

Josefina Sala i Roca

**Efecte del distiroïdisme en el  
desenvolupament conductual,  
l'aprenentatge i la morfologia de  
l'hipocamp**

Tesis doctoral dirigida pels doctors

Ferran Balada Nicolau

M<sup>a</sup> Assumpció Martí i Carbonell

Àrea de Psicobiologia

Departament de Metodologia i Psicobiologia

Facultat de Psicologia

Universitat Autònoma de Barcelona

## **B. Conducta individual**

### ***B.1. Psicomotricitat***

Quan s'analitzen les variables de psicomotricitat amb el mètode multivariant de l'anàlisi de la variància s'observa que el factor tractament explica el 55% de la variabilitat comuna de les variables de psicomotricitat (wilks = 0,455,  $p < 0,001$ ). Com es pot observar en els pesos estandarditzats i les correlacions de cada variable amb la variable generada, la variable que més contribueix és el temps de permanència en el pla inclinat (en el pol positiu) i la latència de rotació en el test de la geotàxia negativa (en el pol negatiu).

L'aplicació de contrastos indica que la tiroxina no té efectes significatius sobre la psicomotricitat, però sí el methimazole: el 38,4% de la variabilitat comuna observada és explicable per l'administració de methimazole (wilks = 0,617,  $p < 0,001$ ). Aquest fàrmac afectaria l'estat psicomotriu de l'animal, augmentant el temps de permanència en el pla inclinat i disminuint la latència de rotació en la prova de la geotàxia negativa. Els contrastos també van mostrar diferències entre el grup methimazole i el grup tiroxina en el mateix sentit (wilks = 0,479,  $p < 0,001$ ).

La variable generada pel mètode multivariant que està representada a la gràfica fou:

$\text{psicomotricitat} = -0,026 \text{ gneg} - 0,068 \text{ cfixe} + 0,019 \text{ barra} + 0,05 \text{ pinc}$   
(coeficients no estandarditzats)

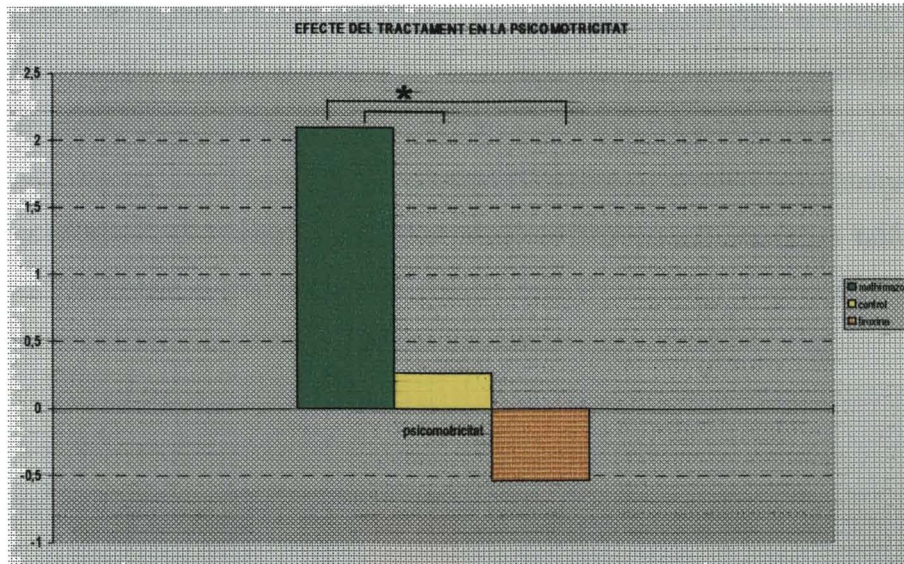


Fig. B.1. Efecte del tractament administrat en la psicomotricitat.

## B2. Activitat exploratòria

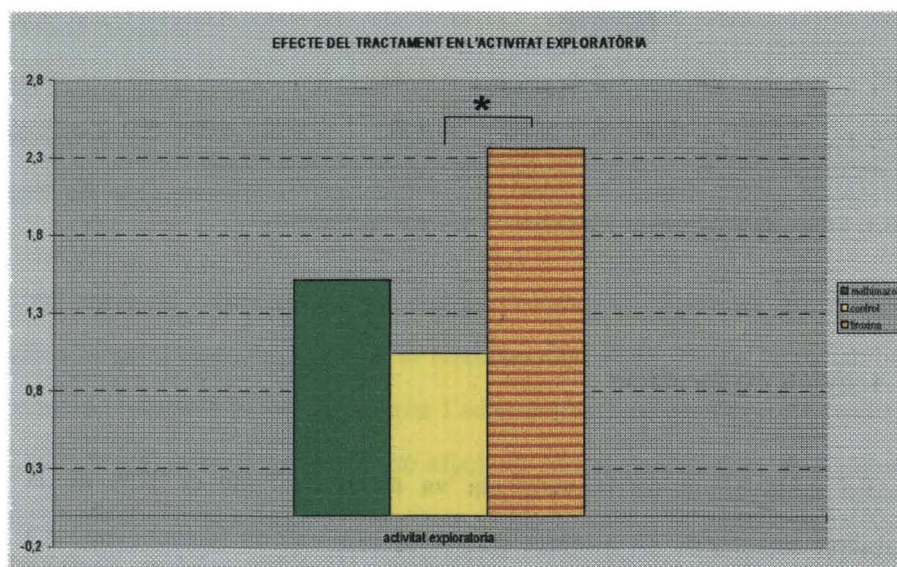
L'anàlisi multivariant de la variància va assenyalar que el 32% de la variabilitat comuna de les mesures d'activitat exploratòria (deambulacions i aixecades) és atribuïble a l'efecte del tipus de fàrmac administrat (wilks = 0,678,  $p < 0,05$ ). Totes les variables correlacionen amb la variable discriminant generada en sentit positiu malgrat hi hagi un pes estandarditzat negatiu. Aquest pes negatiu es produeix perquè la variabilitat comuna d'aquestes variables és molt alta.

Els contrastos indiquen que el grup tractat amb tiroxina presenta més activitat exploratòria, sent l'administració de tiroxina responsable del 23,9% de la variabilitat comuna observada (wilks = 0,760,  $p < 0,05$ ). Contràriament no es

van observar diferències significatives produïdes per l'administració de methimazole.

La variable discriminant generada fou aquesta:

$$\text{activitat exploratòria} = 0,057 \text{ deamb} + 0,027 \text{ deamco2} + 0,125 \text{ rearb} - 0,055 \text{ rearco2}$$



**Fig. B.2.** Efecte de l'administració dels diferents tractaments en l'activitat exploratòria

### ***B.3. Exploració***

En l'anàlisi conjunta de les mesures d'exploració del test de llum-fosc i del nombre de forats explorats al Boissier s'observa que el tractament és responsable del 49,35% de la variabilitat comuna d'aquestes variables (wilks = 0,506,  $p < 0,001$ ). En la generació de la variable discriminant hi ha una distribució dels pesos



polaritzada entre les mesures d'exploració més estàtica i la que implica activitat: en el pol positiu se situen el nombre de forats explorats, les mirades i el temps de permanència al compartiment il·luminat i en el pol negatiu el nombre de canvis de compartiment. Les diferències se centren en l'augment de l'exploració provocat per l'administració de methimazole tant pel que fa al grup control (wilks = 0,551,  $p < 0,001$ ) com al grup tractat amb tiroxina (wilks = 0,676,  $p < 0,01$ ). El grup tractat amb tiroxina no diferia significativament del grup control.

La variable discriminant generada per l'anàlisi fou la següent:

$$\text{exploració} = 0,07 \text{ forats} + 0,117 \text{ mirades} - 0,147 \text{ canvis} + 0,000 \text{ lat} + 0,004 \text{ tll}$$

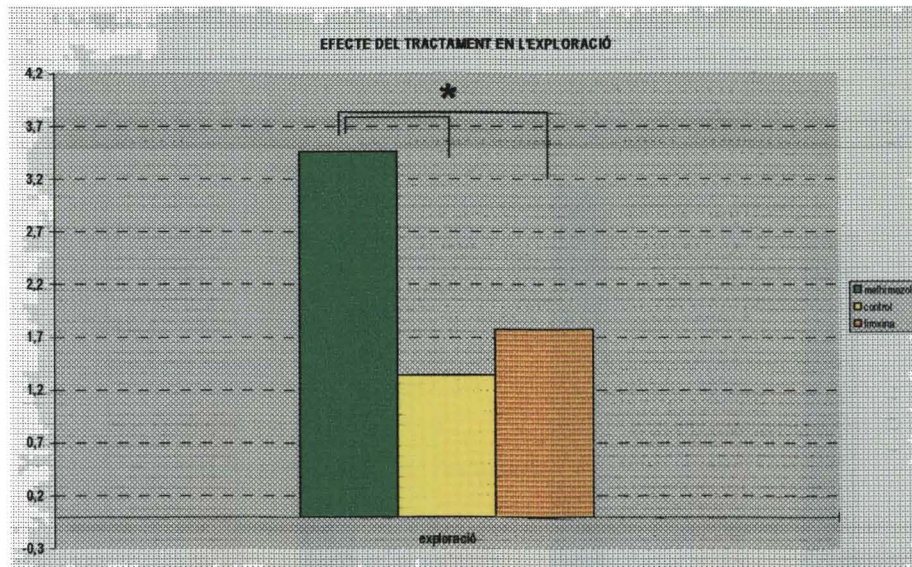
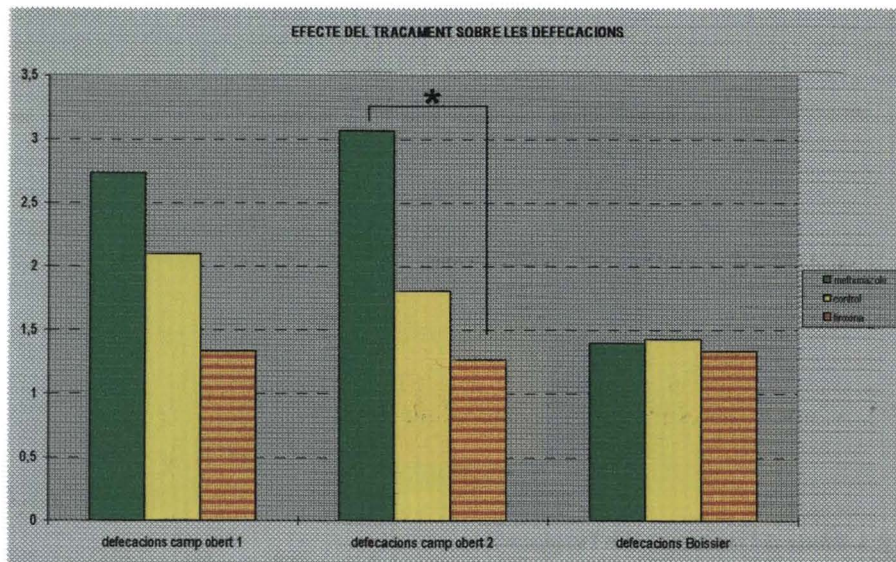


Fig. B.3. Efecte del tractament en l'exploració.

#### **B.4. Defecacions**

No s'observen diferències significatives en la variabilitat comuna de les mesures de defecació en el test de Boissier i el camp obert. Però els índexs univariats mostren que les mitjanes obtingudes pel grup tractat amb methimazole tendeixen a ser estadísticament superiors a les del grup control en la segona sessió del camp obert ( $f = 3,236$ ,  $p = 0,078$ ). De forma similar el grup methimazole defeca més en el segon camp obert que el grup tractat amb tiroxina ( $f = 5,687$ ,  $p < 0,05$ ) i també s'observa en el primer camp obert una diferència entre aquests dos grups en la mateixa direcció, que tendeix a ser estadísticament significativa ( $f = 3,562$ ,  $p = 0,065$ ).



**Fig. B.4. Efecte del tractament en les defecacions.**



## B.5. Adaptació a un nou ambient

### B.5.1. Adaptació mesurada per les defecacions en el camp obert

L'anàlisi de mesures repetides assenyalava que no hi ha adaptació mesurada per les defecacions i que el tractament tampoc no afecta la diferència de defecacions dels dos camps oberts.

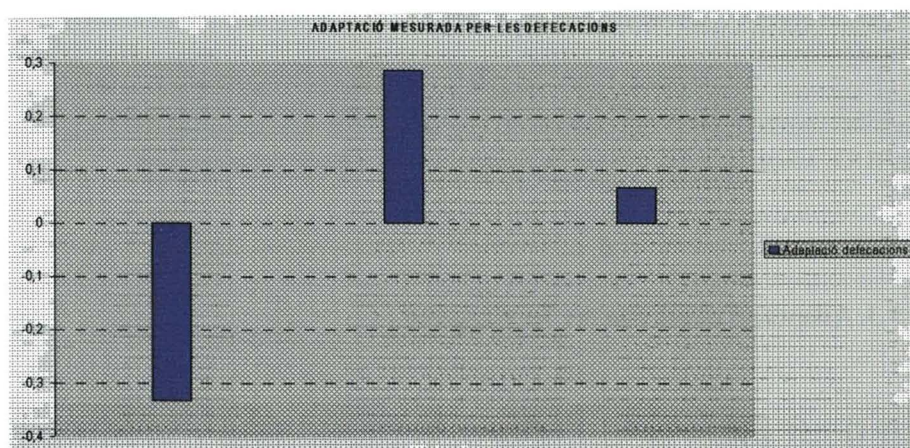
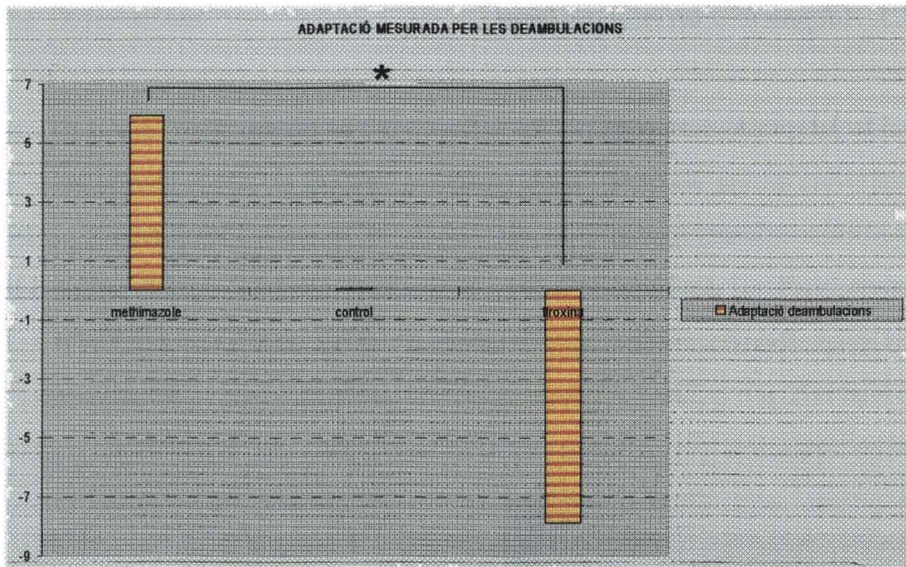


Fig. B.5.1. Adaptació mesurada per les defecacions.

### B.5.2. Adaptació mesurada per les deambulacions

Globalment no hi ha adaptació en la mesura de deambulació. Però paradoxalment, es veu una evolució oposada: si el grup methimazole va deambular menys en la segona sessió del camp obert, el grup tiroxina va deambular més de manera significativa ( $p < 0,05$ ).



**Fig. B.5.2. Adaptació mesurada per les deambulacions en funció del tractament.**

### **B.5.3. Adaptació mesurada per les aixecades**

Si es mira de forma conjunta, els animals fan més aixecades a la segona passada del camp obert que a la primera. Els animals tractats amb tiroxina van mostrar un increment que tendia a ser significativament superior al mostrat pel grup control ( $p = 0,064$ ).



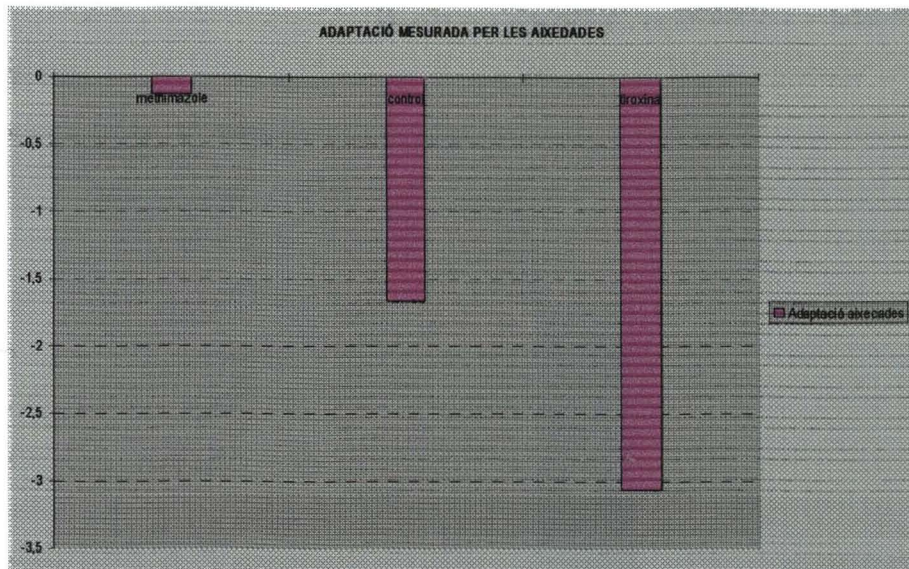


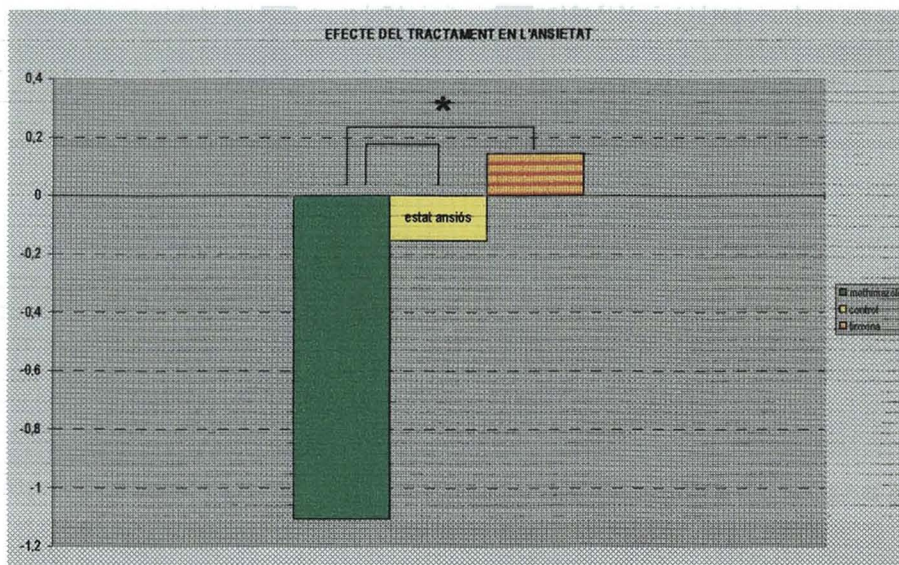
Fig. B.5.3. Adaptació mesurada per les aixedades en funció del tractament

### B.6. Ansietat mesurada en el laberint elevat

El 25,33% de la variabilitat comuna de les mesures del laberint aixecat seria producte de l'efecte del tractament emprat (wilks = 0,747,  $p < 0,05$ ). En la variable discriminant generada pel mètode multivariat s'observa la distribució polaritzada de les entrades als braços tancats (al pol positiu) i les entrades i el temps als braços oberts (al pol negatiu). El tractament amb methimazole disminueix el nivell d'ansietat dels animals (wilks = 0,844,  $p = 0,05$ ). Aquesta diferència és més gran si es comparen les rates hipotiroïdes amb les hipertiroïdes (wilks = 0,798,  $p < 0,05$ ).

La variable discriminant generada per l'anàlisi multivariant és la següent:

$$\text{ansietat} = -0,009 \text{ tbrao} - 0,350 \text{ ebo} + 0,459 \text{ ebt}$$



**Fig. B.6.** Efecte del tractament en l'ansietat mesurada al laberint elevat

### ***B.7. Aprenentatge d'evitació passiva***

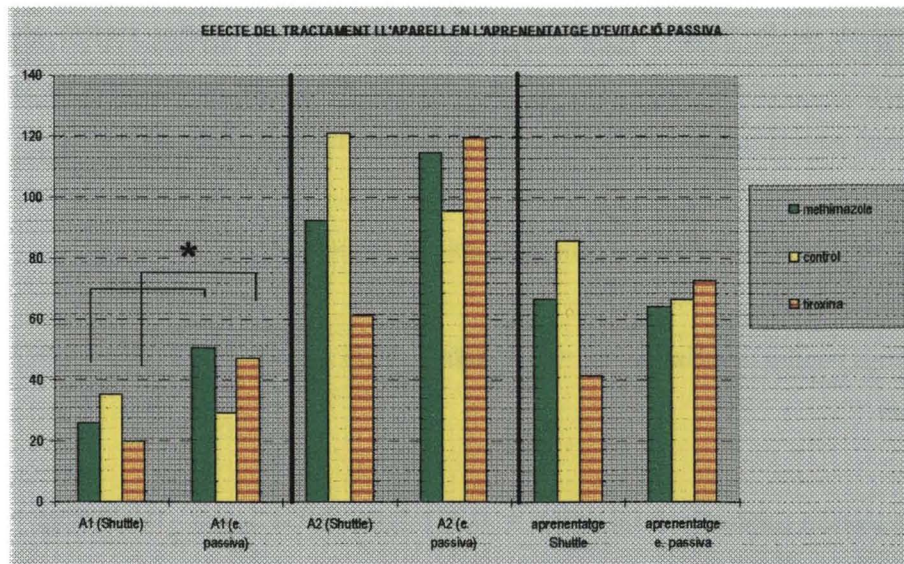
Per a l'avaluació de l'efecte del tractament en l'aprenentatge d'evitació passiva es van emprar 41 animals (17 del grup control, 13 del grup methimazole i 11 del grup tiroxina). La resta d'animals van ser exclosos de l'anàlisi perquè presentaven una latència superior als 3 minuts en la presentació d'estímuls (2 subjectes), o per no haver rebut correctament el xoc durant el test (8 subjectes).

L'anàlisi de la variància per a mesures repetides mostra que si bé s'observa l'aprenentatge de tot el conjunt de subjectes ( $f = 30,62$ ,  $p < 0,001$ ), ni el tractament ni l'aparell afecten aquest aprenentatge.



Els índexs multivariats indiquen que el grup tractat amb tiroxina presenta una latència major en passar al compartiment fosc superior en l'aparell específic per l'evitació passiva ( $wilks = 0,845$ ,  $p = 0,048$ ). Els pesos de la variable discriminant generada mostren que aquest efecte és més important en la latència de la presentació d'estímul que en la del retest.

D'altra banda, els índexs univariats mostren que el tractament afecta la latència del primer assaig de manera diferent en funció de l'aparell: tant els subjectes tractats amb methimazole ( $p < 0,05$ ) com els subjectes tractats amb tiroxina ( $p < 0,05$ ) tarden més temps a passar a la foscor en l'aparell construït específicament per l'evitació passiva que en la gàbia Shuttle. Aquest efecte no s'observa en el grup control.



**Fig. B.7.** Efecte del tractament sobre l'aprenentatge d'evitació passiva en els dos aparells



## **C. Conducta social**

### ***C.1. Conducta social activa***

L'avaluació del temps emprat en les pautes de conducta social activa mitjançant el mètode multivariant ens mostra un intens efecte del tractament. El 74,5% de la variabilitat comuna està determinada pel tractament (wilks = 0,255,  $p < 0,001$ ). Aquest efecte se centra en el major temps dedicat a les conductes que impliquen contacte corporal dels subjectes que van rebre el methimazole en comparació amb el major temps emprat en les conductes que no impliquen contacte dels animals tractats amb tiroxina (wilks = 0,305,  $p < 0,001$ ) i el grup control (wilks = 0,372,  $p < 0,001$ ).

L'anàlisi de la freqüència en què es realitzen aquestes pautes mostra els mateixos resultats (wilks = 0,190,  $p < 0,001$ ). Fins i tot la intensitat de la relació amb el tractament és major (81% de la variabilitat comuna).

Les variables discriminants generades són les següents:

**Temps conducta social activa** = 0,45 sotas - 0,025 aproxs - 0,010 fugis + 0,022 olors

**Freqüència conducta social activa** = 0,371 fsota - 0,034 faprox - 0,039 fflugi + 0,019 folor

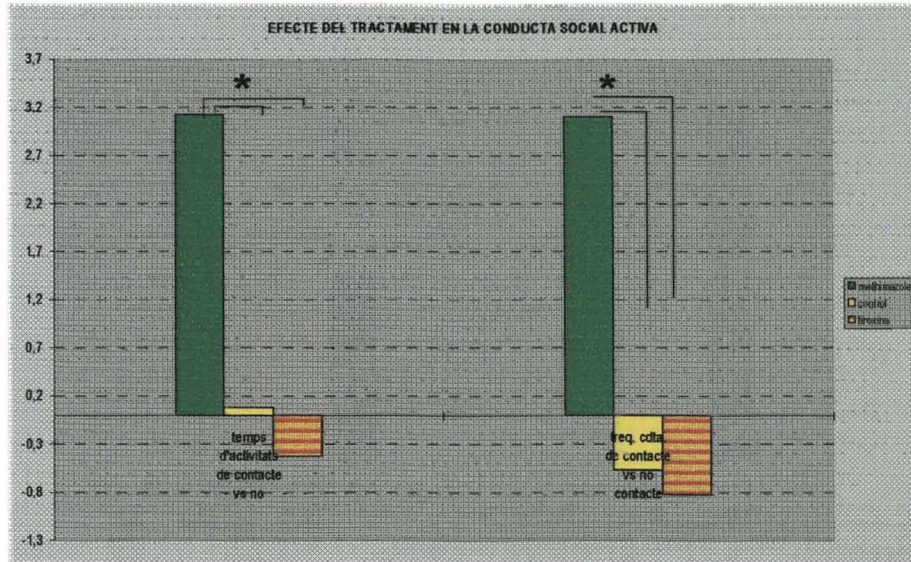
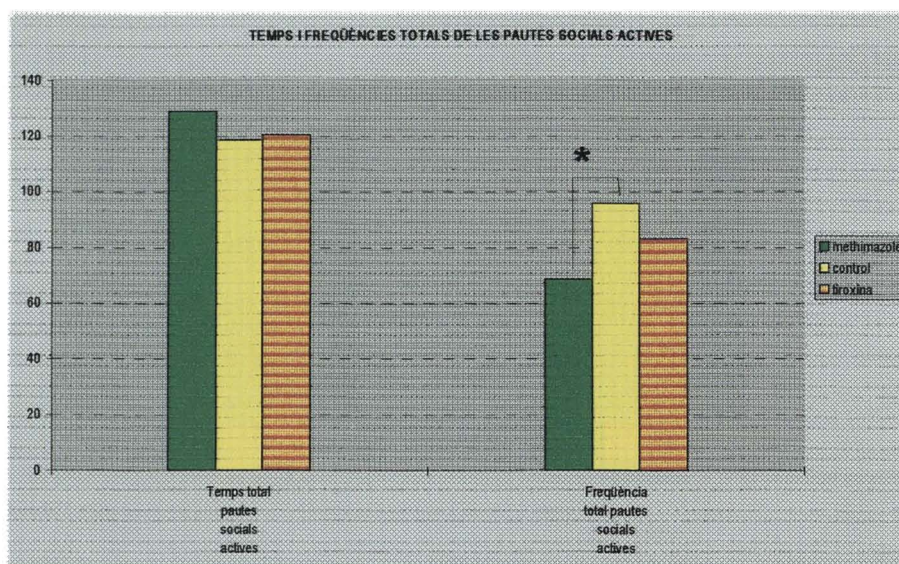


Fig. C.1.1. Efecte del tractament sobre la conducta social activa.

Quan es van sumar els diferents temps emprats en les pautes de conducta social activa no es van observar diferències en l'efecte dels fàrmacs. Però sí que es va observar que els animals que havien rebut methimazole realitzaven amb major freqüència les pautes de conducta social activa en conjunt que el grup control ( $p < 0,01$ ).



**Fig. C.1.2.** Efecte del tractament sobre el sumatori de temps i freqüència de les pautes de conducta social activa.

### ***C.2. Conducta social passiva***

El tipus de tractament utilitzat afecta el 45,26% de la variabilitat del temps total d'interacció social passiva ( $f = 16,13$ ,  $p < 0,001$ ). L'administració de methimazole augmenta el temps de permanència en interacció passiva tant pel que fa al grup control ( $p < 0,001$ ) com al grup tractat amb tiroxina ( $p < 0,001$ ), però no afecta la freqüència d'interaccions passives. El grup que va ser tractat amb tiroxina mostra la pauta d'interacció passiva amb menys freqüència que el grup control ( $p = 0,074$ ) si bé la diferència no arriba a la significació estadística.



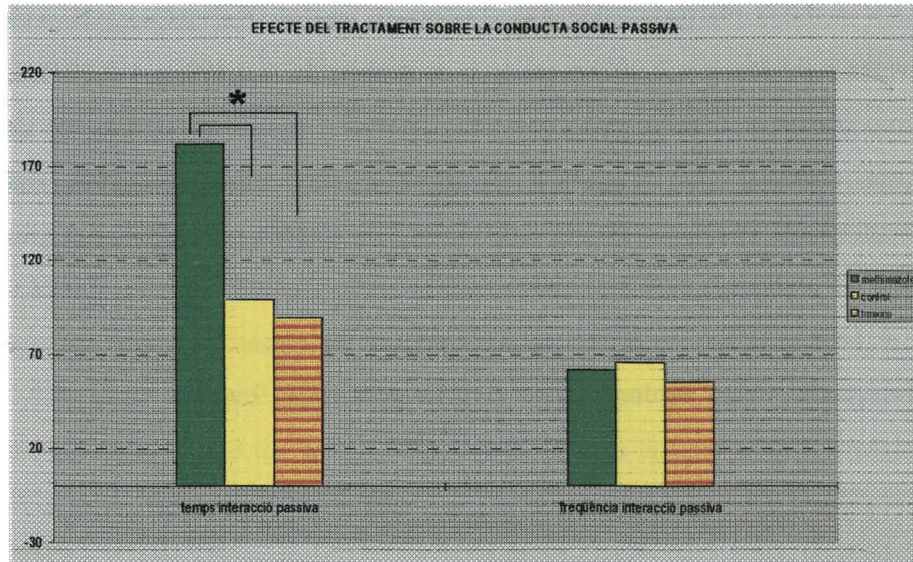


Fig C.2. Efecte de l'administració del tractament en la conducta social passiva.

### C.3. Activitat exploratòria en situació social

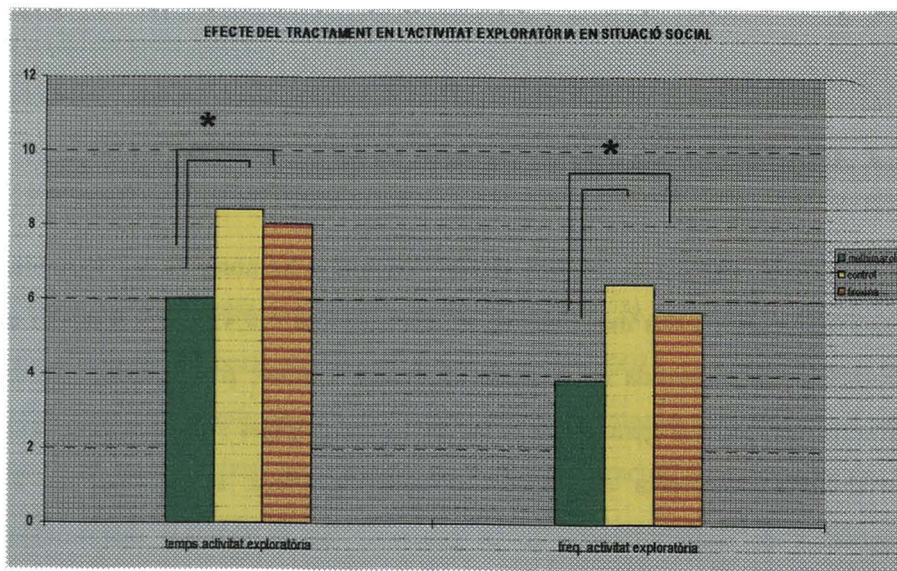
El tractament explica el 54,78% de la variabilitat comuna de les variables d'activitat exploratòria mesurada en el temps ( $wilks = 0,452$ ,  $p < 0,001$ ) i el 55,48% de la mesurada en freqüències ( $wilks = 0,44$ ,  $p < 0,001$ ). En la variable discriminant generada a partir de les freqüències s'observa com l'alta variabilitat compartida d'ambdues variables provoca el pes nul de la freqüència de deambulacions en la generació de la variable discriminant malgrat tingui una correlació important (0,666). Això seria provocat perquè la variabilitat comuna ja queda totalment explicada per la freqüència de les investigacions.

El temps emprat a explorar durant la interacció social, pels animals tractats

amb methimazole és inferior a l'utilitzat pels animals tractats amb tiroxina (wilks = 0,576,  $p < 0,001$ ) o pel grup control (wilks = 0,490,  $p < 0,001$ ). El grup tractat amb tiroxina no presenta diferències significatives respecte del grup control. La freqüència d'exploració dels animals tractats amb methimazole és inferior al grup control (wilks = 0,460,  $p < 0,001$ ) i al grup tiroxina (wilks = 0,624,  $p < 0,001$ ).

**Temps d'activitat exploratòria = 0,044 deams + 0,019 invess**

**Freqüència d'activitat exploratòria = 0,000 fdeam + 0,056 finves**



**Fig. C.3. Efecte del tractament en l'activitat exploratòria en situació social.**



#### C.4. Respostes indicadores d'estrès en situació social

La variabilitat comuna de les mesures de temps d'autoneteja i immobilitat es veu afectada per l'administració de tiroxina, que augmentaria el temps emprat en aquestes pautes, malgrat no arribi a la significació estadística (wilks, = 0,874,  $p = 0,078$ ). Els índexs univariats van mostrar que el grup que va rebre tiroxina dedicava més temps a autonetejar-se que el control ( $f = 4,44$ ,  $p < 0,05$ ) i, de manera quasi significativa, més que el grup tractat amb methimazole ( $f = 3,63$ ,  $p = 0,064$ ). La freqüència en què el grup tiroxina s'autonetejava també va ser superior al grup methimazole ( $p < 0,05$ )

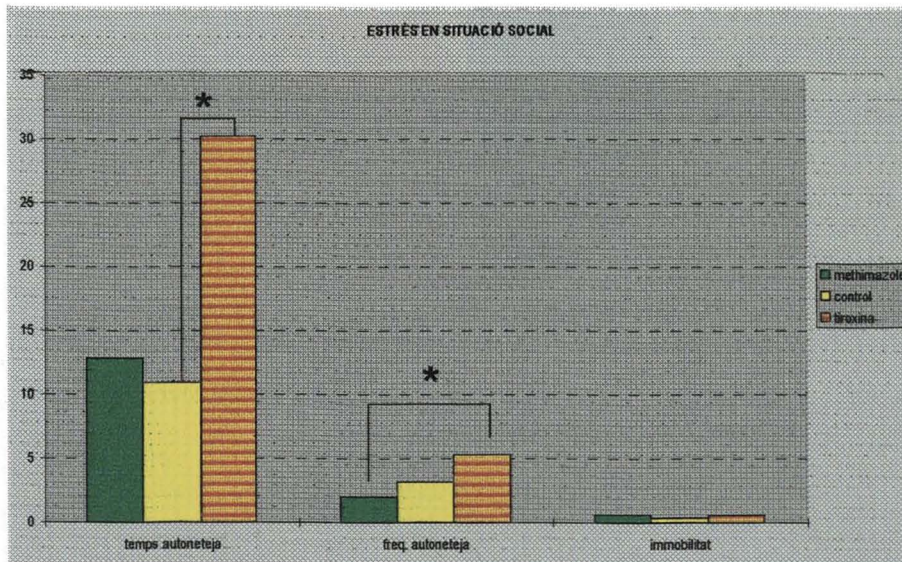


Fig. C.4.1. Efecte del tractament en variables indicadores d'estrès.

En les figures de l'C.5.1. a l'C.5.6 es pot observar la diferent distribució de les pautes conductuals per cada grup.



*Efecte del distiroidisme en el desenvolupament conductual, l'aprenentatge i la morfologia de l'hipocamp*

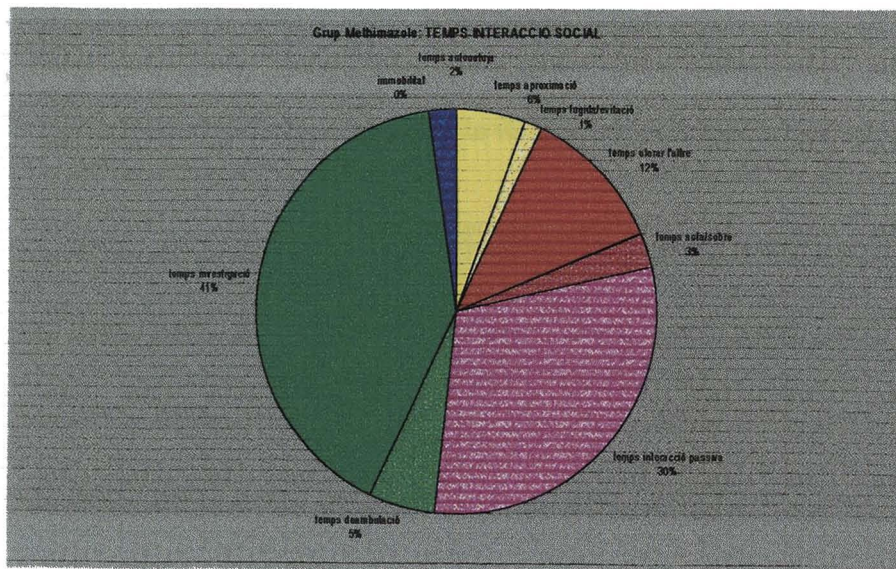
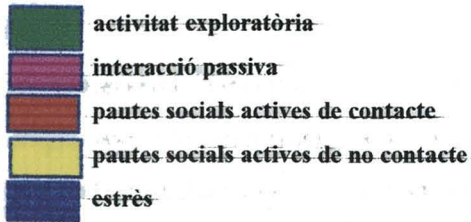


Fig. C.5.1. Temps emprat pel grup que va rebre methimazole en les diferents pautes.

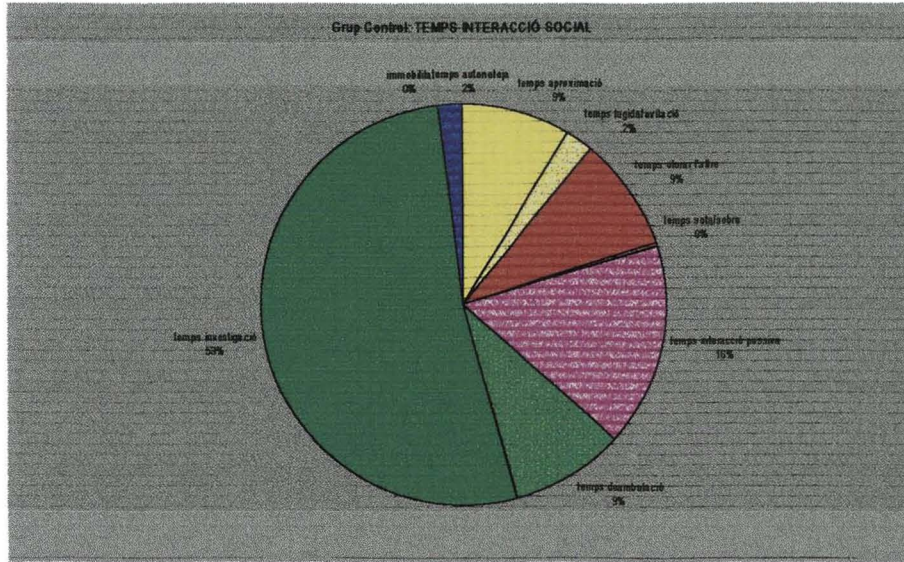


Fig. C.5.2. Temps emprat pel grup control en les diferents pautes.

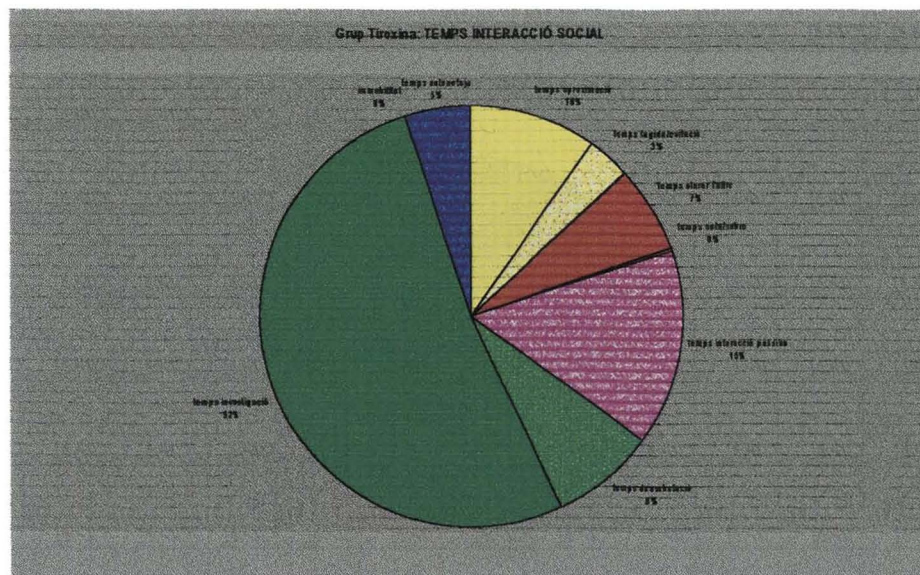
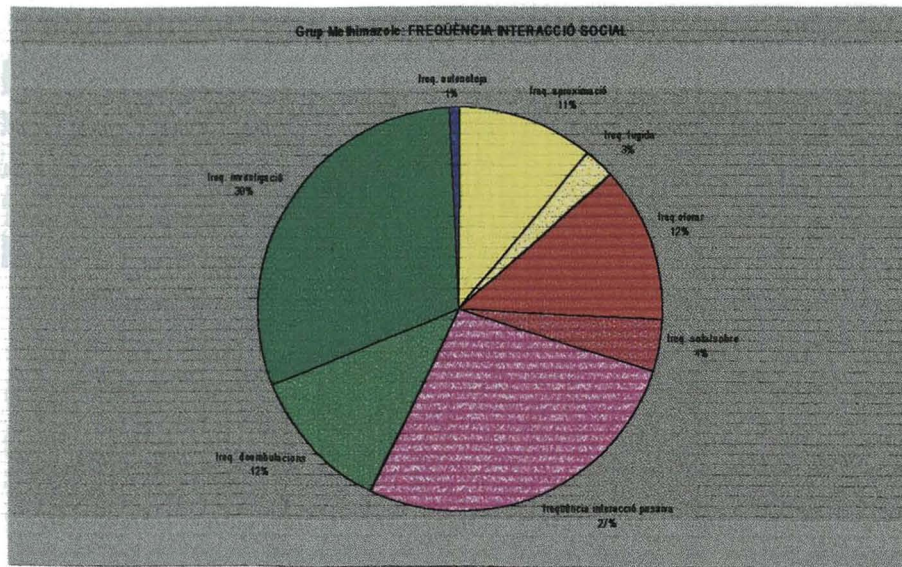
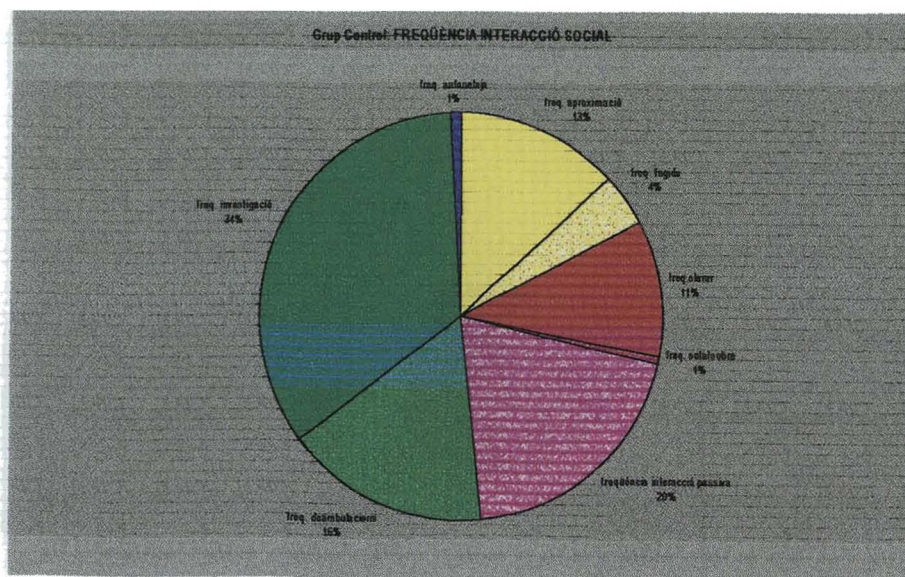


Fig. C.5.3. Temps emprat pel grup que va rebre tiroxina en les diferents pautes.





**Fig. C.5.4.** Freqüència de les pautes del grup que va rebre methimazole.



**Fig. C.5.5.** Freqüència de les pautes del grup control.



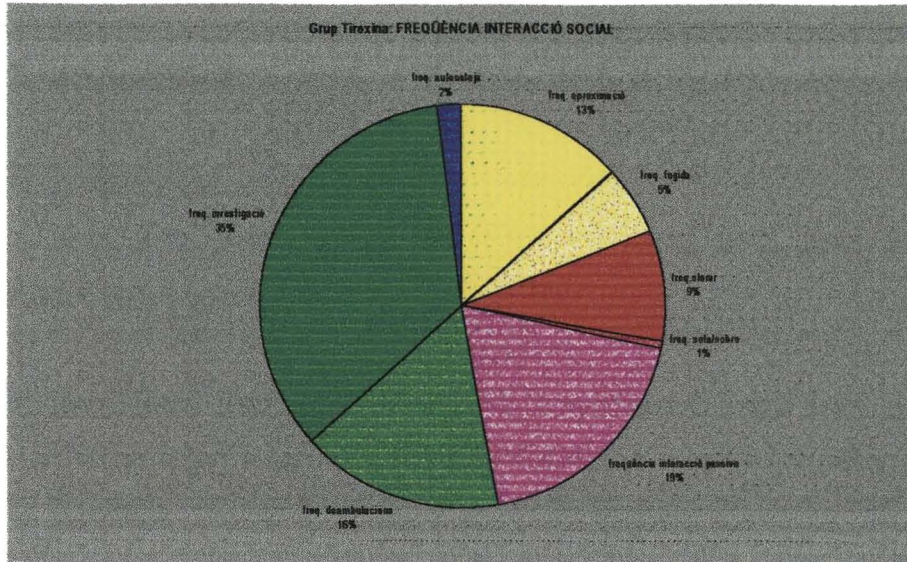


Fig. C.5.6. Freqüència de les pautes del grup que va rebre tiroxina.

