

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka



**3D morfometrická analýza tváře pacientov
s Williamsovým, Noonanovej a DiGeorgeovým
syndrómom**

Diplomová práca

Bc. Martina Čaplovičová

Vedúci diplomovej práce:
Konzultant:

Doc. RNDr. Jana Velemínská, PhD.
RNDr. Daniela Zemková, CSc.

Praha, 2016

Prohlášení

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

V Praze,

Martina Čaplovičová

Pod'akovanie

Na tomto mieste by som chcela predovšetkým poďakovať vedúcej mojej diplomovej práce Doc. RNDr. Jane Velemínskej, PhD. za mnohé jej podnetné pripomienky, ochotu a trpezlivosť počas celého magisterského stupňa. Ďalej by som rada poďakovala RNDr. Daniele Zemkovej, CSc. za konzultácie a cenné rady z praxe. Rovnako moje poďakovanie patrí aj Mgr. Jánovi Dupejovi za ochotnú pomoc s programom Morphome3cs a Mgr. Veronike Cagáňovej za spoluprácu v skenovaní pacientov. V neposlednom rade ďakujem celému kolektívu 3D laboratória, mojej rodine a priateľom za všestrannú podporu.

Práca bola podporená grantom GA UK č. 178214

Abstrakt

Cieľom diplomovej práce bolo zhodnotiť morfológické odchýlky pacientov s Williamsovým (WBS), Noonanovej (NS) a DiGeorgeovým syndrómom (DGS) a zároveň vyhodnotiť zmeny morfológie ich tváre počas rastu. Celkovo bolo k dispozícii 57 3D faciálnych skenov pacientov v rôznom veku, z toho 12 WBS, 20 NS a 25 DGS a 31 skenov kontrolných subjektov. Hodnotenie prebehlo na základe metód geometrickej morfometrie, konkrétne využitím coherent point drift – dense correspondence analýzy, metódy superprojekcie, per vertex t-testu a analýzy hlavných komponentov.

Štatisticky významné rozdiely v morfológii tváre boli preukázané pre všetky syndrómy versus kontrola. Zistené morfológické odchýlky pre WBS (zúženie čela, bitemporálne zúženie, periorbitálny edém, guľovitý a kraniálne smerujúci hrot nosa, sploštená infraorbitálna oblasť, protrúzia oboch pier, špicatá brada) vo väčšine prípadov potvrdzujú doterajšie poznatky o typických dysmorfiiach. Znaky pre WBS sú teda výrazne špecifické a manifestované u väčšiny pacientov. V priebehu ontogenézy dochádza k zvyrazňovaniu dysmorfii súvisiacich so zvyšujúcou sa konvexitou tváre, zatiaľ čo ostatné typické znaky ostávajú relatívne nemenné. Na rozdiel od kontroly dochádza u WBS vekom k retrúzii brady. Zistené dysmorfie NS (menej vystupujúce nadočnicové oblúky, prominujúca oblasť očí, menej prominujúci a širší nos s konkávnym profilom, zapadnutejším koreňom a kraniálne smerujúcim hrotom, menšia bizygomatická šírka, protrúzia hornej pery a mikrognácia s mierne deficientným bradovým výbežkom) sú typické do obdobia detstva, so stúpajúcim vekom bolo badateľné zjemňovanie dysmorfnych znakov. Vývin tváre prebieha podobným smerom ako kontrola, avšak oblasť nosu a brady sa do dospelosti zväčšuje výraznejšie. Dysmorfie zistené pre DGS s výnimkou hypoplázie nosových krídel nekorešpondujú s popisom typických morfológických odchýlok. Z toho vyplýva výrazná heterogenita typického fenotypu ich tváre. V rámci vekových zmien dochádza u pacientov k menšiemu vplyvu zvyšujúcej sa konvexity tváre, s čím súvisí aj ich výraznejší rast brady do dospelosti.

Bolo dokázané, že použité 3D metódy majú uplatnenie v štúdiu dysmorfológie.

Kľúčové slová: forma a tvar tváre, povrchový model, ontogenetické trajektórie, 3D zobrazovacie metódy, geometrická morfometria, dysmorfológia, Williamsov syndróm, Noonanovej syndróm, DiGeorgeov syndróm

Abstract

The aim of the thesis was to evaluate facial dysmorphism in Williams (WBS), Noonan (NS) and DiGeorge syndrome (DGS) patients and also to evaluate changes in the morphology of the face during growth. In total 57 3D facial scans of patients of all ages were analysed, including 12 WBS, 20 NS, 25 DGS and 31 scans of control subjects. The evaluation has been carried out using methods of geometric morphometry, namely by coherent point drift - dense correspondence analysis, superprojection of mean faces, per vertex t-test and principal component analysis.

Statistically significant differences in the facial morphology were shown for all the syndromes vs. control. Observed dysmorphies in WBS (narrow forehead, bitemporal narrowing, periorbital fullness, bulbous and anteverted nasal tip, malar flattening, protrusion of both lips, pointed chin) mostly confirmed existing knowledge of the typical phenotype. The morphology in WBS is thus strongly specific and manifested in most of the patients. During ontogeny, the dysmorphic features associated with increased facial convexity become pronounced, while the other typical features remain relatively stable. In contrast to the control, the retrusion of the chin occurs during the development. Observed dysmorphic traits in NS (less prominent supraorbital ridges, periorbital fullness, small and broad nose with concave profile, depressed root and anteverted tip, narrow bizygomatic width, upper lip protrusion, micrognathia, deficient chin button) are mostly typical in childhood, then there was a noticeable reduction of their coarse appearance with increasing age. Facial development occurs in a similar way to the control; however, the area of the nose and chin increases more significantly by the adulthood. Facial characteristics observed in DGS, except for the hypoplastic alae nasi, do not correspond to the description of a typical facial appearance. This implies significant heterogeneity in their typical facial phenotype. Within the age changes, patients exhibit smaller effect of increasing the facial convexity, which is related to the more striking growth of their chin by adulthood.

It was demonstrated that the 3D methods used can be successfully applied in the study of dysmorphology.

Keywords: facial shape and size, surface model, ontogenetic trajectory, 3D imaging, geometric morphometry, dysmorphology, Williams syndrome, Noonan syndrome, DiGeorge syndrome

Obsah

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Úvod | 8 |
| 2 | Teoretická časť | 10 |
| 2.1 | Kraniofaciálne zmeny v priebehu postnatálnej ontogenézy | 10 |
| 2.1.1 | Rast a vývin lebky | 10 |
| 2.1.1.1 | Neurokranium | 11 |
| 2.1.1.2 | Splanchnokranium | 14 |
| 2.1.2 | Rast a vývin mäkkých tkanív | 16 |
| 2.1.1.3 | Horná tretina tváre | 17 |
| 2.1.1.4 | Stredná tretina tváre | 17 |
| 2.1.1.5 | Spodná tretina tváre | 19 |
| 2.2 | Williamsov syndróm | 20 |
| 2.2.1 | Klinická charakteristika z antropologického hľadiska..... | 20 |
| 2.2.2 | Kraniofaciálne znaky | 21 |
| 2.3 | Noonanovej syndróm..... | 25 |
| 2.3.1 | Klinická charakteristika z antropologického hľadiska..... | 26 |
| 2.3.2 | Kraniofaciálne znaky | 27 |
| 2.4 | DiGeorgeov syndróm | 30 |
| 2.4.1 | Klinická charakteristika z antropologického hľadiska..... | 30 |
| 3 | Ciele a hypotézy práce | 34 |
| 4 | Materiál..... | 35 |
| 5 | Metódy | 36 |
| 5.1 | Zber a úprava dát | 36 |
| 5.2 | Analýza dát | 36 |
| 5.2.1 | Coherent point drift – dense correspondence analysis (CPD-DCA).. | 37 |
| 5.2.2 | Analýza hlavných komponentov (PCA) | 38 |
| 5.2.3 | Štatistické hodnotenie | 38 |
| 5.2.4 | Superprojekcia modelov | 39 |
| 5.2.5 | Per vertex t-test | 39 |
| 6 | Výsledky..... | 40 |
| 6.1 | Detailný popis rozdielov v morfológii tváre hodnotených skupín na základe porovnania priemerných modelov..... | 41 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 6.2 | Hodnotenie variability a rastových trajektórií u pacientov a kontrolného súboru (PCA)..... | 47 |
| 6.2.1 | PCA pre formu tváre | 47 |
| 6.2.2 | PCA pre tvar tváre | 52 |
| 6.3 | Lineárne modely vekových zmien syndrómových pacientov a ich porovnanie s kontrolnou skupinou | 62 |
| 6.3.1 | Porovnanie modelov WBS v 5-ročných intervaloch | 62 |
| 6.3.2 | Popis vekových zmien WBS využitím farebných máp..... | 64 |
| 6.3.3 | Porovnanie modelov NS v 5-ročných intervaloch | 65 |
| 6.3.4 | Popis vekových zmien NS využitím farebných máp | 67 |
| 6.3.5 | Porovnanie modelov DGS v 5-ročných intervaloch | 68 |
| 6.3.6 | Popis vekových zmien DGS využitím farebných máp | 70 |
| 7 | Diskusia..... | 72 |
| 7.1 | Hodnotenie morfológie tváre pre Williamsov syndróm..... | 73 |
| 7.2 | Hodnotenie morfológie tváre pre Noonanovej syndróm | 75 |
| 7.3 | Hodnotenie morfológie tváre pre DiGeorgeov syndróm..... | 77 |
| 7.4 | Hodnotenie rozdielov vo variabilite a ontogenetických trajektóriách pacientov a kontroly | 78 |
| 8 | Záver | 81 |
| 9 | Zoznam použitej literatúry | 83 |

1 Úvod

Vývin tváre je prepojený s vývinom mozgu a srdca, čo vyplýva z priebehu migrácie buniek neurálnej lišty počas embryologického vývinu. Mnohé syndrómy vyznačujúce sa kraniofaciálnymi malformáciami sú preto spojené s patologickým vývinom práve týchto oblastí, čo spôsobuje závažné zdravotné komplikácie (Hutson and Kirby, 2003; Cordero et al., 2011; Marcucio et al., 2011; Hammond and Suttie, 2012). Kraniofaciálny výskum teda zohráva dôležitú úlohu v diagnostike geneticky podmienených ochorení. Často sú to práve morfológické odchýlky tváre, ktoré bývajú prvým vodidlom k stanoveniu diagnózy (Winter, 1996; Hammond and Suttie, 2012).

V minulosti boli mnohé dysmorfické syndrómy opisované subjektívne na základe priamej observácie, navyše častokrát s nejednotnou terminológiou. To nutne viedlo k potrebe zaviesť do praxe kvantifikovateľné metódy (Dalal and Phadke, 2007). K zhodnoteniu vzdialeností medzi určitými landmarkami ľudskej tváre bola najprv využívaná klasická antropometria. Táto technika je pomerne jednoduchá a neinvazívna, avšak nedá sa ňou zachytiť podstata tváre ako 3D štruktúry (Loos et al., 2003; Hammond and Suttie, 2012; Sforza et al., 2013; Mercan et al., 2015). V súčasnosti sa preto pre účely zhodnotenia dysmorfíí využívajú najmä 3D morfometrické metódy, ktorými sme schopní zachytiť celkový vzhľad tváre. Práve to je pre klasifikáciu niektorých syndrómov oveľa podstatnejšie, než prítomnosť/absencia jednotlivých znakov (Allanson, 2016). Kvantifikácia znakov v 3D nám môže okrem toho pomôcť detegovať hraničné fenotypy, či prenášačov ochorenia a poskytnúť informácie k odhaleniu príčiny ochorení s nejasným genetickým pôvodom (Boehringer et al., 2011; Hammond and Suttie, 2012; Sforza et al., 2013). Z medicínskeho hľadiska je dôležité poznať práve prepojenie medzi fenotypom a kauzálnymi génmi, a to či už z dôvodu vyvinutia nových možností liečby, alebo kontroly normálneho vývinu (Wu et al., 2009). Morfometria, t.j. štúdium tvaru, sa teda stala kľúčovým prvkom pre kraniofaciálny výskum (Mercan et al., 2015).

Cieľom tejto práce je zrealizovať pilotný projekt hodnotenia dysmorfíí pacientov s vybranými syndrómami pomocou metód geometrickej morfometrie v Českej Republike. Rozdiely vo veľkosti a morfológii tváre, rovnako ako ontogenetické rozdiely sú sledované na základe tranzverzálnych dát 3D faciálnych skenov pacientov oboch pohlaví v rôznom veku, pričom máme k dispozícii 12 jedincov s Williamsovým syndrómom, 20 jedincov

s Noonanovej syndrómom a 25 jedincov s DiGeorgeovým syndrómom. Predpokladáme, že výstupy z tejto práce by mohli mať prínos nie len v rámci zmapovania samotných dysmorfíí a ich vývinu, ale aj možnosti budúcich výskumov zameraných na koreláciu genotypu a fenotypu vybraných syndrómov, či vzťahy medzi faciálnou dysmorfíou a disproporciami v telesných rozmeroch a celkovým klinickým stavom pacienta.

2 Teoretická časť

2.1 Kraniofaciálne zmeny v priebehu postnatálnej ontogenézy

Počas ontogenézy človeka sa uplatňujú tri hlavné mechanizmy: rast, vývin a alometria. Pod pojmom rast rozumieme zväčšovanie veľkosti, vývin znamená zmenu tvaru v čase a alometria je definovaná ako zmena tvaru na základe veľkosti (Darwis et al., 2003; Sardi et al., 2007; Gonzales et al., 2011). Všetky tieto mechanizmy sú pod vplyvom genetických a epigenetických faktorov a faktorov vonkajšieho prostredia (Šmahel, 2001; Hallgrímsson et al., 2007; Martinez-Maza et al., 2013). Gény sa podieľajú až 80 % na výslednom fenotype tváre (Johannsdottir et al., 2005; Liu et al., 2012; Peng et al., 2013). Avšak veľký vplyv majú aj exogénne faktory, ktoré vo veľkej miere ovplyvňujú individuálnu a druhovú variabilitu človeka (Šmahel, 2001). Sem okrem environmentálnych vplyvov zaraďujeme aj pôsobenie hormónov, hoci ich štruktúra je tiež determinovaná geneticky. Účinok všetkých týchto činiteľov je rozhodujúci na celkový rast a vývin elementov tváre, kam zaraďujeme kostené, chrupavkové, zubné aj mäkké tkanivo (Sforza et al., 2013). Hoci je predkladaná práca zameraná na vonkajšiu morfológiu tváre, v dôsledku všetkých týchto vplyvov je potrebné pochopiť ontogenetické zmeny aj v rámci skeletálneho podkladu.

2.1.1 Rast a vývin lebky

Lebka je vysoko integrovaná štruktúra tvorená kosťami dvoch topografických častí – neurokrániom a splachnokrániom. Ich funkciou je ochrana mozgu a zmyslových orgánov a zaistovanie príjmu potravy (Šmahel, 2001). Podľa teórie funkčnej matrix (Moss, 1997) je tvar lebky výsledkom epigeneticky modifikovaných tkanív a dutín, ktoré vykonávajú určitú funkciu. Lebka teda pozostáva z funkčných komponentov, ktoré sú zložené z funkčnej matrix (mäkké tkanivo a dutiny) a zo skeletálnej jednotky (tvrdé tkanivo poskytujúce funkčnej matrix mechanickú oporu a ochranu) (Šmahel, 2001; Sardi and Ramírez Rozzi, 2005). Funkčné komponenty sú navyše prepojené medzi sebou v jeden celok. To spôsobuje ich vzájomnú tvarovú závislosť, kedy zmeny v jednej oblasti vyvolávajú nutne zmeny v susediacich, ale aj vo vzdialenejších oblastiach (Šmahel, 2001).

Z hľadiska komponentov podieľajúcich sa na vývine lebky rozlišujeme tri základné časti: neurokranium s bázou lebky, dýchacie cesty a oblasť úst. Každá z nich má svoje špecifické načasovanie vývinu a zároveň spolu všetky neoddeliteľne súvisia (Enlow

and Hans, 1996; Swennen et al., 2005; Bastir et al., 2006). Sled kraniofaciálneho dozrievania týchto komponentov funguje na princípe tzv. kraniofaciálnych úrovní (Enlow and Hans, 1996). Tento princíp poukazuje na to, že kostná maturácia má zostupný smer, čo vidíme aj pri pohľade na dynamiku rastu jednotlivých častí lebky (Enlow and Hans, 1996; Šmahel, 2001; Swennen et al., 2005; Bastir et al., 2006). Z tohto hľadiska môžeme rozdeliť rast kostí do troch kategórií: rast kraniálny, faciálny a všeobecný skeletálny:

- Kranialny typ rastu, typický pre rast mozgovne a orbity, prebieha predovšetkým v prvých rokoch života dieťaťa. V 6 rokoch je dosiahnutých 90 % konečnej veľkosti daného znaku a pubertálny špurt je minimálny alebo chýba.
- Faciálnym typom rastie najmä zygomaticomaxilárny komplex a zadná časť bázy lebky. Tiež je zreteľný v prvých rokoch života a v 6 rokoch dosahuje znak 80 % celkovej veľkosti. Pubertálny špurt je v tomto prípade mierny.
- Skeletálnym typom rastie dolná čeľusť. V 6 rokoch je dosiahnutých 70 % finálnej veľkosti a pubertálny špurt je výrazný (Šmahel, 2001).

Komplex neurokránia a bázy lebky tým pádom dosahuje dospelú veľkosť skôr, než inferiornejšie umiestnený nasomaxilárny komplex a mandibula (Enlow and Hans, 1996; Bastir et al., 2006).

2.1.1.1 Neurokránium

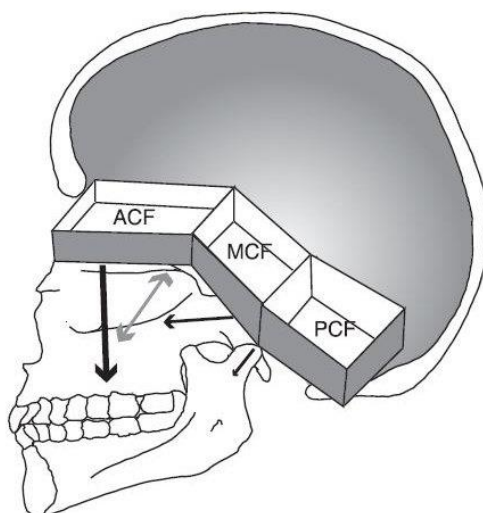
Neurokránium človeka sa skladá z lebečnej klenby (*calva, calvaria*) a bázy lebky (*basis cranii*) (Čihák, 2011).

Klenba mozgovne je tvorená zo šupiny čelnej kosti (*os frontale*), oboch temenných kostí (*os parietale*), šupín spánkových kostí (*squama ossis temporalis*) a šupiny záhlavnej kosti (*squama occipitalis*) (Horáčková, 2007; Čihák, 2011). Rastie transláciou, t.j. pasívnym posunom kostí podľa rastúceho mozgu. Odd'áľovaním kostí od seba narastá tlak v suturách a na okrajoch kostí vyvoláva osteogézu. Rast v tranzverzálne prebiehajúcich suturách (*sutura coronalis, sutura lambdoidea*) sa v mediálnom smere zväčšuje, nakoľko posun kostí je tu väčší, než v laterálnych partiách. Zakrivenie klenby sa môže meniť aj rozdielnou intenzitou apozície v jednotlivých lokalitách (Šmahel, 2001). Jej veľkosť je v úzkej korelácii s veľkosťou mozgu, pričom konečný stav je dosiahnutý v 12 – 13 rokoch (Bastir et al., 2006). Rast klenby lebky je však z veľkej miery vyčlenený z priameho pôsobenia na rast tváre (Enlow and Hans, 1996).

Naopak **báza lebky** tvorí podklad, na základe ktorého sa tvár vyvíja. To, čo sa s ňou v priebehu ontogenézy stane, výrazne ovplyvňuje štruktúru, rozmery, uhly a umiestnenie jednotlivých častí tváre (Enlow and Hans, 1996; Nie, 2005; Swennen et al., 2005). Na jej stavbe sa podieľa *pars basilaris* a *partes laterales* kosti záhlavnej (*os occipitale*), *pars petrosa* a *processus mastoideus* kosti spánkovej (*os temporale*), kosť klinová (*os sphenoidale*), kosť čuchová (*os ethmoidale*) a dolná nosová mušľa (*concha nasalis inferior*). Vyvíja sa z chrupavčitého chondrokránia. Postnatálny rast je zabezpečený enchondrálnou osifikáciou a povrchovou remodeláciou kosti (Horáčková, 2007; Čihák, 2011; Cobourne and DiBiase, 2016).

Bázu rozdeľujeme na tri časti. Tie vznikli pôsobením čelového, spánkoveho a záhlavného laloku mozgu a mozočku. Sú to predná (*fossa cranii anterior*), stredná (*fossa cranii media*) a zadná jama lebečná (*fossa cranii posterior*). Medzi jamami sa nachádzajú synchondrózy, ktoré sú miestom intenzívneho rastu. Ten je však možný len v jednom smere a preto neumožňuje zväčšovanie priestoru lebečných jám. Synchondrózy prednej lebečnej jamy zanikajú do 6 rokov, dĺžka zadnej bázy rastie zo sfenookcipitálnej synchondrózy do 16 rokov (Šmahel, 2001; Čihák, 2011).

Všetky tri jamy lebečné sú charakterizované svojou dĺžkou, šírkou a orientáciou, ktorá vplýva na priestorové usporiadanie kostí splanchnokránia (obr. 2.1). Predná časť bázy tvorená prednou jamou lebečnou, rozprestierajúca sa medzi bodmi *sella* a *nasion*, tvorí väčšinu stropu očnice a má priamy vplyv na rast a vývin nasomaxilárneho komplexu (Lieberman et al., 2008). Predlžuje sa až do dospelosti kvôli apozícii v oblasti čelovej kosti a zväčšovaniu čelových dutín. Jej endokraniálna plocha však vykazuje len veľmi malý postnatálny rast. Prvá štruktúra, ktorá dosahuje finálnu veľkosť je *lamina cribrosa* čuchovej kosti vo veku 4 rokov, nasledovaná je oblasťou tvorenou klinovou kosťou v 7 rokoch (Afrand et al., 2014; Cobourne and DiBiase, 2016). Stredná a zadná časť bázy sú zasa v úzkom vzťahu s mandibulou a participujú na formovaní temporomandibulárneho kĺbu. Tým sa podieľajú na raste ramena sánky a vytvárajú vhodný zhryz v závislosti na hornej čeľusti (Enlow and Hans, 1996; Lieberman et al., 2008).



Obr. 2.1: Smer vplyvu jednotlivých častí bázy lebky na splanchnokránium. ACF (anterior cranial base) – predná báza, MCF (middle cranial base) – stredná báza, PCF (posterior cranial base) – zadná báza. Upravené podľa Lieberman et al. (2008).

Zo všetkých aspektov variácií bázy lebky, ktoré potenciálne ovplyvňujú celkový tvar lebky, zohráva jednu z najdôležitejších úloh uhol bázy. Je definovaný ako uhol medzi bodmi *nasion* – *sella* – *basion* a u dospelého človeka má rozpätie 130 – 135° (Kerr, 1978; Dhoptkar et al., 2002). Flexia bázy sa viac menej fixuje po prvých 2 rokoch života dieťaťa, potom ostáva konštantná aj napriek zväčšujúcemu sa mozgu (Lieberman and McCarthy, 1999; Neubauer et al., 2009). Báza lebky pomáha zaujať splanchnokránium jeho priestorové postavenie. Z dôvodu, že predná časť lebečnej bázy tvorí väčšinu stropu očnice a že zadná časť tváre je vždy kolmá na orientáciu očnice, variácia v uhle bázy lebky zapríčiňuje rotáciu celého „bloku“ tváre vzhľadom na zvyšok kráňa (Enlow and Hans, 1996; Lieberman and McCarthy, 1999).

Variáciou v uhle bázy lebky vysvetľujeme aj dva základné typy hlavy človeka: dolichocefalický a brachycefalický.

- Dolichocefalický typ hlavy je charakterizovaný dlhou a úzkou bázou lebky s väčším uhlom. Tieto faktory vyúsťujú k anteriornej rotácii bázy a taktiež k horizontálne dlhšej prednej a strednej časti bázy, následkom čoho je celý nasomaxilárny komplex v relatívnej protrúzii voči mandíbule. Nasomaxilárny komplex je voči mandíbule zároveň relatívne znížený, čo spôsobuje rotáciu celej mandibuly kaudálnym a posteriorným smerom. Tieto zmeny vyúsťujú k väčšej tendencii k retrúzii mandibuly a k maloklúziám II. triedy.

- Jedinci s brachycefalickým typom hlavy majú naopak zaoblený a širší mozog, ktorý vytvára väčšiu flexiu uhlu bázy lebky a tým zmenšenú antero-posteriornú veľkosť strednej časti bázy. Výsledkom je posteriorné umiestnenie maxily, pričom vertikálna dĺžka nasomaxilárneho komplexu je relatívne malá. Širšia a v antero-posteriornom rozmere kratšia predná časť bázy lebky tým pádom vytvára podklad pre rovnako širší a kratší nasomaxilárny komplex. Výsledkom je väčšia frekvencia maloklúzií III. triedy, t.j. prognátneho profilu (Enlow and Hans, 1996; Lieberman et al., 2000; Šmahel, 2001; Swennen et al., 2005).

2.1.1.2 Splanchnokránium

Tvárová časť hlavy vznikla splynutím chrupavčitých žiabrových oblúkov, ktoré boli oporou dýchacích ciest a krycích desmogénnych kostí. Patria sem párové čeľustné kosti (*maxilla*), jarmové kosti (*ossa zygomatica*) a podnebné kosti (*ossa palatina*) a nepárová dolná čeľusť (*mandibula*). Zaradujeme sem tiež kosti stredného ucha (*malleolus, incus, stapes*), bodcovitý výbežok spánkovej kosti (*processus styloideus*) a jazyčku (*os hyoideum*) (Horáčková, 2007; Čihák, 2011). Z hľadiska kraniofaciálneho vývinu je dôležitý predovšetkým rast nasozygomaticomaxilárneho (nasomaxilárneho) komplexu a mandibuly.

Nasozygomaticomaxilárny komplex formuje celú strednú časť tváre. Jeho hlavnou zložkou sú očné, nosová dutina, horná čeľusť a jarmový oblúk (Cobourne and DiBiase, 2016).

Rast celého komplexu prebieha predovšetkým z cirkummaxilárneho systému sutúr a sprevádza ho výrazná apozícia – najmä v oblasti čeľustných hrboľov, resorbcia na prednej ploche maxily a jarmovej kosti a početné remodelácie (Šmahel, 2001). Horná čeľusť spoločne s očnicami a nosovou dutinou je v priebehu rastu vytláčaná v antero-inferiornom smere od prednej časti bázy lebky, pričom všetky tri štruktúry zväčšujú svoju veľkosť. Jarmové kosti a zygomatický oblúk rastú laterálne a posúvajú sa v posteriornom smere v rámci tváre (Swennen et al., 2005; Cobourne and DiBiase, 2016).

Remodelácie a translačné posuny majú za následok zmenu polohy jednotlivých zložiek komplexu. Nosová dutina sa resorbciou na laterálnych stenách zväčšuje do šírky, do dĺžky sa zväčšuje resorbciou z nosovej strany podnebia. V oblasti koreňa nosu je rozširovanie len malé, preto sa tento rozmer zväčšuje do dospelosti len minoritne. Celý útvar sa aj vrátane čeľustných dutín posúva antero-inferiorne. Očnica sa rovnako posúva

dopredu (čo vyúsťuje v jej typickú anteriornú rotáciu do šikmého svahu) a dolu, avšak v dôsledku apozície na jej dne je v dospelosti voči nosovej dutine posunutá vyššie. Maturácia očnice je zároveň spojená s resorbciou na laterálnych stenách, čo vedie k mierne laterálnemu posunu očí do dospelosti. Kvôli resorbcii na prednej strane hornej čeľuste a jarmových kostí dochádza k splošťovaniu tváre, avšak do prominencie sa dostávajú apozičné nosové kosti. Predlžovanie maxily prebieha aj na základe rastu alveolárnych výbežkov súvisiacich s vývinom dentície. Do dĺžky a hĺbky však rastie podstatne menej, než dolná čeľusť. Tým pádom sa splošťuje profil lebky a zmenšujú sa sagitálne medzičeľustné vzťahy (Enlow and Hans, 1996; Šmahel, 2001; Swennen et al., 2005).

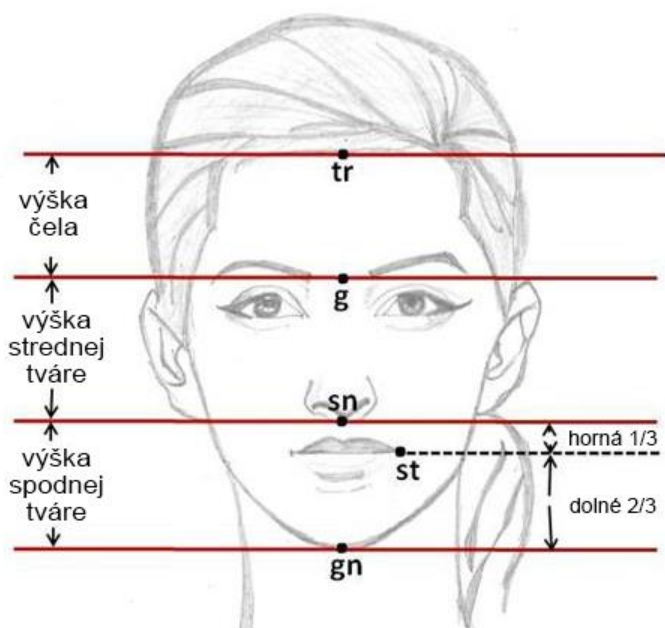
Mandibula vytvára spodnú časť tváre. U novorodenca je malá s krátkym ramenom a veľkým goniovým uhlom (uhol zvierajúci rameno a telo sánky, medzi bodmi *articulare – gonion – menthon*), *fossa mandibularis* je plochá a je bez artikulačného vyvýšenia. Kondyly sú na úrovni oklúznej roviny (Premkumar, 2011). Postupujúcim vekom prebieha vytvorenie bradového výbežku, masívny rast do strán a rozširovanie v oblasti uhlu sánky kvôli rozvoju žuvacích svalov, apozícia v oblasti alveolárnych výbežkov súvisiaca s vývinom dentície, predlžovanie ramena a zmenšovanie goniového uhlu (Enlow and Hans, 1996). V období puberty sa prejavujú intersexuálne rozdiely v raste mandibuly. U chlapcov sa posúva dopredu výraznejšie a goniový uhol sa zmenšuje viac, než je tomu u dievčat (Jacob and Buschang, 2011).

Mechanizmus rastu mandibuly prebieha kostnou remodeláciou a kartilaginóznym rastom z čeľustného kĺbu, odkiaľ rastie do dĺžky. Smer rastu v kĺbe následne určuje jej rastovú rotáciu a tvar. Ak je rameno sánky dlhé s malým goniovým uhlom, dolná čeľusť sa dostáva do anteriorotácie. Naopak, ak je rameno krátke, goniový uhol je plochý a sánka má tendenciu k posteriorotácii (Šmahel, 2001; Cobourne and DiBiase, 2016).

S rotáciou úzko súvisia aj vertikálne medzičeľustné vzťahy. Pri posteriorotácii sú označované ako hyperdivergentné. To je typicky asociované s dlhou tvárou, menšou hodnotou pomeru zadnej ku prednej dĺžke tváre, dlhšou spodnou tretinou tváre, strmým uhlom mandibulárnej roviny a častou prítomnosťou otvoreného zhryzu. Tieto zmeny bývajú späté s dolichocefalickým typom hlavy. Hypodivergentné vzťahy sú zase výsledkom anteriorotácie a vykazujú opačné znaky, pričom sa dávajú do súvisu so širokou tvárou a brachycefalickým typom hlavy (Rongo et al., 2014; Rohini et al., 2016).

2.1.2 Rast a vývin mäkkých tkanív

Ľudská tvár pozostáva z troch základných vnútorných častí, ktoré obsahujú najvýznamnejšie a najviac variabilné štruktúry tváre: oči, nos a ústa. Na základe nich rozlišujeme oblasť periorbitálnu, periorálnu a perinasálnu. Pre celkový výraz sú však dôležité aj vonkajšie časti tváre, kam patrí oblasť čela, brady a celkový tvar tváre (Blažek and Trnka, 2009). V predkladanej práci je použité aj delenie na horizontálne tretiny tváre (obr. 2.2). Horná tretina sa rozkladá od hornej línie vlasov po transverzálnu líniu prechádzajúcu cez bod *glabella*, stredná tretina je kaudálne ohraničená líniou vedúcou cez bod *subnasale* a spodná tretina zahŕňa zvyšnú časť tváre po bod *gnathion* (Prendergast, 2010; Sadacharan, 2015)



Obr. 2.2: Horizontálne členenie tváre. tr – trigion, g – glabella, sn – subnasale, st – stomion, gn – gnathion. Upravené podľa Sadacharan (2015).

Pre ontogézu človeka je charakteristická zmena vertikálnych proporcií jednotlivých segmentov hlavy. U novorodencov je tvárová časť malá, avšak čelo je vysoké a klenuté a tvorí až polovicu tváre. Detský ráz je zachovaný približne do 6 – 7 rokov. Nos je krátky a široký, pery sú plné, brada malá, výrazné sú plné líca a spodná časť tváre je stále drobná. V neskorom detstve a adolescencii prebieha vplyvom zväčšujúcich sa pľúc zväčšovanie dýchacích ciest, čím dochádza k proporčnému predlžovaniu strednej časti tváre. S vývinom dentície zasa súvisí predlžovanie spodnej časti. To vedie k stabilizácii pomeru segmentov tváre na už opísané tretiny (Enlow and Hans, 1996). U dospeljej kaukazoidnej populácie sú približne rovnako veľké, avšak spodná tretina býva často

o niečo dlhšia (Farkas et al., 1985). V porovnaní s vertikálnym rastom tváre rastie šírka a hĺbka v priebehu postnatálnej ontogenézy oveľa menej a zároveň je ich rast ukončený skôr. Po prvom roku života tvoria šírkové a hĺbkové rozmery v oblasti jarmovej kosti a sánky 72,1 – 80,2 % adultného rozmeru, zatiaľ čo výškové rozmery dosahujú najviac 67,8 % maturáciu a budú rásť až do dospelosti (Farkas et al., 1992c).

S rastúcim vekom do dospelosti môžeme z profilu pozorovať nárast celkovej konvexity tváre, t.j. zmenšenie uhlu *glabella' – pronasale – pogonion'*. Hoci konvexita skeletálneho podkladu sa vplyvom veku znižuje (v dôsledku protrúzie v oblasti glabely a bodu *nasion*), zahrnutím mäkkého tkaniva vrátane nosu dochádza k výraznej zmene profilu tváre. Kľúčovú úlohu tu zohráva práve zväčšujúca sa prominencia nosu voči zvyšku mäkkého tkaniva (Bishara et al., 1998; Wirth, 2007).

Rast mäkkého tkaniva tváre podlieha zmenám skeletálneho podkladu, avšak nie je priamo spojený s rastom kostí (Halazonetis, 2007a; Spalding, 2011; Bayome et al., 2015). Mäkké tkanivo na tvári malých detí je relatívne hrubšie v dôsledku väčšieho množstva podkožného tuku. To je jedným z dôvodov, prečo je zložité odhaliť prípadné skeletálne odchýlky u malých detí len na základe klinického pozorovania (Spalding, 2011).

Mäkké tkanivo tiež sleduje kranio-kaudálny trend maturácie, rovnako ako lebka (Enlow and Hans, 1996). Zmeny v priebehu ontogenézy najvýznamnejších tvárových štruktúr sú popísané v nasledovnej kapitole.

2.1.1.3 Horná tretina tváre

Celú hornú tretinu tváre tvorí **čelo**. Zhora je vymedzené vlasovou hranicou, kaudálne ho ohraničuje glabela, frontonasálny zárez a obočie pokrývajúce nadočnicové oblúky (Patel, 2016). V detstve je čelo vysoké a klenuté. Počas dospievania sa zvažuje a splošťuje, nadočnicové oblúky a oblasť glabely sa naopak stávajú prominujúcejšími kvôli pneumatizácii čelovej dutiny. Kvôli expanzii frontálnych lalokov mozgu v prvých rokoch života dieťaťa sa oblasť čela rapídne zväčšuje. V 5 rokoch dosahuje až 90 % svojej finálnej veľkosti a rast ukončuje v 12 rokoch. (Spalding, 2011; Sharma et al., 2014).

2.1.1.4 Stredná tretina tváre

Oči sú uložené v očnici a sú chránené hornými a dolnými viečkami (*palpebra superior et inferior*). Tie sa spájajú vo vonkajšom a vnútornom kútiku, pričom vytvárajú vretenovitý tvar očnej štrbiny, u detí častokrát až mandľovitý (Thurzo and Beňuš, 2007).

Do dospelosti dochádza ku zväčšovaniu všetkých rozmerov oblasti očí, t.j. zväčšuje sa vzdialenosť medzi očami a medzi vnútornými kútikmi (v dôsledku rozširovania koreňa nosu), veľkosť očnej štrbiny, inklinácia očnice a jej výška (Farkas et al., 1992a; Sforza et al., 2009). Nakoľko rast oblasti očí sleduje kraniálny typ rastu, už od prvých rokov života je pozorovateľná pokročilá úroveň vývinu. To je aj dôvod, prečo sa oči dieťaťa javia ako disproporčne veľké (Burke and Hughes-Lawson, 1989).

Nos je najviac prominujúca štruktúra tváre a má tvar trojbokej pyramídy. V mieste, kde prechádza do čela, rozlišujeme jeho koreň, inferiorne pokračuje v chrbát a spodnú časť tvorí báza nosa, na ktorej rozoznávame hrot a po bokoch nosové krídla (Thurzo and Beňuš, 2007).

V prvých rokoch života dieťaťa je nos krátky, zaguľatený, z profilu konkávny a veľmi málo prominujúci. Jeho koreň je hlboký a nízko položený. Hrot smeruje kraniálne a z frontálneho pohľadu je vidno nosové otvory (Enlow and Hans, 1996; Taylor, 2000). Rast nosa potom prebieha antero-kaudálnym smerom a je spätý s rastúcim telom a veľkosťou pľúc (Enlow and Hans, 1996).

Po prvom roku života tvorí šírka nosu 79,5 % z adultného rozmeru. To je v kontraste s dĺžkou nosa a najmä s protrúziou v oblasti nosovej bázy, ktorá dosahuje iba 59 %, resp. 51 % z dospeljej dĺžky. Z tohto dôvodu sa nos dieťaťa v prvých rokoch života javí ako široký (Farkas et al., 1992b; Sharma et al., 2014). V období detstva sa zväčšuje prominencia nosových kostí, čo má za následok vyzdvihnutie chrbtu nosu a redukciu jeho konkavity. Zároveň celkový sklon nosu ostáva konštantný. Mení sa však smerovanie jeho hrotu. V dôsledku asi 2-krát väčšieho rastu nosu do dĺžky, než do hĺbky, sa posúva kaudálne (Wisth, 2007). Počas adolescencie je prítomný signifikantný nárast dĺžky a prominencie nosa, teda sa začína zväčšovať jeho sklon. To je zapríčinené rastom mäkkého tkaniva a chrupavky, pretože rast nosových kostí sa zvyčajne ukončuje ešte pred pubertou (Spalding, 2011). Vek dosiahnutia adultnej veľkosti nosu je špecifický podľa pohlavia. Podľa Farkas et al., (1992a) je to u dievčat pri šírke a dĺžke v 12 rokoch, hĺbka nosu, t.j. jeho prominencia v 14 rokoch. U chlapcov dosahuje šírka adultnú veľkosť v 14 rokoch, dĺžka v 15 a hĺbka až v 16 rokoch. Van der Heijden et al., (2008) uvádzajú vek konečnej veľkosti nosu ešte o niečo neskôr, v 15,8 rokoch u dievčat a v 16,9 rokoch u chlapcov. Vertikálne rozmery však rastú až do 18 rokov, prominencia nosu sa minoritne zväčšuje aj po tomto veku, čo platí najmä pre mužov (Ferrario et al., 1997). Zmena rozmerov hĺbky nosu je najvýraznejšia v jeho hornej časti. Od detstva po dospelosť

vyrastie 3-krát viac, než hĺbka v oblasti bázy nosu, t.j. plytký koreň v detstve sa v dospelosti dostáva do prominujúcejšieho postavenia (Nanda et al., 1990; Premkumar, 2011; Sforza et al., 2011).

Vo všeobecnosti teda platí (a to pre obe pohlavia), že postnatálne rastie najviac hĺbka nosa. Veľký prírastok je tiež pozorovaný v protrúzii hrotu nosa. Najmenšie vekovo podmienené prírastky boli nájdené pre šírku nosa. (Sforza et al., 2011).

2.1.1.5 Spodná tretina tváre

Oblasť úst je tvorená hornou a dolnou perou, ktoré sa svojimi voľnými okrajmi stretávajú v ústnych kútikoch a uzatvárajú tak ústnu štrbinu. Kraniálne horná pera začína pod dolným okrajom nosu, laterálne je ohraničená nosovoperovou brázdou (*sulcus nasolabialis*), stredom pery prechádza žliabok *philtrum*. Dolná pera je kaudálne ohraničená bradovoperovou brázdou (*sulcus mentolabialis*) (Čihák and Grim, 2002; Blažek and Trnka, 2009).

Vo všeobecnosti sa rozmery orolabiálneho regiónu vekom do dospelosti zväčšujú. To platí pre šírku úst, dĺžku filtra, objem pier a dĺžku hornej a dolnej pery (Sforza and Ferrario, 2010; Sforza et al., 2010). V raste hornej a dolnej pery však existuje disproporcja. Dolná pera totiž rastie viac a dlhší čas, než horná. Menší rast hornej pery je spôsobený jej miernou hypertrofiou u malých detí. Z nezávislých parametrov rastu mäkkých tkanív dokonca práve tento útvar vyrastie postnatálne najmenej (Mamandras, 1988; Ferrario et al., 2000; Šmahel, 2001).

Dĺžku, hrúbku, ale aj celkovú pozíciu pier výrazne ovplyvňuje erupcia dentície, resp. sklon rezákov hornej aj dolnej čeľuste (Nanda et al., 1990). Bolo zistené, že hoci sa hrúbka pier (meraná od najvyčnievajúcejšej časti vonkajšieho povrchu pery po príľahlú časť vnútorného povrchu v oblasti rezákov) do dospelosti lineárne zväčšuje, do istej miery vie kompenzovať sklon rezákov. Prominujúcejšie rezáky sú totiž asociované s tenšími perami, naopak, retrakcia rezákov o 3 mm zvýši hrúbku pier o 1 mm (Premkumar, 2011).

Rozmery orofaciálneho regiónu dosahujú dospelé hodnoty v 13 – 14 rokoch u dievčat, u chlapcov to je o 2 – 5 rokov neskôr, čo súvisí s ich neskorším rastovým špurtom (Sforza et al., 2010). Gonçalves et al. (2011) uvádzajú dosiahnutie dospelých rozmerov vo veku 15 rokov zhodne pre obe pohlavia. Intersexuálne rozdiely sa prejavujú aj v rámci finálnych rozmerov – dievčatá majú menšiu dĺžku pier, šírku úst a filtra (Sforza et al., 2010).

Základný tvar **brady** je určený jej kosteným podkladom, tvoreným prednou časťou tela sánky. Zhora je ohraničená mentolabiálnou ryhou, po bokoch plynulo prechádza do lícnej oblasti (Blažek and Trnka, 2009).

V prvých rokoch života dieťaťa brada ešte nie je sformovaná. Celá dolná tvár je špicatá a má tvar písmena „V“. V dôsledku remodelačných zmien mandibuly (viz kap. 2.1.1.2) sa však rok čo rok dostáva do väčšej prominencie. Zároveň z frontálneho pohľadu prebieha rozširovanie spodnej tváre, ktoré vyúsťuje v jej „U“-tvar (Enlow and Hans, 1996; Halazonetis, 2007b). Mäkké tkanivo rastie v priemere rýchlosťou 0,2 – 0,7 mm ročne do dospelosti, pričom celkový prírastok u oboch pohlaví dosahuje približne rovnaké hodnoty. Intersexuálny rozdiel je teda iba v prominencii kostného tkaniva (Nanda et al., 1990). Hrúbka navyše varíruje aj podľa typu tváre. Brachycefalická tvár má spravidla hrubšiu vrstvu, než dolichocefalická (Premkumar, 2011).

Prírastok mäkkého tkaniva brady je takmer identický, ako prírastok v oblasti bodu *nasion*. To znamená, že zmeny v hrúbke mäkkého tkaniva nie sú zodpovedné za zmeny konvexity tváre. (Wisth, 2007). Mäkké časti brady navyše nemusia presne kopírovať rast skeletálneho podkladu. Aj v prípade malej prominencie bradového výbežku môže mäkké tkanivo vykompenzovať túto deficienciu väčšou hrúbkou a brada sa dostane do normálneho postavenia voči zvyšku tváre (Nanda, 2000; Sharma et al., 2014).

2.2 Williamsov syndróm

Williamsov syndróm, nazývaný taktiež ako Williams-Beuren syndróm (WBS) je vrodené multisystémové ochorenie postihujúce kardiovaskulárny, centrálny nervový systém a spojivové tkanivo (Lashkari et al., 1999). Radí sa medzi vzácne poruchy so všeobecne udávanou prevalenciou 1:10 000 až 1:20 000 na narodené dieťa (Greenberg, 1990). Novšie štúdie však prezentujú prevalenciu až 1:7500 (Strømme et al., 2002). Je spôsobený mikrodeléciou približne 28 génov na chromozóme 7q11.23, pričom prípady *de novo* mutácií sa vyskytujú oveľa častejšie, než familiárne prípady (Morris, 2010).

2.2.1 Klinická charakteristika z antropologického hľadiska

Za najzávažnejšie ochorenia sprevádzajúce WBS sa považujú kardiovaskulárne problémy zapríčinené haploinsuficienciou elastínu, ktorého gén *ELN* sa nachádza práve v kritickom regióne WBS na siedmom chromozóme (Tassabehji, 2003). Jeho nedostatok

má však aj ďalšie následky v podobe abnormalít spojivového tkaniva. Môžu to byť muskuloskeletálne problémy, napríklad časté kĺbne kontraktúry (Lashkari et al., 1999).

Nízka postava je pozorovaná približne u 50% pacientov s WBS. Rastová retardácia spoločne s celkovým neprospievaním je najmarkantnejšia počas obdobia detstva, ale pozorovateľná je už v intrauterinnom vývine (Pankau et al., 1992). Výška pacientov je zvyčajne pod piatym percentilom do štvrtého roku života a nasledovne dievčatá do 9 rokov a chlapci do 11 rokov kopírujú rastovú krivku tretieho percentilu (Pankau et al., 1992; Morris, 2010). Pubertálny špurt s normálnou rastovou rýchlosťou nastáva vo veku 10 rokov u dievčat a 13 rokov u chlapcov, čo je 1 a 2 roky skôr, než u zdravej populácie. Taktiež aj menarché sa u dievčat objavuje skôr o cca 1,2 rokov (Partsch et al., 1999). Konečná výška dosahuje podpriemerných hodnôt. U dospelých mužov s WBS to je 165,2 cm a u žien 152,4 cm, čo spadá do rozmedzia pod tretí percentil výšky normálnej populácie v Nemecku (Pankau et al., 1992; Partsch et al., 1999)

Váha novorodencov býva väčšinou menšia (približne 2830g), než u zdravej populácie. Zvyčajne ostáva nízka v dojčenskom období kvôli gastrointestinálnym ťažkostiam a problémom s kŕmením, ale počas detstva narastie a v dospelosti ostáva v normálnom rozpätí (Pankau et al., 1994).

Obvod hlavy u WBS je typicky menší, než u normálnej populácie a spadá do rozmedzia 10. až 25. percentilu, čo znamená menej o zhruba 2,5 až 3 cm pre obe pohlavia. Hoci rast hlavy prebieha pomalšou rýchlosťou, model rastu je podobný tomu u normálnej populácie. Mikrocefália sa pritom objavuje len asi u tretiny WBS pacientov (Morris et al., 1988; Pankau et al., 1994; Lashkari et al., 1999). Obvod hlavy sa považuje za dôležitý parameter rastu a vývinu mozgu (Axelsson et al., 2005). Jeho zmenšené hodnoty iba potvrdzuje oneskorenie psychomotorického vývinu detí, ktoré začínajú rozprávať aj chodiť neskôr, než zdravé deti. Taktiež aj intelekt je znížený takmer vo všetkých prípadoch WBS a varíruje zhruba od 40 do 80 IQ (Dallapiccola et al., 2000).

2.2.2 Kraniofaciálne znaky

Dysmorfia hlavy

Spoločne s kardiovaskulárnymi anomáliami a vývinovou retardáciou je tvárová dysmorfia hlavným prvkom pre určenie diagnózy pacientov s WBS (Mass and Belostoky, 1993; Lashkari et al., 1999). Typické znaky podľa viacerých autorov (e.g. Burn, 1986; Lashkari et al., 1999; Kaplan, 2002; Morris, 2010) sú uvedené v tabuľke 2.1.

Tab. 2.1: Charakteristické znaky hlavy pre WBS

| Oblasť hlavy | Znaky |
|--------------------|---|
| Čelo | široké čelo, bitemporálne zúženie |
| Oči | periorbitálny edém, epikantus, hviezdicovitá kresba dúhoviek (<i>iris stellata</i>), strabizmus |
| Stredná časť tváre | plné / vypuklé líca, sploštená tvár |
| Nos | krátky nos, anteverzia nosových dierok, nízko položený a hlboký koreň nosa, konkávny profil chrbtu nosu, guľatý hrot nosu |
| Ústa a brada | dlhé filtrum, plné pery, široké ústa, zubné maloklúzie s malými a široko rozostavenými zubami, malá čeľusť |
| Uši | nízko položené prominujúce uši |

Nie všetky tieto znaky sa vyskytujú u každého jedinca s WBS. Za najcharakteristickejšie sa považujú sploštenie tváre spolu s plnými lícami a perami (Burn, 1986). Častá kombinácia u pacientov bývajú široké ústa, krátky nos a periorbitálny edém (Patil et al., 2012).

Objektívnym zhodnotením rozmerov štruktúr tváre antropometrickými metódami, sa tieto poznatky potvrdili. Okrem toho mimo normálny rozsah variácie bývajú dva parametre: krátky nos v pomere k strednej časti tváre a väčšia šírka očnej štrbiny k bizygomatickej vzdialenosti (Hovis and Butler, 1997). V rámci orálnej oblasti je častým javom protrúzia pier pred estetickú líniu (*e-line* – línia vedúca od bodu *pronasale* po *pogonion*) (Tarjan et al., 2005). Využitím 3D metód sa u pacientov preukázala prítomnosť bitemporálneho zúženia, periorbitálneho edému, splostenej tváre, plných pier a retrognácia (Hammond et al., 2004; Hammond and Suttie, 2012). Za časť tváre, kde sa nachádzajú pre WBS najtypickejšie dysmorfie, sa považuje perinasálna a periorbitálna oblasť a to už od útleho veku (Hammond et al., 2005). Dysmorfie okolia úst sa často manifestujú až v neskoršom detstve, kedy sa relatívna šírka úst zväčšuje (Hovis and Butler, 1997; Hammond et al., 2005).

Typickým znakom u pacientov s WBS bývajú aj maloklúzie, prevažne II. triedy z dôvodu relatívnej protrúzie hornej čeľuste a retrúzie v oblasti bodu nasion. Dentálne charakteristiky ďalej zahŕňajú aj častú mikrodonciu, široko rozostavené zuby, oneskorenú mineralizáciu, či absenciu niektorých zubov (Mass and Belostoky, 1993; Oncag et al., 1995).

Metódami geometrickej morfometrie bolo naznačené, že pacienti s WBS vykazujú pomerne malú variabilitu v rámci jednotlivých dysmorfí. Navyše jednotlivé znaky bývajú výrazne rozdielne od zdravej populácie (Hammond and Suttie, 2012). Toto tvrdenie je však v rozpore s Carrasco et al. (2005) a Patil et al. (2012), ktorí demonštrujú že mnohí pacienti

môžu mať charakteristické rysy veľmi subtílné a tvarovo variabilné (obr. 2.3). Najvariabilnejšími znakmi bývajú guľatý hrot nosa, epikantus, prominujúce ušné boltce, široké obočie a abnormality očí. Aj v prípade prítomnosti väčšiny z typických dysmorfíí, celkový výzor nemusí byť natoľko sugestívny, aby bolo na prvý pohľad zrejmé, že ide o WBS. Tieto štúdie však prebiehali na základe posúdenia celkového výzoru pacientov klinickými genetikmi, preto je pravdepodobné, že využitím 3D metód v štúdiu Hammond and Suttie (2012), sú dosiahnuté výsledky preukaznejšie.



Obr. 2.3: Fenotypová heterogenita pacientov s WBS. Prevzaté podľa Carrasco et al. (2005).

Dysmorfia tváre sa stáva rozpoznateľnou počas prvého roku života, často už vo veku 4 mesiacov (Lashkari et al., 1999). Pokiaľ však dieťa nemá žiadne srdcovocievne poruchy, aj napriek zreteľným črtám určenie diagnózy prebehne zvyčajne až okolo piateho roku života, kvôli vývinovému oneskoreniu (Patil et al., 2012). Postupujúcim vekom sa stávajú charakteristické dysmorfie uvedené v tab. 2.1 viac očividné (obr. 2.4). Je to najmä z dôvodu, že niektoré z nich (napr. znaky perinasálnej oblasti) sú typické v nízkom veku aj u zdravých detí. Počas detstva môže byť pozorovaná tvárová asymetria a často dochádza k postupnému strácaniu sa plných líc. Staršie deti a dospelí majú navyše predĺženú tvár, viac prominujúce nadočnicové oblúky, úzky koreň nosa normálnej prominencie a dlhší krk, z čoho vyplýva aj ich celkový vyziabnutý výzor. V dospelosti sú veľmi výrazné široké ústa a plné pery (Ferrero et al., 2007; Pober and Morris, 2007; Morris, 2010). Vplyvom nedostatku elastínu je koža pacientov veľmi jemná a už v skorom veku dochádza

k vráskaveniu. Výzor starší, než podľa ich chronologického veku, podporuje aj šedivenie vlasov začínajúce v priemere od 11 rokov (Kozel et al., 2014). Pre porovnanie začiatok šedivenia kaukazoidnej populácie sa udáva na $34,2 \pm 9,6$ roku (Keogh and Walsh, 1965).



Obr. 2.4: Manifestácia dysmorfii je očividnejšia u starších jedincov. Pacient vľavo 3,5 roka; vpravo 21 rokov. Prevzaté podľa Morris (2010).

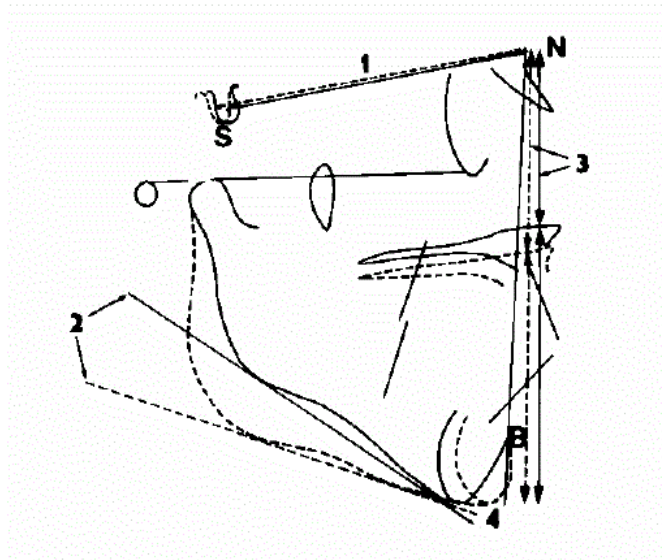
Dysmorfia lebky

Zmeny skeletálneho komponentu tváre nehrajú vo fenotype WBS veľkú rolu. Tieto deformácie môžu popísať len relatívne minoritné zmeny mäkkého tkaniva (Mass and Belostoky, 1993). Celkovo môžeme popísať tri oblasti lebky, ktoré sa podieľajú na vzhľade tváre WBS: báza lebky, anteriorný sklon maxily a tvar mandibuly (Axelsson, 2005).

Báza lebky sa líši od normálu v rozmeroch. Predná lebečná báza je kratšia, než u zdravej populácie. To sa prejavuje retrúziou strednej časti tváre, resp. zapadnutým koreňom nosa (Mass and Belostoky, 1993; Axelsson et al., 2005). Ďalej popisovaná kratšia zadná báza lebky je pravdepodobne zapríčinená kratším klivusom. Uhol bázy však tieto rozmery neovplyvňuje a je v norme (Axelsson et al., 2005). Je možné pozorovať aj jemne redukovanú veľkosť a vyššiu mieru nepravidelností tvaru *sella turcica* v porovnaní s vekovo a pohlavím súvisiacimi kontrolami. To by mohlo naznačovať súvis s rastovou retardáciou pacientov kvôli možnému vplyvu na hypofýzu (Axelsson et al., 2004).

Pacienti s WBS majú strmý uhol roviny tela mandibuly (t.j. uhol medzi mandibulárnou líniou a líniou frankfurtskej horizontály) a zároveň normálnu výšku tváre. To je v kontraste s inými syndrómami, kedy strmý mandibulárny uhol implikuje predĺženú tvár. Normálna výška tváre u WBS je výsledkom kratšej hornej časti a dlhšej spodnej časti

tváre. Navyše zadná dĺžka tváre (teda dĺžka ramena mandibuly) je relatívne krátka v porovnaní s prednou dĺžkou. Zároveň mandibula WBS pacientov bola popisovaná ako retro- alebo mikrognátna so špicatou bradou. V skutočnosti však má deficientný bradový výbežok a ako špicatý sa môže javiť len práve kvôli kombinácii so strmým uhlom roviny tela mandibuly (obr. 2.5) (Mass and Belostoky, 1993; Axelsson et al., 2005).



Obr. 2.5: Schéma cefalogramu WBS pacientov (plná čiara) prekrývajúca schému cefalogramu normálnej populácie (bodkovaná čiara). Registračný bod – N (*nasion*). 1) kratšia NS (*nasion-sella*) línia (anteriorná báza lebky), 2) strmý uhol roviny tela mandibuly, 3) kratšia horná časť tváre a dlhšia spodná časť, 4) *pogonion* umiestnený posteriorne. Prevzaté podľa Mass and Belostoky (1993).

Najzreteľnejší morfológický rozdiel skeletálneho komponentu lebky pacientov s WBS však spočíva v neurokrániu, konkrétne v redukcii jeho celkového objemu, čo je následkom menšieho mozgu u WBS pacientov. Redukcia veľkosti mozgu je rozložená nerovnomerne. Frontálne a spánkové laloky a mozoček nebývajú redukované až natoľko, ako temenné laloky mozgu. Najredukovanejšími parametrami lebky sú preto výška neurokránie a dĺžka kraniálnej bázy (Axelsson et al., 2005).

2.3 Noonanovej syndróm

Noonanovej syndróm (NS) je časté, klinicky aj geneticky heterogénne ochorenie charakterizované typickými znakmi tváre, nízkou postavou, srdcovými defektmi a širokým spektrom vývinových anomálií, menovite skeletálnymi defektmi, vývinovou retardáciou a zvýšenou krvácanosťou (e.g. Chan et al., 2006; Allanson, 2007; Romano et al., 2010;

Bhambhani et al., 2014; Turner, 2014). Je autozomálne dominantne dedičný a udávaná prevalencia je 1:1000 až 2500 narodených detí (Sharland et al., 1992). Mutácie spôsobujúce NS postihujú gény, ktoré kódujú proteíny s rolou v Ras-MAPK (mitogén-aktivovaná proteín kináza) signálnej dráhe, čo vedie k jej hyperaktivácii (Tartaglia et al., 2010). Doteraz bolo identifikovaných osem takýchto génov: *PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *RAF1*, *NRAS*, *BRAF*, *SHOC2* a *CBL*. Vo vyše polovici prípadov NS sa vyskytuje mutácia v *PTPN11* (Tartaglia et al., 2010; Roberts et al., 2013). Genetické mutácie vysvetľujú zhruba 61 – 70 % prípadov ochorenia (Romano et al., 2010; Tartaglia et al., 2010). Z tohto dôvodu podstata diagnostiky spočíva v posúdení klinických prejavov, na základe ktorých bol vypracovaný aj vyhodnocovací systém (Chan et al., 2006; van der Burgt, 2007).

2.3.1 Klinická charakteristika z antropologického hľadiska

Jedným z hlavných kritérií pre určenie klinickej diagnózy NS je nízka postava pacientov. Rastová retardácia sa začína prejavovať až v postnatálnom vývine. Deti s NS sa rodia s normálnou dĺžkou aj váhou. Hneď po narodení je pozorovateľný rýchly pokles rastovej rýchlosti, ktorý sa až do pubertálnej periódy drží na treťom percentile rastovej krivky normálnej populácie. Prevalencia nízkej postavy je najväčšia v období puberty zdravej populácie, kedy sa u pacientov s NS rastová rýchlosť znižuje pod normálny rozsah. Ich samotná puberta však nastupuje so zhruba dvojročným oneskorením, rovnako ako kostná maturácia. Z tohto dôvodu sa u mnohých pacientov môže objaviť *catch-up* rast neskôr a môžu rásť až do svojich 20 rokov. Adultná výška dosahuje spravidla 150,5 - 153,3 cm pre ženy a 161,0 - 167,4 cm pre mužov, čo je približne -2 SD (Noonan et al., 2003; Shaw et al., 2007; Otten and Noordam, 2009; Roberts et al., 2013; Rusu et al., 2014).

Klasický nález u pacientov s NS sú hrudníkové zmeny. Drvivá väčšina má vtáci (*pectus carinatum*) a vpáčený hrudník (*pectus excavatum*) kvôli predčasnemu zrastu sutúr hrudnej kosti (Sharland et al., 1992; Tartaglia et al., 2010). Okrem toho, bradavky bývajú umiestnené nízko a ďaleko od seba. Často sa vyskytujú aj zaoblené plecia a *cubitus valgus* (t.j. väčší uhol medzi predlaktím a telom pri extenzii laktového kĺbu). Charakteristickým prvkom je aj *pterygium colli*, ktoré býva očividné najmä v období adolescencie (Romano et al., 2010; Roberts et al., 2013).

Do 80 % chlapcov diagnostikovaných s NS majú jedno alebo obojstranný kryptorchizmus. Bola zistená dysfunkcia mužských gonád a predpokladá sa, že je primárne spôsobená skôr dysfunkciou Sertoliho buniek, než kryptorchizmom. Plodnosť u žien znížená nie je (Sharland et al., 1992; Roberts et al., 2013).

Obvod hlavy dosahuje ako nadpriemerné, tak podpriemerné hodnoty a zdá sa, že jedinci s NS majú zvýšenú variabilitu tohto rozmeru (Sharland et al., 1992). Ich kognitívne schopnosti sú rovnako veľmi individuálne, avšak zhruba tretina pacientov býva postihnutá miernou mentálnou retardáciou (van der Burgt et al., 1999; Allanson, 2007).

2.3.2 Kraniofaciálne znaky

Znaky tváre typické pre pacientov s NS sa menia s postupujúcim vekom. Ich vzhľad býva najcharakteristickejší v kojeneckom období (obr. 2.6), ale výrazné dysmorfie bývajú prítomné až po predpubertálny vek. V dospelosti sa ich fenotyp stáva oveľa jemnejším (e.g. Allanson et al., 1985; Romano et al., 2010; Turner, 2014). Znaky charakteristické pre jednotlivé ontogenetické štádiá podľa viacerých autorov (Allanson et al., 1985; Romano et al., 2010; Roberts et al., 2013; Bhambhani et al., 2014; Turner, 2014) sú uvedené v tabuľke 2.2.



Obr. 2.6: Frontálny a laterálny pohľad na pacienta s NS s veľmi typickými znakmi. Prítomné široké a prominujúce čelo, hypertelorizmus, ptóza očných viečok, široký a hlboký koreň nosa, široká báza nosa a nízko položené uši s hrubým helixom. Prevzaté podľa Digilio and Marino (2001).

Tab. 2.2: Charakteristické znaky hlavy NS podľa veku.

| | Tvár, čelo | Oči | Nos | Ústa, brada |
|-----------------------------------|---|--|--|--|
| Novorodenec | vysoké čelo, nízka spodná hranica vlasov | hypertelorizmus, nadol smerujúce očné štrbiny, epikantus | krátky a široký nos, zapadnutý koreň, špička nosa smerujúca dohora | hlboká drážka na filtre, vrcholy hornej slizničnej pery vysoko a ďaleko od seba, mikrognácia |
| Kojenec (2-12 mesiacov) | veľká hlava, vysoké a prominujúce čelo, bitemporálne zúženie | prominujúce guľaté oči, hypertelorizmus, ptóza, prominujúce horné viečko | krátky a široký nos, zapadnutý koreň | hlboké filtrum, klenutá horná pera |
| Detstvo (1-12 rokov) | ostré črty, predĺžená tvár | menšia prominencia očí, prominujúce horné viečko | koreň a chrbát nosa sa dvíhajú | plné pery, sublabiálna protrúzia, predlžovanie brady |
| Adolescencia (12-18 rokov) | ostré črty, trojuholníkovitá tvár | málo prominujúce oči, ptóza menej frekventovaná | koreň je vyššie a mierne užší, široká báza, hrot špicatý | - |
| Dospelosť (>18 rokov) | typické znaky sú nepatrné, koža sa javí ako tenká a priesvitná, trojuholníkovitá tvár | - | - | prominujúce nasolabiálne ryhy |
| Nezávisle od veku | modrozelené dúhovky, klenuté obočie, uši nízko položené a posteriorne zahnuté, mohutný helix ucha | | | |

Dominantné znaky, vyskytujúce sa často naprieč celým vekovým spektrom, sú hypertelorizmus, nadol smerujúce očné štrbiny, ptóza, zapadnutejší koreň a širšia báza nosa a nízko položené uši (Sharland et al., 1992; Ferrero et al., 2008). Hypertelorizmus je pritom vo všeobecnosti asociovaný s krátkou strednou časťou tváre, krátkym a širokým nosom a otvoreným zhryzom (Monasterio et al., 1990), čo býva u NS častými znakmi. V rámci jednotlivých častí tváre sa za najcharakteristickejšiu pre NS považuje periorbitálna, a to nie len kvôli morfológickým znakom, ale aj v dôsledku častého výskytu strabizmu, výrazne svetlých dúhoviek a iných refraktometrických odchýlok (Lee et al., 1992; Hammond et al., 2004).

Hoci prehľad znakov je dôležitý práve pre zhodnotenie charakteristického výzoru, pri NS je najpodstatnejšia zmena ich parametrov. Väčšina znakov totiž vykazuje jasný trend konvergovať k normálnym hodnotám s rastúcim vekom, viz obr. 2.7 (Sharland

et al., 1993; Hammond et al., 2004; Allanson, 2016). Toto postupné zjemňovanie znakov sa pritom nedá pripísať len vplyvu kompenzačnému rastu tváre, pretože „remodelácia“ prebieha aj v dospelom veku (Sharland et al., 1993).



Obr. 2.7: Meniaci sa fenotyp NS od výrazne typických znakov v detstve (hypertelorizmus, ptóza, široký koreň nosa, špička nosa smerujúca dohora) po subtilne znaky v dospelosti. Zľava doprava: vek 4 mesiace, 1, 2, 5, 9 a 21 rokov. Prevzaté podľa Romano et al. (2010).

Presná etiológia a mechanizmus kraniofaciálnych zmien je stále nejasná. Dôvodom môže byť dysregulácia rastu a zrastanie sutúr na rôznych miestach lebečnej bázy a tvárových kostí, čo však pravdepodobne súvisí len s mutáciou v *KRAS* géne (Kratz et al., 2009).

Fenotyp pacienta sa nedá predpovedať podľa jeho genotypu (Tartaglia et al., 2010; Allanson et al., 2011). Pacienti s mutáciou v géne *PTPN11*, ktorý koreluje s kardinálnymi fyzickými prejavmi, môžu mať aj tvár netypickú pre NS. Rovnako to platí aj pre ďalšie mutácie v génoch *SOS1*, *RAF1* a *KRAS*. Zároveň je však možné vykonať odborný odhad genotypu na základe znakov prítomných v tvári. Dieťa s guľatejšími črtami, riedkym obočím a riasami, riedkymi kučeravými vlasmi a erytémom na koži má väčšiu pravdepodobnosť mať *SOS1* mutáciu. Kraniofaciálna asymetria zasa poukazuje skôr na vyššiu možnosť *RAF1* mutácie, zatiaľ čo ostré rysy tváre alebo výrazne prominujúci a široký koreň nosa naznačuje mutáciu v *KRAS* (Allanson et al., 2011).

2.4 DiGeorgeov syndróm

DiGeorgeov syndróm (DGS) je názov spojený s pomerne často sa vyskytujúcim syndrómom u ľudí. S rovnakou poruchou sú tiež asociované názvy ako Velo-kardio-faciálny syndróm, 22q11 delečný syndróm, CATCH 22, Sedlačkovej, Shprintzenov, či Caylerov syndróm. Dôvodom tejto nesúrodej nomenklatúry je enormná fenotypová heterogenita ochorenia, ktoré zahŕňa viac než 180 klinických manifestácií (Kobrynski and Sullivan, 2007; Shprintzen, 2008).

Geneticky sa jedná o výsledok mikrodelenia v oblasti 22q11.2. Hoci niektoré štúdie deklarovali, že nie všetci pacienti s DGS majú túto deléciu (Driscoll et al., 1993; Carlson et al., 1997), v recentných výskumoch sa potvrdilo, že práve monozómia v kritickom regióne na 22. chromozóme je spúšťačom ochorenia (Kobrynski and Sullivan, 2007; Shprintzen, 2008). Jej následkom dochádza k defektnému vývinu tretieho a štvrtého faryngového oblúku, srdca, kostry a mozgu, z čoho vyplývajú symptómy zahŕňajúce hypopláziu týmusu a prištítnych teliesok, hypokalcémiu, srdcové malformácie, dysmorfiu tváre, rászštep podnebia, či časté psychózy (Hacıhamdioğlu et al., 2015).

Prevalencia v populácii dosahuje 1:4000 (Goldberg et al., 1993; Robin and Shprintzen, 2005). Penetrancia tohto ochorenia je 100%. Expresivita býva veľmi variabilná, dokonca aj v prípade rovnakého genotypu u monozygotických dvojčiat (Cross, 1995; Shprintzen, 2008).

V tejto práci používam pre zjednodušenie termín DiGeorgeov syndróm zastrešujúci všetky názvy a fenotypové prejavy súvisiace s výsledkom mikrodelenia na 22q11.2.

2.4.1 Klinická charakteristika z antropologického hľadiska

Klinické manifestácie, ktoré upriamujú podozrenie na DGS sú kongenitálne srdcové defekty asociované s neonatálnou hypokalcémiou do prvých dvoch rokov veku a vývinové oneskorenie, rečové zaostávanie a opakujúce sa infekcie spoločne s charakteristickými znakmi tváre u starších detí (Cancrini et al., 2014; Hacıhamdioğlu et al., 2015).

Pacienti s DGS majú väčšinou normálnu pôrodnú hmotnosť a v dospelosti dosahujú normálnu výšku konzistentnú s midparentálnou, ale rastová rýchlosť u DGS detí je rozdielna v porovnaní so zdravou populáciou (Shprintzen and Higgins, 2014). Počas prvých rokov života je pozorovateľná nízka váha, čo je zrejme dôsledkom ťažkostí

s kŕmením. Následný rast má aj z tohto dôvodu menšiu rýchlosť. V detstve má pod 50. percentilom výšku alebo váhu 83 % pacientov a pod 3. percentilom ich je 36 % (Ryan et al., 1997). U detí s DGS sa však prejavuje iba konštitučné oneskorenie rastu (Digilio et al., 2001; Tarquinio et al., 2012; Shprintzen and Higgins, 2014) a ich rast by sa mal preto zaznamenávať do rastových grafov špecifických pre syndróm kvôli predídaniu zbytočnej liečby rastovým hormónom (Shprintzen and Higgins, 2014). Obvod hlavy korešponduje prevažne s nižšími percentilmi a to najmä v prvých rokoch života. Takmer polovica pacientov je v tomto rozmere medzi 3. a 25. percentilom (Digilio et al., 2001; Kobrynski and Sullivan, 2007; Tarquinio et al., 2012). DGS je pritom spojený aj so zmenenou morfológiou mozgu, pričom tieto zmeny sa vzťahujú k deficitom spojených s rečou a učením a potenciálne sú asociované aj so schizofréniou (Eliez et al., 2000; Sinderberry et al., 2013; Prasad et al., 2014). Súvislosť medzi dysmorfiou a zníženým obvodom hlavy sa však štatisticky nepotvrdila (Digilio et al., 2001).

Časté sú muskuloskeletálne problémy. Typicky to je hypotónia, uvoľnené väzy a zvýšené riziko deformít chrbtice, ako abnormality krčných stavcov a skolióza (Hacıhamdioğlu et al., 2015).

Pre symptómy syndrómu platí, že žiaden konkrétny prejav sa nevyskytuje u všetkých pacientov a taktiež doteraz nebol zaznamenaný prípad pacienta, ktorý by mal všetky, alebo hoci aj veľkú väčšinu zo zatiaľ popísaných fenotypových prejavov (Shprintzen, 2008; Atmosukarto et al., 2010).

2.4.2 Kraniofaciálne znaky

Dysmorfia hlavy

Charakteristické črty hlavy majú podobne široké spektrum prejavu, ako ostatné fenotypové dôsledky DGS. Syndróm je asociovaný s vyše 25 dysmorfickými kraniofaciálnymi znakmi (Óskarsdóttir et al., 2008; Atmosukarto et al., 2010; Cancrini et al., 2014; Hacıhamdioğlu et al., 2015), ktoré uvádzam v tabuľke 2.3.

Tváre pacientov vykazujú typické známky, avšak slovo “typické” v tomto prípade neznamená abnormálne (obr. 2.8) (Shprintzen, 2008). Tvárová dysmorfia teda nie je zreteľná na prvý pohľad, ako napr. v prípade jedincov s Williamsovým syndrómom. Navyše rozsah variácie individuálnej expresie je veľmi veľký (Shprintzen, 2008; Hammond and Suttie, 2012). Výsledkom je, že aj pre skúsených lekárov môže byť problém DGS identifikovať (Atmosukarto et al., 2010; Hacıhamdioğlu et al., 2015). Rozpoznanie tvárových charakteristík je pritom dôležité najmä pri detekcii pacientov, ktorí

nemajú na prvý pohľad vážne zdravotné komplikácie a preto neboli diagnostikovaní v detstve (Butts, 2009).

Tab. 2.3: Charakteristické znaky hlavy pre DGS

| Oblasť hlavy | Znaky |
|--------------|---|
| Oči | hypertelorizmus, úzka očná štrbina, prominujúce / padnuté očné viečka |
| Nos | široký a prominujúci koreň nosa, nízko položený koreň nosa, široký chrbát nosa, valcovitý tvar nosa, guľatý hrot nosa, hypoplastické krídla nosa, dlhší nos |
| Ústa a brada | retro- / mikrognácia, malé / úzke ústa, klenutá horná pera |
| Uši | malformované / malé / nízko položené / odstavajúce / okrúhle uši, hrubý helix, menšie anomálie ušnice |
| Tvár | predĺžená, asymetrická, plochá stredná časť |

Najčastejšie sa vyskytuje sploštená stredná časť tváre, padnuté horné očné viečka, široký koreň nosa, valcovitý tvar nosa, široký a/alebo okrúhly hrot nosa a minoritné anomálie uší (Óskarsdóttir et al., 2008; Cancrini et al., 2014). Výraznejšia manifestácia znakov najmä v perinasálnej oblasti bola potvrdená aj 3D metódami (Hammond et al., 2004; Prasad et al., 2015).



Obr. 2.8: 5-ročné dievča s DGS. Hoci na prvý pohľad nevidno postihnutie, prítomné sú typické znaky pre DGS: plochá tvár, padajúce horné viečka, hypertelorizmus, široký koreň nosa a široký a okrúhly hrot nosa, úzke nozdry, malé ústa a okrúhle, mierne nižšie položené uši. Prevzaté podľa Óskarsdóttir et al. (2008).

Charakteristická podoba dysmorfných znakov býva prítomná u pacientov nezávisle na veku a ich zmeny bývajú len veľmi minoritné (obr. 2.9) (Óskarsdóttir et al., 2005; Butts, 2009). Udáva sa však, že dospelí jedinci môžu mať typické črty o niečo subtílnejšie (Burn et al., 1993; Guyot et al., 2001). Signifikantná zmena v priebehu života bola preukázaná len pre dva znaky: sploštená stredná časť tváre nebýva rozoznateľná v

kojeneckom období, naopak klenutý tvar hornej pery je častejší pre deti pod šesť rokov (Óskarsdóttir et al., 2008). U pacientov s dlhším nosom sa jeho dĺžka stáva vekom menej výrazná, avšak jeho typický tvar s rozšíreným koreňom, úzkou bázou a guľatou špičkou ostáva (Hammond et al., 2005).



Obr. 2.9: Fenotyp pacienta vo veku A – 2 roky, B – 6 rokov, C – 12 rokov. Typický tvar nosu, klenutá horná pera a malé ústa sú viditeľné počas celého sledovaného obdobia. Prevzaté podľa Alkalay et al. (2011).

Dysmorfia lebky

Hlavnou poruchou skeletu lebky u DGS pacientov je platybázia. Je definovaná ako porucha vyznačujúca sa zväčšeným uhlom bázy lebky, t.j. uhlom väčším ako 135° . Dôvodom tejto anomálie môže byť menšia aktivita svalov hltanu (Arvystas and Shprintzen, 1984; Butts, 2009). Platybázia má za následok ovplyvnenie pozície mandibuly, protrúziu strednej časti tváre a podstatné ovplyvnenie zhryzu. Čím viac je uhol bázy lebky otvorený, tým viac sa tvár stáva podlhovastou, úzkou a tým väčšia je prominencia koreňa nosu a spodnej časti čelovej kosti, čo spôsobuje, že stredná časť tváre sa javí byť plochá (Shprintzen, 2000). Neznamená to teda, že maxila by bola u pacientov s DGS hypoplastická (Arvystas and Shprintzen, 1984).

S platybáziou súvisí aj posteriorne umiestnená *fossa mandibularis*, čo má za následok aj celkové posteriorné umiestnenie mandibuly, teda jej retrognáciu. Z tohto dôvodu môže dochádzať k výraznému nesúladu medzi maxilárnymi a mandibulárnymi alveolárnymi výbežkami a tým pádom k maloklúziám prevažne II. triedy. Zároveň kvôli slabému ťahu svalov tváre mávajú pacienti s DGS často ústa v otvorenej pozícii (*open mouth posture*). V týchto situáciách dochádza k výraznejšiemu kaudálnemu posunu zadnej časti maxily, čo rovnako prispieva k diskrepancii v zhryze (Guyot et al., 2001; Butts, 2009). Rast mandibuly aj maxily však prebieha normálne (Butts, 2009).

3 Ciele a hypotézy práce

Diplomová práca je súčasťou pilotného projektu využitia 3D morfometrie pre analýzu genetických syndrómov v Českej Republike. Jej cieľom je sledovať morfológiu tváre u pacientov s Williamsovým, Noonanovej a DiGeorgeovým syndrómom využitím metód geometrickej morfometrie. Na základe tranzverzálnych dát s rôznym počtom jedincov v rôznom veku bude modelovaný ontogenetický vývin ich tváre a bude porovnaný s vývinom zdravých jedincov. Ide teda o podrobné hodnotenie dysmorfných znakov pacientov s vybranými syndrómami a sledovanie ich manifestácie v období rastu.

Čiastkové ciele:

1. Skonstruovať priemernú tvár pre jednotlivé syndrómy a kontrolu
2. Vyhodnotiť dysmorfné znaky tváre pre jednotlivé syndrómy
3. Sledovať variabilitu všetkých hodnotených skupín a porovnať ontogenetické trajektórie skupín syndrómov s kontrolnou skupinou
4. Modelovať morfologické zmeny tváre všetkých sledovaných skupín na základe veku

Hypotézy:

1. Ontogenetické trajektórie syndrómov sa budú líšiť od kontrolnej skupiny
2. S vekom sa manifestácia dysmorfných znakov hodnotených syndrómov bude prehĺbovať
3. Dysmorfie syndrómov nie sú natoľko výrazné, aby sa dali štatisticky odlíšiť od kontroly

4 Materiál

V predkladanej práci boli využité 3D snímky tváre pacientov s potvrdenou diagnózou Williamsovho, Noonanovej a DiGeorgeovho syndrómu, liečení v FN Motol. Snímky boli zhotovené na pracovisku v Motole a na Katedre antropológie a genetiky človeka UK v Prahe pomocou skeneru Vectra 3D (Canfield Scientific, Inc.). Z analýz boli následne vylúčení jedinci s otvorenými ústami, s nie neutrálnym výrazom alebo inak znehodnotenú snímky.

Ako kontrolná vzorka boli vyberané 3D skeny jedincov bez viditeľných väd z databázy 3D laboratória Katedry antropológie a genetiky človeka tak, aby vekom a pohlavím čo najviac korešpondovali s pacientami s DGS. Dôvodom je najväčší počet práve týchto pacientov v štúdiu. Medzi kontrolné subjekty bolo zahrnutých 6 ďalších jedincov tak, aby čo najviac vekom zodpovedali pacientom s WBS a NS a bolo možné zostaviť z nich vhodnú kontrolnú skupinu pre metódu superprojekcie priemerných tvárí.

Počet a zloženie všetkých subjektov je uvedený v tab. 4.1. Pre potreby jednotlivých analýz bol tento súbor upravený z dôvodu nutnosti zjednotenia vekového rozpätia alebo priemerného veku vzorky. V tab. 4.2 je uvedené zloženie jedincov zahrnutých do analýzy hlavných komponentov. Podrobnosti sú zmienené v kapitole výsledkov (viz kap. 6).

Tab. 4.1: Súhrn jedincov zaradených do výskumu celkovo.

| diagnóza | počet jedincov | muži/ženy | priemerný vek | vekové rozpätie |
|----------|----------------|-----------|---------------|-----------------|
| WBS | 12 | 6/6 | 9,8 | 5,6 – 18,9 |
| NS | 20 | 8/12 | 10,9 | 1,5 – 47,1 |
| DGS | 25 | 12/13 | 11,9 | 2,5 – 38,2 |
| Kontrola | 31 | 15/16 | 12,38 | 2,9 – 42,8 |

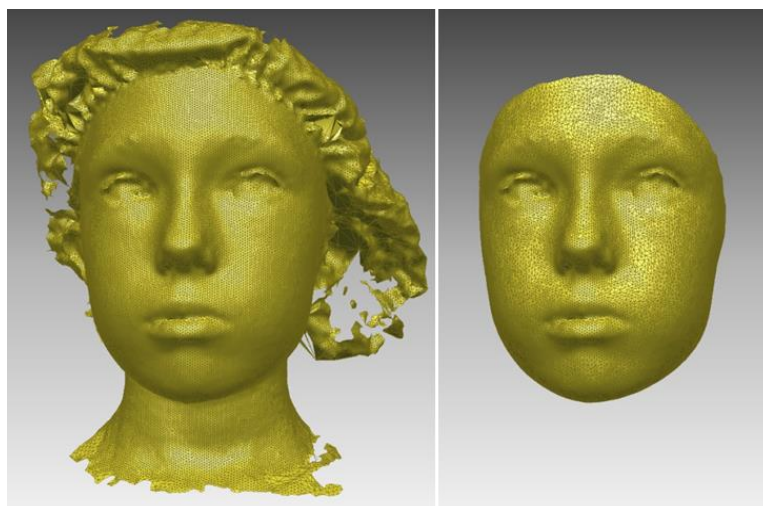
Tab. 4.2: Súhrn jedincov zaradených do analýzy hlavných komponentov (PCA).

| diagnóza | počet jedincov | chlapci/ dievčatá | priemerný vek | vekové rozpätie |
|----------|----------------|----------------------|---------------|-----------------|
| WBS | 12 | 6/6 | 9,8 | 5,6 – 18,9 |
| NS | 14 | 8/6 | 7,1 | 3,1 – 17,1 |
| DGS | 19 | 10/9 | 9,5 | 3,1 – 18,8 |
| Kontrola | 21 | 11/10 | 9,2 | 3,2 – 18,8 |

5 Metódy

5.1 Zber a úprava dát

3D snímky tváre všetkých jedincov sme získali použitím bezkontaktného viackamerového optického skeneru Vectra 3D (Canfield Scientific, Inc.). Tento prístroj je schopný zachytiť ľudskú tvár v 3D s vysokým rozlíšením v priebehu milisekúnd, pričom táto technika je kompletne neinvazívna. Jedinci boli snímaní v sede s priamym pohľadom a neutrálnym výrazom. Výsledná snímka, zachytávajúca povrch aj textúru tváre, je tvorená zhlukom polygónov (trojuholníkov) dokopy pospájaných do siete (*mesh*). Exportovaná bola programom Mirror Photo Tools (Canfield Scientific, Inc.). Ďalšie spracovávanie prebiehalo v programe RapidForm XOS (INUS Technology Inc.), kde sa manuálne odstránili rušivé elementy tak, aby bola snímka tvorená len samotnou tvárou. Z dôvodu slabšej schopnosti skeneru zachytiť laterálne časti tváre sa v tomto kroku museli odstrániť aj uši, a to aj napriek tomu, že táto oblasť zahŕňa u syndrómov charakteristické dysmorfne znaky. Taktiež sa zaplnili drobné otvory a odstránili sa povrchové chyby. Posledným krokom bolo zredukovanie počtu polygónov na približne 26 000.



Obr. 5.1: Priebeh úprav v programe Rapidform XOS (INUS Technology Inc.)

5.2 Analýza dát

Samotné vyhodnocovanie dát prebiehalo v programe Morphome3cs (CGG MFF UK, 2015) metódami geometrickej morfometrie. Tieto metódy nám umožňujú analýzu formy a po normalizácii veľkosti aj analýzu morfológie tváre (Hennessy et al., 2005;

Krajíček et al., 2012; Velemínská et al., 2012). Pre potreby geometrickej morfometrie sú kľúčové súradnice význačných bodov (landmarkov) a ich vzájomná poloha (Bookstein, 1991; Adams et al., 2004). Nanášanie landmarkov prebieha na vopred definované body, ktoré musia byť vhodné svojim anatomickým určením, t.j. musia byť dobre reprodukovateľné. Tieto body potom predstavujú základ pre vytvorenie hustej polygónovej siete modelov tváří. (Hammond et al., 2004; Hutton, 2004; Gwilliam et al., 2006). V počte a lokalizácii landmarkov sme vychádzali z práce Hammond et al. (2004), kde ich umiestňovali 11. Avšak z dôvodu, že oblasť nosu býva pre hodnotené syndrómy výraznejšie dysmorfná, rozhodli sme sa pridať ďalšie dva landmarky práve do tejto oblasti (*alare R, L*) a tým zvýšiť presnosť výpočtov určitých analýz. V našej práci sme teda manuálne zadávali 13 landmarkov definovaných v tab. 5.1. Chybu landmarkovania sme mali pomerne nízku, bola určená na 0,23 mm, takže ani zvýšený počet zadávaných bodov sa negatívne neodrazil na ich reproducibilitu.

Tab. 5.1: Nanášané landmarky a ich definícia. (spracované podľa Swennen et al., 2005)

| Názov | Skratka | Definícia |
|-------------------------------|---------|--|
| <i>exocanthion dx et sin</i> | ex | bod na vonkajšom kútiku očnej štrbiny v mieste styku očných viečok |
| <i>endocanthion dx et sin</i> | en | bod na vnútornom kútiku očnej štrbiny v mieste styku očných viečok |
| <i>nasion</i> | n | bod v mediálnej rovine bázy koreňa nosa v úrovni frontonasálneho švu |
| <i>pronasale</i> | prn | najviac dopredu vystupujúci bod na hrote nosu |
| <i>alare dx et sin</i> | al | najviac laterálne vystupujúci bod na nosovom krídle |
| <i>subnasale</i> | sn | bod v mediálnej rovine prechodu nosnej prepážky do hornej pery |
| <i>labrale superius</i> | ls | najviac dopredu vystupujúci bod hornej pery |
| <i>cheilion dx et sin</i> | ch | bod na vonkajšom kútiku úst v mieste styku hornej a dolnej slizničnej pery |
| <i>pogonion</i> | pg | najviac dopredu vystupujúci bod v mediálnej rovine brady |

5.2.1 Coherent point drift – dense correspondence analysis (CPD-DCA)

Po nanesení landmarkov bola vypočítaná generalizovaná Prokrustovská analýza (GPA). Jej výsledkom je zarovnanie povrchov všetkých 3D skenov tak, aby rozdiel medzi homologickými landmarkami bol čo najmenší. Pre tento účel sa vyberie ľubovoľný, tzv. „*base mesh*“ sken, ktorého topológia je použitá ako vzor pre ostatné povrchové modely (tzv. „*floating meshes*“) (Hutton et al., 2001; Zelditch et al., 2004). Aby sme však mohli analyzovať celý povrch 3D modelov tváří, musíme v prvom rade zjednotiť ich vlastnosti, t.j. získať meshe s rovnakým počtom spojnic a bodov. Na tento účel sme využili CPD-

DCA, metódu slúžiacu k nerigidnej registrácii dát (Dupej et al., 2014). Ide o upravenú verziu pôvodnej *dense correspondence analysis* (DCA) (Hutton et al., 2001). Modifikácia spočíva v tom, že na rozdiel od DCA, ktorá závisí na priestorových deformáciách podľa daných landmarkov, CPD-DCA automaticky deteguje súhlasné landmarky pomocou lokálnych geomerických znakov a deformuje tak sieť meshov na seba. Týmto spôsobom je ich zarovnanie efektívnejšie a presnejšie. Navyše je táto metóda necitlivá na outliers, ktoré by mohli kontaminovať nasledujúcu analýzu hlavných komponentov (Dupej et al., 2014).

5.2.2 Analýza hlavných komponentov (PCA)

PCA je multivariačná technika, ktorá slúži k zjednodušeniu popisu vzájomne korelovaných znakov. Princíp spočíva v redukcii znakov pôvodného veľkého množstva dát do hlavných komponentov za pomoci lineárnej transformácie. Hlavné komponenty potom predstavujú umelé, na sebe nezávislé veličiny, ktoré opisujú celkovú variabilitu pozorovaných znakov s minimálnou stratou informácie. Najväčšie percento variability je zachytené prvým hlavným komponentom. Každý ďalší komponent potom vysvetľuje menší podiel variability a zachytáva informácie, ktoré neboli opísané predchádzajúcim komponentom (Horák, 2002; Zelditch et al., 2004; Abdi and Williams, 2010). O počte hlavných komponentov, ktoré budeme posudzovať, rozhoduje tzv. „*broken stick*“ kritérium. V suťovom grafe (*scree plot*) je vizualizované ako deliaca čiara. Komponenty nad čiarou ovplyvňujú variabilitu najviac, naopak pod ňou sa nachádzajú komponenty s nevýznamným príspevkom k variabilite dát (Haruštiaková et al., 2012). Vizualizácia variability v priestore vždy dvoch hlavných komponentov prebieha v korelačnom grafe (*scatter plot*). Variabilita hodnotených skupín je potom zobrazená ako konfidenčná elipsa, v ktorej sa nachádza 95 % jedincov.

5.2.3 Štatistické hodnotenie

Prípadné štatisticky významné rozdiely medzi hodnotenými skupinami stanovujeme pomocou Hotellingovho t-testu, vychádzajúceho z PCA skóre. Jedná sa o modifikáciu párového t-testu, ktorý porovnáva stredné hodnoty určitej premennej u dvoch skupín pre mnohorozmerné dáta (Haruštiaková et al., 2012).

5.2.4 Superprojekcia modelov

Tvarové rozdiely medzi modelmi priemernej tváre kontrolnej a syndrómovej skupiny sme vizualizovali pomocou metódy superprojekcie. Pred samotnou analýzou prebehla konštrukcia týchto modelov pre všetky hodnotené skupiny zvlášť. Superprojekcia sa realizovala tak, že vždy na priemernú tvár kontroly sa umiestnila priemerná tvár určitého syndrómu a pomocou škály farebných máp sme zobrazili rozdiely v smere kolmom na povrch tváre. Červené spektrum farieb označuje časti tváre syndrómu, ktoré sú voči kontrole v protrúzii, resp. sú viac vpredu alebo laterálne, modré spektrum naopak označuje oblasti, ktoré sú pod povrchom kontrolného modelu, t.j. sú retrúzivnejšie alebo užšie. Miesta bez rozdielov medzi oboma priemernými tvármi sú zelené.

5.2.5 Per vertex t-test

Per vertex t-test je metóda založená na princípe dvojjvýberového t-testu, ktorou sme schopní vizualizovať štatisticky významné rozdiely medzi dvoma povrchmi, t.j. v našom prípade medzi dvoma modelmi priemerných tvárí. Na rozdiel od Hotellingovho t-testu, ktorý pracuje s PCA skóre, per vertex t-test hodnotí rozdiely vo vzdialenosti medzi homológnyimi vrcholmi (vertexmi) polygónových sietí. Týmto spôsobom môžeme vizualizovať konkrétne miesta, kde je rozdiel medzi dvoma povrchmi významný. Sýtosť modrej farby predstavuje konkrétnu hladinu významnosti p-hodnoty. Najtmavšia modrá označuje oblasti s p-hodnotou menšou než 0,001, stredný odtieň znamená p-hodnotu medzi 0,01 – 0,001 a najsvetlejšia modrá medzi 0,05 – 0,01. V bielych oblastiach štatisticky významný rozdiel nie je.

6 Výsledky

Výsledky predkladanej práce sú členené do troch hlavných častí. Prvá časť je venovaná detailnému popisu zistených dysmorfíí pomocou porovnania priemerných modelov tváre a superprojekčnej analýzy. V tomto prípade boli využité skeny všetkých pacientov, ktoré sme mali k dispozícii, teda bez vekového ohraničenia. Superprojekcia priemerných modelov nám umožnila vizualizovať zmeny medzi modelom kontroly a jednotlivých syndrómov v smere kolmom na povrch. Využitím škály farebných máp sme schopní zachytiť aj minoritné odchýlky, zatiaľ čo aplikovaním per vertex t-testu vizualizujeme, v ktorých oblastiach sú rozdiely signifikantné.

V druhej časti je popísaná variabilita tváre jednotlivých skupín syndrómov v porovnaní s kontrolnou skupinou a to jednak pre formu, tak aj pre tvar tváre využitím analýzy hlavných komponentov (PCA). Pre potreby PCA sme pracovali so súborom jedincov od 3 do 18 rokov (celkový počet 66 jedincov) z dôvodu zjednotenia vekového rozptylu pre všetky skupiny. Pomocou PCA sme v prvom rade zisťovali počet hlavných komponentov, ktoré sa v najväčšej miere podieľajú na variabilite tváre. To sme docielili pomocou suťového grafu (*scree plot*) s využitím „broken stick“ kritéria. V druhom rade sme komponenty nad „broken stick“ hodnotili v samostatných korelačných grafoch (*scatter plot*). V nich každý bod predstavuje konkrétneho jedinca, pričom podľa farby znázorňujeme príslušnosť ku skupine. Variabilita hodnotených skupín v rámci hlavných komponentov je potom zobrazená ako konfidenčná elipsa, v ktorej sa nachádza 95 % jedincov z danej skupiny. Zároveň sme zisťovali trend zmien tváre v priebehu 15 rokov, t.j. trajektóriu vývinu. Je znázornená šípkou vychádzajúcou z bodu [0,0], pričom čím je dlhšia, tým väčšia zmena tváre prebehne v smere danom hlavnými komponentami.

Posledná časť sa zaoberá detailným popisom rozdielov medzi lineárnymi modelmi starnutia jednotlivých syndrómov a kontrolnou skupinou. Ich modelácia prebieha na základe ontogenetických trajektórií vizualizovaných v korelačných grafoch pre tvar tváre. Nakoľko konštrukcia lineárnych modelov vychádza z PCA, materiálom pre túto analýzu je rovnako súbor pacientov a kontroly od 3 do 18 rokov.

6.1 Detailný popis rozdielov v morfológii tváre hodnotených skupín na základe porovnania priemerných modelov

Lokalizáciu jednotlivých dysmorfíi môžeme detailnejšie analyzovať konštrukciou priemerných modelov tváre a ich následnou superprojekciou. Porovnanie vedľa seba znázornených priemerných tvárí kontroly s jednotlivými skupinami syndrémov v *norma frontalis* a *norma lateralis* nám umožní zamerať sa na rozdiely v smere dotykovej roviny, resp v horizontálno-vertikálnom smere. Pomocou superprojekcie priemernej tváre syndrómu na kontrolnú zasa môžeme vizualizovať odchýlky v smere kolmom na povrch. Konkrétne rozdiely uvádzame s využitím škály farebných máp. Oblasti priemernej tváre syndrómu, ktoré vystupujú dopredu (t.j. sú v protrúzii), sú sfarbené červenými farbami spektra, oblasti, ktoré ustupujú dozadu (sú v retrúzii) sú zasa v modrých farbách. Zelená farba znamená, že nenastala zmena v polohe danej oblasti. Ďalej uvádzame modelovanie dát s využitím per vertex t-testu, ktorým vizualizujeme len štatisticky významné rozdiely v superprojekcii dvoch modelov. Stupnice farebných máp a hladiny významnosti sú uvádzané pri každom modeli.

Detailný popis rozdielov v morfológii tváre pre Williamsov syndróm

Na obr. 6.1 sme vizualizovali priemerné modely tváre pre kontrolnú skupinu a WBS s priemerným vekom 9,8 rokov. Rozdiely sú viditeľné už na prvý pohľad. Z frontálneho pohľadu je hlava WBS trojuholníkovitejšia, z laterálneho pohľadu zasa vidíme rozdiely najmä v oblasti nosa, úst a brady. Superprojekcia oboch modelov vrátane máp signifikantných rozdielov je na obr. 6.2. Podrobný popis je nasledovný:

Čelo WBS je retruzívnejšie, má väčší sklon, čo vo frontálnom pohľade dáva vzhľad kratšej hornej časti tváre v kranio-kaudálnom smere. Signifikantná retrúzia je viditeľná najmä po stranách, čo sa prejavuje menšou šírkou čela v rovine nadočnicových oblúkov a zasahuje až do spánkovej oblasti.

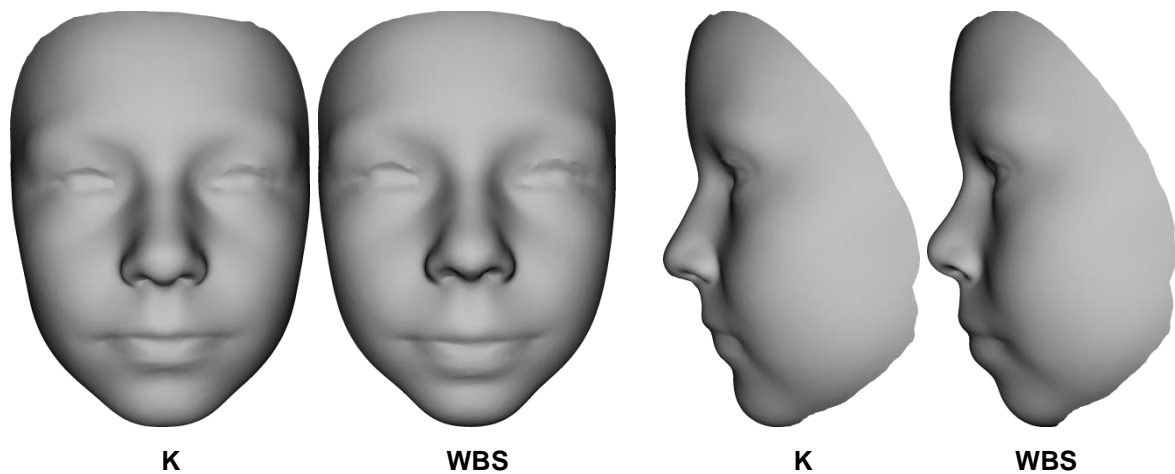
Ďalšie signifikantné zmeny zaznamenávame v **periorbitálnej oblasti**. Celá vnútorná oblasť očníc, zahŕňajúca obe viečka, je v protrúzii. Očné štrbiny sú celkovo väčšie, a to ako v šírke, tak aj v dĺžke.

Nos má mierne zapadnutejší koreň a konkávny chrbát, zatiaľ čo profil nosu u kontroly je rovný. Signifikantné odchýlky vidíme pri báze nosa nad nosovými krídlami, kde je vidno mierne rozšírenie. Hrot smeruje kraniálne, je mohutnejší a viac guľovitý

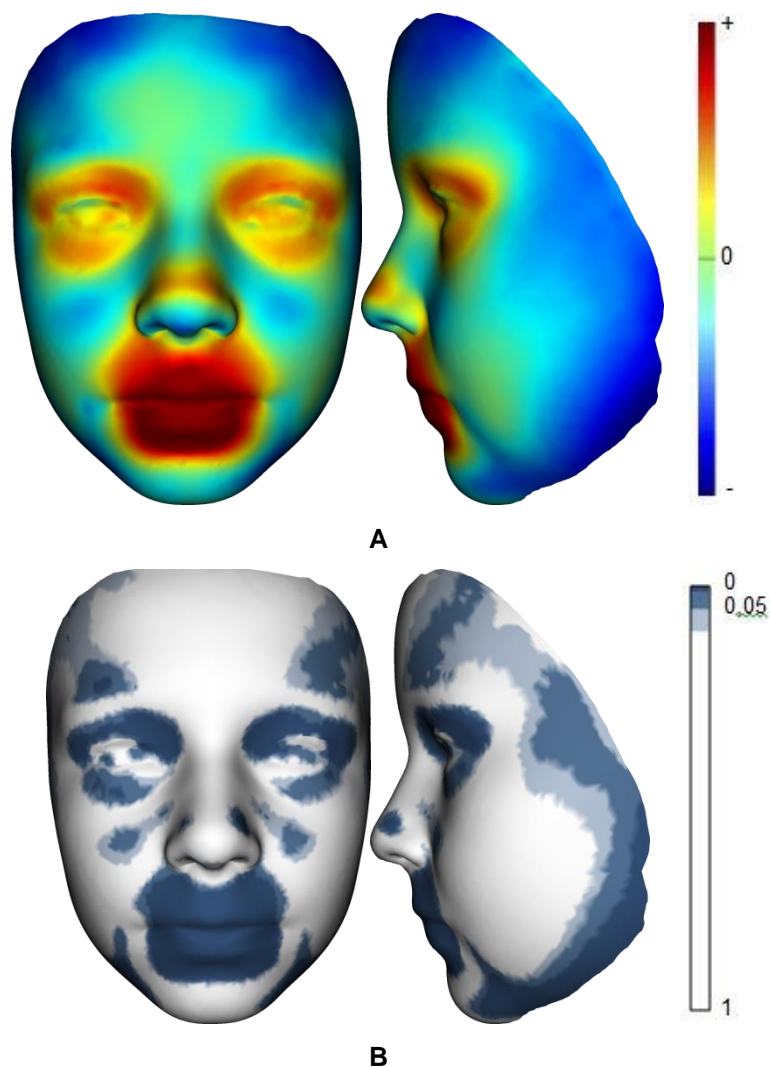
a nosové dierky sú antevertované. Dĺžka nosa je o niečo kratšia, avšak jeho hĺbka, resp. prominencia je rovnaká, ako u kontroly.

Stredná časť tváre v infraorbitálnej oblasti je v retrúzii, čo dáva ešte viac vyniknúť veľmi výraznej protrúzii v **oblasti úst**. Tá zasahuje celú hornú aj spodnú peru, od bázy nosa po mentolabiálnu ryhu. Filtrum je dlhšie, ústa širšie a najmä spodná slizničná pera je výrazne plnšia. Kútiky úst smerujú mierne dohora.

Z frontálneho pohľadu je spodná časť tváre výrazne kratšia, vo veľkej miere je to však v dôsledku posteriorotácie mandibuly a s tým súvisiacim kaudálnejším smerovaním **bradového výbežku**. Táto odchýlka je vizualizovaná jednak výrazným ustupovaním tváre pozdĺž tela mandibuly z laterálneho pohľadu, ale dokazujú to aj nesignifikantné zmeny v oblasti bradového výbežku z frontálneho pohľadu, t.j. u WBS nedochádza k výraznej retrúzii brady. Laterálne časti brady sú však významne ustupujúce, čím sa javí celá táto oblasť z predu ako špicatá.



Obr. 6.1: Priemerný model tváre kontroly (K) a Williamsovho syndrómu (WBS) z frontálneho a laterálneho pohľadu.



Obr. 6.2: Superprojekcia priemernej tváre WBS do priemernej tváre kontroly. A – vizualizácia pomocou farebných máp, B – vizualizácia signifikantných rozdielov.

Detailný popis rozdielov v morfológii tváre pre Noonanovej syndróm

Priemerná tvár NS a kontroly má zhodne 10,9 roka. Pri ich porovnaní (obr. 6.3) sú zmeny viditeľné najmä v oblasti nosa, ale celkovo sú subtílnejšieho charakteru. Na obr. 6.4 sú odchýlky znázornené superprojekciou vrátane máp signifikantných rozdielov. Popis jednotlivých zmien pre NS voči kontrole je nasledovný:

V oblasti **čela** nezaznamenávame takmer žiadne zmeny. Sklon je rovnaký, avšak oblasť *tubera frontalia* sa javí mierne konvexnejšie.

Signifikantné zmeny sú však viditeľné v oblasti **nadočnicových oblúkov**, ktoré sú najmä na ich mediálnom okraji vo väčšej retrúzii. Zatiaľ čo horné viečko zostáva v nezmenenej polohe, oblasť oka a dolného viečka až po dolný okraj očnice je v protrúzii.

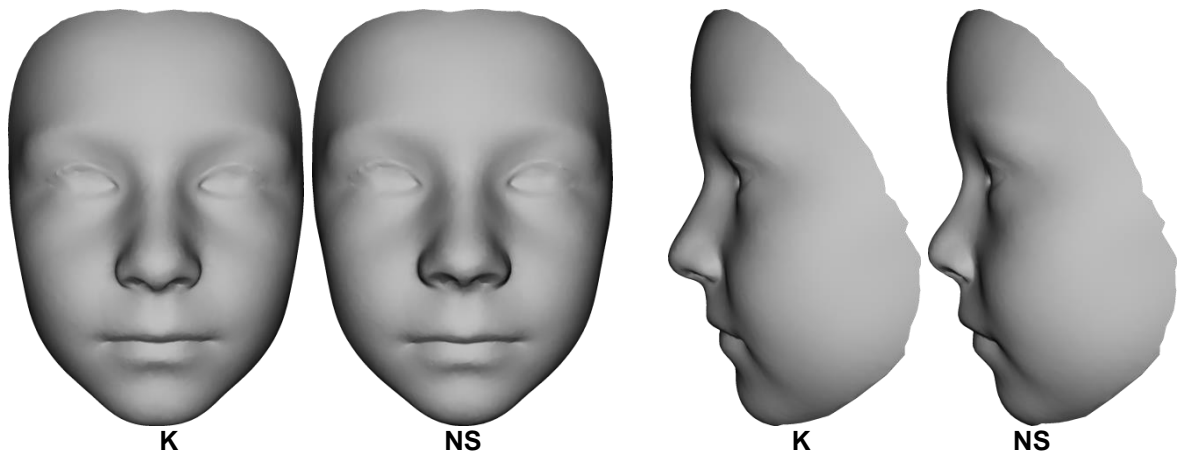
Tvář NS je navyše v periorbitálnej oblasti širšia. Odchýlku môžeme badať aj v umiestnení očí (viz obr. 6.3) – vzdialenosť medzi vnútornými kútikmi je väčšia.

Nos sa vyznačuje menšou protrúziou v oblasti jeho koreňa, chrbát má konkávny profil. Najvýraznejšie zmeny sú na báze nosa. Hrot je menej prominujúci a antevertovaný a je signifikantne širší v laterálnom smere.

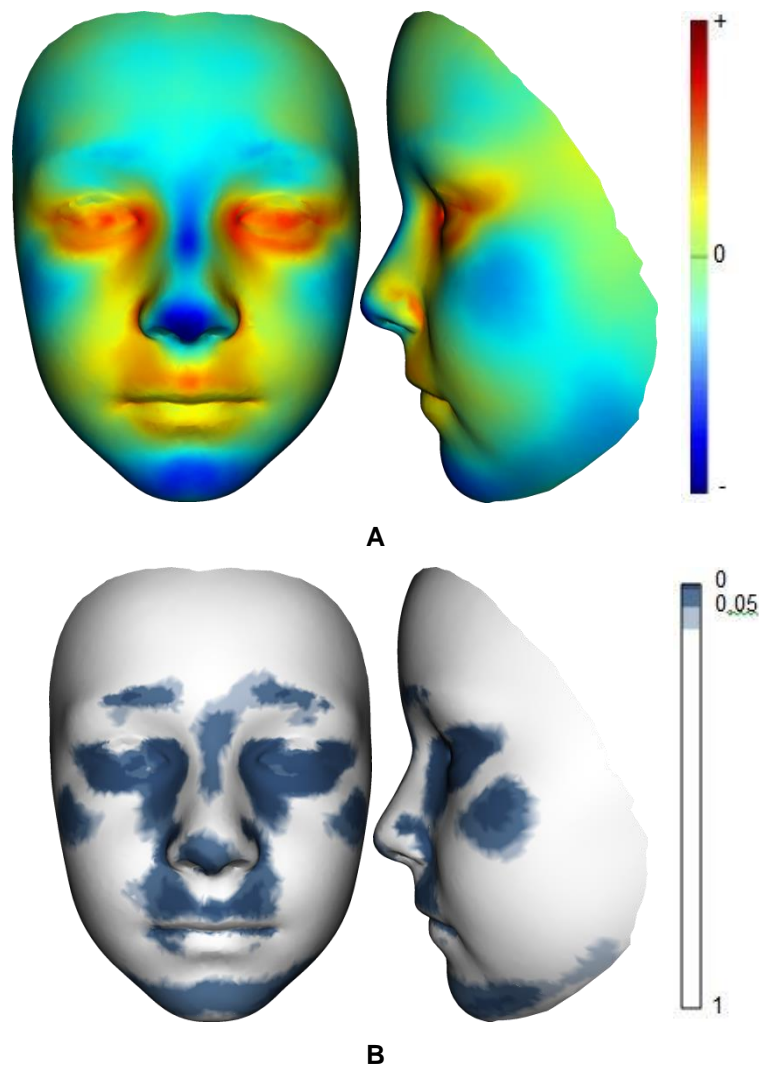
Významný rozdiel je aj v **strednej časti tváre**, ktorá je v prilahlých oblastiach laterálne od nosa v miernej protrúzii. Táto zmena pokračuje kaudálne až po mentolabiálnu ryhu na spodnej pere. Laterálne v časti lícnej kosti je však tvár signifikantne sploštenejšia a je o niečo užšia.

Periorálna oblasť je v protrúzii. Významný rozdiel však zaznamenávame len v oblasti hornej pery po nasolabiálne ryhy, pričom najväčšia protrúzia je v oblasti filtra. Ústa sú navyše širšie.

Spodná časť tváre je z frontálneho pohľadu kratšia. Je to spôsobené tým, že celá **dolná čeľusť** je v retrúzii a to ako bradový výbežok, tak aj laterálne časti tela mandibuly. To iba zvyrazňuje celkovú prominenciu strednej časti tváre.



Obr. 6.3: Priemerný model tváre kontroly (K) a Noonanovej syndrómu (NS) z frontálneho a laterálneho pohľadu.



Obr. 6.4: Superprojekcia priemernej tváre NS do priemernej tváre kontroly. A – vizualizácia pomocou farebných máp, B – vizualizácia signifikantných rozdielov.

Detailný popis rozdielov v morfológii tváre pre DiGeorgeov syndróm

Pri pohľade na modely priemerných tvárí kontroly a DGS (obr. 6.5) s priemerným vekom 11,6, resp. 11,9 roka a superprojekčnú analýzu zahŕňajúcu mapy signifikantných rozdielov (obr. 6.6) vidíme, že rozdiely sú v porovnaní s predchádzajúcimi syndrómami najsubtílnejšie. Súhrnný popis rozdielov je nasledovný:

Čelo DGS je retruzívne po celom povrchu, viditeľná retrúzia je hlavne v oblasti čelových hrbolov. Horná časť tváre je o niečo kratšia a čelo nižšie, s čím korešponduje kraniálny posun periorbitálnej oblasti.

Oblasti **očnice** sú v protrúzii, ale najsignifikantnejšia zmena sa odohráva len v ich spodnej časti zasahujúca príahľú časť mäkkých tkanív nad zygomatickými oblúkmi.

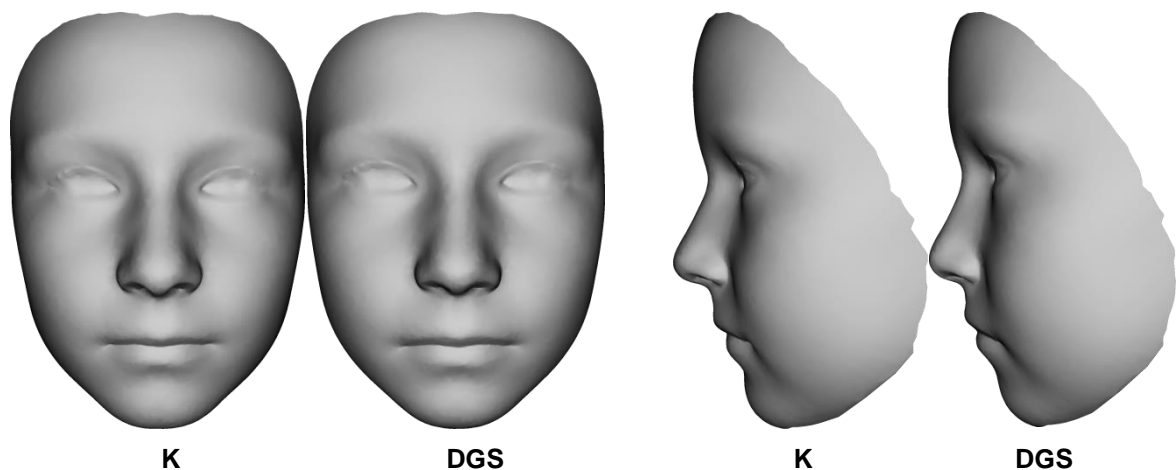
Nos má užší a menej prominujúci koreň, chrbát aj hrot, celkovo je mierne dlhší. Signifikantná zmena je zjavná až v oblasti chrbtu nosu. Ten má, rovnako ako kontrola,

rovný profil. Významný rozdiel je viditeľný aj na báze nosa. Kraniálna časť nosových krídel je užšia, ale smerom kaudálne dosahuje rovnakú šírku, ako kontrola. Detailným porovnaním priemerných modelov môžeme vidieť, že práve nosové krídla sú u DGS menšie, až hypoplastické. Zároveň hrot nosa smeruje viac kaudálne.

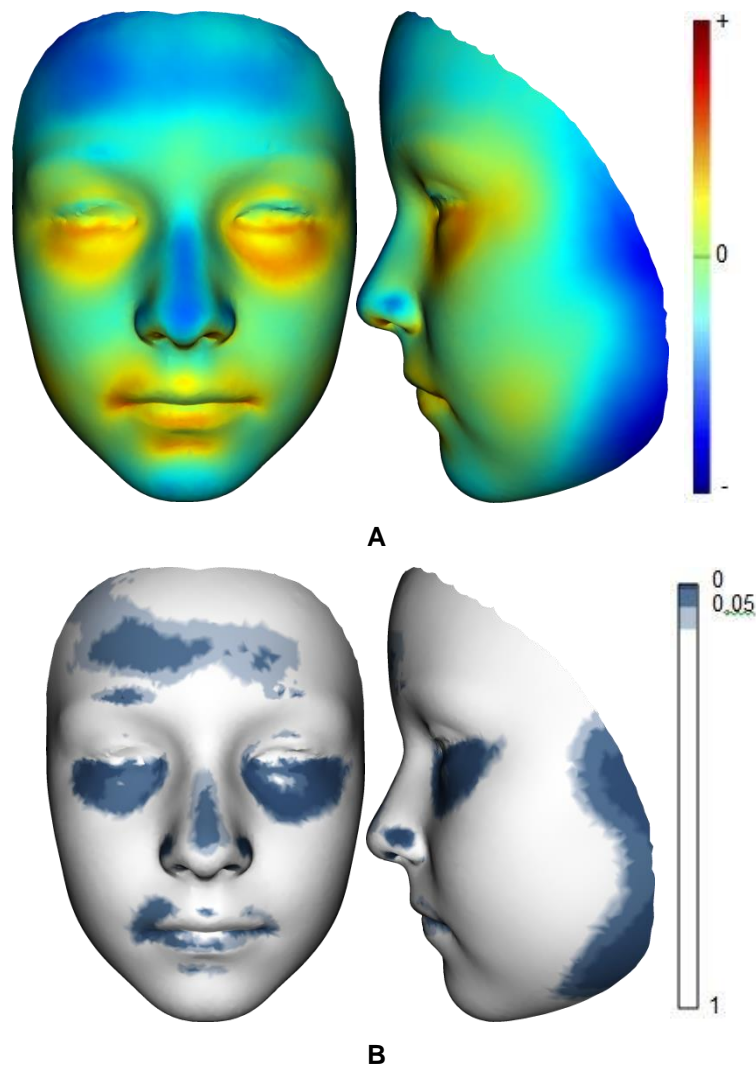
Stredná časť tváre je mierne širšia, ale je v rovnakej pozícii ako kontrola. Najvýraznejšia protrúzia je v bukálnej oblasti, avšak táto zmena je nevýznamná.

Periorálna oblasť jemne prominuje. Aj napriek tomu, že táto zmena je minoritná, je signifikantná. V oblasti úst môžeme pozorovať aj kaudálne smerovanie ich kútikov.

Brada sa javí byť v miernej retrúzii, avšak najväčší rozdiel je v kaudálnejšom smerovaní bradového výbežku u DGS, t.j. mandibula je v miernej posteriorotácii.



Obr. 6.5: Priemerný model tváre kontroly (K) a DiGeorgeovho syndrómu (DGS) z frontálneho a laterálneho pohľadu.

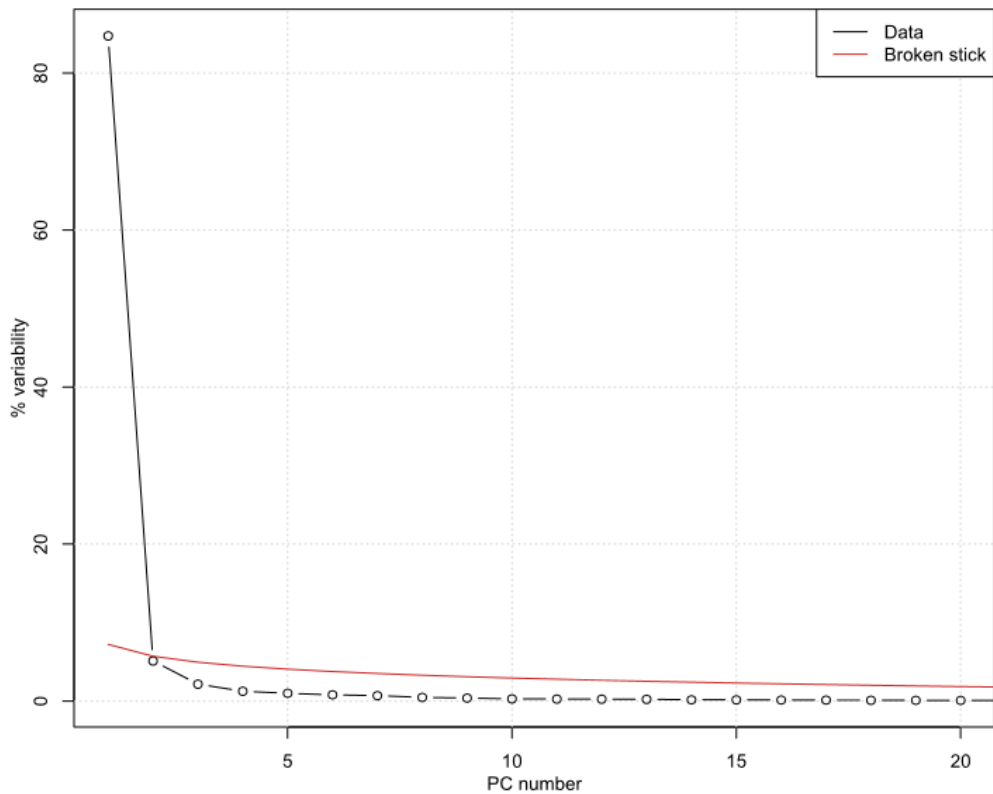


Obr. 6.6: Superprojekcia priemernej tváre DGS do priemernej tváre kontroly. A – vizualizácia pomocou farebných máp, B – vizualizácia signifikantných rozdielov.

6.2 Hodnotenie variability a ontogenetických trajektórií u pacientov a kontrolného súboru (PCA)

6.2.1 PCA pre formu tváre

Na základe suťového grafu (*scree plot*) (obr. 6.7) s využitím kritéria „*broken stick*“ vidíme, že iba prvý komponent tvorí významný príspevok k variabilite dát, a to až 84,7 %. Do nášho hodnotenia sme však zahrnuli aj druhý komponent, ktorý sa podieľa na variabilite 5,1 %-tami. Dokopy teda hodnotíme 89,8 % variability formy tváre všetkých skupín.



Obr. 6.7: Suťový graf pre formu tváre 20 hlavných komponentov s využitím “broken stick” kritéria.

Prvý hlavný komponent (**PC1**) (obr. 6.8) vytvára jednoznačnú väčšinu celkovej variability. Dá sa povedať, že reprezentuje proces rastu, takže výrazne súvisí s vekom. Od záporných ku kladným hodnotám prebieha predlžovanie čela zároveň spojené s jeho ustupovaním, zväčšovanie očných štrbín, protrúzia v oblasti koreňa nosa, zmena konkávneho profilu chrbtu nosu na rovný, kaudálnejšie smerovanie hrotu nosu a celková prominencia nosovej oblasti, zväčšovanie šírky úst a predlžovanie spodnej časti tváre, čo je spojené aj s protrúziou brady. Celkovo sa tvár predlžuje a zužuje.

Druhý hlavný komponent (**PC2**) (obr. 6.9) sa smerom ku kladným hodnotám prejavuje zužovaním a zároveň zväčšovaním konvexity tváre. Šírka sa znižuje pozdĺž celej tváre, najvýraznejšie však v bukálnej oblasti. Konvexita narastá jednak ustupovaním čela a brady, ale zároveň protrúziou celej strednej tretiny tváre a úst. Mierne sa prejavuje aj vplyv veľkosti – tvár je smerom k pozitívnym hodnotám je o niečo menšia.

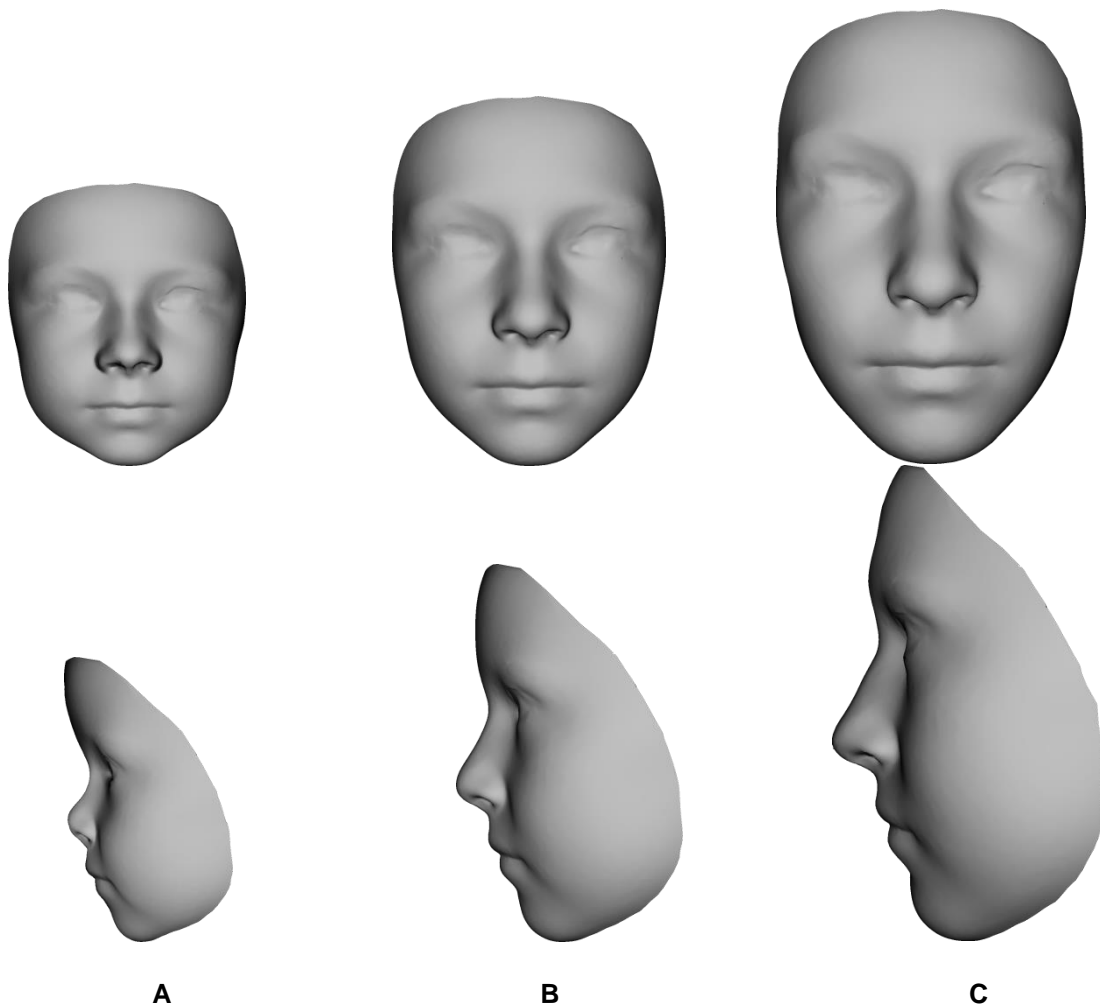
V scatter plote v priestore prvých dvoch komponentov (obr. 6.10) môžeme sledovať prekryv variabilit všetkých štyroch skupín.

Variabilita **WBS** je najväčšia zo všetkých skupín, oproti kontrole je jej rozptyl väčší v oboch komponentoch. V PC2 je voči kontrole posunutá do vyšších hodnôt, s čím súvisí aj výrazne väčší vplyv na trajektóriu vekových zmien práve v tomto komponente.

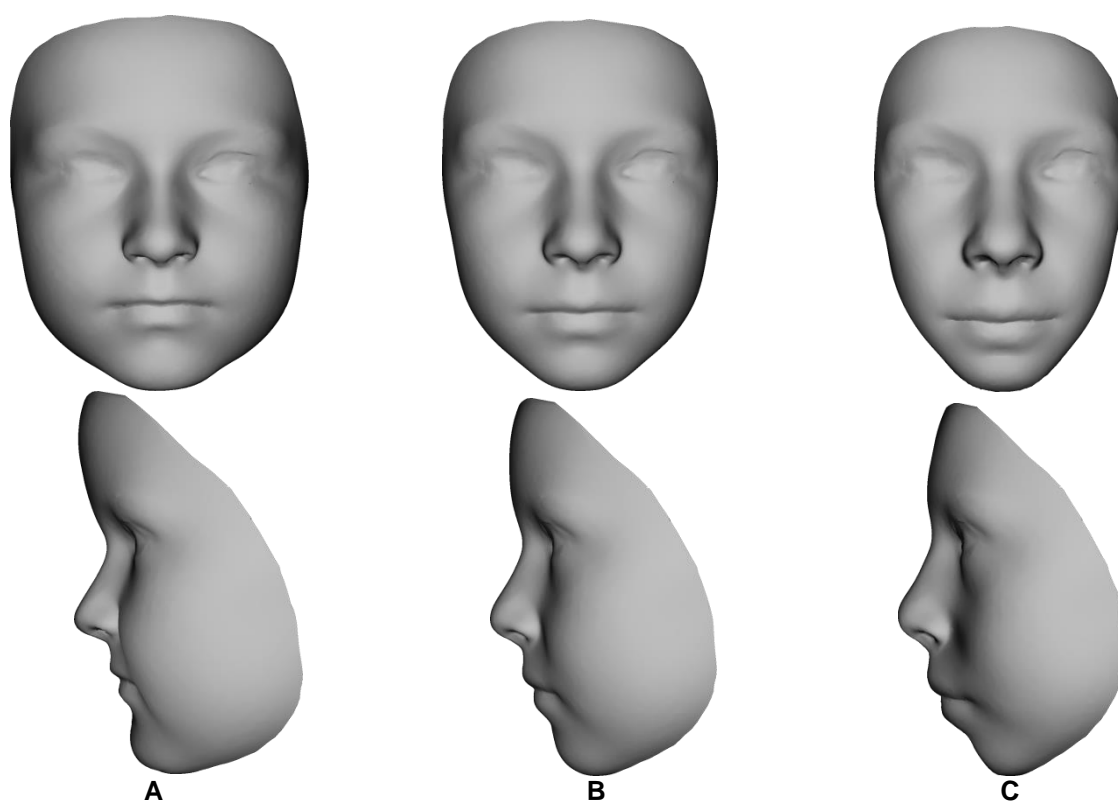
Pri pohľade na morfológické zmeny spôsobené PC1 a PC2 môžeme zjednodušene povedať, že vývin do dospelosti u WBS prebieha smerom k výraznému zväčšovaniu konvexity tváre, zatiaľ čo u kontrolnej skupiny je tento vplyv skôr opačný.

V skupine NS pozorujeme celkový rozptyl variability podobný, ako u kontroly, avšak je lokalizovaný do vyšších hodnôt PC2. Znamená to teda, že tvár pacientov je o niečo konvexnejšia, než tvár kontroly v rovnakom veku. Na trajektóriu vekových zmien má PC2 iba minoritný vplyv, avšak podľa PC1 sa javí, že jedinci s NS v dospelosti dosiahnu menšiu veľkosť tváre, než kontroly.

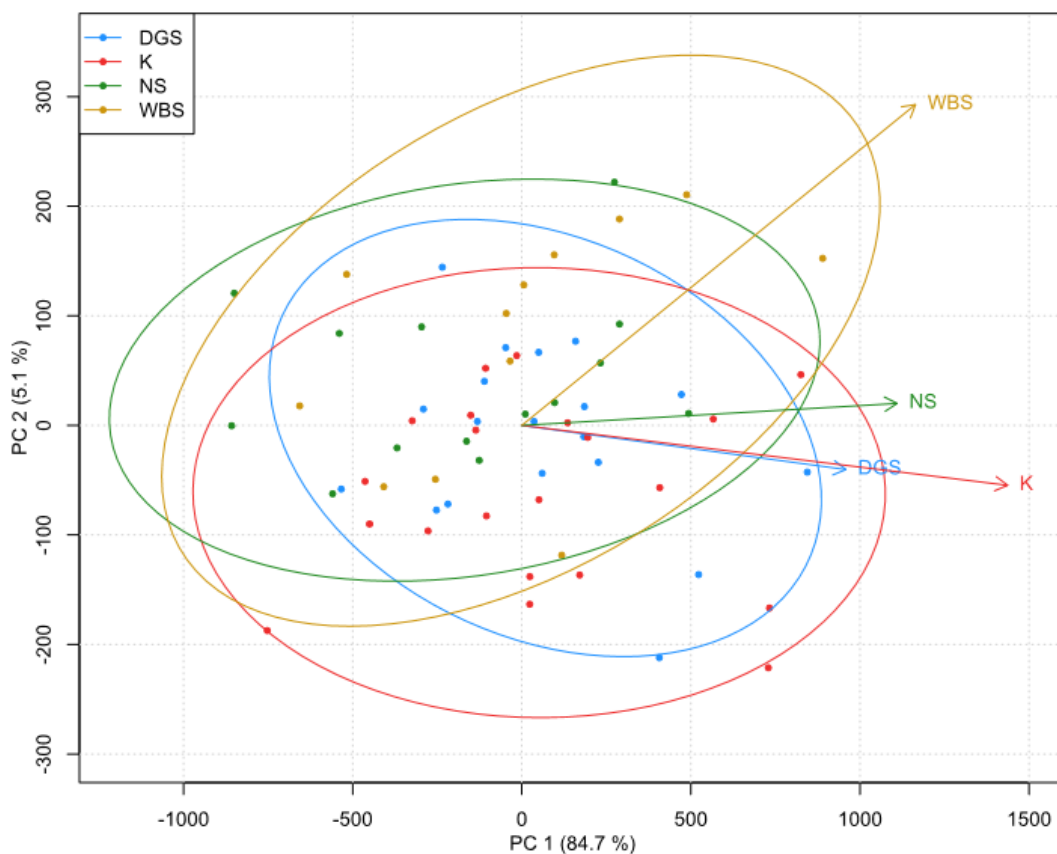
Variabilita DGS je o niečo menšia, než u kontroly. Je to spôsobené najmä menším vplyvom PC1 a to ako v záporných, tak aj v kladných hodnotách, čo potvrdzuje aj kratšia šípka trajektórie. Tvár DGS teda behom sledovaných 15 rokov prejde najmenej intenzívnymi zmenami, ktoré sú ale morfológicky podobné s kontrolnou skupinou (majú takmer prekrývajúce sa vývinové trajektórie).



Obr. 6.8: Prejav PC1. (A) – záporný extrém s hodnotou -1100, (B) – priemerná tvár s nulovou hodnotou, (C) – kladný extrém s hodnotou +1100.



Obr. 6.9: Prejav PC2. (A) – záporný extrém s hodnotou -300, (B) – priemerná tvár s nulovou hodnotou, (C) – kladný extrém s hodnotou +300.



Obr. 6.10: Graf rozloženia jedincov podľa 1. a 2. hlavného komponentu (K – kontrolná skupina, WBS, NS, DGS – skupiny jednotlivých syndrémov)

Štatistické hodnotenie

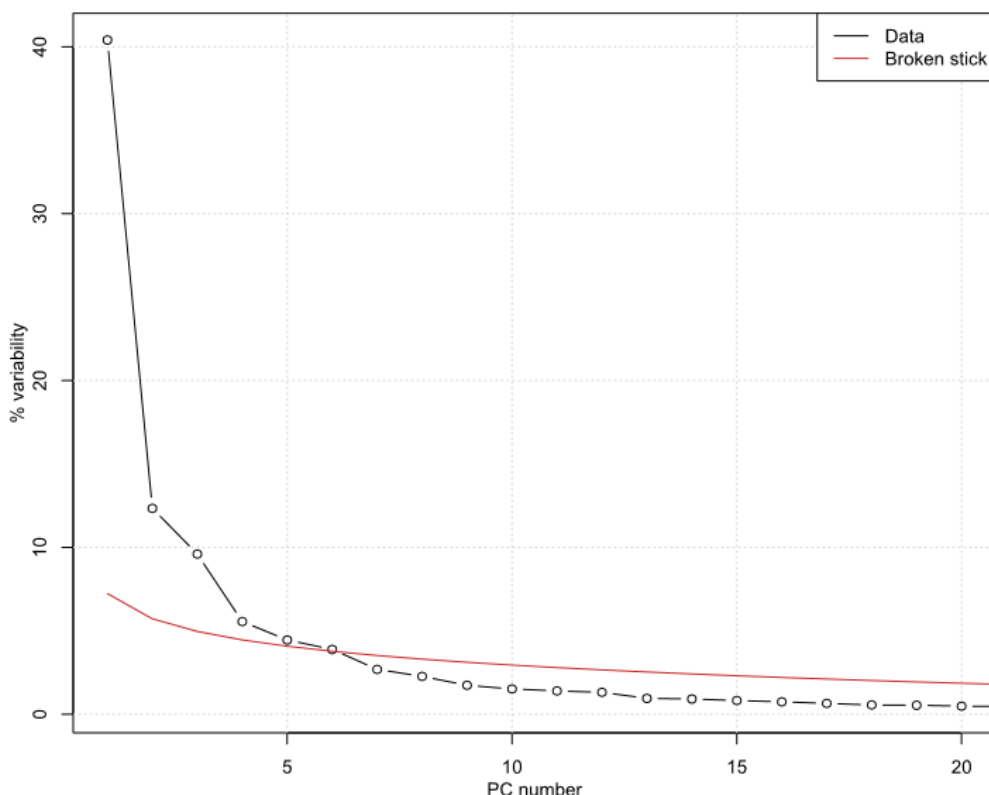
Prvé dva komponenty sme ďalej podrobili štatistickému testovaniu za účelom zistenia, či sa forma tváre pacientov s troma typmi syndrémov líši od kontrolnej skupiny. Na PCA skóre sme aplikovali neparametrický dvojvýberový Hotellingov t-test. Z výsledkov uvedených v tab. 6.1 vyplýva, že signifikantný rozdiel vo forme tváre je medzi kontrolou a pacientmi s Williamsovým a Noonanovej syndrómom a to na hladine významnosti 0,01 – 0,001. Medzi pacientmi s DiGeorgeovým syndrómom a kontrolou sa nepreukázal významný rozdiel a teda forma tváre týchto dvoch skupín je štatisticky nerozlišiteľná.

Tab. 6.1: Testovanie signifikancie rozdielov vo forme tváre medzi skupinami syndrémových pacientov (WBS, NS, DGS) a kontrolnou skupinou (K). ** - hladina významnosti 0,01-0,001

| Testované skupiny | K x WBS | K x NS | K x DGS |
|-------------------|-----------|-----------|---------|
| p-hodnota | 0,0020 ** | 0,0030 ** | 0,5390 |

6.2.2 PCA pre tvar tváre

Po odstránení vplyvu veľkosti sa môžeme zamerať na štúdium tvarových zmien, ktoré sú pre jednotlivé syndrómy charakteristickejšie. Na suťovom grafe (obr. 6.11) vidíme, že na variabilite morfológie tváre sa podieľa predovšetkým prvých šesť komponentov, pričom dohromady tvoria 76,2 % celkovej variability.



Obr. 6.11: Suťový graf pre tvar tváre 20 hlavných komponentov s využitím “broken stick” kritéria.

Prvý hlavný komponent (**PC1**) (obr. 6.12) podieľajúci sa na 40,4 % variability, tentokrát odráža zmenu v konvexite a v šírke tváre. Záporné hodnoty vyjadrujú tvár úzku a konvexnú s ustupujúcim čelom a bradou, s prominujúcim nosom, širším chrbtom nosa a s protrúziou v oblasti úst. Kladné hodnoty PC1 zasa odzrkadľujú detský typ tváre, t.j. tvár širšiu s prominujúcim čelom a bradou a celkovo konkávnym profilom, v nosovej oblasti vyznačujúcou sa zapadnutejším koreňom a užším chrbtom nosa a plnosťou v bukálnej oblasti.

Zmeny druhého hlavného komponentu (**PC2**) (obr. 6.13), ktorý tvorí 12,3 % celkovej variability, smerom od záporných ku kladným hodnotám sú vyjadrené opäť postupujúcou protrúziou čela a brady. Na rozdiel od PC1 protrúzia čela zahŕňa aj oblasť

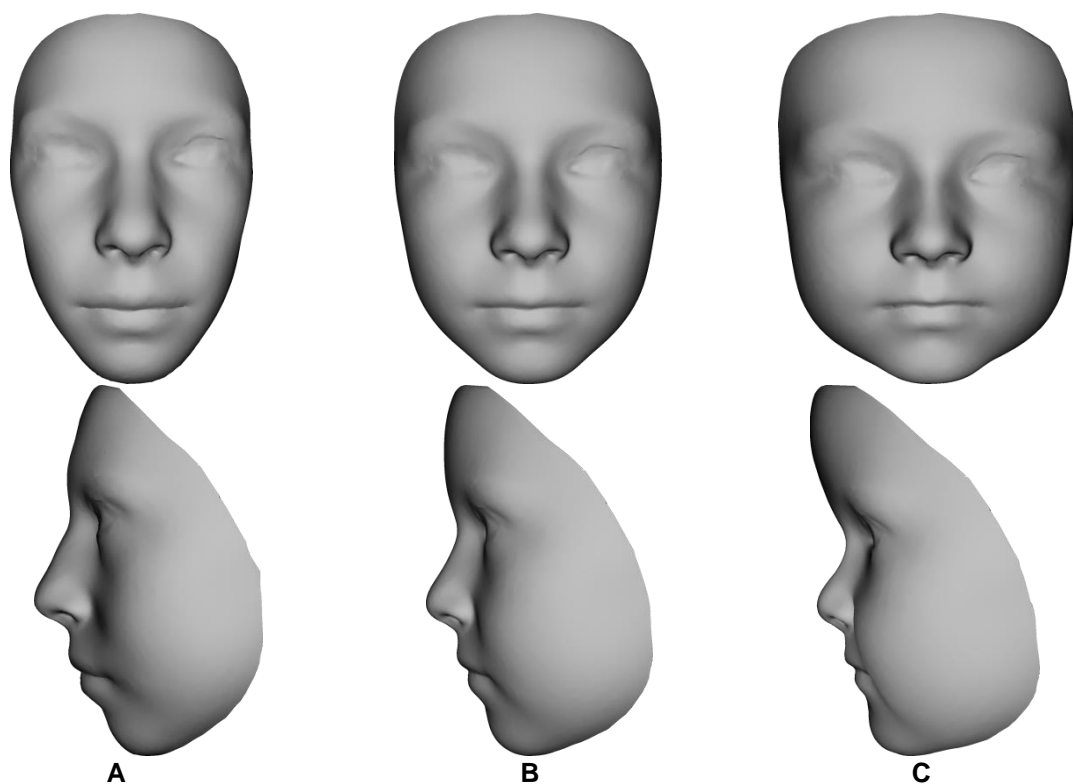
glabely a nadočnicové oblúky. Zároveň dochádza k rozširovaniu hornej časti tváre. Z profilu je viditeľné ustupovanie strednej časti tváre a súčasne prebieha zužovanie bukálnej oblasti. Všetky tieto zmeny prispievajú k zmene celkového tvaru tváre z guľatej na zašpicatenú a klesajúcou konvexitou.

Zo scatter plotu (obr. 6.14) na ploche prvých dvoch komponentov vidíme, že variabilita znakov všetkých štyroch skupín sa opäť značne prekrýva.

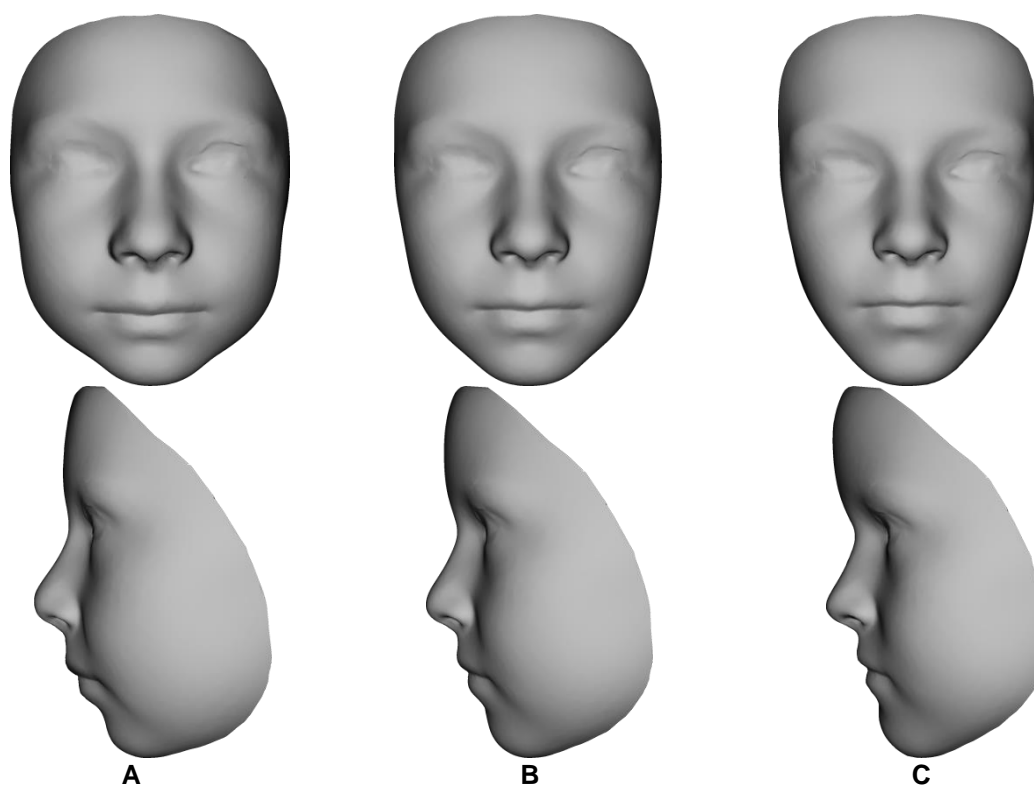
Výrazné odlišnosti variability od kontroly môžeme zaznamenať u **WBS**, v rámci PC1 zahŕňa nižšie hodnoty. Vplyv PC1 na trajektóriu vekových zmien má u pacientov s WBS rovnaký smer ako u kontroly, t.j. orientácia je do záporných hodnôt, ale jeho účinok je výrazne väčší. To znamená, že v priebehu 15 rokov u WBS prebehne oveľa výraznejšia zmena smerom ku zväčšujúcej sa konvexite. PC2 sa vo vekových zmenách uplatňuje ku kladným hodnotám na rozdiel od kontroly, kde tento komponent vplyv na vek vôbec nemá.

Variabilita tváre **NS** je väčšia v PC2 než kontrola, a to v oboch smeroch jej osi. Trajektória v rámci PC1 dosahuje len o niečo vyššie hodnoty, ako u kontroly. Rozdiel je v PC2, kde u NS vidíme výraznejší posun k záporným hodnotám, čo znamená viac zaguľatenú tvár u starších pacientov.

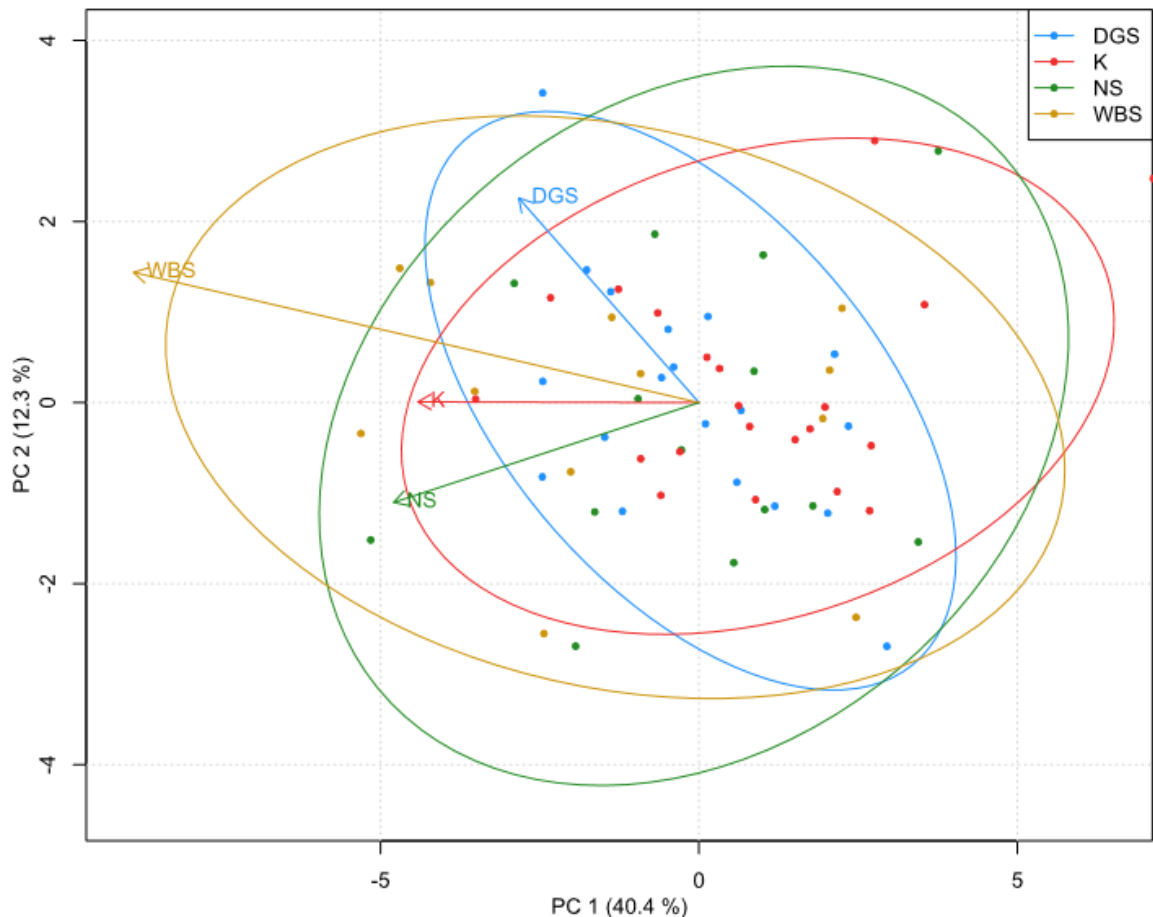
Rozptyl variability u **DGS** je v rámci PC1 menší, nedosahuje také vysoké hodnoty. Najväčší rozdiel vidíme v smere trajektórie vekových zmien, kde PC2 má pomerne výrazný vplyv smerom do kladných hodnôt, t.j. pri raste tváre pacientov sa uplatňujú zmeny smerom k zašpicatenej a menej konvexnej tvári.



Obr. 6.12: Prejav PC1. (A) – záporný extrém s hodnotou -7 , (B) – priemerná tvár s nulovou hodnotou, (C) – kladný extrém s hodnotou $+7$.



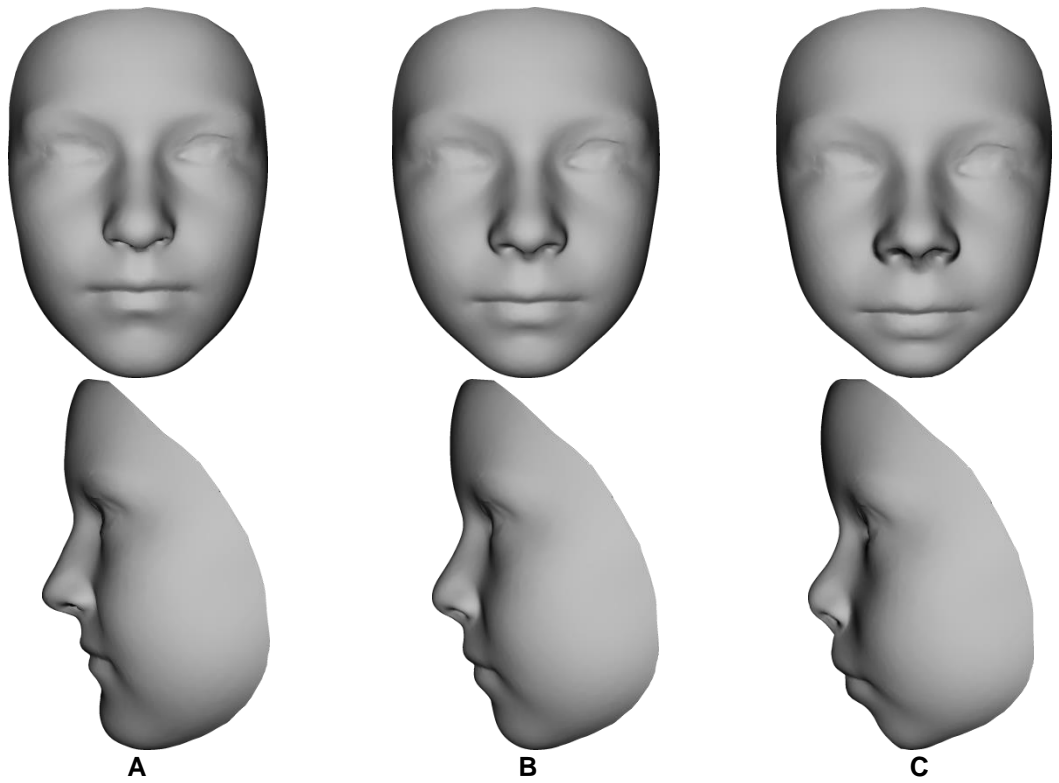
Obr. 6.13: Prejav PC2. (A) – záporný extrém odpovedajúci hodnote -4 , (B) – priemerná tvár s nulovou hodnotou, (C) – kladný extrém odpovedajúci hodnote $+4$.



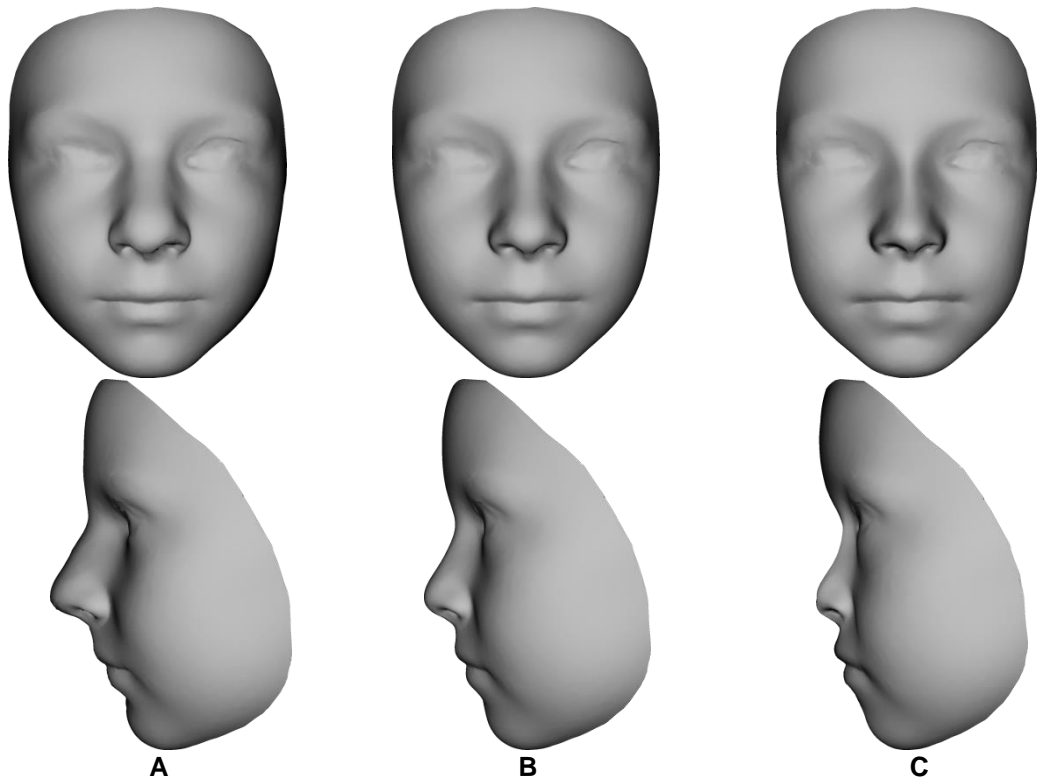
Obr. 6.14: Graf rozloženia jedincov podľa 1. a 2. hlavného komponentu (K – kontrolná skupina, WBS, NS, DGS – skupiny jednotlivých syndrómov)

Tretí hlavný komponent (**PC3**) (obr. 6.15) sa zúčastňuje na 9,6 % variability tváre. Smerom ku kladným hodnotám dochádza k miernej protrúzii čela a strednej časti tváre, najmä v oblasti líc. Chrbát nosa nadobúda konkávny profil a dochádza k anteverzii nosových otvorov. Báza nosa sa rozširuje a s ňou aj nosové krídla. Filtrum sa predlžuje a ústa sa dostávajú do výraznej protrúzie. Zároveň dochádza k zmenšovaniu spodnej časti tváre, čo súvisí s ustupovaním brady. Tvár sa celkovo rozširuje. Záporné hodnoty sa zasa vyznačujú posunu k oválnemu typu tváre a celkovo plochším profilom.

Štvrtý hlavný komponent (**PC4**) (obr. 6.16) zahŕňa 5,6 % celkovej variability a jeho najvýraznejší vplyv je v oblasti nosa. Od záporných ku kladným hodnotám sa prejavuje zužovaním koreňa, chrbtu a hrotu nosu a zároveň výrazným zmenšovaním prominencie nosu po celej jeho dĺžke. Zachytáva však aj mierne vzdiaľovanie očí, asymetriu nosovej prepážky, zväčšujúce sa pery, a jemnú retrúziu brady. V kombinácii s malým nosom tieto minoritné zmeny dávajú v kladných hodnotách plochý, ba až konkávny profil tváre.



Obr. 6.15: Prejav PC3. (A) – záporný extrém odpovedajúci hodnote -3, (B) – priemerná tvár s nulovou hodnotou, (C) – kladný extrém odpovedajúci hodnote +3.

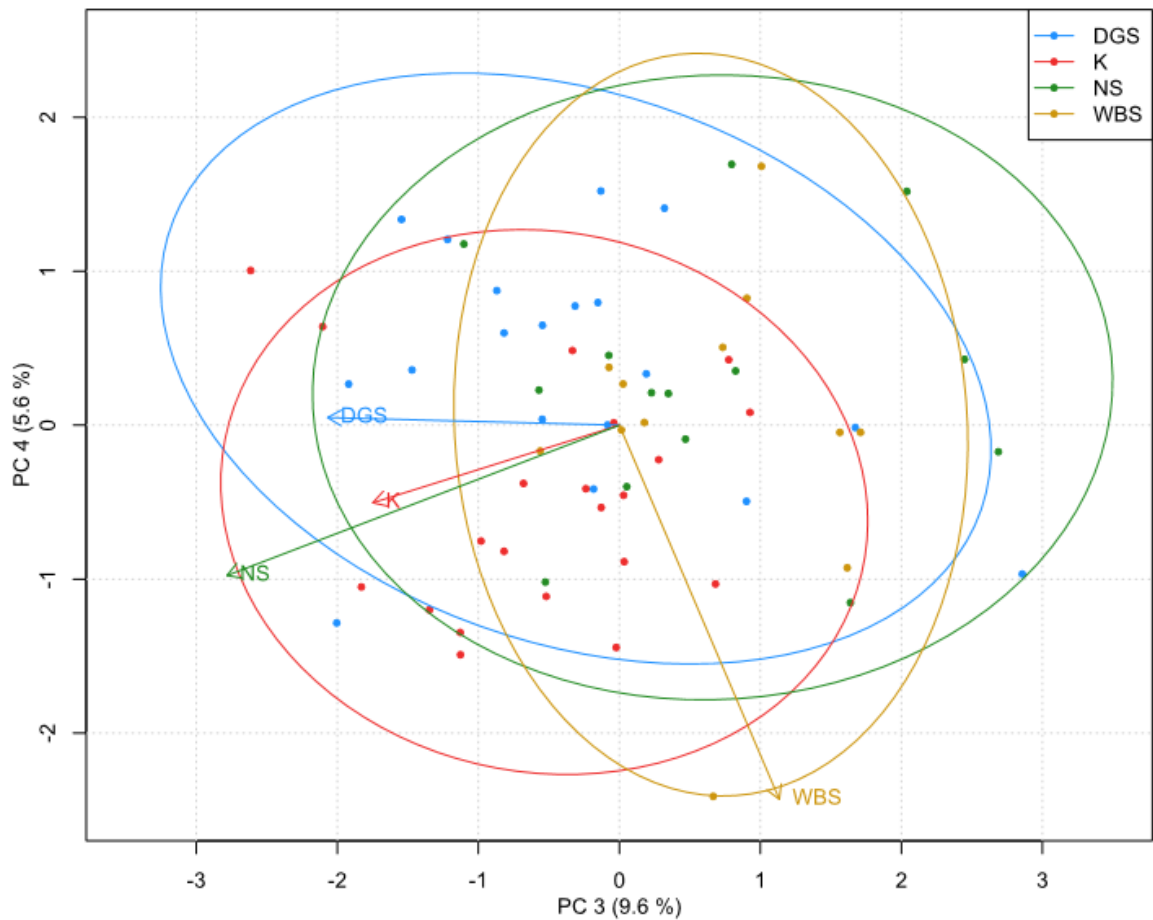


Obr. 6.16: Prejav PC4. (A) – záporný extrém odpovedajúci hodnote -3, (B) – priemerná tvár s nulovou hodnotou, (C) – kladný extrém odpovedajúci hodnote +3.

Na scatter plote PC3 a PC4 (obr. 6.17) vidíme opäť prekryv skúmaných skupín. Konfidenčná elipsa **WBS** je lokalizovaná do kladnejších hodnôt PC3 a má väčší rozptyl v rámci PC4 (tiež ku kladným hodnotám), než kontrola. Fakt, že pacienti takmer nedosahujú záporných čísel v PC3 sa prejavil aj na smere trajektórie vekových zmien, ktorý je v rámci PC3 opačný. Na základe morfológických zmien v treťom komponente môžeme povedať, že práve kladné hodnoty výrazne korešpondujú s mnohými dysmorfiami popísanými pre WBS (viz kap. 2.2.2). Výrazný vekový vplyv vidíme aj pri 4. komponente, čo by mohlo odpovedať intenzívnejšie sa zväčšujúcemu nosu do dospelosti u pacientov.

Variabilita **NS** zasahuje kladnejšie hodnoty než kontrola v oboch sledovaných komponentoch. Trajektória má takmer rovnaký smer ako kontrolná, t.j. oba komponenty sa pri starnutí uplatňujú v rovnakom pomere ako v kontrolnej skupine. Rozdiel je však v sile ich pôsobenia, ktorý je u NS vyšší, takže zmena na tvárach pacientov v priebehu 15 rokov bude väčšia.

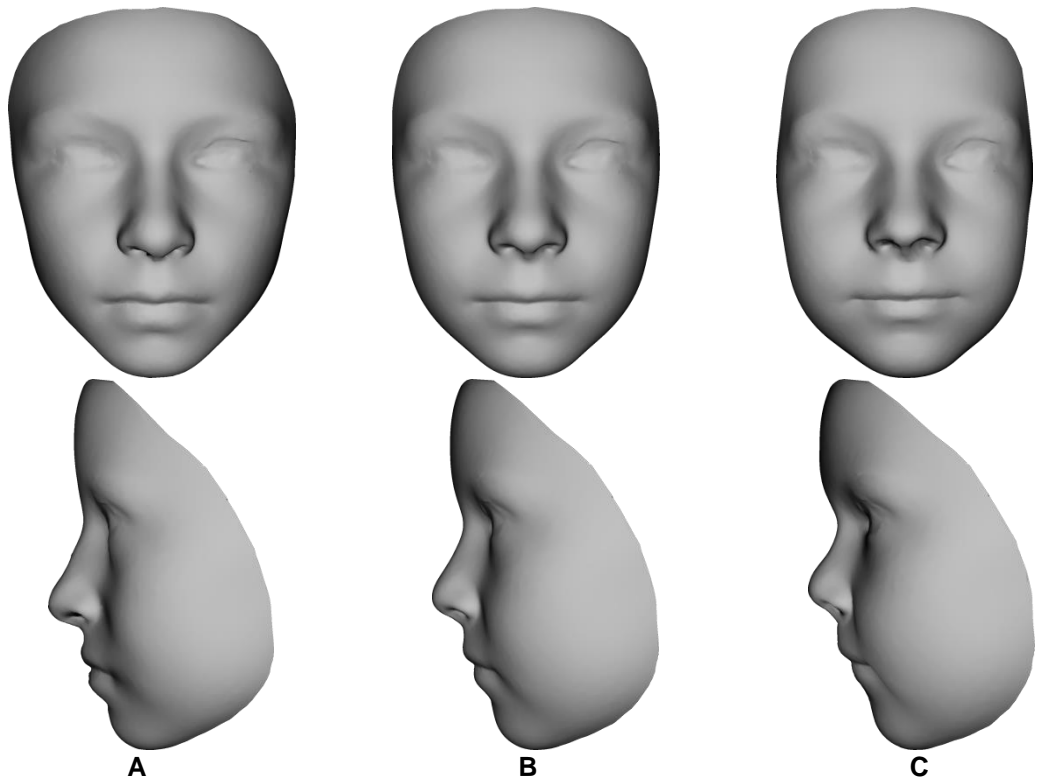
Variabilita **DGS** v PC3 dosahuje väčších hodnôt než kontrola na kladnej aj na zápornej strane osi. V PC4 je posunutá do vyšších hodnôt. Na morfológických zmenách spôsobených rastom sa podieľa len PC3, a to len v o niečo vyššej miere, než u kontroly. PC4 sa, naopak, neuplatňuje vôbec.



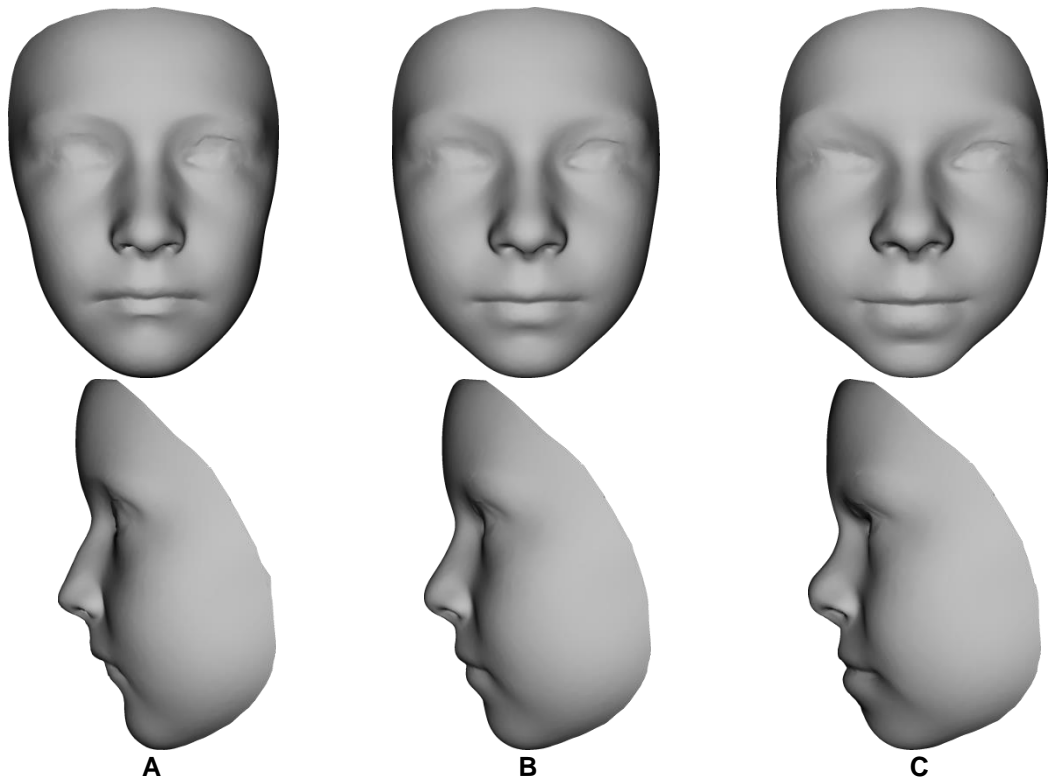
Obr. 6.17: Graf rozloženia jedincov podľa 3. a 4. hlavného komponentu (K – kontrolná skupina, WBS, NS, DGS – skupiny jednotlivých syndrómov)

Piaty hlavný komponent (**PC5**) (obr. 6.18) sa podieľa na 4,5 % variability tváre. Jeho vplyv je charakterizovaný najmä zmenou typu tváre zo zašpicatenej na oválnu. Smerom k záporným hodnotám narastá šírka hornej časti tváre a naopak, zužuje sa v bukálnej oblasti. Čelo ustupuje, spolu s ním aj oblasť glabely. Nos sa stáva prominujúcejším a jeho hrot sa posúva kaudálnejšie. Môžeme pozorovať aj splošťovanie líc a jemnú protrúziu dolnej pery.

Šiesty hlavný komponent (**PC6**) (obr. 6.19) zahŕňa 3,9 % celkovej variability tváre. Kladné hodnoty sú význačné výraznými nadočnicovými oblúkmi s protrúziou v oblasti glabely, s čím súvisí aj širší koreň nosa. Nos má konkávny profil a jeho hrot smeruje mierne dohora. Výrazným znakom sú tiež plné líca, prognácia oblasti dolnej čeľuste a dlhšie filtrum. Smerom k záporným hodnotám sa znižuje šírka tváre, zjemňuje sa prominencia nadočnicových oblúkov, líca sa znižujú, spodná časť tváre sa predlžuje, brada je viac prominentná a oblasť alveolárnych výbežkov mandibuly je v retrúzii.



Obr. 6.18: Prejav PC5. (A) – záporný extrém odpovedajúci hodnote -3, (B) – priemerná tvár s nulovou hodnotou, (C) – kladný extrém odpovedajúci hodnote +3.



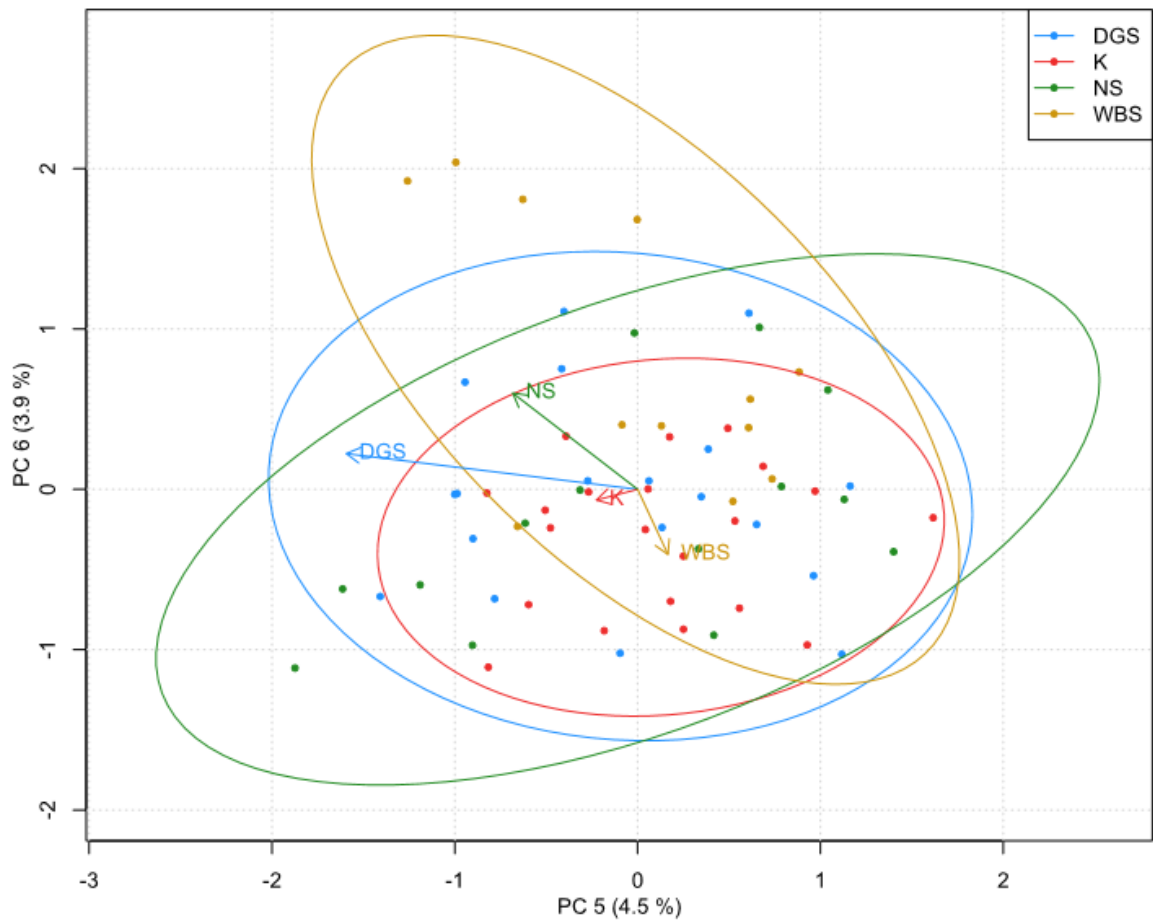
Obr. 6.19: Prejav PC6. (A) – záporný extrém odpovedajúci hodnote -3, (B) – priemerná tvár s nulovou hodnotou, (C) – kladný extrém odpovedajúci hodnote +3.

Ako môžeme vidieť na scatter plote v priestore PC5 a PC6 (obr. 6.20), kontrolná skupina má jednoznačne najmenšiu variabilitu zo všetkých sledovaných skupín.

Rovnako vidíme zreteľnejší rozdiel medzi **WBS** a ostatnými skupinami, a to v rámci PC6, kde ako jediní dosahujú výrazne vyšších hodnôt. Pri pohľade na morfológické prejavy tohto komponentu práve v kladných hodnotách vidíme, že značne korelujú s doterajšími poznatkami o dysmorfických prejavoch WBS. Ďalej ako môžeme vidieť z krátkušej šípky trajektórie, PC5 a PC6 majú len minimálny vplyv na zmeny tváre spôsobené starnutím. V rámci týchto dvoch komponentov by sme teda mohli usúdiť, že charakteristické dysmorfie ako sú plné líca, konkávny profil chrbtu nosa a kraniálne smerovanie jeho hrotu sa vekom u pacientov nemenia.

Variabilita pacientov s **NS** v rámci PC5 je zasa nápadne širšia než u kontrolnej skupiny, pričom tento komponent sa viac podieľa aj na zmenách pri starnutí. V tomto prípade to poukazuje na výraznejší trojuholníkový tvar tváre u starších pacientov s **NS**, avšak táto zmena je len veľmi mierna. Podľa smeru trajektórie môžeme povedať, že vplyv má aj PC6, smerom do kladných hodnôt.

Konfidenčná elipsa **DGS** kompletne zahŕňa variabilitu kontrolnej vzorky, avšak v PC6 dosahuje vyššie hodnoty. Zvyšujúcim sa vekom u pacientov s **DGS** sa výrazne uplatňuje 5. komponent, a to smerom k záporným hodnotám. Je to v zjavnom protiklade s kontrolnou skupinou, kde sa pri vekových zmenách neuplatňuje ani jeden z týchto dvoch komponentov.



Obr. 6.20: Graf rozloženia jedincov podľa 5. a 6. hlavného komponentu (K – kontrolná skupina, WBS, NS, DGS – skupiny jednotlivých syndrómov)

Štatistické hodnotenie

Ako v prípade formy tváre, tak aj pre tvar sme PCA skóre podrobili Hotellingovmu t-testu. P-hodnoty pre porovnávané skupiny sú uvedené v tab. 6.2. Z výsledku vyplýva, že v prípade odstránenia vplyvu veľkosti, t.j. len na základe morfológických rozdielov, sú rozdiely medzi všetkými porovnávanými syndrómami versus kontrola vždy významné. U WBS a NS je to na hladine významnosti menšej než 0,001, u DGS 0,01 – 0,001. To potvrdilo náš predpoklad, že morfológické zmeny zohrávajú väčšiu rolu v rozlíšení jednotlivých syndrómov od kontroly, než tomu bolo pri analýze formy tváre.

Tab. 6.2: Testovanie signifikancie rozdielov pre tvar tváre medzi skupinami syndrómových pacientov (WBS, NS, DGS) a kontrolnou skupinou (K). ** - hladina významnosti 0,01-0,001; *** - hladina významnosti menšia než 0,001.

| Testované skupiny | K x WBS | K x NS | K x DGS |
|-------------------|-------------|-------------|-----------|
| p-hodnota | <0,0001 *** | <0,0001 *** | 0,0010 ** |

6.3 Lineárne modely vekových zmien syndrómových pacientov a ich porovnanie s kontrolnou skupinou

Podľa trajektórií vekových zmien znázornených na jednotlivých scatter plotoch (viz kap. 6.1) dokážeme pomocou programu Morphome3cs namodelovať priemerný vzhľad tváre v určitom veku. To nám umožní zamerať sa na manifestáciu konkrétnych dysmorfíí vzhľadom k veku pacienta. Nakoľko táto analýza vychádza z PCA, súbor jedincov bol rovnaký – 66 jedincov vo veku od 3 do 18 rokov. Z dôvodu vekového rozpätia 15 rokov, sme zvolili štyri vekové kategórie po päť rokov, t.j. porovnáваме vždy lineárny model syndrómu a kontroly v 3, 8, 13 a 18 rokoch. V ďalšej časti sú popísané priemerné zmeny za jeden rok opäť využitím stupnice farebnej mapy.

6.3.1 Porovnanie modelov WBS v 5-ročných intervaloch

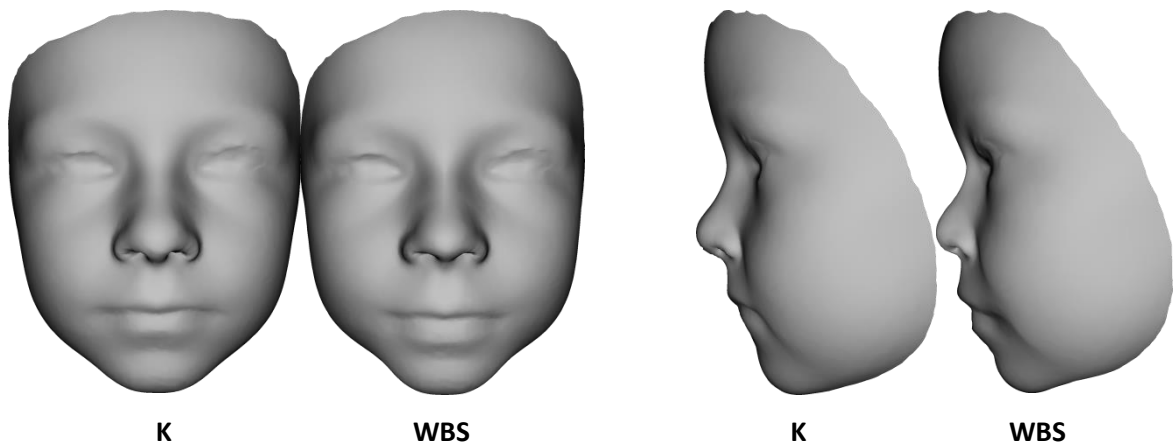
Model jedinca s WBS v 3 rokoch (obr. 6.21) sa vyznačuje výraznejšie zapadnutejšou polohou oblasti koreňa nosu a s tým súvisiacou menšou prominenciou nosa. Periorbitálna oblasť preto akoby vystupuje viac dopredu. Stredná časť tváre je o niečo dlhšia, čo súvisí s predĺženým filtrom u WBS. Zároveň sú výraznejšie aj líca. Ďalším výrazným rozdielom je protrúzia celej periorálnej oblasti a plnšie pery. Brada je z frontálneho pohľadu špicatejšia, z laterálneho sledujeme mierne deficientný bradový výbežok, pričom mandibula sa javí byť v posteriorotácii.

V 8 rokoch má model jedinca s WBS (obr. 6.22) čelo už vo väčšej retrúzii ako je tomu u kontroly. Nos má zapadnutejší koreň a jeho celková prominencia je na rovnakej úrovni, ako u kontroly. Rozdiel však je v smerovaní hrotu nosa, u WBS je to kraniálnejšie. Protrúzia v oblasti úst, posteriorotácia oblasti mandibuly a retrúzia koreňa nosu ostávajú najvýraznejšími morfológickými zmenami.

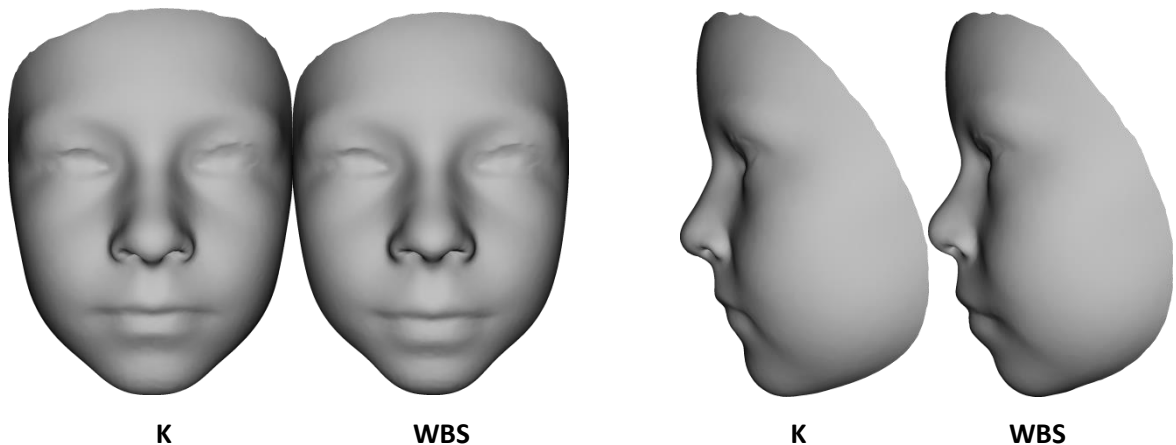
V 13 rokoch (obr. 6.23) začína mať model tváre jedinca s WBS viditeľnejšie konvexný charakter. Čelo je ustupujúce, nos je prominujúcejší, koreň je na približne rovnakej úrovni ako u kontroly, hrot nosu smeruje kraniálne, líca sa splošťujú, filterum je

dlhšie, periorálna oblasť je už len v miernej protrúzii a brada je výrazne viac ustupujúca, než u kontroly. Celková prominencia periorálnej oblasti je miernejšia a zdá sa byť spôsobená najmä splošťovaním tváre a retrognáciou brady. Zároveň tvár modelu jedinca WBS je v tomto veku celkovo užšia, pričom zmena je najviditeľnejšia v bukálnej oblasti.

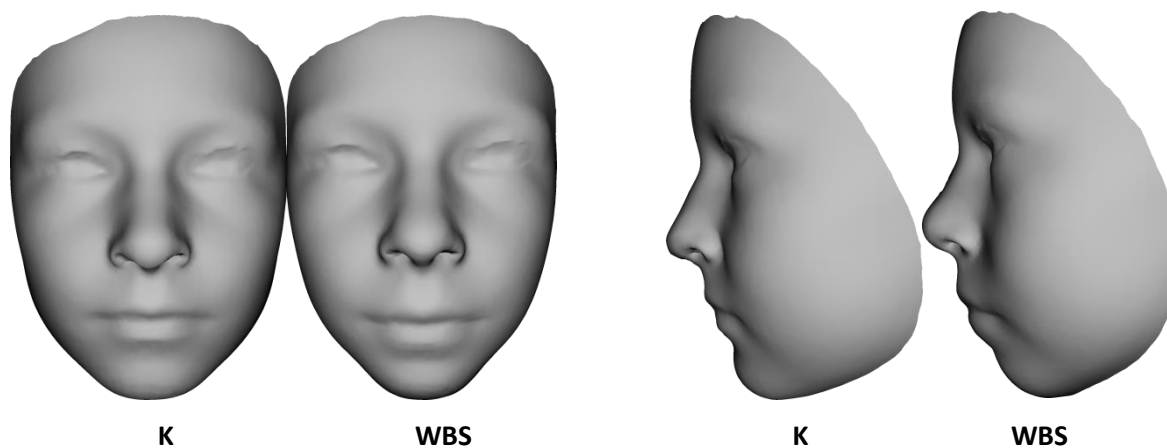
Na modeli 18-ročného jedinca s WBS (obr. 6.24) dochádza k výraznejšej manifestácii retrúzie čela a brady, protrúzie koreňa a prominencie celého nosu. Tvár je teda výrazne konvexná. Taktiež dochádza k splošťovaniu líc a celkovému zúženiu tváre. Badateľné sú aj plnšie pery, avšak protrúzia periorálneho regiónu je len nevýrazná a je vidno, že za túto typickú prominenciu úst môže skôr výrazne retrognátna brada v kombinácii so sploštením v oblasti zygomatických kostí.



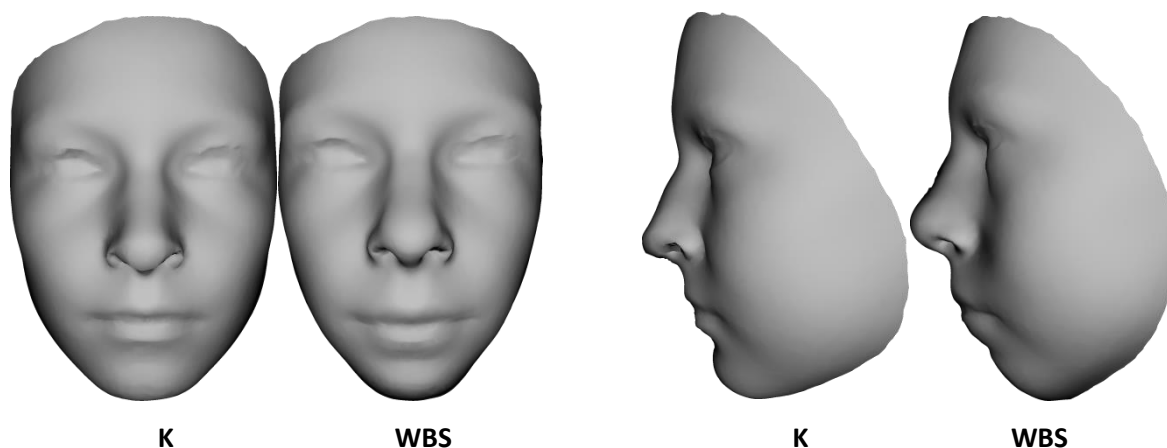
Obr. 6.21: Frontálny a laterálny pohľad na model jedinca z kontrolnej skupiny (K) a Williamsovho syndrómu (WBS) v 3 rokoch.



Obr. 6.22: Frontálny a laterálny pohľad na model jedinca z kontrolnej skupiny (K) a Williamsovho syndrómu (WBS) v 8 rokoch.



Obr. 6.23: Frontálny a laterálny pohľad na model jedinca z kontrolnej skupiny (K) a Williamsovho syndrómu (WBS) v 13 rokoch.



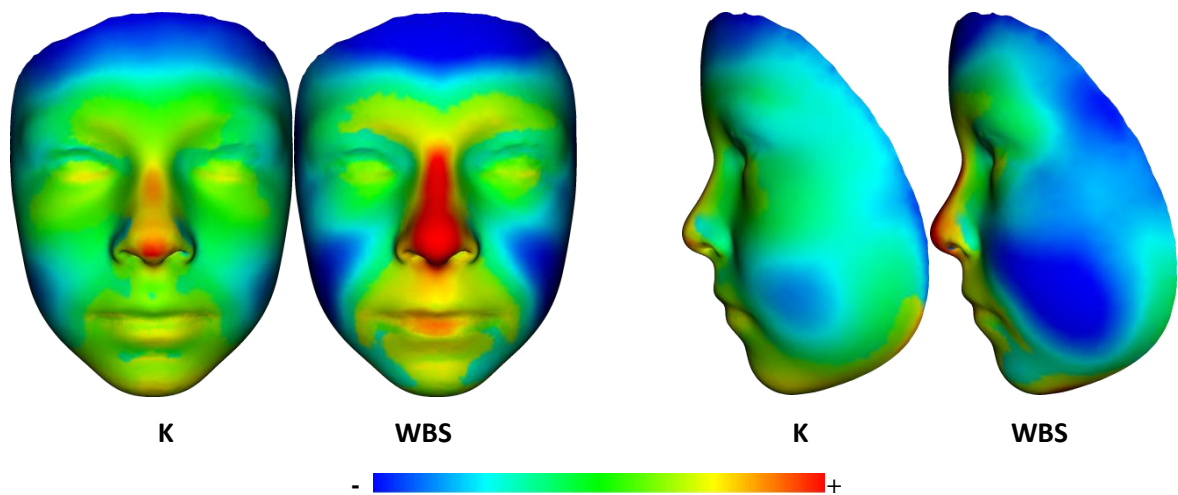
Obr. 6.24: Frontálny a laterálny pohľad na model jedinca z kontrolnej skupiny (K) a Williamsovho syndrómu (WBS) v 18 rokoch.

6.3.2 Popis vekových zmien WBS využitím farebných máp

Priemerné morfológické zmeny, ktoré nastanú za 1 rok sme vizualizovali na obr. 6.25. Čelová kosť v jej hornej časti ustupuje u WBS viac, zároveň je viditeľný väčší rast v oblasti nadočnicových oblúkov. Najvýraznejšie zmeny v porovnaní so starnutím kontrolnej skupiny sú však v strednej časti tváre. Nos u WBS rastie oveľa viac. Jeho väčší rast je spôsobený menšími rozmermi v nízkom veku a naopak väčšími rozmermi v dospelosti, čo znamená, že za rovnaký časový úsek vyrastie viac, než u kontrolných subjektov.

Výrazná zmena je viditeľná aj v oblasti líc. U kontrolnej skupiny ustupuje plnosť v lícach len v bukálnej časti pri prechode z detského typu tváre na dospelú. U WBS je však toto splošťovanie očividné na celej laterálnej strane tváre zasahujúc až po čelo a z frontálneho pohľadu po celú oblasť lícnych kostí a príľahlé úseky hornej čeľuste.

Väčší rast u WBS je viditeľný aj v oblasti úst, čo sa zdá byť spôsobené najmä výrazne plnšími slizničnými perami u WBS. V laterálnych oblastiach brady si môžeme všimnúť ustupovanie v miestach, kde u kontrolného modelu dochádza k protrúzii (modré oblasti WBS, žlté u kontroly). To naznačuje opačný smer vývinu brady u WBS, t.j. namiesto vekom sa zväčšujúcej prominencie je brada pacientov viac retrúzna.



Obr. 6.25: Lineárny model starnutia o 1 rok. K – kontrolná skupina, WBS – Williamsov syndróm

6.3.3 Porovnanie modelov NS v 5-ročných intervaloch

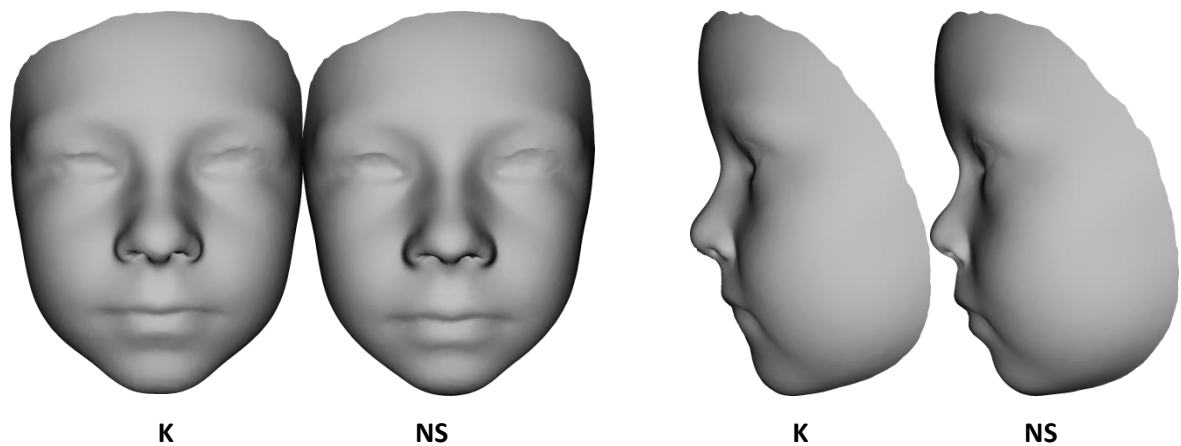
Rozdiely medzi modelom NS a kontroly v 3 rokoch (obr. 6.26) zahŕňajú mierne zväčšenú vzdialenosť medzi očami, širší a hlbšie položený koreň a chrbát nosa, nos menej prominujúci a zároveň širší v oblasti jeho bázy, miernu prominenciu oblasti úst a výraznejšie ustupujúcu bradu. Tvár je o niečo užšia v bukálnej oblasti a viditeľné je aj sploštenie v spodnej časti očníc.

V 8 rokoch (obr. 6.27) je čelo modelu NS v rovnakej pozícii ako u kontroly. Stále je pozorovateľný väčší odstup očí od seba spoločne so širším koreňom a bázou nosa. Koreň nosa však už nie je v takej retrúzii, je na rovnakej úrovni ako u kontroly. Hrot smeruje mierne dohora. Ďalej je viditeľná mierna protrúzia periorálnej oblasti a opäť ustupujúca brada. Tvár je jemne širšia v periorbitálnej a užšia v bukálnej oblasti, čoho dôsledkom má trojuholníkovitejší tvar.

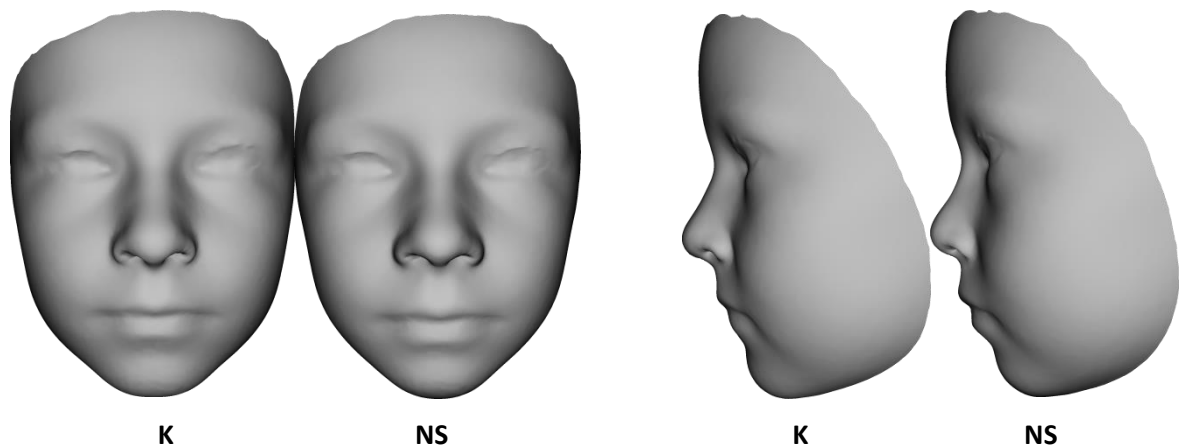
Model jedinca s NS v 13 rokoch (obr. 6.28) má čelo nepatrne ustupujúcejšie. Vnútorné očné kútiky sú od seba stále o niečo ďalej, pravdepodobne súvisí so širším koreňom nosa. Širšia je aj báza a nos je celkovo menej prominujúci. Pery sú mierne

prominujúcejšie, než u kontroly. Bradový výbežok je menej vyčnievajúci. Tvár je širšia v jej hornej tretine a užšia v spodnej tretine.

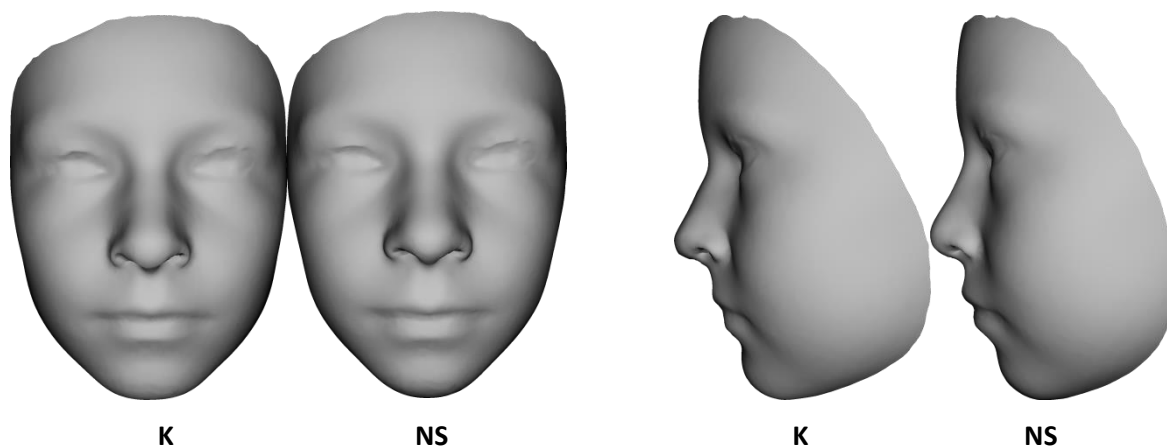
V 18 rokoch (obr. 6.29) má model NS čelo a oblasť glabely jemne ustupujúcejšie. Zároveň nos je z frontálneho pohľadu širší po celej dĺžke. Pery sú vo veľmi miernej protrúzii a ich kútiky smerujú nahor. Tiež je badateľná menšia prominencia bradového výbežku u NS, avšak v tomto prípade nie je zasiahnutá pozícia mandibuly tak, ako tomu bolo v prípade WBS. Najviditeľnejším rozdielom okrem odchýlok nosovej oblasti je v tomto veku o niečo zjavnejší trojuholníkovitý tvar tváre, než tomu bolo v 13 rokoch.



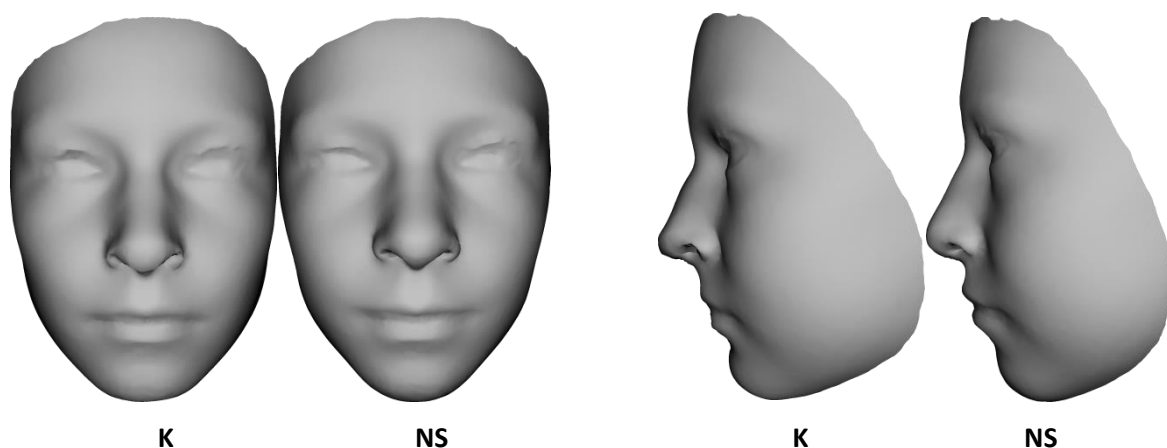
Obr. 6.26: Frontálny a laterálny pohľad na model jedinca z kontrolnej skupiny (K) a Noonanovej syndrómu (NS) v 3 rokoch.



Obr. 6.27: Frontálny a laterálny pohľad na model jedinca z kontrolnej skupiny (K) a Noonanovej syndrómu (NS) v 8 rokoch.



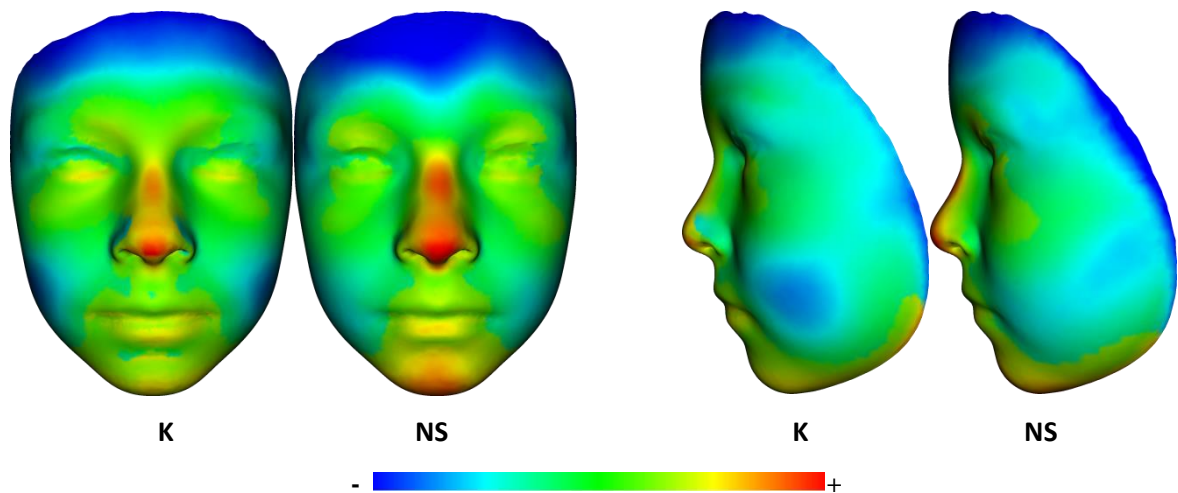
Obr. 6.28: Frontálny a laterálny pohľad na model jedinca z kontrolnej skupiny (K) a Noonanovej syndrómu (NS) v 13 rokoch.



Obr. 6.29: Frontálny a laterálny pohľad na model jedinca z kontrolnej skupiny (K) a Noonanovej syndrómu (NS) v 18 rokoch.

6.3.4 Popis vekových zmien NS využitím farebných máp

Pri porovnaní modelu lineárneho rastu kontroly a NS pomocou farebných máp (obr. 6.30) vidíme, že tieto dve skupiny sú si značne podobné. Čelo NS najmä v jeho hornej časti ustupuje o niečo viac. Väčší rast naopak pozorujeme v oblasti chrbta nosa. To sa dá vysvetliť jeho výraznejšou depresiou v nízkom veku, pričom v dospelosti je z profilu rovný podobne, ako u kontroly. Ďalší minoritný rozdiel vidíme v oblasti líc, kde u kontroly prebieha výraznejšie splošťovanie. Nakoľko tvár NS je v dospelosti užšia práve v tejto oblasti, mohol by sa zdať tento výsledok chybný. Avšak modely NS vykazujú toto zúženie naprieč celým vekovým spektrom, preto je pravdepodobné, že tento znak nie je závislý od vekových zmien. Posledným rozdielom je výraznejší rast bradového výbežku u NS. Ako si môžeme všimnúť na obr. 6.29, brada NS nedosahuje takej prominencie, ako u kontroly. V detstve je však výrazne retrúzna, preto na dosiahnutie dospelaj pozície musí rásť rýchlejšie.



Obr. 6.30: Lineárny model starnutia o 1 rok. K – kontrolná skupina, NS – Noonanovej syndróm

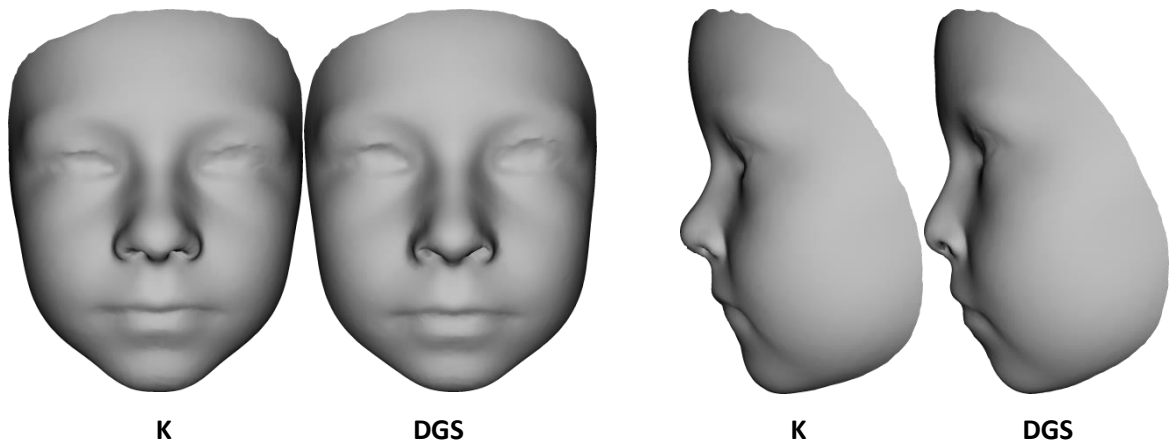
6.3.5 Porovnanie modelov DGS v 5-ročných intervaloch

Model jedinca s DGS v 3 rokoch (obr. 6.31) sa vyznačuje rozdielmi najmä v strednej časti tváre. Tá je celkovo mierne predĺžená a zároveň širšia v bukálnej oblasti. Nos je menej prominujúci a má rovný profil. Nosové krídla sú subtílnejšie, vďaka čomu je aj šírka bázy nosa menšia. Periorálna oblasť je mierne prominujúcejšia. Celkovo má tvár DGS v tomto veku menej konvexný vzhľad.

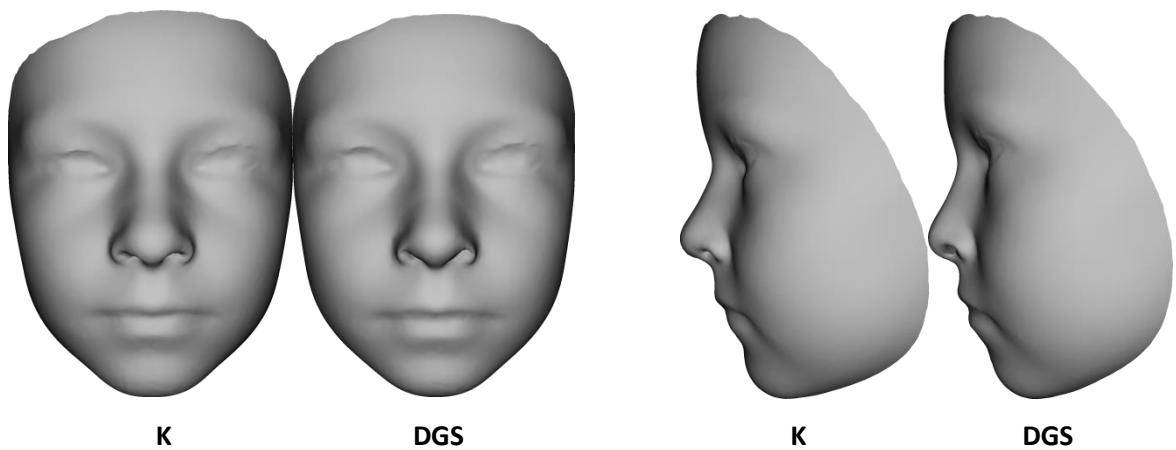
V 8 rokoch (obr. 6.32) sú rozdiely medzi modelom kontroly a DGS len minoritné. Nos je o niečo menší, báza nosa mierne užšia, periorálna oblasť je vo veľmi subtílnej protrúzii a brada naopak v retrúzii. Čelo je v rovnakej pozícii ako u kontroly. Tvár si zachováva plochý charakter.

Rozdiely medzi kontrolou a DGS v 13 rokoch (obr. 6.33) spočívajú najmä v perinasálnej oblasti. Hrot nosa DGS je výraznejšie širší, nadobúda guľatý tvar. Ďalej je pozorovateľná protrúzia spodnej pery, brada však ostáva v rovnakej pozícii, ako u kontroly.

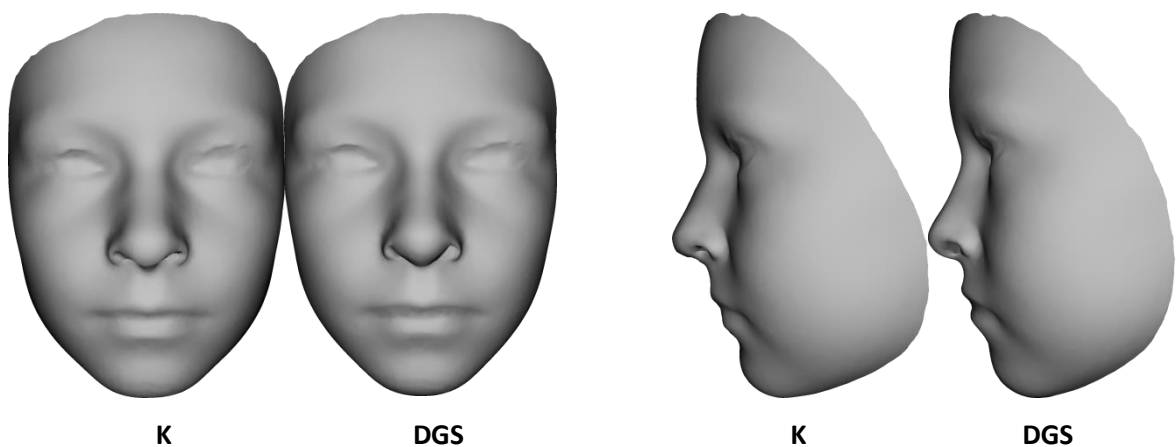
V 18 rokoch (obr. 6.34) dochádza k celkovému zúženiu tváre a to najmä v bukálnej časti. Čelo vystupuje mierne dopredu a je plochšie, koreň nosa je o niečo nižší, chrbát je užší a má veľmi jemne konkávny profil, báza nosa je rovnako široká ako u kontroly a hrot nosa je výrazne guľovitý, čo kontrastuje s tenkými nosovými krídlami. Celá spodná tretina tváre je posunutá mierne vyššie a dopredu, čo vytvára vzhľad dlhšej a protrúznejšej brady. V dôsledku všetkých týchto minoritných zmien nadobúda tvár DGS v tomto veku menej konvexný profil, než je tomu u kontroly.



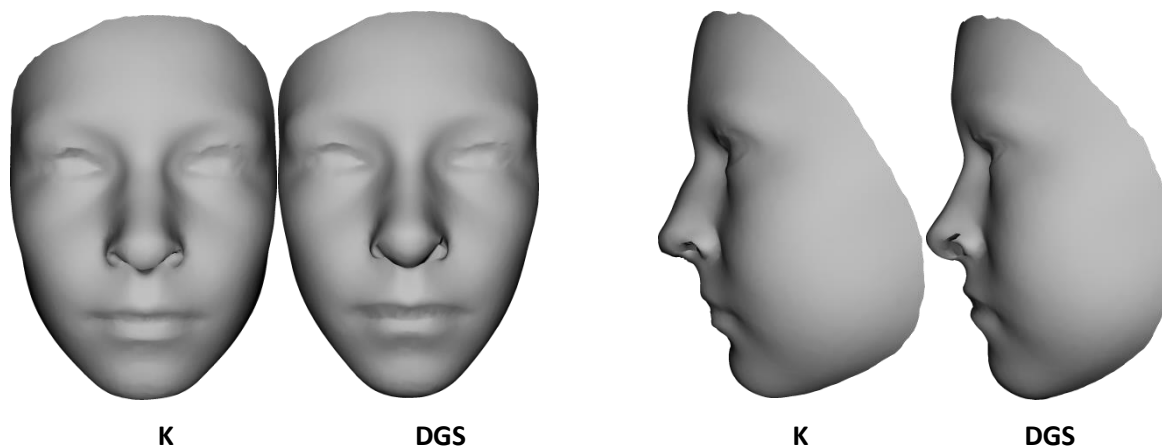
Obr. 6.31: Frontálny a laterálny pohľad na model jedinca z kontrolnej skupiny (K) a DiGeorgeovho syndrómu (DGS) v 3 rokoch.



Obr. 6.32: Frontálny a laterálny pohľad na model jedinca z kontrolnej skupiny (K) a DiGeorgeovho syndrómu (DGS) v 8 rokoch.



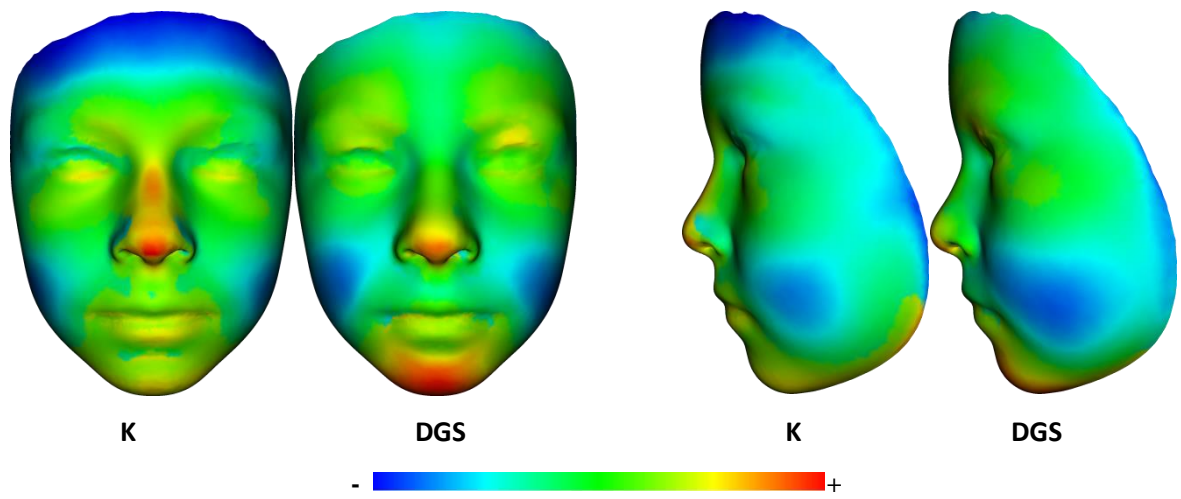
Obr. 6.33: Frontálny a laterálny pohľad na model jedinca z kontrolnej skupiny (K) a DiGeorgeovho syndrómu (DGS) v 13 rokoch.



Obr. 6.34: Frontálny a laterálny pohľad na model jedinca z kontrolnej skupiny (K) a DiGeorgeovho syndrómu (DGS) v 18 rokoch.

6.3.6 Popis vekových zmien DGS využitím farebných máp

Priemerné morfológické zmeny medzi kontrolou a DGS spôsobené zostarnutím o jeden rok vizualizované farebnými mapami vidíme na obr. 6.35. Prvým rozdielom je sklon čela. U kontroly sa výrazne konvexné čelo u malých detí postupujúcim vekom sploštuje a v hornej časti ustupuje. Tento trend však nepozorujeme u DGS. Čelo ostáva viac menej na rovnakej úrovni počas celého rastu a jeho sklon teda nie je závislý od veku. Chrbát nosa taktiež nemení tvar počas rastu. Jeho profil je viac-menej rovný nie len na modeloch starších jedincov, ale aj vo vekovej kategórii 3 roky. Naproti tomu kontrolný model má v tomto veku profil nosa viditeľne konkávny. Na nose DGS teda vidíme vekové zmeny len na jeho hrote, ktorý sa zväčšuje. Vplyvom toho má nos v dospelosti mierne konkávny profil. U pacientov vidíme aj splošťovanie v bukálnej oblasti, ktoré je približne rovnako intenzívne ako u kontroly, ale zasahuje väčšiu časť tváre. To má za následok viditeľnejšie zúženie tváre na 18-ročnom modeli (obr. 6.34). Výraznejšiu zmenu zaznamenáva brada. Tá sa u DGS dostáva z retrúzneho postavenia u malých detí až do protrúzneho postavenia voči kontrole u dospelých. Nutne teda musí rásť viac, než tomu je u kontrolných jedincov.



Obr. 6.35: Lineárny model starnutia o 1 rok. K – kontrolná skupina, DGS – Digeorgeov syndróm.

7 Diskusia

Mnohé syndrómy vyznačujúce sa kraniofaciálnymi dysmorfiami majú typické znaky subtilne, či s variabilnou expresivitou a charakteristický je preto skôr celkový výzor pacientov, než jednotlivé dysmorfne znaky samostatne (Hammond and Suttie, 2012; Sforza et al., 2013). 3D metódy geometrickej morfometrie nám umožňujú presne takéto odchýlky vyhodnotiť v objektívnom meradle a zamerať sa nie len na určité partie, ale aj na tvár ako celok, čo navyše umožňuje analýzu dysmorfí v priebehu ontogenézy. Cieľom našej práce teda bolo detailne zhodnotiť morfológiu tváre pacientov s Williamsovým, Noonanovej a DiGeorgeovým syndrómom, zhodne liečenými v FN Motol v Prahe a vyvodiť závery zahŕňajúce popis jednotlivých dysmorfnych znakov a ich variabilitu, ale taktiež ich vývin a trajektóriu vekových zmien v rámci vekového rozpätia 3 – 18 rokov. Táto práca bola súčasťou pilotného projektu hodnotenia dysmorfí pomocou 3D morfometrie v ČR.

Naše dáta pozostávali z 3D faciálnych skenov pacientov oboch pohlaví v rôznom veku a zo skenov kontrolnej vzorky jedincov. Zhotovené boli optickým skenerom Vectra 3D (Canfield Scientific, Inc.) a následné spracovanie prebiehalo v programe Morphome3cs (CGG MFF UK, 2015), umožňujúcom analýzy geometrickej morfometrie.

Z hľadiska použitej metodológie a vybraných syndrómov sú s predkladanou diplomovou prácou zrovnateľné štúdie prof. Hammonda (Hammond et al., 2004, 2005; Hammond, 2007; Hammond and Suttie, 2012). Ich cieľom však bolo predovšetkým pomôcť diagnostike syndrómov v kontexte štatistického rozlíšenia. Kvantifikáciou a špecifikáciou samotných dysmorfí v 3D sa zaoberali pre DGS napr. Prasad et al. (2015), pre NS Allanson (2016). Ontogenetické trajektórie pre tieto tri syndrómy doteraz publikované neboli. V rámci dysmorfologie nám môžu tieto poznatky poslúžiť k rozlíšeniu fenotypovo podobných syndrómov, k zrýchleniu alebo zjednodušeniu diagnostiky ochorenia a v neposlednom rade k štúdiu korelácie medzi genotypom a fenotypom (Tartaglia et al., 2002; Tassabehji, 2003; Yagi et al., 2003; Hammond et al., 2004; Lin et al., 2010; Hammond and Suttie, 2012; Sforza et al., 2013)

Hodnotenie morfologických odchýlok syndrómov prebiehalo metódou superprojekcie priemernej tváre konkrétneho syndrómu bez vekového obmedzenia (t.j. všetci pacienti, ktorých sme mali k dispozícii) a kontrolnej priemernej tváre. Vplyv ontogenézy sme sledovali na základe PCA u pacientov a kontroly od 3 do 18 rokov, a to

jednak vývinovými trajektóriami v korelačných grafoch a tiež modeláciou tváří konštruovaných na základe týchto trajektórií.

7.1 Hodnotenie morfológie tváre pre Williamsov syndróm

V **hornej tretine** tváre sme pozorovali mierne väčší sklon čela s retrúziou najmä po stranách, zasahujúcou do temporálnej oblasti. Čelo sa teda javilo byť o niečo užšie, než u kontroly. To však nesúhlasí s väčšinou dostupných zdrojov, kde sa popisuje práve väčšia šírka čela u detí (e.g. Burn, 1986; Ferrero et al., 2007; Morris, 2010), aj u dospelých (Pober and Morris, 2007). Porovnaním lineárnych modelov je však aj z našich výsledkov zjavné, že v útlom detstve majú pacienti šírku aj výšku čela podobnú kontrole, pričom z profilu je čelo dokonca v protrúzii. V tejto oblasti však nastávajú výrazné vekové zmeny, kedy čelo do dospelosti viditeľne ustupuje a zároveň sa zmenšuje celá jeho výška. Užšie čelo s výrazným sklonom je teda podľa našich zistení charakteristickejšie pre starších jedincov. Vekové zmeny podľa viacerých autorov (Ferrero et al., 2007; Pober and Morris, 2007) zahŕňajú aj väčšiu prominenciu nadočnicových oblúkov. V tejto práci však sledujeme skôr protrúziu v oblasti glabely. Tieto rozdiely sa však dajú pripísať nízkemu počtu jedincov zahrnutých do štúdie a faktu, že nie každý pacient musí mať všetky dysmorfie manifestované (Burn, 1986; Morris, 2010).

V rámci **periorbitálnej oblasti** sme zaznamenali prominenciu vnútornej oblasti očníc a celkovo väčšie rozmery očných štrbín. Prominencia oboch viečok, často opisovaná ako periorbitálny edém, sa považuje za jeden z najčastejšie sa vyskytujúcich znakov u WBS pacientov (Morris, 2010; Patil et al., 2012). Tento znak bol potvrdený ako priamou observáciou pacientov (Ferrero et al., 2007; Patil et al., 2012), tak aj 3D metódami (Hammond et al., 2005). Antropometrická štúdia Hovis and Butler (1997) zasa potvrdzuje širšiu očnú štrbinu. Tento rozmer u pacientov v priebehu prvých 10 rokov života bol nad 97. percentilom normálnej populácie. V našej práci bolo pozorované aj laterálnejšie umiestnenie očí. Po bližšom preskúmaní však tento znak môžeme pripísať skôr bitemporálnemu zúženiu, vďaka ktorému je tvár laterálne od očí sploštená a z frontálneho pohľadu sa potom oči javia ďalej od seba. Vzdialenosť medzi vnútornými kútikmi je však veľmi podobná kontrole. K rovnakému záveru došli aj Hovis and Butler (1997). Ďalšie oftalmologické znaky pacientov ako sú strabizmus, prítomnosť epikantu, hviezdicovitá kresba dúhoviek a vysoká prevalencia modrých a zelených očí (Hotta et al., 1990; Winter et al., 1996) neboli na našich modeloch pozorovateľné. Vekové zmeny v tejto oblasti

vizualizované na lineárnych modeloch nie sú výrazné. Viditeľné je mierne zväčšovanie prominencie dolného viečka do dospelosti, avšak to sa zdá byť vplyvom ustupovania infraorbitálnej oblasti.

Oblasť nosu poskytuje pomerne veľa dysmorfnych znakov. Našou analýzou nám však ako signifikantný rozdiel vyšiel iba širší/gul'ovitý hrot nosa, čo je v súlade so všeobecnými poznatkami (e.g. Lashkari et al., 1999; Pober and Morris, 2007; Morris, 2010). Morfológické rozdiely priemerného modelu pacientov a kontroly navyše naznačujú aj konkávny profil nosu, anteverziu nosových dierok a kraniálne smerujúci hrot. Tieto nálezy bývajú typické aj pre zdravé deti, avšak len v prvých rokoch (Enlow and Hans, 1996), zatiaľ čo u WBS sú často prítomné počas celého života (Pober and Morris, 2007). To sa potvrdilo aj znakmi vizualizovanými na našich lineárnych modeloch. V dospelosti majú jedinci s WBS stále mierne konkávny profil nosu a kraniálne smerujúci hrot. Zmeny vplyvom veku sme však zaznamenali v šírke a prominencii koreňa a chrbta nosu a tiež v celkovej prominencii nosu. Postupujúcim vekom sa tieto rozmery výrazne zväčšujú. Pober and Morris (2007) a Hammond et al. (2005) popisujú vekom skôr zužovanie koreňa, avšak ostatné znaky súhlasia s našimi výsledkami.

V strednej časti tváre sme zistili signifikantné sploštenie, t.j. infraorbitálna oblasť je v retrúzii. Tento znak je ešte výraznejší v dospelosti (rovnako, ako u kontrolnej skupiny) vplyvom ubúdania tukového tkaniva (Spalding, 2011).

Kaudálne od bázy nosa začína výrazná protrúzia celej **oblasti úst** zasahujúca hornú aj spodnú peru v celom rozsahu. Dlhšie je filtrum, dolná slizničná pera je plnšia a štrbina úst širšia. Znaky spadajúce pod oblasť hornej čeľuste by mohla vysvetľovať hypoplázia jej frontálneho výbežku a prognácia alveolárnych výbežkov, resp. celkovo anteriorný sklon maxily a premaxily (Axelsson, 2005). To však nebolo potvrdené cefalometrickými analýzami Tarjan et al. (2005), ani Mass and Belostoky (1993). Protrúzia úst sa zdá byť spôsobená aj odchýlkami mäkkých tkanív, ako je zväčšenie slizničných pier, ale do istej miery aj dentálnymi maloklúziami (Hammond et al., 2005; Tarjan et al., 2005). Na prominenciu spodnej pery však pravdepodobne vplýva aj morfológia a pozícia mandibuly. Mass and Belostoky (1993) popisujú, že má kratšie rameno, čo vedie k jej posteriorotácii a súčasne zväčšuje goniový uhol. V rámci kompenzačných mechanizmov pre priaznivý zhryz potom dochádza k zasúvaniu **brady** a anteriornému vysúvaniu alveolárnych výbežkov (Šmahel, 2001). Tieto rozdiely v kombinácii s deficientným bradovým výbežkom vysvetľujú aj náš nález špicatej a retrognátnej brady. Tieto zmeny sa navyše viditeľne odrazili aj na vekových modeloch, kde v útlom detstve vidíme iba

deficientný bradový výbežok, avšak vplyvom abnormálneho rastu sánky sa celá oblasť dolnej čeľuste dostáva v dospelosti do výraznej posteriorotácie a retrúzie. U zdravých jedincov však vekom dochádza k prominencii tejto oblasti (Enlow and Hans, 1996). To znamená, že u WBS prebieha vývin brady opačným smerom.

Naše celkové zhodnotenie tvárovej dysmorfie WBS teda výrazne korešponduje s citovanou literatúrou, hoci sme pracovali s obmedzeným počtom pacientov (12 jedincov) v rôznom veku a nezohľadňovali sme intersexuálne rozdiely. To naznačuje, že u väčšiny jedincov sa vyskytujú mnohé z charakteristických črt a zároveň je väčšina z nich pre tento syndróm výrazne špecifická.

7.2 Hodnotenie morfológie tváre pre Noonanovej syndróm

V oblasti **čela** sme nezistili žiadne významné rozdiely, a to ani v smere kolmom na povrch, ani v horizontálno-vertikálnom. So stúpajúcim vekom sa čelo mierne zvažuje a jeho výška sa oproti ostatku tváre relatívne skrakuje. V porovnaní s normálnym vývinom tváre sme teda rozdiely nezistili ani vplyvom veku. Čelo sa pritom u NS opisuje ako prominujúcejšie (Allanson et al., 1985; Turner, 2014), avšak to platí najmä pre novorodencov a veľmi malé deti, ktoré sme v štúdiu zahrnuté nemali. Signifikantnú retrúziu sme zaznamenali v oblasti nadočnicových oblúkov, čo však nebolo zaznamenané v žiadnej publikácii.

Oblasť očí je podľa našich zistení v štatisticky významnej protrúzii. Prominencia tejto oblasti bola popísaná vo viacerých štúdiách, pričom sa považuje za charakteristickú do detstva (e.g. Allanson et al., 1985; Romano et al., 2010). Na našich lineárnych modeloch sme však pre tento znak nepozorovali výraznejší vplyv veku. Prominencia očí býva spôsobená plnšími viečkami, z ktorých horné býva výraznejšie padajúce a prekrývajúce oko z laterálnej strany (Allanson, 2007; Turner, 2014). Zároveň je oblasť očí typická hypertelorizmom, t.j. zväčšenou vzdialenosťou medzi vnútornými kútikmi oka (Lee et al., 1992). Táto anomália je pozorovateľná aj na našom modeli, pričom dôvodom sa zdá byť širší chrbát a koreň nosa. To je konzistentné s publikáciou Monasterio et al. (1990). Práve oblasť očí sa považuje za časť tváre s najcharakteristickejšími znakmi pre NS. Okrem typického hypertelorizmu je to najmä kvôli častej prítomnosti ptózy a nadol smerujúcich očných štrbín (Lee et al., 1992; Hammond et al., 2005). Rovnako však ako v štúdiu Rusu et al. (2014), tieto dva znaky na našom modeli pozorované neboli.

Naše zistenia v **oblasti nosu** sú v zhode s literárnou rešeršou. Nos je celkovo menej prominujúci a širší po celej dĺžke od koreňa až po jeho bázu a má konkávny profil. Koreň je zapadnutejší a hrot nosa smeruje kraniálne. Tieto znaky sú typické rovnako do obdobia detstva (Allanson et al., 2011; Roberts et al., 2013; Bhambhani et al., 2014; Turner, 2014). Signifikantne širšia báza a hlbšie uložený koreň nosu boli zaznamenané aj objektívne, antropometrickými metódami, pričom zachytený bol trend so stúpajúcim vekom konvergovať k normálnym hodnotám (Sharland et al., 1993). S touto tendenciou súhlasia aj naše zistenia. Rast v oblasti nosu prebieha totiž výraznejšie než u kontroly, čo je spôsobené práve menšou prominenciou a konkávnejším profilom nosu v detstve, zatiaľ čo v dospelosti sú rozdiely z laterálneho pohľadu minimálne. Jediná morfológická odchýlka zachovaná od detstva do dospelosti je širší chrbát nosa. Antropometrickou 3D štúdiou to potvrdzuje aj Allanson (2016).

Ďalším štatisticky významným rozdielom je prominencia **hornej pery** v oblasti slizničnej červene a nasolabiálnych rýh. Sharland et al. (1993) tento nález popisujú tiež, aj keď väčšina pacientov spadá stále do rozmedzia normy. Táto prominencia však podľa nich nie je spôsobená protrúziou hornej čeľuste, pretože u pacientov s NS sa maxila zdá byť počas celého života viac retrúzna. Pozícia a tvar maxily však môže byť u NS veľmi variabilná, ako dokazuje štúdia Mallineni et al. (2014). Podľa našich zistení sú vekové zmeny v tejto oblasti viac-menej totožné s kontrolou, rozdiel je len v mierne väčšom raste spodnej pery. To však pravdepodobne súvisí s výraznejším rastom celej dolnej čeľuste do dospelosti. Tá je totiž v detstve u NS redukovaná (Allanson et al., 1985; Allanson, 2016). **Oblasť brady** je aj podľa výsledkov tejto práce mikrognátna s retrúziou v mieste bradového výbežku. Zároveň výška celej spodnej tretiny tváre prechádza výraznejším predlžovaním. V útlom detstve sa javí redukovaná, v dospelosti naopak dlhšia, než u kontroly. Rovnaké zistenia popisujú aj Hammond et al. (2004).

Celkový tvar tváre sa od kontroly príliš nelíši, aj keď v dospelosti je vplyvom práve predĺženejšej dolnej tretiny a mierne rozšírenejšieho čela viac očividný trojuholníkovitý vzhľad. To presne odpovedá typickým vekovým zmenám popísaným v mnohých publikáciách (e.g. Allanson et al., 1985; Bhambhani et al., 2014) a zároveň to je konzistentné s objektívnymi zisteniami Sharland et al. (1993) a Hammond et al. (2004). Z dôvodu, že priemerný vek priemerného modelu tváre NS bol 10,9 roku, spadali popísané dysmorfie práve do obdobia detstva. Jediným vyslovene netypickým znakom tak ostáva retrúzia nadočnicových oblúkov, ktorú by sme však mohli pripísať individuálnej variabilite.

7.3 Hodnotenie morfológie tváre pre DiGeorgeov syndróm

Z našich výsledkov vyplýva, že **horná tretina tváre** v oblasti čelových hrbolov je v signifikantnej retrúzii. Dymorfne zmeny však v tejto časti tváre nebývajú typicky manifestované. Ak sú, popisované je skôr prominujúcejšie čelo a nadočnicové oblúky (Prasad et al., 2015). Zmeny v priebehu ontogenézy sme zaznamenali len minimálne, mierne sa zvyrazňuje oblasť glabely, čo je spôsobené rastom skeletálneho podkladu a zároveň ubúdaním podkožného tuku (Enlow and Hans, 1996; Spalding, 2011). Čelo sa podľa nášho modelu však vekom nezvažuje tak, ako to je typické pre normálny rast, ale jeho sklon ostáva viac-menej nezmenený až do dospelosti.

Oblasť očí je podľa našich zistení v protrúzii a to najmä jej spodná polovica. Hoci nejde o celkom typický znak, Butts (2009) popisuje, že môže ísť o dôsledok zdurenia ciev v tejto oblasti. Typické znaky opísané vo viacerých publikáciách však zahŕňajú predovšetkým ptózu horného viečka, ktoré býva z tohto dôvodu prominujúcejšie a spôsobujúce zúženie očnej štrbiny (Ryan et al., 1997; Óskarsdóttir et al., 2008; Prasad et al., 2015). V rámci našich modelov však tieto rozdiely neboli pozorované.

V **perinasálnej oblasti** sme pozorovali signifikantne menšiu prominenciu nosa po celej dĺžke jeho chrbta až po hrot nosu. Zároveň sme zaznamenali tenké až hypoplastické krídla nosu, kvôli čomu bolo badateľné jemné zúženie bázy nosu. Tento znak je zároveň prítomný na našich modeloch počas celého sledovaného obdobia. Typická črta tejto oblasti je okrem hypoplázie nosových krídel aj rozšírený a prominujúci koreň nosa a najmä guľatý/tubulárny tvar hrotu nosa, čo sme na našom modeli nezaznamenali. Pri pohľade na vekové zmeny však vidíme výrazný rast práve na hrote nosu, čo by mohlo znamenať, že tubulárny nos je vekovo závislá dysmorfia vyskytujúca sa najmä u starších pacientov. S tým súhlasí štúdia Cohen et al. (1999), avšak viacerí autori sa skôr zhodujú na tom, že tento znak je prítomný už od detstva (Guyot et al., 2001; Hammond et al., 2005; Óskarsdóttir et al., 2008).

Signifikantný rozdiel sme pozorovali aj v **oblasti úst**. Obe slizničné pery a mentolabiálna ryha boli v miernej protrúzii, kútiky úst smerovali kaudálnejšie. K rovnakému záveru došli aj Prasad et al. (2014) taktiež využitím 3D morfometrie. Podľa všeobecných poznatkov o DGS je však najtypickejším znakom orálnej oblasti menšia šírka úst (Wilson et al., 1993; Guyot et al., 2001; Óskarsdóttir et al., 2008), čo sme my nepozorovali.

V oblasti **brady** sme významné zmeny nenašli, hoci bola prítomná jemná retrúzia v oblasti bradového výbežku. Vekové zmeny boli výraznejšie. V útlom detstve sme pozorovali miernu retrognáciu, ktorá do dospelosti úplne vymizla a navyše celá časť mandibuly sa javila predĺženejšie. Typický znak DGS to však nie je, keďže sa často popisuje naopak mikro/retrognácia počas celého života (Butts, 2009).

Rozdiely sme zaznamenali aj v rámci pomeru proporcií tváre. Dolné dve tretiny tváre sú totiž predĺženejšie a horná tretina kratšia, než u kontroly. Podobný fenotyp (ale s predĺženou spodnou tretinou voči horným dvom) je častý u pacientov dýchajúcich cez ústa, čo je pre DGS typické (Ryan et al., 1997; Butts, 2009). Zároveň sme zistili aj zjavne menšiu konvexitu tváre počas celého sledovaného obdobia, pričom tento rozdiel je najvýraznejší v útlom detstve. Dôvodom je najmä relatívne rovný profil čela a menej prominujúci nos. Sploštenie oblasti líc, čo je jeden z typických znakov DGS a mohlo by hrať tiež svoju rolu v rozdielnej konvexite, nebolo na našich modeloch vôbec pozorované.

Celkovo môžeme konštatovať, že našimi analýzami sa nám najfrekvencovanejšie znaky typické pre DGS, s výnimkou hypoplázie nosových krídel, zachytiť nepodarilo. Neprítomnosť signifikantných rozdielov v typicky dysmorfických oblastiach DGS môžeme vysvetliť faktom, že pacienti často nemusia mať väčšinu znakov manifestovaných (e.g. Becker et al., 2004; Shprintzen, 2008) a preto by sme k preukaznejším výsledkom potrebovali oveľa väčší súbor pacientov.

7.4 Hodnotenie rozdielov vo variabilite a ontogenetických trajektóriách pacientov a kontroly

Podľa výsledkov PCA, ktorej výstupy sme uviedli v korelačných grafoch, bola variabilita sledovaných znakov u všetkých syndrómov vo všeobecnosti väčšia, než u kontroly. Nakoľko však subjektov s WBS a NS bolo výrazne menej, než kontrolných, nemôžeme tento parameter adekvátne porovnávať. Situácia je iná u DGS, keďže kontrolná vzorka bola vyberaná predovšetkým na základe pacientov tohto syndrómu. Zvýšená variabilita tak potvrdzuje dostupné informácie o širokom spektre prejavov (e.g. Shprintzen, 2005; Óskarsdóttir et al., 2008; Atmosukarto et al., 2010).

Zároveň pre všetky syndrómy platí, že v hodnotených znakoch sa aspoň z časti prekrývajú s variabilitou kontroly. Preukázali sme však, že rozdiely v morfológii sú medzi syndrómami a kontrolou štatisticky významné a teda, že sa na základe tvaru tváre dajú rozlíšiť. Pri zahrnutí veľkosti do analýz sa nám štatisticky podarilo odlíšiť iba WBS a NS,

avšak vo forme tváre medzi DGS a kontrolou významný rozdiel nebol. To presne koreluje s doterajšími poznatkami o vyššej subtlílosti znakov DGS. Rovnako tým potvrdzujeme, že samotná morfológia tváre je pre patologický vývin charakteristickejšia.

Podľa našich výsledkov najväčší vplyv na vývinovú trajektóriu má zmena pôsobenia konvexity. Najvýraznejší rozdiel od kontroly sme zaznamenali u WBS. Vplyvom rastúceho veku sa oveľa výraznejšie zväčšuje konvexita tváre a viac prominujúce sú práve s tým súvisiace dysmorfie. Tento trend bol navyše zjavný aj pri zahrnutí veľkosti tváre do analýz, ktorá dominantne zmenšila celkový vplyv čisto morfológických zmien. Naopak, u DGS sme zachytili menší vplyv rastúcej konvexity s vekom, vďaka čomu je tvár dospelých jedincov viac plochá, než u kontroly. Čo sa týka rozdielov v smere kolmých na povrch tváre, najpodobnejšiu vývinovú trajektóriu s kontrolnou má NS, kde je aj vplyv konvexity viac-menej rovnaký. Dysmorfie tohto syndrómu sú teda závislé od iných, minoritnejších vplyvov.

V rámci ontogenetických trajektórií môžeme ďalej konštatovať, že celkové rozdiely v morfológii NS sú najväčšie u detí a do dospelosti sa znižujú, čo presne súhlasí s citovanou literatúrou (e.g. Allanson et al., 1985; Sharland et al., 1993; Bhambhani et al., 2014; Allanson, 2016). Vidíme to napríklad v postupujúcej protrúzii koreňa nosu, rovnako ako vo výraznejšom raste brady, čím sa postupne vyrovnáva mikrognácia v detstve. U WBS to je presne naopak. Ich morfológické odchýlky zahŕňajúce oblasť čela, brady, nosu a líc sú v dospelosti oveľa výraznejšie. Podobné výsledky boli zaznamenané vo viacerých publikáciách (Hammond et al., 2005; Ferrero et al., 2007; Hammond, 2007; Pober and Morris, 2007; Morris, 2010). U DGS je vplyv veku na nami zistené dysmorfie minimálny. Protrúzia spodnej časti očí, menej prominujúci nos s úzkymi nosovými krídlami a mierna protrúzia hornej pery sú prítomné počas celého sledovaného obdobia. Jediný rozdiel je badateľný vo výraznejšom raste hrotu nosa do dospelosti, čo bolo zistené aj v štúdií Guyot et al., (2001) a Hammond et al. (2005) .

Záverom môžeme konštatovať, že použité štatistické metódy geometrickej morfometrie sú vhodnou voľbou pre analýzu dysmorfických syndrómov, nakoľko takýto exaktný popis tváre sa klasickou cefalometriou vytvoriť nedá. Aj napriek malému množstvu pacientov sme použitými metódami dokázali pomerne presne zachytiť typický fenotyp u WBS a NS. V prípade DGS sme demonštrovali využiteľnosť metód, ale v dôsledku obrovskej heterogenity ochorenia nebolo možné jednoznačne potvrdiť charakteristické dysmorfie. V prípade rozšírenia vzorky pacientov by sme však mohli tento

problém odstrániť. Navyše by bolo možné porovnať dysmorfie podľa vekových kategórií a vytvoriť tak presnejší obraz o zmenách v priebehu ontogenézy. Okrem toho by sa analýzy mohli uskutočniť špecificky pre pohlavie, čím by sa odstránilo skreslenie spôsobené intersexuálnymi rozdielmi. Určitú limitáciu predkladanej práce však predstavuje aj možnosť zhodnotenia štatisticky významných rozdielov morfológie tváre iba v smere kolmom na povrch, čím napr. pri NS nedokážeme dostatočne presne posúdiť ich najtypickejšie odchýlky. Tieto obmedzenia by sa však do budúcnosti mohli dať odstrániť využitím nových nástrojov v programe Morphome3cs (CGG MFF UK, 2015).

8 Záver

Predkladaná práca sa zaoberá hodnotením morfológie, formy tváre a ontogenetickými zmenami do dospelosti u pacientov s Williamsovým, Noonanovej a DiGeorgeovým syndrómom. Signifikantné dysmorfie sú nasledovné:

- Pre Williamsov syndróm to je zúženie čela, bitemporálne zúženie, periorbitálny edém, guľovitý a kraniálne smerujúci hrot nosa, sploštená infraorbitálna oblasť, protrúzia oboch pier a špicatá brada. Tieto znaky sú manifestované u väčšiny pacientov a sú pre syndróm výrazne typické.
- Pre Noonanovej syndróm to sú menej vystupujúce nadočnicové oblúky, prominujúca oblasť očí, menej prominujúci a širší nos s konkávnym profilom, zapadnutejším koreňom a kraniálne smerujúcim hrotom, menšia bizygomatická šírka, protrúzia hornej pery a mikrognácia s mierne deficientným bradovým výbežkom. Sú to znaky charakteristické pre obdobie detstva.
- Dysmorfie DiGeorgeovho syndrómu zahŕňajú retrúziu čelových hrbolov, prominenciu oblasti dolnej polovice očníc, menej prominujúci nos s úzkymi nosovými krídlami a miernu protrúziu slizničných pier. So všeobecne uznávanými dysmorfiami typickými pre tento syndróm však súhlasia len úzke nosové krídla. Celkovo teda znaky DGS nie sú tak špecifické ako u WBS a NS a k presnejšiemu určeniu charakteristickej morfológie by sme potrebovali viac pacientov.

Na hypotézy odpovedáme nasledovne:

- I. Vekové zmeny prebiehajú u všetkých sledovaných skupín podobným smerom, t.j. tvár sa zužuje, predlžuje a zväčšuje sa jej konvexita. V rámci jednotlivých syndrómov sme však zaznamenali odchýlky súvisiace s manifestáciou dysmorfíí. U WBS rastie konvexita oveľa výraznejšie a zároveň sa zväčšuje retrúzia brady, čo je pre normálny rast netypické. U DGS sa konvexita zväčšuje menej, než u kontrolnej skupiny, výsledkom čoho je ich tvár plochšia. U NS prebieha vývin celkovo veľmi podobne, ako u kontroly. Pre ich dysmorfie sú charakteristické predovšetkým zmeny v smere dotykovej roviny (a nie v smere kolmom na povrch).

- II. Stúpajúcim vekom sa dysmorfny fenotyp NS zjemňuje a približuje sa kontrole. U WBS dochádza vekom k prehĺbovaniu dysmorfnych znakov spojených s konvexitou tváre. U dysmorfii DGS je vplyv veku minimálny.
- III. Signifikantný rozdiel vo forme aj morfológii tváre voči kontrole sme pozorovali pre WBS a NS. DGS je rozlíšiteľné len na základe morfológie. Forma ich tváre, t.j. po zahrnutí vplyvu veľkosti, sa už od kontroly štatisticky odlíšiť nedá. Z toho zároveň vyplýva výraznejšia subtilnosť ich dysmorfii v porovnaní s WBS a NS. Samotné dysmorfie sú však pre všetky hodnotené syndrómy natoľko špecifické, že existuje signifikantný rozdiel medzi morfológiou tváre kontroly a tvárou WBS, NS aj DGS.

9 Zoznam použitej literatúry

- Abdi H, Williams LJ. 2010. Principal component analysis. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat* 2:433–459.
- Adams DC, Rohlf FJ, Slice DE. 2004. Geometric morphometrics: Ten years of progress following the “revolution.” *Ital J Zool* 71:5–16.
- Afrand M, Ling CP, Khosrotehrani S, Flores-Mir C, Lagravère-Vich MO. 2014. Anterior cranial-base time-related changes: A systematic review. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 146:21–32.e6.
- Alkalay AA, Guo T, Montagna C, Digilio MC, Dallapiccola B, Marino B, Morrow B. 2011. Genetic dosage compensation in a family with velo-cardio-facial/DiGeorge/22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet Part A* 155:548–554.
- Allanson JE, Bohring A, Dorr H, Dufke A, Horn D, König R, Kratz CP, Kutsche K. 2011. The Face of Noonan Syndrome: Does Phenotype Predict Genotype. *Am J Med Genet* 152A:1960–1966.
- Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. 1985. Noonan syndrome: The changing phenotype. *Am J Med Genet* 21:507–514.
- Allanson JE. 2007. Noonan syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 145:274–279.
- Allanson JE. 2016. Objective studies of the face of Noonan, Cardio-facio-cutaneous, and Costello syndromes: A comparison of three disorders of the Ras/MAPK signaling pathway. *Am J Med Genet Part A* 9999A:1–8.
- Arvystas M, Shprintzen RJ. 1984. Craniofacial morphology in the velo-cardio-facial syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 4:39–45.
- Atmosukarto I, Wilamowska K, Heike C, Shapiro LG. 2010. 3D object classification using salient point patterns with application to craniofacial research. *Pattern Recognit* 43:1502–1517.
- Axelsson S, Kjær I, Heiberg A, Bjørnland T, Storhaug K. 2005. Neurocranial morphology

- and growth in Williams syndrome. *Eur J Orthod* 27:32–47.
- Axelsson S, Storhaug K, Kjær I. 2004. Post-natal size and morphology of the sella turcica in Williams syndrome. *Eur J Orthod* 26:613–621.
- Axelsson S. 2005. Variability of the cranial and dental phenotype in Williams syndrome. *Swed Dent J Suppl*:3–67.
- Bastir M, Rosas A, O’Higgins P. 2006. Craniofacial levels and the morphological maturation of the human skull. *J Anat* 209:637–654.
- Bayome M, Park JH, Kim Y, Kook Y-A. 2015. 3D analysis and clinical applications of CBCT images. *Semin Orthod* 21:254–262.
- Becker DB, Pilgram T, Marty-Grames L, Govier DP, Marsh JL, Kane AA. 2004. Accuracy in identification of patients with 22q11.2 deletion by likely care providers using facial photographs. *Plast Reconstr Surg* 114:1367–1372.
- Bhambhani V, Muenke M, Human N, Institutes N. 2014. Noonan Syndrome. *Am Fam Physician* 89:37–43.
- Bishara SE, Jakobsen JR, Hession TJ, Treder JE. 1998. Soft tissue profile changes from 5 to 45 years of age. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 114:698–706.
- Blažek V, Trnka R. 2009. *Lidský obličej. Vnímání tváře z pohledu kognitivních, behaviorálních a sociálních věd.* Praha: Karolinum.
- Boehringer S, van der Lijn F, Liu F, Günther M, Sinigerova S, Nowak S, Ludwig KU, Herberz R, Klein S, Hofman A, Uitterlinden AG, Niessen WJ, Breteler MMB, van der Lugt A, Würtz RP, Nöthen MM, Horsthemke B, Wiczorek D, Mangold E, Kayser M. 2011. Genetic determination of human facial morphology: links between cleft-lips and normal variation. *Eur J Hum Genet* 19:1192–1197.
- Bookstein FL. 1991. *Morphometric tools for landmark data: geometry and biology.* Cambridge: Cambridge University Press.
- van der Burgt I, Thoonen G, Roosenboom N, Assman-Hulsmans C, Gabreels F, Otten B, Brunner HG. 1999. Patterns of cognitive functioning in school-aged children with

- Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Pediatr* 135:707–713.
- van der Burgt I. 2007. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2:4.
- Burke PH, Hughes-Lawson CA. 1989. Developmental changes in the facial soft tissues. *Am J Phys Anthropol* 79:281–288.
- Burn J, Takao A, Wilson D, Cross I, Momma K, Wadey R, Scambler P, Goodship J. 1993. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet* 30:822–824.
- Burn J. 1986. Williams syndrome. *J Med Genet* 23:389–395.
- Butts SC. 2009. The facial phenotype of the velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73:343–350.
- Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R, Consolini R, Ruga EM, Cardinale F, Finocchi A, Romiti ML, Martire B, Bacchetta R, Albano V, Carotti A, Specchia F, Montin D, Cirillo E, Cocchi G, Trizzino A, Bossi G, Milanese O, Azzari C, Corsello G, Pignata C, Aiuti A, Pietrogrande MC, Marino B, Ugazio AG, Plebani A, Rossi P. 2014. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 164:1475–1480.e2.
- Carlson C, Sirotkin H, Pandita R, Goldberg R, Mckie J, Wadey R, Patanjali SR, Weissman SM, Anyane-Yeboa K, Warburton D, Scambler P, Shprintzen R, Kucherlapati R, Morrow BE. 1997. Molecular Definition of 22q11 Deletions in 151 Velo-Cardio-Facial Syndrome Patients. *Am J Hum Genet* 61:620–629.
- Carrasco X, Castillo S, Aravena T, Rothhammer P, Aboitiz F. 2005. Williams syndrome: pediatric, neurologic, and cognitive development. *Pediatr Neurol* 32:166–172.
- CGG MFF UK. 2015. Morphome3cs II, Charles University in Prague, Czech Republic
- Cobourne M, DiBiase A. 2016. *Handbook of Orthodontics*. 2nd ed. London: Elsevier Ltd.
- Cohen E, Chow EW, Weksberg R, Bassett AS. 1999. Phenotype of adults with the 22q11 deletion syndrome: A review. *Am J Med Genet* 86:359–365.

- Cordero DR, Brugmann S, Chu Y, Bajpai R, Jame M, Helms JA. 2011. Cranial neural crest cells on the move: Their roles in craniofacial development. *Am J Med Genet Part A* 155:270–279.
- Cross I. 1995. Deletion and Discordant Phenotype. *J Med Genet* 32:746–748.
- Čihák R, Grim M. 2002. *Anatomie 2*. 2nd ed. Praha: Grada Publishing, a.s.
- Čihák R. 2011. *Anatomie 1*. 3rd ed. Praha: Grada Publishing, a.s.
- Dalal AB, Phadke SR. 2007. Morphometric analysis of face in dysmorphology. *Comput Methods Programs Biomed* 85:165–172.
- Dallapiccola B, Mingarelli R, Giannotti A, Digilio MC, Volterra V, Vicari S. 2000. Linee guida per la sindrome di Williams. *Riv Ital Pediatr* 26:244–253.
- Darwis WE, Messer LB, Thomas CDL. 2003. Assessing growth and development of the facial profile. *Pediatr Dent* 25:103–108.
- Dhopatkar A, Bhatia Su, Rock P. 2002. An Investigation into the Relationship between the Cranial Base Angle and Malocclusion. *Angle Orthod* 72:456–463.
- Digilio M, Marino B. 2001. Clinical manifestations of Noonan syndrome. *Images Paediatr Cardiol* 3:19–30.
- Digilio MC, Marino B, Cappa M, Cambiaso P, Giannotti A, Dallapiccola B. 2001. Auxological evaluation in patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2 syndrome). *Genet Med* 3:30–33.
- Driscoll D a, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Emanuel BS. 1993. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 30:813–817.
- Dupej, J., Krajíček, V., Velemínská, J., Pelikán, J. 2014. Statistical Mesh Shape Analysis with Nonlandmark Nonrigid Registration. In: Poster Presented at 12th Symposium on Geometry
- Eliez S, Schmitt JE, White CD, Reiss AL. 2000. Children and adolescents with

- velocardiofacial syndrome: A volumetric MRI study. *Am J Psychiatry* 157:409–415.
- Enlow D, Hans MG. 1996. *Essentials of Facial Growth*. Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Farkas LG, Hreczko TM, Kolar JC, Munro IR. 1985. Vertical and horizontal proportions of the face in young adult North American Caucasians: revision of neoclassical canons. *Plast Reconstr Surg* 75:328–338.
- Farkas LG, Posnick JC, Hreczko TM, Pron GE. 1992a. Growth Patterns in the orbital Region-a morphometric Study. *Cleft Palate-Craniofacial J* 4:315–318.
- Farkas LG, Posnick JC, Hreczko TM, Pron GE. 1992b. Growth Patterns of the Nasolabial Region-a morphometric Study. *Cleft Palate-Craniofacial J* 29:318–324.
- Farkas LG, Posnick JC, Hreczko TM. 1992c. Growth Patterns of the Face-A morphometric Study. *Cleft Palate-Craniofacial J* 4:308–315.
- Ferrario VF, Sforza C, Poggio CE, Schmitz JH. 1997. Three-Dimensional Study of Growth and Development of the Nose. *Cleft Palate-Craniofacial J* 34:309–317.
- Ferrario VF, Sforza C, Schmitz JH, Cuisa V, Colombo A. 2000. Normal Growth and Development of the Lips : a 3-Dimensional Study from 6 Years to Adulthood Using a Geometric Model. *J Anat* 196:415–423.
- Ferrero GB, Baldassarre G, Delmonaco AG, Biamino E, Banaudi E, Carta C, Rossi C, Silengo MC. 2008. Clinical and molecular characterization of 40 patients with Noonan syndrome. *Eur J Med Genet* 51:566–572.
- Ferrero GB, Biamino E, Sorasio L, Banaudi E, Peruzzi L, Forzano S, di Cantogno LV, Silengo MC. 2007. Presenting phenotype and clinical evaluation in a cohort of 22 Williams-Beuren syndrome patients. *Eur J Med Genet* 50:327–337.
- Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. 1993. Velo-cardio-facial syndrome: A review of 120 patients. *Am J Med Genet* 45:313–319.
- Gonçalves R de C, Raveli DB, Pinto A dos S. 2011. Effects of age and gender on upper airway, lower airway and upper lip growth. *Braz Oral Res* 25:241–247.

- Gonzales PN, Perez SI, Bernal V. 2011. Ontogenetic Allometry and Cranial Shape Diversification Among Human Populations From South America. *Anat Rec* 294:1864–1874.
- Greenberg F. 1990. Williams Syndrome professional symposium. *Am J Med Genet Suppl* 6:85–88.
- Guyot L, Dubuc M, Pujol J, Dutour O, Philip N. 2001. Craniofacial anthropometric analysis in patients with 22q11 microdeletion. *Am J Med Genet* 100:1–8.
- Gwilliam JR, Cunningham SJ, Hutton T. 2006. Reproducibility of soft tissue landmarks on three-dimensional facial scans. *Eur J Orthod* 28:408–415.
- Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 2015. 22Q11 Deletion Syndrome: Current Perspective. *Appl Clin Genet* 8:123–132.
- Halazonetis DJ. 2007a. Morphometric correlation between facial soft-tissue profile shape and skeletal pattern in children and adolescents. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 132:450–457.
- Halazonetis DJ. 2007b. Morphometric evaluation of soft-tissue profile shape. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 131:481–489.
- Hallgrímsson B, Lieberman DE, Liu W, Ford-Hutchinson AF, Jirik FR. 2007. Epigenetic interactions and the structure of phenotypic variation in the cranium. *Evol Dev* 9:76–91.
- Hammond P, Hutton TJ, Allanson JE, Buxton B, Campbell LE, Clayton-Smith J, Donnai D, Karmiloff-Smith A, Metcalfe K, Murphy KC, Patton M, Pober B, Prescott K, Scambler P, Shaw A, Smith ACM, Stevens AF, Temple IK, Hennekam R, Tassabehji M. 2005. Discriminating power of localized three-dimensional facial morphology. *Am J Hum Genet* 77:999–1010.
- Hammond P, Hutton TJ, Allanson JE, Campbell LE, Hennekam RCM, Holden S, Patton M a, Shaw A, Temple IK, Trotter M, Murphy KC, Winter RM. 2004. 3D analysis of facial morphology. *Am J Med Genet* 126A:339–348.
- Hammond P, Suttie M. 2012. Large-scale objective phenotyping of 3D facial morphology.

- Hum Mutat 33:817–825.
- Hammond P. 2007. The use of 3D face shape modelling in dysmorphology. *Arch Dis Child* 92:1120–1126.
- Haruštiaková D, Jarkovský J, Littnerová S, Ladislav D. 2012. Vícerozměrné statistické metody v biologii. Brno: Akademické nakladatelství CERM, s.r.o.
- van der Heijden P, Korsten-Meijer AG, van der Laan BF, Wit HP, Goorhuis-Brouwer SM. 2008. Nasal growth and maturation age in adolescents: a systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:1288–1293.
- Hennessy RJ, McLearnie S, Kinsella A, Waddington JL. 2005. Facial surface analysis by 3D laser scanning and geometric morphometrics in relation to sexual dimorphism in cerebral-craniofacial morphogenesis and cognitive function. *J Anat* 207:283–295.
- Horáčková L. 2007. Anatomie pro antropology I: Pohybový systém. Brno: Akademické nakladatelství CERM, s.r.o.
- Horák J. 2002. Analýza hlavních komponent. Available from: http://gisak.vsb.cz/pad/Kap_6/kap__6_5_2.htm
- Hotta Y, Kishishita H, Wakita M, Inagaki Y, Momose T, Kato K. 1990. Ocular findings of Williams' syndrome. *Acta Paediat Scand* 79:869–870.
- Hovis CL, Butler MG. 1997. Photo anthropometric study of cranio facial traits in individuals with Williams syndrome. *Clin Genet* 51:379–387.
- Hutson MR, Kirby ML. 2003. Neural crest and cardiovascular development: a 20-year perspective. *Birth Defects Res C Embryo Today* 69:2–13.
- Hutton TJ, Buxton BR, Hammond P. 2001. Dense surface point distribution models of the human face. *Proc IEEE Work Math Methods Biomed Image Anal (MMBIA 2001)*:153–160.
- Hutton TJ. 2004. Dense Surface Models of the Human Face.
- Chan DKH, Lo IFM, Lam ACF, Tong TMF, Chan DHC, Lam STS. 2006. A Clinical and Molecular Study of 51 Chinese Families with Noonan Syndrome. *HK J Paediatr*

11:290–296.

- Jacob HB, Buschang PH. 2011. Vertical craniofacial growth changes in French-Canadians between 10 and 15 years of age. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 139:797–805.
- Johannsdottir B, Thorarinsson F, Thordarson A, Magnusson TE. 2005. Heritability of craniofacial characteristics between parents and offspring estimated from lateral cephalograms. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 127:200–207.
- Kaplan P. 2002. Williams Syndrome - Does Early Diagnosis Matter? *Clin Pediatr* 41:277–280.
- Keogh E V., Walsh RJ. 1965. Rate of greying of human hair. *Nature* 207:877–878.
- Kerr WJ. 1978. A method of superimposing serial lateral cephalometric films for the purpose of comparison: a preliminary report. *Br J Orthod* 5:51–53.
- Kobrynski LJ, Sullivan KE. 2007. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 370:1443–1452.
- Kozel BA, Bayliss SJ, Berk DR, Waxler JL, Knutsen RH, Danback JR, Pober BR. 2014. Skin findings in Williams syndrome. *Am J Med Genet Part A* 164:2217–2225.
- Krajíček V, Dupej J, Velemínská J, Pelikán J. 2012. Morphometric analysis of mesh asymmetry. *J WSCG* 20:65–72.
- Kratz CP, Zampino G, Kriek M, Kant SG, Leoni C, Pantaleoni F, Oudesluys-Murphy AM, Di Rocco C, Kloska SP, Tartaglia M, Zenker M. 2009. Craniosynostosis in patients with Noonan syndrome caused by germline KRAS mutations. *Am J Med Genet A* 149A:1036–1040.
- Lashkari A, Smith AK, Graham JM. 1999. Williams-Beuren syndrome: an update and review for the primary physician. *Clin Pediatr (Phila)* 38:189–208.
- Lee NB, Kelly L, Sharland M. 1992. Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Eye* 6:328–334.
- Lieberman DE, Hallgrímsson B, Liu W, Parsons TE, Jamniczky HA. 2008. Spatial packing, cranial base angulation, and craniofacial shape variation in the mammalian

- skull: Testing a new model using mice. *J Anat* 212:720–735.
- Lieberman DE, McCarthy RC. 1999. The ontogeny of cranial base angulation in humans and chimpanzees and its implications for reconstructing pharyngeal dimensions. *J Hum Evol* 36:487–517.
- Lieberman DE, Pearson OM, Mowbray KM. 2000. Basicranial influence on overall cranial shape. *J Hum Evol* 38:291–315.
- Lin AJ, Lai S, Cheng F. 2010. Growth simulation of facial/head model from childhood to adulthood. *Comput Aided Des Appl* 7:777–786.
- Liu F, van der Lijn F, Schurmann C, Zhu G, Chakravarty MM, Hysi PG, Wollstein A, Lao O, de Bruijne M, Ikram MA, van der Lugt A, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Hofman A, Niessen WJ, Homuth G, de Zubicaray G, McMahon KL, Thompson PM, Daboul A, Puls R, Hegenscheid K, Bevan L, Pausova Z, Medland SE, Montgomery GW, Wright MJ, Wicking C, Boehringer S, Spector TD, Paus T, Martin NG, Biffar R, Kayser M. 2012. A Genome-Wide Association Study Identifies Five Loci Influencing Facial Morphology in Europeans. *PLoS Genet* 8:e1002932.
- Loos HS, Wiczorek D, Würtz RP, von der Malsburg C, Horsthemke B. 2003. Computer-based recognition of dysmorphic faces. *Eur J Hum Genet* 11:555–560.
- Mallineni SK, Yung Yiu CK, King NM. 2014. Oral manifestations of Noonan syndrome: review of the literature and a report of four cases. *Rom J Morphol Embryol* 55:1503–1509.
- Mamandras AH. 1988. Linear changes of the maxillary and mandibular lips. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 94:405–410.
- Marcucio RS, Young NM, Hu D, Hallgrímsson B. 2011. Mechanisms that underlie covariation of the brain and face. *Genesis* 49:177–189.
- Martinez-Maza C, Rosas A, Nieto-Díaz M. 2013. Postnatal changes in the growth dynamics of the human face revealed from bone modelling patterns. *J Anat* 223:228–241.
- Mass E, Belostoky L. 1993. Craniofacial morphology of children with Williams syndrome.

- Cleft Palate-Craniofacial J 30:343–349.
- Mercan E, Atmosukarto I, Wu J, Liang S, Shapiro LG. 2015. Craniofacial Image Analysis. In: Briassouli A, Benois-Pineau J, Hauptmann A, editors. Health Monitoring and Personalized Feedback using Multimedia Data. Cham: Springer International Publishing. p 1–21.
- Monasterio FO, Medina O, Musolas A. 1990. Geometrical Planning for the Correction of Orbital Hypertelorism. *Plast Reconstr Surg* 86:650–657.
- Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. 1988. Natural history of Williams syndrome: Physical characteristics. *J Pediatr* 113:318–326.
- Morris CA. 2010. Introduction: Williams syndrome. *Am J Med Genet* 154C:203–208.
- Moss ML. 1997. The functional matrix hypothesis revisited. 1. The role of mechanotransduction. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 112:8–11.
- Nanda RS, Meng H, Kapila S, Goorhuis J. 1990. Growth changes in the soft tissue facial profile. *Angle Orthod* 60:177–190.
- Nanda RS. 2000. The contributions of craniofacial growth to clinical orthodontics. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 117:553–555.
- Neubauer S, Gunz P, Hublin J-J. 2009. The pattern of endocranial ontogenetic shape changes in humans. *J Anat* 215:240–255.
- Nie X. 2005. Cranial base in craniofacial development: developmental features, influence on facial growth, anomaly, and molecular basis. *Acta Odontol Scand* 63:127–135.
- Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. 2003. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A* 123A:68–71.
- Oncag A, Gunbay S, Parlar A. 1995. Williams syndrome. *J Clin Pediatr Dent* 19:301–304.
- Óskarsdóttir S, Holmberg E, Fasth A, Strömberg K. 2008. Facial features in children with the 22q11 deletion syndrome. *Acta Paediatr* 97:1113–1117.
- Óskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. 2005. Presenting phenotype in 100

- children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 164:146–153.
- Otten BJ, Noordam C. 2009. Growth in noonan syndrome. *Horm Res* 72:31–35.
- Pankau R, Partsch C-J, Gosch A, Oppermann HC, Wessel A. 1992. Statural growth in Williams-Beuren syndrome. *Eur J Pediatr* 151:751–755.
- Pankau R, Partsch CJ, Neblung A, Gosch A, Wessel A. 1994. Head circumference of children with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 52:285–290.
- Partsch C-J, Dreyer G, Gosch A, Winter M, Schneppenheim R, Wessel A, Pankau R. 1999. Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. *J Pediatr* 134:82–89.
- Patel B. 2016. Forehead Anatomy. Medscape [Internet]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/834862-overview>
- Patil SJ, Madhusudhan BG, Shah S, Suresh P V. 2012. Facial phenotype at different ages and cardiovascular malformations in children with Williams-Beuren syndrome: A study from India. *Am J Med Genet Part A* 158A:1729–1734.
- Peng S, Tan J, Hu S, Zhou H, Guo J, Jin L, Tang K. 2013. Detecting Genetic Association of Common Human Facial Morphological Variation Using High Density 3D Image Registration. *PLoS Comput Biol* 9:20–24.
- Pober BR, Morris CA. 2007. Diagnosis and Management of Medical Problems in Adults With Williams–Beuren Syndrome. *Am J Med Genet Part C* 145C:280–290.
- Prasad M, Chaitanya N, Reddy KP, Talapaneni AK, Myla VB, Shetty SK. 2014. Evaluation of nasal morphology in predicting vertical and sagittal maxillary skeletal discrepancies'. *Eur J Dent* 8:197–204.
- Prasad S, Katina S, Hennessy RJ, Murphy KC, Bowman AW, Waddington JL. 2015. Craniofacial dysmorphology in 22q11.2 deletion syndrome by 3D laser surface imaging and geometric morphometrics: Illuminating the developmental relationship to risk for psychosis. *Am J Med Genet Part A* 167A:529–536.
- Premkumar S. 2011. Growth of Soft Tissues. In: *Textbook of craniofacial growth*. 1st ed.

- New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. p 137–146.
- Prendergast PM. 2010. Facial proportions. In: Erian A, Shiffman MA, editors. *Advanced Surgical Facial Rejuvenation*. Berlin: Springer-Verlag. p 15–22.
- Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. 2013. Noonan syndrome. *Lancet* 381:333–342.
- Robin NH, Shprintzen RJ. 2005. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr* 147:90–96.
- Rohini D, Jindal R, Meenakshi J. 2016. Mandibular Morphology in 10-12 years Children with different Growth Patterns: A Comparative Cephalometric Study. *Int J Oral Heal Med Res* 2:24–27.
- Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, Noonan JA. 2010. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 126:746–759.
- Rongo R, Saswat Antoun J, Lim YX, Dias G, Valletta R, Farella M. 2014. Three-dimensional evaluation of the relationship between jaw divergence and facial soft tissue dimensions. *Angle Orthod* 84:788–794.
- Rusu C, Idriceanu J, Bodescu I, Anton M, Vulpoi C. 2014. Genotype – Phenotype Correlations in Noonan Syndrome. *Acta Endocrinol* 10:463–476.
- Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, Schuffenhauer S, Oechsler H, Belohradsky B, Prieur M, Aurias A, Raymond FL, Clayton-Smith J, Hatchwell E, McKeown C, Beemer FA, Dallapiccola B, Novelli G, Hurst JA, Ignatius J, Green AJ, Winter RM, Brueton L, Brøndum-Nielsen K, Scambler PJ. 1997. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 34:798–804.
- Sadacharan CM. 2015. Facial Proportions of Indian Americans and Its Clinical Applications. *MOJ Anat Physiol* 1:1–6.
- Sardi ML, Ramírez Rozzi F V. 2005. A cross-sectional study of human craniofacial growth. *Ann Hum Biol* 32:390–396.

- Sardi ML, Ventrice F, Ramírez Rozzi F. 2007. Allometries throughout the late prenatal and early postnatal human craniofacial ontogeny. *Anat Rec* 290:1112–1120.
- Sforza C, Ferrario VF. 2010. Growth , Development and Aging of the Orolabial Region . *Ital J Anat Embryol* 115:141–145.
- Sforza C, Grandi G, Binelli M, Dolci C, De Menezes M, Ferrario VF. 2010. Age- and sex-related changes in three-dimensional lip morphology. *Forensic Sci Int* 200:182.e1–182.e7.
- Sforza C, Grandi G, Catti F, Tommasi DG, Ugolini A, Ferrario VF. 2009. Age- and sex-related changes in the soft tissues of the orbital region. *Forensic Sci Int* 185:115.e1–115.e8.
- Sforza C, Grandi G, De Menezes M, Tartaglia GM, Ferrario VF. 2011. Age- and sex-related changes in the normal human external nose. *Forensic Sci Int* 204:205.e1–205.e9.
- Sforza C, de Menezes M, Ferrario VF. 2013. Soft- and hard-tissue facial anthropometry in three dimensions: What’s new. *J Anthropol Sci* 91:159–184.
- Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton M a. 1992. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 67:178–183.
- Sharland M, Morgan M, Patton M a. 1993. Photoanthropometric study of facial growth in Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 45:430–436.
- Sharma P, Arora A, Valiathan A. 2014. Age changes of jaws and soft tissue profile. *Sci World J* 2014.
- Shaw A, Kalidas K, Crosby A, Jeffery S, Patton M. 2007. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 92:128–132.
- Shprintzen RJ, Higgins AM. 2014. Feeding and Growth in VCFS, Part 1: The Introduction of Growth Charts Based on a Large Sample. *Velo-Cardio-Facial Syndr J* 2:7–22.
- Shprintzen RJ. 2000. Velocardiofacial syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 33:1217–1240.

- Shprintzen RJ. 2005. Velo-Cardio-Facial Syndrome. *Prog Pediatr Cardiol* 20:187–193.
- Shprintzen RJ. 2008. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev* 14:3–10.
- Sinderberry B, Brown S, Hammond P, Stevens AF, Schall U, Murphy DGM, Murphy KC, Campbell LE. 2013. Subtypes in 22q11.2 deletion syndrome associated with behaviour and neurofacial morphology. *Res Dev Disabil* 34:116–125.
- Spalding PM. 2011. Craniofacial Growth and Development. In: Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD, editors. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery - Third Edition*. Shelton: People's Medical Publishing House-USA. p 1189–1238.
- Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. 2002. Prevalence Estimation of Williams Syndrome. *J Child Neurol* 17:269–271.
- Swennen GRJ, Schutyser F, Hausamen J-E. 2005. *Three-Dimensional Cephalometry: A Color Atlas and Manual*. Berlin: Springer-Verlag.
- Šmahel Z. 2001. *Principy, teorie a metody auxologie*. Praha: Nakladatelství Karolinum.
- Tarjan I, Balaton G, Balaton P, Vajo Z. 2005. The role of dental evaluation and cephalometric analysis in the diagnosis of Williams-Beuren syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 117:226–228.
- Tarquinio DC, Jones MC, Jones KL, Bird LM. 2012. Growth charts for 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet Part A* 158A:2672–2681.
- Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt I, Brunner HG, Bertola DR, Crosby A, Ion A, Kucherlapati RS, Jeffery S, Patton M a, Gelb BD. 2002. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 70:1555–1563.
- Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. 2010. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol* 1:2–26.
- Tassabehji M. 2003. Williams-Beuren syndrome: a challenge for genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 12:R229–R237.

- Taylor KT. 2000. *Forensic Art and Illustration*. Boca Raton: CRC Press.
- Thurzo M, Beňuš R. 2007. Všeobecná morfológia človeka. In: *Morfologická variabilita ako dôsledok makroevolučných procesov*. Bratislava: Katedra antropológie Prírodovedecká fakulta UK. p 105.
- Turner AM. 2014. Noonan syndrome. *J Paediatr Child Health* 50:E14–E20.
- Velemínská J, Bigoni L, Krajíček V, Borský J, Šmahelová D, Cagáňová V, Peterka M. 2012. Surface facial modelling and allometry in relation to sexual dimorphism. *HOMO- J Comp Hum Biol* 63:81–93.
- Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. 1993. DiGeorge syndrome. *J Med Genet*:852–856.
- Winter M, Pankau R, Amm M, Gosch A, Wessel A. 1996. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet* 49:28–31.
- Winter RM. 1996. What's in a face? *Nat Genet* 12:124–129.
- Wisth PJ. 2007. Changes of the soft tissue profile during growth. *Eur J Orthod* 29:i114–i117.
- Wu J, Wilamowska K, Shapiro L, Heike C. 2009. Automatic analysis of local nasal features in 22q11.2DS affected individuals. *Proc 31st Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc Eng Futur Biomed* 39:3597–3600.
- Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, Ichida F, Joo K, Kimura M, Imamura S, Kamatani N, Momma K, Takao A, Nakazawa M, Shimizu N, Matsuoka R. 2003. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 362:1366–1373.
- Zelditch ML, Swiderski DL, Sheets HD, Fink WL. 2004. *Geometric morphometrics for biologists : A primer*. London: Elsevier Inc.