

เอกสารคำสอน

เรื่อง

การเจริญของตัวอ่อน อายุ 4-8 สัปดาห์

Fourth to Eighth Weeks

รายวิชา ทพกย 231 วิทยาเอ็มบริโอ

DTAN 231 Embryology

หลักสูตรทันตแพทยศาสตรบัณฑิต

โดย

อาจารย์ ดร. จิรัฏติกาล แก้วเมืองมูล

ภาควิชากายวิภาคศาสตร์

คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

แผนการสอน

1. ชื่อเรื่อง การเจริญของตัวอ่อน อายุ 4-8 สัปดาห์
2. ชื่ออาจารย์ผู้สอน อาจารย์ ดร. จิรัฏติกา แก้วเมืองมูล
ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
โทรศัพท์ 02-200-7801-2
e-mail: Jirattikarn.kae@mahidol.ac.th
3. ชื่อรายวิชาและรหัสวิชา ทพย 231 วิทยาเอ็มบริโอ
DTAN 231 Embryology
4. ชื่อหลักสูตร หลักสูตรทันตแพทยศาสตรบัณฑิต
5. วัน-เวลา ที่สอน วันอังคารที่ 12 กันยายน พ.ศ. 2560 เวลา 15.00-16.00 น.
6. วัตถุประสงค์การศึกษา เพื่อให้ นักศึกษาสามารถอธิบายเกี่ยวกับ
 - การ development และการ folding ของตัวอ่อนอายุ 4-8 สัปดาห์
 - การเปลี่ยนแปลง germ layer ของตัวอ่อนไปเป็นเนื้อเยื่อต่างๆ
 - cardiovascular system ของตัวอ่อนอายุ 4-8 สัปดาห์
 - ลำดับเหตุการณ์สำคัญในการเปลี่ยนแปลงของตัวอ่อนในช่วง 4-8 สัปดาห์
 - สรุปเหตุการณ์สำคัญของการเปลี่ยนแปลงตัวอ่อน อายุ 4-8 สัปดาห์
7. เนื้อหาเรื่อง
 - Phases of embryonic development
 - Folding of the embryo
 - Germ layer derivatives
 - Embryonic cardiovascular system
 - Highlights of the fourth to eight week embryo
 - Summary of the 4th – 8th week embryo
8. วิธีการจัดประสบการณ์การเรียนรู้
 1. นำเข้าสู่บทเรียน 5 นาที
 2. บรรยายในชั้นเรียน 40 นาที
 3. ชัก-ถามและให้นักศึกษาแสดงความคิดเห็น
ในระหว่างการบรรยาย 10 นาที
 4. ให้นักศึกษาชัก-ถาม 5 นาที

9. สื่อการเรียนรู้

1. เอกสารคำสอน
2. อุปกรณ์สื่อการเรียนรู้ (เครื่องคอมพิวเตอร์ และเครื่องถ่ายทอตสัญญาณผ่านคอมพิวเตอร์)
3. ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ Power Point ประกอบการบรรยาย

10. การวัดผลการเรียนรู้

วัดผลนักศึกษาจากความสามารถ

1. อธิบายและเข้าใจเนื้อหาได้ครบตามจุดประสงค์การเรียนรู้
2. ทำแบบทดสอบข้อเขียนได้ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด

ตัวชี้วัด เกณฑ์ และวิธีการ

1. เกณฑ์การวัดผลและประเมินผลเป็นไปตามระเบียบข้อบังคับของมหาวิทยาลัย โดยมีการกำหนดสัญลักษณ์ A, B+, B, C+, D+, D และ F
2. สัดส่วนคะแนนในการประเมิน
 1. สอบข้อเขียน ร้อยละ 95
 2. ประเมินจากการเข้าเรียนและการมีส่วนร่วมในการเรียนการสอน ร้อยละ 5

Organogenic Period, Fourth to Eighth Weeks

ระหว่างการเจริญของ embryo อาทิตย์ที่ 4-8 โครงสร้างภายนอกและภายในส่วนใหญ่ของ embryo เกิดขึ้นในระยนี้ อย่างไรก็ตามที่ตอนปลายของ period นี้ ระบบ organ ใหญ่ ๆ ของ embryo ได้เริ่มต้น develop แต่หน้าที่ของ organ เหล่านี้ส่วนมากยังมีน้อยอยู่ ยกเว้นระบบ cardiovascular system ซึ่งมีการทำหน้าที่แล้ว ในช่วงอาทิตย์ที่ 8 ของการเจริญ tissue และ organ ของ embryo มีการ differentiate อย่างรวดเร็ว tissue และ organ ถูก form ขึ้น รูปร่างของ embryo มีการเปลี่ยนแปลงไปและปรากฏเป็นมนุษย์อย่างเห็นได้ชัดเจน ในระหว่างการเจริญของ embryo อาทิตย์ที่ 4-8 ถ้า embryo ได้รับ teratogen (agent เช่น ยา หรือ virus) ในระยะนี้จะเป็นสาเหตุทำให้เกิด congenital anomalies

Phases of embryonic Development

Human development แบ่งออกเป็น 3 phases

1. Phase แรก คือ **growth** ซึ่งจะเกี่ยวกับการแบ่งตัวของ cell และ cell product อย่างละเอียด
2. Phase ที่สอง คือ **morphogenesis** (เกี่ยวกับพัฒนารูปร่าง ขนาด หรือลักษณะอื่น ๆ ของอวัยวะ หรือร่างกายบางส่วนหรือทั้งหมด) morphogenesis เป็นขบวนการที่เกิดปฏิกิริยา (interaction) ที่สลับซับซ้อน มี complex หลายอย่างเกิดขึ้นตามลำดับ มีการเคลื่อนที่ของ cells ที่เกิดปฏิกิริยาซึ่งกันและกันในระหว่างการ form tissue และ organ
3. Phase ที่สาม **differentiation** (เกี่ยวกับ maturation of physiologic processes) เมื่อ differentiation สมบูรณ์ เป็นผลให้เกิดการ form tissue และ organ ที่สามารถทำหน้าที่เฉพาะได้

Folding of the embryo

ระหว่างการเจริญของ embryo สัปดาห์ที่ 4-8 เหตุการณ์ที่สำคัญคือมีการ folding ของ embryo จากรูปร่าง trilaminar embryonic disc แบบๆ ไปเป็น cylindrical embryo การ folding ของ embryo จะปรากฏพร้อมกันทั้งด้าน median plane และ horizontal plane ผลจากการเจริญอย่างรวดเร็วของ embryonic disc ทางด้าน long axis (จาก median plane) มีอัตราเร็วว่าการเจริญทางด้านข้าง (จาก horizontal plane) ทำให้เกิดรอยคอด (constriction) ที่รอยต่อของ embryo และ umbilical vesicle (yolk sac)

Folding ของ embryo in the median plane

การโค้งแบบ ventrally ของ embryo ใน median plane ทำให้เกิด head fold และ tail fold ซึ่งเป็นผลทำให้ embryo ยื่นยาวไปทางด้าน cranial และ caudal

Head fold

ตอนเริ่มอาทิตย์ที่ 4 neural fold ในบริเวณ cranial region มีการหนาตัวขึ้น form เป็น primordium ของสมอง โดยตอนแรกการพัฒนาสมองจะเจริญไปทางด้าน dorsal เข้าไปใน amniotic cavity ต่อมาการ

developing forebrain เจริญไปทางด้าน cranial ถัดจาก oropharyngeal membrane และยื่นออกมาจาก developing heart นอกจากนั้นยังพบ septum transversum (transverse septum), primodial heart, pericardial coelom และ oropharyngeal membrane เคลื่อนไปพร้อมกันบน ventral surface ของ embryo อีกด้วย ระหว่าง folding ส่วนของ endoderm ของ umbilical vesicles จะเข้าไปใน embryo และกลายเป็น foregut (primodium ของ pharynx, esophagus เป็นต้น) โดยที่ Foregut จะอยู่ระหว่างสมอง และหัวใจ และมี oropharyngeal membrane แยก foregut ออกจาก stomodeum นอกจากนั้นหลังจาก folding ยังพบ septum transversum อยู่ caudal ต่อหัวใจ โดยที่ต่อไปจะ develop ไปเป็น central tendon ของ diaphragm

head fold ยังมีผลต่อการจัดเรียงตัวของ embryonic coelom (primodium ของ body cavity) พบว่าก่อนการ folding พบ coelom ประกอบเป็น cavity รูปเกือบม้าที่แบน แต่หลังจาก folding พบ pericardial coelom อยู่ ventral ต่อหัวใจ และ cranial ต่อ septum transversum นอกจากนั้นยังพบว่า intraembryonic coelom ติดต่อกับ extraembryonic coelom ในแต่ละด้าน

Tail Fold

Folding ทางตอนปลายด้าน caudal ของ embryo เป็นผลมาจากการเจริญของ distal part ของ neural tube (primodium ของ spinal cord) เมื่อ embryo เจริญ caudal eminence (tail region) จะยื่นเหนือ cloacal membrane (อนาคตพัฒนาไปเป็น anus) ระหว่างการ folding ด้าน tail fold ส่วนของชั้น endodermal บางส่วนเข้าไปใน embryo กลายเป็น hindgut (primodium ของ descending colon) ส่วนด้าน terminal ของ hindgut จะขยายออกเล็กน้อยเพื่อ form เป็น cloaca (primodium ของ urinary bladder และ rectum) และพบว่า primitive streak ก่อน folding อยู่ cranial ต่อ cloacal membrane แต่หลัง folding อยู่ caudal ต่อ cloacal membrane นอกจากนั้นยังพบ connecting stalk (primodium ของ umbilical cord) attach อยู่ที่ ventral surface ของ embryo และมี allantois (เป็น diverticulum ของ umbilical vesicle) บางส่วนยื่นเข้าไป (incorporate) ใน embryo

Folding ของ embryo ใน horizontal plane

Folding ทางด้านข้างของ embryo ทำให้เกิด lateral folds ทั้งทางด้านซ้ายและขวา Lateral folding เกิดจากการเจริญอย่างรวดเร็วของ spinal cord และ somites เริ่มจาก primodia ของผนังทาง ventrolateral ม้วนไปตาม median plane โดยม้วนปลายของ embryonic disc ทางด้าน ventral และ form เป็น embryo รูปทรงกระบอกอย่างหยาบ ในขณะที่ผนังท้อง (abdominal wall) เกิดการฟอร์มตัวขึ้น ส่วนของชั้น endoderm จะ incorporate เข้าไปใน embryo กลายเป็น midgut (primodium ของลำไส้เล็ก) โดยในตอนแรกก่อน lateral folding มีบริเวณ connection กว้างๆ ติดต่อกันระหว่าง midgut และ umbilical vesicle อย่างไรก็ตาม หลังจาก lateral folding บริเวณทั้งสองจะเชื่อมติดต่อกันและลดขนาดลงเป็น omphaloenteric duct รวมถึงบริเวณ attachment ของ amnion กับ ventral surface ของ embryo จะลดขนาดลงเป็น umbilical region ที่ค่อนข้างแคบ ส่วน umbilical cord จาก connecting stalk ซึ่ง fuse กันทาง ventral

ของ lateral folds ลดบริเวณที่เชื่อมติดต่อระหว่าง intraembryonic และ extraembryonic coelomic cavity ไปเป็นบริเวณติดต่อกันที่แคบลง พบว่าในขณะที่ amniotic cavity ขยาย extraembryonic coelom จะถูกอุดตัน นอกจากนี้ยังพบ amnion จะฟอร์ม epithelium มาคลุม umbilical cord ด้วย

Differentiation of germ layers

Ectoderm แบ่งได้เป็น 2 ส่วน

1. Neuroectoderm คือส่วนที่อยู่ตรงกลางคลุมอยู่บน notochord ถูกกระตุ้นโดย notochord ให้หนาตัวขึ้น
2. General ectoderm (surface ectoderm) คือ ectoderm ส่วนบริเวณอื่นที่บางกว่า

- Neuroectoderm เจริญไปเป็น neural tube และ neural crest

Neural tube เจริญไปเป็น

1. Central nervous system ได้แก่ brain และ spinal cord
2. Retina ของตา
3. Pineal gland
4. Posterior lobe ของ pituitary gland

Neural crest เจริญเป็น cell ต่าง ๆ มากมาย เนื่องจาก cell สามารถ migrate ไปจากจุด origin

เดิมไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย และจะเจริญไปเป็น

1. Craniospinal ganglion คือ ganglion ของ cranial nerve คู่ที่ V, VII, VIII, IX และ X และ dorsal root ganglion ของ spinal nerves
2. Autonomic ganglion ได้แก่ sympathetic & parasympathetic ganglion
3. Satellite cell ซึ่งเป็น supportive cell ของ ganglion cell
4. Schwann cell เป็น cell ที่สร้าง myelin sheath ได้แก่ nerve fiber ที่เป็น peripheral nerve
5. Pigmented cell เป็น cells ที่สร้าง melanin pigment
6. Odontoblast เป็น cell ที่สร้างเนื้อฟัน (dentine)
7. Leptomeninges หมายถึง คือเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลัง ส่วน pia และ arachnoid mater
8. Cartilage ของ branchial arch
9. Chromaffin cell ของ adrenal medulla

- **Surface ectoderm** (general ectoderm) เจริญไปเป็น
 1. Integument system หรือระบบปกคลุมร่างกาย ได้แก่ epidermis ของ skin, hair, nail, sebaceous gland, sweat gland, mammary gland, และ enamel ของฟัน
 2. Anterior lobe ของ pituitary gland
 3. Internal ear
 4. Lens ของตา

Mesoderm

คือกลุ่ม cell ชั้นกลางของ trilaminar embryonic disc ประกอบด้วย mesenchymal cell ซึ่งจะเคลื่อนไปยังส่วนต่าง ๆ ทั่วร่างกายและเจริญเป็น cell ต่าง ๆ คือ

1. Connective tissue cell เช่น fibroblast, fat cell
2. Myoblast ซึ่งจะเจริญไปเป็นกล้ามเนื้อต่าง ๆ (muscle)
3. Chondroblast ซึ่งจะเจริญไปเป็น cartilage
4. Osteoblast ซึ่งจะเจริญไปเป็น bone
5. Angioblast และ haemocytoblast ซึ่งจะเจริญไปเป็นหลอดเลือดและเม็ดเลือด
6. Origin ของ urogenital system

Endoderm

คือกลุ่ม cell ชั้นในของ trilaminar embryonic disc จะเจริญไปเป็น gut หรือ primitive digestive system ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 3 ส่วน

1. **Foregut** เจริญไปเป็นส่วนต้นของ digestive system ตั้งแต่ส่วนหลังของ oral cavity, pharynx, esophagus, stomach และส่วนต้นของ duodenum นอกจากนี้ foregut ยังเจริญไปเป็น respiratory system
2. **Midgut** เจริญไปเป็นส่วนกลางของ digestive system ตั้งแต่ส่วนปลายของ duodenum, jejunum, ileum, ascending colon ถึง 2 ใน 3 ทางด้านขวาของ transverse colon
3. **Hindgut** เจริญไปเป็นส่วนปลายของ digestive system ตั้งแต่ 1 ใน 3 ทางด้านซ้ายของ transverse colon, descending colon, sigmoid colon, rectum และส่วนต้นของ anal canal นอกจากนี้ยังเจริญไปเป็นบางส่วนของ urogenital system

Embryonic cardiovascular system

ในสัปดาห์ที่ 4 หรือประมาณวันที่ 26 ของการเจริญ embryo จะมีระบบหลอดเลือดและหัวใจดังนี้ คือ sinus venosus จะรับเลือดจาก common cardinal vein, umbilical vein และ vitelline vein หลังจากนั้นเลือดจาก sinus venosus จะไหลผ่านเข้าสู่ atrium, ventricle, bullus cordis และ truncus arteriosus ตามลำดับ ต่อมาจะผ่านเข้าสู่ ventral aorta (หรือ aortic sac), aortic arch ทั้ง 6 คู่ และเข้าสู่ dorsal aorta จาก dorsal aorta จะให้เลือดผ่านไปทาง cephalic part และ caudal part ของร่างกาย และที่บริเวณกลาง

ลำตัวบริเวณ caudal กว้างกว่าหัวใจ dorsal aorta จะให้แขนงไปสู่ yolk sac ผ่านทาง vitelline artery และให้แขนงไปสู่ placenta ผ่านทาง umbilical artery เพื่อนำเลือดไปแลกเปลี่ยนก๊าซและรับสารอาหารจากแม่ที่รก (placenta) หลังจากนั้นเลือดจะไหลกลับสู่หัวใจ 3 ทางได้แก่ 1.ทาง placenta โดยเลือดที่มี O₂ สูงและมีสารอาหารจะผ่านกลับมาทาง umbilical vein 2.เลือดที่มี O₂ ต่ำและสารอาหารสูงจาก yolk sac จะไหลกลับมาทาง vitelline vein 3.เลือดที่มี O₂ ต่ำจาก cephalic part ของร่างกายไหลกลับมาทาง anterior cardinal vein และเลือดที่มี O₂ ต่ำจาก caudal part ของร่างกายไหลกลับมาทาง posterior cardinal vein เมื่อใกล้หัวใจ anterior cardinal vein และ posterior cardinal vein จะรวมกันเรียกว่า common cardinal vein ดังนั้น sinus venous จึงรับเลือดจาก common cardinal vein, umbilical vein และ vitelline vein

Highlights of the fourth to eight weeks

สรุปเหตุการณ์ส่วนใหญ่ของการ development และการเปลี่ยนแปลงภายนอกของ embryo ระหว่างอาทิตย์ที่ 4-8

อาทิตย์ที่ 4

การเปลี่ยนแปลงส่วนใหญ่ของร่างกายปรากฏระหว่างอาทิตย์ที่ 4 เริ่มแรก embryo มีรูปร่างเกือบตรง และมี somite 4-12 คู่ ทำให้เกิด surface elevation ที่เด่นชัด มีการ form neural tube ซึ่งอยู่ตรงข้ามกับ somite และเปิดกว้างทาง rostral และ caudal เรียกว่า neuropores

ประมาณวันที่ 24 เห็น pharyngeal arch คู่ที่ 1 และคู่ที่ 2 ชัด (pharyngeal arch คู่แรกคือ mandibular arch ส่วน pharyngeal arch คู่ที่ 2 คือ hyoid arch) ในระยะนี้ embryo เริ่มโค้ง เพราะการเกิด head fold และ tail fold นอกจากนั้นการเจริญของหัวใจทำให้เกิด ventral prominence ขนาดใหญ่และมีหน้าที่ปั๊มเลือด

วันที่ 26 เห็น pharyngeal arch ทั้ง 3 คู่ (คู่ที่ 1, 2, 3) และ neuropore ทาง rostral ถูกปิดไป การพัฒนา forebrain ทำให้เกิดรอยนูนที่เด่นชัด (prominent elevation) ของศีรษะ และการโค้ง ของ embryo ทำให้ embryo มีรูปเป็นตัว C อย่างชัดเจน

วันที่ 26-27 เห็น upper limb buds เป็น swelling เล็ก ๆ บนผนังร่างกายด้าน ventrolateral และ เห็น otic pits ซึ่งเป็น primordia ของหูชั้นในทางด้านข้างของศีรษะ ส่วนทางด้านหน้าของศีรษะจะเห็นการหนาตัวของ ectoderm (lens placodes) ซึ่งต่อไปในจะพัฒนาเป็น lens ของตา

ตอนปลายของอาทิตย์ที่ 4 จะเห็น pharyngeal arch คู่ที่ 4 รวมทั้ง lower limb buds และ caudal eminence ที่มีลักษณะเฉพาะยาวเหมือนหางเกิดขึ้น ในระยะนี้จะเกิด organ system พื้นฐานหลายระบบ โดยเฉพาะ cardiovascular system ส่วน caudal neuropore จะถูกปิดตอนปลายอาทิตย์ที่ 4

อาทิตย์ที่ 5

การเปลี่ยนแปลงการฟอร์มของร่างกายในอาทิตย์ที่ 5 มีจำนวนเล็กน้อย เมื่อเปรียบเทียบกับ การเปลี่ยนแปลงที่ปรากฏในอาทิตย์ที่ 4 แต่การเจริญเติบโตของศีรษะยังคงดำเนินต่อไป ในระยะนี้ จะพบ enlargement ของศีรษะโดยการ develop อย่างรวดเร็วของสมองและ facial prominences. ใบหน้าของ embryo จะ contact กับ heart prominence. การเจริญอย่างรวดเร็วของ pharyngeal arch คู่ที่ 2 ในระยะนี้ จะทำให้เกิดการฟอร์ม lateral ectodermal depression บนด้านข้างของแต่ละด้าน ของ embryo เรียก **cervical sinus** นอกจากนั้นยังพบ mesonephric ridges ที่จะเจริญไปเป็นส่วน ของ mesonephric kidneys ซึ่งเป็น excretory organ ในมนุษย์

อาทิตย์ที่ 6

Embryo แสดง reflex response ต่อ touch มากขึ้น upper limb เริ่มแสดง regional differentiation โดย develop เป็นข้อศอกและ **handplates** ขนาดใหญ่ขึ้นมา และยังปรากฏ primordia ของ digits (นิ้วมือ) เรียก **digital rays** (ซึ่งจะ form เป็นนิ้วมือในอนาคต) เริ่ม develop ใน handplates

Embryo ในอาทิตย์ที่ 6 มีการเคลื่อนไหวโดยธรรมชาติ เช่น มีการบิดตัวของลำตัวและระยางค์ทั้งแขน และขา (limbs) การพัฒนาของระยางค์ขา (lower limb) จะปรากฏช้ากว่าแขน (upper limb) ประมาณ 4-5 วัน ในช่วงนี้จะพบ swelling เล็ก ๆ จำนวนหลายอันเรียก "**auricular hillocks**" (ต่อไปจะพัฒนาเป็นใบหู) ปรากฏ รอบ pharyngeal groove หรือ cleft ระหว่าง pharyngeal arch คู่ที่ 1 และคู่ที่ 2 โดยที่ pharyngeal groove นี้ต่อไปจะพัฒนาไปเป็นรูหู (**external acoustic meatus**) หรือ **external auditory canal**

ในระยะนี้จะเห็นตาของ embryo ชัดขึ้น เพราะ retinal pigments ส่วนใหญ่ถูกฟอร์มขึ้นมา รวมทั้ง ศีรษะของ embryo ในระยะนี้ใหญ่กว่าลำตัวและทอดโค้งไปพาดบน **heart prominence**. ตำแหน่งของศีรษะ เป็นผลจากการโค้งในบริเวณ cervical (neck) ของ embryo ตอนปลายของระยะนี้ลำตัวและคอเริ่มตรงและลำไส้ เคลื่อนเข้าไปใน extraembryonic coelom ในส่วน proximal ของ umbilical cord. นอกจากนั้นพบการเกิด umbilical herniation ซึ่งเป็นเหตุการณ์ปกติที่พบใน embryo เกิดเนื่องจาก abdominal cavity มีขนาดเล็ก กว่า การเจริญอย่างรวดเร็วของลำไส้

อาทิตย์ที่ 7

Limbs มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากระหว่างอาทิตย์ที่ 7 โดยเฉพาะ notches จะปรากฏระหว่าง digital rays ใน handplates ซึ่งชี้แนะว่าอนาคตจะพัฒนาเป็นนิ้ว (digits) ขอบเขตการติดต่อกันระหว่าง primordia ของ gut และ umbilical vesicle ลดขนาดลง โดยกลายเป็น duct ที่ยาว เรียกว่า **omphaloenteric duct**. ตอนปลายอาทิตย์ที่ 7 เกิดการ ossification ของกระดูกแขน

อาทิตย์ที่ 8

เริ่มต้นอาทิตย์ที่ 8 นิ้วมือจะเริ่มแยกออกจากกัน แต่ยังเห็นเป็น **web** (พังผืดระหว่างนิ้ว) และพบ notch ระหว่าง digital ray ของเท้า ส่วน caudal eminence ยังคงอยู่ แต่หดสั้นลง นอกจากนั้นยังพบ **scalp vascular plexus** ปรากฏขึ้นและ form เป็น band รอบศีรษะ

ตอนปลายอาทิตย์ที่ 8 ทุกส่วนของแขนและขาปรากฏขึ้น ทั้งนิ้วมือและนิ้วเท้ายืดยาวแยกออกจากกันโดยสมบูรณ์. พบการเคลื่อนไหวของแขนขาอย่างมีทิศทาง และปรากฏ ossification เริ่มพัฒนาในกระดูก femur. นอกจากนั้นยังพบว่า caudal eminence จะหายไป ทั้งแขนและขาสามารถเคลื่อนที่เข้าหากันทางด้าน ventral และ embryo มีลักษณะเหมือนมนุษย์มากขึ้น อย่างไรก็ตามศีรษะยังมีขนาดใหญ่ ประมาณ 1/4 ของขนาด embryo

พบส่วนคอของ embryo ชัดเจนขึ้นแต่ส่วนของหนังตายังคงปิดอยู่ นอกจากนั้นส่วนของลำไส้ยังคงอยู่ใน proximal part ของ umbilical cord ใบหูมีรูปร่างเหมือนปกติ แต่ external genitalia ยังปรากฏไม่ชัดเจน พอที่จะ identify เพศได้ถูกต้อง

สรุปการเจริญเติบโตของตัวอ่อนอายุ 4-8 อาทิตย์

1. ตอนต้นของอาทิตย์ที่ 4 embryo มีการพัฒนาโดยเกิดการ folding ทางด้าน median plane และ horizontal plane โดยเปลี่ยนรูปร่างจาก trilaminar embryonic disc แบบๆ ไปเป็นรูป c-shape และ cylindrical shape (แบบแท่ง) หลังจากนั้นเกิดการพัฒนาของ head, caudal eminence และ lateral fold ซึ่งเป็นเหตุการณ์ต่อเนื่องกันตามลำดับ ส่งผลทำให้เกิดรอยคอดระหว่าง embryo และ umbilical vesicle (yolk sac)
2. เมื่อศีรษะเคลื่อนที่โค้งไปทางด้าน ventral ส่วนของชั้น endoderm จะเข้าไปในบริเวณศีรษะเพื่อ form เป็น foregut การโค้งบริเวณศีรษะมีผลทำให้ oropharyngeal membrane และหัวใจไปอยู่ทางด้าน ventral และ brain จะถูกพัฒนาในบริเวณ cranial สุดของ embryo
3. เมื่อ caudal eminence เคลื่อนที่โค้งไปทางด้าน ventral ส่วนของชั้น endoderm จะเข้าไปในบริเวณ caudal end ของ embryo เพื่อ form เป็น hindgut ส่วนท้ายของ hindgut จะขยายกว้างขึ้น เพื่อ form cloaca ในอนาคต การโค้งบริเวณ caudal เป็นผลทำให้ cloacal membrane, allantois และ connecting stalk เคลื่อนตัวไปอยู่ทางด้าน ventral surface ของ embryo
4. การโค้งของ embryo ทางด้าน horizontal plane จะมีส่วนของ endoderm เข้าไปใน embryo เพื่อ form เป็น midgut
5. Umbilical vesicle ยังคง attach อยู่กับ midgut โดย omphaloenteric duct แคบๆ (yolk stalk) เมื่อ embryo มีการโค้งแบบ horizontal plane จะมีการ form ผนังของร่างกายทางด้าน lateral และ ventral. หลังจากนั้น amnion จะขยายออกและหุ้ม connecting stalk, omphaloenteric duct และ allantois โดย form เป็น epithelium มาคลุม umbilical cord
6. Germ layers ทั้ง 3 ชั้น จะถูก differentiate ไปเป็น tissue และ organ ต่างๆ ดังนั้นตอนปลายของ embryonic period จะเริ่มเกิดระบบ organ ทุกระบบ
7. ลักษณะการปรากฏภายนอกของ embryo มีผลมาจากการฟอร์ม brain, heart, liver, somites, limbs, หู จมูก และตา โดยเมื่อ structure เหล่านี้มีการ develop ลักษณะของ embryo จะเปลี่ยนไป และมีลักษณะคล้ายมนุษย์ตอนปลายอาทิตย์ที่ 8
8. Structure ทั้งภายนอกและภายในของ embryo ที่จำเป็น เริ่มต้น form ระหว่างอาทิตย์ที่ 4-8 ซึ่งเป็นระยะที่ critical มากที่สุด สำหรับการเกิด congenital anomalies ของ embryo ในระหว่างการตั้งครรภ์
