

บทนำและรอบด้านเอกสาร

(Introduction and Literature Review)

การทำงานของสมองและต่อมใต้สมองในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมที่เกี่ยวข้องกับการสืบพันธุ์เป็นเรื่องที่น่าสนใจมาก ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมเพศผู้และเพศเมียที่เติบโตอยู่ในระยะที่ทำการสืบพันธุ์แล้วจะมีกระบวน (pattern) ของการหลั่งฮอร์โมนที่ควบคุมหน้าที่การทำงานของอวัยวะสืบพันธุ์จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (gonadotrophic hormone) ที่ไม่เหมือนกัน เพศเมียจะมีการหลั่งแบบ "วัฏจักร (cyclic)" คือมากน้อยไม่เหมือนกันในแต่ละช่วงของวงสืบพันธุ์เพศผู้หลั่งฮอร์โมนอยู่ในระดับต่ำ (basal level) อย่างสม่ำเสมอโดยมีการเปลี่ยนแปลงน้อยมากตลอดระยะเวลาที่ยังสามารถสืบพันธุ์ได้ กระบวนแบบนี้เรียก "Tonic" (Barraclough & Gorski, 1961, Harris, 1964, Barraclough, 1966) Revold, Hisaw และ Leonard (1931) ได้แยก gonadotrophic factors จาก extract ของต่อมใต้สมองส่วนหน้าพบว่ามีฮอร์โมนสองชนิดซึ่งมีผลต่ออวัยวะสืบพันธุ์ ฮอร์โมนสองชนิดนั้นคือ follicle stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) การหลั่งของ gonadotrophic hormones ถูกควบคุมโดยระบบประสาทส่วนกลางมีศูนย์กลางอยู่ที่ anterior hypothalamus (Flerko, 1962, Rotchild, 1962, Everett, 1964) ซึ่งมีผู้ค้นพบ luteinizing hormone releasing factor (LH-RF) (McCann, Telisnik และ Fieldman, 1960) และ follicle stimulating hormone releasing factor (FSH-RF) (Tgaraski & McCann, 1964) ที่บริเวณ median eminence อันเป็น final common pathway ของ neurosecretory cell ของสมองส่วน hypothalamus ก่อนที่จะนำผ่านเส้นเลือด hypophyseal portal vessels เข้าสู่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า (Greep, 1963)

Barraclough & Gorski (1961), Halász (1971) Flerko (1971) มีความเห็นสอดคล้องกันว่าการสร้างและการหลั่ง gonadotrophic hormones ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมถูกควบคุมโดยระบบประสาท 2 กลไกที่ต่างกันคือ

1. Hypothetic neurosecretory system ของ Hypophysiotrophic area (HTA) กระตุ้นการสร้าง FSH และ LH แบบ continuous discharge (tonic discharge) ในระดับต่ำ (base level) มีการหลั่ง FSH และ LH สม่ำเสมอเพียงพอสำหรับ maintain การเจริญเติบโตของ follicles ในรังไข่และการสร้างฮอร์โมน estrogen แต่ไม่เพียงพอทำให้เกิดการตกไข่ (Barraclough & Gorski, 1961, Flerko, 1971) ศูนย์ควบคุมระบบนี้อยู่บริเวณ arcuate nucleus และฐานของ ventromedial nucleus ตรงกับบริเวณที่เป็น median eminence (M.E.) ซึ่งเป็นฐานล่างสุดของสมองส่วน hypothalamus ที่บริเวณนี้ตรวจพบมี tuberoinfundibular tracts และ nerve endings บริเวณใกล้เคียง ๆ กับ median eminence Halász (1971) เรียกระบบนี้ว่า "closed system"

2. Releasing-Regulating System ของ FSH และ LH อยู่ที่บริเวณ anterior hypothalamic-preoptic-suprachiasmatic region ใน anterior hypothalamus ควบคุม cyclic discharge ของ gonadotrophic hormones ทำให้เกิดมีการตกไข่ บริเวณเฉพาะของ ovulatory surge ของ LH อยู่ที่ preoptic area ของ hypothalamus กลไกนี้ feed back control จากฮอร์โมนของรังไข่สามารถกระตุ้นหรือห้ามการหลั่ง FSH และ LH โดยผ่านเส้นประสาทที่ไวต่อฮอร์โมนเพศ นอกจากนี้กลไกนี้ยังเกี่ยวข้องกับส่วนอื่น ๆ ของ C.N.S. ที่ไม่ใช่ hypothalamus เช่น limbic system, amygdaloid septal, epithalamo-epiphysis, hippocampus และ reticular formation ใน midbrain (Flerko, 1971) ระบบนี้ Halász (1971) เรียกว่า "Open system"

โดยปกติ gonadotrophic hormones จากคอมิโตสมองส่วนหน้าจะหลั่ง
 ออกเมื่อ gonadotrophic hormone releasing factors ซึ่งถูกปล่อยออกมา
 มาจาก nerve ending บริเวณฐานของสมองส่วน hypothalamus ที่เรียกว่า
 median eminence (M.E.) ส่งผ่านมาตามเส้นเลือดสายสำคัญคือ hypophy-
 seal portal-blood vessels ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเส้นเลือดนี้จะ
 develop ในช่วงเวลาที่ต่างกันเช่น rat เริ่ม develop ระหว่างวันที่ 21 - 22
 ขณะที่ตัวอ่อนใกล้คลอดและจะ develop สมบูรณ์หลังคลอดแล้ว 3 - 5 วัน (Glydon,
 1957) กระต่าย develop ขณะที่ตัวอ่อนอยู่ในท้องแม่ 19 วัน (Campbell,
 1965) , หนูตะเภา develop ขณะที่ตัวอ่อนอยู่ในท้องแม่ระยะ 33 - 37 วัน (Brown-
 Grant, 1971) ในคนเส้นเลือดเส้นนี้จะ develop ขณะที่ตัวอ่อนอยู่ในท้องแม่ขนาด
 18 เซนติเมตรจะเพิ่มมากตอน 28 เซนติเมตร และสมบูรณ์ตอนใกล้กำหนดคลอด
 (Glydon, 1957) สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมพวกที่มี hypophyseal portal
 system develop หลังคลอดเช่นพวก rats, mice และ hamsters จะ
 มี Brain-Pituitary-Gonad-Axis ตอนแรกเกิดเป็นแบบ bipotential
 สามารถที่จะมี differentiation เป็นแบบ "Tonic" เมื่อมี testosterone
 และเป็นแบบ "Cyclic" เมื่อขาด testosterone ในช่วงวิกฤตหลังเกิดซึ่งมีเกี่ยวกับพวก
 ที่มี hypophyseal portal system develop สมบูรณ์ขณะที่ตัวอ่อนอยู่ในท้องแม่
 เช่นกระต่าย หนูตะเภา (Campbell, 1965) ระยะวิกฤตของ rats, mice
 อยู่ในช่วง 5 - 10 วัน หลังเกิด (Barraclough & Leathem, 1954,
 Harris, 1964, Barraclough, 1966, Gorski, 1968) แฮมสเตอร์มีระยะวิกฤต
 ระหว่าง 3 - 4 วัน หลังเกิด (Allewa, 1969) มีรายงานใน rats ว่าในระยะ
 วิกฤตนี้จะมีปริมาณ monoamines ชนิด serotonin ใน hypothalamus
 สูง (Hyypa & Rinne, 1971) และมี binding capacity ของ hypo-
 thalamus กับ estrogen หรือ testosterone ที่เติมมันซึ่งมี binding
 capacity สูงกว่าในตอน adult (Tuohimaa & Niemi, 1972)

ไม่เพียงแค่ออร์โมนเพศชายเท่านั้นยังมีรายงานพบว่าออร์โมน estradiol (Harris & Levine, 1962, Kinura, Busa & Nandi, 1967) Estrone (Takasugi, Bern & Deomer, 1962) และ anabolic steroid เช่น 19-nor-testosterone-1-methyl-androst-enolone-aenathate methandrostenedione (Jacobson, 1964), Human chorionic gonadotrophin (HCG) (Wollmann & Hamilton, 1967) ใกล้เคียงกับออร์โมนเพศชายชนิด testosterone Harris และ Levine (1962) ได้ศึกษาเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างออร์โมนเพศชายชนิด testosterone และออร์โมนเพศหญิงชนิด estradiol ที่มีอิทธิพลต่อ sexual-differentiation ของ brain โดยให้ฉีด testosterone propionate แก่ลูกหนูตัวเมียแรกเกิดอายุ 5 วัน เมื่อโตเต็มวัยจะพบมี persistent vaginal cornification มีรังไข่เล็ก, มี follicles ที่ยังไม่สุกอยู่เต็ม ไม่มี corpus luteum มีพฤติกรรมทางเพศแบบเพศผู้ แต่ไม่มีพฤติกรรมทางเพศเมีย ส่วนในลูกหนูตัวผู้อายุ 5 วัน ฉีดด้วย estradiol benzoate 100 µg พบว่ามีภาวะเจริญเติบโตช้า เมื่อโตเต็มวัยมี testis เล็ก ฉ่าตัด testis แล้ว transplant รังไข่ไปยัง kidney capsule พบว่ารังไข่จะทำงานปกติมีการตกไข่ corpora lutea และมีพฤติกรรมทางเพศเมียเพียง 50 เปอร์เซ็นต์ ส่วนอีก 50 เปอร์เซ็นต์มีพฤติกรรมทางเพศผู้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า anti-androgen เช่น cyproterone acetate สามารถห้าม persistent estrus ใน androgenized female rats ซึ่งได้รับการฉีกรักษา testosterone ขณะแรกเกิด แต่ไม่สามารถห้าม persistent estrus ซึ่งเกิดจาก HCG (Wollman & Hamilton 1967) anti-androgen สามารถป้องกันหนูตัวเมียแรกเกิดจาก androgen ในการชักนำให้เกิด masculinization ของ hypothalamus (Arai & Gorski, 1968) ทั้งยังสามารถห้าม normal hypothalamic development ในหนูตัวผู้แรกเกิด โดยห้าม

ผลของ endogenous androgen ทำให้ไม่มีการ develop ระบบสืบพันธุ์ เพศผู้ มีการ develop vagina และ scrotum ที่ไม่สมบูรณ์ Neumann และ Kramer (1966) เชื่อว่าฮอร์โมนเพศชายชนิด testosterone เป็น dependent differentiation process ของสมอง

Mazer และ Lazer (1939), Bradkury (1941), Barraclough (1966), Swanson และ van der Werff ten Bosch (1964), Harris (1964, 1965) ได้ทำการฉีด testosterone ให้แก่ลูกหนูในช่วงระยะวิกฤตพบว่า เมื่อโตเต็มวัยจะมี persistent vaginal cornification ภายในรังไข่มี polycystic follicles ไม่มี corpus luteum แสดงว่าไม่มีการตกไข่ ส่วนในหนูที่ตั้งครรถ์มีการศึกษา Swanson และ Van der Werff ten Bosch (1964, 1965), Kennedy (1964) Neumaun และ Kramer (1966) ฉีด testosterone propionate (TP) ให้แก่หนูที่ตั้งครรถ์แกระหว่างวันที่ 19 - 22 พบว่าหนูจะกลอกซากวาปกติ บางตัวลูกตายขณะอยู่ในท้องแม่ บางตัวกลอกออกมาแล้วตาย แมหนูที่ได้รับการฉีด TP ไม่ยอมเลี้ยงลูกเพราะ testosterone ยับยั้งการหลั่ง prolactin

Barraclough และ Leathem (1954), Kimura et. al. (1967), Edward (1971) ฉีด TP แก่ลูก mice ตัวเมียหลังเกิด 1 - 10 วัน พบว่าสามารถชักนำให้เกิด aggressive behavior, มี persistent vaginal cornification

Crossy และ Swanson (1965), Alleva, et. al. (1969) ฉีด TP ประมาณ 10 - 300 ไมโครกรัมแก่ลูกแอมสเตอร์ดัมตัวเมียอายุ 2 วัน หลังเกิดพบว่าขนาดน้้ำหนักของรังไข่น้อยกว่า control ไม่มี female behavior และมี persistent vaginal cornification

Phoenix, Goy, Gerall และ Young (1959), Brown-Grant (1971) ใ้ฉีด TP แก่หนูตะเภาที่ตั้งครรภ์แก่เขาทางโค่นหนึ่งพบว่าลูกที่เกิดมาทางเพศและเพศเมียมีพฤติกรรมทางเพศเปลี่ยนไป ตัวผู้เป็นกะเทยเทียม (pseudo-hermaphrodite) มีอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอกผิดปกติ ส่วนตัวเมียมีการชักเวลาของการเปิดของช่องคลอด มี persistent vaginal cornification นานกว่าตัวมากกว่า control ภายในรังไข่ไม่มี corpora lutea ต่อมใต้สมองมี large dense packed eosinophile granules

Radford และ Wallage (1971) ใ้ทำการทดลองโดยฉีด testosterone propionate แก่แกะ (Broder Leicester ewes) ใ้ฉีดเต็มวัยโดยใ้ dose 5 - 25 มิลลิกรัม พบว่าทำให้ใ้ไม่มีการตกไข่และไม่ใ้ corpus luteum

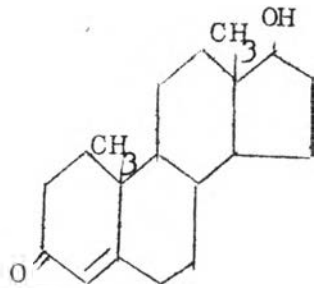
Van Wagnemen (1949) ใ้ฉีด TP 7.5 มิลลิกรัม แก่ immature Rhesus monkey (Macaca mulata) อายุ 5 เดือน พบใ้มีการเจริญเติบโตเร็วกว่าปกติ มีประจำเดือนครั้งแรก (menarche) เร็วกว่าปกติ Treloar, Wolf และ Mayer (1972) ใ้ฉีด TP 35 มิลลิกรัมค่อนข้างหนักตัวเป็นนักโลกริม แก่ Rhesus monkey ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิด เมื่ออายุได้ 2½ ปี ใ้ศึกษาใ้ menstruation cycle และระดับ progesterin เปรียบเทียบกับ control Rhesus monkey พบว่าใ้ตรงกันโดย เป็นไปใ้กว่า hypothalamus และ neural tissue ของดั้งแรกเกิดใ้การ differentiation ที่สมบูรณ์แล้ว นอกจากนี้ Polishuk (1971) ใ้ฉีด TP แก่เด็กทารกอายุ 2 - 15 วันหลังเกิด พบว่าใ้ไม่ผลต่อ sexual development โดย แสดงใ้เห็นว่าใ้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมพวก primates จะมี hypothalamus และ neural tissue ส่วนควบคุมการทำงานของ gonadotrophic hormones ที่ differentiateสมบูรณ์แล้วขณะที่อยู่ในท้องแม่



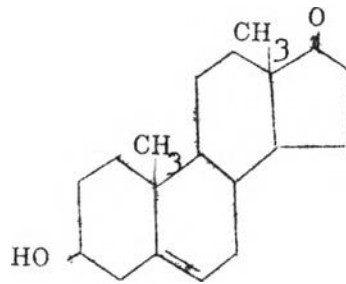
ส่วน metabolite androgens ซึ่งมีโครงสร้างโมเลกุลคล้ายและใกล้เคียงมากกับ testosterone (C_{19}) เช่น dehydroepiandrosterone, androstenedione, 5 α -androstan-3 α -ol-17 one เป็นต้น ผู้ศึกษาบ่อยมาก Luttge และ Whalen (1969) ได้ทำการศึกษาฉีด androstenedione 500 ไมโครกรัม แก่หนูอายุ 48, 72, 96 และ 120 ชั่วโมงหลังเกิด พบว่ามีผลทำให้เกิด persistent vaginal cornification คอนโตแล้ว ภายในรังไข่ไม่มี corpus luteum แต่มี female-like-mating behavior ซึ่งเป็นลักษณะ defeminization ที่ไม่เหมือนกับผลที่เกิดจาก high dose ของ TP ซึ่งไม่มี female mating behavior

ก็มีรายงานแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของ biogenic monoamines พวก serotonin, catecholamines (noradrenalin และ adrenalin) และ dopamine มีผลต่อ gonadotrophic hormone releasing factors ใน hypothalamus การหลั่งและการสร้าง FSH-RF และ LH-RF และ Prolactin inhibiting factor (PIF) เป็นผลการทำงานของ Sympathetic Nervous System ได้แก่ adrenergic neuron system, serotonergic neuron system ใน hypothalamus (Coppola, Leonard & Lippmann 1966, Lippmann, et. al. 1967, Coppola, 1968) นอกจากนี้ยังมี Dopamine tuberoinfundibular neuron system ใน median eminence (Fuxe & Kökfelt, 1969) เกี่ยวข้องด้วย ถ้าให้สารที่ block adrenergic receptor หรือยากก่ประสาทที่มีคุณสมบัติลด catecholamines จากสมองตลอดจนยาที่มีผลต่อระบบประสาทอัตโนมัติ จะทำให้แบบการหลั่ง gonatotropic hormones นีกลบหายไป (Corbin & Schottelius, 1961)

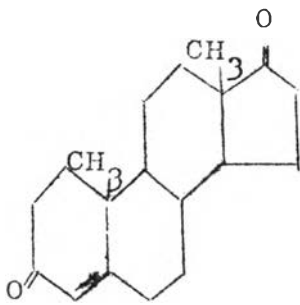
มีผลศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของ biogenic monoamines ที่สมองโดย
 ไซยาแนกประสาทชนิก reserpine ซึ่งมีคุณสมบัติลดปริมาณ monoamines ใน
 สมองของ rats (Lippmann, et. al. 1967, Rubinstein & Sawyer,
 1970) จะทำให้เกิดการหลั่งฮอร์โมน prolactin เพิ่มขึ้นและการหลั่ง
 luteinizing hormone (LH) ลดลง (Lippmann, et. al. 1967)
 Schnider และ McCann (1969) พบว่า monoamines มีผลต่อการหลั่ง
 gonadotrophic hormones ที่ระดับประสาทส่วนกลาง (C.H.S.) มากกว่าที่
 ระดับสมองโตสมอง นอกจากนี้ยังพบว่า reserpine ซึ่งเป็น depletor
 ของ biogenic monoamines ที่สมองสามารถถูกยับยั้งโดย monoamine oxi-
 dase inhibitor (MAOI) (Meyerson & Sawyer, 1968) ใน rats
 Meyerson และ Sawyer (1968) เชื่อว่า monoaminergic mechanism
 จำเป็นอย่างยิ่งในการ discharge LH ซึ่งจำเป็นสำหรับการตกไข่ นอกจากนี้
 Raziano, et. al. (1971) ยังเชื่อว่า estrogen ซึ่งจำเป็นในการตกไข่
 ก็ถูกชักนำโดย monoamines ภาย มีรายงานว่า testosterone มีผลลด
 ปริมาณ monoamines ชนิด serotonin ที่ควรเพิ่มความปกติใน hypotha-
 lamus Ladosky และ Gaziri (1970) อากว่า testosterone
 propionate อาจทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับ enzyme systems ของ serotonin
 metabolism ซึ่งบาง process อาจสัมพันธ์กับ sexual differentiation
 process ในสมองใกล้เคียงกับ Arai และ Gorski (1968) รายงาน
 ว่า reserpine สามารถยับยั้งการทำงานของ testosterone ที่เกี่ยวกับ
 sexual differentiation process ในสมอง rats ได้ อย่างไรก็ตาม
 Simmons และ Lusk (1969) ในความสามารถพิสูจน์ได้ว่า reserpine ยับยั้ง
 การทำงานของ testosterone ที่สมองคือ brain differentiation และ
 gonadal formation ในหนูตัวเมียแรกเกิด



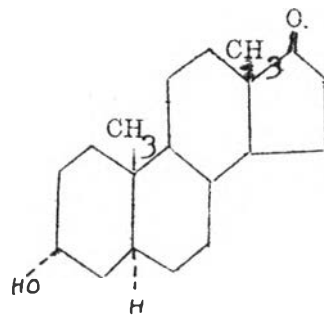
Testosterone



Dehydroepiandrosterone



Androstenedione

5 α -Androstan-3,17-dione

เปรียบเทียบโครงสร้างทางเคมีของฮอร์โมนแอนโดรเจนที่ใช้ในการทดลอง