepileptická terapie s menším rizikem vzniku vývojových vad a vysoké dávky kyseliny listové.

Další skupinou léků zvyšující riziko vzniku vad jsou antagonisté kyseliny listové. U žen, které užívaly antagonisty folátů byl 2- 3,5 krát zvýšen výskyt obličejových rozštěpů. Trimetoprim, triamterene, metotrexát, aminopterin a sulfasalasin mají antifolátovou aktivitu.

Benzodiazepiny se užívají při anxietě, insomnii a epilepsii. Protože polovina těhotenství je neplánovaná, mnoho žen užívá benzodiazepiny v časných fázích těhotenství. Mnoho studií se zabývalo rizikem vzniku vad při užívání benzodiazepinů, výsledky nebyly konsistentní. V některých studiích na zvířatech byl prokázán teratogenní efekt benzodiazepinů (obličejové rozštěpy, anomálie skeletu). U dětí vystavených benzodiazepinům in utero byl popsán

benzodiazepinový syndrom. Vyznačuje se dysmorfickým vzhledem, poruchou růstu a abnormálním vývojem centrálního nervového systému. Dolovich et al. ⁴ provedli srovnání studií zabývajících se účinkem benzodiazepinů na riziko vzniku vrozených vad. V některých studiích zjistili mírně zvýšené, ale signifikantní riziko vzniku rozštěpových vad při užívání benzodiazepinů, v jiných nikoli.

Užívání glukokortikoidů v prvním trimestru podle několika studií zvýšilo riziko vzniku vývojových vad až čtyřikrát ²⁴, podle jiných se riziko zvýšilo 3-6 krát ¹. Glukokortikoidy jsou prokázány teratogeny u zvířat. Carmichael a Shaw ¹ ve studii zabývající se rizikem vrozených vad u žen s medikací glukokortikoidů v prvních čtyřech měsících gravidity zjistili zvýšené riziko pro izolované rozštěpové vady rtu s nebo bez rozštěpu patra (OR= 4,3) a zvýšené riziko pro izolovaný rozštěp patra (OR= 5,3). U jiných vrozených vad zvýšené riziko nebylo zjištěno.

Protože diferenciací tkání je závislá na hormonech, tkáně vyvíjejícího se embrya jsou citlivé na kolísající hladiny hormonů. Hormonální léčba nebo expozice látkám s hormonální aktivitou v průběhu těhotenství může mít vliv na vznik vývojových vad. Studuje se hlavně vliv perorální antikoncepce na vznik vad. V několika studiích se zjistil vyšší výskyt malformací neurální trubice, srdce a mírně zvýšený výskyt malformací orofaciálního komplexu ²⁴.

4.8 Vysoké dávky vitamínu A

Vitamín A (retinoidy) je esenciální pro embryogenezi, růst a diferenciaci epitelů. Je obsažen v potravinách živočišného původu (játra, vejce, mléčné výrobky atd.) a ve vitamínových doplňcích. Beta karoten je obsažen v potravinách rostlinného původu a je přeměněn na retinoidy během nebo po vstřebání střevem. Denní doporučená dávka pro ženy je 2700 I. U. vitamínu A ³³.

Ve studiích na zvířatech byla prokázána teratogenita retinoidů, ne však karotenoidů. U lidí způsoboval isotretinoin, který se používá na léčbu těžkých forem akné, fetální anomálie. Riziko vzniku bylo zvýšeno až 25 krát. Retinoidy způsobují embryopatii zahrnující kraniofaciální, kardiologické, thymické a CNS malformace. Zasahují do dělení buněk neuroektodermu a jejich derivátů a pravděpodobně zasahují také do mechanismů uzávěru neurální trubice.

Studie provedená na 23000 ženách zjišťovala množství přijímaného vitamínu A v potravinách a vitamínových doplncích. Ženy užívající vysoké dávky retinoidů tzn. více než 15000 I. U. denně měly 3,5 krát zvýšené riziko vzniku vady u dítěte oproti ženám, jejichž denní příjem vitamínu A byl 5000 a méně I. U. Ve skupině žen užívajících vysoké dávky vitamínu A byly vrozené vady u jednoho dítěte na 57 zdravých. U některých žen vysoké dávky vitamínu A způsobily spontánní abort v časných fázích těhotenství. Vysoké dávky vitamínu A způsobovaly vrozené vývojové vady pouze v období organogeneze, později nikoli. Ze studie vyplývá, že vitamín A je potenciálně teratogenní³³.

4.9 Výživa matky

Žena v průběhu 40 týdnů těhotenství přibere v průměru 12,5- 15 kilogramů. Dysbalance v příjmu dietních makronutrientů, vitamínů a minerálů může mít vliv na patogenezi vrozených vad včetně orofaciálních rozštěpů. Příklad příjem vitamínů skupiny B, vitamínu C, beta karotenu, α - tokoferolu, rostlinných bílkovin, vlákniny, hořčiku, železa, zinku, cholesterolu, nasycených tuků byl odlišný u matek s dětmi s rozštěpovou vadou a u matek s dětmi zdravými. Matky dětí s rozštěpy měly nižší příjem zeleniny, ovoce, vajec, tuků, obilných produktů, sýrů a sojových produktů. Nejvýznamnější snížení rizika vzniku vady bylo při příjmu hořčiku a vitamínu C nad doporučenou denní dávku a vlákniny s železem při dávce rovnající se doporučené denní dávce. Dále rizika vzniku vady snižoval příjem rostlinných bílkovin²¹.

Zdroj důležitých živin je hlavně v dietě bohaté na ovoce a zeleninu, ve které jsou bohatě obsaženy esenciální živiny a vláknina. Vláknina stimuluje činnost střev a tím snižuje vstřebávání toxických látek obsažených v potravinách. Nedostatek vlákniny způsobuje vyšší hladiny embryotoxických látek v matčině krvi.

Zdrojem železa je maso, ryby, obilné výrobky, chleba a zelená zelenina. Nízká hladina železa způsobuje anémii matky. Anémie způsobila orofaciální rozštěpy u myši. Železo je důležité pro hematopoezu a metabolismus nukleových kyselin a je součástí enzymových reakcí. Při nízkých hladinách jsou nepříznivě ovlivněny regulátory růstu a vývoje.

Hořčík je obsažen hlavně v obilných výrobcích a zelené zelenině. Účastní se energeticky závislých procesů, imunitních reakcí, syntézy bílkovin a pomáhá stabilizovat membrány a nukleové kyseliny. Předpokládá se protektivní vliv hořčíku při denní dávce 260 mg a vyšší ²¹.

Hypokalcémie byla prokázána jako rizikový faktor vzniku orofaciálních rozštěpů u zvířat.

Vitamín C je důležitý antioxidant, účastní se při syntéze kolagenu, karnitinu, katecholaminů a při metabolismu cholesterolu, lipidů, folátů a železa. Hraje roli při správném fungování detoxikačních enzymů a imunitního systému. Doporučená denní dávka pro vitamín C je 90 mg. Dávky vyšší než je tato doporučená dávka signifikantně snížily výskyt rozštěpových vad. Proto by ženy v rámci plánovaného rodičovství měly užívat vyšší dávky vitamínu C ²¹.

Vitamín B 6 hraje významnou roli v metabolismu aminokyselin a je koenzymem při degradaci homocysteinu. Byl prokázán jako protektivní faktor, jeho nedostatek způsoboval orofaciální rozštěpy ve studiích na zvířatech. Byl zjištěn preventivní účinek vitamínu B 6 na indukci vzniku rozštěpu při předávkování vitamínem A ⁴¹.

Cholesterol je esenciální pro správný vývoj embrya. U matek s porušeným metabolismem cholesterolu u Smith- Lemli- Opitz syndromu se objevují mnohočetné malformace plodu. Ve studii Kraepels et al. ²⁴ zjistili snížené riziko vzniku rozštěpových vad při vyšším příjmu cholesterolu v potravě.

Tuky jsou zdrojem v tucích rozpustných vitamínů A, D, E, K, role nasycených tuků v patogenezi rozštěpových vad zůstává neobjasněná. Kraepels et al. ²⁴ zjistili vyšší riziko vzniku vad u žen s vyšším příjmem mononenasycených mastných kyselin.

4.10 Nedostatek kyseliny listové

Kyselina listová je ve vodě rozpustná látka, která je esenciální pro syntézu DNA a dělení buněk. Přenáší jednouhlíkaté skupiny, které jsou potřebné pro syntézu purinů a pyrimidinů, účastní se methylace DNA, proteinů, neurotransmiterů atd.. Adekvátní methylace DNA je zásadní pro kontrolu genové exprese a proto je kyselina listová zásadní pro správnou diferenciaci buněk a vývoj. Je potřebná pro správnou krevtvorbu, zejména buněk červené řady,

účastní se metabolismu tuků a bílkovin a je koenzymem v některých reakcích. V těhotenství, zejména v časných fázích je zvýšené dělení buněk jak u dítěte tak u matky, proto je zvýšená její denní potřeba.

Doporučené denní dávky pro ženy ve fertilním období a kojící matky jsou 0,4 mg denně, u těhotných žen s rizikem vzniku vrozených vad, obézních těhotných žen a žen s diabetem je doporučena denní dávka minimálně 4 mg²².

Přirozeným zdrojem kyseliny listové jsou zelená zelenina, maso, vejce, citrusové plody, luštěniny a ořechy. Dalším zdrojem jsou vitamínové doplňky.

Nedostatek kyseliny listové je způsoben zvýšenou potřebou v těhotenství a při laktaci, vrozeným nedostatkem aktivní formy enzymu methylenetetrafolát reduktázy, nízkým příjmem v potravě nebo abnormálním vstřebáváním, metabolismem a vylučováním. Je spojen se zvýšeným rizikem defektů neurální trubice, kardiovaskulárních vad, orofaciálních rozštěpů, vad urogenitálního systému a nedostatečným růstem plodu.

Vznik rozštěpové vady při nedostatku kyseliny listové je zřejmě způsoben porušenou buněčnou mitózou³.

Při nedostatku kyseliny listové byly zjištěny in vitro zlomy na DNA. Proto je možnost, že některé chromosomové abnormality, např. Downův syndrom, jsou způsobeny nedostatkem kyseliny listové¹⁸.

Nedostatek kyseliny listové je spojen se sníženou hladinou folátů v krvi, sníženým množstvím folátů v erytrocytech a zvýšenou hladinou homocysteinu v krvi. Nebylo dosud zjištěno, zda hyperhomocysteinemie zvyšuje riziko vzniku vrozených vad, je však spojena se zvýšeným rizikem kolorektálního karcinomu a kardiovaskulárních poruch.

4.11 Expozice škodlivým látkám v rámci profese

Expozice škodlivým látkám v zaměstnání může působit na zárodečné buňky rodičů nebo na vyvíjející se dítě dvěma způsoby- buď způsobí buněčnou smrt nebo dysfunkci.

Několik málo studií se zabývalo korelací mezi působením škodlivých látek v zaměstnání a v prostředí a výskytem rozštěpových vad obličeje. Předpokládá se, že 60 % rozštěpových vad je způsobeno působením látek z vnějšího prostředí,

kteře interagují s geny účastníci se morfogeneze jako je TGF α / TGF β , RARA, MSX a jiné ²⁴.

V několika studiích byl zjištěn signifikantně vyšší výskyt rozštěpových vad u dětí, jejichž matky byly vystaveny působení rozpouštědlům, hlavně alifatickým a aromatickým uhlovodíkům a jejich směsím. V některých studiích bylo zjištěno nejvyšší riziko u uklízeček, které patří do nejnižší socioekonomické třídy a které jsou vystaveny také účinkům jiných škodlivin. Jedno z nejčastěji používaných rozpouštědel je ethylenglykol a jeho deriváty, které jsou vysoce rozpustné ve vodě a tělních tekutinách. Rozpouštědla mají také negativní vliv na lidskou reprodukci ²⁴.

Byl zjištěn vyšší výskyt vad u dětí matek vystavených sloučeninám používaným v čistírnách oblečení.

Expozice anestetickým plynům a kontakt s cytostaticky působícími látkami u pracovníků ve zdravotnictví zatím zcela přesvědčivě neprokázala zvýšené riziko vzniku vad.

U matek pracujících v kožedělném průmyslu (používají se zde alifatické, aromatické a chlorované uhlovodíky) a v kadeřnictví se prokázalo zvýšené riziko.

Leite et al. ²³ ve studii zabývající se profesionální expozicí u zdravotníků, učitelů, sociologů a jiných povolání zjistili nejvyšší riziko u zdravotníků, zvýšené riziko však nebylo signifikantní. Ve stejné studii bylo zjištěno zvýšené riziko u matek, které byly vystaveny pesticidům použitým v domácnosti v pregestačním období a v prvním trimestru.

Další oblasti se zvýšeným rizikem rozštěpových vad je hutnictví, metalurgie a odvětví zabývající se zpracováváním ropy a jejích produktů. Zde působí organické i anorganické škodliviny ve vodě, průmyslové zplodiny jako jsou polyvinylové deriváty, pesticidy a rozpouštědla.

4.12 Expozice škodlivinám v životním prostředí

Od roku 1940 se výrazně zvýšilo používání herbicidů, insekticidů a fungicidů v zemědělství. Tyto chemické sloučeniny jsou přítomny v životním prostředí a jsou známé nebo předpokládány jejich teratogenní, mutagenní nebo karcinogenní účinky u zvířat. Expozice matky pesticidům může být

v zaměstnání, v zemědělských oblastech a při práci na zahradě. Některé studie zjistily vliv pesticidů na zvýšený výskyt vrozených vad²⁴.

4.13 Hypertermie matky

Hypertermie je nefyziologické zvýšení tělesné teploty nad 37°C, které může být způsobeno mnoha faktory. Nejčastější příčina je infekční onemocnění (nachlazení, chřipka, zarděnky, angína a jiné), další je dlouhý pobyt v horkém prostředí (horká lázeň, delší pobyt v sauně, sluneční úpal atd.).

Hypertermie působí jako potenciální teratogen jak u zvířat, tak u lidí, je prokázána závislost mezi výškou teploty a teratogenním efektem. Teratogenní efekt byl prokázán i u pouze krátkodobého zvýšení tělesné teploty o 2,0- 2,5°C nad fyziologickou hodnotu. Hypertermie poškozuje buněčné membrány a způsobuje až smrt buňky selháním aktivace obranných mechanismů, které může nastat v některých obdobích embryogeneze. V normální obranné reakci se aktivuje tvorba heat shock proteinů, které chrání buňky proti toxickým účinkům produktů vznikajících při působení hypertermie. V embryogenezi při částečném zničení buněk je produkce heat shock proteinů nedostatečná a proto je porušen normální růst a vývoj buněk. Podle závažnosti hypertermie mohou být následky absorpce embrya, spontánní potrat nebo vznik vrozených vývojových vad. Vrozené vývojové vady při působení hypertermie mohou být vady srdce, ageneze ledvin, vady centrálního nervového systému, rozštěpové a jiné vady obličejových struktur atd.^{32,37}.

Bezpečná terapie hypertermie, při níž se eliminuje riziko vzniku vad působením hypertermie je terapie některými antipyretiky. Antipyretika se mají podávat v pouze doporučených dávkách a co nejkratší dobu. Lékem volby při hypertermii je paracetamol, který sice prochází placentou, ale nebyly prokázány nežádoucí účinky ani zvýšené riziko vzniku vrozených vad. Ibuprofen má silný antipyretický účinek, teratogenní účinky nebyly zjištěny při krátkodobém užívání doporučených dávek. Je lékem volby při potřebě silného antipyretického účinku. Kyselina acetylsalicylová je považována za relativně bezpečné léčivo, pokud se používá krátkodobě a v malých dávkách (kolem 300 mg). Diklofenak je embryotoxický pouze při dávkách, které jsou toxické pro matku, prochází však placentární bariérou a kumuluje se v tkáních

embrya, proto se v 1. trimestru gravidity nepodává. Terapie antipyretiky by měla být zahájena při tělesné teplotě nad 39°C, měla by se matce vysvětlit rizika hypertermie a dávkování léků³⁷.

4.14 Infekce matky

Vývojové vady při infekčním onemocnění mohou být způsobeny vlastním působením infekčního agens nebo z důvodu doprovodné hypertermie.

Treponema pallidum, původce syfilis, může vážně poškodit plod. Závažnost poškození plodu závisí na délce doby od infekce, při čerstvé infekci těhotenství obvykle končí potratem nebo porodem mrtvého plodu.

U viru chřipky typu A byl prokázán transplacentární přenos, při infekci v prvním trimestru gravidity bylo prokázáno zvýšené riziko vzniku vývojových vad CNS, končetin a rozštěpových vad obličeje.

Morbilli a parotitida, jejichž původci paramyxoviry prochází placentární bariérou, mohou mít v těhotenství komplikovaný průběh s hypertermií a pneumonií. Je zvýšené riziko potratu, předčasného porodu, vzniku rozštěpu rtu, vad srdce, hluchoty a mentální retardace.

Rubeola je nejzávažnější infekční onemocnění v graviditě s teratogenním účinkem na plod. Teratogenní účinek je největší v prvním trimestru gravidity, s postupujícím těhotenstvím klesá. Součástí vrozeného zarděnkového syndromu jsou vady oka, ucha a srdce, infekce tkání plodu (myokarditida, meningoencephalitida a jiné), recidivující exantémy a průjmy. Diagnostika infekce matky se provádí stanovením titru protilátek u matky sedm dní po kontaktu s nemocným, další po třech týdnech, intrauterinní infekce se může prokázat také stanovením specifických IgM protilátek v pupečnickové krvi a kordocentézou ve 22. týdnu gravidity. Prokázaná infekce je indikací k umělému přerušení těhotenství. Účinnou prevencí je očkování dívek proti zarděnkám³⁷.

4.15 Věk matky

Od 35. roku matky se zvyšuje riziko vzniku některých chromosomálních vad. Nejčastější chromosomální vada, jejíž riziko se zvyšuje s věkem matky, je trisomie 21 (Downův syndrom), jehož součástí je zvýšené riziko rozštěpových vad obličeje. Studie nejsou konsistentní ve výsledcích, zda je vysoký věk

rizikovým faktorem pro zvýšený výskyt rozštěpových vad jiné etiologie než Downova syndromu.

4.16 Působení ionizujícího záření

Zdrojů ionizujícího záření je v prostředí člověka kvůli rozvoji techniky stále více. Zdrojem jsou mobilní telefony, počítače, rentgenové přístroje atd.. Ionizující záření působící na plod způsobuje jeho poškození v závislosti na velikosti dávky (nestochastické účinky).

Po havárii v Černobylské jaderné elektrárně v roce 1986 byly zjištěny četnější spontánní aborty, malformace plodu, chromosomové aberace, trisomie 21, byla vyšší perinatální úmrtnost. V ČSSR se na podzim 1986 změnilo sex ratio ve prospěch dívek, zatímco ve sledovaném období v letech 1950- 1999 sex ratio bylo vždy ve prospěch chlapců³⁰. Změna v sex ratio byla způsobena vyšší náchylností mužských plodů k působení škodlivých faktorů včetně ionizujícího záření.

4.17 Vliv stresu

Stresující situace byly popsány jako potenciální rizikový faktor pro vznik rozštěpových vad. Při stresové reakci se do krevního řečiště matky vyplavují katecholaminy, které způsobují zvýšenou produkci glukokortikoidů z nadledvin. Glukokortikoidy byly potvrzeny jako teratogeny u zvířat a zjištěny jako možný faktor vzniku vývojových vad u lidí v epidemiologických studiích²⁴.

5. Prevence

Jeden z nejvýznamnějších světových plastických chirurgů zabývajících se problémem rozštěpových vad obličeje profesor František Burian již v roce 1957 napsal, že problémy rozštěpů obličeje jsou dva- problém léčby a prevence. „Na začátku dvacátého století přežívalo 15 % dětí s rozštěpovou vadou, v padesátých letech to bylo již 90 % dětí. Se zvýšeným procentem přeživších dětí bude v populaci stoupat patologická vrozená dispozice pro vznik rozštěpových vad a skupina lidí s nějakým typem rozštěpu se bude zvětšovat. Proto je evidentně nejvyšší čas zahájit mezinárodní úsilí o adekvátní prevenci. Eugenická opatření mají pouze paliativní charakter. Mohou být užívána pouze pokud se celosvětově

osvědčí. První otázka je omezení těhotenství zásahem do fertility ženy. Protože to závisí zcela na osobní disciplíně, nemůžeme se na to spolehnout. Používání hormonální a mechanické antikoncepce není plně spolehlivé a chemická prevence navíc skýtá další riziko vzniku vrozených deformit změnami na děložní sliznici nebo samotného plodu. Jistou metodou je umělé přerušování těhotenství. To má samozřejmě také své stinné stránky- operace není zcela bez rizik a vyhlídka opakování je odporná. Konečně zde nejsou spolehlivé indikace, protože přesný charakter dědičnosti je neznámý. Pak je tu sterilizace se stejnými omezeními v indikacích. Vynucení je nemožné. Jediná možnost omezení vzniku vad je eliminace příčin vzniku. Zjištění příčin je velkým úkolem, který může být splněn pouze mezinárodní spoluprací, která bude uskutečněna na co nejrozsáhlejší základu. Za prvé musí být zjištěno procento a druh dědičnosti. Ve všech státech účastnících se na registraci vrozených vývojových vad musí být zavedena kontrola takto postižených dětí až do dospělosti. Rizikové rodiny musí být vyšetřeny a všechna data statisticky zpracována. Všechny faktory, které mohou mít vliv na plod přímo nebo poškozením genetické informace musí být studovány. To znamená geologické, geobotanické, meteorologické, hygienické, epidemiologické charakteristiky okolí, ve kterém matka malformovaného dítěte žila v období prvních měsíců těhotenství. Musí se zkoumat zda a v jakém měřítku tyto vlivy mohou způsobit dědičnost ve zdravých rodinách. Vlivy se musí konzultovat se všemi odvětvími vědy- embryology, pathology, genetiky a statistiky. Měli by spolupracovat také veterináři, protože rozštěpy jsou časté také u zvířat. Bylo by zajímavé a důležité studovat, jestli je vztah mezi výskytem rozštěpů u zvířat a lidí v různých státech. Experimentální a embryologické studie na větších zvířatech nám mohou přinést odhalení patologie, patogeneze a etiologie vývojových vad. Vědecké týmy složené z plastických chirurgů, pediatrů, stomatologů psychologů a pedagogů společně s výše uvedenými obory musí být založeny v každém státě.“

Jak z citovaného úryvku článku vyplývá, otázka prevence vzniku vývojových vad obličeje je jedna z nejdůležitějších oblastí. I v dnešní době je význam výzkumu obrovský, hlavně proto, že i sebemenší rozštěp rtu nebo patra znamená velký zásah do vývoje obličeje dítěte, a představuje problém jak zdravotní, tak psychický a socioekonomický.

Prevence vzniku vývojových vad na úrovni celé populace je i přes pokrok v medicíně a technice nemožná, je možná pouze u rodin, kde se rozštěpové vady již vyskytly. Prevence primární je předcházení vzniku vady u embrya nebo fetu během kritického období vzniku orgánů. Vzhledem k různorodosti možných vyvolávajících faktorů je primární prevence velice obtížná a nikdy nebude pouze jediná metoda. Zabránění narození dítěte s vrozenou vadou je dále možné sekundární prevencí pomocí časně prenatalní diagnostiky již vzniklé vady a následné indikaci k umělému přerušení těhotenství.

5.1 Volba pohlaví dítěte

Volba pohlaví dítěte u rodin s genetickým rizikem je účinnou prevencí, pokud se v rodině vyskytuje jeden typ rozštěpové vady závislý na pohlaví dítěte. CL a CLP typy rozštěpů jsou dvojnásobně častější u mužského pohlaví, zatímco u CP typu není známa závislost na pohlaví.

5.2 Plánované rodičovství

Těhotenství v rámci plánovaného rodičovství se jako primární prevence může uplatnit hlavně u rodin, kde se již vyskytla rozštěpová vada.

5.2.1 Optimalizace zdravotního stavu

Již před plánovaným těhotenstvím by se měla nechat žena vyšetřit a eventuelně vyléčit z hlediska gynekologických zánětů, hormonální dysbalance, neměla by otěhotnět brzy po abortu. Pokud trpí chronickou interní či jinou chorobou (diabetes mellitus, astma bronchiale, epilepsie), měla by se tato choroba stabilizovat, měla by se nasadit medikace s širokým bezpečným intervalem mezi terapeutickou dávkou a začátkem embryotoxicity. Monoterapie je preferována proti kombinaci.

5.2.2 Životní styl

Úprava životního stylu se týká především výživy, konzumace alkoholu, kouření cigaret a užívání jiných návykových látek.

Jak bylo zmíněno výše, kvalita výživy matky během těhotenství je jeden z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících kvalitu těhotenství. Strava matky by měla

být pestrá a vyvážená, měla by obsahovat dostatečné množství vitamínů, minerálů, vlákniny, kvalitních bílkovin a tuků. Hypo i hypervitaminóza je během těhotenství nebezpečná, proto by se měly konzumovat hlavně přírodní formy vitamínů, kdy nehrozí riziko předávkování. Žena by se měla vyvarovat konzumaci alkoholu v jakýchkoli dávkách, neměla by kouřit cigarety a pokud možno by se měla vyvarovat prostředí, kde se kouří.

5.2.3 Plánování doby koncepce

Nejvhodnější doba koncepce je od konce května do začátku července, kdy kritické období vývoje z hlediska vývojových vad dítěte je přes letní měsíce. V březnu a dubnu se rodí nejméně dětí s rozštěpem, naopak nejvyšší počet dětí s rozštěpem se rodí z počtů v měsících srpen, září, říjen, tedy dítě se narodí v květnu, červnu a červenci. Vyšší počet rozštěpových vad u dětí, které jsou počaty v srpnu, září a říjnu je pravděpodobně způsoben vyšší nemocností matek v kritické periodě vývoje dítěte v podzimních a zimních měsících z důvodu častých epidemií virovými nákazami³¹.

5.2.4 Zabránění expozicím škodlivinám u žen v době gravidity

Snížení rizika vzniku rozštěpových vad se podle výsledků četných studií může docílit vědomým zabráněním expozicím běžným škodlivinám jako jsou produkty kouření, alkohol, škodliviny působící v zaměstnání a domácnosti a některé léky.

Špatné pracovní prostředí bylo označeno jako silný rizikový faktor. To se týká především chemického průmyslu, práce s organickými rozpouštědly a medicínského laboratorního personálu.

Při nutné medikaci během těhotenství by měl lékař předepisovat takové léky, u nichž nebyla prokázána nebo byla vyloučena teratogenita. V případě nutnosti medikace léky s prokázaným teratogenním účinkem by tato léčba měla být co nejkratší a v co nejnižších terapeutických dávkách.

5.2.5 Prevence rozštěpových vad podáváním kyseliny listové a multivitaminových preparátů

Výzkumy zabývající se korelací mezi zvýšeným příjmem kyseliny listové a výskytem orofaciálních vad ukazují na preventivní účinek kyseliny listové na vznik těchto vad. V roce 1982 Tolarová zjistila snížení výskytu izolovaných rozštěpů rtu s nebo bez rozštěpu patra po suplementaci multivitaminů s vysokou hladinou- 10 mg- kyseliny listové v kritické periodě vývoje obličejových struktur a patra. Vysoké dávky kyseliny listové tj. nad 6 mg/ den mají protektivní vliv, nízké fyziologické dávky- 0, 8 mg protektivní vliv nemají. Proto by k zabránění opakování rozštěpů obličeje ženy v časných stádiích těhotenství měly užívat pod lékařským dozorem vysoké dávky kyseliny listové ³.

Kromě prevence vzniku orofaciálních vad má kyselina listová vliv na snížení rizika malformací končetin, vylučovacího, kardiovaskulárního a nervového systému ¹⁸.

Existují dvě formy kyseliny listové- syntetická pteroylglutamová kyselina a přirozené deriváty kyseliny listové, foláty. Kyselina listová z vitamínových doplňků a z potravin s přidanou kyselinou listovou se snáze vstřebává než kyselina listová v přirozené formě. Substituce kyselinou listovou by měla začít prekoncepčně spolu s multivitaminovými preparáty určenými pro těhotné v rámci plánovaného rodičovství, hlavně u skupiny žen v jejichž rodinách nebo v rodině otce dítěte se vyskytují rozštěpové vady obličeje nebo hypodoncie a u žen užívající antagonisty kyseliny listové a léky inhibující dihydrofolát reduktázu. U žen užívající antiepileptika protektivní efekt kyseliny listové nebyl potvrzen, při užívání větších dávek nebo delším trvání užívání snad protektivní vliv bude přítomen ¹⁸.

Hladina folátů v séru odpovídá aktuálnímu příjmu kyseliny listové v potravě (přibližně za poslední 4 dny), hladina folátů v erytrocytech odpovídá dlouhodobější bilanci kyseliny listové (délka setrvání erytrocytu v krevním oběhu je průměrně 120 dní), proto vyšetření hladiny folátů v krvi (erytrocytech) by mohlo být diagnostickým testem. Hodnota folátů v krvi, která má preventivní vliv na vznik vývojových vad je však neznámá.

Ve Spojených Státech Amerických U. S. Food and Drug Administration doporučila dodávat do potravin obsahující mouku, rýži, těstoviny a obilné

produkty kyseliny listovou. Hladiny folátů v séru u žen ve fertilním věku se zvýšily 2,5 krát¹⁸.

Doporučené denní dávky pro ženy ve fertilním období a kojící matky jsou 0,4 mg denně, u těhotných žen s rizikem vzniku vrozených vad, obézních těhotných žen a žen s diabetem je doporučená denní dávka minimálně 4 mg²².

5.2.6 Léčba akutních onemocnění

Při akutním infekčním onemocnění je těžké určit pravidlo, kdy a jak má být žena léčena. Efekty působení toxinů, hypertermie, neusey a zvracení, elektrolytové dysbalance a jiných přidružených fenoménů se mohou přidružit k teratogennímu působení léků a mohou vyvolat vrozenou vývojovou vadu. Proto je třeba volit léky s bezpečným pásmem.

5.3 Prenatální diagnostika

U rodin s vysokým genetickým rizikem je jedinou možnou metodou prevence prenatální diagnostika tj. časná sekundární prevence.

5.3.1 Ultrazvukové vyšetření

Rozštěpové vady obličeje jsou jedny z nejčastějších vad diagnostikovaných pomocí ultrazvukového vyšetření v druhém trimestru gravidity. Z 1000 vyšetřených těhotenství se diagnostikuje jedno s izolovaným orofaciálním rozštěpem. K rozštěpovým vadám obličeje se ve 20% přidružují další malformace- boltce, končetiny, genitál, srdce, dýchací systém a CNS. Další relativně časté vady diagnostikované pomocí ultrazvukového vyšetření jsou spina bifida, hydrocephalus, anencephalie, vady srdce, omfalokéla a gastroschisis.

Jeden z nejdůležitějších úkolů ultrazvukové prenatální diagnostiky je připravit rodiče na narození dítěte s vrozenou vývojovou vadou. Rodiče již před narozením dítěte mohou konzultovat léčbu dítěte s lékaři v rozštěpových centrech.

Během ultrazvukového vyšetření se k vyloučení rozštěpových vad obličeje sleduje, zda není přítomen pseudoprogmatismus a paranasální echogenické masy. Používá se transverzální pohled na obličej dítěte ve výšce horního rtu, kdy se vizualizuje alveolus ne však tvrdé patro⁴⁰. Proto je diagnostika rozštěpu

tvrdého patra obtížná, zkušeni lékaři mohou zaznamenat atypický pohyb jazyka v dutině ústní ³⁶. Dále se vyšetřuje nuchální translucence k vyloučení chromosomálních abnormalit, pátrá se po defektech neurální trubice a vrozených vývojových vadách srdce.

Prospektivní studie, kterou provedli Wayne et al. ⁴⁰, zjišťovala senzitivitu ultrazvukového vyšetření. Transabdominální ultrazvuk diagnostikoval 75% obličejových rozštěpů. Vysoké procento diagnostikovaných vad bylo díky zaměření pozornosti na obličejové struktury pomocí tangenciálních a transverzálních rovin pohledu. V jiných studiích bez zvýšeného zaměření na obličejové struktury se diagnostikovalo 16- 33% rozštěpových vad.

Moderní 3D ultrazvuk umožňuje velmi přesné zobrazení vnějších a některých vnitřních struktur plodu a zlepšuje tak možnosti ultrazvukové prenatalní diagnostiky.

5.3.2 Fetoskopie

K vyloučení postižení plodu je fetoskopie indikována jen výjimečně, pokud není možnost 3D sonografie.

5.3.3 Cytogenetické vyšetření

Je-li rozštěp diagnostikován, případně jsou-li přítomny přidružené anomálie, je doporučena cytogenetická amniocentéza. Amniocentéza a následné cytogenetické vyšetření dále odhalí chromosomální abnormality jako trisomie 21, trisomie 13 a jiné ³⁰.

6. Morfologické a funkční důsledky rozštěpu rtu a patra

Primárně má morfologický charakter defektu těžké negativní funkční důsledky na polykání, dýchání, kousání a tvorbu řeči. Esteticky se jedná o významné postižení faciálního trianglu, který nejvíce ovlivňuje celkový vzhled obličeje. Plná rehabilitace těchto nemocných vyžaduje multidisciplinární léčbu, která začíná bezprostředně po narození a trvá až do dospělosti, protože na vrozený defekt navazuje hypoplazie postižené oblasti. Na komplexní léčbě se postupně, v závislosti na postnatálním vývoji, zdravotním stavu a růstu postiženého, podílí specializovaný tým, jehož základ tvoří plastický chirurg, stomatolog (ortodontista,

maxilofaciální chirurg, stomatochirurg a protetik), logoped, foniatr, audiolog a v neposlední řadě klinický psycholog. Do pracovní skupiny patří samozřejmě i pediatr a anesteziolog. Problematika je považována celosvětově za tak důležitou, že v této subspecializaci funguje úzká mezinárodní spolupráce, do které je zařazena i ČR.

Je s výhodou, aby tato léčba byla centralizována. V České Republice jsou tato pracoviště dvě, v Praze a v Brně.

6.1 Příjem potravy

Během krmení kojenec vytváří v dutině ústní negativní tlak tím, že pevně rty obemkne bradavku nebo dudlík a měkkým patrem uzavře zadní část dutiny ústní. Při rozštěpové vadě může být tento mechanismus narušen a dítě nemůže efektivně sát. Děti s rozštěpovou vadou rtu obvykle nemají problémy s kojením. Podle závažnosti rozštěpu, zvláště ti s kombinovaným rozštěpem a izolovaným rozštěpem patra, však problémy mít mohou. Rozštěp patra způsobuje, že se dítě může dusit, někdy polyká více vzduchu a následně zvrací nebo mu nasáté mléko uniká nosem. Děti s rozštěpem obvykle pomaleji přibírají v poporodním období, protože dítě musí vyvíjet větší úsilí, rychleji se unaví a jeho energetický příjem proto není dostatečný. Dostatečné zvyšování váhy je důležité pro úspěšnou chirurgickou léčbu, proto je důležitá správná technika krmení. Pro zlepšení problémů s kojením se používá plastický obturátor, který uzavře defekt a zlepší tak efektivitu sání, pokud nelze kojit, používají se speciální savičky. Technika kojení u dítěte s rozštěpem je mírně modifikovaná tak, aby dítěti nevnikal do dutiny ústní vzduch, když saje.

6.2 Infekce středouší

Děti s rozštěpovou vadou mají zvýšené riziko opakovaných akutních zánětů středouší z důvodu dysfunkce Eustachovy trubice a následnému zmnožení serosní tekutiny ve středouší. Opakované infekce mohou mít za následek mírnou až středně těžkou převodní nedoslýchavost, která však při adekvátní léčbě může být pouze přechodná. V případě neadekvátní léčby se porucha sluchu stává permanentní, což má za následek špatný vývoj řeči. Proto každé dítě s rozštěpem má být vyšetřeno na otorinolaryngologii mezi 3. a 6. měsícem života a dále

pravidelně kontrolováno k vyloučení afebrilních zánětů středouší. Pokud je zjištěna tekutina ve středouší, je nasazena medikace k snížení množství tekutiny a profylaktická antibiotická terapie nebo je zavedena drenáž.

6.3 Záněty horních cest dýchacích

Opakované záněty HCD jsou u dětí s rozštěpovými vadami kvůli narušenému nosnímu dýchání, míšení obsahu dutiny ústní a nosní, stagnaci hlenu v nosohltanu a nosních recesech a zhoršení odtoku hlenu z nosohltanu po operacích patra. Chronický zánět vede k zánětlivým změnám hrtanu.

6.4 Stomatologické problémy

Jedná se nejen o možný defekt zubního oblouku maxilly, ale zejména o hypoplazii maxilly a na ni navazující kompenzatorní přerůst mandibuly, z čehož mohou vyplynout nevhodné mezičelistní vztahy. Proto stomatologická péče dítě provází od počátku léčby. Jejím hlavním aktérem je ortodontista. Ortodontická léčba provází pacienta postiženého rozštěpem od narození po celou dobu vývoje, výměny a kompletizace stálé dentice. Ve vyšším věku není výjimkou další indikace ortodontické léčby v souvislosti se změnou anatomických poměrů v chrupu po ztrátách jednotlivých zubů, s výměnou protetických prací apod. Podle potřeby zasahuje aktivně maxilofaciální chirurg. Konečným článkem je stomatolog protetik.

6.5 Poruchy tvorby řeči

Pro normální tvorbu řeči je nutná správná funkce velofaryngeálního uzávěru. Mechanismem velofaryngeálního uzávěru je pohyb měkkého patra nahoru a dozadu a pohyb laterálních stěn hltanu mediálně- probíhá konstikce. Svaly velofaryngeálního uzávěru se normálně orientují mediálně, u rozštěpových vad se orientují předozadně v okrajích rozštěpu. Český jazyk patří mezi nejnáročnější jazyky z hlediska správné funkce velofaryngeálního uzávěru a proto velofaryngeální insuficience u rozštěpových vad patra způsobuje závažnou poruchu řeči a hlasu. Porucha hlasu u pacientů s rozštěpovou vadou se nazývá palatofonie. Součástí palatofonie je hyperrhinofonie (otevřená huhňavost), kdy je zvýšená nazalizace vokálů z důvodu vzniku nového

rezonančního prostoru. Nejvíce změněné jsou hlásky I a U, nejméně A, je porušen také zvuk souhlásek. Kromě hyperrhinofonie jsou i jiné rezonanční změny z důvodu změny prostoru hypofaryngu. Artikulační místa se u rozštěpových vad posouvají spolu s jazykem dozadu, proto se mění barva hlasu v „bečivý“ charakter. Hyperkinetická dysfonie, z přemáhání hlasového ústrojí je způsobena tvrdými hlasovými počátky, větší spotřebou vzduchu a následném napínání fonačního svalstva. U 12- 15% dětí jsou na hlasivkách hlasové uzlíky.

Porucha řeči- palatolalie je komplexní porucha z poruchy artikulace, poruchy vývoje řeči, vytváření souhybů mimického svalstva, vzniku rušivých průrazů, šelestů a u celkových rozštěpů z důvodů ortodontických. Intenzita změn závisí na závažnosti vady a na prostorových poměrech v dutině ústní, nosní a v nosohltanu. Postiženy jsou samohlásky i souhlásky, nejméně postižené jsou nosovky. Artikulace hlásek je postižena kvůli sníženému intraorálnímu tlaku, průniku vzduchu nosem, morfologickým změnám v místě artikulace a posunu artikulační báze dozadu.

Vývoj řeči u dětí je změněn od období napodobování řeči. Je opoždění prvních slov a aktivního slovníku. Příčiny jsou biologické (porucha sluchu, anomálie čelistí a zubů, velofaryngeální insuficience a oronasální komunikace, operační traumata) a psychosociální (řečová a citová deprivace z rané nedostatečné interakce matka- dítě, vědomé omezování řečového projevu, interpersonální změny ve vztahu s vrstevníky).

Porušena je i nonverbální komunikace, především v oblasti jazyka těla tj. mimiky, gest a gestikulaci, tělesných pohybů, účesu, make upu, oblékání atd.. Špatná pohyblivost horního rtu při jeho zjizvení a hypomimie u zkráceného patra téměř znemožňuje přijímání mimických informací okolím. Souhyby mimického svalstva jsou kompenzačním mechanismem proti unikání vzdušného proudu a mohou být příčinou nesouladu mezi verbální a nonverbální komunikací.

6.6 Sekundární deformita

Podkladem typické rozštěpové deformace nosu je deviace nosního septa s hrbolem, krátká většinou asymetrická kolumela, nedostatečná projekce hrotu nosu, často spojená s jeho přepadáním, protažení rozštěpového křídla.

Také patologický tvar nosních dírek snižuje průchodnost nosu a rozšiřuje jeho základnu. U oboustranných postižení je širší kostry výraznější, kratší kolumela, více oploštělý, široký hrot a široce uložené úpony nosních křídel, často vytažené a rotované kraniálně.

Vzniklý nasolabiální úhel díky nedostatečné rotaci vpřed akcentuje zapadlou basi nosu a opticky zdůrazňuje na objemově chudém a krátkém horním rtu jizvu či jizvy, kolem kterých se při mimice nahrnuje přerušovaný m. orbicularis oris. Ret v naprosté většině postrádá konturu filtra. Proti centropaciální oblasti stojí relativně větší mandibula a zvýrazňuje tak protikladem plného dolního rtu a mohutné brady nevyváženost profilu. Je tak porušena velikost úhlu mezi podélnou osou obličeje a podélnou osou nosu, potažmo rtu. Tím se mění vztah projekce estetického trojúhelníku k estetické linii (spojnice brada-nos), faciální linii (spojnice glabella-brada) a Frankfurtské horizontále (spojnice dolní okraj orbity- horní okraj zevního zvukovodu), tedy hlavních rovin určujících atraktivitu obličeje. Důsledkem je neatraktivní profil rovný či konkávní.

Ret bývá navíc málo pohyblivý. To se projeví nejen nepřírozenou mimikou a obtížnějším uzávěrem retní štěrbin, ale i negativním ovlivněním tvorby řeči. Příčinou je hlavně insuficience orbikulárního svalu, jeho nedostatečná rehabilitace a snad také patologická inervace. U mužů je patrný chybějící růst vousů v oblasti jizev či dokonce v celé kůži prolabia.

Na funkčním i morfologickém postižení se podílí i další vlivy, které nejsou zevně patrné. Jedná se zvláště o projizvení a insuficenci v oblasti vestibula a vnitřní chlopně nozder, deformaci i dislokaci nosních skořep⁷. Také byla popsána častá hypertrofie dolní konchy v rozštěpové nozdře včetně nutnosti intervence a v neposlední řadě chronické patologické změny nazální sliznice ve smyslu hypertrofie až polypózního charakteru.

Tak dochází k zhoršení nosní průchodnosti a poruše fyziologických funkcí nosních dýchacích cest jako jsou čištění a aklimatizace vdechovaného vzduchu, ventilace vedlejších dutin, čichová a rezonanční funkce. Špatná průchodnost a recidivující záněty HCD jsou pak příčinou preference dýchání ústy. Znemožnění nosního dýchání není sice život ohrožující, ale narušuje uvedené specifické funkce. Tím dochází k negativnímu ovlivnění zdravotního stavu, a tak i celkové

pohody a výkonu pacienta. Zároveň stále pootevřená ústa navozují nevhodný výraz obličeje budící až dojem sníženého intelektu.

6.7 Kognitivní a psychomotorický vývoj dětí s rozštěpovými vadami

Děti s rozštěpovými vadami obvykle mají ve školním věku verbální IQ nižší než nonverbální IQ. Problémy se čtením má třetina až polovina z nich. Není jasné, jak rozštěpová vada ovlivňuje schopnosti učení. Příčina kognitivních a jazykových poruch se zkoumá, jedna z hypotéz vzniku neurokognitivních poruch je, že vznikají špatným vývojem mozku v embryogenezi. Odlišný kognitivní vývoj může být způsoben také problémy, které mají pacienti s rozštěpovými vadami- obtížné krmení, zpomalený růst, poruchy sluchu způsobené opakovanými infekcemi ucha, poruchy řeči, opakované operace a hospitalizace, atypický vzhled obličeje, obtížné interakce matka- dítě.

V několika studiích bylo hodnoceno, zda je odlišný psychomotorický vývoj dětí s rozštěpovou vadou a kontrol. Byly hodnoceny Bayley Scales of Infant Development (BSID), Mental Development Index (MDI) a Psychomotor Development Index (PDI). Byly zjištěny signifikantní rozdíly v BSDI a MDI mezi dětmi s rozštěpovými vadami a kontrolami.

Speltz et al.³⁴ provedli studii, při níž srovnávali BSDI (MDI, PDI), Nursing Child Assessment of Feeding Scale (NSAFS) hodnotící interakci matky a dítěte ve třech měsících dítěte, Nursing Child Assessment Teaching Scale (NCATS) hodnotící schopnost matky učit dítě v jednom roce, váhu a výšku dítěte a počet návštěv lékaře. Děti byly ze stabilních a kompletních rodin střední třídy. MDI i PDI skóre bylo nižší u skupiny dětí s rozštěpem než u kontrolní skupiny, obě skupiny však tato skóre měly relativně vysoké. Výsledky studie ukazují, že existuje pozitivní vliv na kognitivní vývoj dítěte při dobré interakci matka- dítě. Kvalita interakce matka- dítě v prvním roce dítěte predikuje kognitivní schopnosti dítěte ve dvou letech. Studie nepotvrdila hypotézu samotného vlivu poruch řeči a jazyka na vznik poruch kognitivních funkcí.

6.8 Psychosociální efekty rozštěpových vad

Lepší sociální uplatnění je u dětí s atraktivním vzhledem a horší u dětí s vzhledem méně atraktivním. Děti s rozštěpovou vadou mají často méně atraktivní obličej a jejich řeč je odlišná a proto často trpí psychosociálním stresem.

Mnoho studií prokázalo, že pacienti s rozštěpovou vadou nemají signifikantní psychopatologii, mají však obtíže v některých oblastech. Byly zjištěny signifikantně zvýšené kognitivní, behaviorální a emoční poruchy a zvýšený výskyt depresivních a úzkostných poruch. Pacienti s rozštěpovými vadami mají problémy v oblasti sociální izolace, poruch řeči a učení a se sebepřijetím. Děti s rozštěpovou vadou jsou zvýšeně hostilní, negativně se hodnotící a více závislí než kontrola. Mají zhoršené komunikativní dovednosti oproti kontrolám, jsou také méně agresivní. Děti se závažnějšími formami rozštěpů mají větší tendenci k introvertnímu chování a následně ke vzniku úzkostných poruch a mají méně přátel. Mají menší motivaci k dosažení vyššího vzdělání a méně a později vstupují do manželství. Rodiče dětí s rozštěpovými vadami jsou více tolerantní k behaviorálním poruchám svých dětí¹⁹.

7. Historie léčby rozštěpových vad

V období před naším letopočtem nejsou známy důkazy léčby rozštěpových vad ani na nalezených mumiích ani v písemnostech z této doby. V oblasti dutiny ústní je pouze popsána léčba zánětlivých a nádorových afekcí tvrdého a měkkého patra a uvuly a pokusy o zubní protézy a náhrady k zajištění funkcí patra. Již ve středověku si lékaři uvědomovali význam uvuly ve vztahu k řeči, proto začali vyvíjet techniky operací zachovávající alespoň její část. První písemná zmínka o operačním řešení rozštěpu rtu je z období okolo roku 390 n. l. v Číně. Tehdy zákrok provedl neznámý chirurg na osmnáctileté ženě, která se později stala guvernátorkou šesti čínských provincií. První zmínky o operačním řešení rozštěpů v Evropě jsou z období 950 n. l. v knize Leech- Book of Bald, učebnici lékařství z Británie. Detailní popis operačního postupu u unilaterálního i bilaterálního rozštěpu rtu sepsal vlámský chirurg Jehan Yperman (1295- 1351). V 16. století byly popsány případy syfilis patra s jeho perforací, které byly tak časté, že se začaly vyvíjet techniky na náhradu

patra- vyvíjely se první patrové obturátory. První, kdo se pokusil sešít perforované patro u syfilis byl Francouz Jacques Houllier (?- 1562). Ve svých pokusech nebyl vždy úspěšný, proto také používal obturátory z vosku a houby. První lékař zabývající se vrozenou formou rozštěpů byl Francouz Pierre Franco (1505- 1579). Popsal různé formy vrozených rozštěpů, obtížnost léčby takto postižených pacientů, zlepšení jejich řeči při použití stříbrných obturátorů i techniku chirurgického řešení- nejdříve provedl suturu jednotlivými stehy, poté použil jehly jdoucí skrz okraje. V 17. století se operace patra prováděly zřídka pro velké riziko komplikací a kvůli bolestivosti zákroku. Začaly se operovat již několikaměsíční děti a používaly se speciální čepičky, které pomáhaly udržet sešitý rozštěp rtu. V 18. století se operační techniky a pomůcky k řešení rozštěpu patra mohutně rozvíjely hlavně ve Francii. Vznikalo mnoho druhů obturátorů, které vyráběli a aplikovali mnohdy ne zcela adekvátně vzdělaní „šarlatáni“. V roce 1757 Bourdet vyvinul první obturátor připevněný na zuby. V 19. století se rozštěpy začaly operovat také v Americe. Na obou kontinentech se vyvíjely další nové techniky uzávěru tvrdého i měkkého patra i rtu (Roux, von Graefe, Dieffenbach a jiní). Jedna z těchto nových technik- sutura rozštěpu měkkého patra a zároveň malé uvolňující zářezy rovnoběžné se suturou přerušující svaly měkkého patra- snižovala tenzi v sutuře. Warren (1841) jako první uvolnil sliznici od kosti tvrdého patra a následně provedl suturu. Malgaigné (1843) použil při uzávěru rozštěpu lalok z místní tkáně, techniku uzávěru rozštěpových defektů laloky rozšířil Mirault (1844), který tak odstartoval novou éru řešení rozštěpových vad. Od roku 1859 von Langenbeck zlepšil úspěšnost operací používáním mukoperiostálních laloků, které měly lepší životnost a které se s menšími změnami používají i v dnešní době. Operace nebyly vždy úspěšné, nebylo to však pouze špatnou technikou, ale dobou ponechání stehů, které někteří odstraňovali již po 3- 4 dnech . Spolu s vývojem nových technik chirurgové vyvíjeli a zlepšovali nástroje k provádění operací. Začaly se používat speciální vnější komprese u protrudující premaxilly a k „modelaci“ alveolárního oblouku, které byly nasazeny před chirurgickým řešením a které byly předchůdci „maxilární ortopedie“. Operovaly se stále mladší děti, někteří doporučovali dítě operovat ihned po narození, protože se rány potom lépe hojily. Po zavedení celkové anestezie do praxe (1867) se úspěšnost operací ještě zvýšila,

protože lékaři pracovali na uspaných pacientech a mohla se proto zkrátit délka operace a zlepšit kvalita prováděného výkonu.

V současné době začíná chirurgická léčba rozštěpů obvykle v průběhu prvního roku života dítěte. Postupně řeší funkční a morfologické problémy v závislosti na postnatálním vývoji, zdravotním stavu a růstu postiženého.

Protože na vrozený defekt navazuje hypoplazie celé postižené oblasti, je vhodné provést konečnou esteticko-chirurgickou úpravu teprve po ukončení vývoje, jinak dojde k rekurenci deformity a potřebě další intervence. Za nejnižší vhodný věk pro definitivní úpravu se obvykle považuje 15 roků u dívek a 16 roků u chlapců.

8. Kulturní a socioekonomické vlivy na léčbu rozštěpů rtu a patra

Sociální důsledky, ohodnocení a léčba rozštěpů rtu a patra jsou různé ve vyspělých a v rozvojových oblastech světa. Na vybavení nemocnic, přístupnost léčby a následné rehabilitace má vliv hlavně ekonomika dané geografické oblasti. V rozvojových oblastech jsou rozštěpové vady obličeje často opomíjeny a proto nejsou léčeny. V nízkých socioekonomických skupinách obyvatel je často velice obtížná následná rehabilitace řeči a ortodontická péče, hlavně z důvodu nedostatku odborníků z oboru logopedie, foniatrie a ortodontie. Nemalý vliv na přístup k léčbě rozštěpů mají také vliv kulturní podmínky v dané oblasti. V Mexiku F. Ortiz- Monasterio a R. A. Serrano provedli socioantropologický výzkum, jehož výsledky se mohou přenést na oblasti celého světa. Pacienti v tomto výzkumu byli hodně ovlivněni prekolumbovskou kulturou, pro jejíž pochopení lékaři nastudovali literaturu z této doby a pozorovali Indiány žijící v izolaci od moderní civilizace. V této kultuře věřili, že rozštěp tvrdého patra vzniká při dlouhé době kojení, za nejdůležitější etiologický faktor však považovali zatmění Měsíce a Slunce. Věřili, že válčící bohové způsobili zatmění a u těhotných matek snědli kus jejich dítěte. Každá rodina v tomto výzkumu byla dotázána na to, jaká etiologie rozštěpu u dítěte může být. Většina udala zatmění Měsíce (66%) , potrestání za hříchy (52%), dále malnutrici (44%), alkoholismus (40%), pohlavní nemoci (33%) a jiné. Postoj k léčbě a zvláště k následné rehabilitaci byl ovlivněn hlavně přesvědčením, že rozštěp dítěte je trestem za hříchy. Socioekonomické faktory mají vliv na výskyt rozštěpů. Nejčastěji

se rozštěpy objevovaly v rodinách se šesti členy, žijící v domech bez elektřiny na venkově, rodiče měli splněny průměrně dva roky školní docházky. Podobné závěry byly zjištěny také v jiných oblastech světa. Zjišťoval se také vliv inteligence, osobnosti a sociálního prostředí na rehabilitaci pacientů. Nejlepší výsledky rehabilitace byly u poučených pacientů s průměrnou a vyšší inteligencí a s dobrým rodinným zázemím. U těch je doporučována léčba chirurgická, rehabilitace řeči, dlouhodobá ortodontická péče, psychoterapie atd.. Emocionálně nevyrovnaní pacienti s nižší inteligencí, nízkou motivací a špatným rodinným zázemím měli horší výsledky v oblasti rehabilitace řeči i přesto, že jejich léčba byla delší. Proto je doporučována pouze chirurgická terapie. Znalost kulturního prostředí je důležitá pro pochopení pacientovy interpretace rozštěpu a sociálních důsledků. Při znalosti všech faktorů mající vliv na motivace pacientů je lepší spolupráce při chirurgickém řešení, rehabilitaci a studiích.

Závěr

Problematika prevence vzniku rozštěpových vad obličeje je kvůli různorodosti působících faktorů velice složitá. Přes pokrok medicíny, vědy a techniky do současné doby nebyla nalezena jediná účinná metoda prevence. Možnosti primární prevence v rozsahu celé populace jsou omezené, proto se lékaři musí zaměřit na primární a časnou sekundární prevenci u rizikové populace, v jejichž rodinách se již vyskytly rozštěpové vady nebo jiné anomálie obličeje. Mezi tyto alespoň částečně účinné metody prevence patří plánované rodičovství s časnou suplementací vitamínovými doplňky určenými pro gravidní ženy, úprava životního stylu, vyhýbání se expozicím běžným škodlivinám prostředí a dále časná prenatální diagnostika vzniklé vady pomocí ultrazvukového vyšetření.

Zdroje

1. Carmichael S. L., Shaw G. M.. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies, *American Journal of Medical Genetics* 86: 242- 244, 1999
2. Cedergren M., Källén B.. Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in offspring, *Cleft Palate- Craniofacial Journal*, July 2005, Vol. 42 No. 4
3. Czeizel A. E., Tímár L. and Sarközi A.. Dose- dependent effect of folic acid on prevention of orofacial clefts, *Pediatrics* Vol. 104 No. 6 December 1999, p. e66
4. Dolovich L. R., Addis A., Vaillacourt J. M. R., Power J. D. B., Koren G., Einarson T. R.. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta- analysis of cohort and case- control studies, *British Medical Journal* 1998; 317: 839- 843
5. Dušková M, Šmahel Z, Vohradník M et al.. Augmentation of Facial Skeleton in Congenital Development Disorders and in Posttraumatic or Postoperative Deformities (preliminary report) *Eur J Plast Surg* 23(2): 57-63, 2000. IF
6. Dušková M, Šmahel Z, Vohradník M.. et al. Bioactive Glass-ceramics in Facial Skeleton Contouring. (Final report-part I) *J Craniofacial Surg* 11(5): 470-479, 2000. IF
7. Dušková M, Šmahel Z, Vohradník M, Tvrdek M, Mazánek J, Kozák J, Koťová M, Strnadel T.. Bioactive Glass-Ceramics in Facial Skeleton Contouring. (Final Report of Scientific Project IGA 4659-3, MH CR) (Final report-part II) *Aesth Plast Surg* 26 (4):274-283, 2002. IF
8. Dušková M, Kristen M, Hronková K, Rákosník P. Rhinomanometry in Patients with a Cleft Deformity of the Nose. *Acta Chir Plast* 44(4): 124-128, 2002.
9. Dušková M, Kristen M.. Augmentation by Autologous Adipose Tissue in Cleft Lip and Nose. (Final Aesthetic Touches in Clefts-Part I) *J Craniofacial Surg* 15(3): 478-481, May 2004. IF
10. Dušková M, Urban F, Koťová M, Strnadel T, Jirkalová R. Použití spongiózního kostního štěpu a dentálního implantátu při rekonstrukci alveolu u nemocných s rozštěpem. *Quintessenz* 13(5): 7-12, 2004, ISSN 1210-017X
11. Dušková M, Urban F, Koťová M, Jirkalová R, Sosna B, Leamerová E. Strnadel T. Maxilla alveolus reconstruction for following dental implant application. *Acta chir plast* 46(4):115-121, 2004.

12. Dušková M, Kristen M, Šmahel Z.. The anthropometric verification of corrective surgery effect in cleft secondary deformities. *J Craniofacial Surg* 17(3): 447-453, May 2006. IF
13. Dušková M, Sosna B, Sukop A.. Moustache Reconstruction in Patients with Cleft Lip. (Final Aesthetic Touches in Clefts-Part II) *J Craniofacial Surg* 17(5):833-836, September 2006. IF
14. Dušková M, Šmahel Z, Kristen M.. Using a Scar Flap to Extend the Nasal and Lip Skin and Mucous Shell in Secondary Cleft Deformities. (Final Aesthetic Touches in Clefts-Part III) *J Craniofacial Surg* 17(5): 854-863, September 2006. IF
15. Dušková M, Leamerová E, Sedláčková K, Horák J.. Reconstruction of the Maxilla Alveolus for subsequent insertion of a dental implant in patients with cleft lip and palate. *J Craniofacial Surg* V tisku 2006. IF
16. Dušková M, Leamerová E, Sosna B, Gojiš O.. Guided tissue regeneration barrier membranes and reconstruction of the cleft maxillary alveolus. *J Craniofacial Surg* V tisku 2006. IF
17. Grabb W. C., Rosenstein S. W., Bzoch K. R..Cleft lip and palate: Surgical, dental and speech aspects. J.& A. Churchill, London 1971
18. Green N. S.. Folic acid supplementation and prevention of birth defects, *Journal Nutrition* 132: 2356S- 2360S, 2002
19. Hunt O., Burden D., Hepper P. and Johnson Ch.. The psychological effects of cleft lip and palate: a systematic review, *European Journal of Orthodontics* 27 (2005) 274- 285
20. Kernahan D. A., Rosenstein S. W..Cleft lip and palate: A system of management. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland 21202, USA 1990. ISBN 0-683-04599-7
21. Kraepels I. P. C., van Rooij I. A. L. M., Ocké M. C., West C. E., van der Horst Ch. M. A. M. and Steegers- Theunissen R. P. M.. Maternal nutritional status and risk for orofacial cleft offspring in humans, *Journal Nutrition* 134: 3106- 3113, Nov. 2004
22. Lee R. L., Haydu S.. Folic Acid, November 28., 2005, www.m.c.h.dhs.ca.gov/pdf/folic_acid11-28-05.pdf

23. Leite I. C., Paumgartten F. J. R., Koifman S.. Orofacial clefts in newborn and enviromental and occupational parental exposures: a case- control study in Rio de Janeiro, Brasil, *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife*, 3 (4): 401- 409, out./ dec., 2003
24. Leite I. C., Paumgartten F. J. R., Koifman S.. Chemical exposure during pregnancy and oral clefts in newborns, *Cad. Saúde Pública* Vol. 18, no. 1, Rio de Janeiro Jan./ Feb. 2002
25. Lorente Ch., Cordier s., Goujard J., Aymé S. Bianchi F., Calzolari E., De Walle H. E. K., Knill- Jones R., and Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts, *American Journal of Public Health*, March 2000, Vol 90, No. 3
26. Mathes SJ. Plastic Surgery 2nd edition. Vol. IV. Pediatric Plastic Surgery Saunders-Elsevier, Philadelphia, 2006. ISBN 0-7216-8815-2/978-0-7216-8815-2.
27. McCarthy J. et al.. Plastic Surgery vol. 4 Cleft lip & Palate and craniofacial anomalies. W. B. Saunders company, Philadelphia, USA 1990. ISBN 0-7216-1514-7
28. Moore K. L., Persaud T. V. N.. Zrození člověka: Embryologie s klinickým zaměřením. ISV nakladatelství, Praha 2002. 564 s. ISBN 80-85866-94-3
29. Murray J. C.. Gene/ enviroment causes of cleft lip and/ or palate, *Clinical Genetic*, 2002, 61: 248- 256
30. Peterka M.. Příčiny vzniku vrozených vad, jejich léčba a prevence, 2005
31. Peterka, M., Peterková, R., Likovský, Z., Tvrdek, M., Fára, M.: Incidence of orofacial clefts in Bohemia (Czech Republic), *Acta Chir. Plast.* 37, 4, 1995, 122-126.
32. Peterka M., Tvrdek M., Likovský Z., Peterková R., Fára M.. Maternal hypertermia and infection as one of possible causes of orofacial clefts. *Acta Chir. Plast.* 36, 4, 1994, pp. 114- 118
33. Rothmann K. J., Moore L. L., Singer M. R., Nguyen U. D. T., Mannino S. and Milunsky A.. Teratogenicity of high vitamin A intake, *The New England Journal of Medicine*, Nov. 1995, Vol. 333: 1369- 1373, No. 21
34. Speltz M. L., Endriga M. C., Hill S., Maris C. L., Jones K. and Omnel M. L., *Journal of Pediatric Psychology*, Vol. 52, No. 3, 2000, pp. 185- 190 .

35. Sperber G.. Craniofacial development, 3. Early orofacial development, www.fleshandbones.com/readingroom/pdf/101.pdf
36. Tolarová M.. Cleft lip and palate, *eMedicine*, May 15, 2006
37. Vašut K., Anděl T., Kolář J.. Hypertermie v těhotenství- rizika a možnosti léčby, Práce vytvořena v rámci projektu Safebryo (www.safebryo.cz)
38. Vohradník M., Poruchy řečové komunikace u velofaciální insuficience. Scriptorium, 2001. 136 s. ISBN 80-86197-24-7
39. Watkins M.L., Rasmussen S. A., Honein M. A., Botto L. D. and Moore C. A.. Maternal obesity and risk for defects, *Pediatrics* Vol 111 No. 5, May 2003, pp 1152- 1158
40. Wayne C., Cook K., Sairam S., Hollis B. and Thilaganathan B.. Sensitivity and accuracy of routine antenatal ultrasound screening for isolated facial clefts, *The British Journal of Radiology*, 75 (2002), 584- 589
41. WHO meetings on international collaborative research on craniofacial anomalies- Global strategies to reduce the health- care burden of craniofacial anomalies, 4 Role of environment in CFA, www.nidcr.nih.gov/newsandreports/reportspresentation/craniofacialanomalies.htm
42. www.clapa.cwc.net/feeding
43. www.eurocran.org

Obrazová příloha

Obr. č. 1. Incidence rozštěpových vad v Čechách v letech 1982- 1997

Obr. č. 2. Výskyt hlášených rozštěpů rtu a patra v Evropě

Obr. č. 3. Schematické znázornění vývoje obličeje v 4., 5., 6. a 7. týdnu embryogeneze

Obr. č. 4. Klasifikace rozštěpových vad obličeje

Obr. č. 5. Klasifikace rozštěpových vad obličeje.

Obr. č. 6. Transverzální pohled na unilaterální rozštěp alveolu

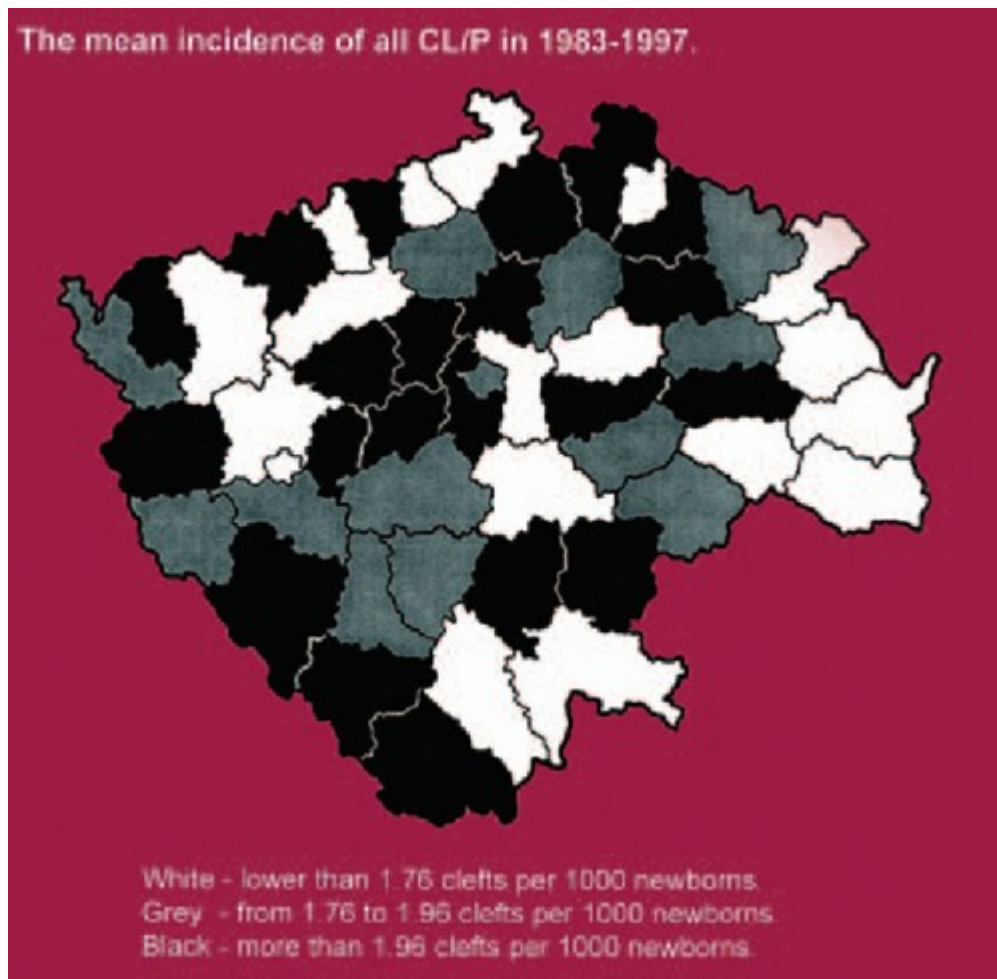
Obr. č. 7 Schematické znázornění prenatální odolnosti a citlivosti zárodku k účinkům exogenních faktorů v závislosti na genetické predispozici

Obr. č. 8. Deformity špičky nosu u rozštěpové vady

Obr. č. 9. Formy patra a zubního oblouku.

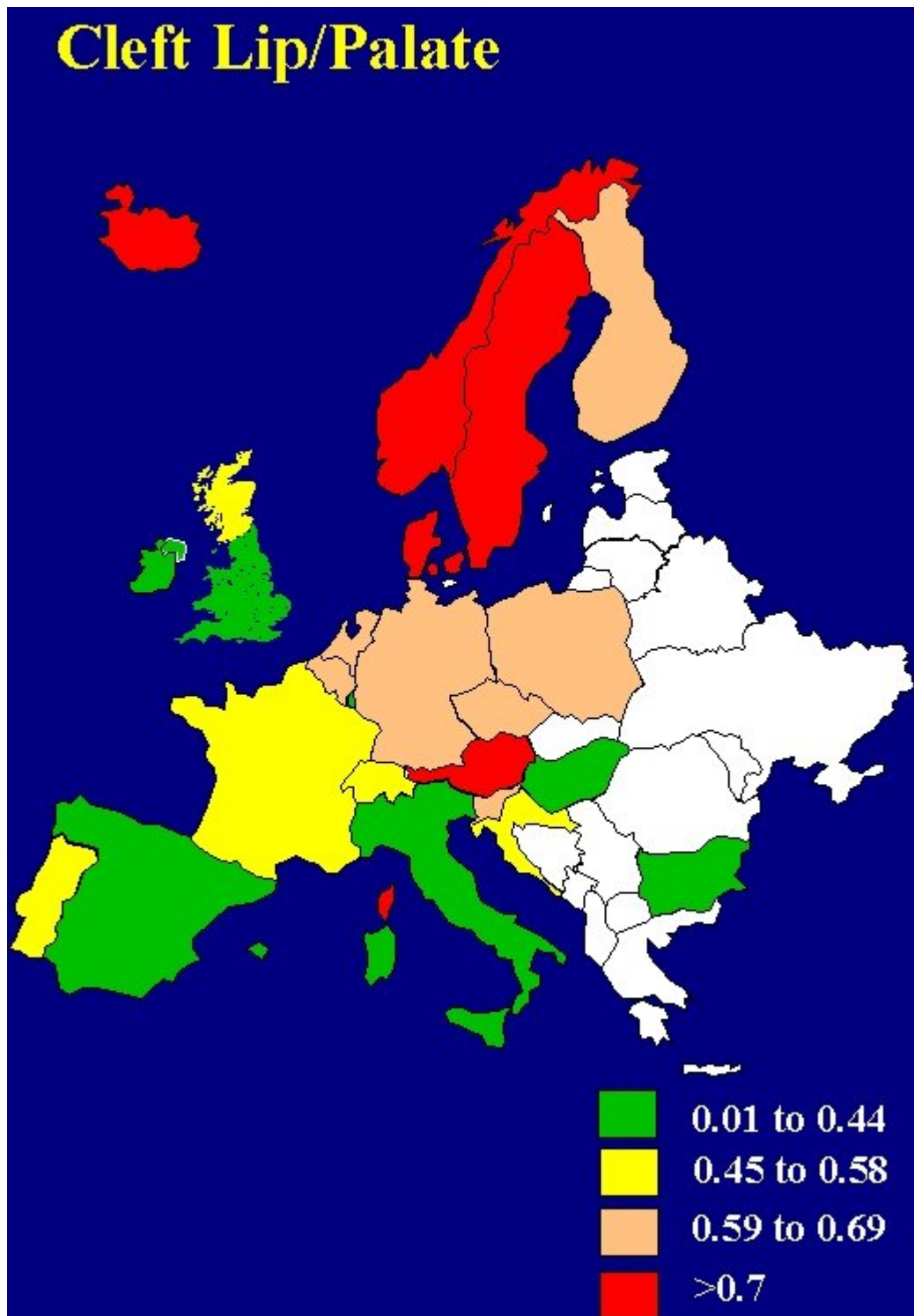
Obr. č. 10. Pětiletá dívka s bilaterálním rozštěpem s bandáží po dobu 18 dní, externí kompresí premaxilárního komplexu při rutinní léčbě v 18. století (Chorin v 1791)

Obr. č. 1. Incidence rozštěpových vad v Čechách v letech 1982- 1997



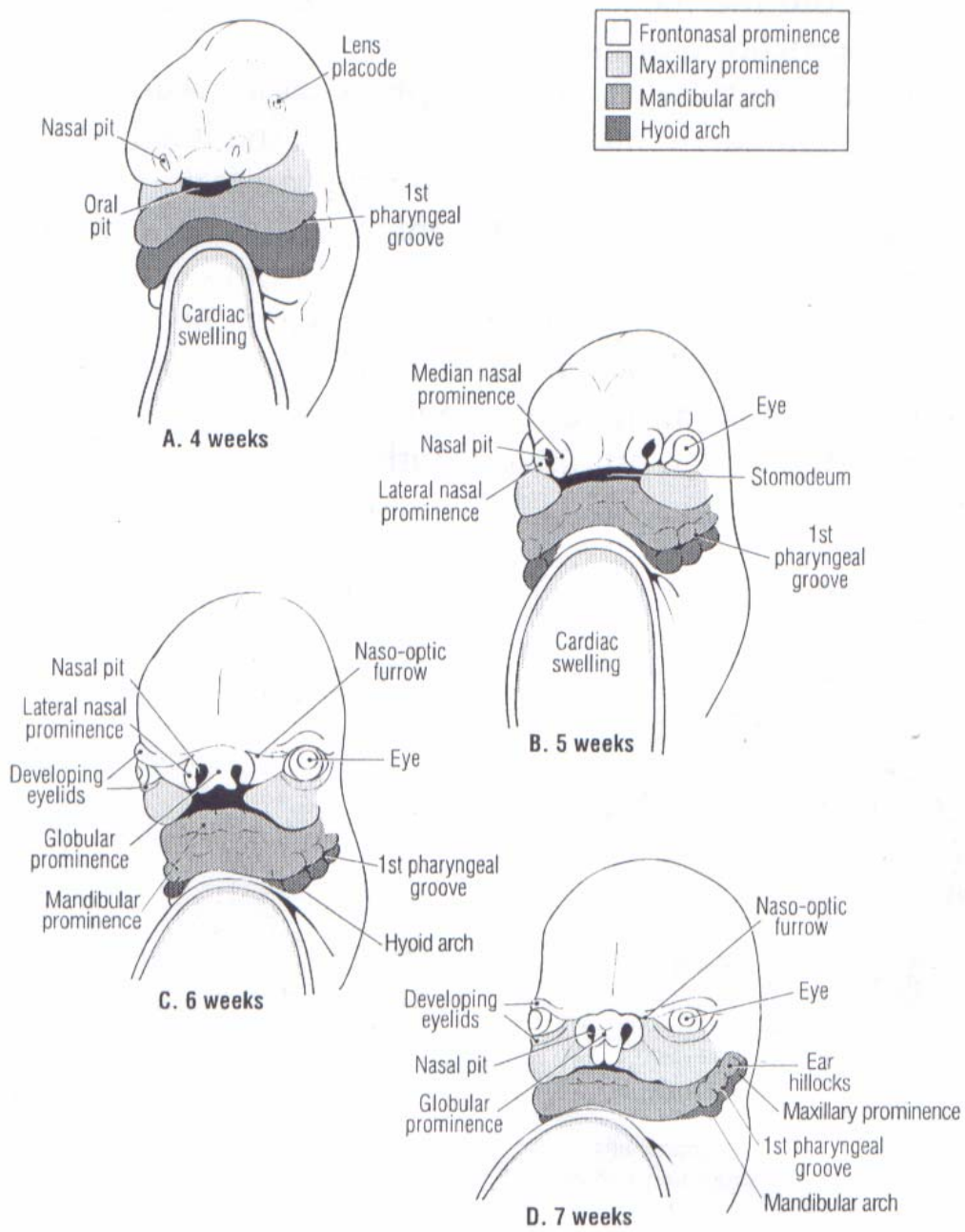
Převzato z Department of teratology Institutu experimentální medicíny

Obr. č. 2 Výskyt hlášených rozštěpů rtu a patra v Evropě



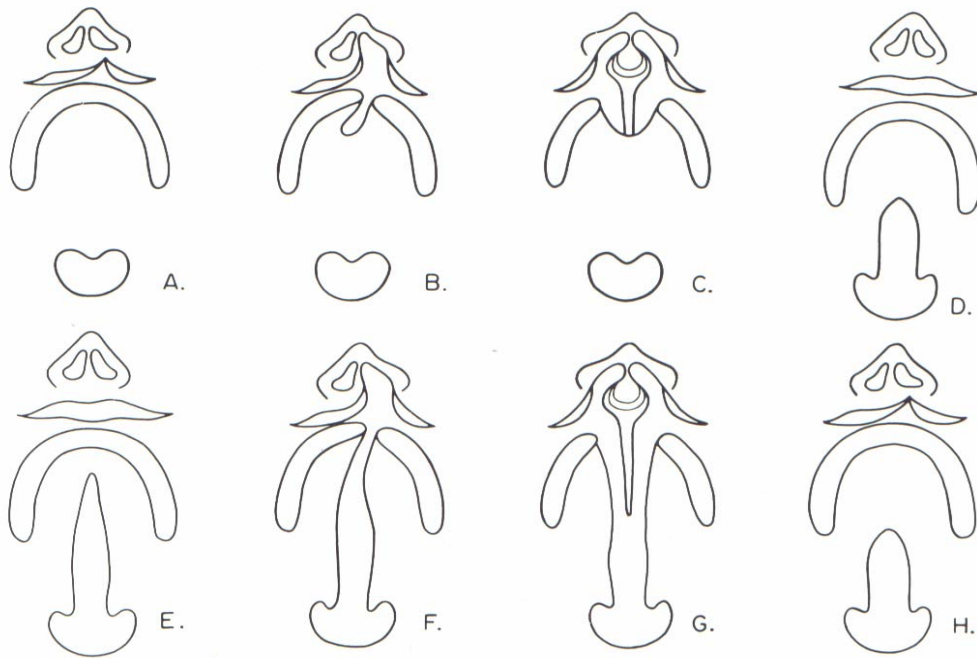
Převzato z www.Eurocran.org

Obr. č. 3. Schematické znázornění vývoje obličeje v 4., 5., 6. a 7. týdnu embryogeneze



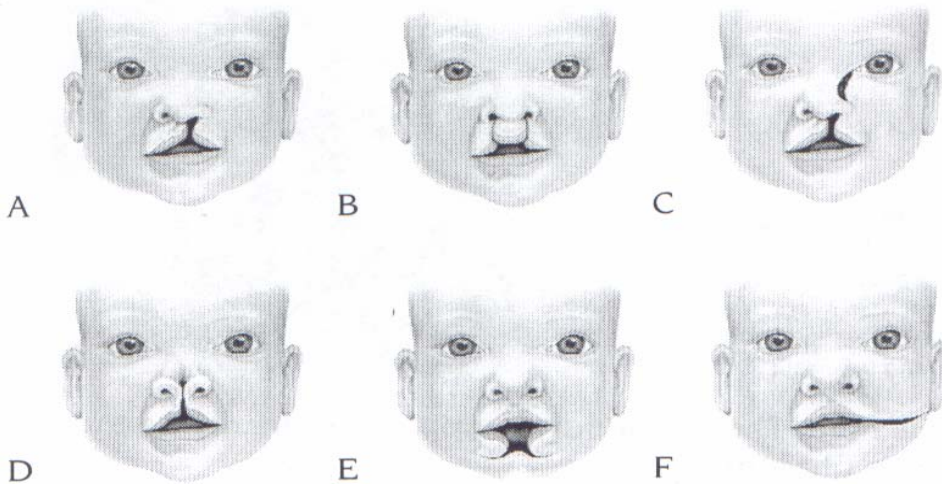
Převzato z Sperber, Craniofacial development

Obr. č. 4 Klasifikace rozštěpových vad obličeje



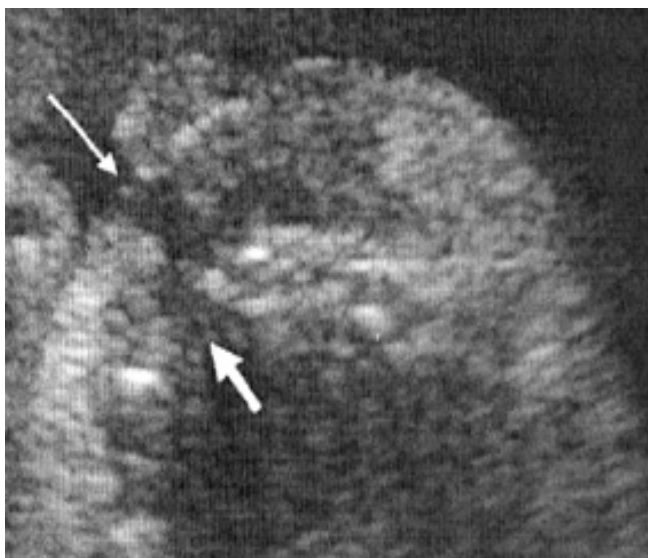
Převzato z D. A Kernahan, S. W. Rosenstein, Cleft lip and palate: A system of management

Obr. č. 5. Klasifikace rozštěpových vad obličeje.



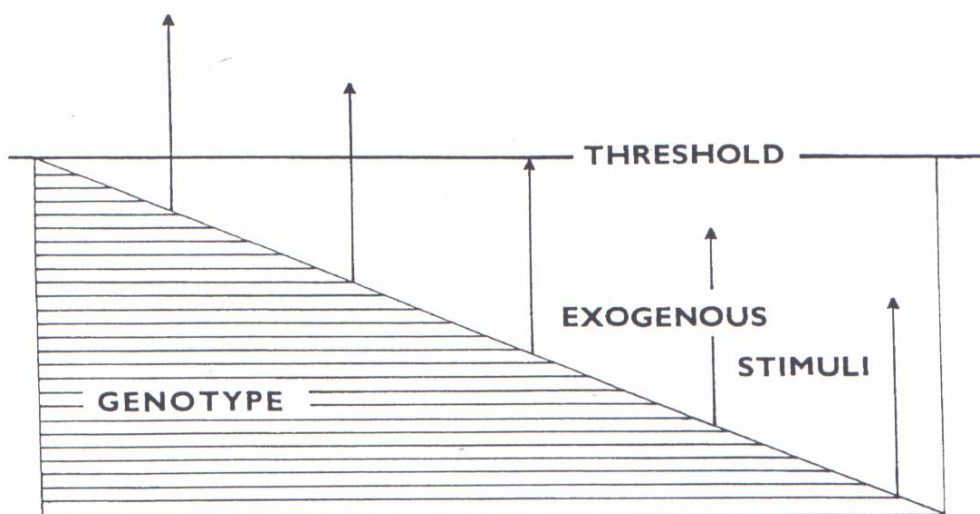
Převzato z Sperber, Craniofacial development

Obr. č. 6 Transverzální pohled na unilaterální rozštěp alveolu



Převzato z Wayne et al., Sensitivity and accuracy of routine antenatal ultrasound screening for isolated facial clefts

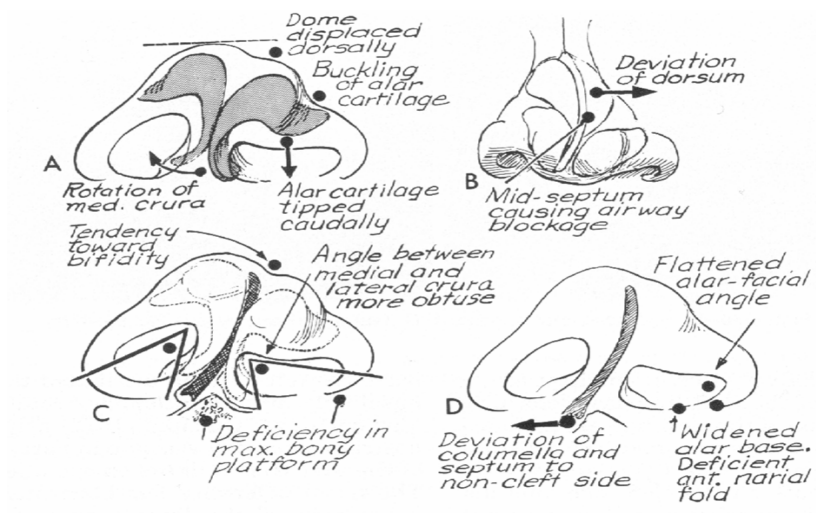
Obr. č. 7 Schematické znázornění prenatální odolnosti a citlivosti zárodka k účinkům exogenních faktorů v závislosti na genetické predispozici



Manifestace embryotoxicity po prenatální expozici stejnému stimulu je vyšší u jedinců s genetickými dispozicemi a vede k vývojovým vadám nebo k zániku embrya

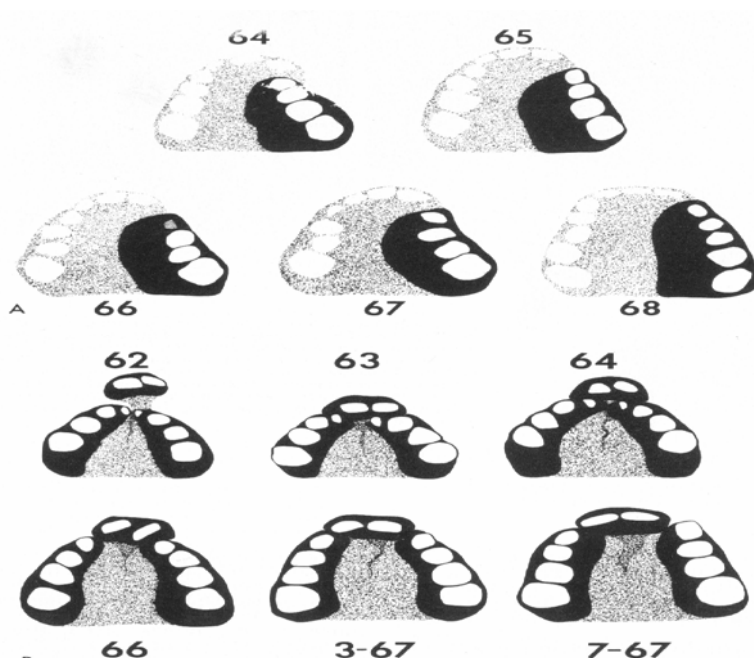
Převzato z Peterka et al. Maternal hypertermia and infection as one of possible causes of orofacial clefts

Obr. č. 8. Deformity špičky nosu u rozštěpové vady



A, Deviace špičky nosu. B, Deviace dorsa nosu, alární chrupavka je posunuta kaudálně. C, Úhel mezi mediálním a laterálním krurem je tupější. D, Kolumela a kaudální část septa jsou deviovány na stranu zdravou. Septum na straně konvexity způsobuje různé stupně obstrukce. Převzato z McCathry, Plastic Surgery, Volume 4

Obr. č. 9. Formy patra a zubního oblouku.



A, Unilaterální rozštěp rtu a patra se zlepšením pozice patrového segmentu při ortodontické péči. B, Patro a zubní oblouk u bilaterálního rozštěpu před a po léčbě. Převzato z McCarthy, Plastic Surgery, Volume 4

Obr. č. 10. Pětiletá dívka s bilaterálním rozštěpem s bandáží po dobu 18 dní, externí kompresí premaxilárního komplexu při rutinní léčbě v 18. století (Chorin v 1791)



Převzato z Grabb et al., Cleft lip and palate