

FOLLICULAR DEVELOPMENT AND ATRESIA

ประมวล วิรุฒมเสณ พ.บ., M.S.*

คำนำ

การเจริญเติบโตของ germ cells ซึ่งมี การแบ่งตัวและเติบโตไปเป็นไข่ (ovum) นั้น(1, 2, 3, 4) เริ่มต้นประมาณ ๔ อาทิตย์ ภายหลังจากไข่ถูกผสม ในคนจำนวน germ cells จะแบ่งตัวเพิ่มขึ้นเรื่อยมีจำนวนมากที่สุด เมื่อประมาณ ๒๐ อาทิตย์ หลังจากไข่ถูกผสม จากนั้นจำนวน germ cells จะลดลง (3) ภายหลังคลอด Franchi, et al.(1) เชื่อว่า germ cells จะหยุดการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน แต่การฝ่อตัว (atresia) จะดำเนินไปเรื่อย ๆ จะเห็นได้ว่าเมื่อแรกเกิดจำนวน oocytes ในรังไข่มีประมาณ ๑ ล้าน เมื่ออายุ ๗ ปี จำนวน oocytes จะลดลงเหลือ ๓ แสน(3) ในจำนวนนี้ประมาณ ๔๐๐ oocytes เท่านั้น จะโตเป็นไข่ ที่เหลือจากนั้นจะมีการสลายตัว ไปในระบะต่าง ๆ ของการเจริญเติบโต

การเติบโตหรือสลายตัวของ germ cells นี้จะดำเนินเป็นขั้น ๆ อยู่นำยใ้การควบคุม ของฮอร์โมนทั้งของรังไข่เอง และจากส่วน

บนของสมอง(5) และหรือจากสาเหตุอื่น เนื่อง จากการศึกษากองคนเป็นไปโดยยากและอยู่ในขอบเขต ความรู้ส่วนใหญ่จึงได้จากสัตว์ที่ใช้ทดลอง เช่น หนู กระจ่าง และลิง เป็นต้น อย่างไรก็ตามผู้เขียนจะพยายามหยิบ ยกและอ้างอิง ในรายที่มีการศึกษาหรือ ทดลอง ในสัตว์ทดลองด้วยน่านมเท่านั้น

จุดกำเนิดของ germ cells ที่จะเติบโต ต่อไปเป็นไข่ (ovum) นั้นแม้ในระยะแรก จะมีความเชื่อต่างกัน เช่น เชื่อว่ามาจาก germinal epithelium ของ coelomic cavity, follicular cells(2) จากการศึกษาอย่างละเอียด ในสัตว์ทดลองและคนปัจจุบันเชื่อว่า germ cells มิได้เกิดจากรังไข่เอง หากแต่มาจาก endoderm ของ yolk sac(6, 7, 8) เหตุผลที่ เชื่อว่า germ cells มาจาก yolk sac ก็ด้วยที่ germ cells มีลักษณะแตกต่างกับ germinal epithelium ของ coelomic cavity คือมีขนาด โตกว่า ภายใ้ในตัว germ cells มี alkaline phosphatase สูง, ความเห็นนี้ได้รับการสนับสนุน

*แผนกสัทธิศาสตร์ - นรัเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สนุนจากหลายท่าน (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15) ในราว ๆ อาทิตย์ที่ ๔ ภายหลังจากไข่ถูกผสม germ cells จะรวมตัวกับ genital ridge ทำให้เกิด gonad ขึ้น (9)

ความเห็นขัดแย้งของการเกิด genital ridge ยังมีอยู่หลายท่านเชื่อว่าการเกิด genital ridge นั้นเป็นผลสืบเนื่องจากการกระตุ้นของ germ cells (16) หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือ germ cells ก่อให้เกิดการรวมตัวของ germinal epithelium แต่บางท่าน (17) แย้งว่า germinal epithelium ได้รวมตัวเป็น genital ridge อยู่ก่อนแล้ว ต่อมาได้มีการทดลองในสัตว์ และแสดงให้เห็นว่า ถ้า germ cells ถูกทำลายก่อนที่จะเคลื่อนตัว (migrate) ไปรวมตัวกับ germinal epithelium, Germinal epithelium เอง ไม่สามารถจะรวมตัวกันเป็น genital ridge ได้ (18, 19, 20, 21, 22, 23) ต่อมา Burns ได้สรุปว่า germ cells ไม่มีผลโดยตรงต่อการก่อตัวของ germinal epithelium หากแต่สิ่งแวคล้อมจากเนื้อเยื่อใกล้เคียงหรือเกิดจากการเปลี่ยนแปลงภายในตัวเองของ epithelium (gene?) อะไรเป็นสาเหตุโดยตรงต่อการทำให้เกิด genital ridge ยังเป็นปัญหาอยู่ (21)

ดังได้กล่าวในตอนแรก germ cells นั้นมาจาก Endoderm ของ yolk sac และเคลื่อนตัวไปรวมตัวกับ genital ridge เพื่อที่จะเป็น gonad ต่อไป การ "migrate" ของ germ cells จะเป็นไปได้โดยหลายแบบ อาจจะไปโดยทางสายเลือด (16, 17) หรือโดยการเพิ่มพูนจำนวนของตัวเองให้มากขึ้น (24) แต่บางท่านเชื่อว่าเคลื่อนตัวโดยแบบ "chemotaxis" (6, 25) แต่ปัจจุบันเชื่อว่า germ cells เคลื่อนตัวแบบอ้อม (8) ขณะที่ germ cells เคลื่อนต่อไปก็จะมีการเพิ่มจำนวนไปพร้อม ๆ กัน ถ้า germ cells ไตไม่สามารถเคลื่อนตัวไปถึง genital ridge ได้ก็จะสลายตัวไป (11)

ความเห็นขัดแย้งยังมีอยู่ในปัญหาที่ว่า ภายหลังคลอดจะมีการเพิ่มจำนวนของ germ cells ขึ้นอีกหรือไม่ จากการศึกษาในคนและทดลองในสัตว์ สรุปได้ว่าจำนวน germ cells จะไม่เพิ่มขึ้นอีกภายหลังคลอด (2, 3, 4, 5, 14, 21, 26, 28) Winter ได้แสดงให้เห็นว่าในคนเมื่ออายุ ๑ เดือนมี primary follicles ประมาณ ๑๐๐,๐๐๐ - ๒๐๐,๐๐๐ แต่เมื่ออายุ ๓๐ ปี เหลือเพียง ๑๐,๐๐๐ แสดงว่าการเจริญเติบโตของ germ cells จะมีการผ่อตัวไปในระยะใดระยะหนึ่งของการเจริญเติบโตก่อนที่จะตกไข่ (ovulation)

Simkins⁽²⁹⁾ ได้ทำการศึกษาในคน พบว่าจำนวน oocytes ในรังไข่เมื่อแรกเกิดประมาณ ๑๕๐,๐๐๐ (ซึ่งแย้งกับ Baker พบว่ามี ๒ ล้าน และเป็นที่ยอมรับกันในปัจจุบัน) และเมื่ออายุ ๑๔ ปี ลดลงเหลือ ๑๐,๐๐๐ ซึ่งต่อมามีความเห็นตรงกันว่าจำนวน germ cells นั้นมีจำนวนคงที่ตั้งแต่แรก^(3,30,31,32) Baker ได้แสดงให้เห็นว่าในลิง (Rhesus) จำนวน germ cells ได้เพิ่มขึ้นจาก ๓๑๐,๐๐๐ เมื่อ Embryo มีอายุ ๒ เดือน เป็น ๓๕,๑๘๐,๐๐๐ เมื่อมีอายุได้ ๕ เดือน หลังจากนั้นจำนวน oocytes ลดลงเรื่อยๆ เมื่อแรกเกิดจะมีเหลือประมาณ ๒๐๐,๐๐๐ ซึ่งเป็นการสนับสนุนจากการศึกษาของ Block⁽³³⁾

จากการทดลองและศึกษาในลิง, หนู ให้ความเห็นตรงกันต่อการเชื่อถือน^(4,14,33,34) พบว่าในลิงจำนวน oocytes สูงสุดเมื่ออายุของ embryo ประมาณ ๕ เดือน (ซึ่งใกล้เคียงกับคน) หลังจากนั้นจะลดลงเรื่อยๆ ซึ่งความเห็นขัดแย้งกับ Van. Eck. ในแง่ที่ว่า oocytes ได้รับการสร้างขึ้นมาใหม่จาก germinal epithelium⁽³⁵⁾ อย่างไรก็ตาม จากการรวบรวมความเห็นและศึกษาของ Zucker-man สรุปว่าไม่มีการสร้าง oocytes เพิ่มขึ้นจากจำนวนเดิม หากแต่ถูกทำลายไปเรื่อยๆ จน

กว่าจะหมดเมื่ออายุย่างเข้าหมดประจำเดือน^(21,36)

ภายหลังที่ germ cells ไปรวมตัวกับ genital ridge ในอาทิตย์ที่ ๔ (ภายหลัง fertilization) germ cells จะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว ด้วยการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดาจะยังไม่สามารถบอกได้ว่า embryo เป็นเพศหญิงหรือชายจนกว่าจะมีอายุอย่างน้อย ๔๐—๔๙ วัน⁽³⁷⁾ ประมาณอาทิตย์ที่ ๘—๑๐ ลักษณะของรังไข่จะเริ่มเห็นได้ชัด กล่าวคือมี cortex เป็นส่วนนอก medulla เป็นส่วนกลาง และ hilus เป็นส่วนในสุด ในระยะนี้ ovary จะประกอบไปด้วย germ cells เป็นส่วนใหญ่⁽¹⁾ และจะรวมตัวเป็นกลุ่ม ซึ่งเรียกว่า oogonia อยู่ในชั้น medulla ซึ่งจะเติบโตต่อไปเป็น oocytes และล้อมรอบด้วย follicle cells เป็น primordial follicles ต่อไป

จากการศึกษาโดยใช้ electron microscope, Adams และ Hertig⁽³⁸⁾ แสดงให้เห็นว่า oocyte ใน primordial follicles มี cells ประกอบด้วย nucleus ขนาดใหญ่มี mitochondria อยู่เป็นจำนวนน้อยและขนาดเล็ก แต่เมื่อเจริญเติบโตกลายเป็น primary follicles จะพบ cell organelles ต่าง ๆ เช่น mitochondria, endoplasmic reticulum

และ golgi apparatus มีจำนวนมากและขนาดโตขึ้น

ในสัตว์ที่เลี้ยงลูกด้วยนม (mammals) การเจริญเติบโตของ follicles โดยทั่วไปจะดำเนินไปอย่างเดียวกันโดยเฉพาะพวกที่เป็น "cyclic ovulators" เช่น หนู ลิง และคน(39) จากการศึกษาและทดลองในสัตว์ Smith(40) Jones(41) แสดงให้เห็นว่า ถ้าทำ hypophysectomy ในหนูที่เกิดใหม่ ๆ พบว่าการเจริญเติบโตของ primordial follicles จะดำเนินไปโดยปกติ และหยุดอยู่เพียง mature follicles (antral fluid formation follicles) ทั้งสองคิดว่าการเจริญเติบโตของ follicles ในระยะแรกมิได้ขึ้นอยู่กับ การควบคุมของ pituitary gonadotrophins และจำนวน primordial follicles มิได้น้อยไปกว่าหนูปกติที่มีอายุเท่ากัน(42) ยังมีได้มีการศึกษาหรือทดลองที่จะแสดงให้เห็นว่าการเจริญเติบโตของ primordial follicles ในระยะแรก ๆ นั้นขึ้นอยู่กับอะไร จากการใช้ fluorescent technique พบว่ามี adrenergic nerves อยู่ในรังไข่โดยเฉพาะรอบ ๆ primordial follicles ทั้งในสัตว์และคน(43,44,45,46) Fink และ Schofield(47) ได้ใช้ electron microscopy ศึกษาพบว่า primordial follicles มี nerve ล้อมรอบอยู่เป็น

จำนวนมาก ทำให้คิดว่าการเจริญเติบโตจาก primordial follicles ไปจนถึง mature follicles นั้นน่าจะอยู่ภายใต้การควบคุมของระบบประสาทโดยทางตรงหรือทางอ้อม อย่างไรก็ตามมิได้มีการศึกษาว่าถ้าตัดระบบประสาทที่หล่อเลี้ยงรังไข่แล้ว จะทำให้จำนวนหรือการเจริญเติบโตของ primordial follicles เปลี่ยนแปลงไปหรือไม่ ถึงแม้ว่า Witschie เสนอแนะว่ารังไข่เองน่าจะมี "organizers" เป็นตัวควบคุมการเจริญเติบโตของ oocytes แต่ยังไม่มีการทราบว่ามี organizer นั้นคืออะไร(39)

ทั้งคนและสัตว์เมื่อร่างกายเจริญเติบโตเต็มที่ การเจริญเติบโตของ mature follicles ไปจนถึงการตกไข่ (ovulation) จะอยู่ภายใต้การควบคุมโดยตรงของ Gonadotrophins ของ anterior pituitary gland(48, 49, 50) ก่อนจะถึงวัย "puberty" รังไข่จะไม่ตอบสนองต่อ gonadotrophins จากการศึกษาของ Polhemus(51) ได้ทำการตรวจศพอายุระหว่าง ๑ อาทิตย์ถึง ๑๐ ปี เป็นจำนวน ๑๗๑ ศพ พบว่ารังไข่มากกว่า ๖๐% มี Graafian follicles ซึ่งต่อมาได้รับการสนับสนุนจากหลายท่าน แสดงให้เห็นว่าในเด็กแรกเกิดอาจจะมี luteinizing cells ในรังไข่ได้ (52, 53, 54)

ต่อมาได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ความสามารถของ follicles ที่มีอายุต่างกัน ตอบสนองต่อ gonadotropic hormones ไม่เท่ากัน เช่นในหนู ถ้าฉีด "pituitary extract" เป็นจำนวนน้อย ๆ large follicles เท่านั้นที่จะตอบสนอง แต่ถ้าเพิ่มจำนวน มากขึ้น small follicles ถึงจะเริ่มตอบสนอง primordial follicles จะไม่มีการเปลี่ยนแปลง(39)

ถึงแม้ว่า human chorionic gonadotrophin จะให้ Biologic activity เหมือนกับ pituitary gonadotrophins แต่มีได้หมายความว่า hormones จาก ๒ แหล่งจะมี โครงสร้างทางเคมีเหมือนกัน ด้วยเหตุนี้ ความหมายของ gonadotrophins จึงเป็น เพียง biologic definition เท่านั้นอาจจะพอ อธิบายได้หรือไม่ว่า ในขณะตั้งครรภ์ รังไข่ ของเด็กในท้องได้รับการกระตุ้นจาก human chorionic gonadotrophin จากรกซึ่งทำให้ Theca cell เกิด Luteinization โดยไม่มีการ ตกไข่

Germ cells เมื่อเจริญเติบโตต่อไปเป็น primordial follicles ซึ่งประกอบไปด้วย oocyte และมี granulosa cells ล้อมรอบอยู่ ชั้นเดียว หลังจากนั้น theca interna ซึ่ง

เชื่อว่ามาจาก connective tissue ของรังไข่ จะเริ่มเกิดขึ้นโดยรวดเร็ว(39, 55) ถ้า oocytes และ follicles cells ถูกขจัดวาง มิให้รวมตัวเป็น follicles, ไข่อาจจะสลาย ทั่วไป(30, 56) แต่ถ้าทั้ง follicles cells และ oocytes เจริญเติบโตต่อไป จะมี zona pellucida เกิดขึ้นเข้าใจว่าเกิดจาก follicle cells มากกว่ามาจาก oocytes(57) อะไรเป็น สาเหตุกระตุ้นให้ primordial follicles อันหนึ่งอันใดโดยเฉพาะเจริญเติบโตไปจน เกิดตกไข่นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด ไข่ (ovum) จะโตเต็มที่ เมื่อมี antral fluid formation(58) ขณะที่ ovum โตขึ้น follicles cells ซึ่งมีลักษณะแบน จะกลายเป็นรูปสี่เหลี่ยม หรือ columnar ซึ่งจะกลายเป็น granulosa cell เรียก follicles ขณะนี้ว่า primary follicles(15) ภายหลังจาก granulosa cells จะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว ส่วน connective tissue, รอบ ๆ ก็จจะรวมตัวเป็น ชั้น theca, ทั้ง ๒ ชั้นแยกโดย basement membrane ชั้นของ theca จะมีเส้นเลือด หล่อเลี้ยงมาก ส่วนชั้น granulosa ไม่มี เมื่อ follicles เจริญเติบโตต่อไป ระหว่าง granulosa cell จะมี fluid เกิดขึ้นเป็น หย่อม ๆ เรียกว่า Call Exner's body ซึ่ง ต่อไปจะรวมตัวเป็น antrum(15) antral

fluid นั้นจะมี hormones เพศหลายอย่าง เช่น estrogens, progesterone และ androstenedione(59) ส่วนประกอบทาง electrolytes นั้นพบว่าคล้ายกันในเลือด(60)

Mature follicles จะมีขนาดโตขึ้นและเคลื่อนต่อไปอยู่ ส่วนผิวของ cortex ของรังไข่ในคนเมื่อได้รับกระตุ้นจาก gonadotrophins ที่ได้สัดส่วนจะมีการตกไข่ (ovulation) เกิดขึ้น

ดังได้กล่าวในตอนแรก oocytes เป็นจำนวนมากจะสลายตัวไปก่อนที่จะโตไปเป็น Graafian follicles กลายเป็นไข่ (ovum) เมื่อถึงกำหนด ปัญหาที่ยังมีความเห็นไม่ตรงกันถึงการสลายตัวของไข่อาจจะแบ่งเป็นดังนี้

๑. มีการสร้าง oocytes เพิ่มขึ้นหรือไม่? ถ้ามีเวลาไหน?

๒. Oocyte ถูกทำลายหรือสลายตัวไปในระยะไหนของการเจริญเติบโต และอะไรเป็นสาเหตุอันนั้น

อะไรเป็นต้นเหตุทำให้เกิดการสลายตัวของ oocytes ในระยะต่าง ๆ นั้นยังมีทราบน้อยแต่จากการศึกษาใน หนู, ลิง และคน มีความเห็นตรงกันว่า อายุเป็นสาเหตุอันหนึ่งต่อการสลายตัวของ ovum(61) Lane และ

Davis(62) ได้ศึกษาจำนวน follicles ที่มีขนาดกลางและขนาดใหญ่ พบว่าในหนูจะมีการสลายตัวทุก ๆ รอบเดือน ซึ่งต่อมา Boling และพรรคพวก(63) ได้สรุปว่าในหนู follicles ขนาดใหญ่จะเริ่มสลายตัวในวันที่ ๓ ของรอบเดือน ซึ่งความเข้าใจอันนี้ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาของหลายท่าน(64, 65) ในกระต่าย Asmi(66) สรุปว่า follicles ขนาดใหญ่นั้น จะมีการสลายตัวตลอดเวลา เพราะในกระต่ายไม่มี menstrual cycle

ยังมีความเห็นขัดแย้งในแง่ที่ว่า จะมีการสลายตัวของ oocytes ทุก ๆ รอบเดือนหรือไม่ ศึกษาจากสัตว์ เช่น หนู, หนูตะเภา, แมว, สุนัข, ลิง และคน Evans และ Swezy(67) มีความเห็นว่า oocytes จะมีการสลายตัวทุก ๆ รอบเดือน ประมาณใกล้เวลาตกไข่ และเสนอแนะว่า oocytes จะมีการสร้างขึ้นใหม่ในตอนแรก ๆ ของรอบเดือน ซึ่งความเห็นอันนี้ได้รับการสนับสนุนจาก Schwarz และคณะ(68) จากการศึกษาในคน ความเห็นดังกล่าวได้รับการคัดค้านจากหลายท่าน(69, 70, 71, 72) โดยได้ทำการศึกษาในหนู และลิงพบว่า จำนวน oocytes มิได้เปลี่ยนแปลงตามรอบเดือน ตามที่เข้าใจกัน

แต่ follicles ขนาดกลางและใหญ่อาจจะมี การสลายตัว จากการศึกษารวด ๆ นี้ (73) แสดงให้เห็นว่า estradiol กระตุ้นให้มีการ เจริญเติบโตของ small และ medium follicles แต่เพิ่มจำนวนการสลายตัวของ follicles ขนาดใหญ่ ส่วน progesterone ป้องกันการสลายตัวของ large follicle

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปในปัจจุบัน รั้งไข้อยู่ภายใต้การควบคุมของ pituitary gland ถ้าตัด gland นี้ออกไปรั้งไข้อยู่จะมีขนาดเล็ก และ follicle ขนาดใหญ่จะสลายตัว ไป Ingram (75) ได้แสดงให้เห็นว่า ทำ hypophysectomy ในหนู small follicles จะสามารถเจริญเติบโตได้แต่ large follicle จะสลายตัวไปเอง เป็นที่น่าสังเกตว่าทั้ง ในลิงและคน Baker ได้พบว่าจำนวน oocytes จะมีมากที่สุดเมื่อ fetus มีอายุประมาณ ๔-๕ เดือน ซึ่งในระยะนี้ fetal Pituitary มีจำนวน gonadotrophins น้อยมาก (75) หรืออาจจะเพิ่งเริ่มสร้างเท่านั้น (75) แต่ใน ปีศาจจะตรวจไม่พบเลย (77, 78) ไม่มี หลักฐานอะไรที่จะแสดงให้เห็นว่าการเจริญ เติบโตของรั้งไข้อยู่ใน fetus ขึ้นอยู่กับ Pituitary gonadotrophins ของ fetus เลย (79) จะเป็นไปได้หรือไม่ที่จะอธิบาย การเจริญเติบโตของรั้งไข้อยู่ของ fetus เป็นผล

จากการกระตุ้นของ human chorionic gonadotropin จากรก และหรือ HCG จากรก หนึ่งเป็นต้นเหตุทำให้มีการสลายตัวของ oocytes เมื่อ fetus เริ่มมีอายุได้ ๔-๕ เดือน

สรุป

จากการรวบรวมความคิดเห็น การศึกษา ในคน และทดลองในสัตว์พอจะสรุปได้ดังนี้

๑. Germ cells ที่จะเจริญเติบโตไป เป็นไข่มุมได้มาจาก germinal epithelium แต่มาจาก endoderm ของ yolk sac

๒. จำนวน germ cells จะไม่เพิ่ม จำนวนขึ้นภายหลังคลอด แต่จะผ่องตัวไปใน ระยะต่าง ๆ ของการเจริญเติบโต อะไรเป็น สาเหตุยังไม่ทราบแน่ชัด

๓. การเจริญเติบโตของ germ cells ไปจนถึง mature follicles มิได้อยู่ภายใต้ การควบคุมของ Pituitary gonadotrophins.

๔. สาเหตุของการผ่องตัว (atresia) นั้นไม่ทราบแน่ชัด

ขอขอบคุณ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ นายแพทย์จรัญพัฒน์ อิศรางกูร ๆ หัวหน้า แผนกสูติศาสตร์นรีเวชวิทยา นายแพทย์ ถนอม มะโนทัย ที่ช่วยกรุณาตรวจทานให้ ข้อคิดเห็น และคำแนะนำ

References in Follicular Development and Atusia

1. Pinkerton, J.H.M., Mckay, D.G., Adams, E.C. and Hertig, A.T. Development of the human ovary: a study using histochemical techniques *Obstet & Gyneec* 18: 152, 1961.
2. Franchi, L.L., Mandl, A.M. and Zuckerman S.: In the ovary Chapter 1 ed. S. Zuckerman. A.M. Mandl & P. Eckstein London Academic Press. Inc. 1962.
3. Baker, T.G. A Quantitative and Cytological study of germ cells in human ovaries. *PROC. Roy. Soc. B.* 158: 417, 1963.
4. Baker T.G.A. Quantitative and Cytological study of oogenesis in the rhesus monkey. *J. Anat.*: 100: 761, 1966.
5. Jones, E.C. The ageing ovary and its influence on reproductive capacity. *J. Reprod. Fert Suppl.* 12: 17-30, 1970.
6. Witschi, E. Migration of the germ cells of human embryo from the yolk sac of the primitive gonadal olds. *Carnegie Contrib. to Embryol.* 32: 67, 1948.
7. Mintz, B. Germ cell origin and history in the mouse, genetic and histochemical evidence. *Anat. Rec.* 127. 335, 1957.
8. Blandau. R.J., B.J. White, R.E. Rumery. Observations on the movements of the living primordial germ cells in the mouse. *Fertil & steril.* 14: 482, 1963.
9. Norris H.J., H.B. Taylor: The ovaries in endocrine disorders in *Endocrine pathology* ed. J.M.B. Bloodworth the Williams Wilkins, 1968.
10. Mintz, B. Embryological development of primordial germ cells in the mouse: Influence of a new mutation. *J. Embryol exp. Morph.* 5: 396, 1957.
11. Mintz. B. Nuclear differentiation in early gonia of the mouse embryo. *Anat. Rec.* 134: 608, 1959
12. Mckay, D.G., A.T. Hertig, E.C. Adams and S. Danzinger. Histochemical observations on the germ cells of human embryos. *Anat. Record.* 117: 201-219, 1953.
13. Hartman, C. and Leathem, J.H. Oogenesis on physiological Mechanisms concerned with conceptin New York Macmillan Co. 1963, Ch. 5, P. 205.
14. Beaumont, H.M. and A.M. Mandl. A quantitative and cytological study of oogonia and oocytes in the fetal and neonatal rat. *Proc. Roy. Soc. B.* 155, 557, 1962.
15. Blandau, R.J. Growth of the ovarian follicle and ovulation in *Progress in Gynecology* Vol. 5. 58-76: Sturgis and Taymor eds. 1970.
16. Chiquoine A.D. The identification, origin and migration of the primordial germ cells in the mouse embryo. *Anat. Rec.* 118: 135, 1954.
17. Swift, C.H. origin and early history of the primordial germ cells in the chick. *Am. J. Anat.* 15: 483, 1914.
18. Reagan, F.P. Some results and possibilities of embryonic castration *Anat. Rec.* 11: 251-267, 1916.
19. Willier, B.H. Experimentally produced sterile gonads and the problem of the origin of germ cells in the chick embryo. *Anat. Rec.* 70: 89-112, 1937.
20. Burns, R.K. Urogenital system. In *Analysis of Development.* (B.H. Willier, P.A. Weiss and V. Hamburger. eds) pp. -462-491. W.B. Saunders Co. Philadelphia and London, 1955.
21. Zuckuman, S. Origin and development of oocytes in fetal and mature mammals. In "Sex. Differentiation and

development". C.R. Austin eds. Mem. Soc. Endocrin, No. 7, 63-70, 1960.

22. Stanley, A.J. and Witschie E. Germ cell migration in relation to asymetry in the sex glands of hawks. *Anat. Rec.* 76 : 392, 1940.

23. Stolk, A. Extra-regional oocytes in teleosts. *Nature London* 182. 1241, 1958.

24. Humphery. R.R. The primordial germ cells of Hemidactylum and other Amphibia. *J. Morph.* 41 : 1-43, 1925.

25. Witschie, E. Embryogenesis of the adrenal and the reproductive gonads. *Rec. Prog. Hormone. Res.* 6 : 1-27, 1951.

26. Ioannon, J.M. Oogenesis in the guinea pig. *J. Embryol. exp. Morph.* 12 : 673, 1964.

27. Black, J.L. and B.H. Erickson, Oogenesis and ovarian development in prenatal pig. *Anat Rec.* 161, 45, 1968.

28. Winter, G.F. (Follicle counts in the ovarian of healthy non-pregnant female subjects) *Zbl. gyneak* 84 : 1824, 1962.

29. Simkins, C.S. Development of the human ovary from birth to sexual maturity. *Am. J. Anat* 51. : 465-505, 1932.

30. Ohno, S. Klinger, H.P. and Atkin, N.B. Human oogenesis *Cytogenetics* : 1 : 42; 1962.

31. Ohno, S. Makino, S. Kaplan, W.D. & Kinosita, R. Female germ cells in man. *Expl. cell Res.* 24, 106-110, 1961.

32. Manotaya, T. Potter E.L. oocytes in prophase of meiosis from squash preparations human fetal ovaries. *Fert. Steril* 14, 378, 1963.

33. Block. E. Quantitative Morphological investigations of the follicular system in women. *Act. Anat.* 14 : 108, 1952.

34. Arai, H. On the postnatal development of the ovary (albino rat) with

special reference the number of ovaries. *Am. J. Anat.* 27 : 405, 1920.

35. Van. Eck-Vermanle; G.J. Neo-ovogenesis in adult monkey: Consequences of atresia of oocytes. *Anat. Rec.* 125 : 207-224, 1956.

36. Zuckerman, S. The number of oocytes in the mature ovary. *Recent Prog. in Human Res.* 6 : 63, 1951.

37. Richardson, G.S. Ovarian Physiology. *New Eng. J. Med.* 274 : 1008-1015, 1966.

38. Adms, E.C. AT Hertig Studies on guinea pig Oocytes I electron microscopic Observations on the development of Cytoplasmic organelles in Oocytes of primordial and primary follicles. *J. Cell Biol.* 21 : 397, 1964.

39. Hisaw, F.L. Development of the Graafian follicles and ovulation. *Phyiol. Review.* 27 : 95, 1947.

40. Smith, P.E. Experimental evidence regarding the role of the anterior pituitary in the development and regulation of the genital system. *Am. J. Anat.* 40. 159, 1972.

41. Jones, E.C., P.L. Krohn Effects of hypophysactomy on age changes in ovaries of micc. *J. Endocrin* 21 : 497, 1961.

42. Sewezy, O. Ovogenesis and its relation to the hypophysis. *Scieince*, press, Lancaster Pennsylvania, 1933.

43. Owman, C.H., E. Rosengren, N-O Sjosberg Adrenergic innervation of the human female reproductive organs: A histochemical and chemical investigation. *Obstet & Gynec.* 30 : 763, 1967.

44. Rosengren, E., N-O Sjosberg. The adrenergic nerve supply to the female reproductive tract of the Cat. *Amer. J. Anat.* 121. 271, 1967.

45. Jacobowitz, D., E.E. Wallach : Histochemical and Chemical studies of

autonomic Innervation of the ovary. *Endocrinology* 81: 1132, 1967.

46. Owman, C.H., N-O Sjosberg. Adrenergic Innervation of the female genital of the Dog. *J. Reprod Med.* 8: 63, 1972.

47. Fink, G., G. C. Schofield: Experimental studies on the innervation of the ovary in Cats. *J. Anat.* 109: 115, 1971.

48. Witschie, E. Modification of the development of sex in lower vertebrates and mammals. In "Sex and Internal Secretion" (E. Allen ed.) pp. 145-226, London, 1939.

49. Chow B.F. The chemistry of thylakentrin, the follicle Stimulating hormone of the anterior pituitary gland. *Ann. New York Acad. Sci.* 43: 309, 1943.

50. Fevold, H.L.: The Luteinizing hormone of the anterior lobe of the pituitary body. *Ann. New York Acad. Sci.* 43: 321, 1943.

51. Polhemus, D.W. Ovarian maturation and Cyst formation in children. *Pediatrics* 11: 588, 1952.

52. Potter, E. Pathology of the fetus and the new born. 2nd ed. year book Medical Publishers Inc. 1961.

53. Kraus, F.T. and Neubecker, B.D. Luteinization of ovarian theca in infants and children. *Am. J. Clin. Path.* 37: 389, 1962.

54. Merrill, J.A. Morphology of pre-pubertal ovary: Relationship to polycystic ovarian syndrome. *South. M.J.* 56: 225, 1963.

55. Odor, D.L. and Blandau, R.J.: Ultrastructural Studies on Fetal and Early Postnatal Mouse ovaries 1, histogenesis and organogenesis. *Am. J. Anat.* 124: 163, 1969.

56. Ohno, S. and Smith J.B.: Role of fetal follicular cells in Meiosis of mammalian oocytes. *Cytogenetics* 3: 324, 1964.

57. Chiquoine, A.D. The development of zona pellucida of the mammalian ovum. *Am. J. anat* 106: 149, 1960.

58. Green, S.H., A.M. Mandl., S. Zuckerman. The proportion of ovarian follicles in different stages of development in rats and monkeys. *J. Anat.* 85: 325, 1951.

59. Short, R.V. Ovarian steroid synthesis and secretion in vivo Recent Progs. in hormone. Res. 20: 303, 1964. Ed. by G. Pincus Acad. Press.

60. Shalgi, R., P.F. Kraicer and N. Soferman Gases and Electrolytes of human follicular fluid. *J. Reprod. Fertil.* 28: 335, 1972.

61. Ingram, D.L. - Atresia in the ovary Vol. 1 (ed) Zuckerman, pp. 254-256, Acad. press. 1962.

62. Lane, C.E. and Davis, F.R. The ovary of the adult rat. 1 Changes in growth of the follicle and in volume and mitotic activity of the granulosa and theca during the estrous cycle. *Anat. Rec.* 73: 429-442, 1939.

63. Boling, J.L. Blandau, R.J. Soderwell, A.L. & Young, W.C. The growth of the Graafian follicle and the time of ovulation in the albino rat. *Anat. Rec.* 79, 313, 1941.

64. Engle, E.T. A quantitative study of follicular atresia in the mouse. *Am. J. Anat.* 39, 187, 1927.

65. Harman, M.T. and Kirgis, H.D. - The development and atresia of the Graafian follicle and the division of intra ovarian ova in the guinea-pig. *Amer. J. Anat.* 63, 79, 100, 1938.

66. Asami, G. Observations in the follicular atresia in the rabbit ovary. *Anat. Rec.* 18, 323-344, 1920.

67. Evans, H.M. and Swezy, O. Ovogenesis and the normal follicular cycle in adult mammalia. *Men. Univ. Calif.* 9: 119-225, 1931.
68. Schwarz, O.H., Young, C.C. and Crouse, J.C. Ovogenesis in the adult human ovary. *amer. J. Obstet & Gynec.* 58: 54-64, 1949.
69. Green, S.H. and Zuckerman S. The number of oocytes in nature rhesus monkey (*macaca mulatta*) *J. Endocrin.* 10: 284-290, 1954.
70. Green, S.H. and Zuckerman S. Further observation on oocyte numbers immature rhesus monkey *macaca mullata*. *J. Endocrin* 10: 290, 1954.
71. Mandl, A.M., and Zuckerman S. The numbers of normal and atretic ova in the mature rat. *J. Endocrin*, 6: 426, 1950.
72. Mandl, A.M. and Zuckerman, S. The relation of age to numbers of oocytes *J. Endocrin.* 7. 190, 1951.
73. Wallach, E.E., and C. Noriega, Effect of local steroids on follicular development and atresia in the rabbit. *Fertil, Steril*, 21: 253, 1970.
74. Ingram, D.L. The effect of hypophysectomy on the number of oocytes in the adult albino rat. *J. Endocrin.* 9: 307, 1953.
75. Helbaum, A.A. The gonad-stimulating activity of pituitary glands from horses of different age and sex types. *Anat. Rec.* 63: 147-157, 1935.
76. Smith P.E. and Dortzback, C-The first appearance in the anterior pituitary of the development pig fetus of detectable amount of the hormone stimulation ovarian maturity and general body growth. *Anat. Rec.* 43: 277-297, 1929.
77. Jost, A. Modalities in the action of granadal and gonad stimulating hormones in the fetus. *Mem. Soc. Endocrin.* No. 4, 234-248, 1955.
78. Albert, A. Human urinary gonadotropins. *Recent. Prog Hormone Res.* 12: 227-1956.
79. Talbert G.B. Effect of maternal age on reproductive Capacity. *Am. J. Obstet & Gynec.* 102: 451, 1968.
-