

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

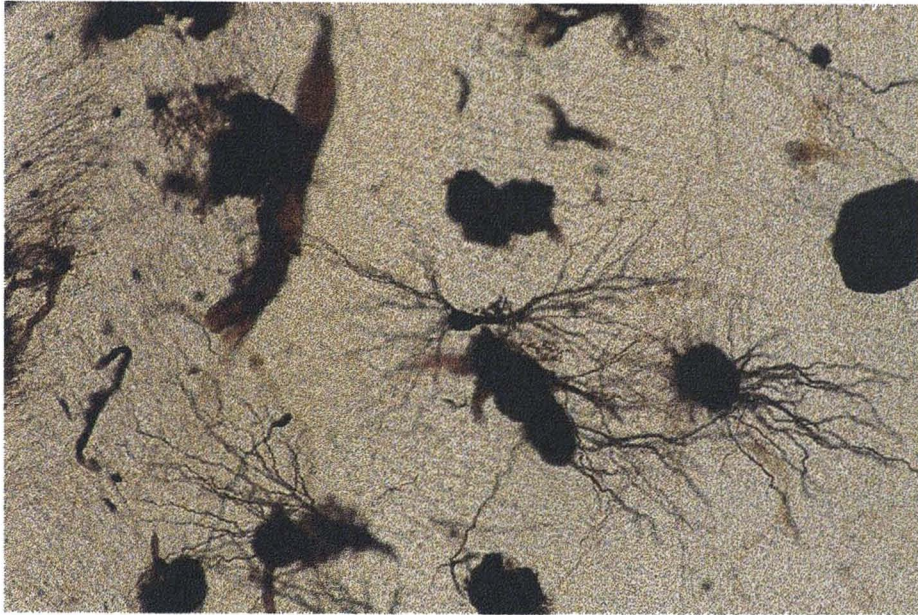
M<sup>a</sup> Assumpció Martí i Carbonell

Àrea de Psicobiologia

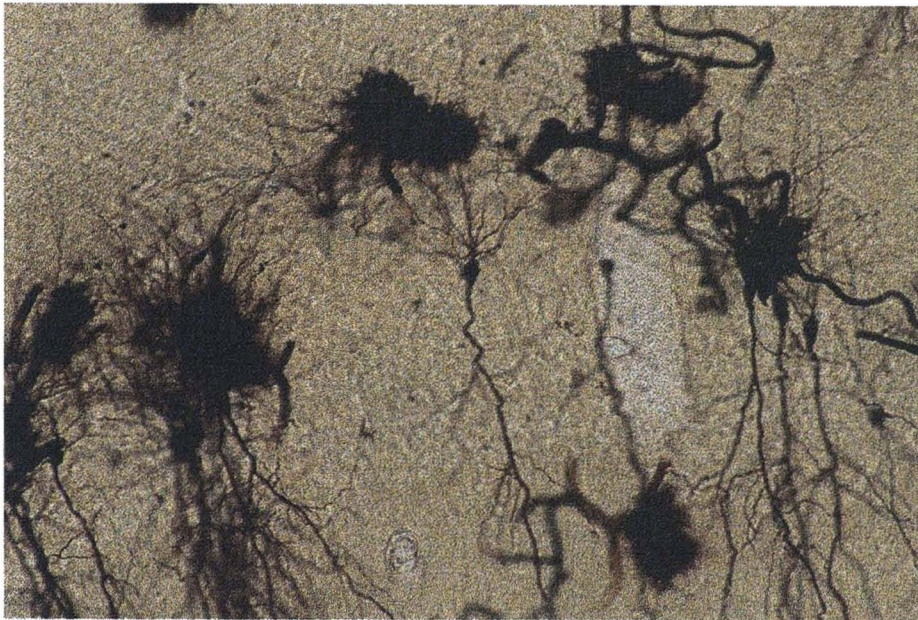
Departament de Metodologia i Psicobiologia

Facultat de Psicologia

Universitat Autònoma de Barcelona

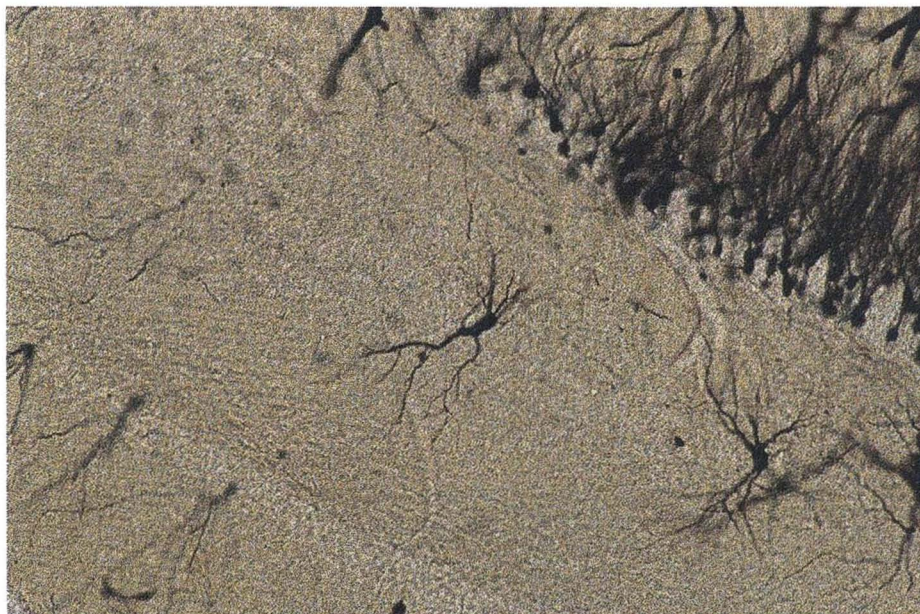


**Fig. D.1.1.** Neurona del camp CA1 del grup control

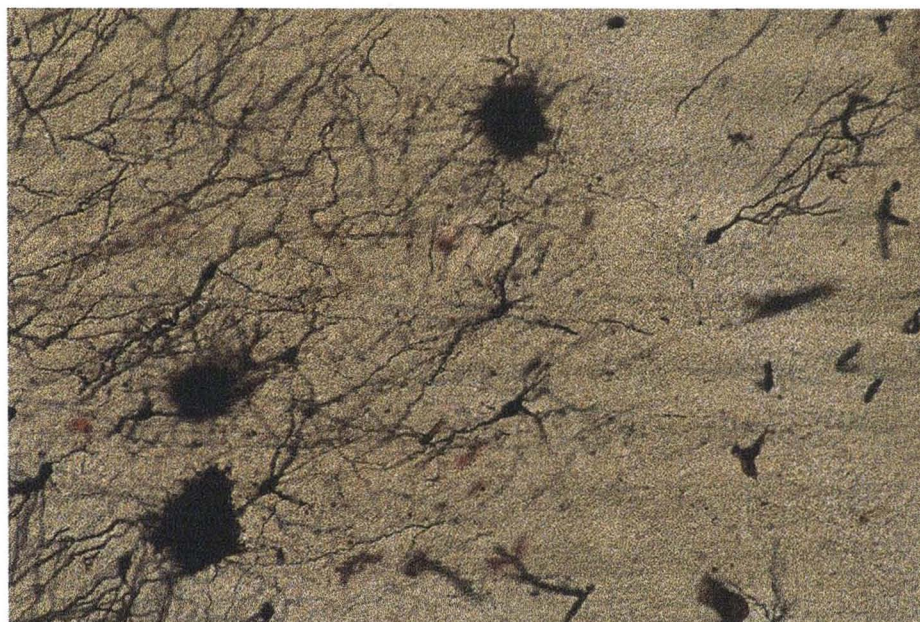


**Fig. D.1.2.** Neurona del camp CA1 del grup methimazole



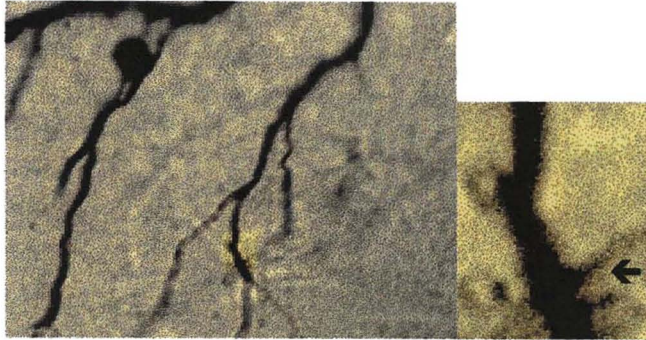


**Fig. D.1.3. Neurons del camp CA3 del grup control**

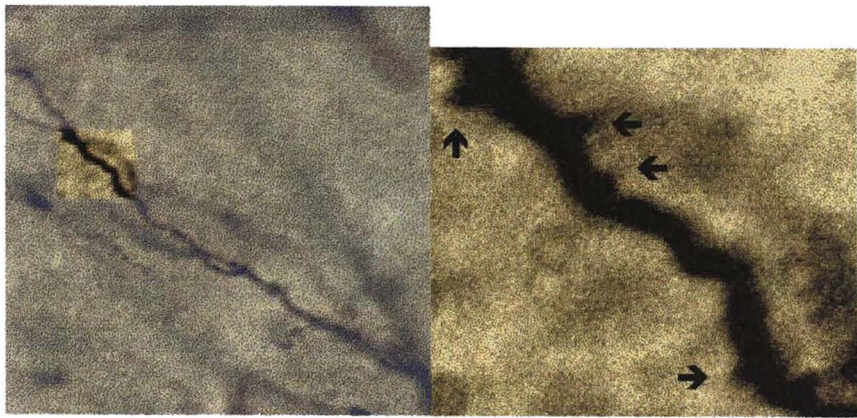


**Fig. D.1.4. Neurons del camp CA3 del grup methimazole.**





**Fig. D.1.5.** Dendrita apical del camp CA3: grup control.



**Fig. D.1.6.** Dendrita apical del camp CA3: grup methimazole.



## **D.2. Dades per regions**

### ***D.2.1. Regió anterior: camp CAI***

#### **D.2.1.A. Arbre apical**

L'administració de methimazole introduiria un 18,5% de la variabilitat de manera propera a la significació estadística ( $f = 3,4$ ,  $p = 0,08$ ). L'efecte del methimazole és augmentar la distància en què apareix la primera arborització. La dosi emprada explicaria el 48,8% de la variabilitat observada ( $f = 6,7$ ,  $p < 0,01$ ) i la funció que millor descriuria aquesta relació és una funció polinòmica de segon ordre en forma de U invertida.

Ni el tipus de tractament ni les dosis van mostrar que influïssin significativament en el nombre de dendrites primàries apicals.

Només es van poder analitzar l'efecte del tractament en les primeres 50 micres. L'administració de methimazole és la responsable del 39,6% de la variabilitat observada en el nombre de finalitzacions ( $f = 7,3$ ,  $p < 0,05$ ). El sentit d'aquest efecte és que el methimazole disminueix el nombre de finalitzacions dins d'aquest radi.

Ni el tipus de tractament ni la dosi administrada van afectar de manera significativa la densitat de les espines al radiatum.



#### **D.2.1.B- Arbre basal**

No es va observar cap relació significativa entre el nombre de dendrites primàries ni amb el tipus de tractament ni amb la dosi emprada.

Dins de les 50 primeres micres, tot i que no hi ha una relació significativa de l'administració de methimazole de manera global, s'observa una relació significativa del nombre de creuaments amb la dosi emprada ( $f = 3,5$ ,  $p = 0,05$ ) que explica el 29,2% de la variabilitat. La funció que millor descriuria aquesta relació és una funció polinòmica en forma de U.

Quan es va analitzar l'efecte de l'administració de methimazole en el radi de 100 micres es va observar que el tractament era responsable del 55% de la variabilitat dels creuaments ( $14,7$ ,  $p < 0,01$ ). En aquest cas, l'administració de methimazole augmentava el nombre de creuaments. No es va poder analitzar l'efecte de la dosi per manca de mostra.

Ni el tractament ni la dosi emprada van afectar de manera significativa la densitat de les espines basals.

#### ***D.2.2. Regió posterior: camp CA1***

##### **D.2.2.A. Arbre apical**

Ni el tractament ni la dosi tenen un efecte significatiu en relació amb la longitud del tram inicial apical sense arboritzacions.

Tampoc no es van observar diferències en el nombre de dendrites primàries apicals.

Ni el tractament ni la dosi afecten significativament els creuaments, les arboritzacions i les finalitzacions dels radis de 50 a 250 micres.

El tractament si ho mirem, de forma conjunta, no afecta la densitat de les espines, però sí la dosi, la qual explica el 23,6% de la variabilitat d'aquest paràmetre ( $f = 3,1$ ,  $p < 0,05$ ). La funció que descriuria millor aquesta relació seria una funció polinòmica de segon grau en forma de U invertida.

#### **D.2.2.B. Arbre basal**

Ni el tractament ni la dosi afecten de manera significativa el nombre de dendrites primàries basals.

Dins del radi de les primeres 50 micres no es van observar diferències significatives.

Dins del radi de 100 micres, el tractament explica de manera quasi significativa ( $f = 3,4$ ,  $p = 0,07$ ) l' 11% de la variabilitat observada en el nombre d'arboritzacions, i estan més arboritzades les neurones del grup methimazole. La dosi no va tenir cap efecte significatiu dins d'aquesta zona.

El tractament explica l'11,9% de la variabilitat observada en la densitat de les

espines basals ( $f = 7,8, p < 0,01$ ). Les neurones del grup methimazole presenten una major densitat d'espines dendrítiques. La dosi emprada també té una relació significativa amb aquest paràmetre i això explica el 13,8% de la variabilitat ( $f = 3,0, p < 0,05$ ). La funció que millor descriuria aquesta relació és una funció lineal creixent.

En la taula D.2.A es resumeix les dades obtingudes en la zona anterior i posterior per a les neurones piramidals CA1.

**CA1 APICAL ANTERIOR**

	Paràmetre	Densitat d'espines dendrítiques			RADI 50			RADI 100			RADI 150			RADI 200			RADI 250			DENSITAT D'ESPINES	
		ZONA INICIAL	DENDRITES	Ària	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions		
<b>METHIMAZOLE VS CONTROL</b>	+																				
<b>DOSIS</b>	1er																				
	2on																				
	3er																				

**CA1 APICAL POSTERIOR**

	Paràmetre	Densitat d'espines dendrítiques			RADI 50			RADI 100			RADI 150			RADI 200			RADI 250			DENSITAT D'ESPINES	
		ZONA INICIAL	DENDRITES	Ària	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions		
<b>METHIMAZOLE VS CONTROL</b>																					
<b>DOSIS</b>	1er																				
	2on																				
	3er																				

**CA1 BASAL ANTERIOR**

Paràmetre	RADI 50			RADI 100			RADI 150			DENSITAT D'E
	DENDRITES 1àries	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	
<b>METHIMAZOLE VS CONTROL</b>					+					
<b>DOSIS</b>	1er									
	2on	U								
	3er									

**CA1 BASAL POSTERIOR**

Paràmetre	RADI 50			RADI 100			RADI 150			DENSITAT D'ESPINES
	DENDRITES 1àries	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	
<b>METHIMAZOLE VS CONTROL</b>					+					+
<b>DOSIS</b>	1er									U
	2on									
	3er									

- El tractament disminueix de forma significativa
- El tractament disminueix de forma propera a la significació estadística
- +
- + El tractament incrementa significativament
- + El tractament incrementa quasi significativament
- Existeix una relació dosi-depenent significativa
- Existeix una relació dosi-depenent quasi significativa
- No és valorable per manca de mostra

Taula D.2.A. Efecte de l'administració de les dosis de methimazole en les neurones del camp CA1 anterior i posterior.

### **D.2.3. Regió anterior: camp CA3**

#### **D.2.3.A. Arbre apical**

Només es va poder analitzar l'efecte global del tractament per manca de mostra per a poder analitzar l'efecte dosidependent.

El 12,1% de la variabilitat observada en la zona inicial és atribuïble al tractament de manera propera a la significació estadística ( $f = 3,7$ ,  $p = 0,06$ ).

El grup methimazole presenta una distància a la primera arborització major.

En els radis de 50 a 150 micres per manca de mostra. En cap d'aquestes àrees no es va observar un efecte significatiu del tractament.

El tractament és responsable del 29,9% de la variabilitat observada en el nombre d'espines incrementant-les ( $f = 6,6$ ,  $p < 0,05$ ).

#### **D.2.3.B. Arbre basal**

El tipus de tractament emprat no té un efecte significatiu, de manera global, pel que fa al nombre de dendrites primàries basals, però sí la dosi emprada. El 28,6% de la variabilitat està causada per la dosi emprada ( $f = 4,6$ ,  $p < 0,05$ ).

La funció polinòmica que millor descriu aquesta relació és la de segon grau en forma de U invertida.

Dins de les primeres 50 micres, el tipus de tractament emprat no té un efecte global significatiu, però sí la dosi. La dosi administrada afecta el 33,8% de la variabilitat observada en el nombre de creuaments ( $f = 5,1$ ,  $p < 0,05$ ). La funció polinòmica que millor descriu aquesta relació seria de segon grau, amb pendent positiu i forma de U.

Ni el tipus de tractament ni la dosi administrada van produir efectes significatius pel que fa a la densitat de les espines basals.

#### ***D.2.4. Regió posterior: camp CA3***

##### **D.2.4.A. Arbre apical**

Ni el tipus de tractament ni la dosi tenen un efecte significatiu en la longitud de la zona inicial sense arboritzacions.

Tampoc no s'observen efectes significatius pel que fa al el nombre de dendrites primàries apicals.

No hi ha diferències significatives entre els grups experimentals ni en el radi de 50 ni en el de 100 micres.

Tampoc la densitat d'espines del radiatum no es mostra sensible a l'efecte de l'administració de methimazole.

#### **D.2.4.B. Arbre basal**

Ni el tractament ni les dosis no introdueixen diferències significatives en relació amb el nombre de dendrites primàries basals dels diferents grups.

El 10% de la variabilitat observada en el nombre de creuaments al radi de 50 micres és atribuïble a l'efecte de l'administració de methimazole de manera quasi significativa ( $f = 3,7$ ,  $p = 0,06$ ). El grup methimazole presenta menys creuaments que el grup control. No es va observar cap relació significativa dels diferents paràmetres amb la dosi administrada dins d'aquest radi.

De manera similar que en el radi de 50, dins del radi de 100 micres el tractament explica el 12.8% de la variabilitat observada en el nombre de creuaments de manera quasi significativa ( $f = 3,3$ ,  $p = 0,08$ ). El grup control presenta major nombre de dendrites que creuen el radi de 100 micres que el grup methimazole. Les dosis no van mostrar cap relació significativa amb aquest o els altres paràmetres.

No es van observar diferències significatives entre la densitat de les espines basal dels diferents grups experimentals, ni relatives al tipus de tractament, ni a la dosi.

El resum de les dades es pot observar en la taula D.2.B.

**CA3 APICAL ANTERIOR**

		RADI 50			RADI 100			RADI 150					
		P a r à m e t r e											
		ZONA INICIAL	DENDRITES 1àries	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	DENSITAT D'ESPINES
<b>METHIMAZOLE VS CONTROL</b>		+											
<b>DOSIS</b>	1er												
	2on												
	3er												

**CA3 APICAL POSTERIOR**








		RADI 50			RADI 100			RADI 150					
		P a r à m e t r e											
		ZONA INICIAL	DENDRITES 1àries	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	DENSITAT D'ESPINES
<b>METHIMAZOLE VS CONTROL</b>													
<b>DOSIS</b>	1er												
	2on												
	3er												

**CA3 BASAL ANTERIOR**

		RADI 50			RADI 100			RADI 150				
		P a r à m e t r e										
		DENDRITES 1àries	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	DENSITAT D'ESPINES
<b>METHIMAZOLE VS CONTROL</b>												
<b>DOSIS</b>	1er											
	2on											
	3er											



		CA3 BASAL POSTERIOR											
		RADI 50			RADI 100			RADI 150					
METHIMAZOLE VS CONTROL	DOSIS	P a r a m e t r e s											
		D E N D R I T E S	Creuaments	A r b o r i t z a c i o n s	Finalitzacions	Creuaments	A r b o r i t z a c i o n s	Finalitzacions	Creuaments	A r b o r i t z a c i o n s	Finalitzacions		
	1er		-										
	2on												
	3er												

-  El tractament disminueix de forma significativa
-  El tractament disminueix de forma propera a la significació estadística
-  El tractament incrementa significativament
-  El tractament incrementa quasi significativament
-  Existeix una relació dosi-depenent significativa
-  Existeix una relació dosi-depenent quasi significativa
-  No és valorable per manca de mostra

Taula D.2.A. Efecte de l'administració de les dosis de methimazole en les neurones del camp CA1 anterior i posterior.

### **D.3. Dades per hemisferis**

#### ***D.3.1. Hemisferi dret: camp CA1***

##### **D.3.1.A. Arbre apical**

No es van observar diferències significatives en relació amb la longitud de la zona inicial dels diferents grups ni pel que fa al tipus de tractament, ni a la dosi.

No hi ha diferències en relació amb el nombre de dendrites primàries apicals.

Cap dels paràmetres analitzats dels radis de 50 a 250 no es van mostrar afectats per l'administració de methimazole.

El 29,1% de la variabilitat observada en la densitat de les espines del radiatum està provocada pel tipus de tractament ( $f = 8,6$ ,  $p < 0,01$ ). Els grups que han rebut methimazole presenten una densitat major que el grup control. L'anàlisi de l'efecte de les dosis mostra que el 48,1% de la variabilitat és ocasionada per la dosi emprada ( $f = 8,3$ ,  $p < 0,01$ ). La funció polinòmica que millor descriuria aquest efecte és una funció de segon grau en forma de U invertida.

### **D.3.1.B. Arbre basal**

No es van observar efectes significatius en relació al nombre de dendrites primàries basals.

No es van observar efectes en els paràmetres del radi de 50 micres, però sí en el de 100 micres. El 16,8% de la variabilitat observada en el nombre d'arboritzacions és atribuïble a l'efecte del tractament ( $f = 5,2$ ,  $p < 0,05$ ). El grup methimazole presenta més arboritzacions que el grup control. Les dosi emprades expliquen un 29,9% de la variabilitat observada ( $f = 4,7$ ,  $p < 0,05$ ). La funció que millor explica aquesta relació és una funció lineal creixent.

El tractament explica el 12,7 % de la variabilitat observada en la densitat de les espines ( $f = 6,1$ ,  $p < 0,05$ ). Les neurones dels grups als que s'ha administrat methimazole tenen una major densitat d'espines basals. La dosi explicaria el 17,9% de la variabilitat ( $f = 2,9$ ,  $p < 0,05$ ). La funció que millor descriuria la relació entre la dosi i la densitat d'espines és una funció lineal creixent.

### ***D.3.2. Hemisferi esquerre: camp CA1***

#### **D.3.2.A. Arbre apical**

El tractament de forma global no va tenir una incidència significativa en la zona inicial, però sí la dosi. El 22,7% de la variabilitat s'explica per l'administració de les diferents dosis ( $f = 4,4$ ,  $p < 0,05$ ). La funció que millor

s'ajustaria a aquesta relació és una funció polinòmica de segon ordre en forma de U invertida.

Només es va poder analitzar l'efecte de l'administració del tractament de manera global sense que observéssim diferències significatives en les dendrites primàries dels dos grups experimentals.

Només es va poder analitzar l'efecte del tractament en els paràmetres, globalment, fins al radi de 200 micres. Només es va veure afectades el nombre de dendrites que creuen el radi de 150 micres. El tractament explica el 14,5% de la variabilitat d'aquest paràmetre de manera quasi significativa ( $f = 3,6$ ,  $p = 0,07$ ). El grup control presentava més creuaments que el grup methimazole.

No es va observar un efecte significatiu del tractament en la densitat de les espines apicals. No es va poder analitzar l'efecte de la dosi per manca de mostra.

#### **D.3.2.B. Arbre basal**

Ni el tractament, ni les dosis no van afectar de manera significativa el nombre de dendrites primàries basals.

Dins del radi de les primeres 50 micres el tipus de tractament explica el 9,5% de la variabilitat observada en el nombre d'arboritzacions de manera quasi significativa, disminuint-ne el nombre ( $f = 3,5$ ,  $p = 0,07$ ). El 26,7% de la

variabilitat d'aquestes arboritzacions seguiria una relació dosidepenent ( $f = 3,8$ ,  $p < 0,05$ ) i una funció polinòmica de tercer grau seria la que millor ajustaria a aquesta relació. Així mateix, la dosi emprada explica el 31,2% del nombre de creuaments ( $f = 4,7$ ,  $p < 0,01$ ). La funció que s'ajustaria millor a aquesta relació és una funció polinòmica de tercer grau.

Dins del radi de 100 micres el 21% de la variabilitat observada en els creuaments s'explicaria per l'efecte del tractament de manera quasi significativa ( $f = 3,4$ ,  $p = 0,09$ ), i el grup methimazole presentaria nombre major de creuaments que el grup control. L'efecte de la dosi no va poder ser analitzat per manca de mostra.

Ni el tractament ni les dosis no afecten de manera significativa la densitat de les espines basals.

En la taula D.3.A. es poden observar les dades comentades.

		<b>CA1 APICAL</b>																				
		<b>H. DRET</b>		RADI 50			RADI 100			RADI 150			RADI 200			RADI 250			DENSITAT D'ESPINES			
METHIMAZOLE VS CONTROL	DOSIS	Paràmetre	ZONA INICIAL	DENDRITES 1 <sup>a</sup> àrie	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions		Finalitzacions		
			1er																			
	2on																					
	3er																					

**CA1 APICAL  
H. ESQUERRE**








		RADI 50			RADI 100			RADI 150			RADI 200			RADI 250		
METHIMAZOLE VS CONTROL	DOSIS	P a r à m e t r e														
		ZONA INICIAL	DENDRITES 1àries	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	DENSITAT D'ESPINES
	1er															
	2on															
	3er															

**CA1 BASAL  
H. DRET**

		RADI 50			RADI 100			RADI 150					
METHIMAZOLE VS CONTROL	DOSIS	P a r à m e t r e											
		DENDRITES 1àries	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	DENSITAT D'ESPINES	
	1er												
	2on												
	3er												

**CA1 BASAL  
H. ESQUERRE**

		RADI 50			RADI 100			RADI 150					
METHIMAZOLE VS CONTROL	DOSIS	P a r à m e t r e											
		DENDRITES 1àries	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	DENSITAT D'ESPINES	
	1er												
	2on												
	3er												

	El tractament disminueix de forma significativa
	El tractament disminueix de forma propera a la significació estadística
	El tractament incrementa significativament
	El tractament incrementa quasi significativament
	Existeix una relació dosi-depenent significativa
	Existeix una relació dosi-depenent quasi significativa
	No és valorable per manca de mostra

**Taula D3A. Efecte de l'administració de les dosis de methimazole en les neurones del camp CA1 en l'hemisferi dret i esquerre.**

### ***D.3.3. Hemisferi dret: camp CA3***

#### **D.3.3.A. Arbre apical**

El tractament afecta el 22,6% de la variabilitat observable en la longitud de la zona inicial sense arboritzacions ( $f = 9,9$ ,  $p < 0,01$ ). El grup que ha rebut methimazole presenta una zona inicial sense arboritzacions més extensa. L'efecte de la dosi explica el 25,2% de la variabilitat ( $f = 3,6$ ,  $p < 0,05$ ). Aquesta relació queda descrita per una funció lineal creixent.

El tractament afecta el 14,1 % de la variabilitat observada en el nombre de dendrites primàries apicals ( $f = 5,1$ ,  $p < 0,05$ ). El grup control presenta més dendrites primàries que el grup methimazole. No es va observar que la dosi afectés de manera significativa aquest paràmetre.

Dins del radi de les 50 micres el tractament afecta el 13,9% de la variabilitat observada en el nombre de creuaments ( $f = 5,1$ ,  $p < 0,05$ ), i el grup control

presenta més creuaments que el grup methimazole. Així mateix, el tractament explicaria el 10,8% de la variabilitat observada en el nombre d'arboritzacions de manera quasi significativa ( $f = 3,9$ ,  $p < 0,056$ ) i se'n redueix el nombre. La dosi explicaria el 20,3% de la variabilitat de les arboritzacions de manera quasi significativa ( $f = 2,4$ ,  $p = 0,08$ ).

En el radi de les 100 micres no es van observar efectes significatius ni pel que fa al tractament ni a la dosi.

El tractament explica el 14,8 % de la variabilitat en la densitat d'espines del radiatum ( $f = 4,7$ ,  $p < 0,05$ ). El grup que ha rebut methimazole presenta una major densitat de les espines dendrítiques. La dosi seria la responsable del 63% de la variabilitat observada ( $f = 14,2$ ,  $p < 0,001$ ). La relació entre dosi i densitat d'espines al radiatum quedaria descrita per una funció polinòmica de segon grau en forma de U invertida.

#### **D.3.3.B- Arbre basal**

Ni el tractament ni les dosis no afecten de manera significativa el nombre de dendrites primàries basals.

Els paràmetres corresponents al radi de 50 micres no estan afectats ni pel tractament ni per la dosi.

El 18,6% de la variabilitat de les dendrites que creuen el radi de 100 micres és ocasionada per l'efecte del tractament ( $f = 5,3$ ,  $p < 0,05$ ), que les disminuiria. El



24,6% de la variabilitat dels creuaments seria atribuïble a l'efecte de la dosi de manera quasi significativa ( $f = 3,1$ ,  $p = 0,06$ )

Globalment el tractament no té efectes significatius en relació amb la densitat de les espines basals, però les dosis sí. La dosi emprada és responsable del 22,1% de la variabilitat ( $f = 3,1$ ,  $p < 0,05$ ). La relació entre la dosi i la densitat d'espines quedaria descrita per una funció polinòmica de segon grau en forma de U invertida.

#### ***D.3.4. Hemisferi esquerre: camp CA3***

##### **D.3.4.A. Arbre apical**

Ni el tractament ni la dosi no tenen efectes significatius en relació amb la longitud de la zona inicial sense arboritzacions.

Tampoc les dendrites primàries apicals no es veuen afectades de manera significativa pel tractament o la dosi emprada.

L'administració de methimazole no va afectar significativament els paràmetres corresponents als radis de 50 i 100 micres.

El 24,3% de la variabilitat és produïda pel tractament ( $f = 7,1$ ,  $p < 0,05$ ). El grup methimazole presenta major densitat d'espines dendrítiques apicals que el grup control. No es va poder analitzar l'efecte de la dosi per manca de mostra.

#### **D.3.4.B- Arbre basal**

Ni el tractament ni la dosi no van afectar de manera significativa el nombre de dendrites primàries apicals.

Dins del radi de les primeres 50 micres el tractament no afecta de manera global els paràmetres estudiats, però sí la dosi. El 31,9% de la variabilitat observada en el nombre de finalitzacions està provocada per l'administració de les diferents dosis ( $f = 3,6$ ,  $p < 0,05$ ). La relació del nombre de finalitzacions amb la dosi quedaria descrita per una funció polinòmica de segon grau en forma de U invertida.

Els paràmetres corresponents a les 100 micres no es van mostrar afectats pel tractament. L'efecte de la dosi no va poder ser estudiat per manca de mostra.

Ni el tractament ni la dosi no van afectar significativament la densitat de les espines basals.

En la figura taula D.3.B. es pot observar de forma resumida aquest resultats.

**CA3 APICAL**

**H. DRET**

		RADI 50			RADI 100			RADI 150				
		P a r à m e t r e										
		ZONA INICIAL	DENDRITES 1àries	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions
<b>METHIMAZOLE VS CONTROL</b>		+	-	+	-							
<b>DOSIS</b>	1er											
	2on											
	3er											

**CA3 APICAL**

**H. ESQUERRE**

		RADI 50			RADI 100			RADI 150				
		P a r à m e t r e										
		ZONA INICIAL	DENDRITES 1àries	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions
<b>METHIMAZOLE VS CONTROL</b>												+
<b>DOSIS</b>	1er											
	2on											
	3er											








**CA3 BASAL**

**H. DRET**

		RADI 50			RADI 100			RADI 150			
		P a r à m e t r e									
		DENDRITES 1àries	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions
<b>METHIMAZOLE VS CONTROL</b>											
<b>DOSIS</b>	1er										
	2on										
	3er										

**CA3 BASAL**  
**H. ESQUERRE**

		RADI 50			RADI 100			RADI 150				
		DENDRITES	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	Creuaments	Arboritzacions	Finalitzacions	DENSITAT
<b>METHIMAZOLE VS CONTROL</b>												
<b>DOSIS</b>	1er											
	2on											
	3er											

	El tractament disminueix de forma significativa
	El tractament disminueix de forma propera a la significació estadística
	El tractament incrementa significativament
	El tractament incrementa quasi significativament
	Existeix una relació dosi-depenent significativa
	Existeix una relació dosi-depenent quasi significativa
	No és valorable per manca de mostra

Taula D.3.B. Efecte de l'administració de les dosis de methimazole en les neurones del camp CA3 en l'hemisferi dret i esquerre.



#### **4. EXPERIMENT III :**

**EFFECTE DE L'ADMINISTRACIÓ DE TIROXINA  
DES DE LA PUBERTAT**



## **4.1.-MATERIAL I MÈTODES**





#### **4.1.1.- Subjectes i grups experimentals**

En la realització del segon experiment es van utilitzar 62 mascles de la soca Wistar criats al nostre laboratori. Als 40 dies d'edat els animals van ser pesats i situats en gàbies individuals. En aquesta edat s'iniciava el tractament, que continuava fins als 89 dies d'edat quan l'animal era sacrificat. El tractament amb tiroxina es va fer via oral seguint el mateix procediment i en les mateixes condicions ambientals que en l'experiment I. Així mateix, el consum de beguda i l'evolució del pes dels animals es van controlar setmanalment.

Els animals es van assignar aleatoriament als diferents grups experimentals. El grup control com ja s'ha indicat en l'apartat de material i mètodes del primer experiment fou comú a tots els experiments. Els grups experimentals van ser:

- grup control (n = 21)
- grup tiroxina amb una dosi de 0.3 mg/100 ml d'aigua (n = 13)
- grup tiroxina amb una dosi de 1 mg/100 ml d'aigua (n = 12)
- grup tiroxina amb una dosi de 2 mg/100 ml d'aigua (n = 16)

#### **4.1.2.- Avaluació conductual**

Les proves conductuals emprades foren les mateixes que en l'experiment I.

#### **4.1.3.- Avaluació endocrina**

La valoració de l'estat tiroïdal dels animals es va realitzar seguint el mateix procediment que en el primer experiment.

#### **4.1.4.- Histologia i anàlisi morfomètrica**

Tant el procediment com els paràmetres estudiats van ser els plantejats en el primer experiment.

#### **4.1.5.- Anàlisi estadística:**

El procediment seguit per avaluar els efectes del tractament fou el mateix que en l'experiment II. Així mateix, es va fer un contrast ortogonal entre el grup control i la dosi de 0,3 mg de T4 que havíem utilitzat en el primer experiment i en experiments anteriors als que aquí s'han presentat. Aquest contrast ens permetia comparar l'efecte obtingut per un període llarg d'afectació en vida adulta amb resultats que en experiments anteriors havíem obtingut.

Per tant en totes les proves realitzades es va avaluar:

1. L'efecte del tractament independentment de la dosi mitjançant l'anàlisi de la variància.
2. L'existència d'una relació dosidepenent mitjançant contrastos polinòmics.

3. Les possibles diferències significatives entre el grup control i la dosi de 0.3 mg que havíem emprat en un altre experiment però amb un període d'afectació més curt.



## **4.2.- RESULTATS**



## A. Estat tiroïdal

### A1. Nivells plasmàtics de T4 en sang

Es van obtenir mostres de sèrum d'un total de 53 subjectes: 19, del grup control; 13, que havien rebut la dosi de 0,3 mg de tiroxina, 9, que n'havien rebut 1 mg, i 12, que havien rebut 2 mg de tiroxina.

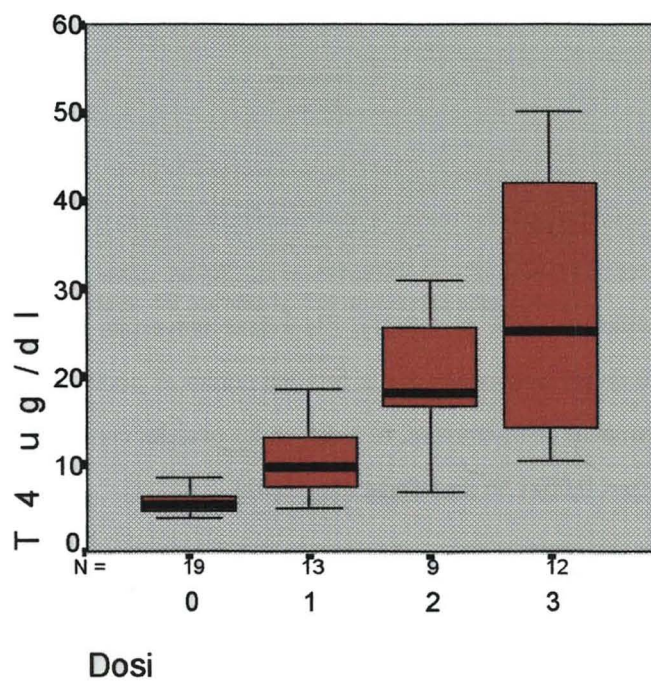


Fig. A.1. Relació entre la dosi administrada i els nivells plasmàtics de T4.

\* Els resultats de les anàlisis estadístiques es poden consultar-se a l'annex.



L'anàlisi estadística va mostrar que el 54,7% de la variabilitat observada segueix una relació dosidependent ( $f = 19,7$ ,  $p < 0,001$ ) que seguiria una relació lineal creixent.

### ***A.2. Efecte de la tiroxina en l'evolució del pes***

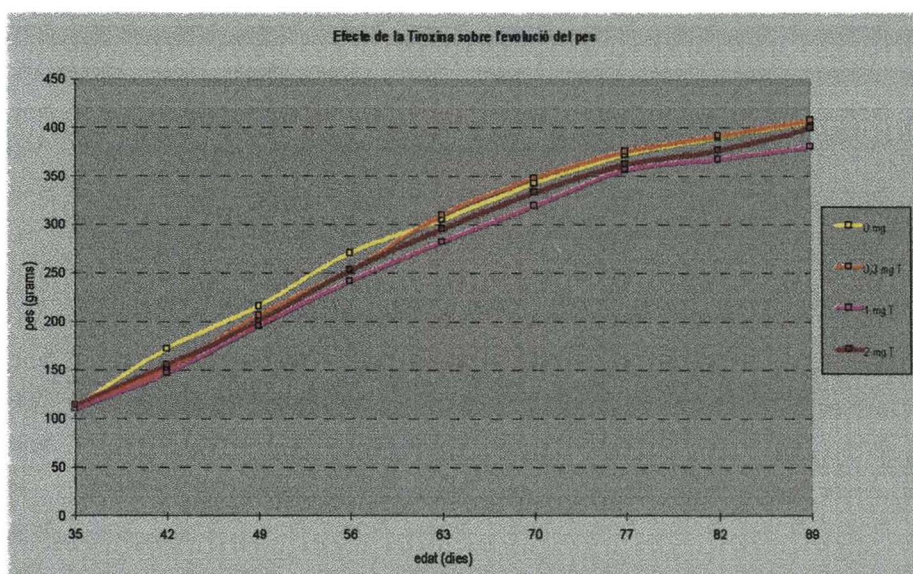
El nombre total d'animals dels quals es va poder disposar de totes les pesades per avaluar-ne el pes va ser de 41 (15 de controls, 9 de dosi 0,3 mg de tiroxina, 7 de dosi 1 mg i 10 de dosi 2 mg).

L'efecte de l'administració de la tiroxina sobre l'evolució del pes no va ser tant important com el cas del fàrmac antitiroïdal. Quan s'analitza l'efecte global de la tiroxina s'observa que el 51,7% de la variabilitat comuna de les variables de pes l'explica la tiroxina ( $wilks = 0,483$ ,  $p < 0,01$ ). Els índexs univariats indicaven, però que la disminució de pes provocada per la tiroxina només es podia observar en les dues primeres setmanes de tractament, és a dir, en les pesades corresponents als 42 ( $p < 0,001$ ), 49 ( $p < 0,05$ ) i 56 dies d'edat ( $p < 0,01$ ).

No es va apreciar una relació dosidependent significativa en la variabilitat comuna de les mesures de pes, tot i que els univariats van mostrar una relació significativa amb el pes als 42 dies d'edat ( $f = 7,1$ ,  $p < 0,05$ ). Quan es contrasta l'evolució del pes de les diferents dosis respecte del grup control s'observen diferències però sense que hi hagi un efecte homogeni.

La dosi de tiroxina que havíem emprat en altres experiments (0,3 mg) només va provocar una disminució del pes estadísticament significativa als 42 dies d'edat ( $f$

= 7,1,  $p < 0,05$ ) i va introduir també petites oscil·lacions en l'evolució normal del pes.



**Fig. A.2. Relació del pes amb la dosi de tiroxina administrada.**

## **B. Conducta individual**

### ***B.1. Efecte de la tiroxina sobre la psicomotricitat***

No s'observen diferències significatives ni en la variabilitat comuna ni en la variabilitat individual de les variables de psicomotricitat dels diferents grups experimentals tractats amb tiroxina.

La dosi de 0,3 mg no afecta a la psicomotricitat de manera significativa.

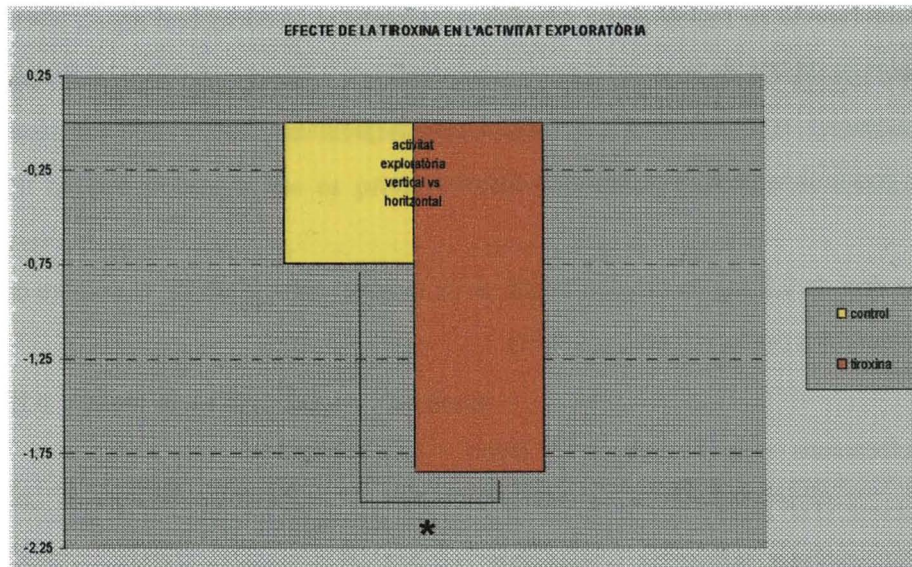
### ***B.2. Efecte de la tiroxina en l'activitat exploratòria***

L'administració de tiroxina explica el 22,5% de la variabilitat comuna ( $wilks = 0,775$ ,  $p < 0,01$ ). Els pesos estandarditzats del factor generat estan polaritzats: en el pol positiu hi ha les aixecades i en el pol negatiu pesen les deambulacions. Els animals que han rebut la tiroxina s'aixequen menys vegades i deambulen més que els que no l'han rebuda.

L'anàlisi de l'efecte de la dosi no va mostrar que hi hagués cap relació significativa entre la dosi i l'activitat exploratòria.

El grup que va rebre la dosi de 0,3 mg de tiroxina no diferia significativament del grup control.

Activitat exploratòria = - 1,041 deamb - 0,802 deamco2 + 0,511 rearb + 0,956 rearco2



**Fig. C.2.** Efecte de la tiroxina en relació amb la variable discriminant d'activitat exploratòria generada.

### ***B.3. Efecte de la tiroxina en l'exploració***

L'administració de tiroxina no té cap relació ni cap efecte significatius amb les variables d'exploració.

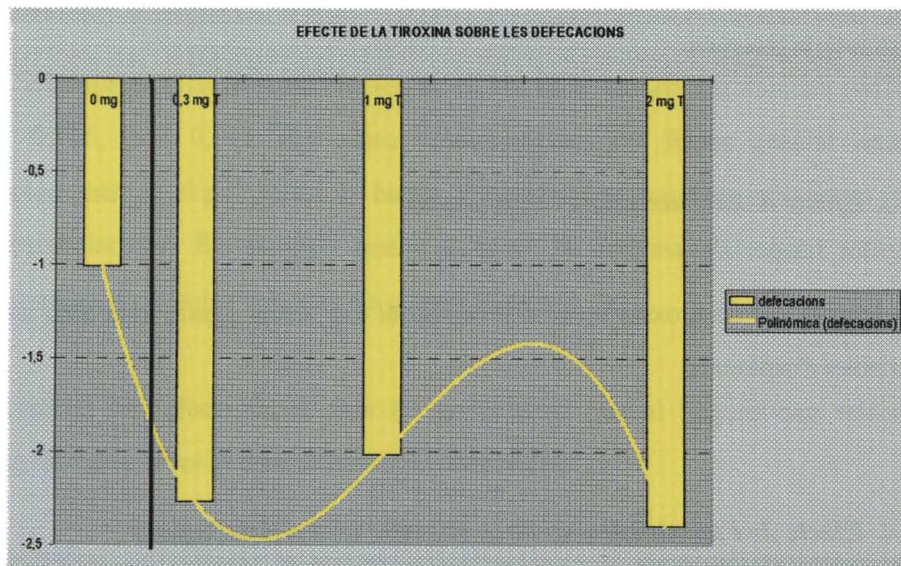
### ***B.4. Efecte de l'administració de la tiroxina en les defecacions***

Quan es va analitzar l'efecte de la tiroxina en el conjunt de les mesures de defecació es va observar que aquesta feia augmentar el nombre de defecacions (27% de la variabilitat comuna) (wilks = 0,730,  $p < 0,01$ ).

Amb l'anàlisi de l'efecte de les diferents dosis també es va corroborar aquest efecte sobre el 28,9% de la variabilitat comuna (wilks = 0,71,  $p < 0,05$ ). L'anàlisi de tendències va mostrar que la funció polinòmica que millor descriuria la relació de la dosi amb la variable generada és de tercer grau.

La dosi de 0,3 mg de tiroxina també es va mostrar capaç d'afectar el nombre de defecacions (wilks = 0,662,  $p < 0,01$ ).

$$\text{defecacions} = -0.474 \text{ defb} - 0.121 \text{ defco1} - 0,042 \text{ defco2}$$



**Fig. B.4.** Efecte de la tiroxina en el nombre de defecacions.

### ***B.5. Efecte de la tiroxina en l'adaptació***

No s'observa cap relació significativa entre la diferència de defecacions, deambulacions o aixecades als dos camps oberts amb l'administració de tiroxina. Ni tampoc s'observa que es produeixi cap tipus d'adaptació en les diferents mesures.

### ***B.6. Efecte de la tiroxina en l'ansietat***

L'anàlisi de la variància assenyala que no hi ha un efecte significatiu de la tiroxina en la variabilitat comuna de les mesures d'ansietat, si bé l'estudi dels univariats indica que la tiroxina augmenta les entrades als braços oberts, malgrat que aquesta relació no arribi a la significació estadística ( $f = 3,2$ ,  $p = 0,08$ ).

La dosi de 0,3 mg no va mostrar que afectés significativament l'execució en el laberint elevat.

### ***B.7. Efecte de l'administració de tiroxina en l'aprenentatge***

Els animals emprats en l'anàlisi de l'efecte de la tiroxina en l'evitació passiva van ser 39 (9, del grup control: 10, que van rebre la dosi de 0,3 mg de tiroxina; 9, que van rebre la dosi d'1 mg i 11, que van rebre la dosi de 2 mg). La resta d'animals no van poder ser inclosos en l'anàlisi perquè no van rebre correctament el xoc (15 subjectes) o no van passar al compartiment fosc abans de tres minuts (7 individus tractats amb tiroxina).

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

---

L'anàlisi de la variància no va descobrir efectes significatius de la tiroxina ni sobre les latències del test i el retest considerades individualment, ni en l'aprenentatge.

## **C- Conducta social**

### ***C.1. Efecte de l'administració de la tiroxina en la conducta social activa***

La tiroxina no va mostrar que afectés les pautes socials actives.

### ***C.2. Efecte de l'administració de tiroxina en la conducta social passiva***

L'anàlisi de l'efecte de la tiroxina assenyala que aquesta no té un efecte significatiu sobre el temps o la freqüència d'interaccions passives.

### ***C.3. Efecte de la tiroxina en l'exploració de l'entorn en situació social***

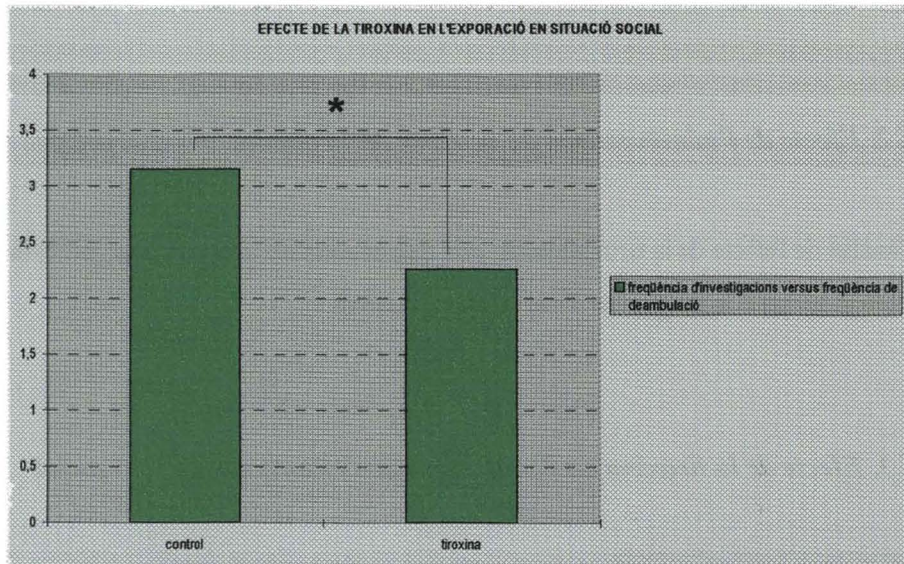
Les anàlisis estadístiques realitzades no van mostrar que hi hagués diferències en el temps total dedicat a les pautes d'exploració de l'entorn. Però sí que va mostrar que la tiroxina afecta la freqüència d'aquestes pautes (16% de la variabilitat comuna) ( $wilks = 0,844$ ,  $p < 0,05$ ). Els animals que havien rebut tiroxina deambulen més freqüentment i investiguen menys. Els índexs univariats van mostrar que els animals que han rebut tiroxina deambulen durant més temps que els controls ( $f = 4,5$ ,  $p < 0,05$ ).

L'anàlisi de l'efecte de les dosis no va mostrar que hi hagués diferències significatives ni pel que fa a les pautes de temps, ni a les pautes de freqüència.



La dosi de 0,3 mg va mostrar que era suficient per augmentar significativament el temps de deambulació ( $f = 4,63, < 0,05$ ).

**Freqüència d'exploració = - 0,080 fdeam + 0,066 finves.**



**Fig. C.3. Efecte de la tiroxina en l'exploració en situació social.**

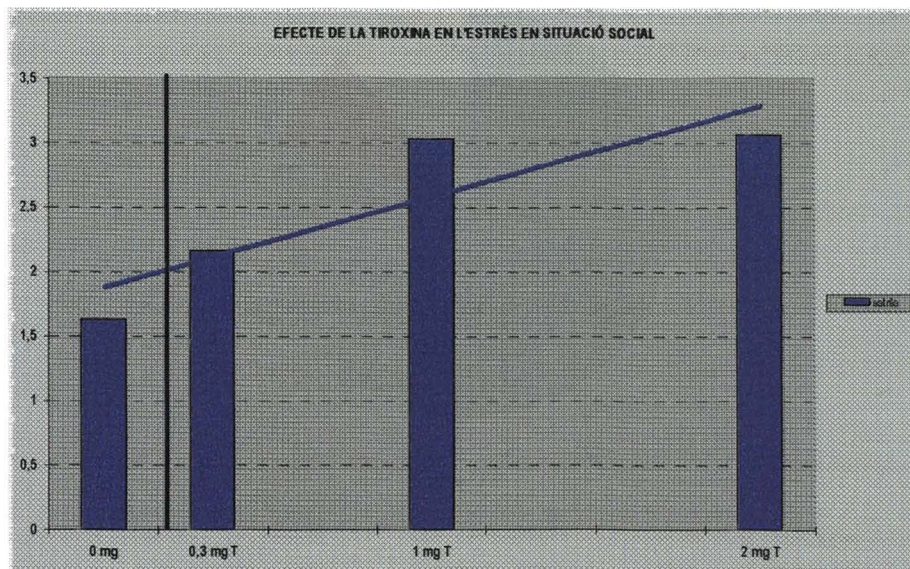
#### ***C.4. Efecte de la tiroxina en les mesures d'estrès en situació social***

L'administració de tiroxina afecta el 20,1% de la variabilitat comuna del temps d'autoneteja i immobilitat i augmenta el temps d'aquestes pautes (wilks = 0,79,  $p < 0,01$ ). Així mateix, la major freqüència de la pauta d'autoneteja també tendeix a la significació ( $f = 2,86, p = 0,098$ ).

Aquestes dades es corroboren en comprovar que la dosi de tiroxina afecta el 30,2% de la variabilitat comuna de les mesures de temps ( $wilks = 0,698$ ,  $p < 0,05$ ) i el 18% de la variabilitat de la freqüència de la autoneteja ( $f = 2,9$ ,  $p < 0,05$ ). Els contrastos polinòmics mostren una relació lineal creixent entre la dosi i la variable generada així com amb el temps i la freqüència d'autoneteja, que expliquen el 21,8% i el 17,7% de la variabilitat, respectivament.

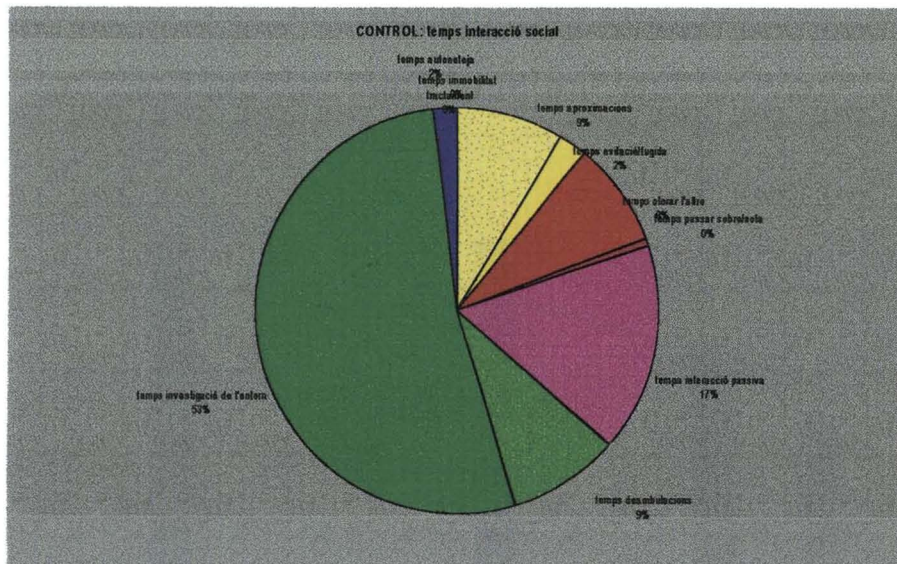
Les mitjanes de la dosi de 0,3 mg no es diferencien de les del grup control de forma significativa.

$$\text{Estrès} = 0,086 \text{ autos} + 1,903 \text{ immobs.}$$



**Fig. C.4. Relació entre la dosi i la variable discriminant d'estrès.**

En les figures C.5.1 a C.5.4 es mostra la distribució de temps/freqüència emprats en les diferents pautes durant la interacció social.



**Fig. C.5.1. Temps emprat pel grup control en les diferents pautes en la interacció social.**

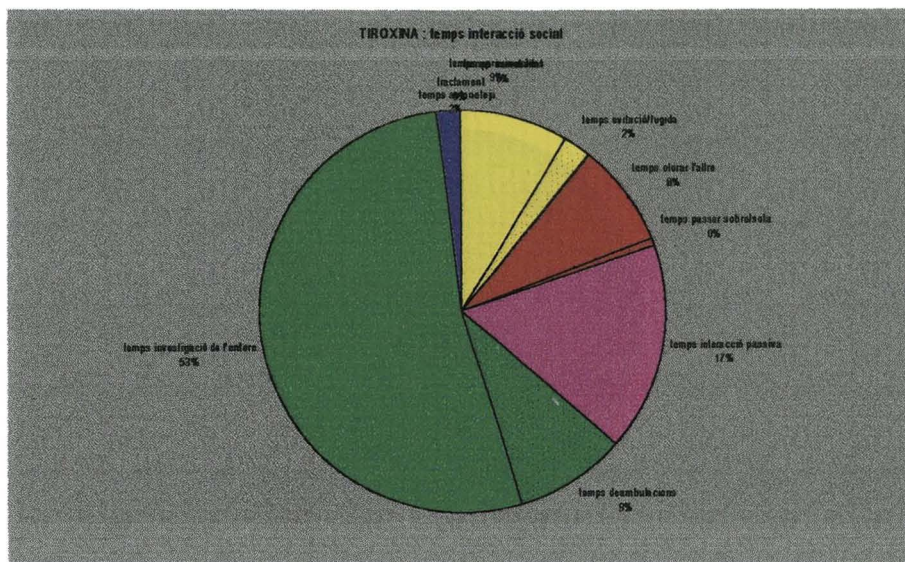


Fig. C.5.2. Temps emprat pel grup tiroxina en les diferents pautes en la interacció social.

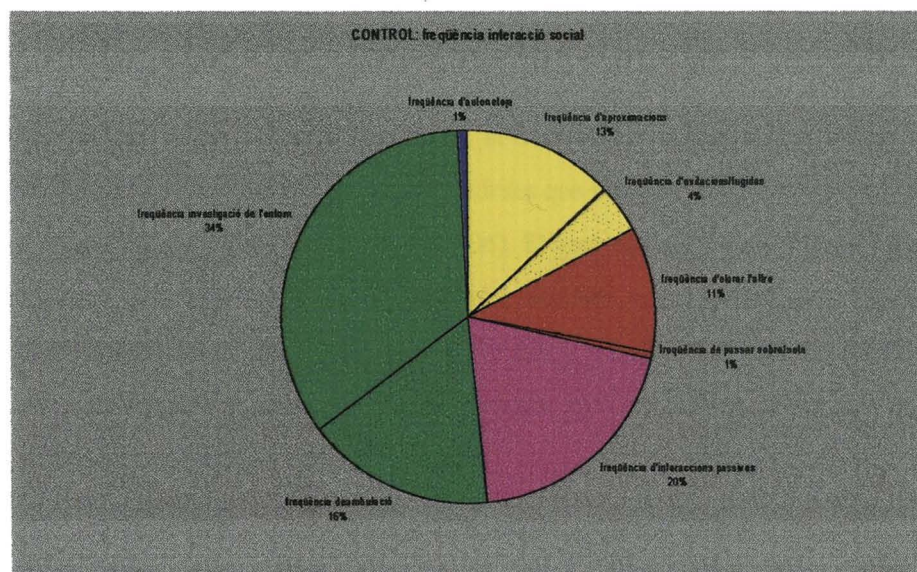
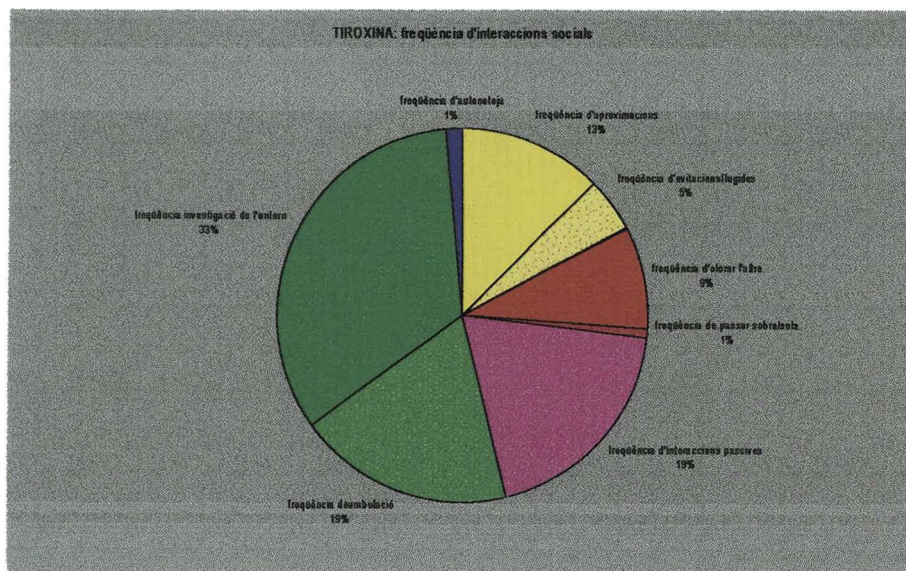


Fig. C.5.3. Freqüència en que el grup control realitza les diferents pautes en la interacció social.



**Fig. C.5.4.** Freqüència en que el grup tiroxina realitza les diferents pautes en la interacció social.