

Cvičení k
Vývoji obličeje a
poruchám jeho vývoje
(obličej, čelisti, nos, patro)

Vrozené vývojové vady

4.5.2021

Jan Křivánek

Test

28 dnů staré embryo – boční pohled

3.0 mm

1

2

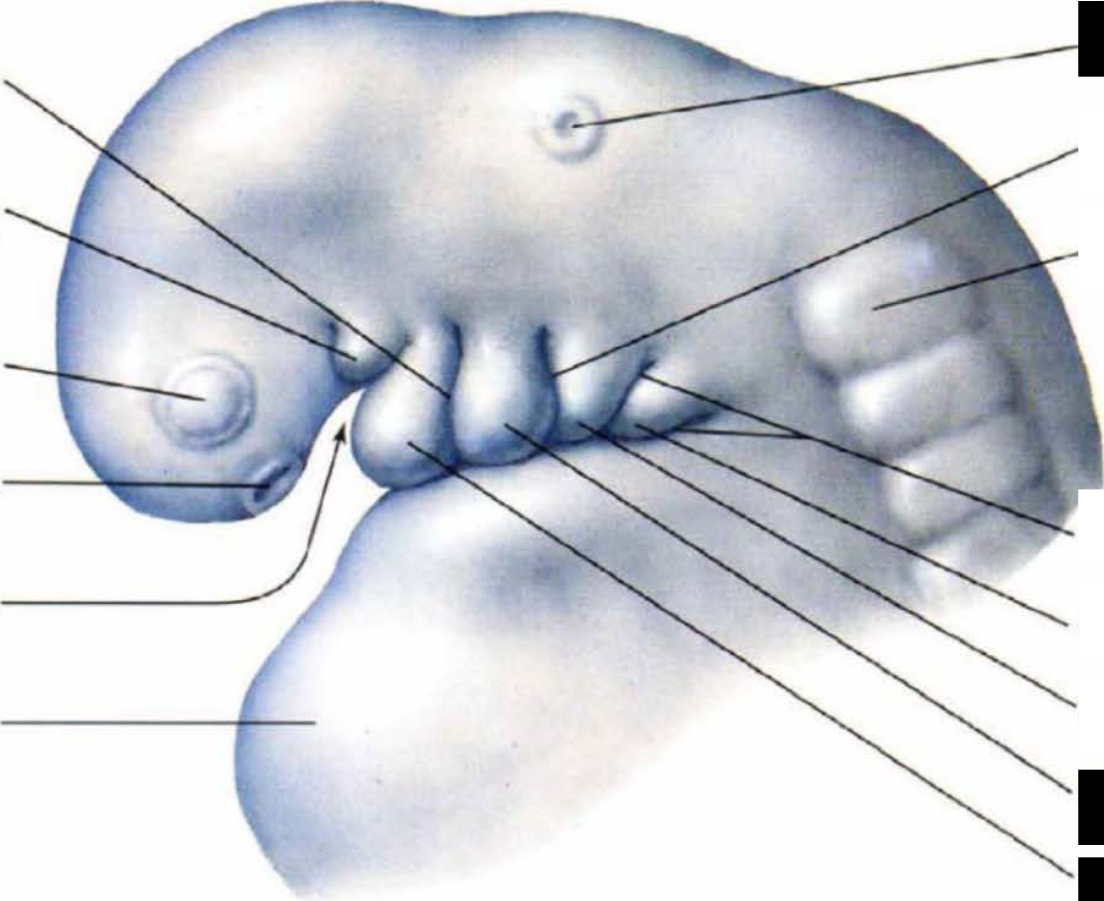
3

4

7

6

5

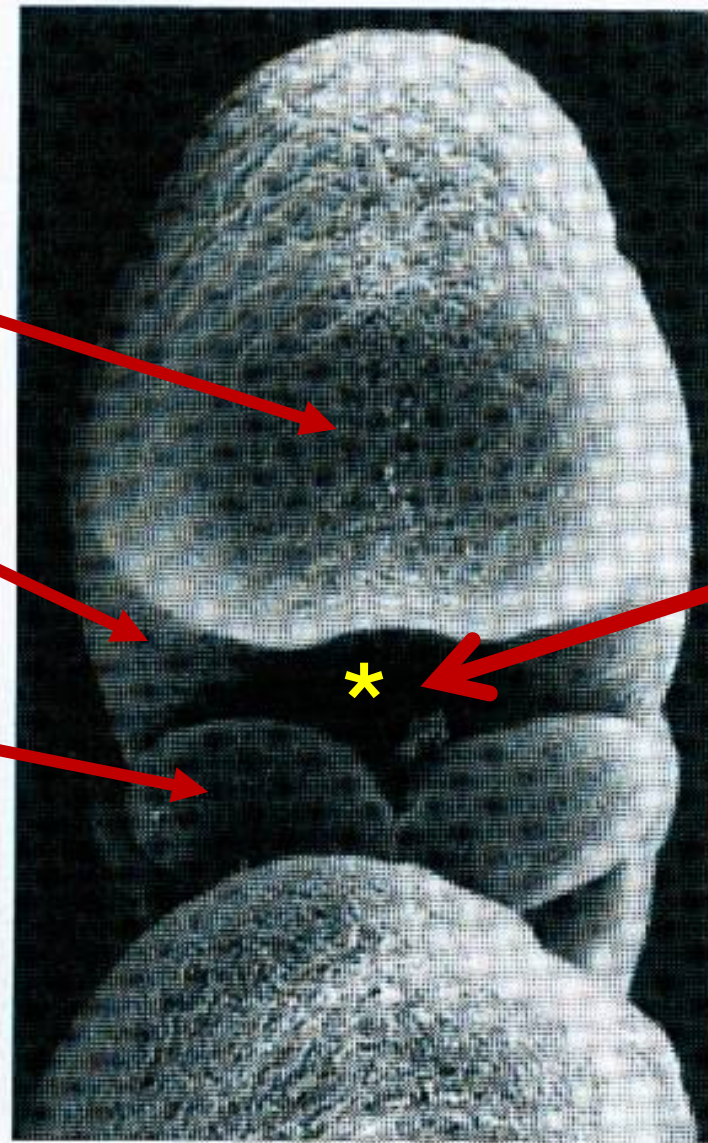


Doplň chybějící popisy

1

2

3



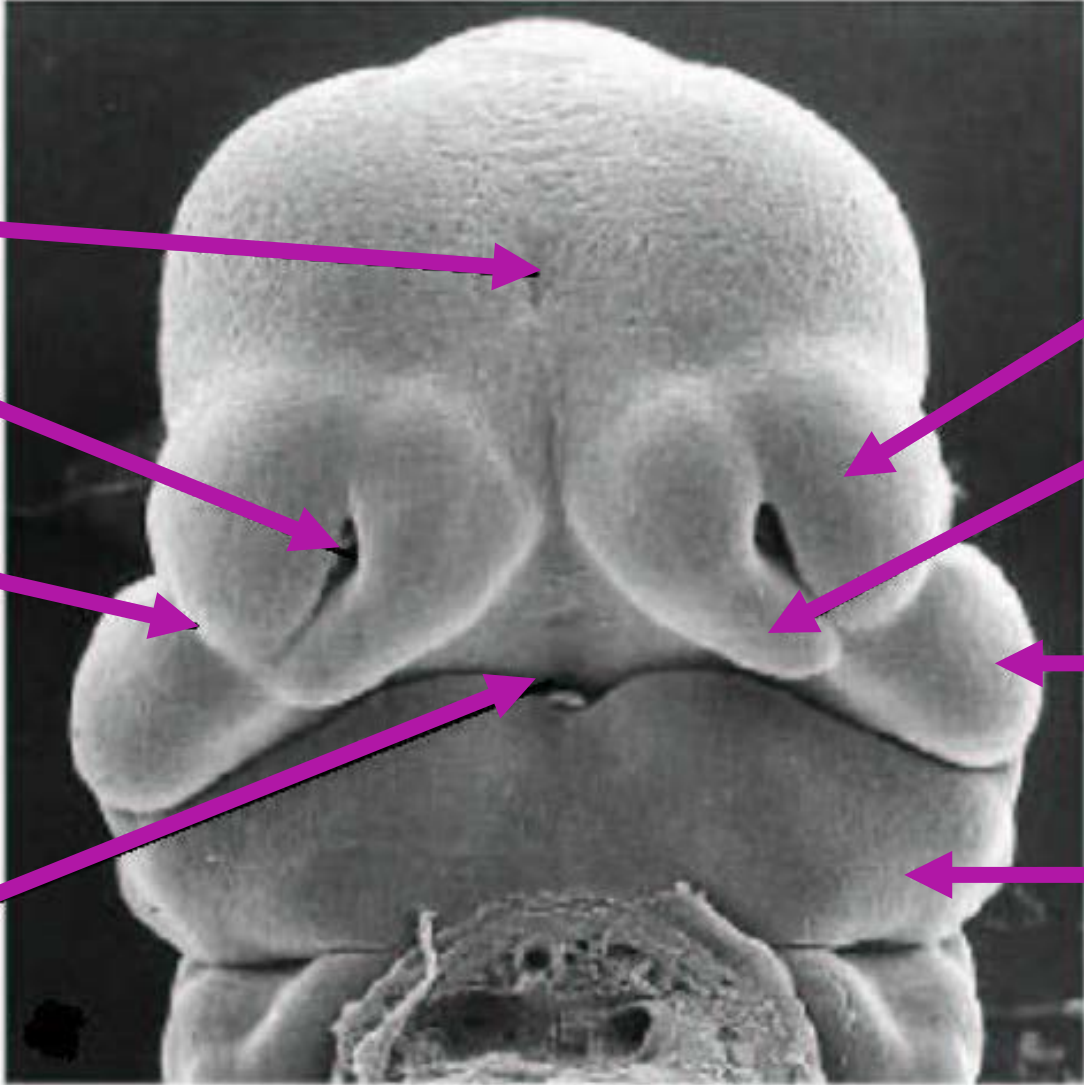
4

4th week

1

2

3



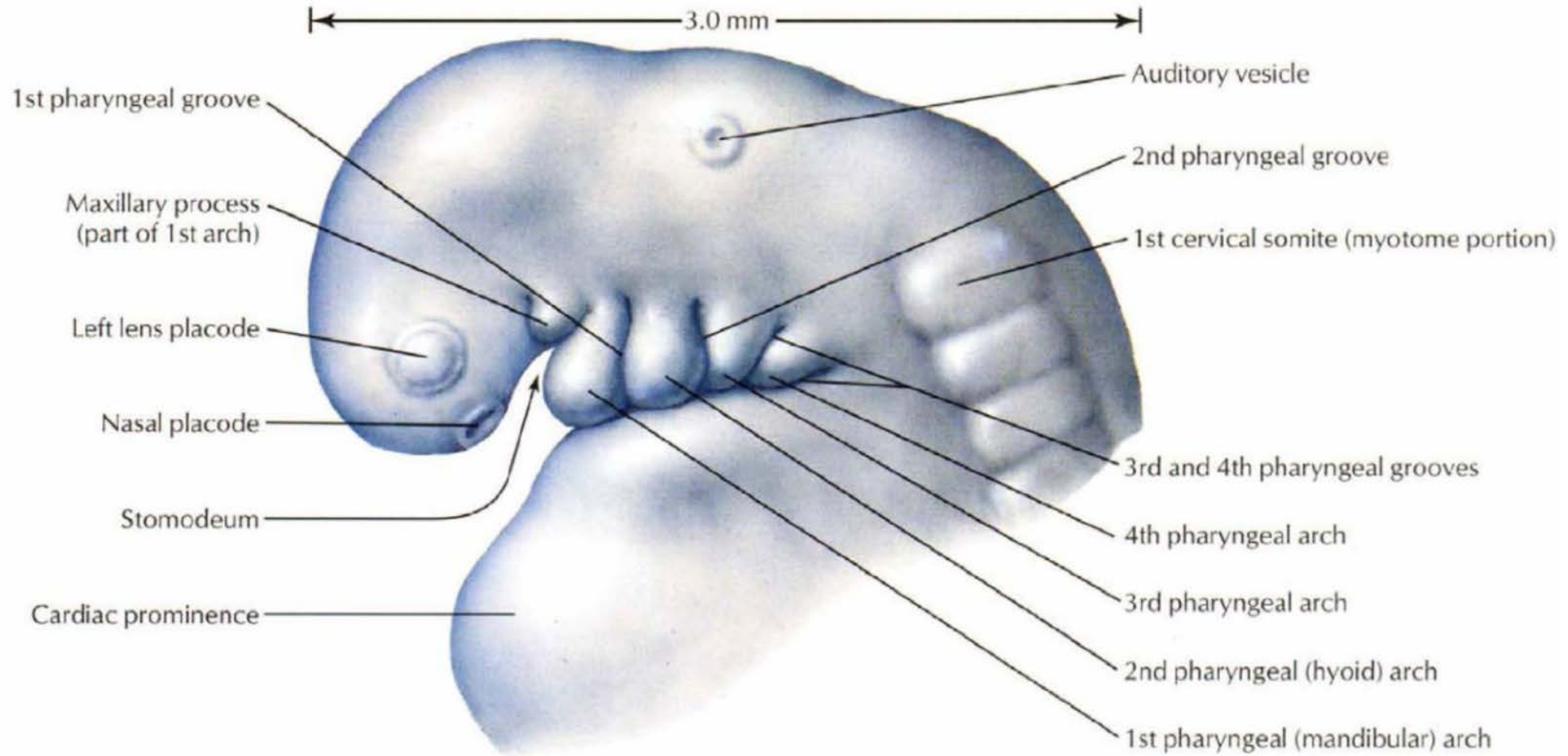
4

5

6

7

28 dnů staré embryo – boční pohled

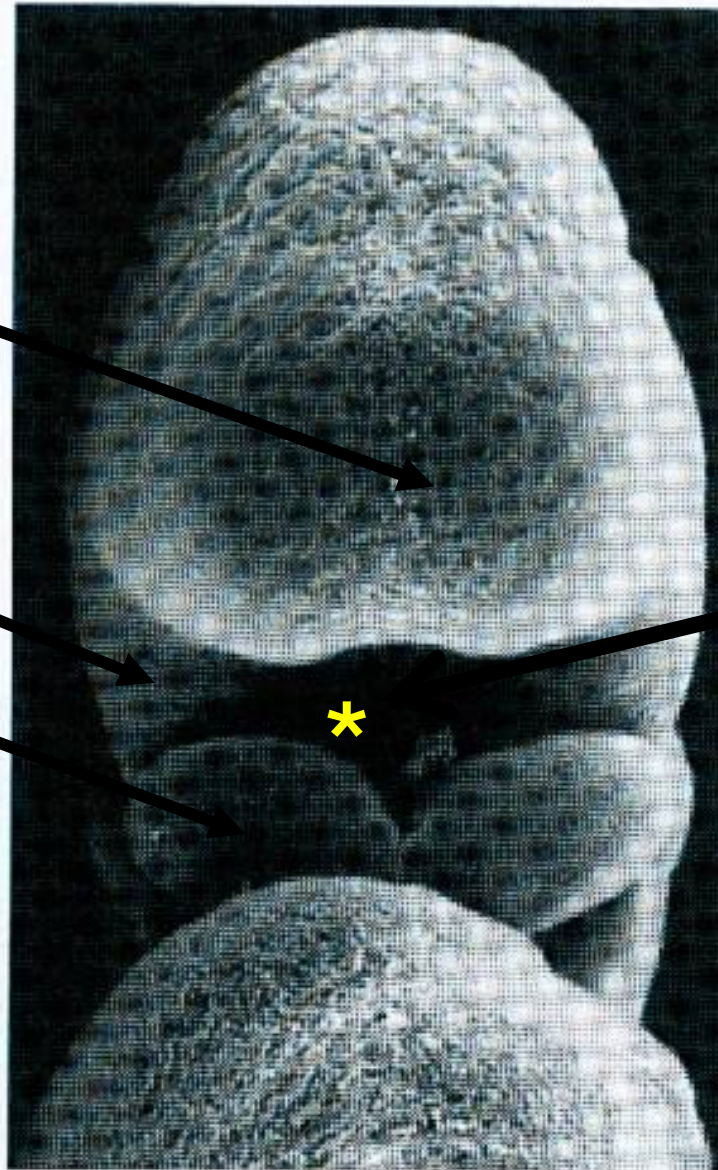


front(onal)ální výběžek
(processus front(onal)alis)

výběžek pro horní čelist
(processus maxillaris)

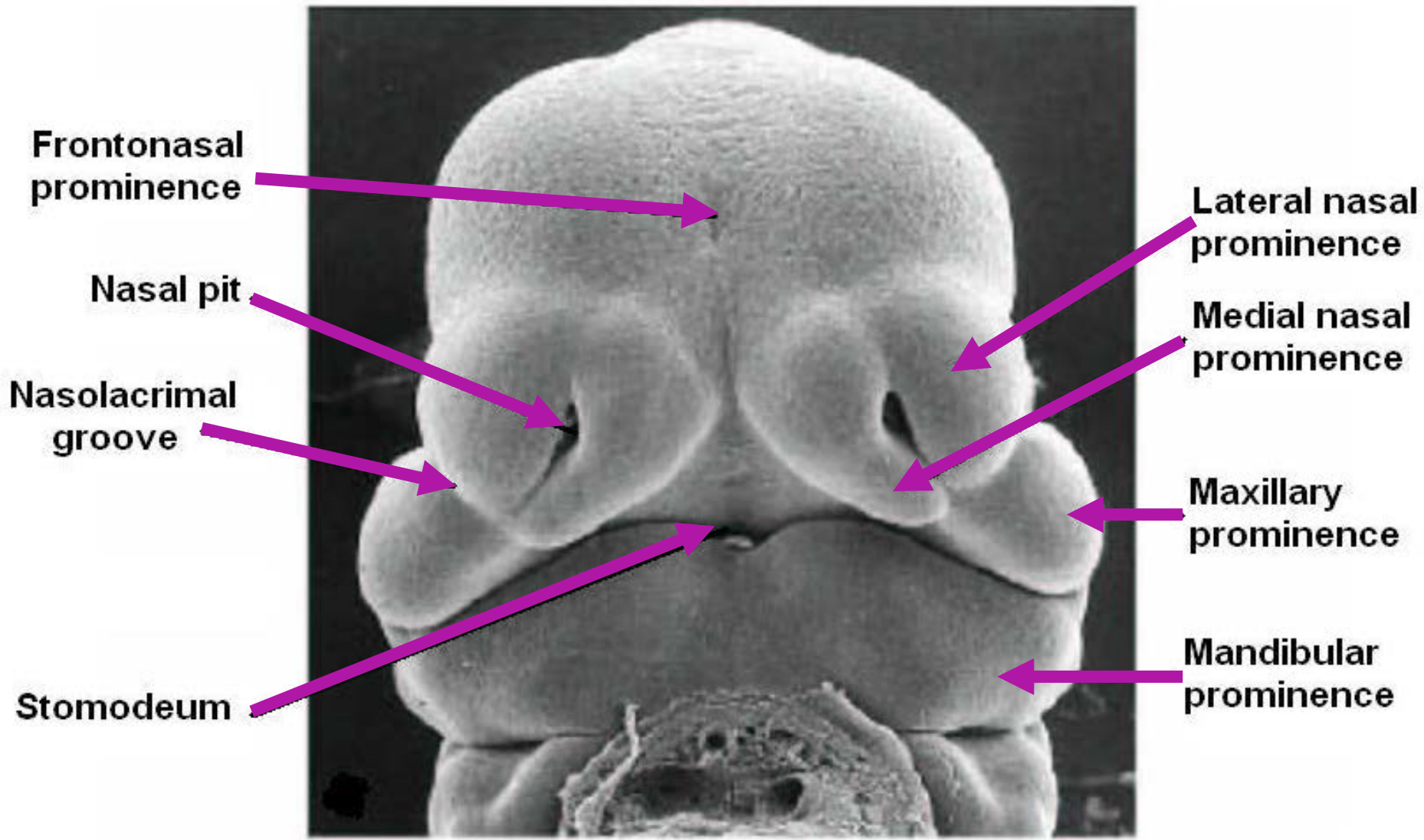
výběžek pro dolní čelist
(processus mandibularis)

* faryngová membrána
(membrana oropharyngea)



stomodeum

4th week



**Frontonasal
prominence**

Nasal pit

**Nasolacrimal
groove**

Stomodeum

**Lateral nasal
prominence**

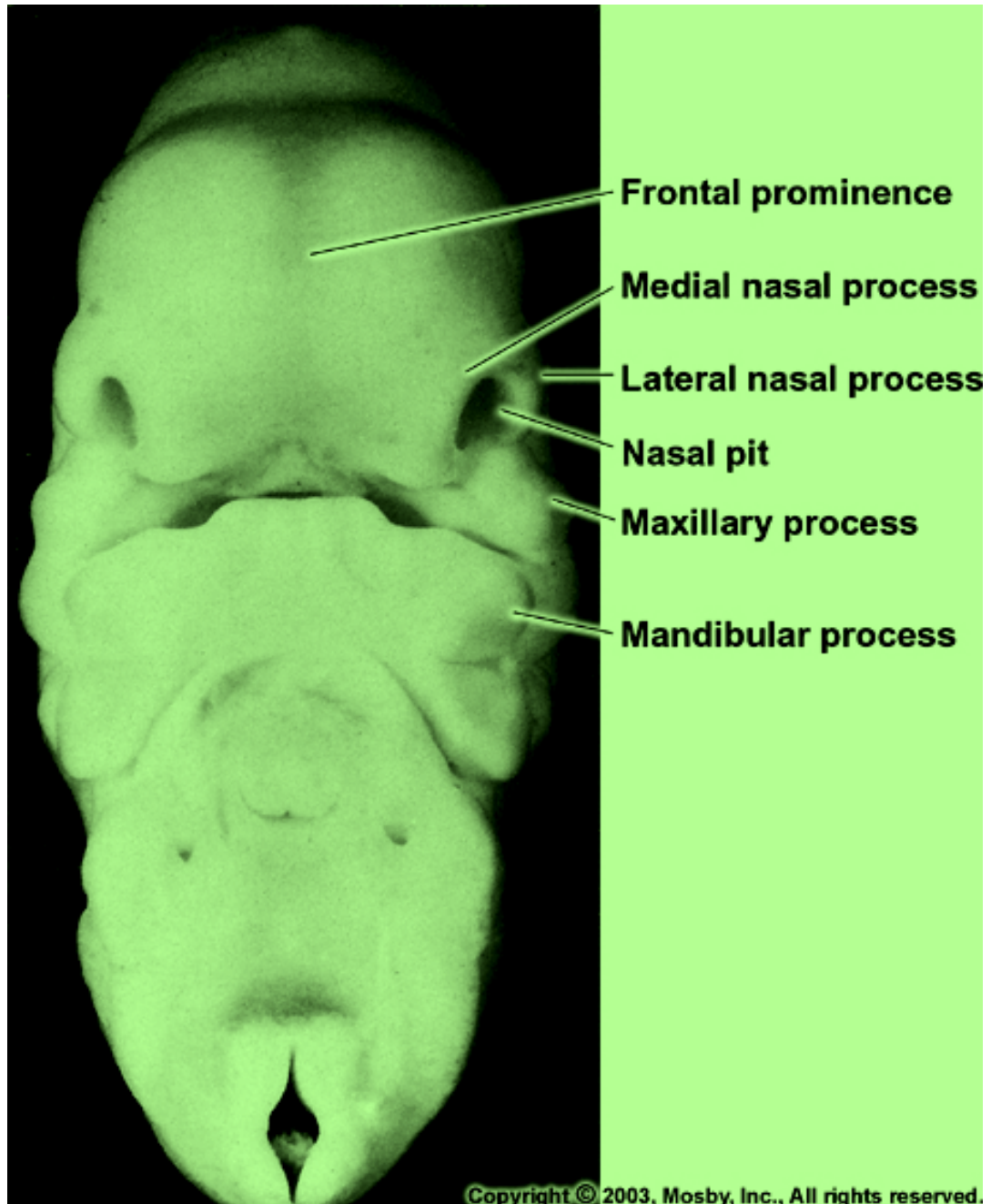
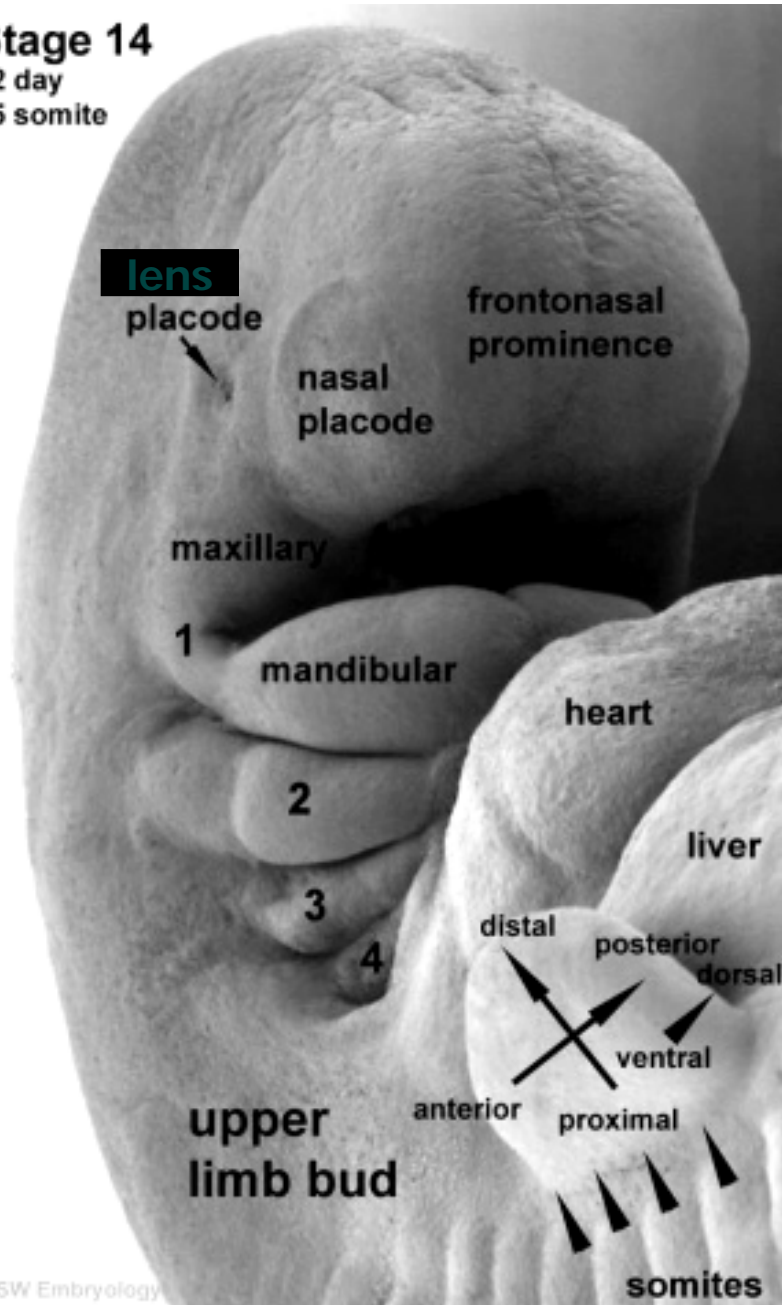
**Medial nasal
prominence**

**Maxillary
prominence**

**Mandibular
prominence**

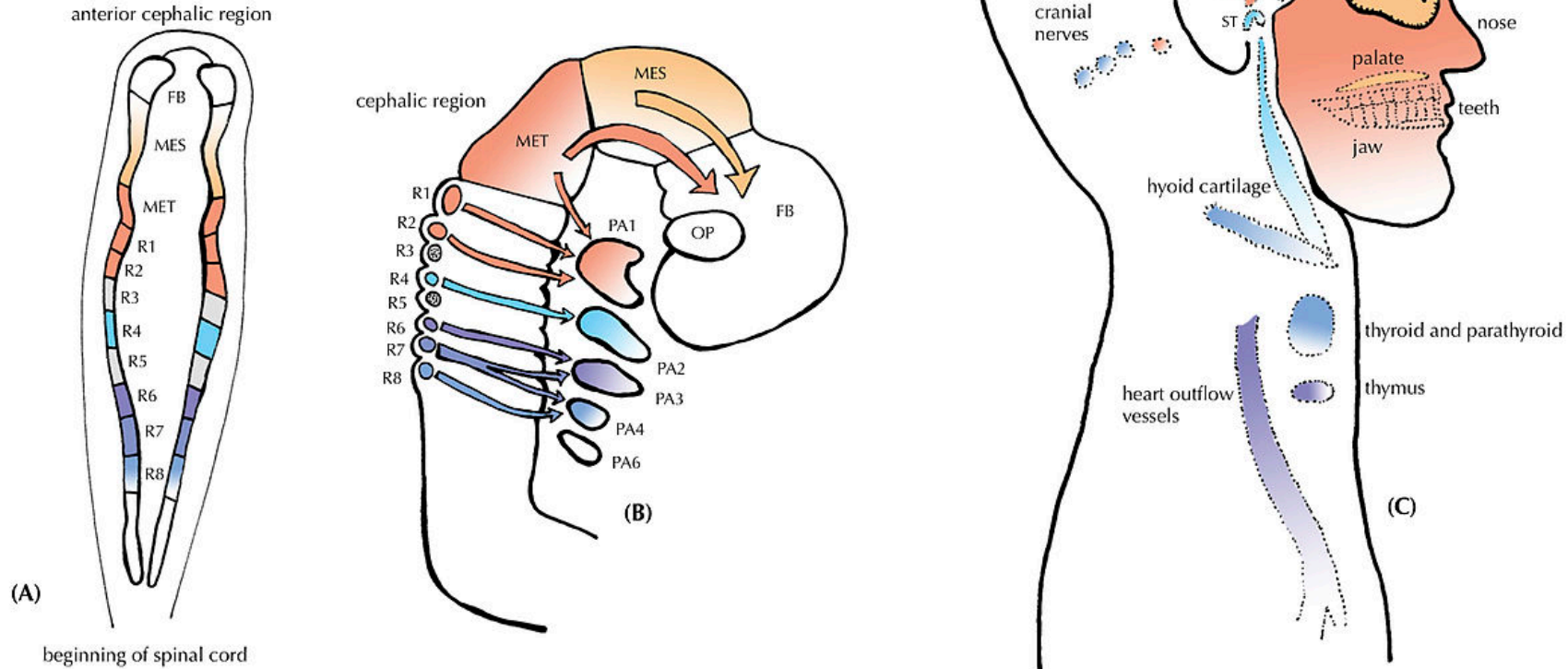
Stage 14

32 day
35 somite



Neural crest

Figure 1. The sites of origin, migration, and arrival of cranial neural crest cells. (A) Embryonic neural tube showing the mesencephalon, metencephalon, and rhombomeres, with the dorsal face of tube coloured to show the location of neural crest before migration. (B) Sagittal view of embryo, showing paths of migration of cranial crest cells. (C) Sagittal view of adult human, showing the origins of various cranial crest derivatives.



MES mesencephalon
 MET metencephalon
 FB forebrain
 OP optic vesicle
 R1 rhombomere 1
 R2 rhombomere 2
 R3 rhombomere 3
 R4 rhombomere 4
 R5 rhombomere 5

R6 rhombomere 6
 R7 rhombomere 7
 R8 rhombomere 8
 PA1 first pharyngeal arch
 PA2 second pharyngeal arch
 PA3 third pharyngeal arch
 PA4 fourth pharyngeal arch
 PA6 sixth pharyngeal arch

IN incus
 ML malleus
 ST stapes

Origin of structures in adult organism

- Frontonasal process
- First pharyngeal arch
- Second pharyngeal arch
- Third pharyngeal arch
- Fourth pharyngeal arch

Lidský zárodek na konci 1. měsíce vývoje

Zárodek měří **cca 8 mm** a je ohnut **konvexitou dorzálně**

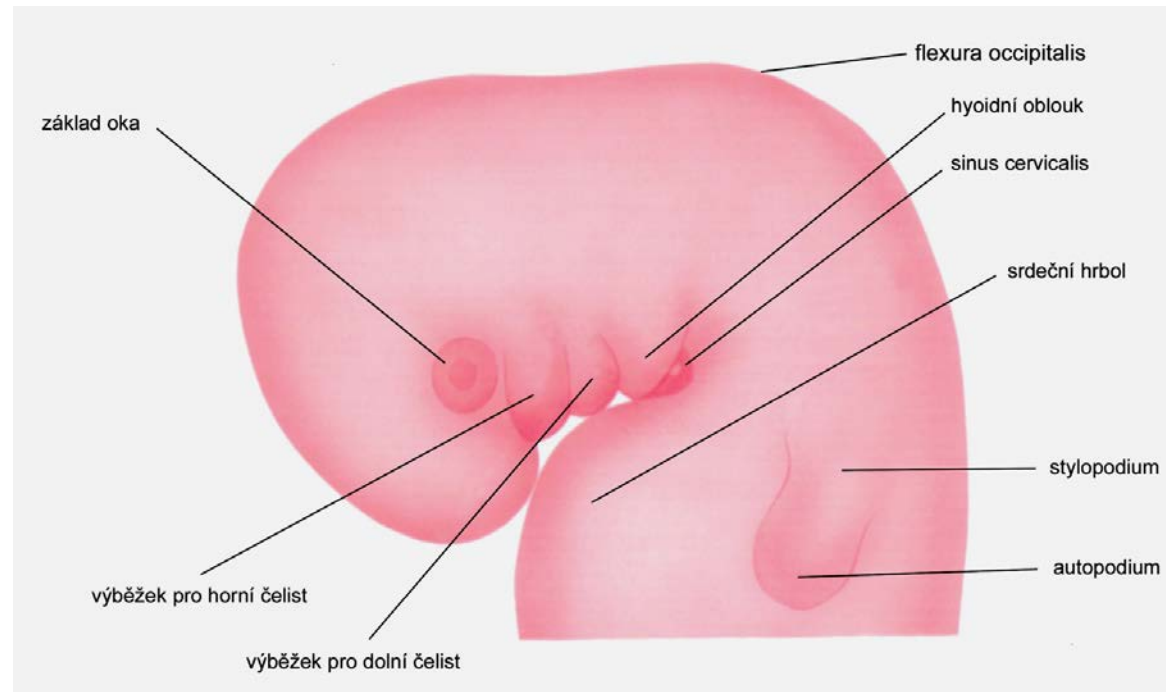
Hlavový oddíl zárodku je mohutný a směřuje ventrálně

Čelní hrbolek se základem předního mozkového váčku (prosencephalon)

Temenní hrbolek se středním mozkovým váčkem (mesencephalon) - zde patrně dorzální ohnutí – **flexura cephalica**

Hrbolek týlní se zadním mozkovým váčkem (rhombencephalon) ohnutým téměř do pravého úhlu – **flexura occipitalis**

Na hlavovém oddílu se rýsují **základy oka** (oční váčky a ploténka čočky) a **nosní dutiny** v podobě nosních (čichových) jamek



Lidský zárodek na konci 1. měsíce vývoje

Ventrálně od temenního a týlního hrbolku - žaberní (faryngový) aparát

Žaberní oblouky (arches)

Žaberní vklesliny (clefts) (ektodermové žaberní brázdy)

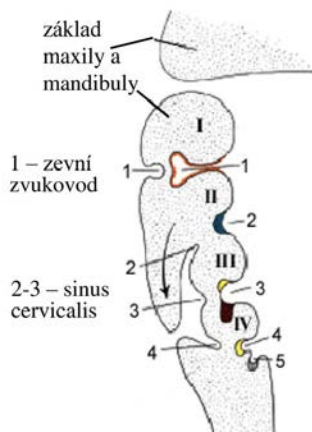
Žaberní výchlipky (pouches) (entodermové žaberní brázdy)

- zakládá se jich 6

- celkem 4

- celkem 5, oddělené od vkleslin obturujícími membránami - **membranae obturantes**

EKTODERMOVÉ VKLESLINY



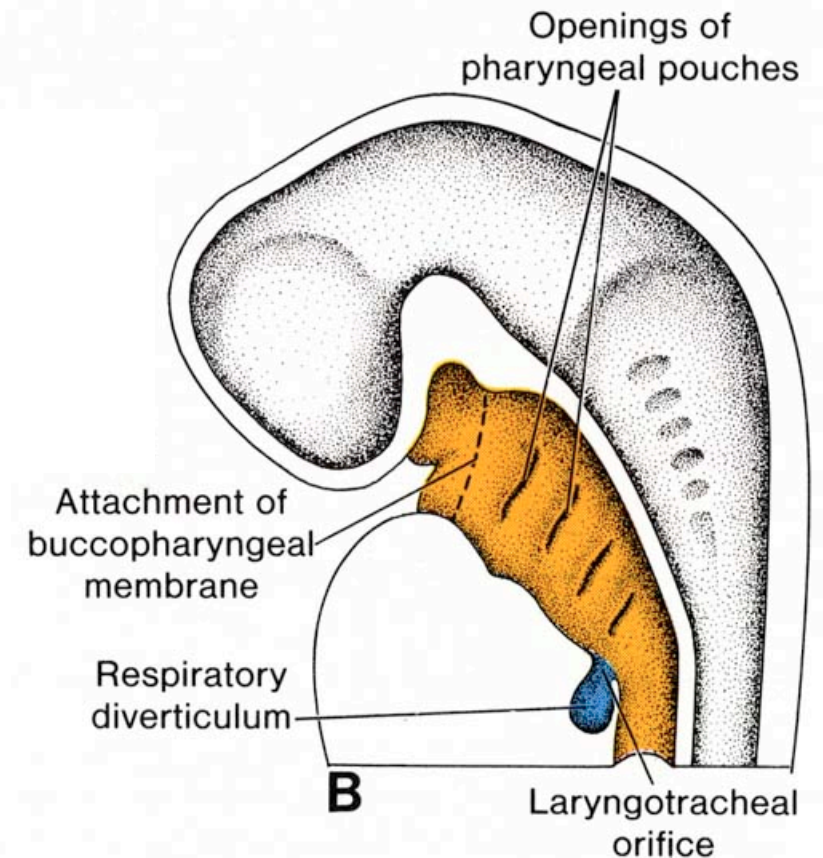
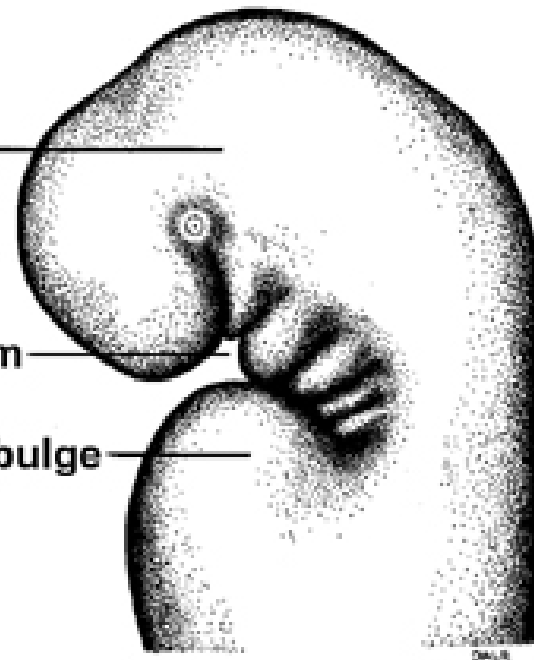
ENTODERMOVÉ VÝCHLIPKY



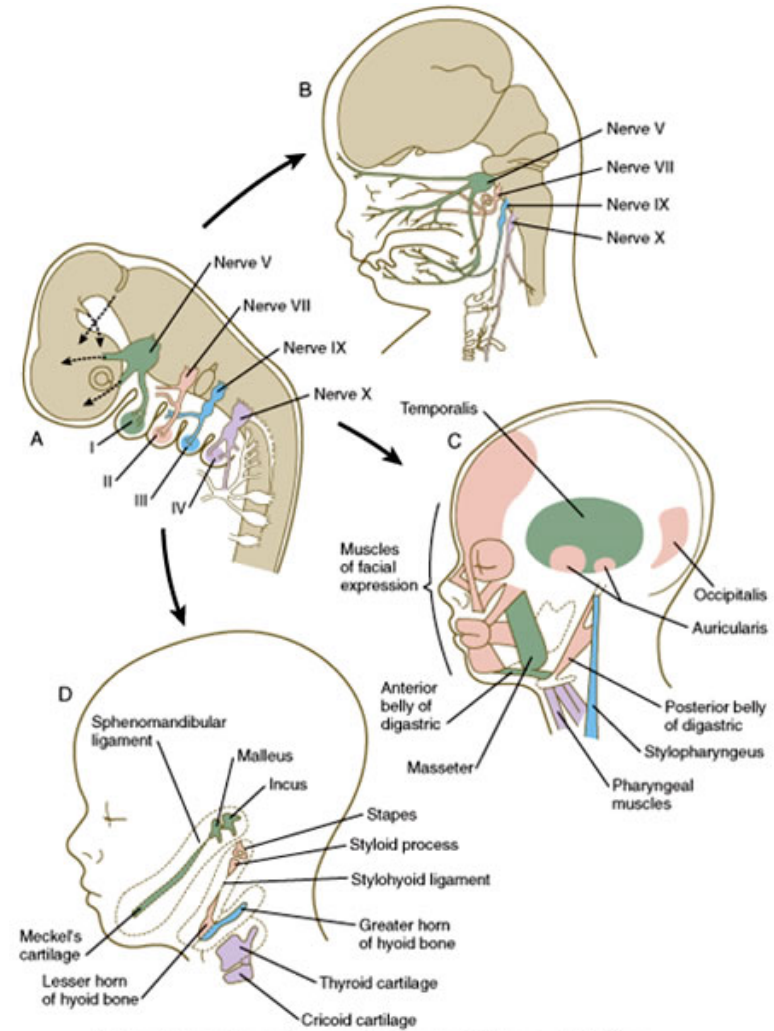
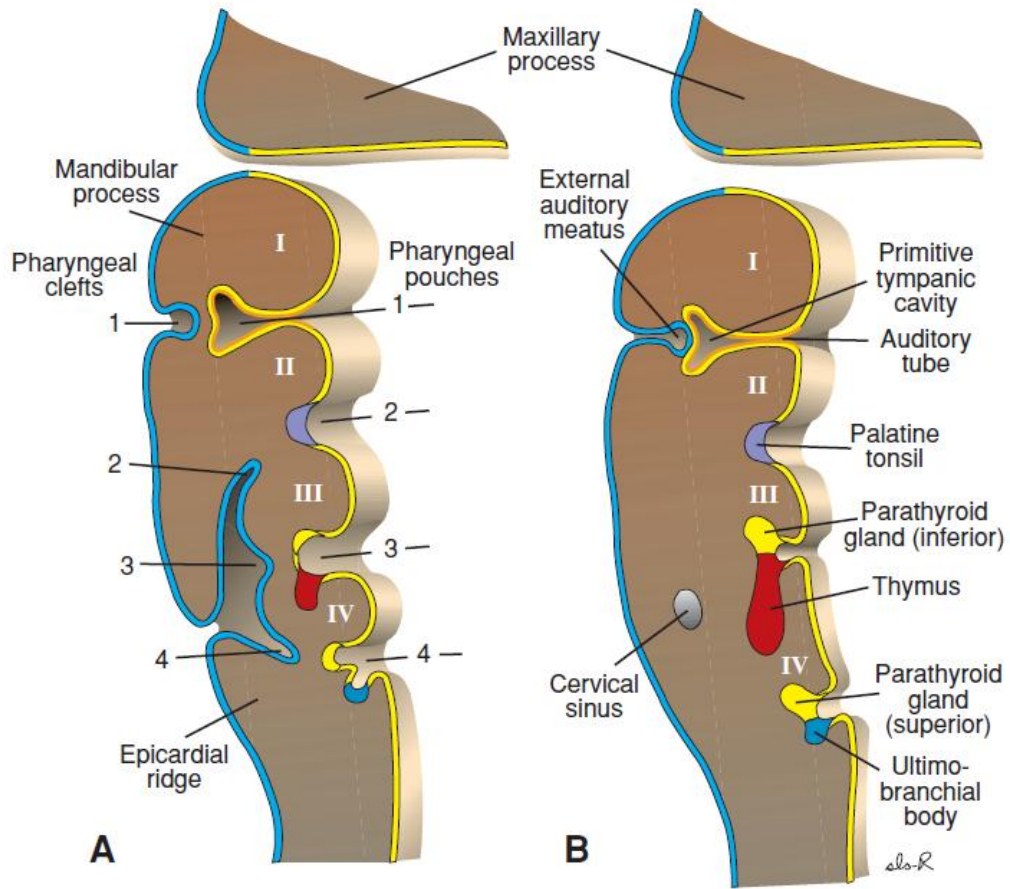
Frontal prominence

Stomatodeum

Cardiac bulge



FARYNGOVÝ APARÁT



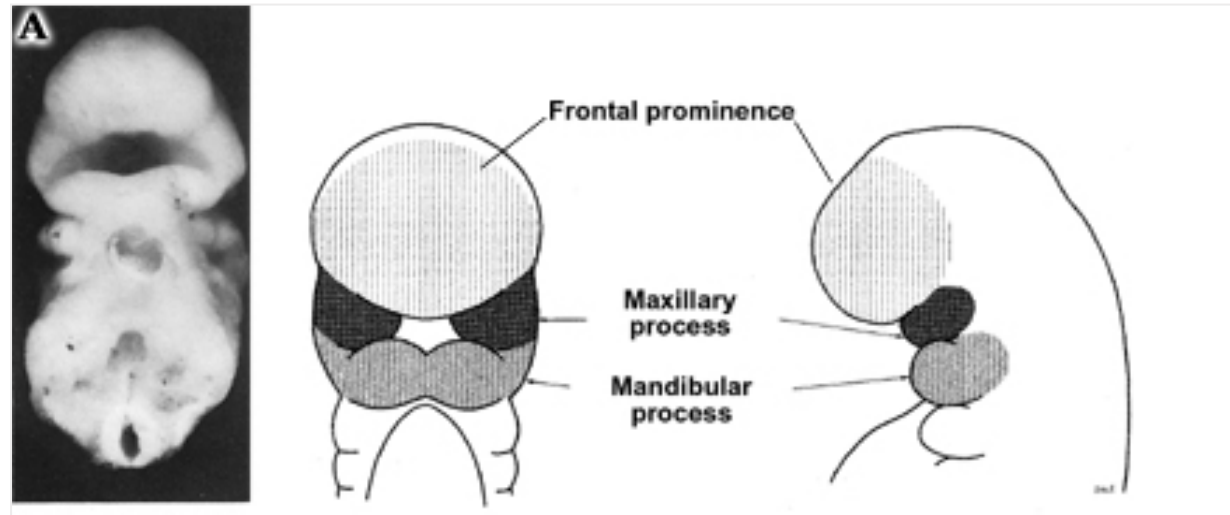
Carlson: Human Embryology and Developmental Biology, 4th Edition.
Copyright © 2009 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

1. Žaberní oblouk (mandibulární) je rozdělen ve:

- Výběžek pro horní čelist - **processus maxillaris**
- Výběžek pro dolní čelist - **processus mandibularis**

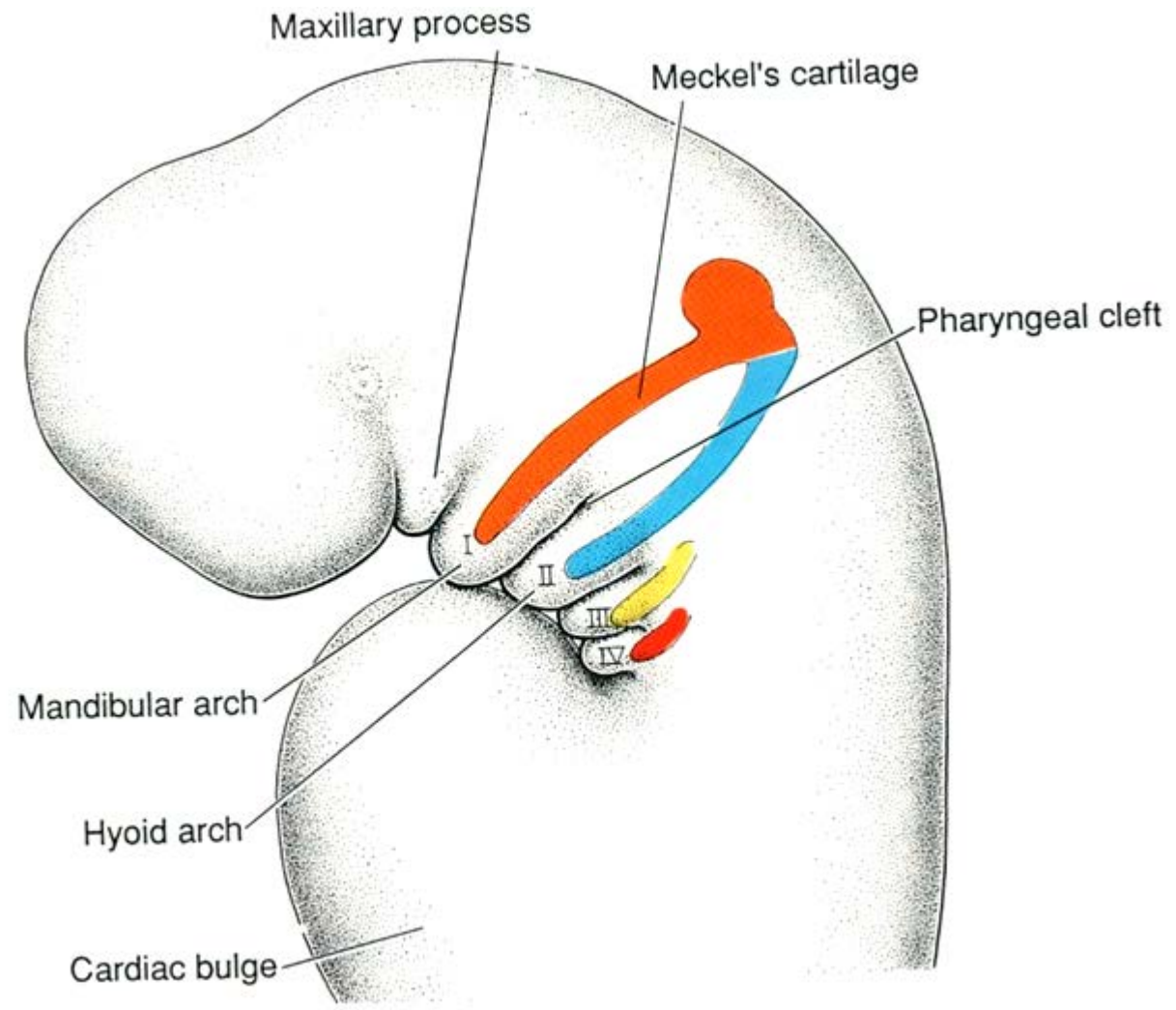
Z kaudálního okraje 2. oblouku (hyoidní) vyrůstá mezenchymová ploténka zvaná **operculum**, která se nakonec připojí k hornímu okraji srdečního hrbolu

Pod operculem - sinus cervicalis - zaniknou zbývající vklesliny (2. - 4.)



(z 1. vklesliny derivuje zevní zvukovod a kožní strana bubínku; v místě napojení 1. a 2. oblouku na týlní hrbol se založí sluchová ploténka (plakoda), přeměňující se záhy v jamku a nakonec váček (otocysta), ze kterého vyvine blanitý labyrint)

FARYNGOVÝ APARÁT



Vývoj obličeje

Základy obličeje se začínají rýsovat koncem 4. týdne okolo primitivní ústní jamky - **stomodeum**

Vývoj řídí 2 organizační centra:

- **Proencefalické** (leží rostrálně od notochordu a ventrálně od prosencefala)
- **Rhombencefalické** (ventrálně od zadního mozkového váčku)

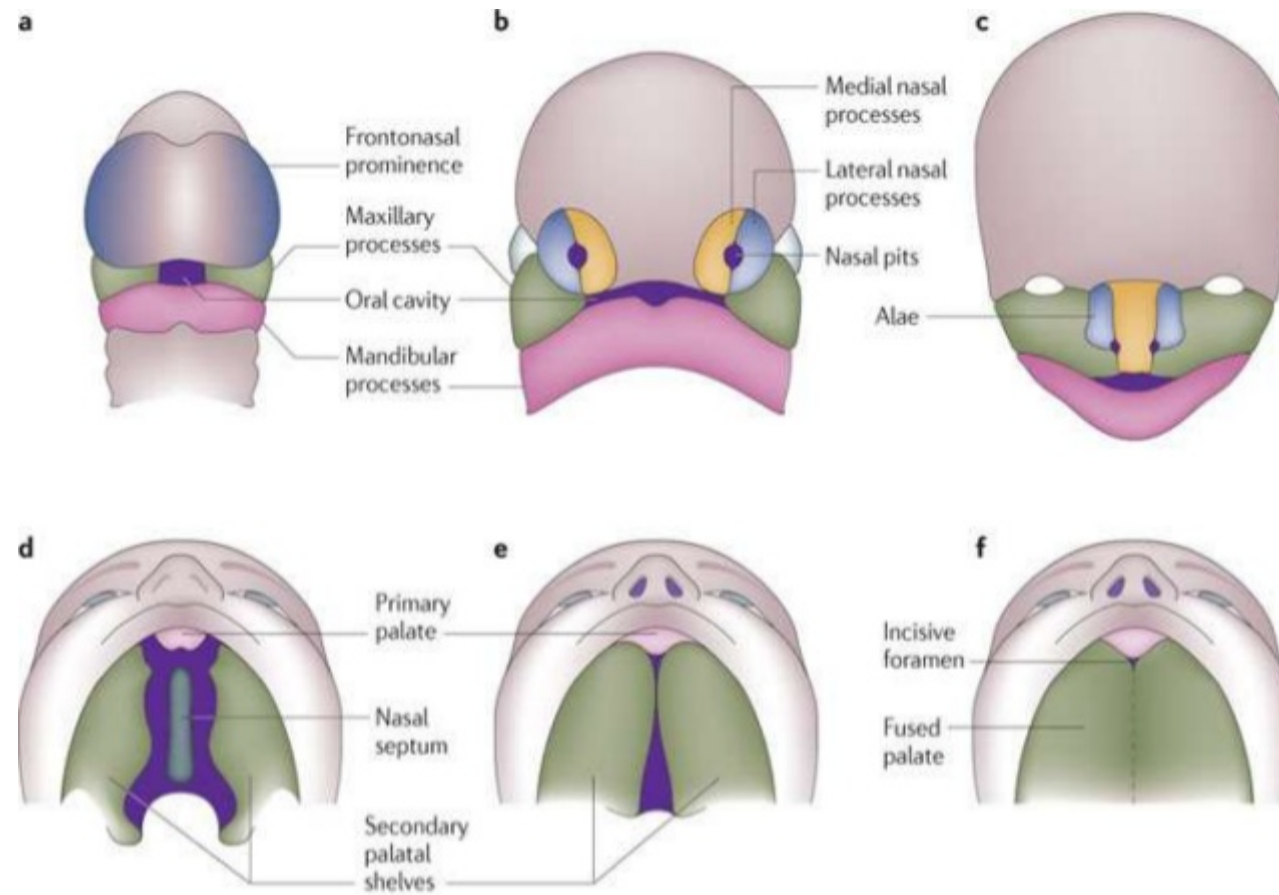
Zakládá se 5 výběžků:

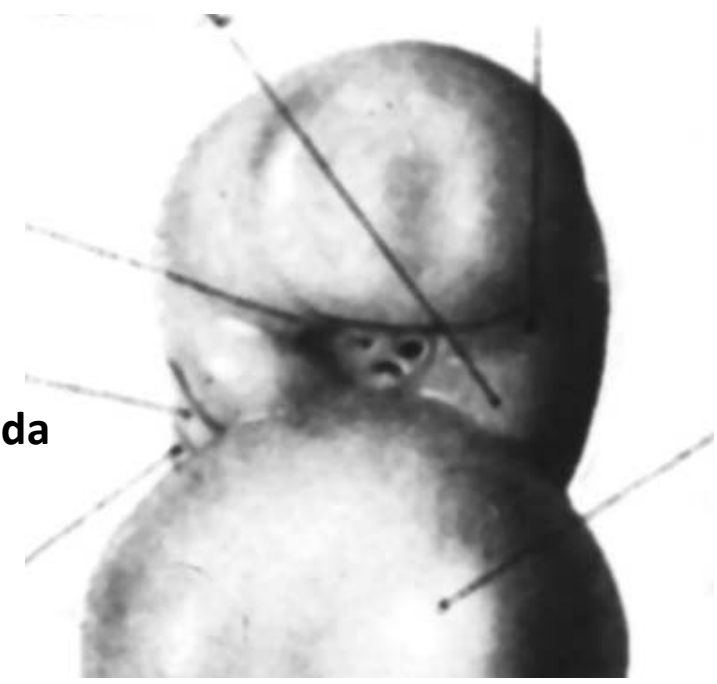
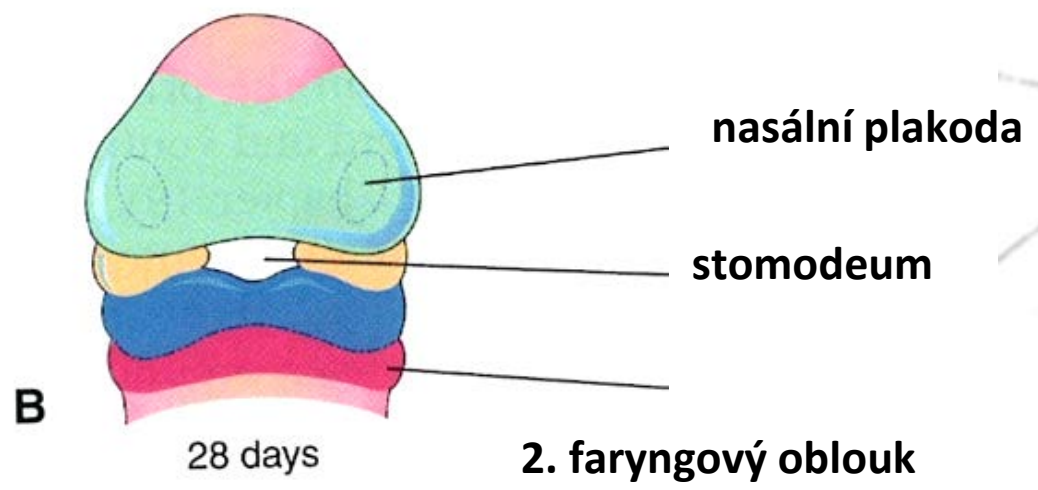
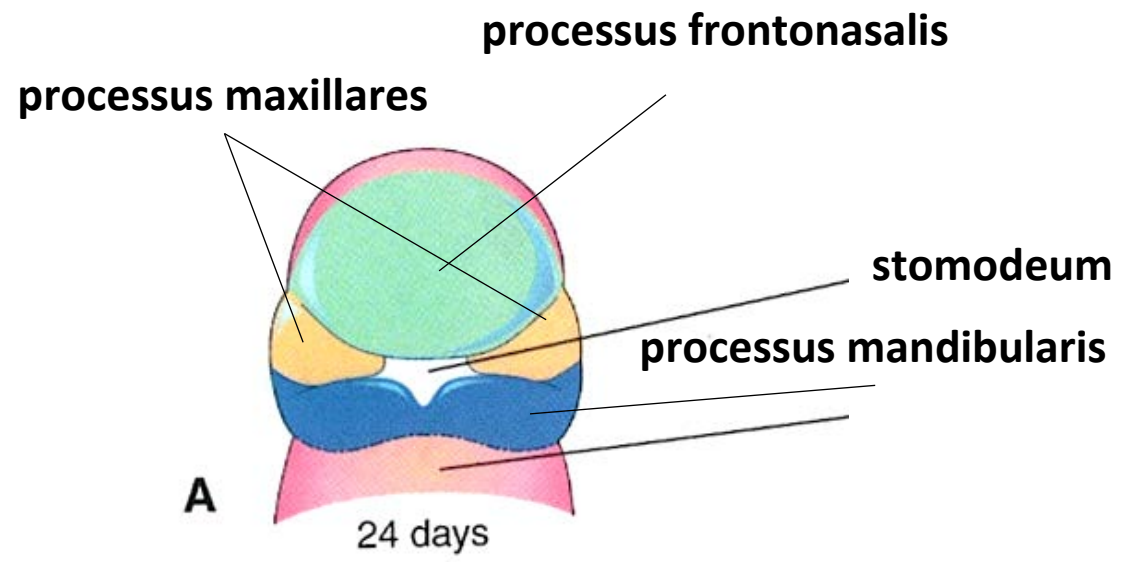
- nepárový **frontonazální výběžek**
- párové **maxilární výběžky**
- párové **mandibulární výběžky**

Podklad výběžků tvoří **ektomezenchym**, který do nich vcestoval z dolního mezencefalického a horního rhombencefalického úseku crista neuralis

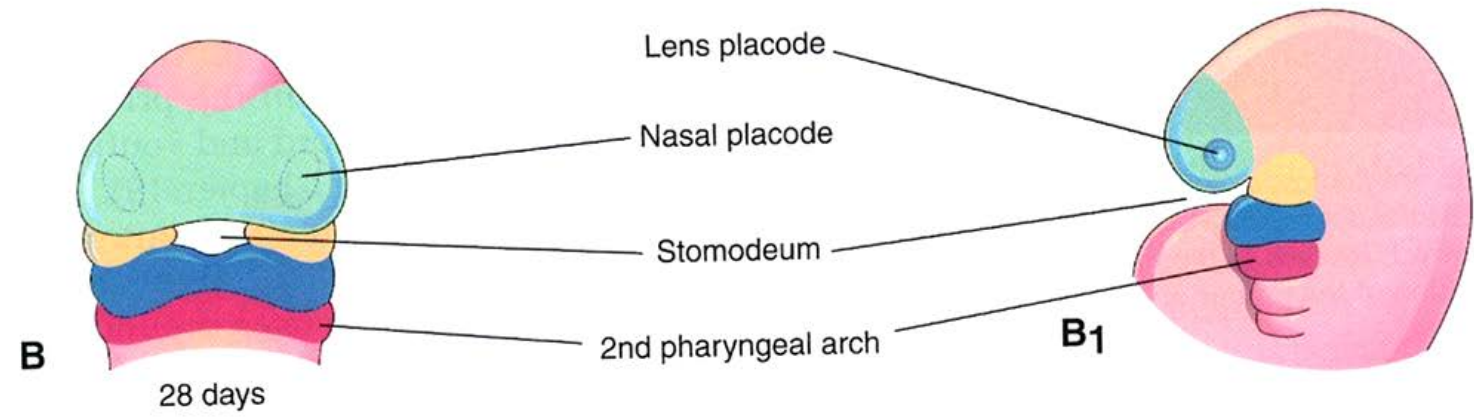
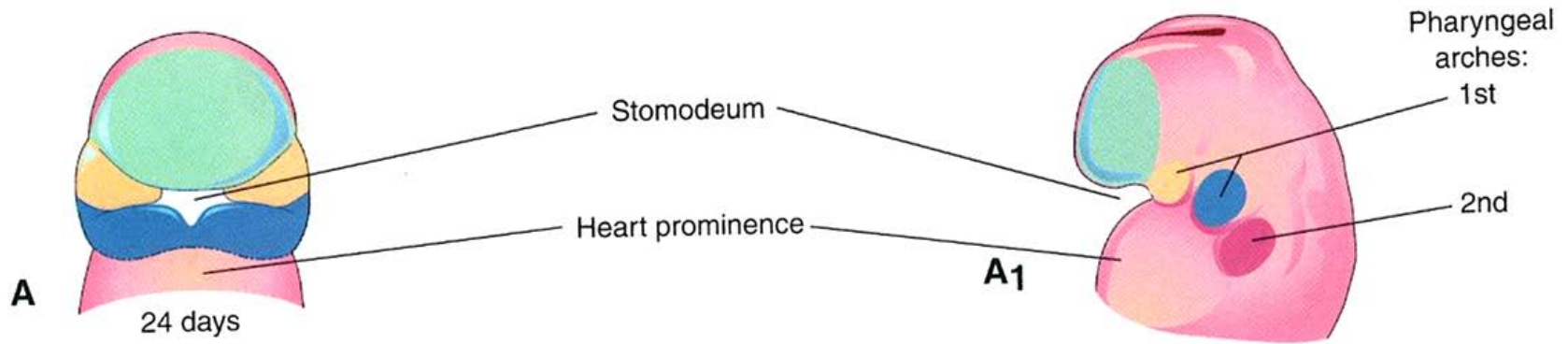
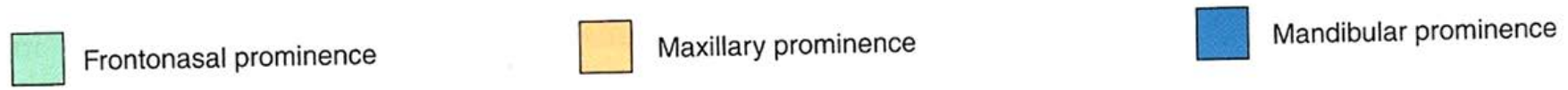
Povrch výběžků kryje **ektoderm**, jenž vystýlá i stomodeum; výběžky jsou zpočátku od sebe odděleny hlubokými zářezy. Jde o dynamický proces - začíná na přelomu 4. a 5. týdne vývoje a je ukončen zhruba v 8. týdnu. Spočívá v proliferaci ektodermu i ektomezenchymu výběžků a jejich dalším členění, přesunech (migraci) výběžků, v rozdílných růstových rychlostech (změny jejich velikosti) a ukončen **splynutím (fúzí)** výběžků.

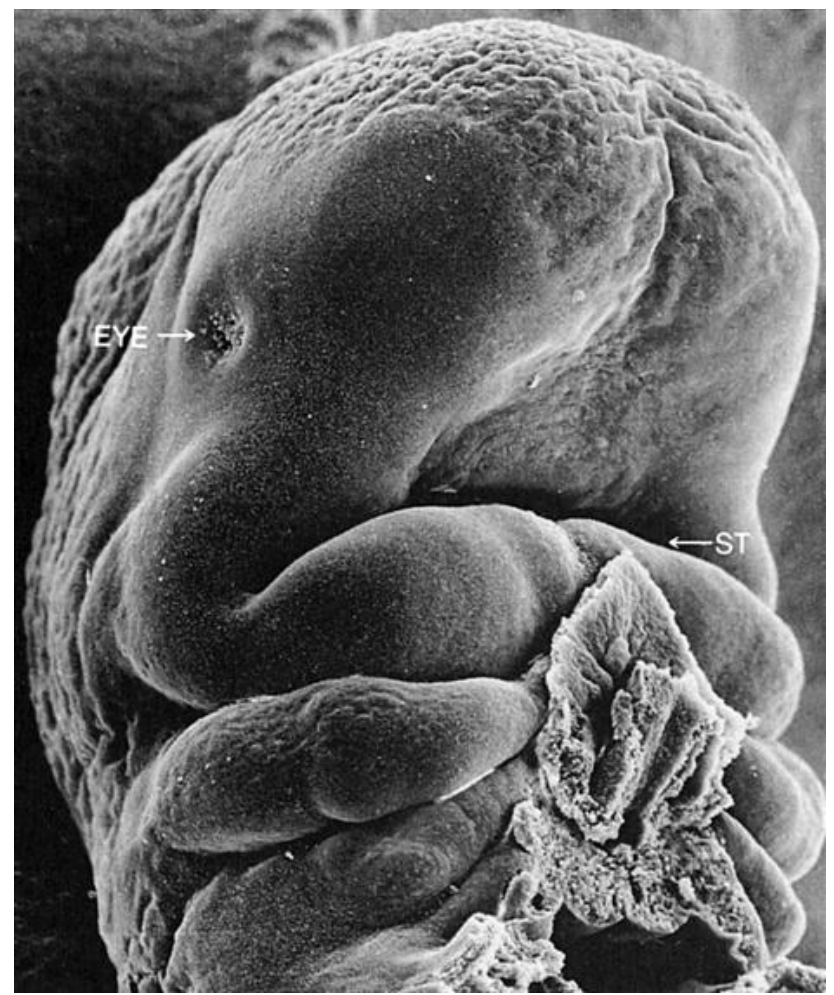
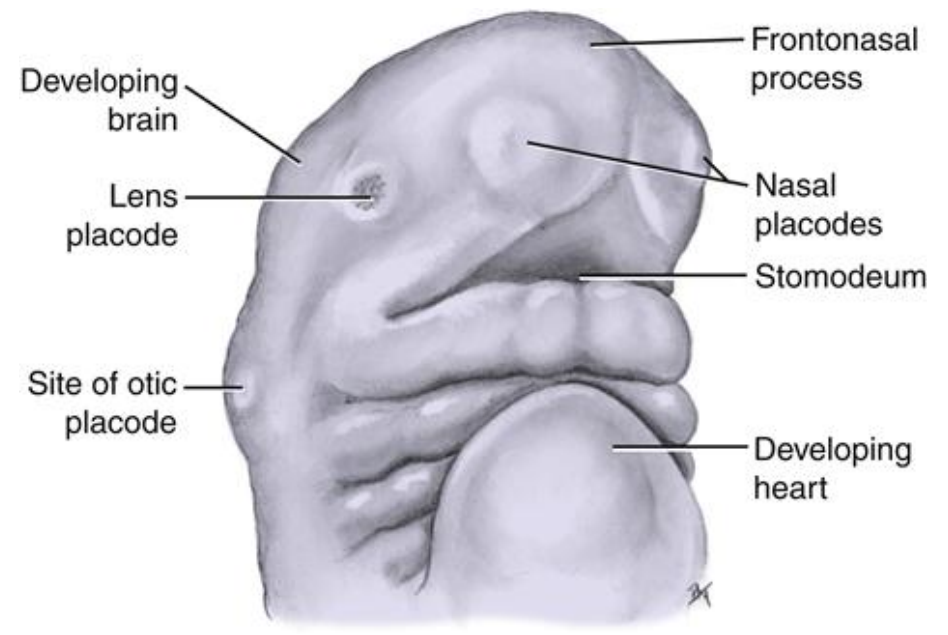
VÝVOJ OBLIČEJE

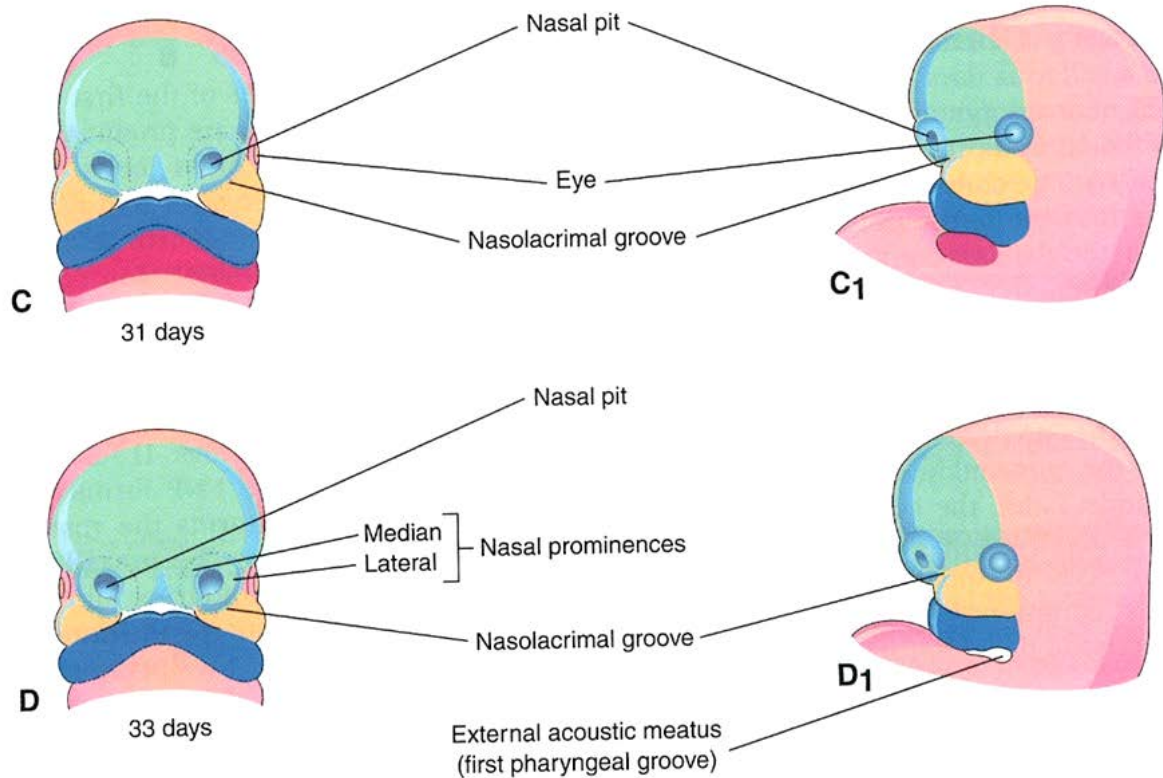




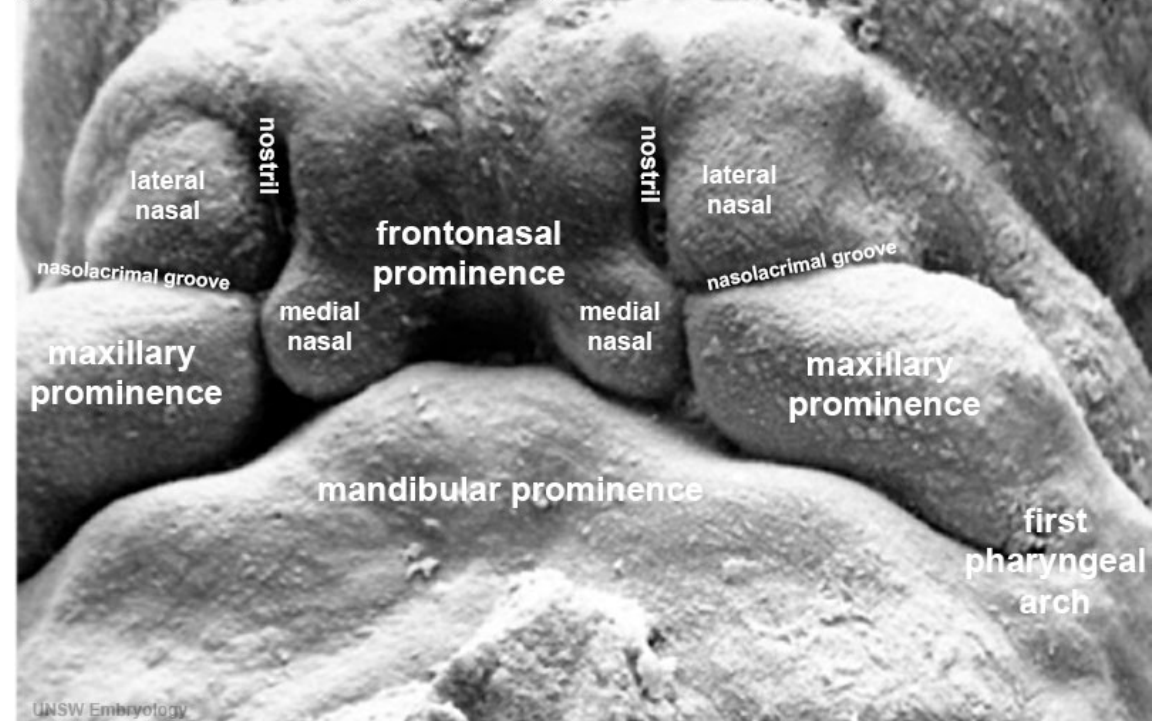
VÝVOJ OBLIČEJE



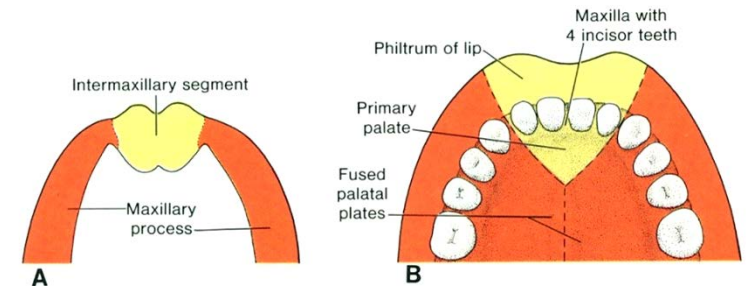




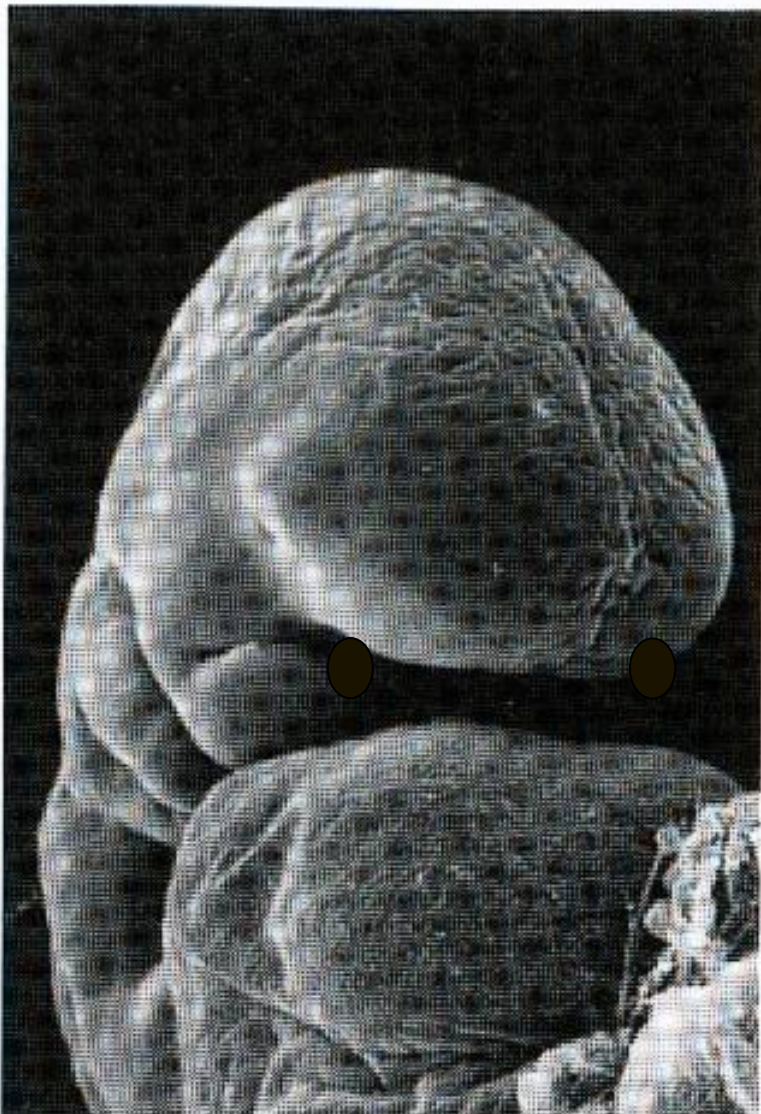
Human Embryo Face
(SEM, week 7, Carnegie stage 18)



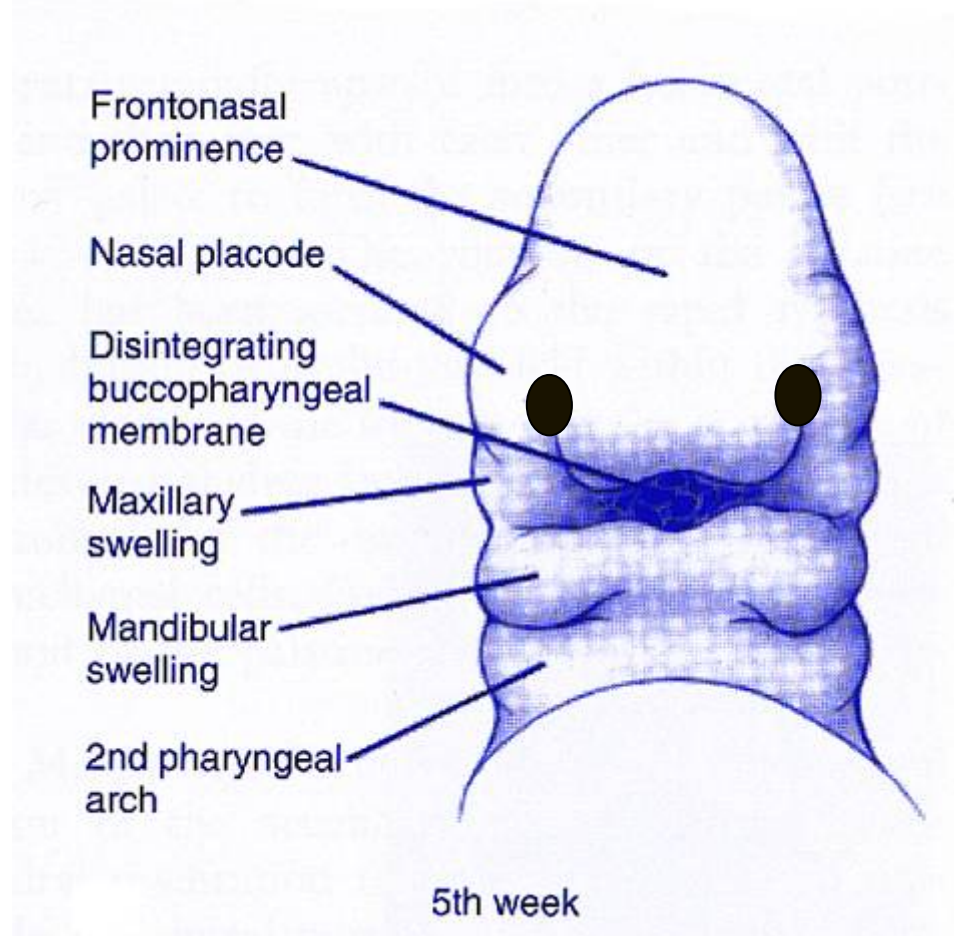
- Čichové jamky jsou ohraničeny vally – **mediální a laterální nosní vally**
- Zbytek čelního valu vytvoří **area triangularis** (základ pro hřbet a hrot nosu)
- Mediální nosní vally spolu srostou a vsouvají se mezi maxilární výběžky jako **intermaxilární segment** (dávají vznik střední části horního rtu, části horní čelisti v oblasti řezáků a části patra – primární patro)



Frontonazální výběžek (vyvine čelo, nos - kořen, hřbet, špička a křídla a střední část horního rtu - *philtrum*)



4th week

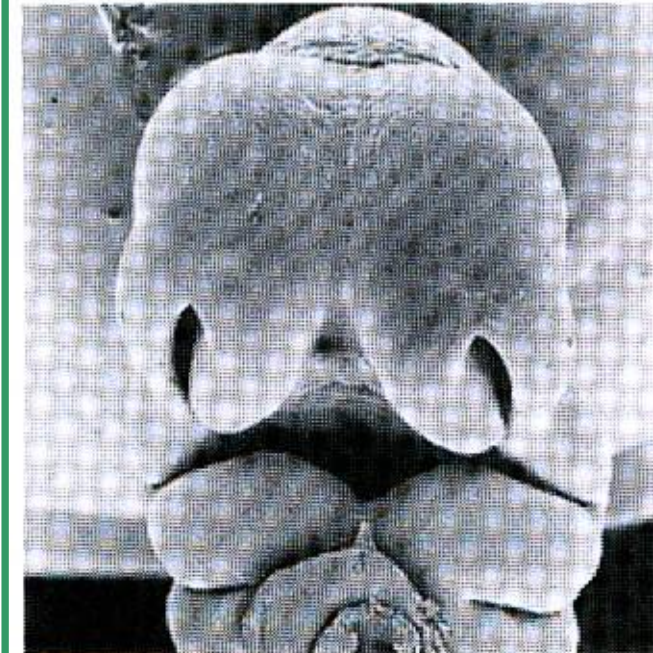
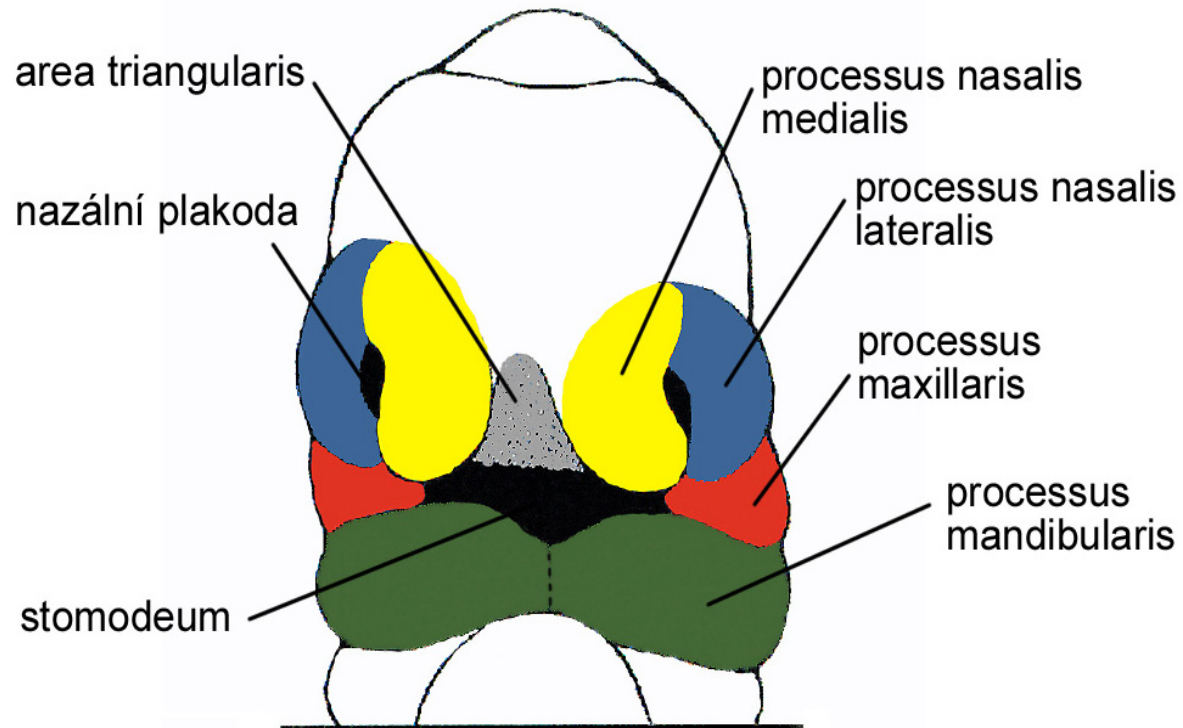


Po vytvoření jamek se okolní ektomezenchym rozdělí ve 2 podkovovité valy :

Processus nasalis medialis

Processus nasalis lateralis

*Trojúhelníková oblast mezi mediálními nosními výběžky se nazývá **area triangularis***



Early 6th week

Intermaxilární segment

Pravý a levý processus nasalis medialis splynou ve střední rovině v nepárový **intermaxilární segment**

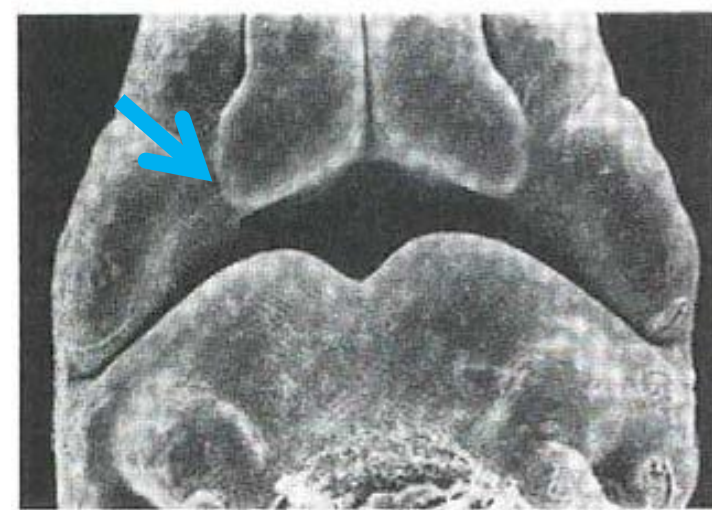
Z horního úseku segmentu se vyvine hřbet a špička nosu (dorsum et apex nasi)

Dolní úsek segmentu (tzv. *area infranasalis*) prolifерuje směrem k ústnímu otvoru a vsune se mezi mediální konce obou processus maxillares a dá původ střední části horního rtu (**philtrum**)

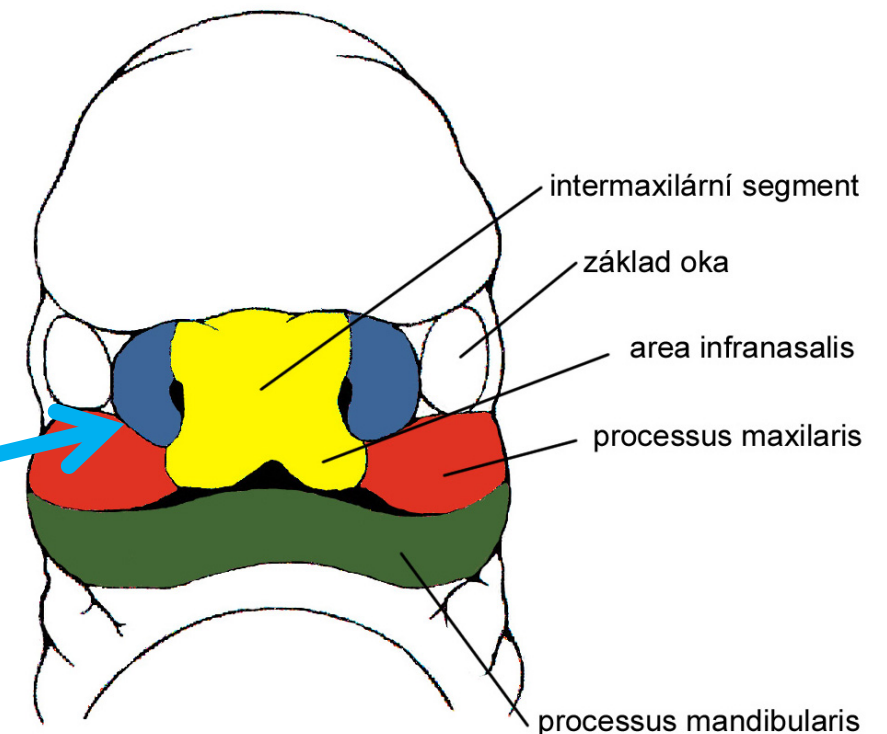
Jednotný horní ret vznikne až po srůstu intermaxilárního segmentu s processus maxillares

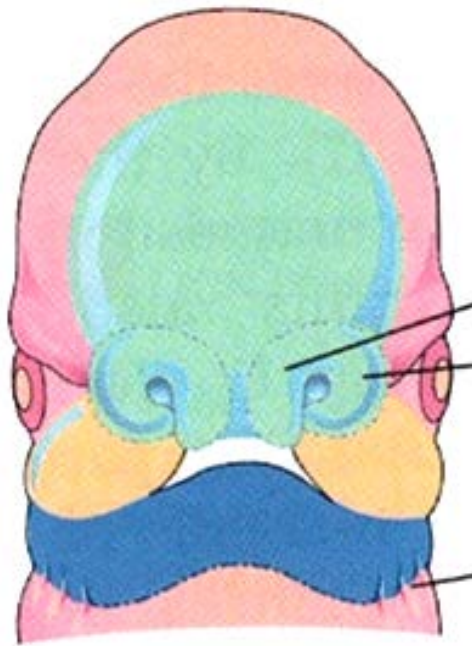
Z *area triangularis*, která se během fúze mediálních nosních výběžků přemístí nad intermaxilární segment, pochází **radix nasi**

Laterální nosní výběžek se nachází nad maxilárním výběžkem a je původně oddělen žlábkem: **nasomaxilární žlábek (okulonazální rýha)**

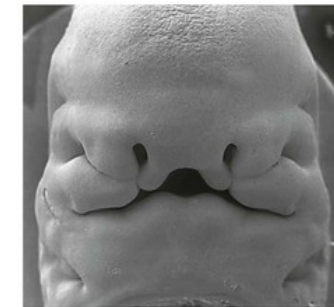
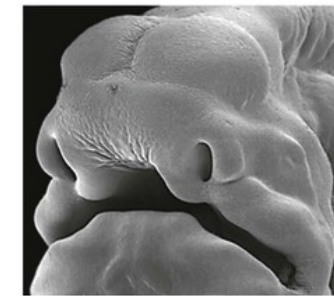
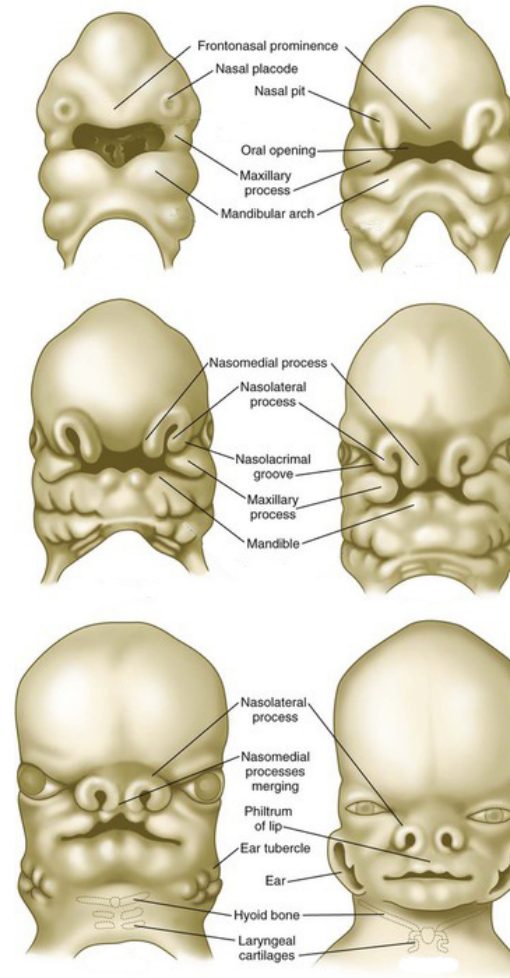


Early 7th week





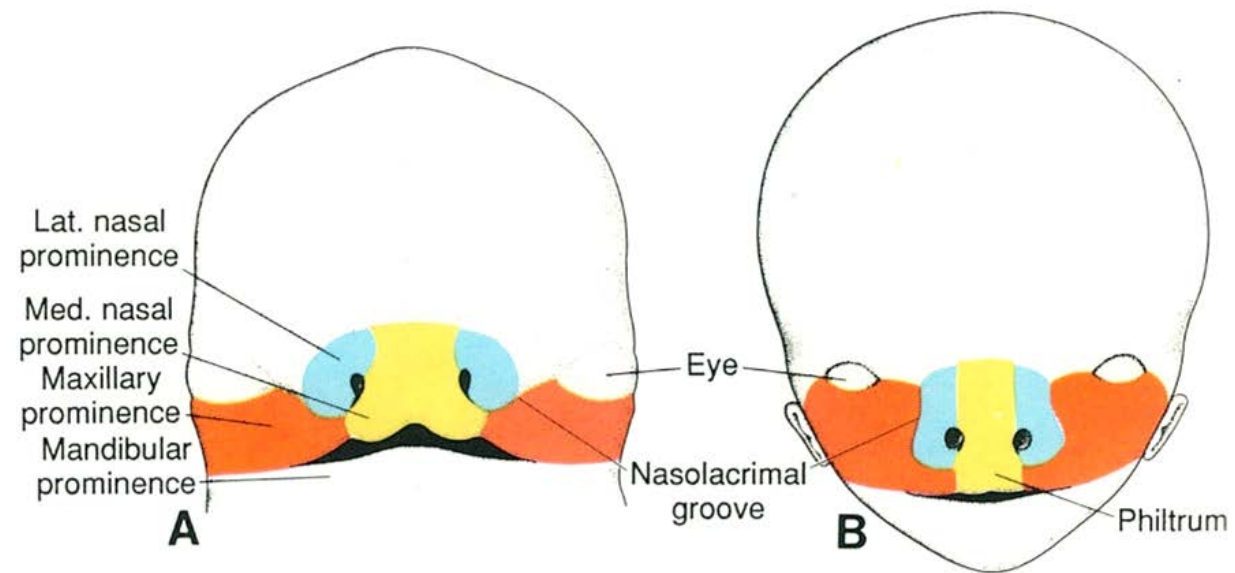
35 days



Maxilární výběžky srostou

1. s **intermaxilárním segmentem** (vytvoření horní čelisti a rtu)
2. s **laterálními nosními valy** (zbytek horní čelisti a křídla nosu)

Laterální nosní valy jsou od maxilárních zpočátku odděleny rýhou – sulcus nasolacrimalis, která se uzavře a vytvoří slzný kanálek



7. týden



Shrnutí časového průběhu srůstů obličejových výběžků

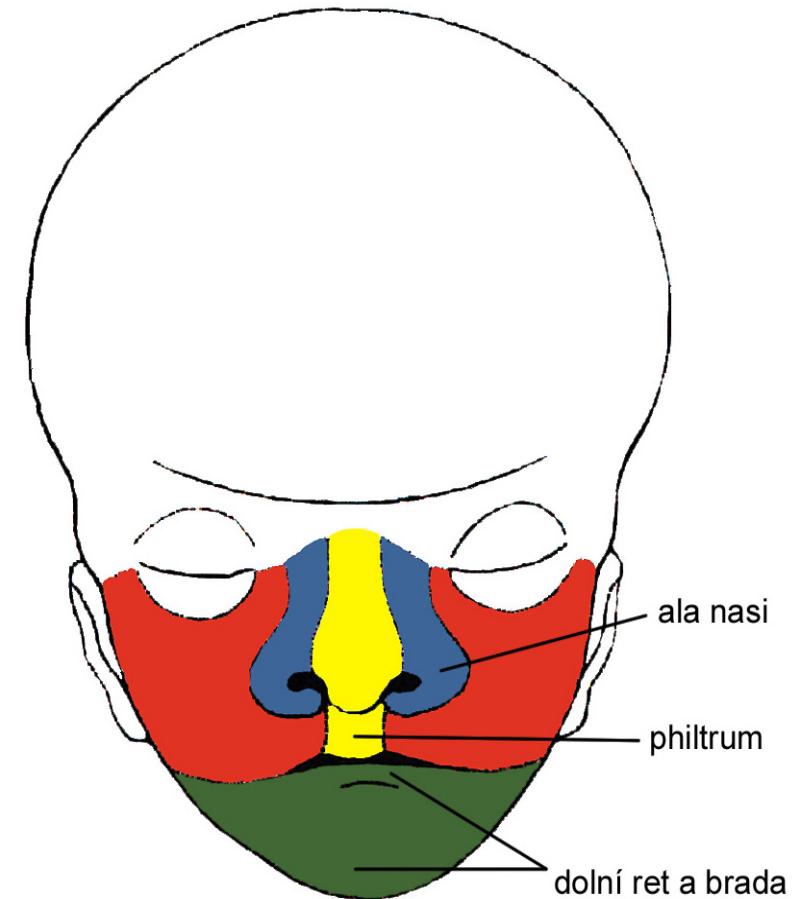
Mezi 5. - 7. týdnem

Počátkem 5. týdne srostly mediální konce mandibulárních výběžků - **dolní ret a brada**

Na začátku 6. týdne - srůst mediálních konců maxilárních výběžků s oběma okraji intermaxilárního segmentu – **jednotný horní ret**

V polovině 7. týdne na každé straně sroste processus nasalis lateralis s horní hranou maxilárního výběžku – **zanikne nazomaxilární rýha**

Na rozhraní 7 - 8. týdne srostou ještě zadní úseky výběžků pro horní a pro dolní čelist na téže straně – **zúžení rima oris**

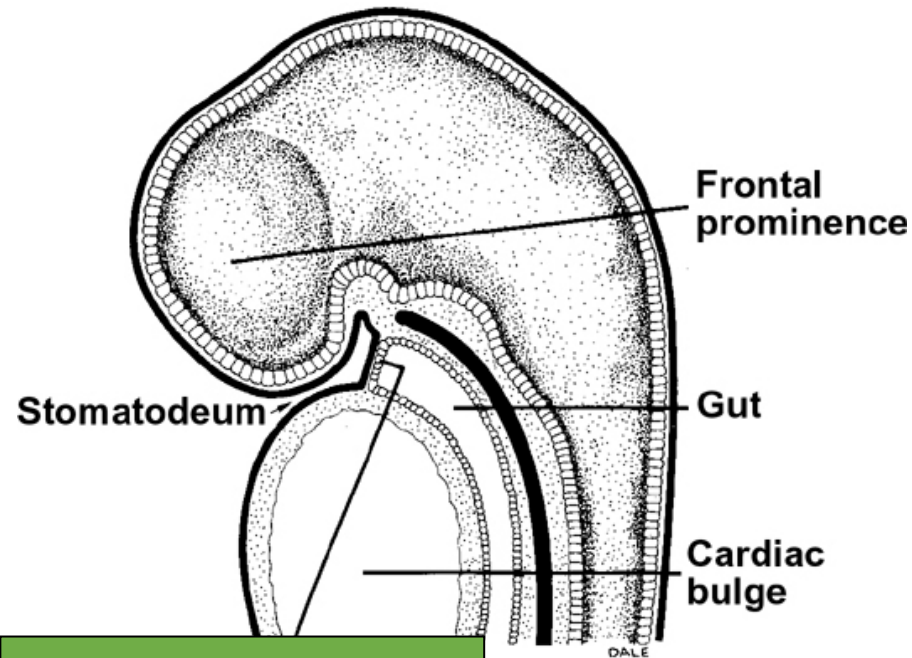


Vývoj ústní a nosní dutiny

Z primitivní ústní jamky - **stomodeum**

Stomodeum spojuje **primitivní ústní otvor** s tělním povrchem

Dno jamky (**oro-**)faryngová membrána

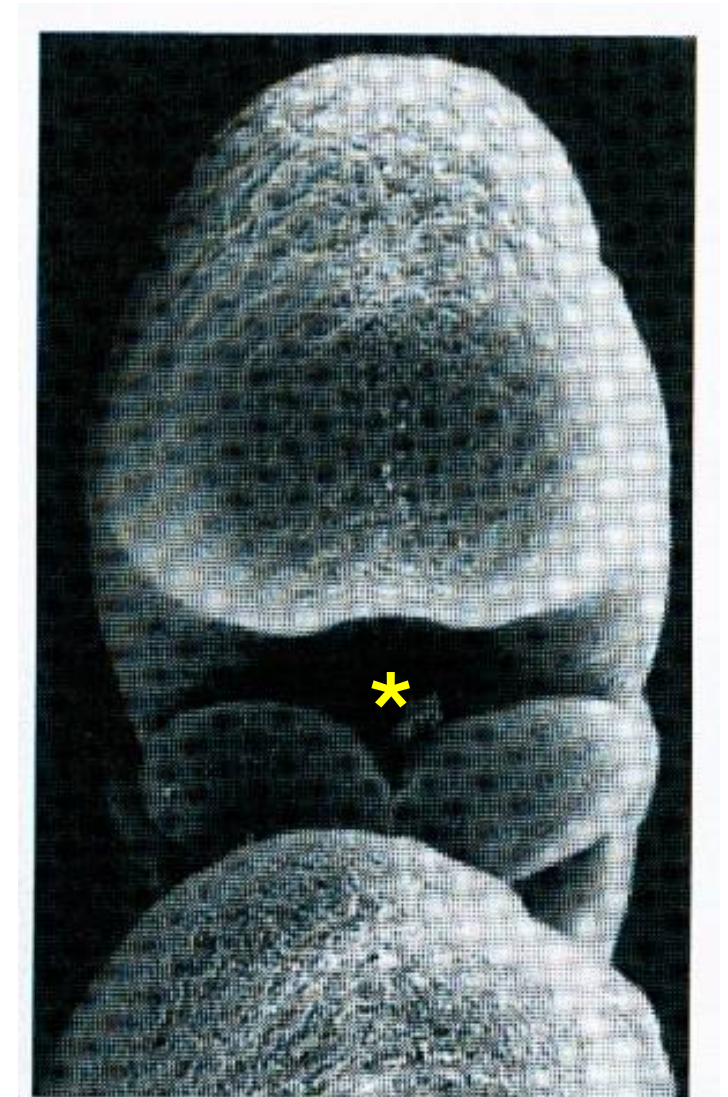


**membrana
oropharyngea**

Copyright © 2003, Mosby, Inc., All rights reserved.

Po proděravění orofaryngové membrány komunikace s faryngem

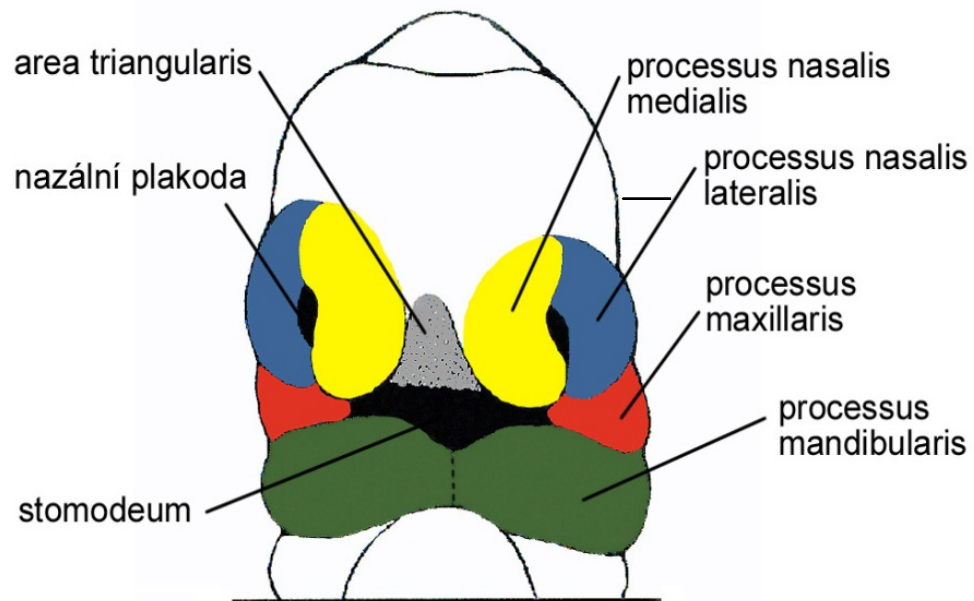
Strop stomodea - mezenchym a ektoderm čelního výběžku



4th week

Dutina nosní

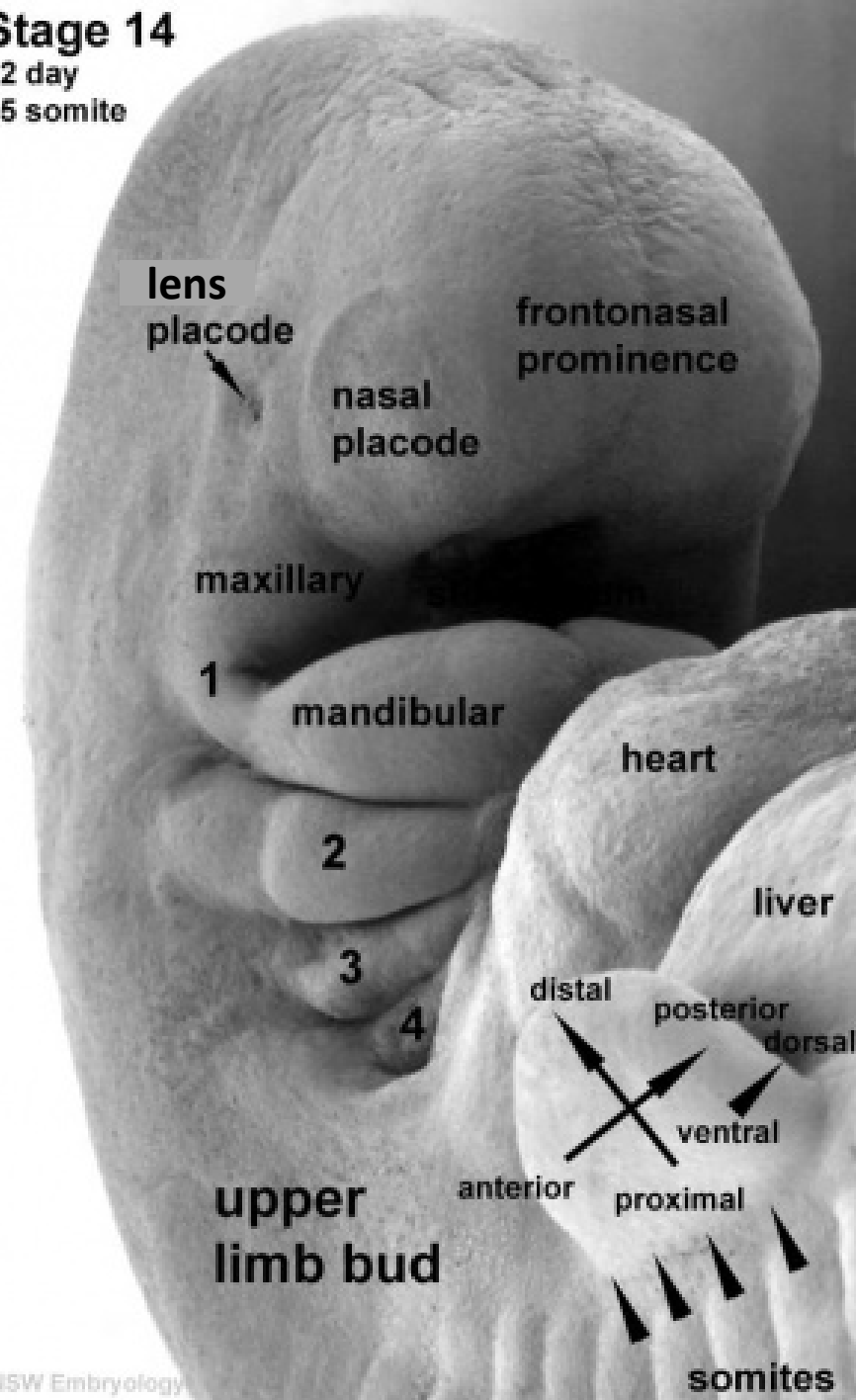
Nosní plakody → Nosní jamky → Nosní kanálky - rostou dozadu a dolů až se přiblíží ke stropu stomodea



Stage 14

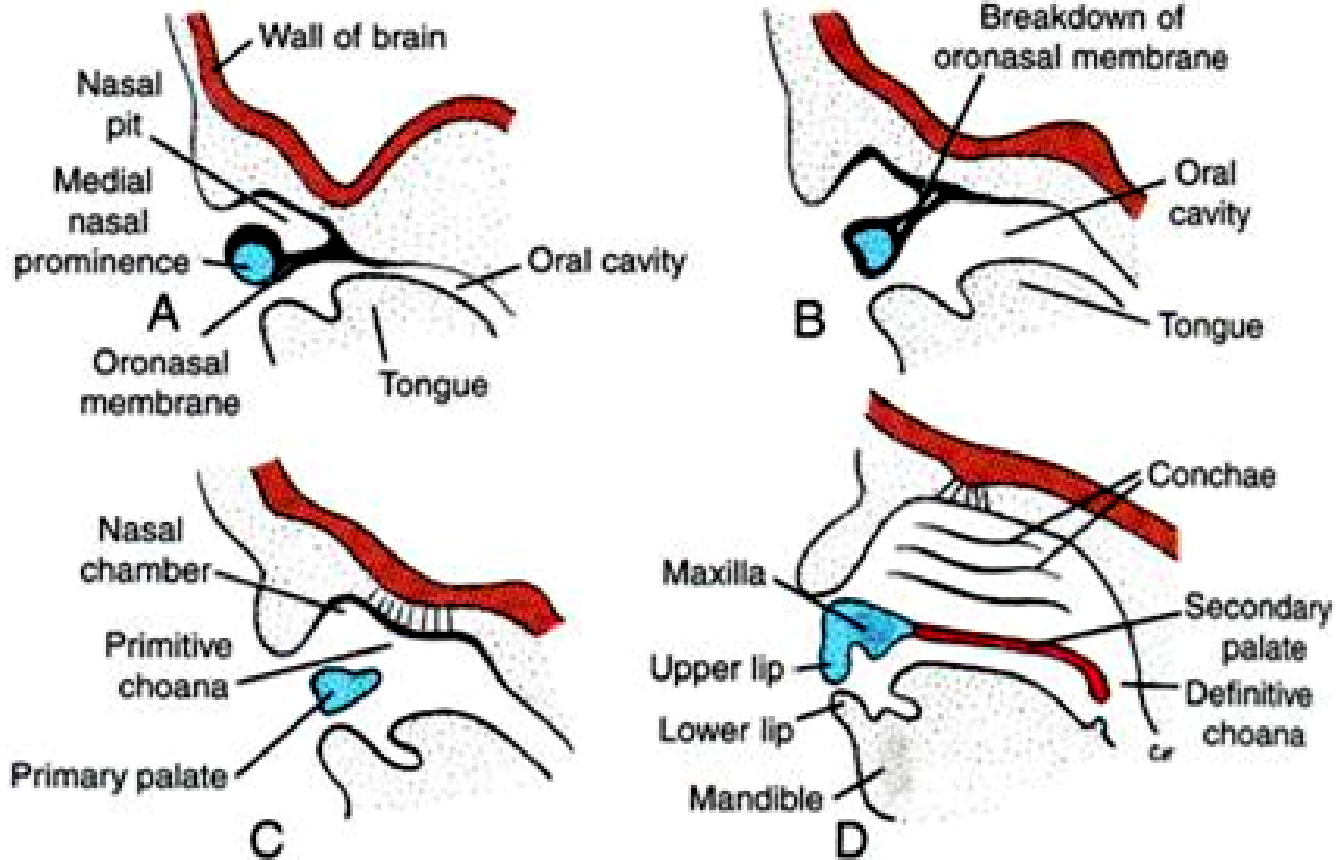
32 day

35 somite



Odděluje je dvouvrstevná epitelová přepážka - ektoderm nosního kanálku a ektoderm stomodea **oronazální (bukonazální) membrána**

Když membrána perforuje (konec 5. t.), nosní kanálky se otevřou do stomodea otvorem - **primitivní choana**



společná dutina ústní a nosní
(oronazální dutina)

cca 7 dnů

Vývoj patra (palatogeneze)

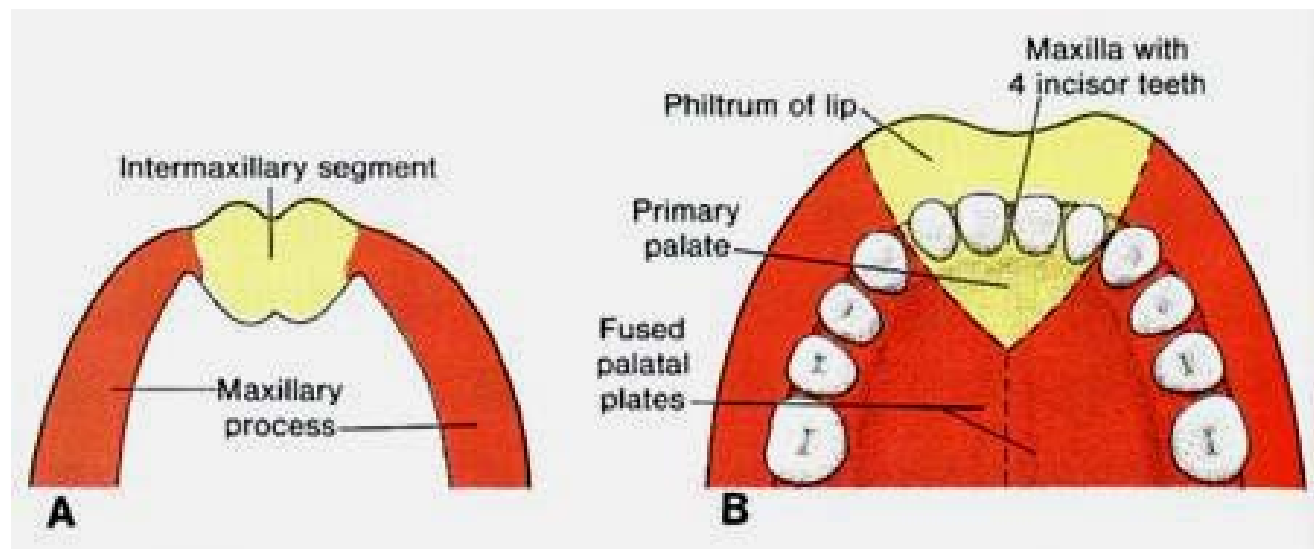
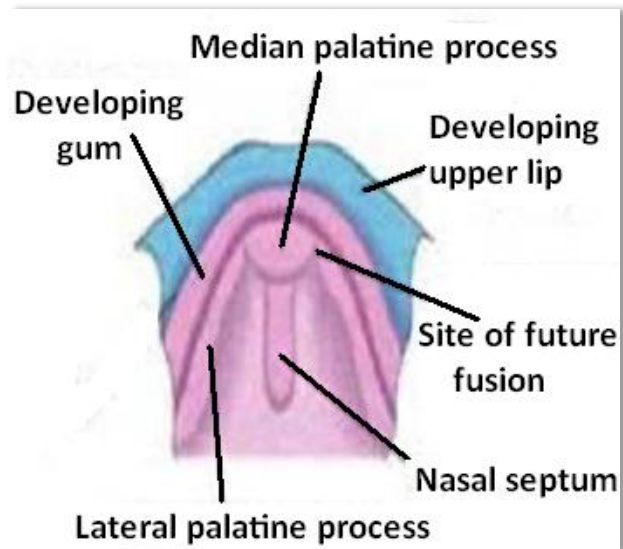
V polovině **6. týdne** se oronazální dutina počne dělit pomocí horizontální přepážky v definitivní:

nosní dutinu a ústní dutinu

Začíná v 6. týdnu, končí cca v 10. týdnu

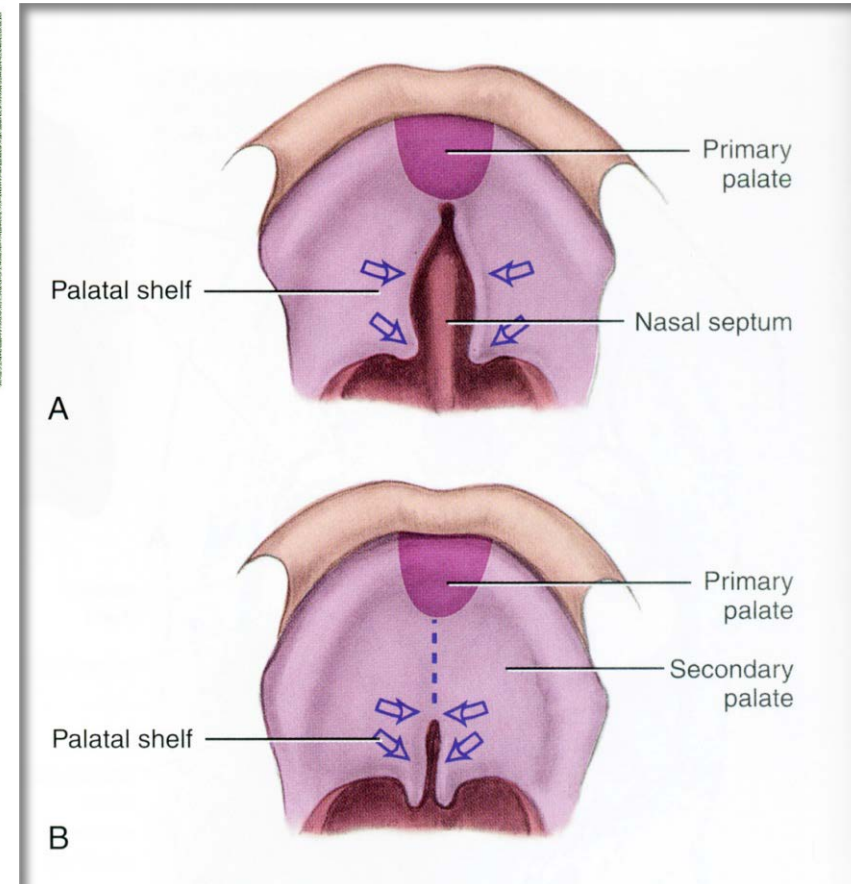
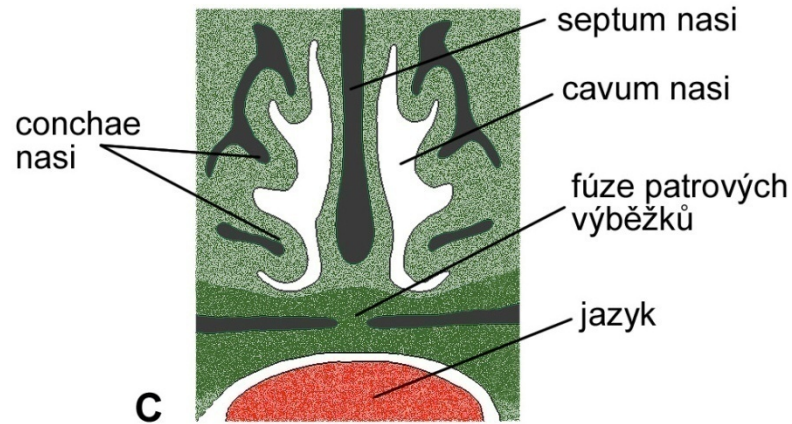
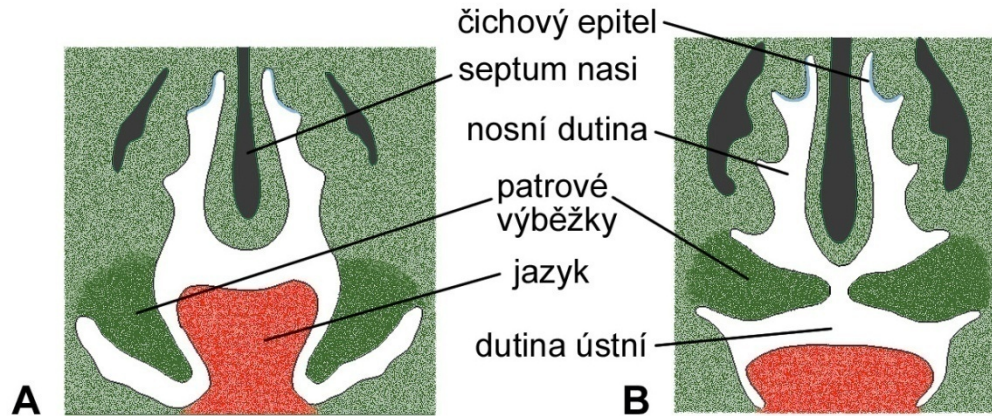
3 základy:

a) **mediální patrová ploténka** - vyrůstá ze zadní strany **intermaxilárního segmentu** (splynulých processus nasales mediales) - pol. 6. týdne; má klínovitý tvar a **derivuje malý úsek patra před papila incisiva**, zvané **primární patro**



Vývoj patra (palatogeneze)

b) laterální patrové ploténky (patrové výběžky) – vyrůstají z mediální strany processus maxillares - konec 6. týdne - původ tzv. sekundárního patra



Patrové ploténky zpočátku rostou kaudálně (po stranách základu jazyka), koncem 7. týdne se zvedají do horizontální polohy „horizontalizace patrových plotének“ (kaudální sestup jazyka způsobený vertikálním růstem výběžků pro dolní čelist), mediální konce plotének rostou proti sobě - **poč. 8. týdne se setkají a pak srostou**

Vývoj patra (palatogeneze)

Místo srůstu je patrné na orální straně patra jako
raphe palati

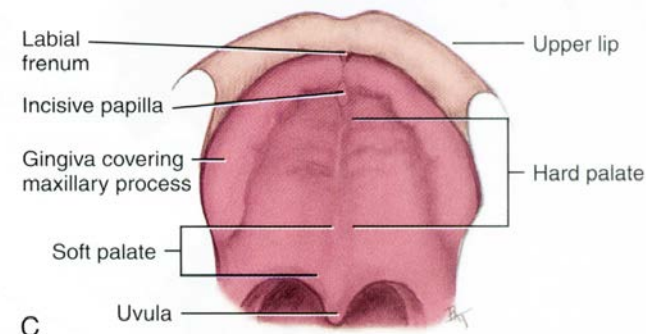
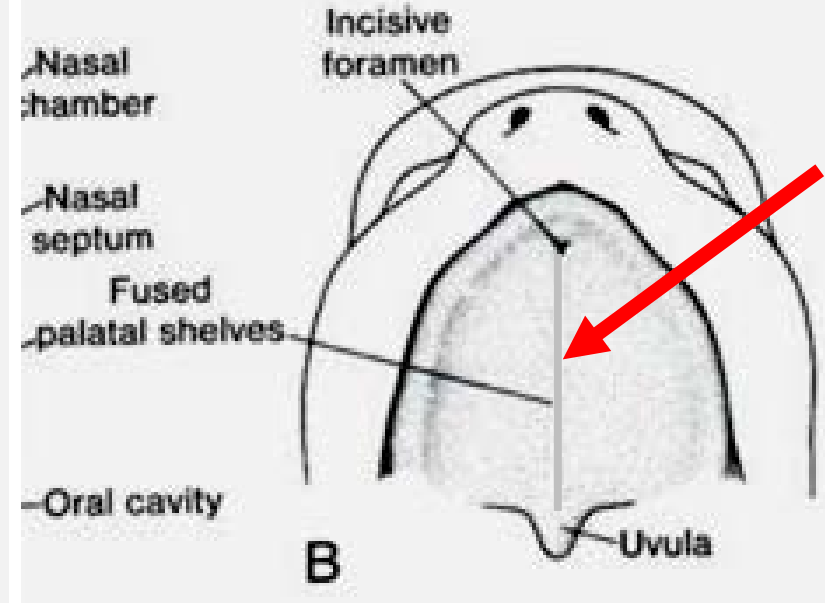
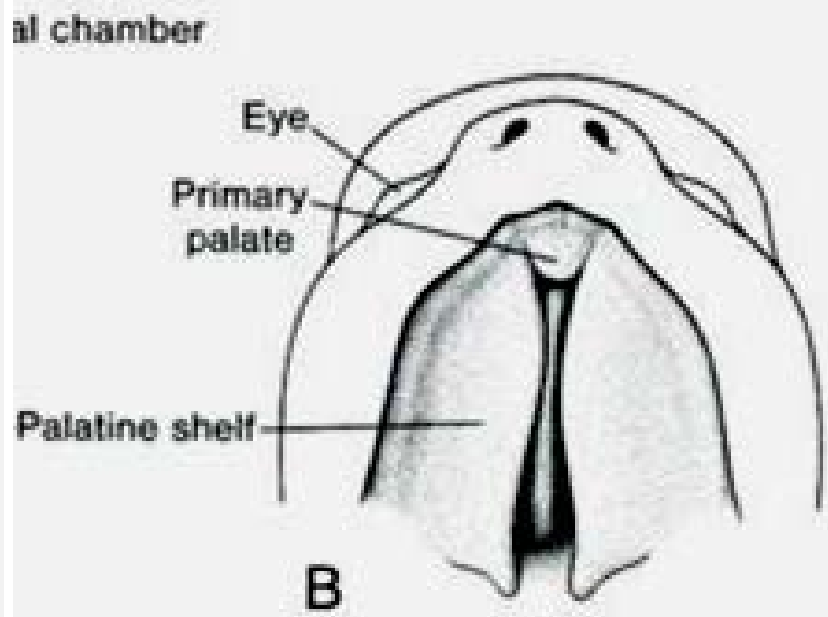
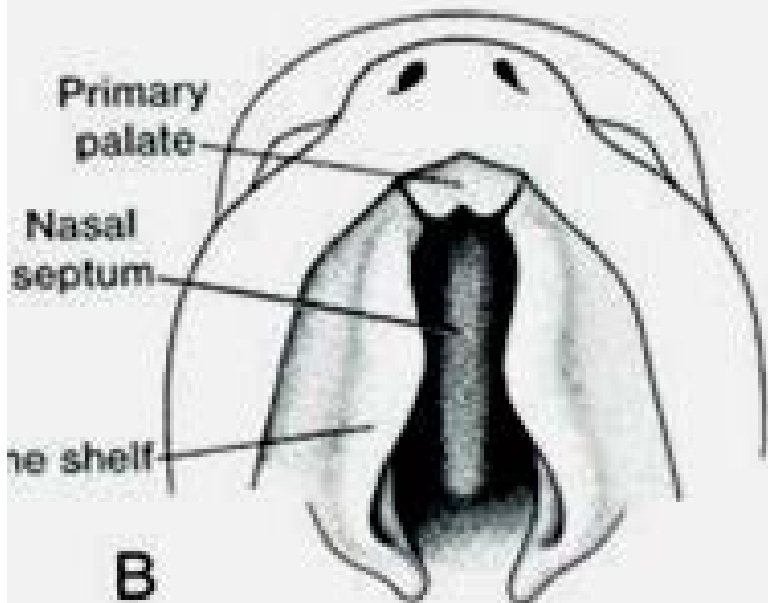


FIGURE 5-10 Later stages of nasal septum development showing its fusion with the final palate (A and B) in order to separate the nasal and oral cavities completely (C).



Vývoj patra (palatogeneze)

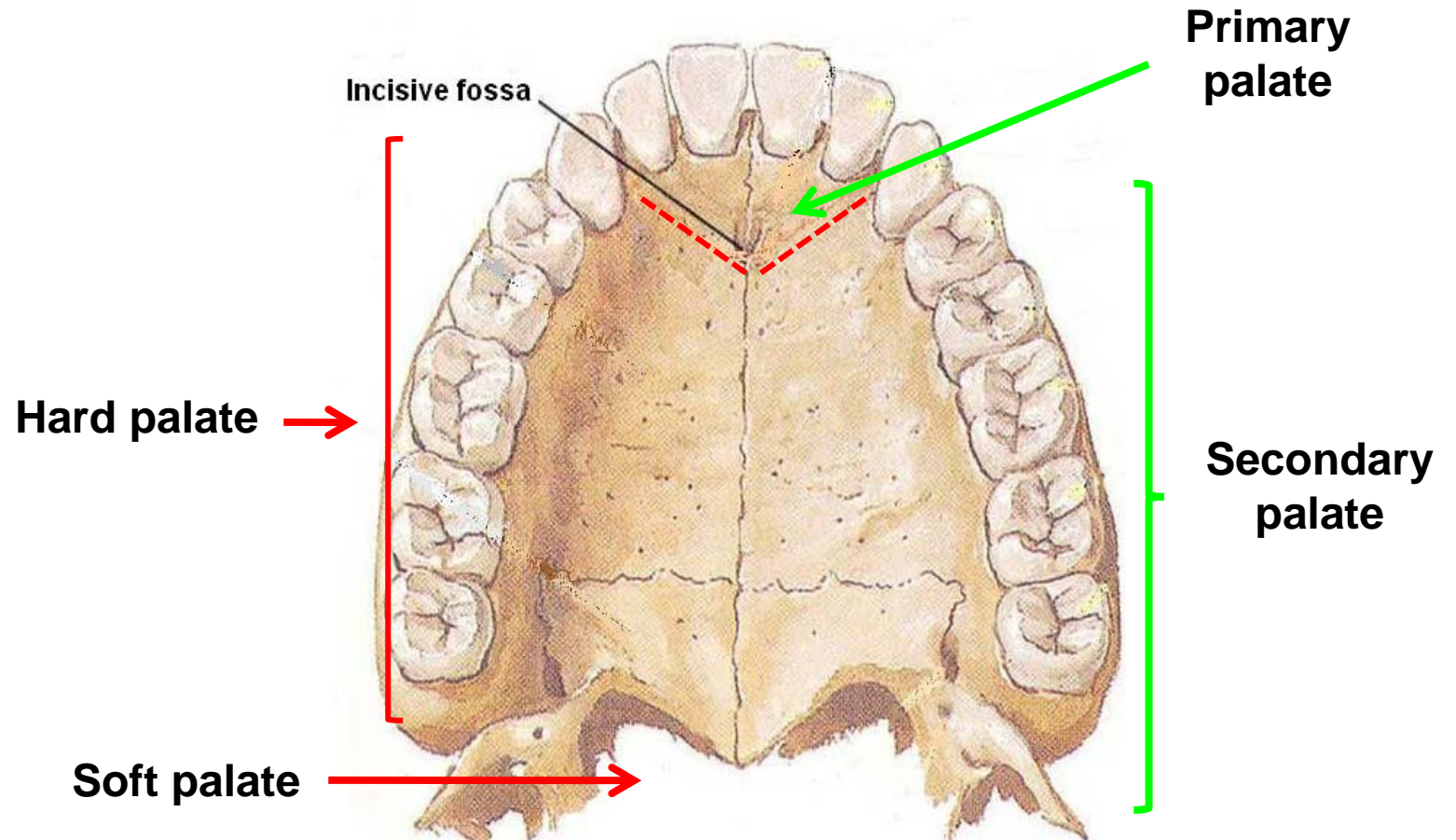
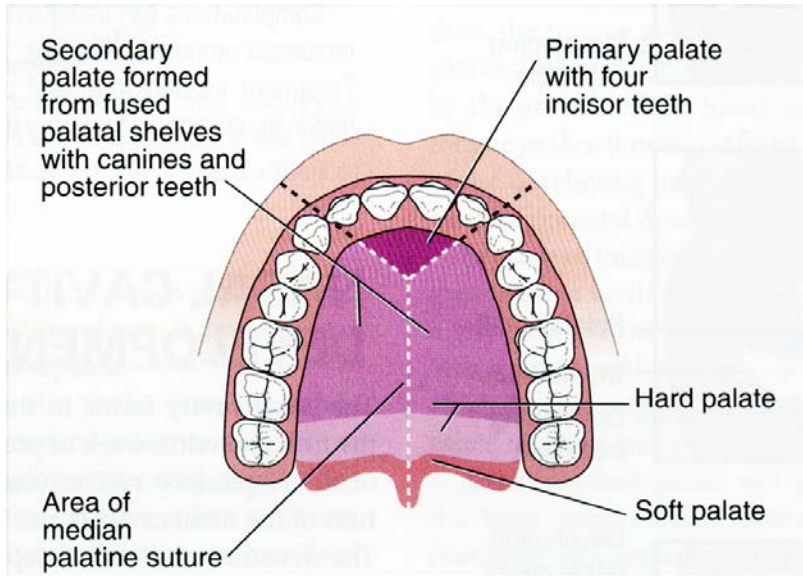
Ve stejném čase srostou přední hrany laterálních patrových plotének s nepárovou mediální ploténkou - **jednotné patro**

V linii srůstu všech tří částí se otevírá Foramen incisivum

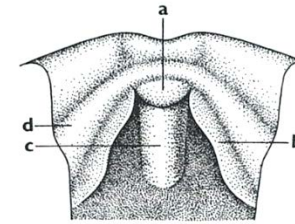
Mezenchym primárního patra a patra sekundárního (až na krátký oddíl dorsální) pak osifikuje (intramembranózně) a patro se rozliší na:

Patro tvrdé - palatum durum

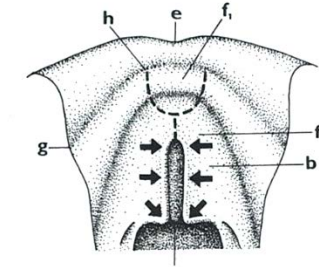
Patro měkké - palatum molle a čípek (uvula)



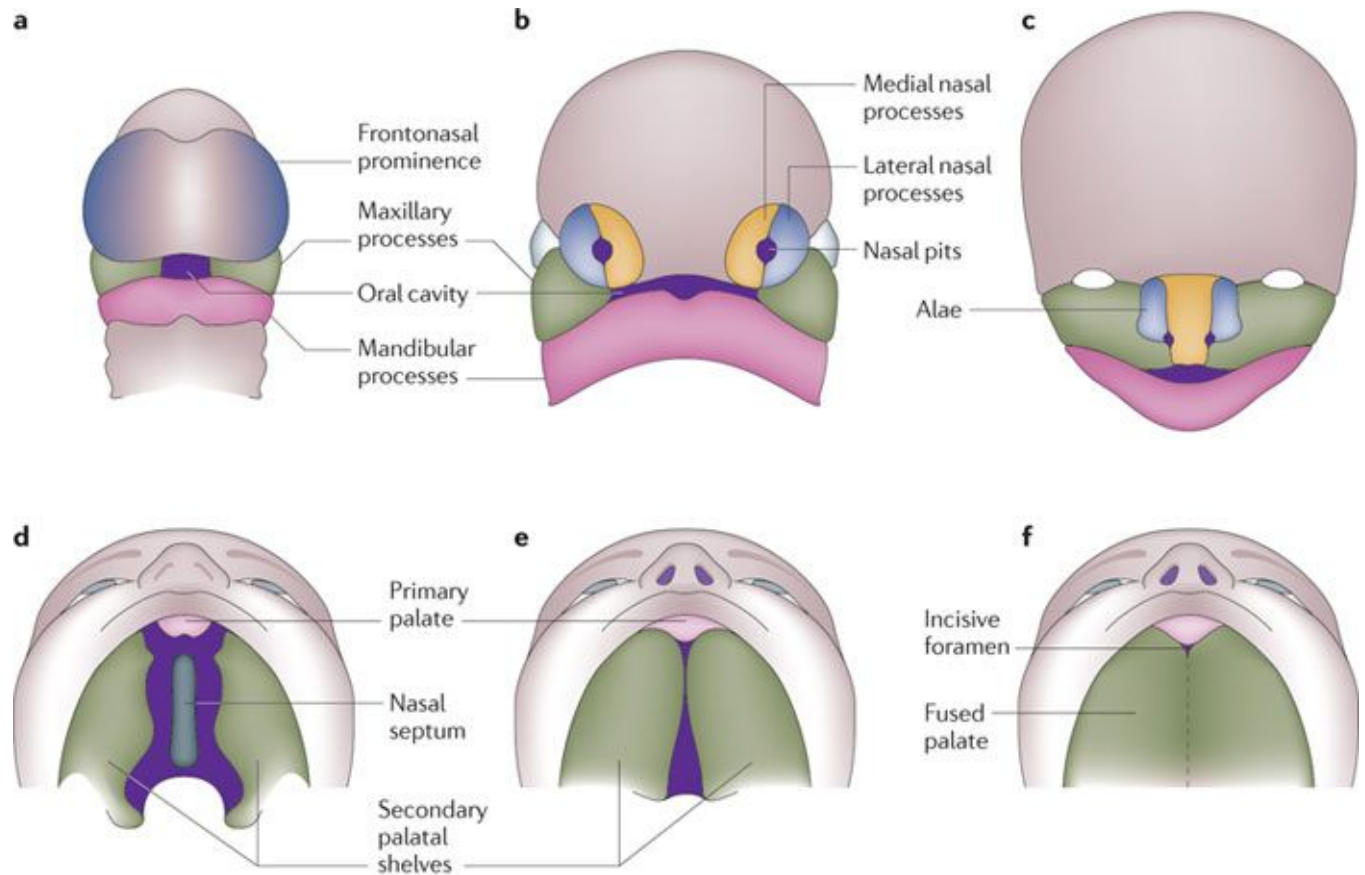
- **primární patro** (intermaxilární segment)
- **sekundární patro** (laterální patrové ploténky)



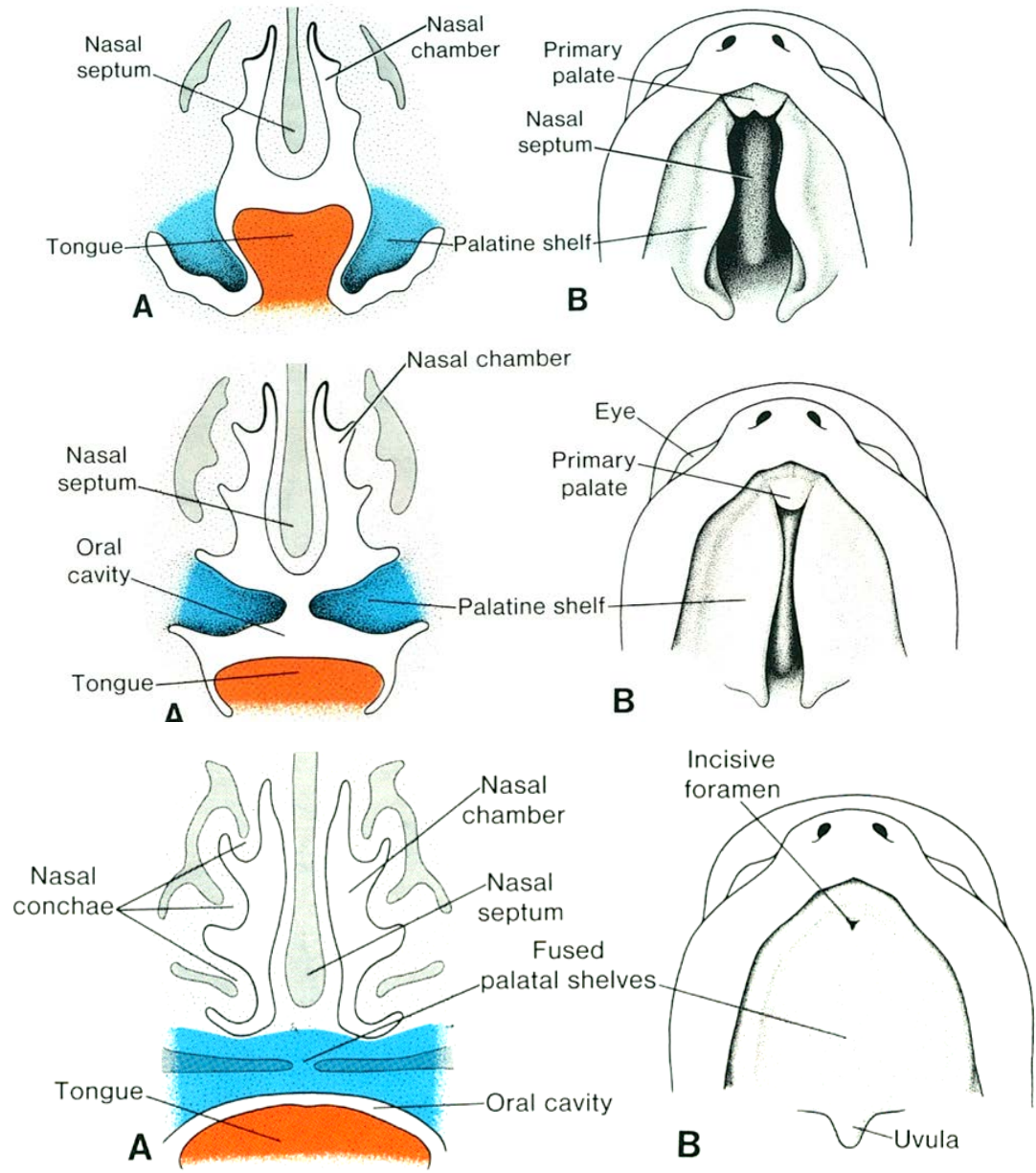
A



B



VÝVOJ OBLIČEJE - PATRO



Vývoj předsíně dutiny ústní

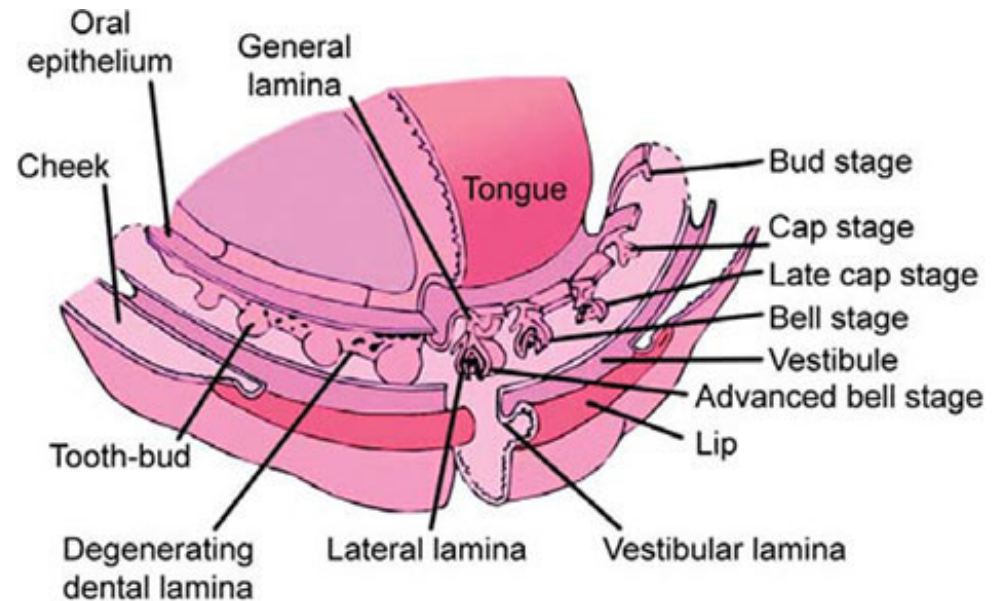
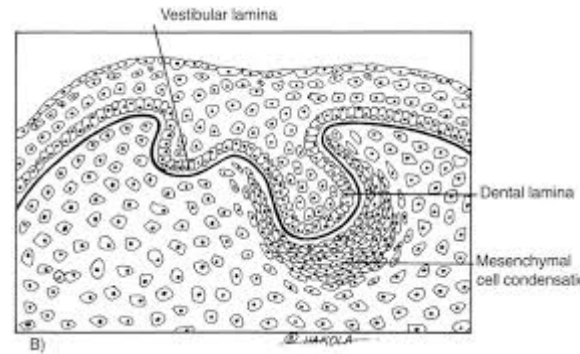
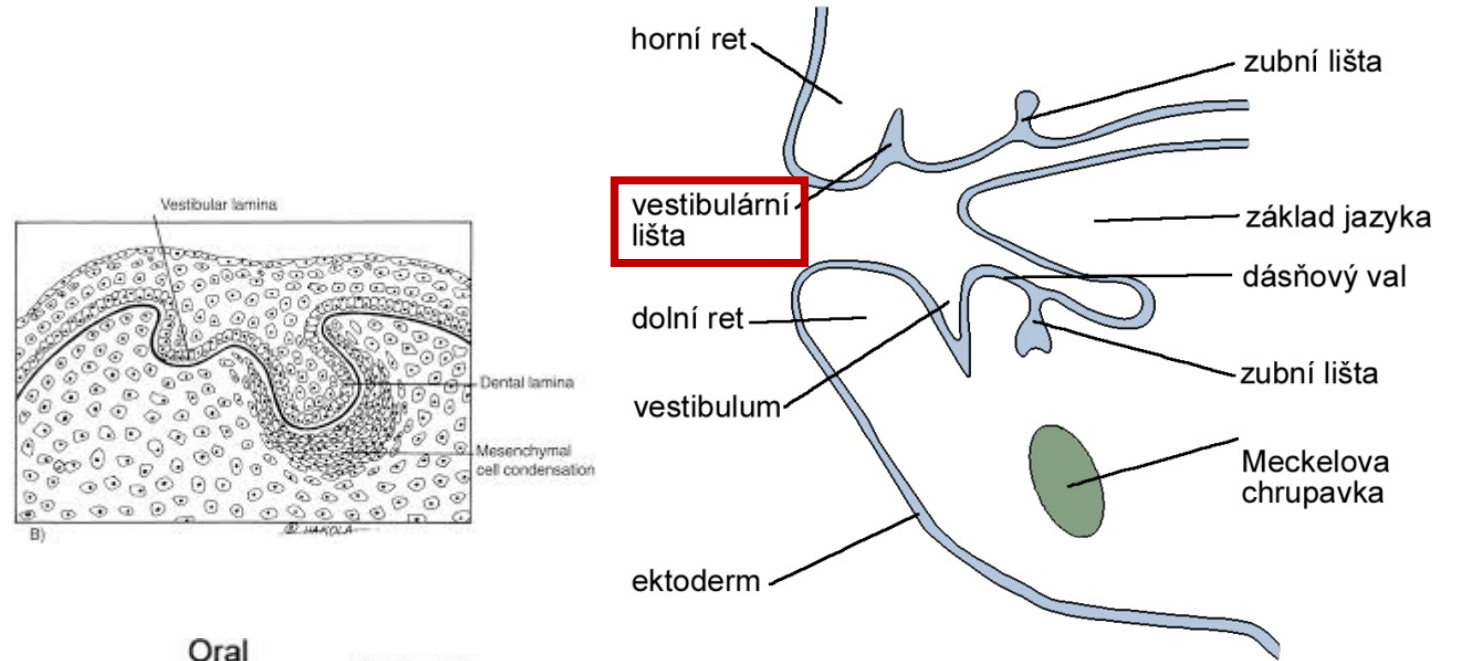
6. týden - předsíň dutiny ústní se vyvine z tzv. **vestibulární (labiogingivální) lišty**

Zakládá se na volném okraji výběžků ohraničujících primitivní ústní otvor

Jedná se o **proliferaci ektodermu** do ektomezenchymu daného výběžku

Apoptotickým zánikem centrálních buněk lišty vznikne štěrbina, která volný okraj výběžků ohraničujících ústní otvor rozdělí na **přední oddíl** - základ příštího rtu a tváře a **oddíl dorzální** - gingivální val

Předsíň ústní dutiny odpovídá štěrbině, jež zůstala po rozpadu centrálních buněk vestibulární lišty



Vývoj horní a dolní čelisti

Maxilla

Párová kost, desmogenní osifikací přímo z vaziva

Vzniká ze 2 základů:

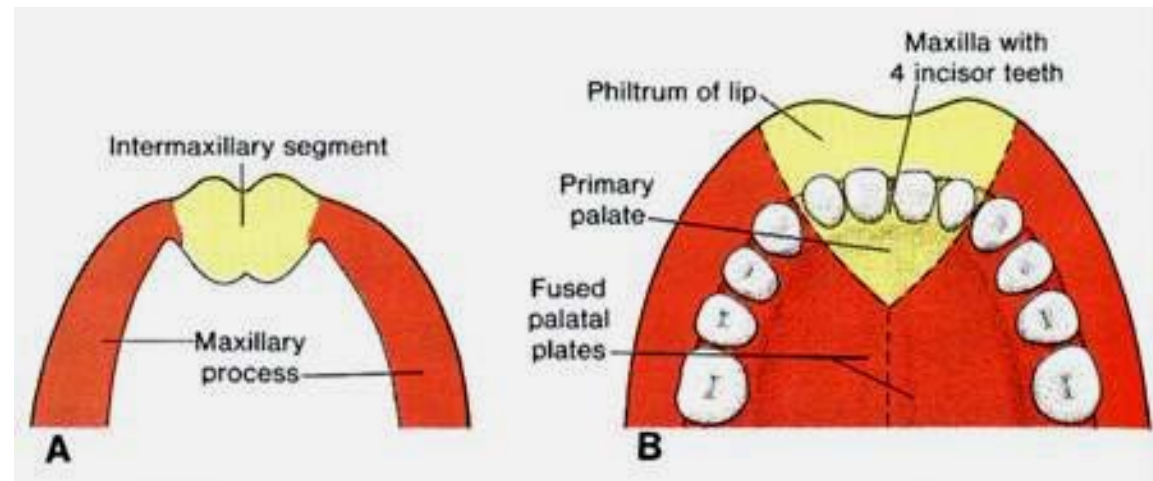
Přední úsek obou horních čelistí s řezáky se vyvíjí společně jako **os intermaxillare z ektomezechymu intermaxilárního segmentu** (2 osifikační jádra - 7. týden)

Postranní části kostí (tělo) - z **ektomezenchymu processus maxillares** (výběžky pro horní čelist - v 6. týdnu v každé jedno osifikační jádro)

Osifikace začíná v **6. (- 8.)** týdnu

Srůst základů v řezákovém švu (sutura incisiva) - zanikne po narození

zbytky řezákového švu - cca u 50% dospělých



Maxilla novorozence je nízká, neboť ještě **nemá processus alveolaris** (rozvíjí se až v souvislosti s prořezáváním dočasných zubů) a zadní část maxily se dotváří až s prořezáváním stálých stoliček

Vývoj horní a dolní čelisti

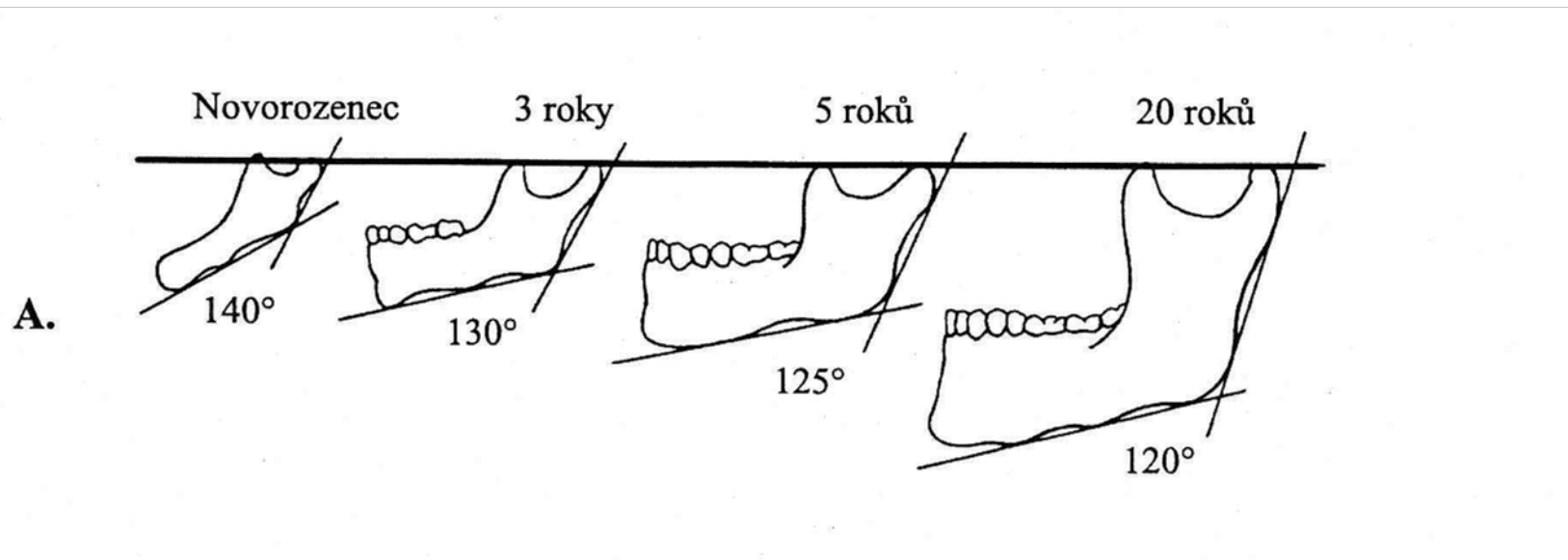
Mandibula

Vzniká dílem dezmozogenně, dílem chondrogenně

Dezmogenního původu je **corpus a ramus mandibulae** (vyjma kondylu a processus coronoideus) - z mezenchymu uloženého anterolaterálně od cartilago Meckeli, osifikace zahajuje v 6. týdnu (2 centra)

Chondrogenní původ má **condylus mandibulae** (chrupavka - 12. t, kost - 20.t.) - a **processus coronoideus** (chrupavka - 20. t, kost – 32.t.)

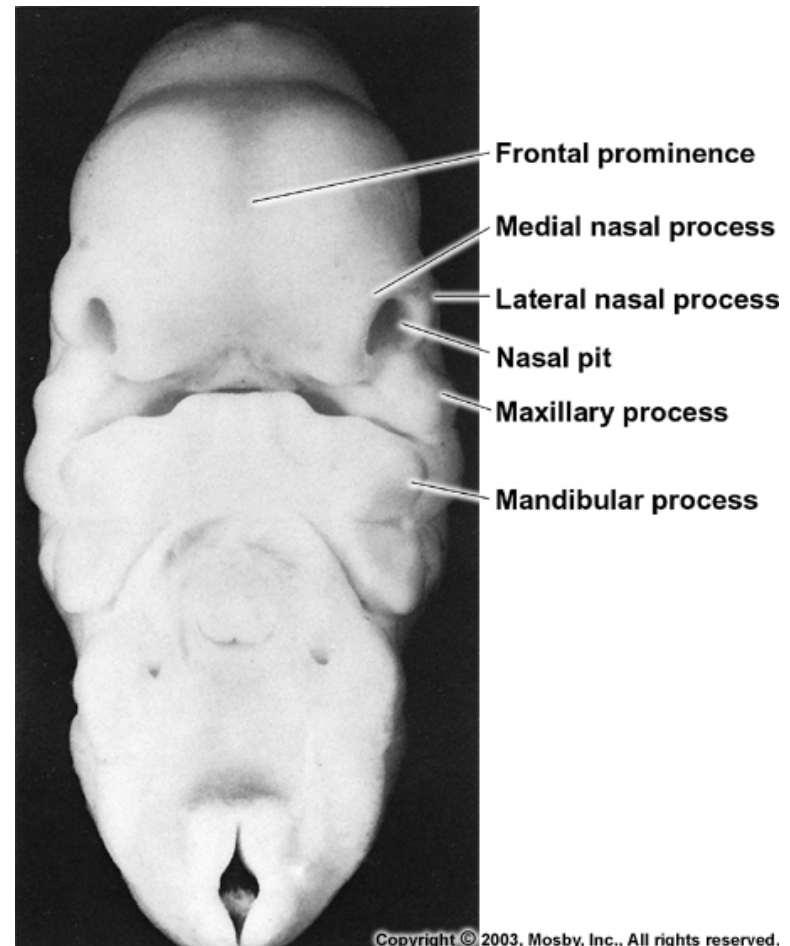
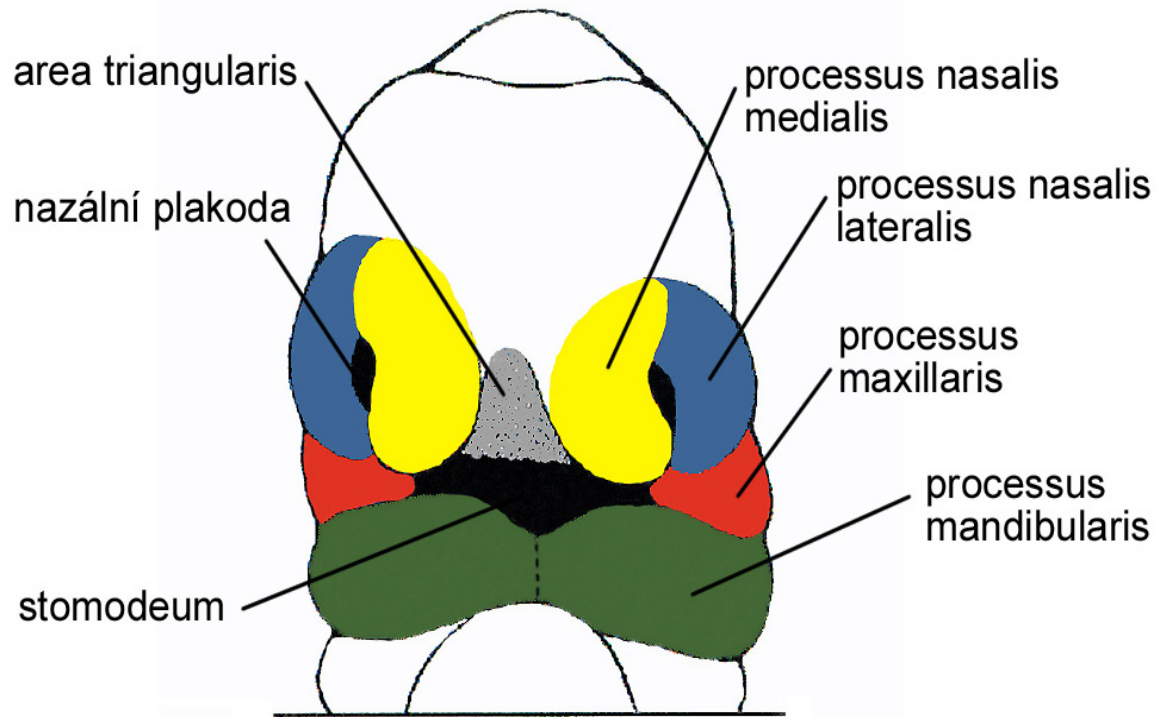
Mandibula novorozenců je nízká a vývoj pokračuje i postnatálně, kdy se zmenšuje úhel mezi ramus a corpus mandibulae (ze 140-150° na 120° v dospělosti)



Vývoj nosu a nosních dutin

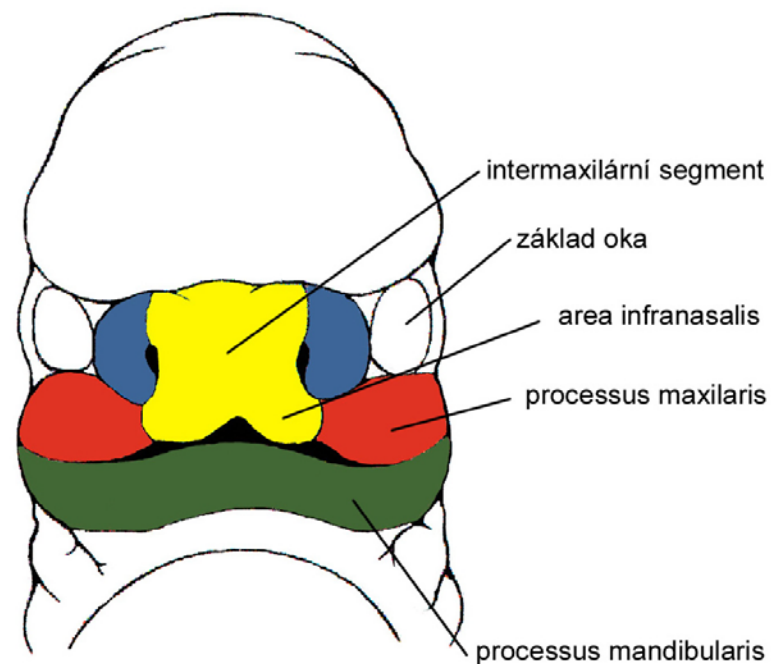
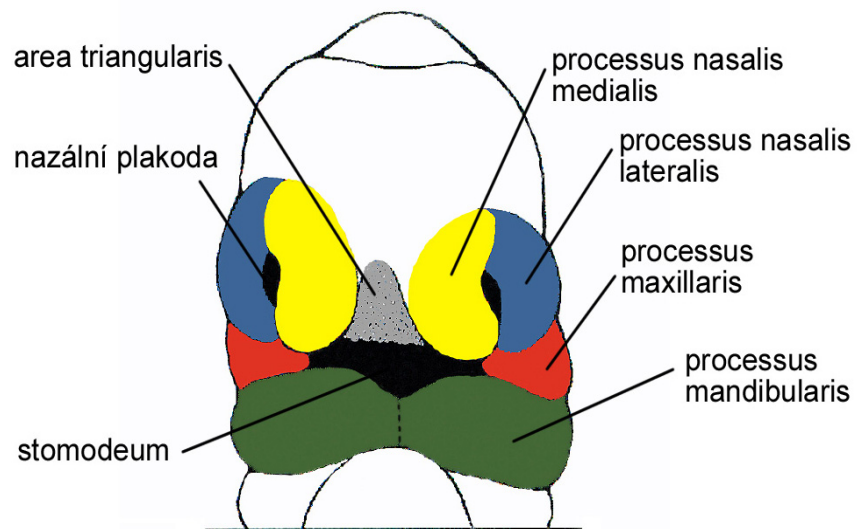
Vyvíjí se z dolního úseku frontálního výběžku, párový základ – **nazální plakody - jamky**, každá ohraničená mediálním a laterálním nosním výběžkem

Mediální výběžky migrují mediálně a splynou v tzv. intermaxilární segment



Vývoj nosu a nosních dutin

Dolní úsek intermaxilárního segmentu – **philtrum**



Early 7th week

Špička a hřbet nosu - střední a horní úsek intermaxilárního segmentu

Nosní křídla (okraj nosních dírek) z laterálních nosních výběžků

Nos je zpočátku plochý – proliferuje ventrálně, čímž dojde k jejich vyzvednutí nad úroveň ostatních výběžků

Vývojové vady nosu

Vady se vzácným výskytem

Samostatně nebo v kombinaci anomáliemi horního rtu a čelisti popř. celého obličeje

Aplazie (ageneze) nosu - nezaložily se čichové plakody

Hypoplazie nosu - malý nos s jednou dutinou založena pouze jedna čichová plakoda

Kombinace s mikrognaíí, mikrostromií

Nasoschisis (nares bifides) - střední rozštěp nosu - pokud nesplynou processus nasales mediales

Rozsah rozštěpu variabilní - od mělkého žlábků na apexu až po zdvojení nosní přepážky



Atresia introitus nasi (vestibuli nasi) - vestibulum nasi uzavřeno vazivovou blankou tvaru nálevky (perzistence epitelových zátek, které obturují nozdry fétu)

Atresia choanarum - obturace jedné z choan (nejčastěji pravé) kostěnou ploténkou nebo vazivovou blánou
předpokládá se perzistence oronazální (bukonazální) membrány
častější výskyt u děvčátek

1: 10 000, autosomálně dominantní dědičnost

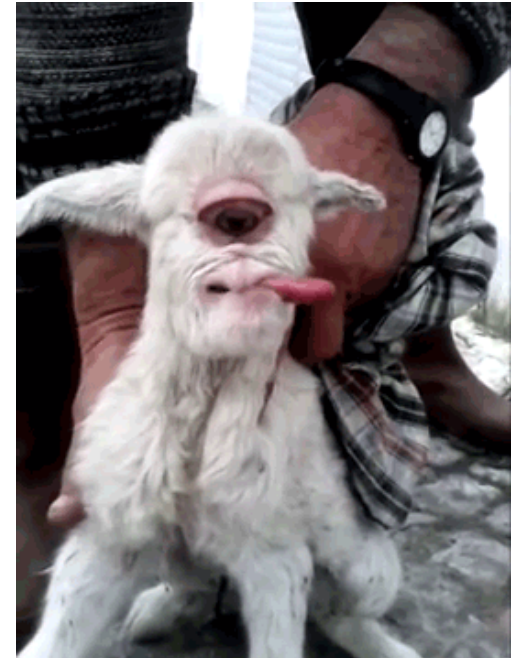
Ostatní vady: nasus duplex (rhinodynie), **proboscis** (nos ve tvaru chobotu) - vyskytuje se u ethmocefalie, u níž základy očí splynuly v jedno (synoftalmie, **kyklopie**)



Figura 3. Foto del recién nacido. Se observa ojo único central, con probóscide, confirmando la etmocefalia.



Veratrum californicum

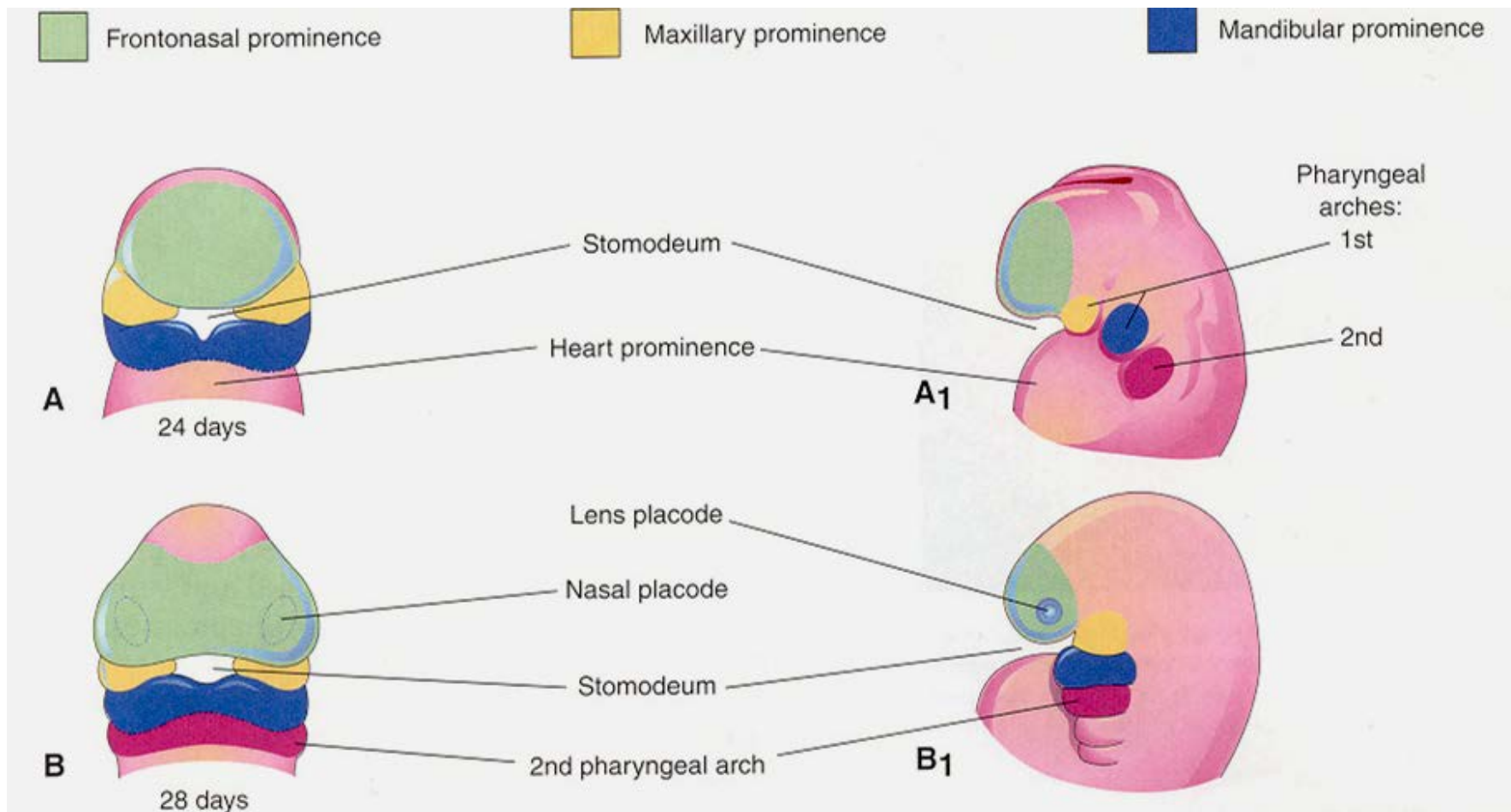


Rekapitulace vývoje obličeje

Přelom 4. a 5. týdne; hlavní morfogenetické děje ukončeny v 8. týdnu, mezi 8 - 10. týdnem finalizace rysů

5 obličejových výběžků - podklad **ektomezenchym**, povrchy kryty **ektodermem**, výběžky od sebe odděleny zářezy

Proliferace buněk, diferenciaci, přesuny buněk (migrace) - **růst** výběžků a **fúze**



Figures obtained from "Before We Were Born; Moore and Persaud, 6th edition, 2003".

Kdy obličejové výběžky srůstají ?

cca mezi 27. – 45. dnem vývoje (5. - 7. týden)

Na konci 4. týdne srůstají mediální konce mandibulárních výběžků - **dolní reta brada**

Koncem 5. týdne - srůstají mediální konce maxilárních výběžků s oběma okraji intermaxilárního segmentu - **jednotný horní ret** (zacelení nazolabiální rýhy)

Koncem 6. týdne srostou na každé straně processus nasalis lateralis s horní hranou maxilárního výběžku (zanikne okulonazální / nazolakrimální / rýha)

Asi v polovině 7. týdne srostou zadní úseky homolaterálních výběžků pro horní a pro dolní čelist - **zúžení rima oris**

Vývoj obličeje

https://www.youtube.com/watch?v=FhhWG3XzARY&ab_channel=FacultyofDentistry%2CUniversityofToronto

https://www.youtube.com/watch?v=iLbqzTIZ6yA&ab_channel=Osmosis

Deriváty výběžků

Frontální výběžek:

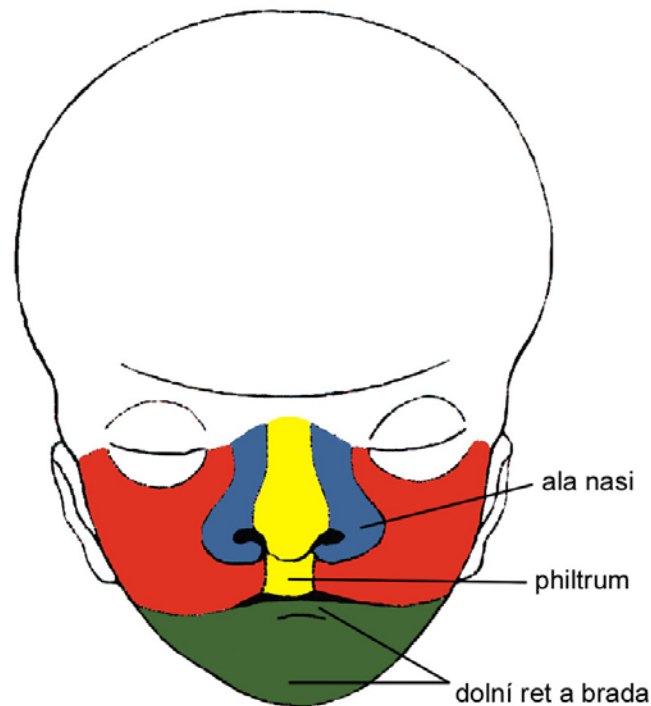
čelo, nos a philtrum

Výběžky pro horní čelist:

laterální úsek horního rtu a horní partie tváře (infraorbitální krajina) na každé straně

Výběžky pro dolní čelist:

dolní ret, brada a dolní partie tváře na každé straně



žlutě - intermaxilární segm.
modře - laterální nosní výb.

Vrozené poruchy vývoje - definice, terminologie, četnost, příčiny

Vrozené vady jsou hlavní příčinou dětské mortality - podílejí se cca **1/5 úmrtí**

Pátá příčina smrti před 65. rokem života a hlavní příčina invalidity

Vrozená vývojová vada (VVV) = porucha zdraví (orgánu či systému) strukturní, funkční, metabolické, imunologické nebo behaviorální povahy, která vznikla v prenatální fázi vývoje jedince

Behaviorální - týkající se vrozených defektů chování (behaviorální teratologie)

Typy:

Velké vady - druhá polovina 3. týdne až 8. týdne po oplození

Malé vady - lehčí - nezpůsobují škody na zdraví. Vznikají v pozdější fázi vývoje (mikrotie, krátké oční štěrby, pigmentové skvrny) - výskyt malých vad spojen s výskytem vad velkých

Dítě s 1 malou vadou má 3% pravděpodobnost velké vady, 2 malé vady: 10%, 3 malé vady: 20%

Vyskytují se ve všech populacích s predikovatelnou incidencí

Řada vykazuje generační kontinuitu - tj. předávány potomkům

Vrozené poruchy vývoje - definice, terminologie, četnost, příčiny

Teratologie - širší záběr - morfologické projevy (vzorce), obecné příčiny vzniku vývojových vad, klasifikace vad, prenatální projevy vývojových vad, diagnostika vad za těhotenství, registry vývojových vad, sledování četnosti vývojových vad v mezinárodní měřítku

Klinická genetika - posuzování genetického rizika, provádí diagnostiku (v některých případech i léčbu), ale hlavně prevenci geneticky podmíněných vrozených vad

U jedinců s rizikovou anamnézou začíná prevence prekoncepčně, pokračuje prenatálně a dále postnatálně (u dětí a dospělých)

Terminologie vývojových vad

Vrozená vývojová vada - jakékoliv strukturní, funkční, metabolické, nebo imunologické postižení orgánu či některé části těla

Kongenitální malformace - strukturní defekty orgánů, jejich částí (event. určité části těla) způsobené od chybným vývojem

Disrupce (disrumpere - rozlomit, roztrhnout) - strukturní či funkční defekty orgánů, jejich částí (event. určité části těla), **vyvolané faktory vnějšího prostředí** během původně normálně započatého vývoje

Teratogeny (disruptory), **Disrupce nejsou dědičné**, (1940 – Gregg - virus rubeoly; 1961 - Lenz – thalidomid)

Deformace, deformita (nerozlišuje se zda těžké či lehké) - tvarové nebo polohové vady orgánu nebo části těla způsobené průkazně mechanickými příčinami - např. pes equinovarus (tzv. koňská noha) - chodidla v plantární flexi - u oligohydramnia

Dysplazie (dys - nesprávný, plassein - tvořit) = **abnormální seskupení (uspořádání) buněk ve tkáni nebo orgánu** bez jeho zjevných velikostních nebo tvarových změn

Další termíny:

Mutilace - zkomolení, zmrzačení (používá pro pojmenování vrozených vad skeletu, většinou lehčího rázu)

Anomálie - nepravidelnost, odchylka od pravidla-používá se k označení tvarové (početní) odchylky orgánu lehčího rázu

Vitium - chyba, vada, kaz - označení se používá pro některé vrozené vady srdce a cév

Četnost vývojových vad v populaci

Statistické údaje:

2 - 3 % živě narozených plodů po 28. týdnu má nějakou vývojovou vadu.

U dalších 2 - 3 % dětí se vada zjistí nebo projeví v prvních letech života (do 5. roku).

tzn. že **4 - 6 % dětí stejného věku (ročníku)** je postiženo jednou nebo více vývojovými vadami

Současně nejsou zahrnuty preimplantační ztráty, které nemusí být rozpoznány jako gravidita

Podle incidence (četnosti výskytu) lze VVV dělit:

Vrozené vady s vysokou frekvencí (1:200 až 1:400 porodů)

Vrozené srdeční vady, drobné skeletní mutilace (např. chybění článku prstu)

Vrozené vady se střední frekvencí (1:500 až 1: 3000 porodů)

Rozštěpové vady rtu a dutiny ústní, stenózy a atrézie jícnu a střeva, rhachischisis, anencephalie, hydrocehalus, vrozené vady močově-pohlavního ústrojí, Downův syndrom

Vrozené vady s nízkou frekvencí (1:10 000 porodů)

Vrozené vady dýchacího a kožního ústrojí, kombinované skeletní vady

Individuální výskyt VVV

existují 3 typy výskytu u jedince:

Výskyt pouze **jediné vady**

Výskyt **společných sestav vad**, u nichž je známa příčina, typ dědičnosti a riziko

Sestavy = **syndromy**

(např. **Downův syndrom - trisomie 21. chromosomu** (1:800 narozených))

Tělesné malformace: brachycephalie (menší zploštěná hlava) plochý kořen nosu, šikmé oční štěrbiny s kožní řasou ve vnitřním koutku oka (epikantus), krátký a široký krk, protruze jazyka, klinodaktylie malíčku (malformace stř. článku prstu), velká mezera mezi palcem na nohou a ostatními prsty, nepřerušovaná příčná rýha na dlani (tzv. opičí rýha), vrozené srdeční vady + **retardace duševního vývoje**

Asociativní výskyt vad - nenáhodný výskyt 2 a více vad dohromady, u nichž není zatím známa vyvolávající příčina

(**asociace VACTERL** - vertebral, anal, cardiac, tracheo-esophageal, renal, limbs anomalies)

Kritické periody vývoje

Období, během nichž vyvíjející se orgány vykazují vyšší citlivost vůči působení teratogenů a kdy je vznik vývojové vady nejpravděpodobnější
 Pro jednotlivé orgány známy: např. u mozku a míchy - 16. až 36. den, u srdce 19. až 38.den, pro oko 22. až 50. den apod.



preembryo		embryonální období (v týdnech)						fetální období (v měsících)					
1	2	3	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	9
		DAP, DSs, DKs			ostatní vady srdce								
		defekty uzávěru neurální trubice				mentální		retardace a ostatní vady CNS					
		mikroftalmie, katarakta, glaukom							ostatní vady oka				
		hluchota a těžké vady ucha							ostatní vady ucha				
		rozštěpy rtu							ostatní obličejové vady				
		rozštěpy patra							ostatní vady patra				
		hypoplazie emailu							ostatní vady zubů				
		amelie/meromelie			dolní končetina								
		amelie/meromelie			horní končetina								
odumření preembrya						maskulinizace		zevní pohlavní orgány					

■ vysoce citlivé období (vznik těžkých vad vývoje)

■ málo citlivé období (vznikají lehké vady nebo funkční defekty)

zkratky: DAP = ductus arteriosus patens DSs= defekt síňového septa DSs = defekt komorového septa