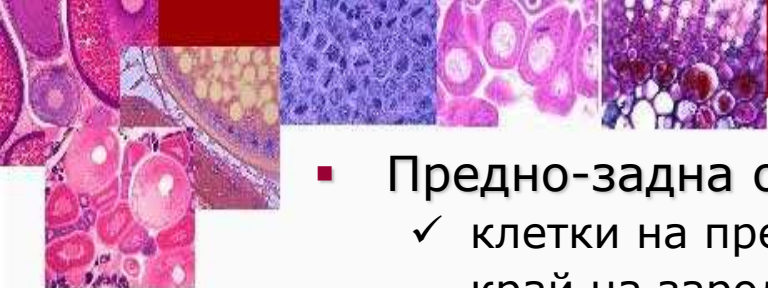


Късен ембрионален и фетален период, многоплодие и тератология

- 1. Образуване и развитие на зародишевите листове**
- 2. Производни на зародишевите листове**
- 3. Оформяне тялото на зародиша**
- 4. Многоплодие при човека – близнаци**
- 5. Тератология**
- 6. Фактори, оказващи влияние върху зародишевото развитие**
- 7. Видове малформации**

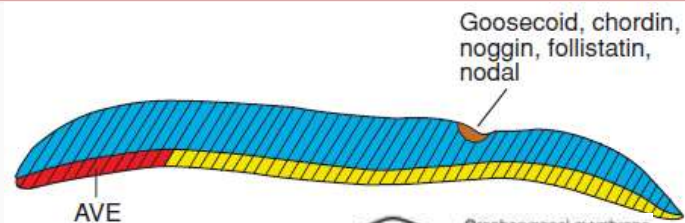


Установяване на телесните оси



Предно-задна ос:

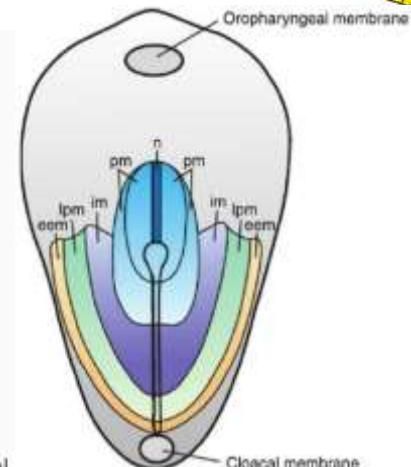
- ✓ клетки на предния (краниален) край на зародишевия диск (предна висцерална ендодерма – AVE)



- главообразуващи гени, вкл. **OTX2**, **LIM1** и **HESX1**, и главоиндуциращите секреторни фактори протеините **cerberus (CER1)** и **lefty-1**
- нервни индуцери – секреторни протеини **chordin**, **noggin**, **follistatin (activin-binding protein)** и **bone morphogenetic protein 4 (BMP4)**

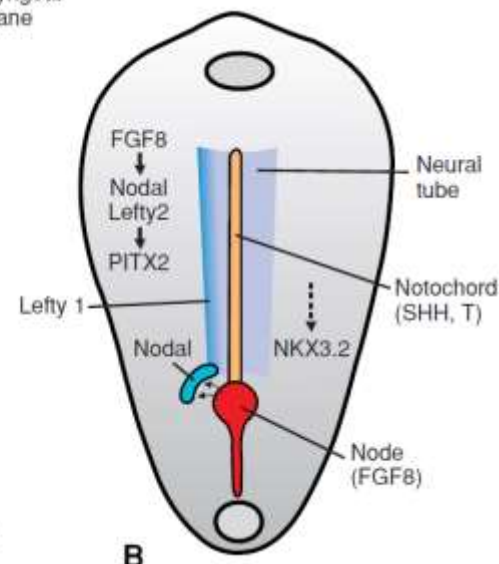
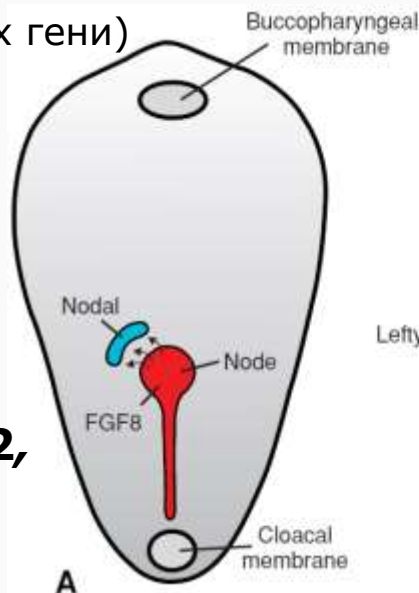
- ✓ в по-каудалните региони

- протеин **brachyury** (T-box гени)



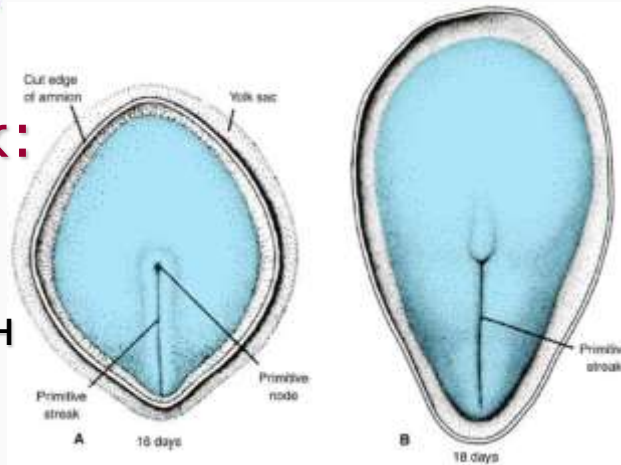
Ляво-дясна ос:

- ✓ **FGF-8**, секретирани от клетки в примитивния възел и рязка
- ✓ индуцира експресия на **Nodal** и **Lefty-2** на лявата страна
- ✓ тези гени genes потенцират **PITX2**, транскрипционен фактор, който е отговорен за левостраността



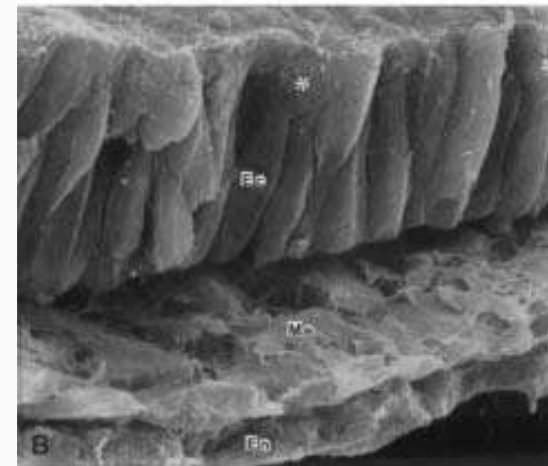
Зародишев диск:

- ✓ първоначално е плосък и почти кръгъл
- ✓ впоследствие е удължен с по-широк главов и по-тесен опашен край

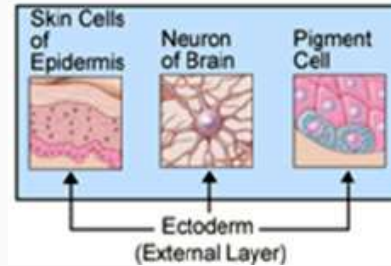


уголемяване на зародишевия диск:

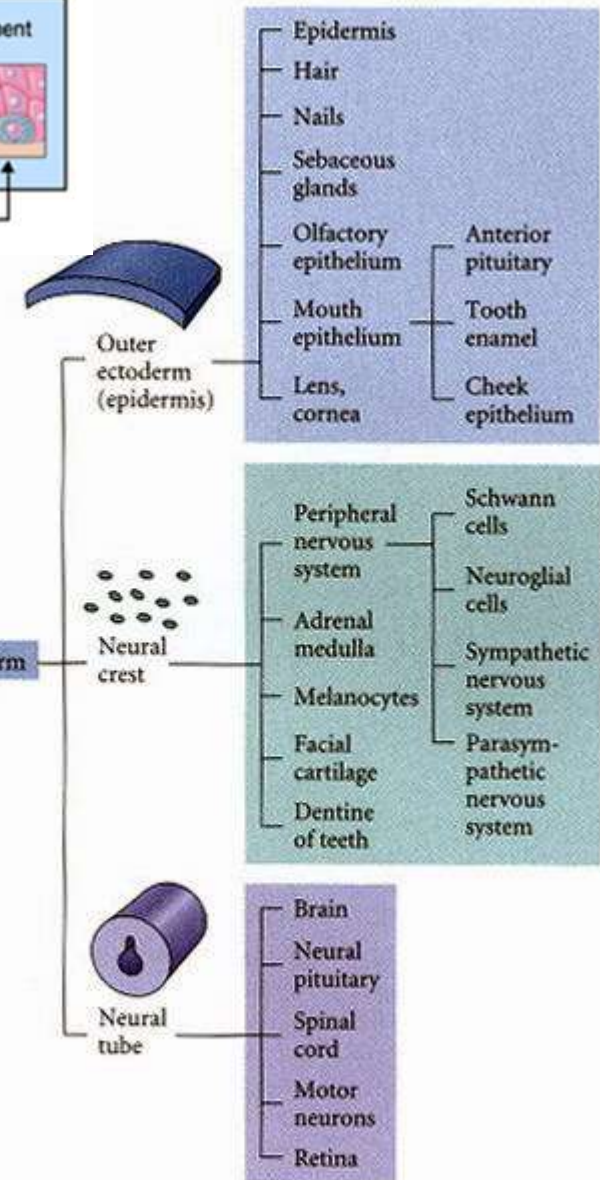
- ✓ основно в главовия край чрез непрекъснатата миграция на клетки от примитивната резка в краниална посока
- ✓ областта на примитивната резка остава повече или по-малко непроменена
- ✓ инвагинация на повърхностни клетки от примитивната резка и тяхната последваща миграция напред и латерално продължава до края на 4 г.с.
- ✓ примитивната резка претърпява регресивни промени, бързо се стопява и скоро изчезва
- ✓ в краниалната част зародишевите слоеве започват специфична диференциация в средата на 3 г.с.
- ✓ в каудалната част диференциацията започва в края на 4 г.с.



- **Ектодерма:**
 - ✓ невроектодерма
 - ✓ кожна ектодерма



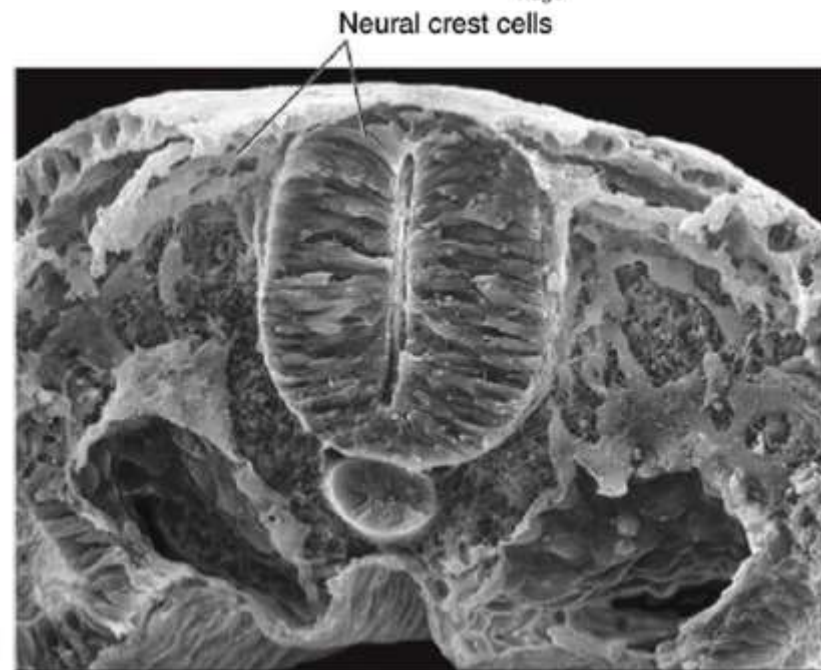
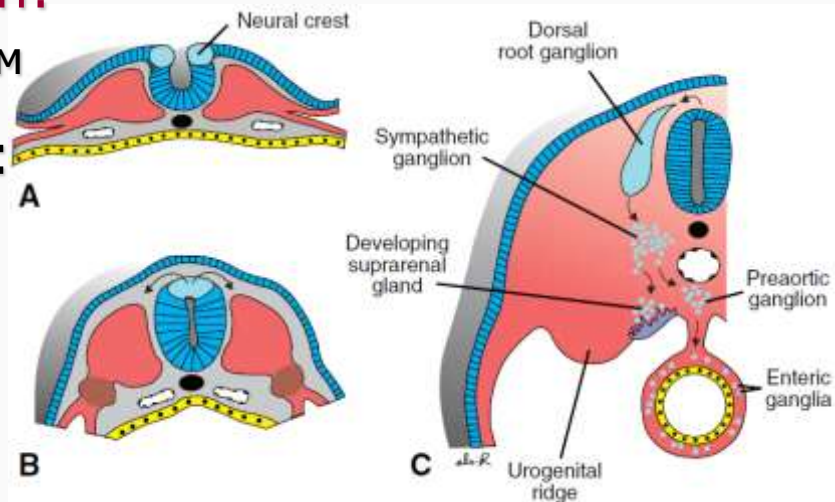
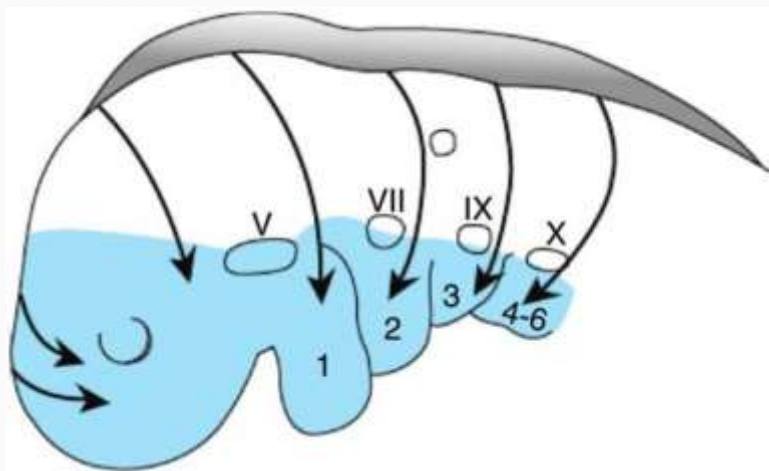
- Производни на ектодермата:
 - ✓ нервната тъкан, вкл. ретина и неврохипофиза
 - ✓ епидермиса на кожата и меланоцитите
 - косми и нокти
 - потни и мастни жлези
 - млечни жлези
 - ✓ епитела на устна кухина и анус
 - ✓ емайла на зъбите
 - ✓ епитела на носна кухина и параназални синуси
 - ✓ някои ендокринни жлези:
 - аденохипофиза
 - пинеалоцити на епифизата
 - надбъбречна сърцевина
 - хромафинни клетки
 - ✓ леща и роговица на окото, ресничест мускул
 - ✓ епител на външния слухов проход
 - ✓ миоепителни клетки на потните жлези



- Клетки на нервния гребен:
 - ✓ краниофациален мезенхим

Клетки на главовия нервен гребен:

- ✓ лицево-черепен скелет:
 - съединителна тъкан
 - кости на лицево-главния скелет
 - неврони на черепномозъчните ганглии – V, VII, IX и X
- ✓ вегетативни ганглии
- ✓ глиални клетки
- ✓ меланоцити
- ✓ лептоменинги (*pia mater* и *arachnoidea*) на главния мозък



Клетки на туловищния нервен гребен:

- ✓ дорзален път:
 - меланоцити в кожата и космените фоликули

- ✓ вентрален път:
 - неврони на гръбначномозъчните ганглии
 - симпатикови и ентерални неврони
 - Шванови клетки
 - клетки на надбъбречната сърцевина
 - клетки на сърдечната преграда
 - лептоменинги (*pia mater* и *arachnoidea*) на гръбначния мозък

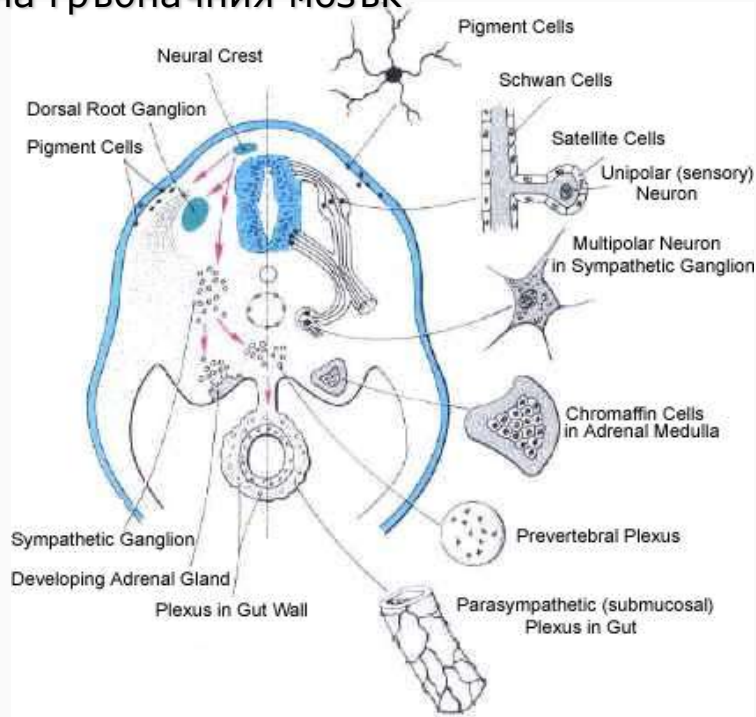
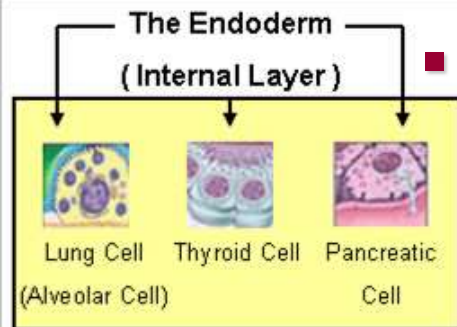


TABLE 6.1 Neural Crest Derivatives

Connective tissue and bones of the face and skull
Cranial nerve ganglia [see Table 18.3, p. 336]
C cells of the thyroid gland
Conotruncal septum in the heart
Odontoblasts
Dermis in face and neck
Spinal [dorsal root] ganglia
Sympathetic chain and preaortic ganglia
Parasympathetic ganglia of the gastrointestinal tract
Adrenal medulla
Schwann cells
Glial cells
Meninges [forebrain]
Melanocytes
Smooth muscle cells to blood vessels of the face and forebrain

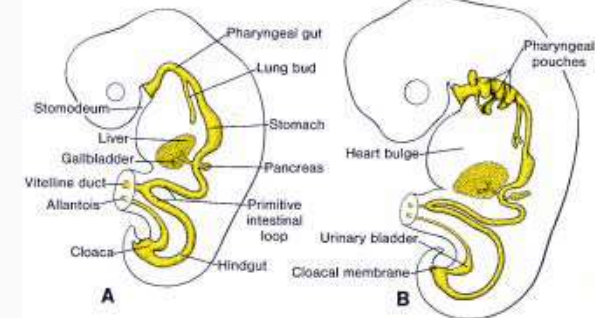
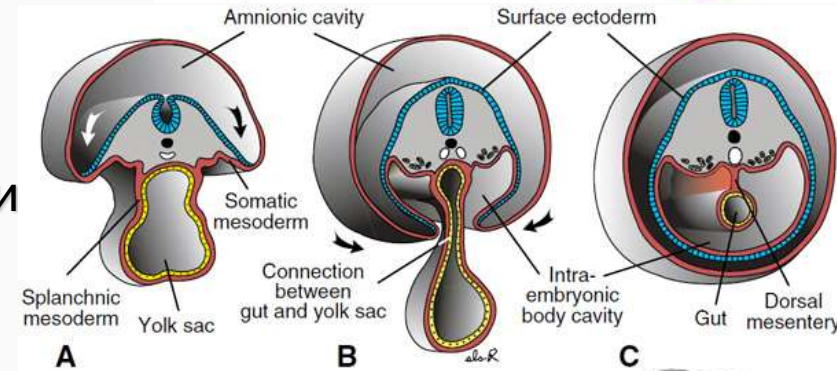
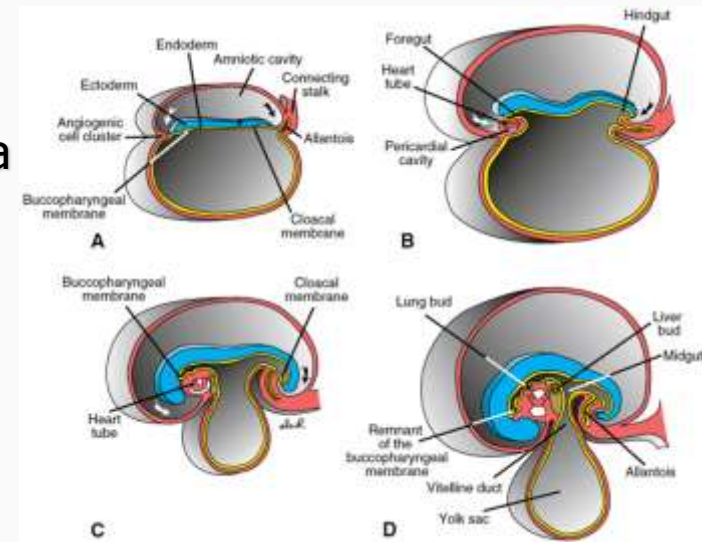


Ендодерма:

- ✓ храносмилателна система
- ✓ дихателна система
- ✓ някои ендокринни жлези

Производни на ендодермата:

- ✓ епитела на храносмилателната тръба
- ✓ паренхима на големите жлези:
 - черен дроб
 - задстомашна жлеза (панкреас)
 - големи слюнчени жлези
- ✓ епител на трахея, бронхи и алвеоли
- ✓ епитела на пикочния мехур и $\frac{2}{3}$ от пикочния канал (уретра)
- ✓ епитела на тъпанчевата кухина
- ✓ някои ендокринни жлези:
 - щитовидна жлеза
 - околощитовидни телца
 - Лангерхансови острови на панкреаса
 - ретикулумни клетки на тимуса



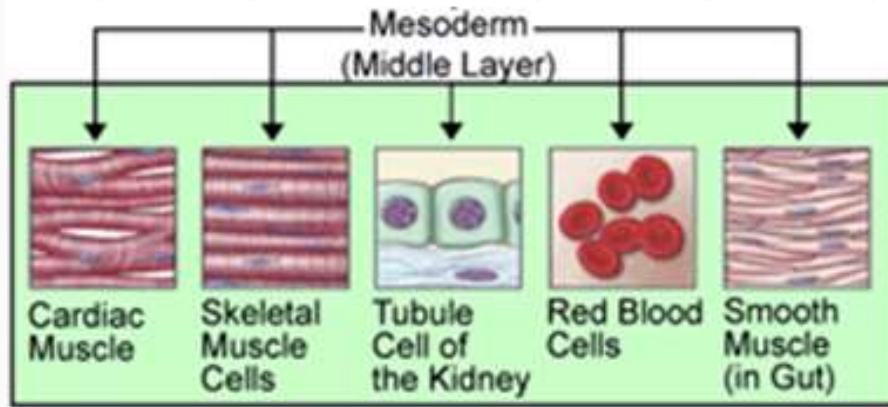
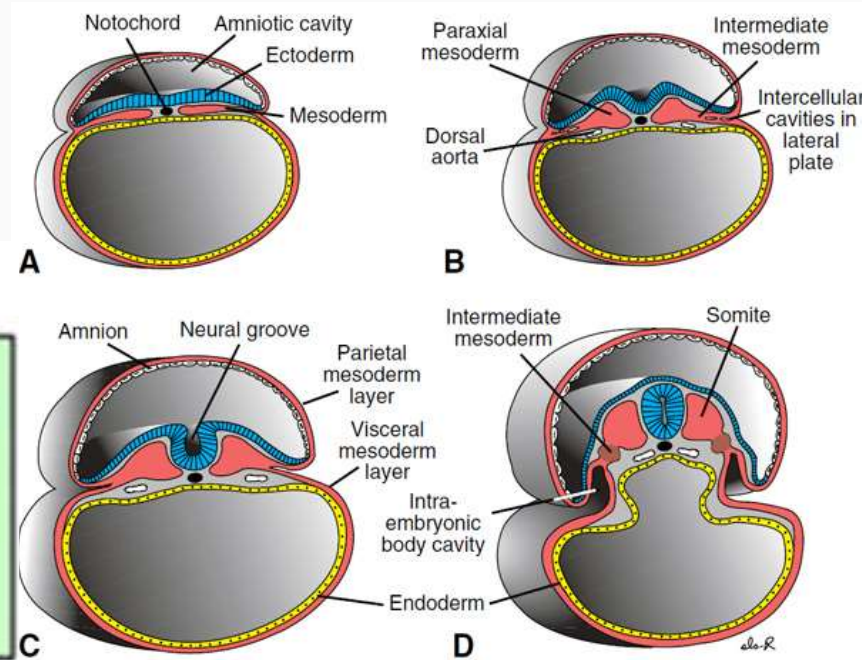
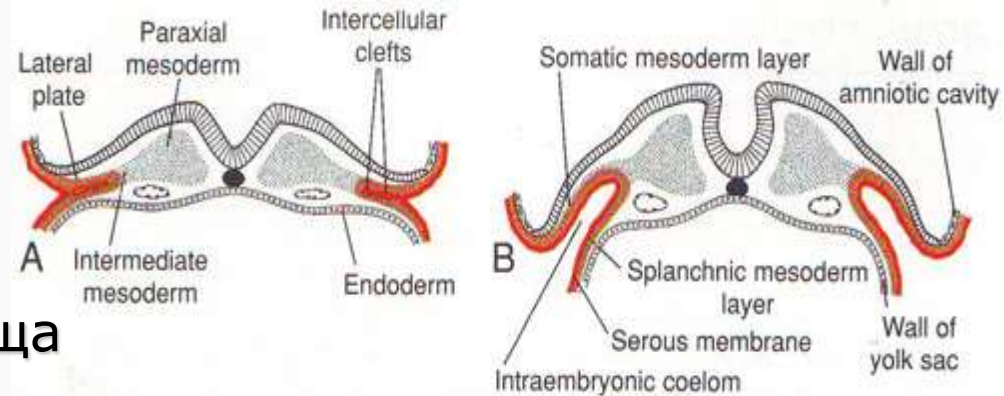
Развитие на мезодермата

■ Развитие на мезодермалния зародишев слой – 17 е. ден:

■ Мезодерма

– части и производни:

- ✓ параксиална мезодерма
⇒ бъдещи сомити
- ✓ интермедиерна мезодерма
⇒ бъдещи екскреторни пътища
- ✓ латерална мезодерма:
 - париетален (соматичен) мезодермален лист
 - висцерален (спланхно-) мезодермален лист
 - интраембрионална кухина (целом)



Параксиална мезодерма

- Параксиална мезодерма (епимер) – начало на развитие от 3 г.с.:

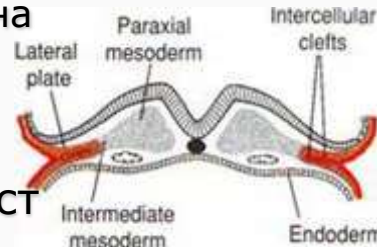
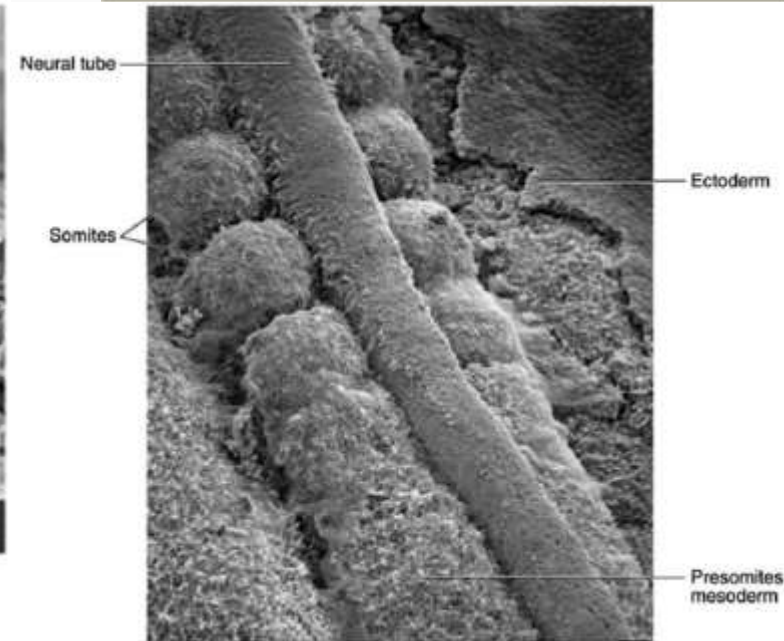
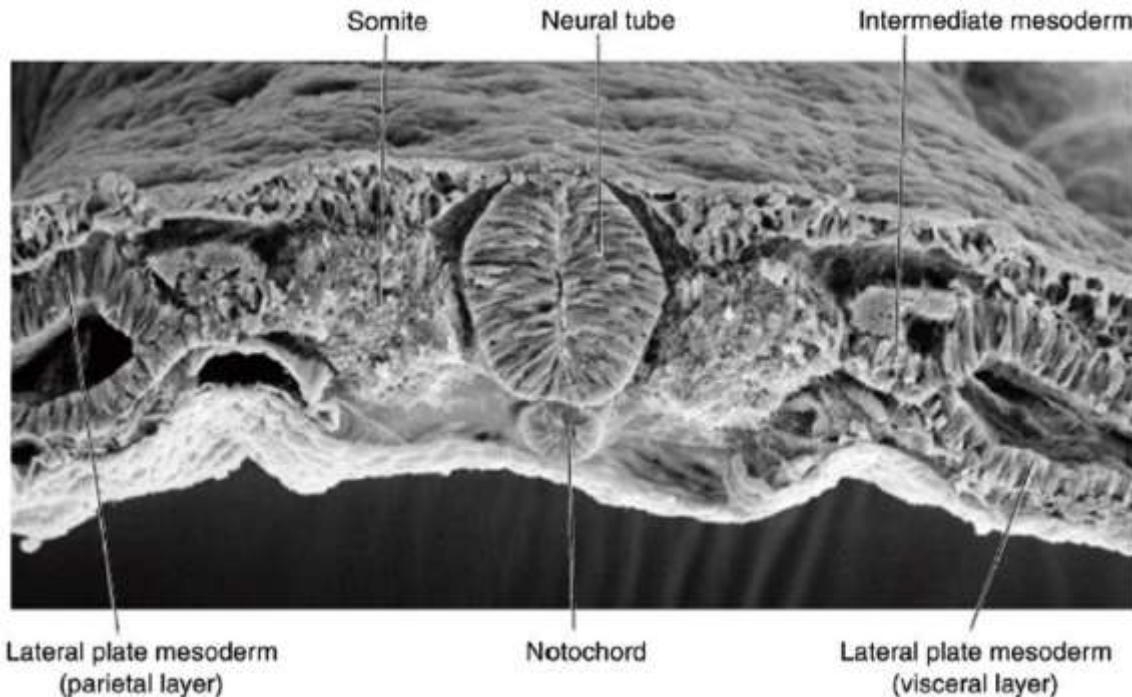


TABLE 6.2 Number of Somites Correlated to Approximate Age in Days

Approximate Age [d]	Number of Somites
20	1-4
21	4-7
22	7-10
23	10-13
24	13-17
25	17-20
26	20-23
27	23-26
28	26-29
30	34-35

✓ сегменти – сомитомери

- първа поява в главната област
- образуват се в краниокаудален ред
- състоят се от мезодермални клетки
- в главния регион ⇒ **невромери**



Параксиална мезодерма

■ Параксиална мезодерма (епимер)

✓ **СОМИТИ** – поява от 4 г.с.:

➤ **СКЛЕРОТОМ** ⇒ **МЕЗЕНХИМ**

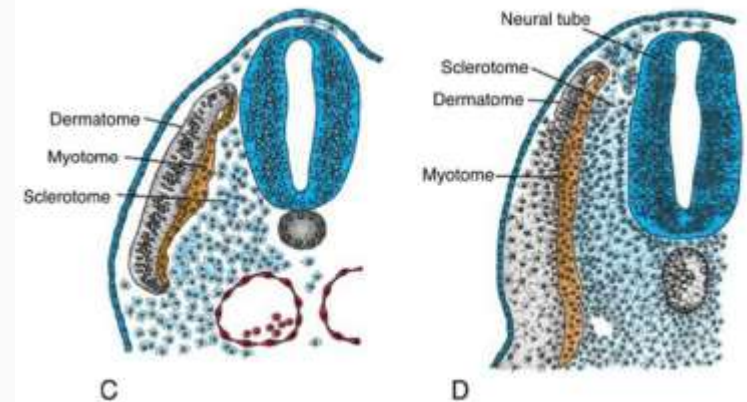
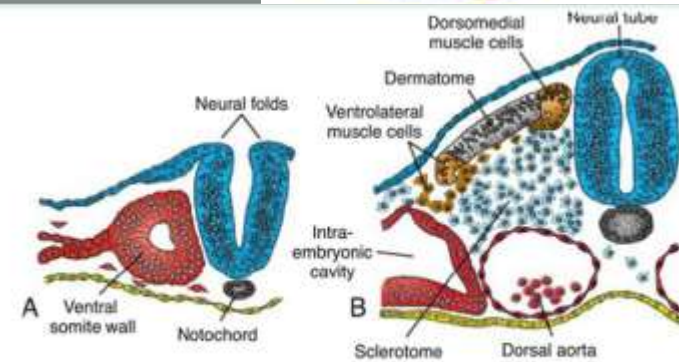
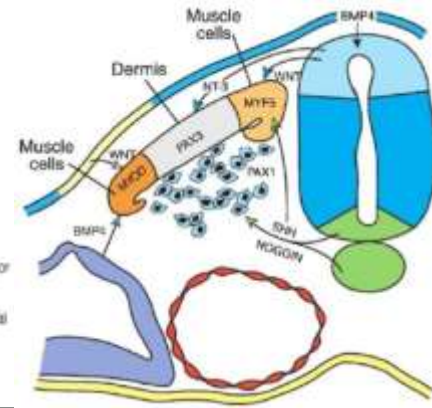
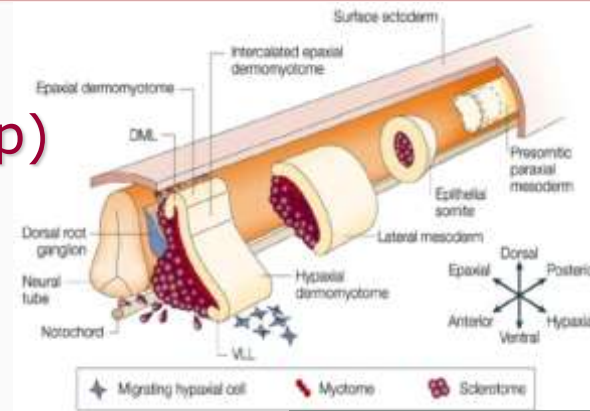
- гръбначен стълб (хрущялни и костни компоненти)
- мускулатура на крайници и телесната стена
- твърда мозъчна обвивка (*dura mater*)

➤ **МИОТОМ**

- ерахіална мускулатура (мускули на гърба)
- скелетна и сърдечна мускулна тъкан

➤ **ДЕРМАТОМ**

- дермата на кожата
- подкожна тъкан (хиподерма)



Интермедиерна мезодерма

Интермедиерна мезодерма (мезомер):

✓ пикочо-полови структури:

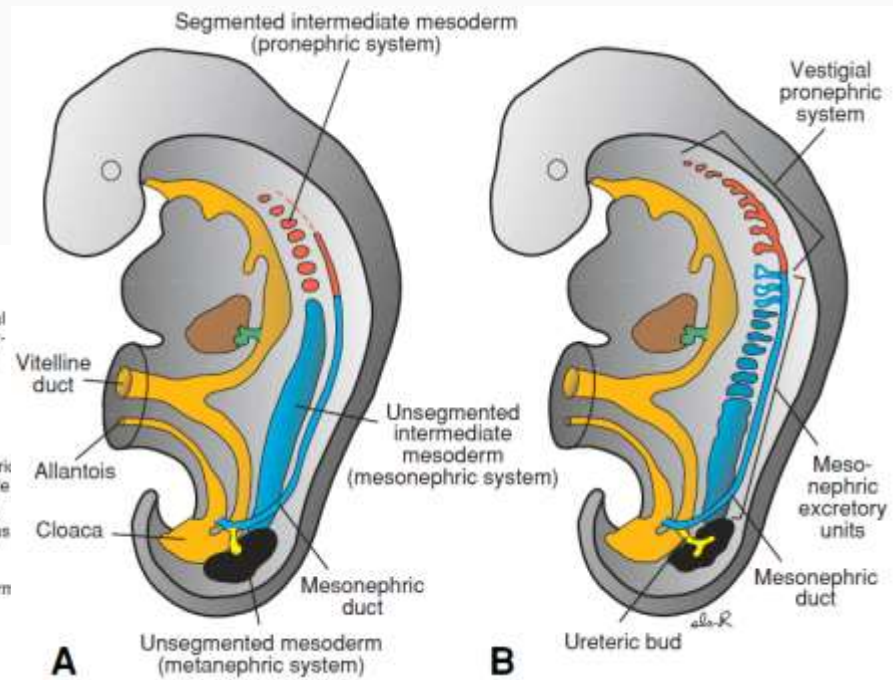
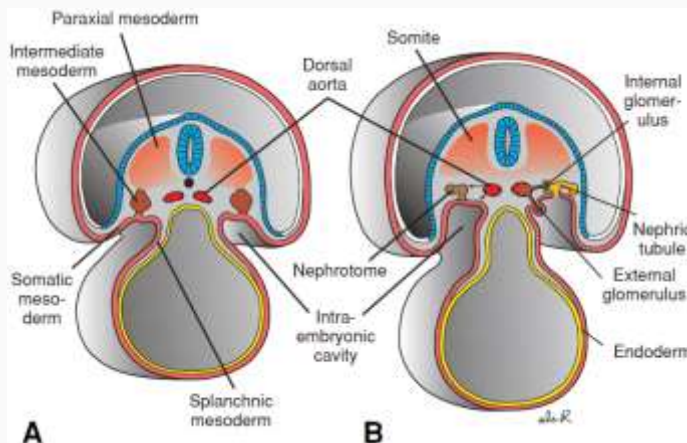
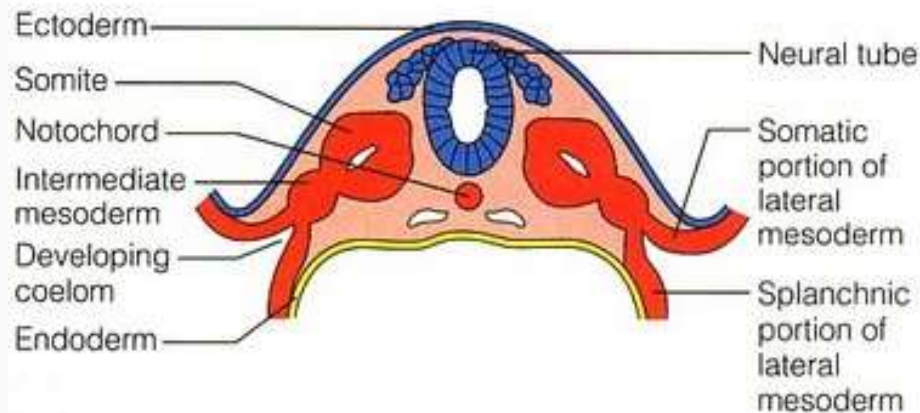
- бъбреци и нефрогенни каналчета
- Волфов канал и производните му
- Мюлеров канал и производните му
- ендокринната част на гонадите
- надбъбречната кора

■ шиен и горен гръден отдел:

✓ нефротомии

■ каудален отдел:

✓ нефрогенни повлекла



Латерална мезодерма

Латерална мезодерма (хипомер)

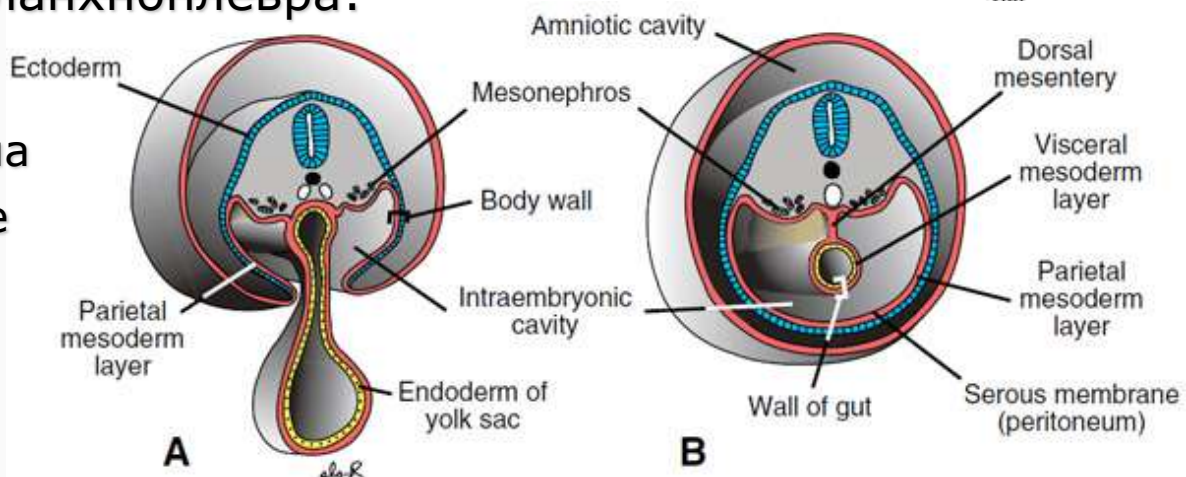
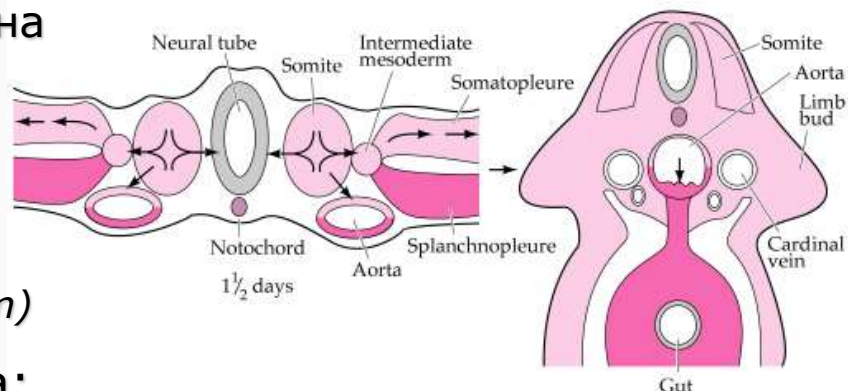
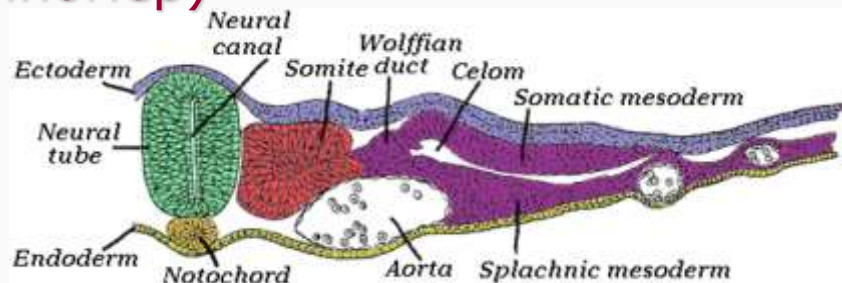
Производни:

✓ париетален лист – соматоплевра:

- латерална и вентрална телесна стена
- серозни (мезотелни) обвивки
 - коремница (*peritoneum*)
 - плевра (*pleura*)
 - околосърдечна обвивка (*pericardium*)

✓ висцерален лист – спланхноплевра:

- сърце
- ендотела (вазотел) на кръвоносните съдове
- слезка
- част от епитела на пикочния мехур

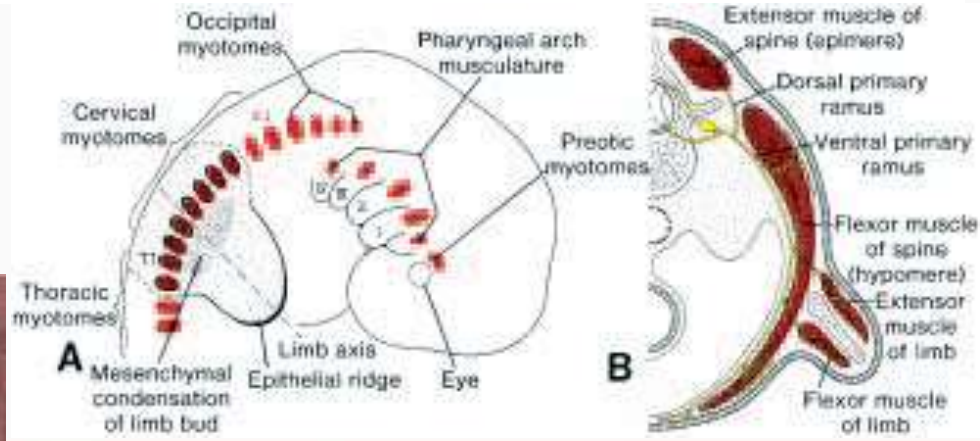
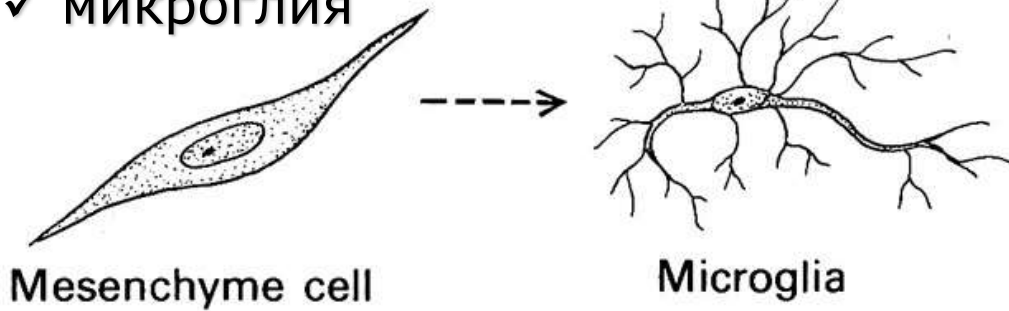
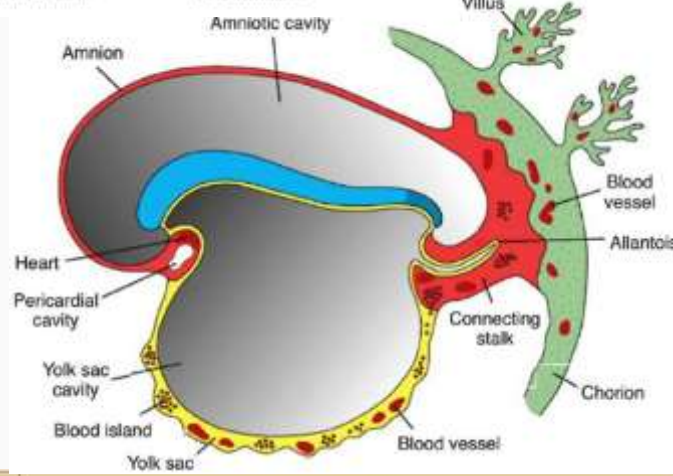
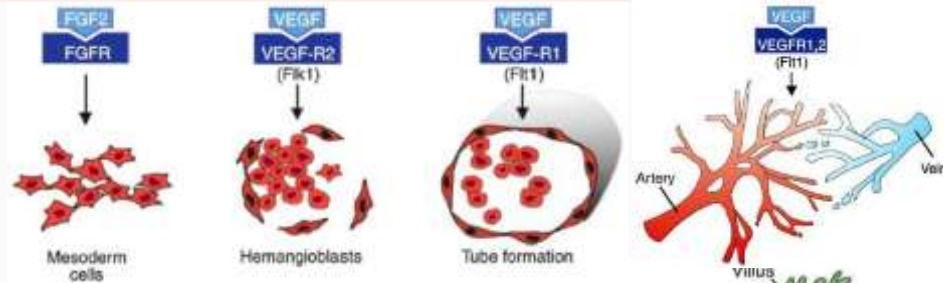


Мезенхим и производните му

■ **Мезенхим** – начало на развитие от 3 г.с.:

■ **Производни:**

- ✓ съединителна тъкан
- ✓ гладка мускулна тъкан
- ✓ кръв и кръвотворна тъкан
- ✓ микроглия



Common embryonic origin:	Mesenchyme			
Cellular descendants:	Fibroblast	Chondroblast	Osteoblast	Hematopoietic stem cell
	Fibrocyte	Chondrocyte	Osteocyte	Blood cells* (and macrophages)
Class of connective tissue resulting:	Connective tissue proper	Cartilage	Ossaeus (bone)	Blood
Subclasses:	1. Loose connective tissue Types: Areolar, Adipose, Reticular 2. Dense connective tissue Types: Regular, Irregular, Elastic	1. Hyaline cartilage 2. Fibrocartilage 3. Elastic cartilage	1. Compact bone 2. Spongy (trabecular) bone	* Blood cell formation and differentiation are quite complex. (Details are provided in Chapter 18)

- Начало – 20-21 ден:
 - ✓ развитие на крайниците
 - ✓ развитие на вътр. органи

✓ цилиндрична форма на зародиша:

- краниокаудално прегъване
- латерално прегъване

✓ главова област:

- хрилни (фарингеални) дъги

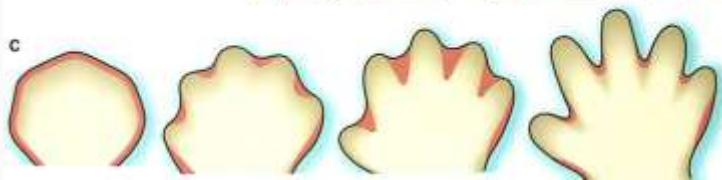
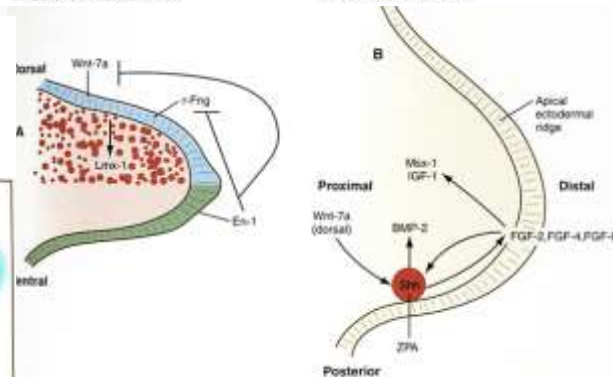
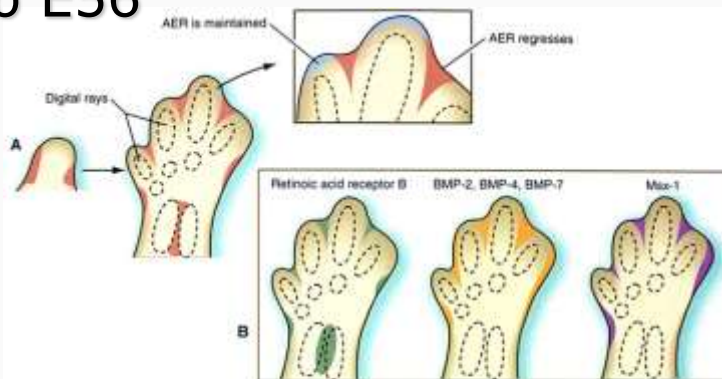
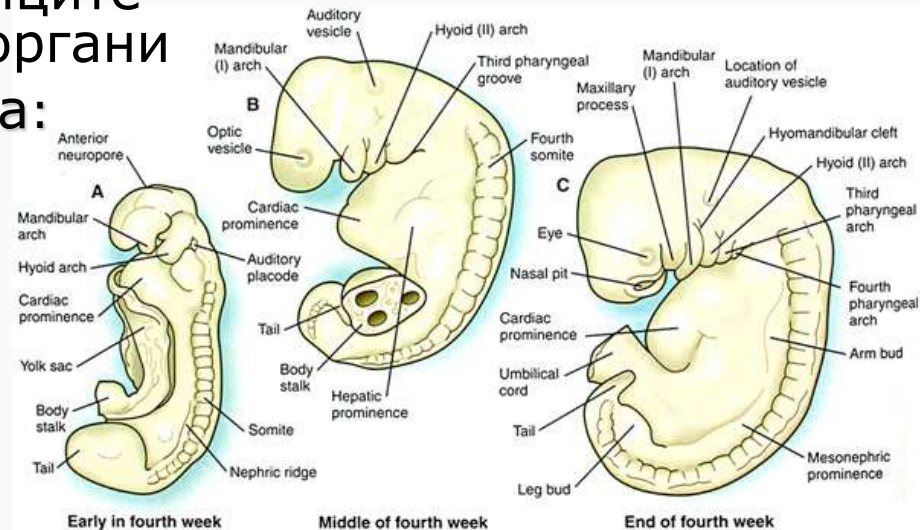
✓ сомити

✓ органогенеза – до E56

✓ развитие на крайниците:

- края на 4 г.с.
- горен крайник
- долен крайник
- пръсти:

- ръце E50-51
- крака E52-53



Фетален период

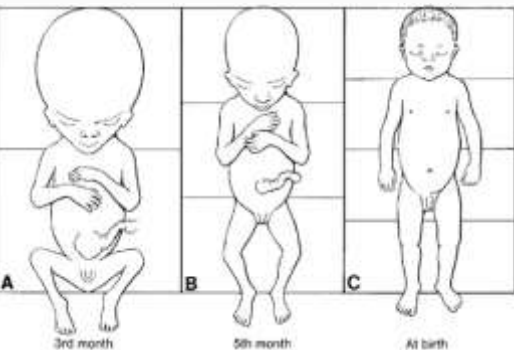
■ Фетален период – 3 л.м. до раждането:

- ✓ оформяне тялото на плода
- ✓ бърз растеж на плода – ръст и тегло
- ✓ диференциране на органите (органогенеза) и системите

Развитие на фетуса:

- ✓ количествени промени

➤ дължина на фетуса – индекси:



- crown-rump length (CRL)
- crown-heel length (CHL)
- нараства интензивно през 3-5 л.м. ~ 5 cm/месец

➤ тегло на фетуса

- нараства интензивно през 9-10 л.м. ~ 700 g/месец

TABLE 6.3 Crown-Rump Length Correlated to Approximate Age in Weeks

Crown-Rump Length (mm)	Approximate Age (wk)
5-8	5
10-14	6
17-22	7
28-30	8

TABLE 8.1 Growth in Length and Weight during the Fetal Period

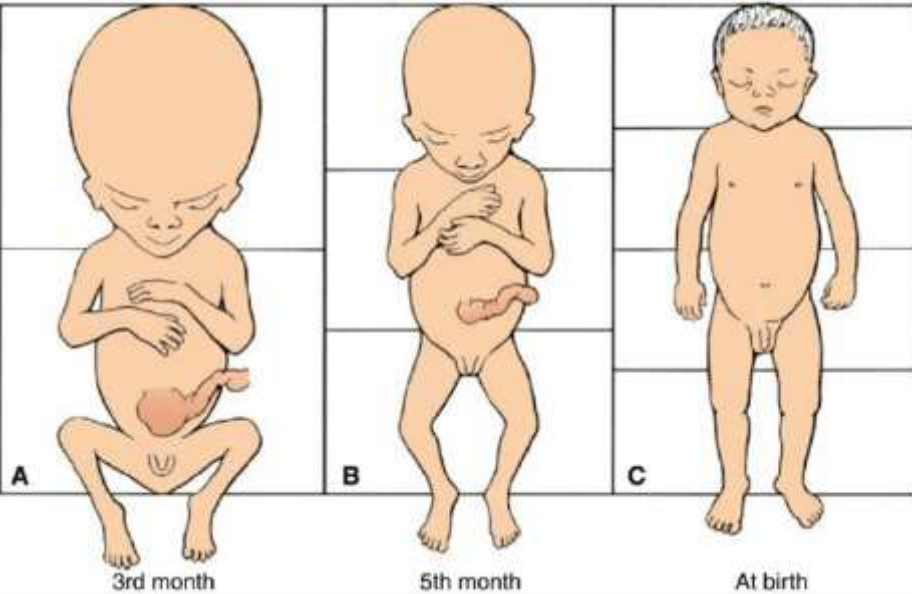
Age (wk)	CRL (cm)	Weight (g)
9-12	5-8	10-45
13-16	9-14	60-200
17-20	15-19	250-450
21-24	20-23	500-820
25-28	24-27	900-1,300
29-32	28-30	1,400-2,100
33-36	31-34	2,200-2,900
37-38	35-36	3,000-3,400

CRL, crown-rump length.

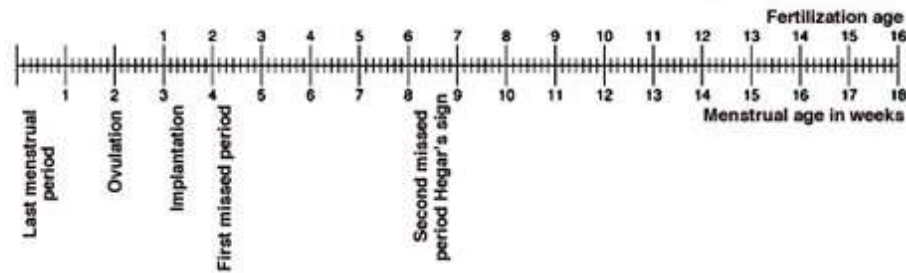
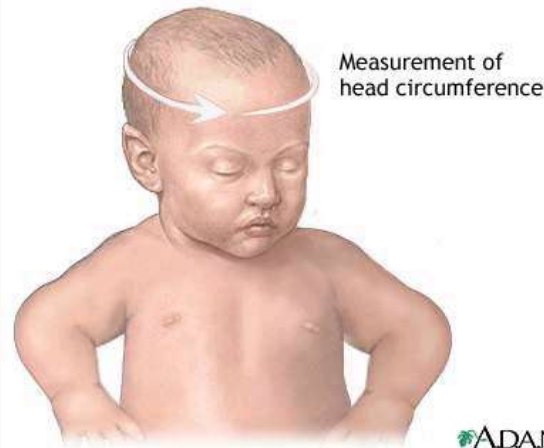
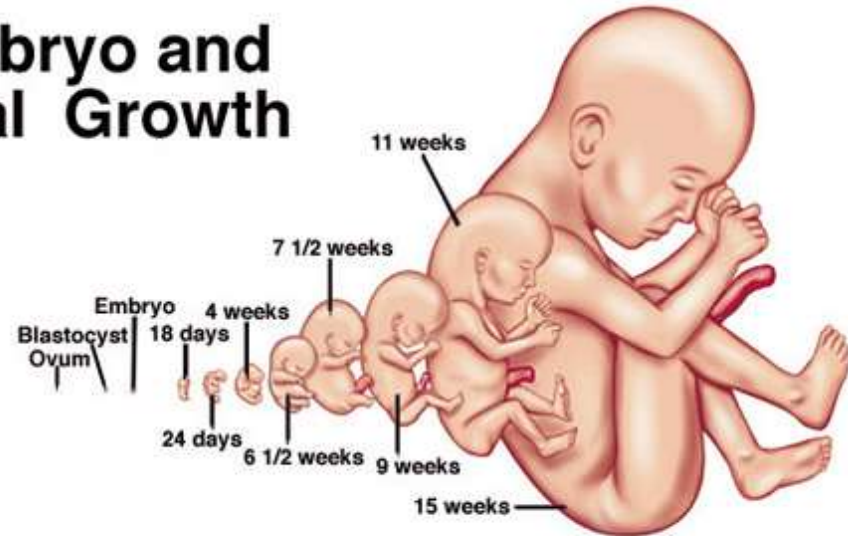
Фетален период

■ Фетален период

- Растеж на главата:
 - ✓ 3 л.м. – $\frac{1}{2}$ от CRL индекс
 - ✓ 5 л.м. – $\frac{1}{3}$ от CHL индекс
 - ✓ при раждане – $\frac{1}{4}$ от CHL индекс



Embryo and Fetal Growth



Развитие на плода

Месечни промени:

✓ 3 л.м.:

- лице (очи, уши) ⇒ човешки израз
- пълно развитие на крайниците
- външни полови органи
- черен дроб – основен кръвотворен орган

✓ 4-5 л.м. – бързо удължаване:

- фетални движения
- къси нежни косми – *lanugo*, *vernix caseosa*
- фетално тегло под 500 g

✓ 6 л.м. – фетално тегло ~800 g

- функциониране на системите

✓ 7 л.м. – тегло ~1300 g

✓ 8-10 л.м.:

- усъвършенстване, специализация и координация на органите
- адаптация към условията на външната среда

TABLE 8.2 Developmental Horizons During Fetal Life Event

	Age [wk]
Taste buds appear	7
Swallowing	10
Respiratory movements	14–16
Sucking movements	24
Some sounds can be heard	24–26
Eyes sensitive to light ^a	28

^aRecognition of form and color occurs postnatally.

Fetal Development and Prospective Survival

Developmental progress

Chance of survival outside womb and related difficulties

FIRST TRIMESTER

Body segments appear
Primitive external heart beats and lung buds develop
First bone cells develop, body features become apparent
Some organs function
Lungs begin primitive breathing motion

None



SECOND TRIMESTER

Blood vessels develop, organs and structures form
Hair grows, eyelids blink
Skins loses transparency
Skeleton forms rapidly
Eyes form, fetus can swallow
Fetus reaches 1–1½ pounds

Minimal, though improving with medical advances
1 in 5 infants who do survive suffer serious disabilities, including blindness, deafness or cerebral palsy
50% survive with intensive care
Disabilities are likely, including neuromotor impairment and blindness



THIRD TRIMESTER

Surfactant forms to prepare lungs for breathing
Fetus reaches 3 pounds, can suck thumb
Fat deposits are stored in preparation for birth
Digestive track and lungs mature
Body begins to grow plump
Brain grows rapidly
Lungs mature, mother's antibodies are transferred

Good with intensive care
Infant remains at risk for subnormal or deficient intelligence and respiratory distress syndrome
Respiratory difficulties are common
Respiratory difficulties at birth but generally good long-term outcomes
Excellent
Full term





Last Week of Semester

Stage 23 Human Cartoonist Embryo
(approx. 56 days)

habibi, ifunny.mobi

Многоплодие у човека

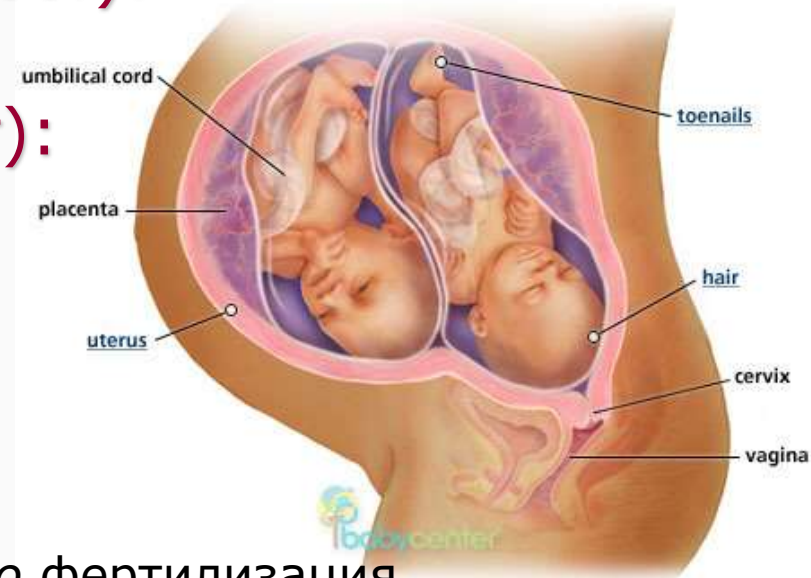
- **Едноплодие (унипарност):**
 - ✓ типично за човек

- **Многоплодие (мултипарност):**

- ✓ близнаци – 1:80 раждания
- ✓ тризнаци – 1:80² раждания
- ✓ четиризнаци – 1:80³ раждания
- ✓ петзнаци – 1:80⁴ раждания
- ✓ шестзнаци – 1:80⁵ раждания

- **Многоплодна бременност:**

- ✓ при стимулация с GnTH
 - изкуствено оплождане – *in vitro* фертилизация
 - артефициална инсеминация
- ✓ близнаци:
 - 125 млн. – 2006 г. (~1.9% от човешката популация)
 - 32.6/1000 нормални раждания – 2008 г. (>3% от живородените деца в САЩ)
 - продължителност на бремеността ~37 седмици – 60% от близнаците са преждевременно родени
 - поднормено тегло, 3 пъти по-висока смъртност
- ✓ Yoruba – голяма етническа група в Нигерия:
 - 45 близнаци на 1000 нормални раждания (4.5%)
 - висока консумация на гулия ⇒ натурален прогестерон



Двуплодие

- **двуплодие** – раждане на две деца от една бременност
- **близнаци** – деца от една бременност, родени от едно раждане

- ✓ **еднояйчни (монозиготни) близнаци**

- множество (обикновено два) плода, получени от разделяне на една зигота

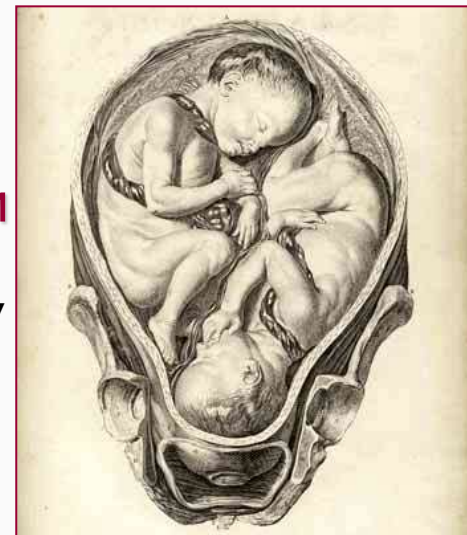
- ✓ **двужайчни (дизиготни) близнаци**

- множество (обикновено два) плода, получени от две зиготи

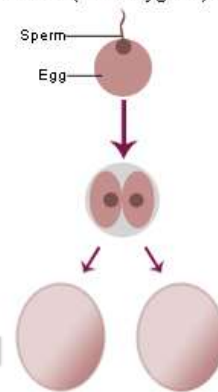
- ✓ **полизиготни близнаци**

- множество плода, получени от две или повече зиготи

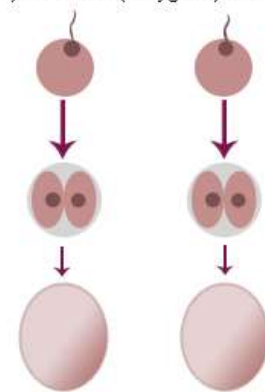
- ✓ **свързани (Сиамски) близнаци**



a) Identical (Monozygotic) Twins



b) Fraternal (Dizygotic) Twins



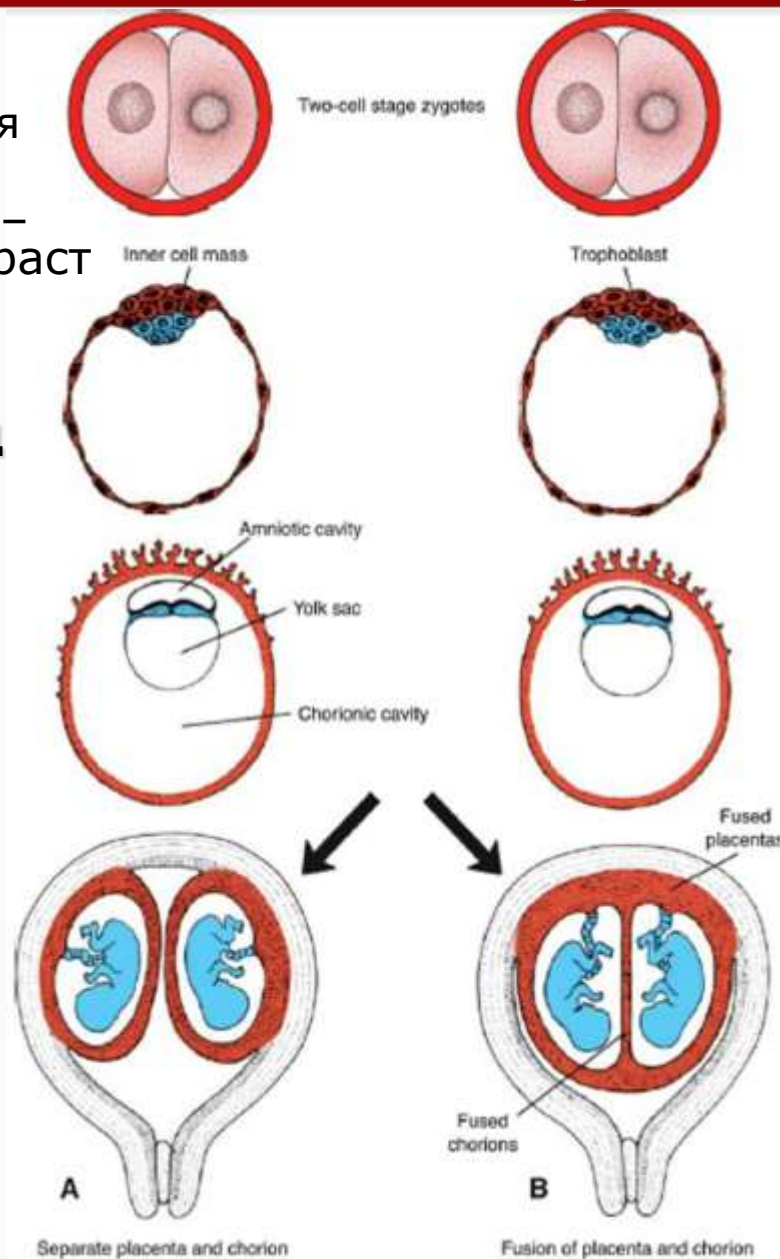
Двуяйчни близнаци

■ Дизиготни фетуси:

- ✓ $\frac{2}{3}$ от всички – 7-11/1000 раждания
- ✓ 90% от близнаците
- ✓ нарастват с майчината възраст – удвояват се на 35-годишна възраст
- ✓ при асистирана репродукция

■ особености:

- ✓ развиват се от два овоцита от II ред
⇒ ДВЕ ЗИГОТИ
- ✓ оплодени от два сперматозоида
- ✓ притежават отделни обвивки (амниална и хориална) ⇒ биамниални и бихориални фетуси
- ✓ притежават отделни плаценти
 - еритроцитен мозаицизъм – при сливане на плацентите
- ✓ могат да бъдат от различни полове
- ✓ различни външни белези
- ✓ различна принадлежност:
 - генетична
 - имунологична
 - кръвногрупова



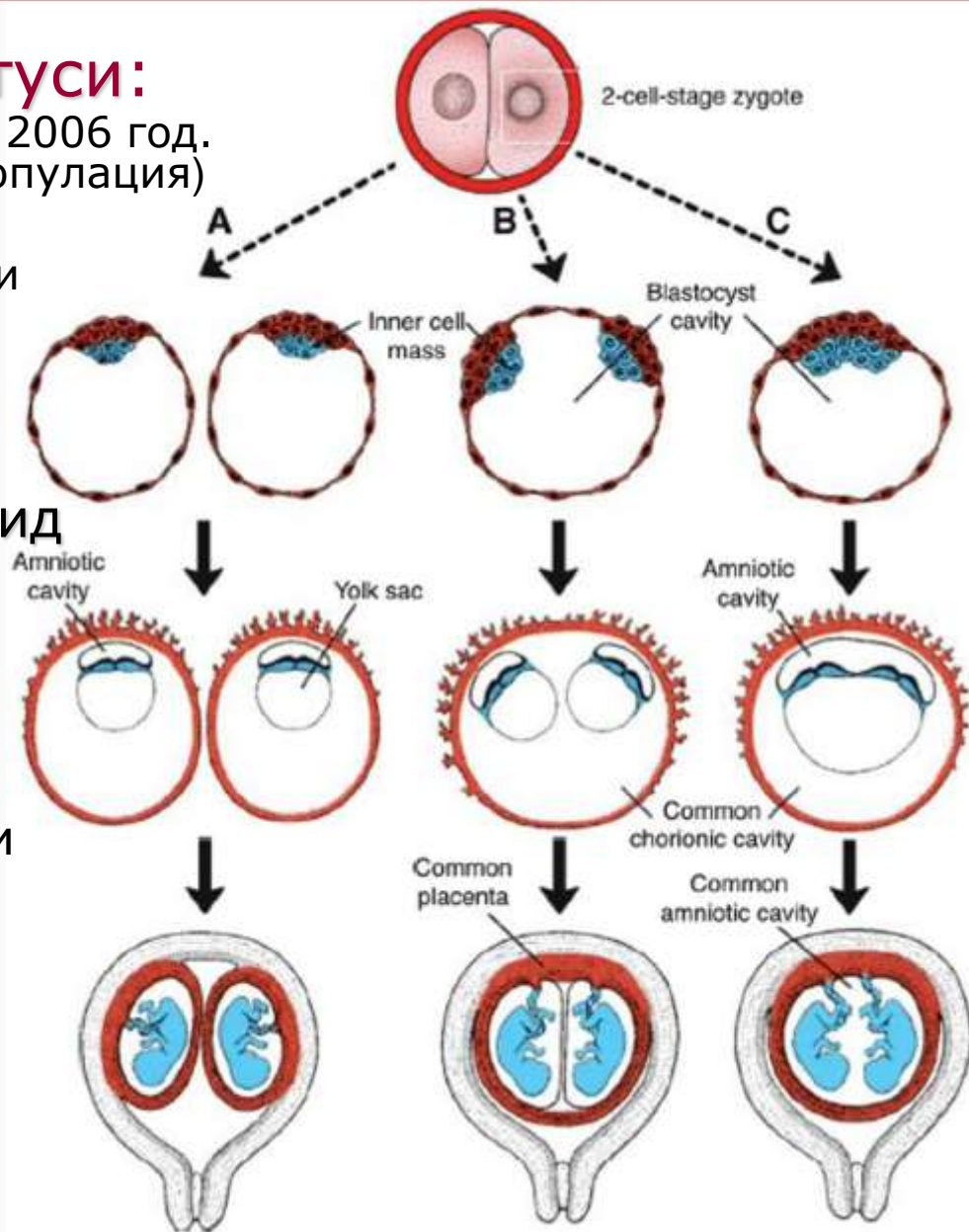
Еднояйчни близнаци

Монозиготни фетуси:

- ✓ общ брой – 10 млн. за 2006 год. (0.2% от човешката популация)
- ✓ 3-4/1000 раждания
- ✓ 8% от всички близнаци

особености:

- ✓ развиват се от един овоцит от II ред ⇒ една зигота
- ✓ оплоден от един сперматозоид
- ✓ разделени ⇒ два бластомера:
 - отделни плаценти, амнион и хорион (биамниоти, бихориоти)
 - монохориоти, биамниоти
 - монохориоти, моноамниоти
- ✓ свързани (Сиамски) ⇒ аномалии
- ✓ винаги са еднополови
- ✓ идентични външни белези
- ✓ еднаква принадлежност:
 - генетична
 - имунологична
 - кръвногрупова



■ Тератология Gr. *τέρας, τέρας* – чудовище:

- ✓ наука за забележимите аномалии в естествения свят – реални и въображаеми
- ✓ Etienne Geoffroy Saint-Hillar (1772-1844)



ET GEOFFROY ST. HILLAR,
(Zoologie),
Membre de l'Académie des Sciences,
30 à Strasbourg (Embossé) In 8. Aufl. 1901.

■ История на тератологията:

- ✓ древността, Средновековие, Ренесанс
- ✓ научна ера – експериментална тератология
 - Mary Shelley's Frankenstein (1818)

■ Принципи на тератологията:

- ✓ склонността към тератогенеза зависи от генотипа на развиващия се плод и майчиния геном
- ✓ податливостта към тератогени варира в зависимост от етапа на развитие по време на експозицията
- ✓ манифестирането на абнормално развитие зависи от дозата и времето на действие на тератогена
- ✓ тератогените действат по специфични начини (механизми) върху развиващите се клетки и тъкани за да инициират абнормална ембриогенеза
- ✓ проявите на абнормално развитие са смърт, различни малформации, забавяне на растежа и функционални нарушения



A conjoined goddess (6500 BC) from Anatolia (Stevenson 1993).

Светилище от Catal Hüyük, Турция





Тератогенеза (monster making):

- ✓ създаване на фетална уродливост
- ✓ образуване на вродени малформации
- ✓ вероятност за многоплодие – 0.5-1%

Teratogenesis



Вродени малформации (аномалии):

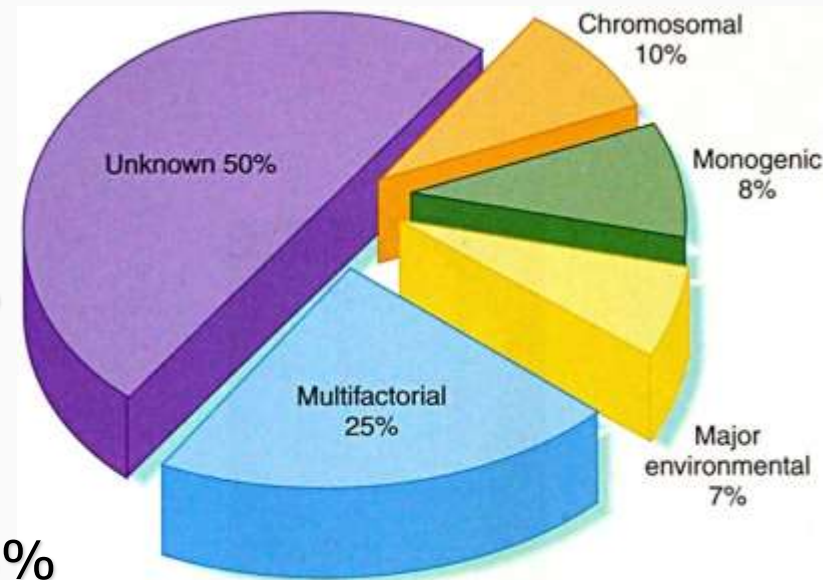
- ✓ структурни, функционални, метаболитни и поведенчески дефекти при раждането

Структурни аномалии – 4-6%:

- ✓ 2-3% от новородените
- ✓ 2-3% до 5-год. възраст
- ✓ 21% от детската смъртност

Тератогенеза – етиология:

- ✓ неизвестна причина – 40-60%
- ✓ генетични фактори – 15-18%
- ✓ фактори на околната среда – 7-10%
- ✓ комбинирана причина – 20-25%



Рискови тератогенни периоди

■ Фази:

- ✓ “чувствителна” –
бластогенеза и ембриогенеза
- ✓ “критична” – периоди:
 - предембрионален
(предиференционен)
 - ембрионален
 - фетален

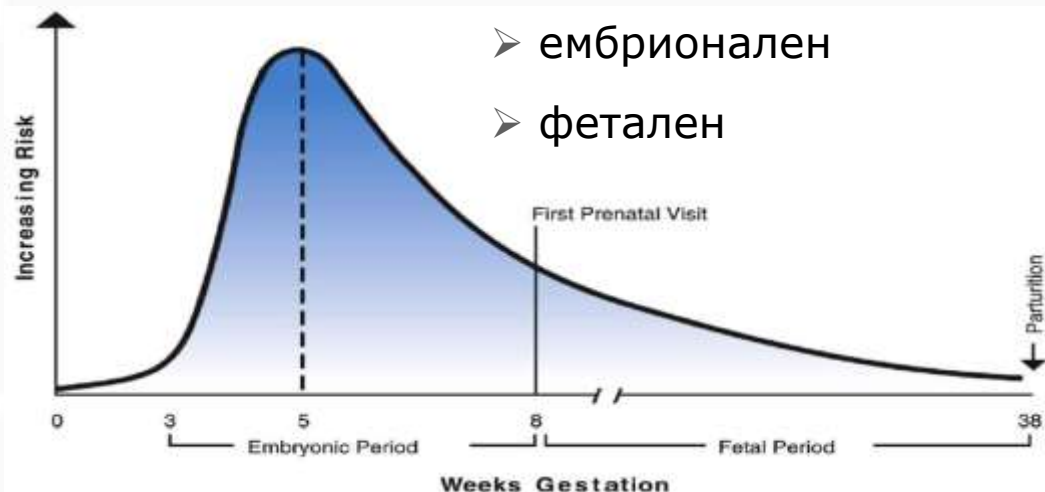


TABLE 9.1 Teratogens Associated with Human Malformations

Teratogen	Congenital Malformations
Infectious agents	
Rubella virus	Cataracts, glaucoma, heart defects, hearing loss, tooth abnormalities
Cytomegalovirus	Microcephaly, visual impairment, intellectual disability, fetal death
Herpes simplex virus	Microphthalmia, microcephaly, retinal dysplasia
Varicella virus	Skin scarring, limb hypoplasia, intellectual disability, muscle atrophy
Toxoplasmosis	Hydrocephalus, cerebral calcifications, microphthalmia
Syphilis	Intellectual disability, hearing loss
Physical agents	
X-rays	Microcephaly, spina bifida, cleft palate, limb defects
Hyperthermia	Anencephaly, spina bifida, intellectual disability
Chemical agents	
Thalidomide	Limb defects, heart malformations
Aminopterin	Anencephaly, hydrocephaly, cleft lip and palate
Diphenylhydantoin (phenytoin)	Fetal hydantoin syndrome: facial defects, intellectual disability
Valproic acid	Neural tube defects; heart, craniofacial, and limb anomalies
Trimethadione	Cleft palate, heart defects, urogenital and skeletal abnormalities
Topamax (topiramate)	Cleft lip and/or cleft palate
Lithium	Heart malformations
SSRIs	Heart malformations, neural tube defects, anal atresia, facial clefts, and many other defects
Opioids [codeine, hydrocodone, oxycodone]	Neural tube defects, heart defects, gastroschisis
Amphetamines	Cleft lip and palate, heart defects
Warfarin	Skeletal abnormalities [nasal hypoplasia, stippled epiphyses]
ACE inhibitors	Growth retardation, fetal death
Mycophenolate mofetil	Cleft lip and palate, heart defects, microtia, microcephaly
Alcohol	FAS, short palpebral fissures, maxillary hypoplasia, heart defects, intellectual disability
Isotretinoin (vitamin A)	Isotretinoin embryopathy: small, abnormally shaped ears, mandibular hypoplasia, cleft palate, heart defects
Industrial solvents	Spontaneous abortion, prematurity, low birth weight, heart, craniofacial, and neural tube defects
Organic mercury	Neurological symptoms similar to those of cerebral palsy
Lead	Growth retardation, neurological disorders
Hormones	
Androgenic agents	Masculinization of female genitalia: fused labia, clitoral hypertrophy [ethisterone, norethisterone]
DES	Malformation of the uterus, uterine tubes, and upper vagina; vaginal cancer; malformed testes
Maternal diabetes	Various malformations; heart and neural tube defects most common
Maternal obesity	Neural tube defects, heart defects, omphalocele

SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; ACE, angiotensin-converting enzyme; FAS, fetal alcohol syndrome; DES, diethylstilbestrol.

Тератогенни фактори



CATALOG OF
TERATOGENIC
AGENTS ELEVENTH
EDITION
Thomas H. Shepard, M.D.
Ronald J. Lemire, M.D.

TABLE 9.1 Teratogens Associated with Human Malformations

Teratogen	Congenital Malformations
Infectious agents	
Rubella virus	Cataracts, glaucoma, heart defects, hearing loss, tooth abnormalities
Cytomegalovirus	Microcephaly, visual impairment, intellectual disability, fetal death
Herpes simplex virus	Microphthalmia, microcephaly, retinal dysplasia
Varicella virus	Skin scarring, limb hypoplasia, intellectual disability, muscle atrophy
Toxoplasmosis	Hydrocephalus, cerebral calcifications, microphthalmia
Syphilis	Intellectual disability, hearing loss
Physical agents	
X-rays	Microcephaly, spina bifida, cleft palate, limb defects
Hyperthermia	Anencephaly, spina bifida, intellectual disability
Chemical agents	
Thalidomide	Limb defects, heart malformations
Aminopterin	Anencephaly, hydrocephaly, cleft lip and palate
Diphenylhydantoin [phenytoin]	Fetal hydantoin syndrome: facial defects, intellectual disability
Valproic acid	Neural tube defects; heart, craniofacial, and limb anomalies
Trimethadione	Cleft palate, heart defects, urogenital and skeletal abnormalities
Topamax [topiramate]	Cleft lip and/or cleft palate
Lithium	Heart malformations
SSRIs	Heart malformations, neural tube defects, anal atresia, facial clefts, and many other defects
Opioids [codeine, hydrocodone, oxycodone]	Neural tube defects, heart defects, gastroschisis
Amphetamines	Cleft lip and palate, heart defects
Warfarin	Skeletal abnormalities [nasal hypoplasia, stippled epiphyses]
ACE inhibitors	Growth retardation, fetal death
Mycophenolate mofetil	Cleft lip and palate, heart defects, microtia, microcephaly
Alcohol	FAS, short palpebral fissures, maxillary hypoplasia, heart defects, intellectual disability
Isotretinoin (vitamin A)	Isotretinoin embryopathy: small, abnormally shaped ears, mandibular hypoplasia, cleft palate, heart defects
Industrial solvents	Spontaneous abortion, prematurity, low birth weight, heart, craniofacial, and neural tube defects
Organic mercury	Neurological symptoms similar to those of cerebral palsy
Lead	Growth retardation, neurological disorders
Hormones	
Androgenic agents	Masculinization of female genitalia: fused labia, clitoral hypertrophy [ethisterone, norethisterone]
DES	Malformation of the uterus, uterine tubes, and upper vagina; vaginal cancer; malformed testes
Maternal diabetes	Various malformations; heart and neural tube defects most common
Maternal obesity	Neural tube defects, heart defects, omphalocele

SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; ACE, angiotensin-converting enzyme; FAS, fetal alcohol syndrome; DES, diethylstilbestrol.

■ Тератогенни фактори – предизвикват аномалии:

- ✓ фактори на околната среда – тератогени
- ✓ генетични фактори
- ✓ химични агенти

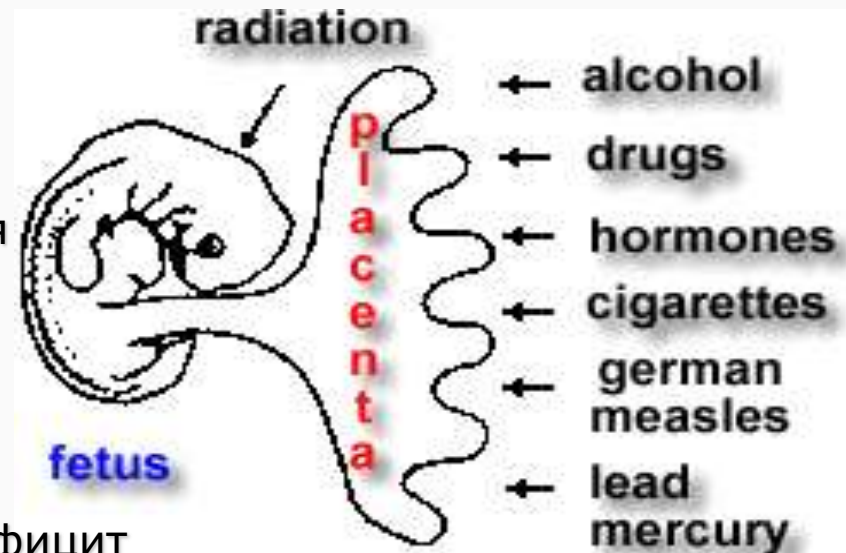
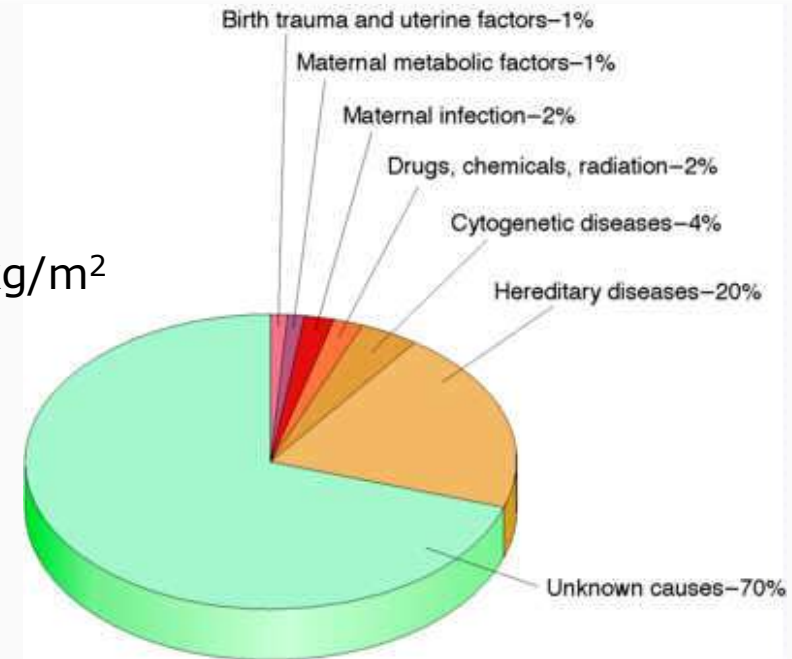
■ Ефект на тератогените:

- ✓ майчин&фетален генотип
- ✓ доза и продължителност на въздействие на агента
- ✓ етапа на развитие



Фактори на околната среда:

- ✓ болести на майката:
 - диабет и затлъстяване – BMI >29kg/m²
 - фенилкетонурия
- ✓ инфекциозни агенти:
 - вирусни инфекции
 - рубеола, варицела
 - цитомегаловирус
 - генитален херпес вирус
 - HIV вирус
 - невирусни инфекции
 - токсоплазма и сифилис
- ✓ екофактори:
 - йонизираща радиация
 - други физични фактори – температура, газове ⇒ хипоксия
 - тежки метали – Hg, Pb
 - химични вещества, вкл. лекарствени препарати
 - сперматогенни фактори – алкохол, никотин, хормони
 - метаболитен дисбаланс и хранителен дефицит – йоден дефицит



Химични тератогени

✓ *Phocomelia*: липса на проксималната част на крайниците



■ *Thalidomide*:

- ✓ въведен в практиката като седативно средство през 1950 г.
- ✓ приет от бременни жени във връзка със сутрешно повръщане
- ✓ резултат: 10-12 000 новородени с фокомелия
- ✓ Д-р Widukind Lenz в Германия и Д-р McBride в Австралия
- ✓ антинеопластични средства, антипсихотици и антидепресанти



Генетични фактори

Генетични фактори:

- ✓ хромозомни дефекти
- ✓ генни мутации

Хромозомни дефекти:

✓ промяна в структурата:

- транслокации – синдром на Down
- делеции
- кръгови хромозоми
- дупликации
- инверзии
- центрични фрагменти



✓ промяна в броя – анеуплоидия:

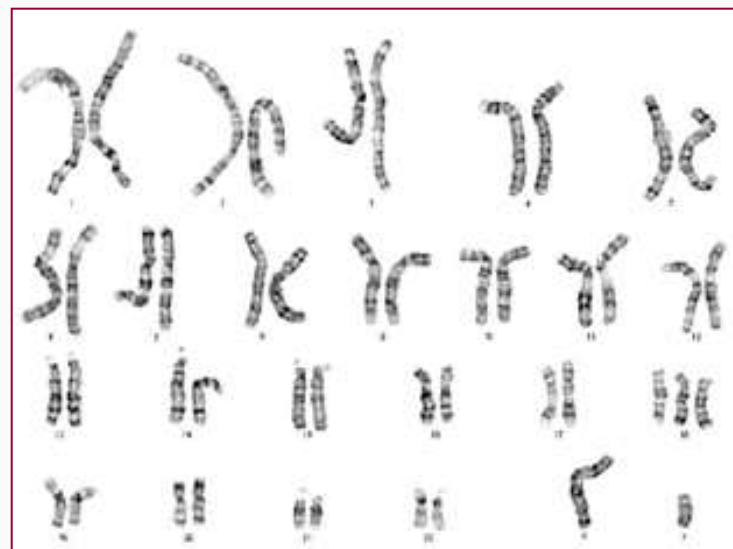
- тризомия 13 – синдром на Patau
- тризомия 18 – синдром на Edwards



✓ аномалии на половите хромозоми

TABLE 8-3 Variations in Numbers of Sex Chromosomes

Sex chromosome complement	Incidence	Phenotype	Clinical factors
XO	1:3000	Immature female	Turner syndrome: short stature, webbed neck, high and arched palate (Fig. 8.8).
XX		Female	Normal
XY		Male	Normal
XXY	1:1000	Male	Klinefelter syndrome: small testes, infertility, often tall with long limbs
XYY	1:1000	Male	Tall, normal appearance; reputed difficulty with impulsive behavior
XXX	1:1000	Female	Normal appearance, mental retardation (up to one third of cases), fertile (in many cases)



Видове малформации

- **Вродени малформации (аномалии, родови дефекти):**
 - ✓ структурни, функционални, метаболитни и поведенчески дефекти при раждането

- **малформации** – по време на органогенезата (3 – 8 г.с.):

- ✓ пълна или частична липса на структура
- ✓ промяна в нормалната ѝ конфигурация

- **разрушаване** –

вследствие на деструктивни процеси:

- ✓ морфологична увреда на оформени структури

- **деформации** – вследствие на механични сили:

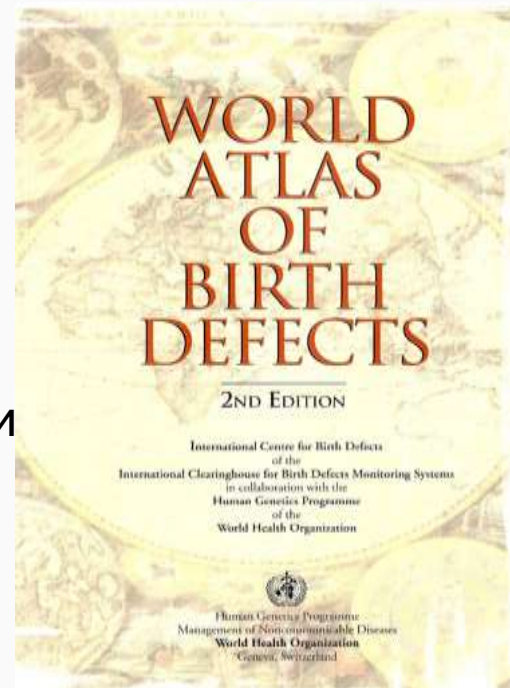
- ✓ често засягат мускулоскелетната система
- ✓ могат да бъдат обратими постнатално

- **синдром:**

- ✓ група аномалии, които се срещат заедно и имат специфична обща причина

- **асоциация:**

- ✓ неслучайна поява на две или повече аномалии, които се срещат едновременно по-често, отколкото поотделно



Дисморфология

- дисморфология:

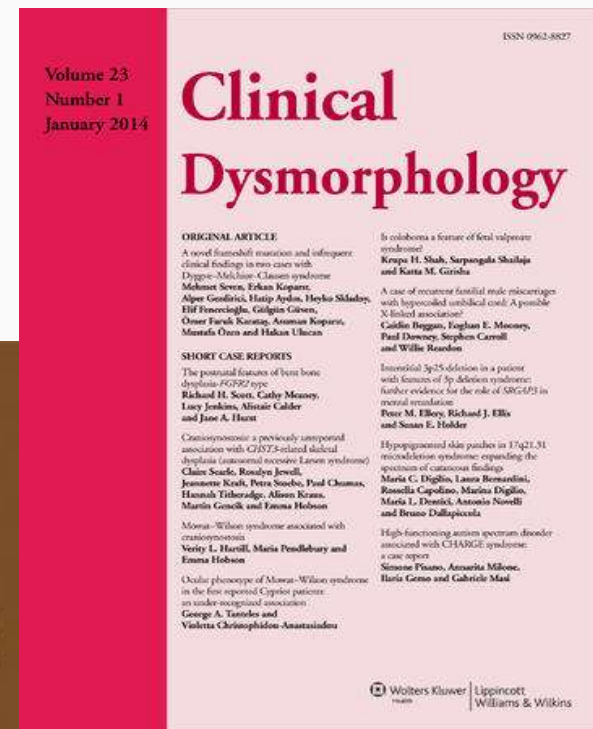
- ✓ наука за вродените малформации у човек (родови дефекти), техния произход и точна номенклатура

- дисморфизъм:

- ✓ аномалия в морфологичното развитие
- ✓ аломорфизъм
- ✓ способност за изява в други различни морфологични форми

- медицинско приложение:

- ✓ клон на клиничната генетика
- ✓ клинична дисморфология



There are all kinds of classification and data challenges that are tough to overcome [in birth defect surveillance]. It almost makes cancer tracking look easy.

—Ted Schettler

Science and Environmental Health Network

- Незначителни структурни аномалии – при 15% от новородените:
 - ✓ микротия (малки уши), пигментни петна и др.
 - ✓ често са асоциирани с големи структурни аномалии – 3% по-голям риск с една, 10% с две и 20% с три и повече малки аномалии от развитие на големи структурни аномалии

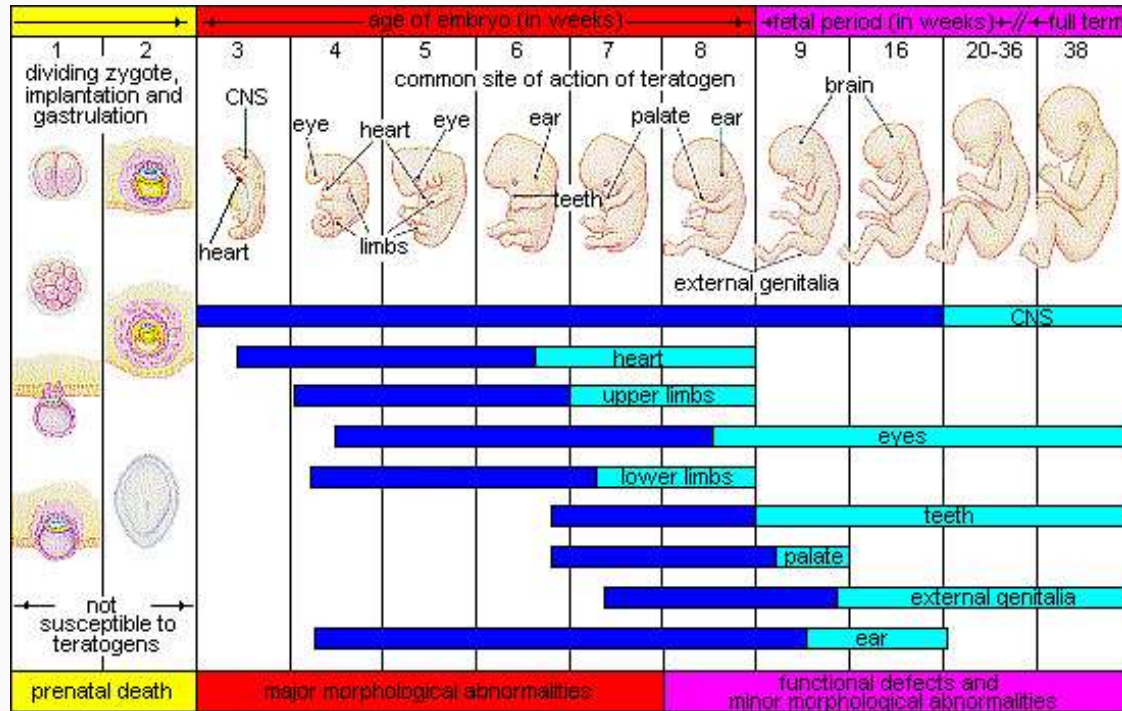
■ Конгенитални аномалии (дефекти на новороденото) – при 4-6% от новородените:

- ✓ водеща причина за ~25% от смъртните изходи при новородените
- ✓ 2-3% от живородените
- ✓ 2-3% при деца до 5-годишна възраст

Dysmorphic Features of FAS



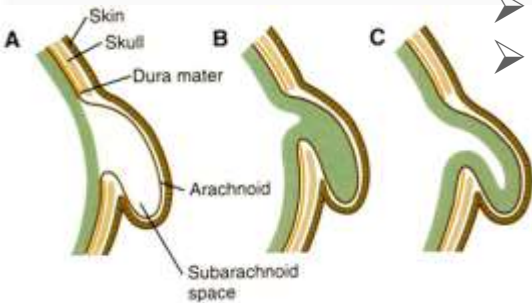
Cardinal features in blue



Вродени малформации

Значими конгенитални аномалии:

- ✓ дефекти на нервната тръба
 - аненцефалия, менингоцеле и др.
- ✓ дефекти на други органи от:
 - двигателен апарат и сърдечно-съдова система
 - храносмилателна и дихателна системи
 - пикочо-полова система



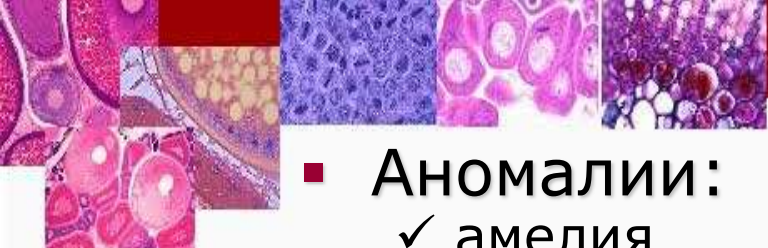
✓ дицефални свързани близнаци

		Main Embryonic Period (in weeks)						Fetal Period (in weeks)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	32	38
Period of dividing zygote, implantation, and bilaminar embryo 											
Morula Blastocyst Amnion Embryonic disc		Neural tube defects (NTDs) Mental retardation CNS									
Embryonic disc Amnion Embryonic disc		TA, ASD, and VSD Heart									
Amnion Embryonic disc		Amelia/Meromelia Upper limb Amelia/Meromelia Lower limb									
Amnion Embryonic disc		Cleft lip Upper lip									
Amnion Embryonic disc		Low-set malformed ears and deafness Ears									
Amnion Embryonic disc		Microphthalmia, cataracts, glaucoma Eyes									
Amnion Embryonic disc		Enamel hypoplasia and staining Teeth									
Amnion Embryonic disc		Cleft palate Palate									
Amnion Embryonic disc		Masculinization of female genitalia External genitalia									
Not susceptible to teratogenesis Death of embryo and spontaneous abortion common		Major congenital anomalies						Functional defects and minor anomalies			

• Common site(s) of action of teratogens
 ■ Less sensitive period
 ■ Highly sensitive period

TA – Truncus arteriosus; ASD – Atrial septal defect; VSD – Ventricular septal defect

Деформации на крайниците



■ Аномалии:

- ✓ амелия
- ✓ хемимелия
- ✓ меромелия
- ✓ фокомелия



■ Аномалии на пръстите:

- ✓ ектродактилия
- ✓ полидактилия
- ✓ синдактилия
- ✓ брахидактилия



✓ bird-boy
A. Paré (1520)



TABLE 10-2 Common Structural Types of Limb Malformations

Term	Description
Amelia (ectromelia)	Absence of an entire limb
Acheiria, apodia	Absence of hands, feet
Phocomelia	Absence or shortening of proximal limb segments
Hemimelia	Absence of pre- or postaxial parts of limb
Meromelia	General term for absence of part of a limb
Ectrodactyly	Absence of any number of digits
Polydactyly	Excessive number of digits
Syndactyly	Presence of interdigital webbing
Brachydactyly	Shortened digits
Split hand or foot	Absence of central components of hand or foot

Видове малформации

- **Асиметрично свързани близнаци:**

- ✓ 10% от всички случаи

- **разновидности:**

- ✓ автозит

- независим близнак от двойката свързани близнаци

- нормален, напълно развит

- ✓ паразит

- по-малък и неоформен, силно недоразвит



Свързани близнаци

■ Симетрично свързани (Сиамски) близнаци:

- ✓ идентични близнаци със свързани *in utero* тела
- ✓ честота – 1:50000-100000 раждания
- ✓ честота на оцеляване – около 25%
- ✓ по-голяма честота (3:1) при сестри

■ форми:

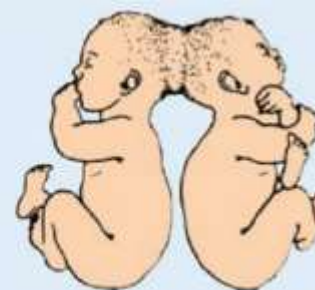
- ✓ *thoracopagus* – 56%
- ✓ *craniopagus* – 6%
- ✓ *pygopagus* – рядко срещано



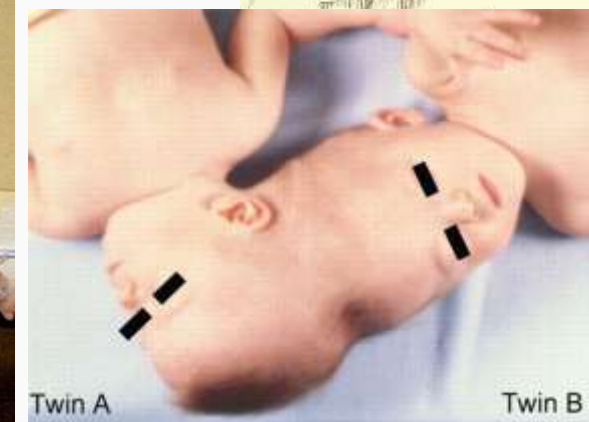
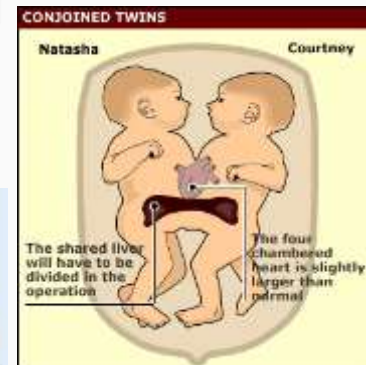
Thoracopagus



Pygopagus



Craniopagus



Разделяне на свързани близнаци



And on a happier note...
Siamese twins who were separated
at birth were rejoined today
after twenty-three years!



"WELL SO MUCH FOR THE SECOND OPINION, SHOULD WE TRY FOR TWO MORE?"

