

## هیپوتیروئیدی مادری و تاثیر آن بر تکامل سلولی قشر مخچه در دوران جنینی و پس از تولد در رت<sup>۱</sup>

دکتر مهدی جلالی<sup>\*</sup>، دکتر محمدرضا نیکروش<sup>\*</sup>

### خلاصه

امروزه ثابت شده است که هورمونهای تیروئیدی<sup>۲</sup> (T3, T4) در روند تشکیل و بلوغ سلولی دستگاه عصبی مرکزی پستانداران نقش مهمی ایفا می‌نمایند. بنابراین کاهش ید مادری و اختلال در سنتز این هورمونها ممکن است در زمان جنینی و پس از تولد بر روند تکامل سیستم عصبی تاثیر بگذارد. برای بررسی این موضوع گروهی از رت‌های ماده از نژاد ویستار با استفاده از پروپیل تیواوراسیل تیروئیدکتومی شیمیایی شده و پس از آمیزش روز صفر حاملگی در آنان مشخص گردید. سپس مغز جنینهای روز چهاردهم و بعد از آن و نوزادان تا روز بیستم پس از تولد و در بعضی دیگر از نمونه‌ها در مرحله بلوغ سیستم عصبی (سن ۲/۵ ماهگی) با استفاده از روشهای معمول بافت شناسی مورد تثبیت، آماده سازی و رنگ آمیزی قرار گرفت. مشابه این روش برای گروه دیگری از رت‌های سالم نیز بعنوان گروه کنترل اجرا گردید. نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که تغییرات مشخصی در لایه‌های قشری مربوط به مخچه نمونه‌های تجربی نسبت به کنترل به چشم می‌خورد. از جمله این تغییرات کاهش معنی‌دار سلولهای پورکنز قشر مخچه بود که در گروه تجربی مورد مشاهده قرار گرفت. علاوه بر این نحوه توزیع و آرایش این سلولها در گروه تجربی به شکل مشخصی به هم خورده بود. همچنین سلولهای لایه گرانولار خارجی گروه تجربی تا پس از تولد و حتی تا زمان بلوغ باقی مانده بود در حالیکه در نمونه‌های پس از تولد مربوط به گروه کنترل چنین موردی مشاهده نگردید. بنابراین می‌توان چنین نتیجه گرفت که هیپوتیروئیدی مادری می‌تواند تکامل سیستم عصبی جنین را بگونه‌ای تحت تاثیر قرار دهد که به نارسایی تکامل مغزی در زادگان آنها منتهی شود.

واژه‌های کلیدی: هیپوتیروئیدی، تکامل، قشر مخ، رت.

### مقدمه

بصورت کاهش باروری، سقط جنین، و بروز نقایص جنینی از جمله نقص در تکامل و عملکرد این سیستم بروز نماید (۳،۱). در این رابطه همچنین مشخص شده است که نقایص هوشی و

شواهد موجود بر این موضوع دلالت دارد که کمبود ید و به تبع آن کاهش هورمونهای تیروئیدی می‌تواند در رابطه با موضوع حساسملگی

1- Rat

<sup>\*</sup> دانشیار آناتومی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۱- نویسنده مسئول

دریافت مقاله: ۸۲/۶/۱۸ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۳/۹/۹ اعلام قبولی: ۸۳/۹/۲۲

2- Thyroxin , Txido Thyronine

کاهش مهاجرت سلولهای لایه گرانولار منجر شود (۱۳). اینگونه گزارشها بر این امر دلالت دارد که نورونهای مخ و منخچه میتوانند مدل مناسبی در خصوص نحوه تاثیر گذاری هورمونهای تیروئیدی در رابطه با لایه های قشری سیستم عصبی مرکزی محسوب شوند (۱۴). در این رابطه هنوز سئوالات زیادی در رابطه با چگونگی سیناپس زایی، مهاجرت و آرایش نورونهای قشری بدون پاسخ مانده که پاسخگویی به آن مستلزم پژوهش بیشتر در این زمینهها است (۱۷، ۱۵). در این رابطه به اعتبار اینکه لایه های سلولی ناحیه قشر منخچه و از جمله سلولهای پورکنز از حیث تغییرات تکاملی یکی از پیچیده ترین رده های نورونی محسوب می شوند، در این پژوهش سعی گردیده است تا روند تمایز لایه های قشری منخچه با تاکید بر وضعیت سلولهای پورکنز و تغییرات تکاملی آن تحت تاثیر هیپوتیروئیدی مادری مورد مطالعه و ارزیابی قرار گیرد.

#### مواد و روشها

برای بررسی این موضوع تعداد ۳۴ رت ماده از نژاد ویستار به دو گروه کنترل و تجربی تقسیم شدند. گروه تجربی با استفاده از ۰/۰۵٪ پروپیل تیواوراسیل ساخت کارخانه Dr. Herbrand<sup>۱</sup> که به آب آشامیدنی حیوانات اضافه گردید، مورد تیروئیدکتومی شیمیایی قرار گرفت (۱۸). برای اطمینان از این موضوع پس از گذشت سه هفته از تجویز دارو سعی گردید تا از ورید دمی حیوانات تجربی به میزان ۱ تا ۲ میلی لیتر خونگیری شده و در لوله های هپارینیزه اپندرف،

نورولوژیک به دلیل نقص در عملکرد غده تیروئید و یا کاهش هورمونهای تیروئیدی در خلال دوره بحرانی تکامل مغز بوقوع می پیوندد (۴ و ۵). بر اساس آزمایشهایی که بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفته است، چنین تصور می شود که قبل از شکل گیری و فعالیت تیروئید جنین، این هورمونهای تیروئیدی مادری هستند که با عبور از سد جفتی نیازهای جنین را تامین می نمایند (۶). بنابراین با آگاهی از اینکه شکل گیری و تکامل اولیه سیستم عصبی مرکزی در جنین به فعالیت های تیروئیدی مادری وابسته است (۹، ۷) طبیعی به نظر می رسد که نوسانات هورمونی مادر در خلال بارداری و بخصوص در اوایل حاملگی اثرات نامطلوبی بر دستگاههای جنینی در حال تکامل و منجمله سیستم عصبی مرکزی بر جای گذارد. از سوی دیگر اگرچه تاثیر گذاری این هورمونها بر بعضی از جنبه های تکاملی مغز مورد مطالعه و ارزیابی قرار گرفته و تاکید گردیده است که این هورمونها نقش مهمی در تکامل نورونی مهره داران بر عهده دارند (۱۱، ۱۰) اما هنوز همه ابعاد مربوط به اینگونه نارسایی های ناشی از هیپوتیروئیدی مادری بخوبی شناخته شده نیست. در این راستا در خصوص تکامل قشر مخ بعنوان بخشی از سیستم عصبی مرکزی گزارشهایی ارائه گردیده است مبنی بر اینکه هیپوتیروئیدی میتواند تکامل درخت های دندریتی و خارهای دندریتی را در سلولهای پیرامیدال تحت الشعاع خود قرار دهد (۱۲) و احتمالاً بر این سلولها تاثیر بگذارد. کاهش این هورمونها همچنین قادر است تکثیر سلولی را در سلولهای پیرامیدال کاهش دهد و همچنین به

گردن زده شده و مغز آنان پس از شکافتن جمجمه به روش قبلی مورد تثبیت قرار گرفت. از روز بیستم به بعد این عمل برای نمونه‌های باقیمانده به فاصله هر هفته تا پایان سومین ماه تولد به اجرا گذاشته شد. پس از گذشت ۲۴ ساعت مغز نوزادان برای اطمینان از فیکس شدن کامل به دقت از جمجمه خارج گردید و ۲۴ ساعت دیگر در فیکساتور مورد نظر نگهداری گردید. در مرحله بعد از همه نمونه‌های بدست آمده با استفاده از روشهای معمول بافت شناسی اقدام به آماده‌سازی و تهیه بلوک‌های پارافینی گردید. برای تهیه برشهای میکروسکوپی از بلوک‌های بدست آمده، با استفاده از میکروتوم روتاری آزمایشگاه هیستوتکنیک برشهای سریال با ضخامت ۷ میکرون تهیه گردید و به منظور بررسی جنبه‌های مختلف مطالعات بافتی برشهای انتسخاب شده به کمک Luxul fast blue و Toluidin blue مورد رنگ‌آمیزی قرار گرفت (۲۰). در مرحله بعد سعی گردید تا تغییرات مربوط به ظهور، مهاجرت و چگونگی لایه‌های سلولی در قشر مخچه در مرحله جنینی و پس از تولد مورد مطالعه قرار گیرد و نتایج حاصل از آن در دو گروه تجربی و کنترل مقایسه گردد.

### نتایج

نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که به دنبال تخریب شیمیایی تیروئید و کاهش هورمون تیروکسین در موشهای حامله تغییرات مشهودی در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود. یکی از این تغییرات اختلال در تکامل مخچه می‌باشد. نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که بدنبال

بصورت در بسته به آزمایشگاه منتقل گردد تا با استفاده از تست TSH<sup>۱</sup> و T4<sup>۲</sup> به روش رادیو ایمنونواسی (RIA)<sup>۳</sup> و با استفاده از کیت کاوشیار صحت این موضوع مشخص گردد. برای نمونه‌های گروه کنترل نیز که فقط آب آشامیدنی دریافت کرده بودند، مشابه این عمل تکرار گردید. سپس نمونه‌های هر دو گروه با رت‌های نر هم‌نژاد (هر رت ماده با یک رت نر در قفس‌های مخصوص جفتگیری) در طول شب مورد آمیزش قرار گرفتند و پس از مشاهده واژینال پلاگ در صبح روز بعد، روز صفر حاملگی در هر یک از آنان مشخص گردید (۱۹). مشکلی که در این رابطه وجود داشت کاهش جفتگیری در نمونه‌های هیپوتیروئیدی بود که عمل جفت کردن حیوانات بارها تکرار گردید تا منجر به آمیزش نمونه‌های مورد نظر شود. در مرحله بعد رت‌هایی که در گروه تجربی و کنترل آمیزش آنان به ثبت رسیده و امکان حاملگی در آنان وجود داشت در شرایط استاندارد خانه حیوانات مورد نگهداری و مراقبت قرار گرفتند. سپس در هر یک از روزهای ۱۴ تا ۲۰ حاملگی روزانه جنینهای متعلق به یک مادر از گروه تجربی و کنترل تحت بیهوشی و سزارین از پرده‌های رحم خارج گردیده و به شیشه‌های کد گذاری محتوی نرمال سالین انتقال یافتند (مشابه این عمل در باقیمانده افراد گروه پس از تولد نوزادان صورت پذیرفت به این ترتیب که تا روز ۲۰ پس از تولد به فاصله هر دو روز یک بار دو مورد از نوزادان مربوط به گروه تجربی و کنترل

- 2- Thyroid Stimulation Hormon
- 3- Thyroxine
- 4- Radio Imino Assy

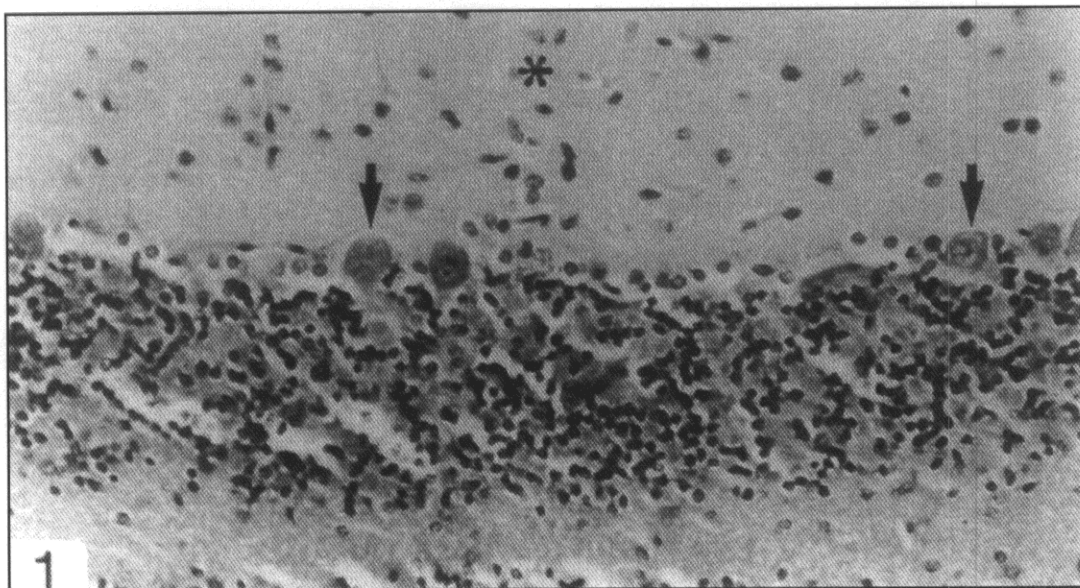
نمونه‌ها لایه گرانولار داخلی در مقایسه با گروه کنترل فاقد تراکم سلولی لازم است. از این مرحله به بعد در گروه تجربی از ضخامت این لایه کاسته می‌شود و تا آخر ماه اول پس از تولد، سلولهای مربوط به آن در قشر مخچه بصورت پراکنده دیده می‌شوند. یافته‌های این پژوهش همچنین نشان می‌دهد که در بعضی از نمونه‌های گروه تجربی سلولهای مربوط به لایه گرانولار خارجی می‌توانند حتی تا پس از بلوغ سیستم عصبی در سطح قشر مخچه به حضور خود ادامه دهند (تصویر شماره ۲). علاوه بر این حضور سلولهای پورکنژ که در مخچه بالغ به عنوان یکی از تکامل یافته‌ترین رده‌های نورونی بافت عصبی محسوب می‌شوند، فقط در مناطق معدودی به چشم می‌خورد. بررسی نمونه‌های مربوط به گروه کنترل نشان می‌دهد که تا روز نهم پس از تولد مهاجرت این سلولها از لایه گرانولار داخلی به لایه مولکولار کامل شده و در نهایت در موضع طبیعی خود (در عمق لایه مولکولار و مجاور با لایه گرانولار داخلی) مستقر می‌شوند. موقعیت این سلولها از روز دهم قابل ردیابی بوده و در طی روزهای بعدی آرایش نورونی خود را بدست می‌آورند، بگونه‌ایکه این سلولها از روز بیستم تولد به بعد با نظم و آرایش خاصی به فاصله تقریبی ۵۰ میکرون از همدیگر قرار گرفته‌اند. بررسی موارد مشابه در گروه تجربی مشخص نمود که سلولهای پورکنژ با یک تاخیر طولانی (از روز هجدهم پس از تولد به بعد) بتدریج و بصورت پراکنده ظاهر می‌شوند و از روز بیستم پس از تولد در موقعیت طبیعی خود استقرار می‌یابند، اما هیچگاه نظم و آرایش طبیعی خود را بدست

شکل‌گیری مخچه چهار لایه در قشر آن تا روز پنجم بعد از تولد در گروه کنترل قابل مشاهده می‌باشد. از روز سوم بعد از تولد لایه گرانولار خارجی بدنبال مهاجرت سلولهای آن به عمق و ایجاد لایه گرانولار داخلی کاهش می‌یابد. بعد از روز پنجم لایه گرانولار خارجی کاهش قابل ملاحظه‌ای یافته و تنها بصورت پراکنده بر روی لایه مولوکولار در بخشهای معدودی از مخچه قابل رؤیت می‌باشد. در حالیکه در گروه تجربی تا روز دهم بعد از تولد چهار لایه قشر مخچه مشخص بوده و حتی تا آخر هفته چهارم لایه گرانولار خارجی بصورت گسسته در سطح قشر قابل ردیابی است. علاوه بر این در سلولهای پورکنژ مربوط به قشر مخچه در گروه تجربی تغییرات قابل ملاحظه‌ای دیده می‌شود که بصورت بی‌نظمی در آرایش سلولها، تجمع غیر طبیعی و پراکندگی وسیع در بعضی از نقاط قشر مخچه جلب نظر می‌کند (تصویر ۱).

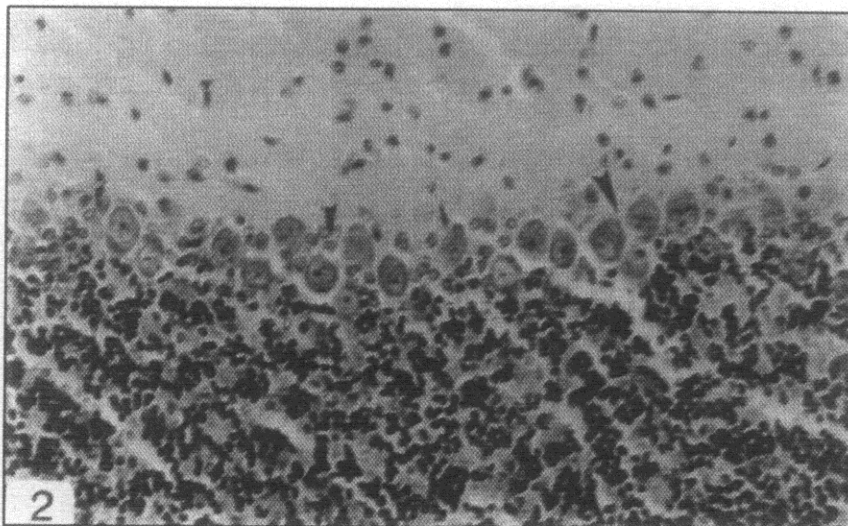
بررسی مقاطع میکروسکوپی مربوط به پس از تولد در گروه کنترل گویای این واقعیت است که تا روز پانزدهم پس از تولد به علت مهاجرت سلولهای لایه گرانولار خارجی به عمق قشر مخچه از تراکم آنها کاسته شده و بتدریج بر ضخامت و تراکم لایه گرانولار داخلی افزوده می‌شود. از روز هجدهم لایه گرانولار خارجی در نمونه‌های مربوط به این گروه بسیار نازک شده و بتدریجاً پراکنده می‌شود و در نهایت بطور کلی ناپدید می‌گردد. در حالیکه در گروه تجربی تا بیست و پنجمین روز پس از تولد شکل‌گیری لایه گرانولار خارجی بصورت یک لایه منسجم و پیوسته قابل رؤیت است. همچنین در این

به شدت افزایش یافته و بصورت توده‌های فشرده سلولی در آمده‌اند. بررسی مربوط به برش‌های بافتی مخچه بالغ نمونه‌های گروه تجربی نیز نشان داد که این ناهماهنگی و بی‌نظمی در آرایش سلولی مربوط به سلولهای پورکنژ حتی پس از مرحله بلوغ سیستم عصبی نیز ادامه دارد.

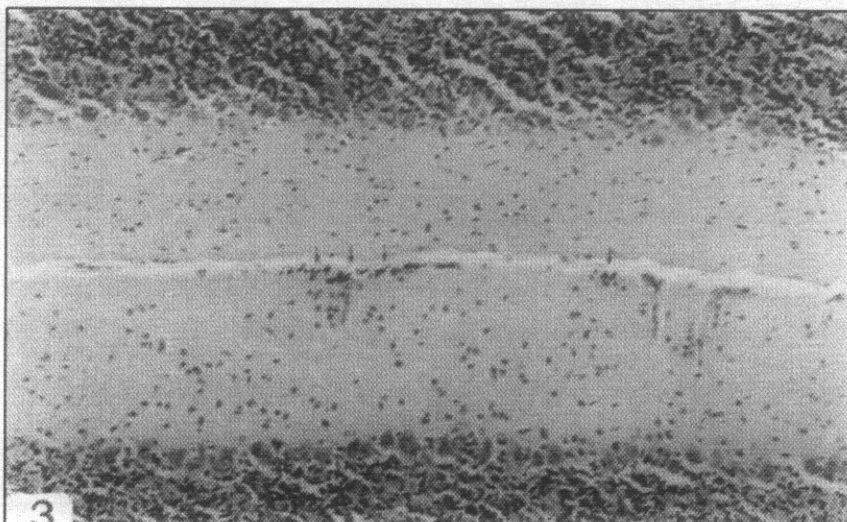
نمی‌آورند. علاوه بر این بررسی نمونه‌های مربوط به این گروه نشان می‌دهد که تعداد این سلولها در بعضی از نقاط قشر مخچه به میزان قابل توجهی کاهش یافته و با فاصله‌ای بسیار زیاد از همدیگر (۳۰۰ تا ۵۰۰ میکرون) قرار گرفته‌اند. در همین حال در بعضی دیگر از نقاط قشری مخچه میزان تراکم و تجمع سلولی مربوط به سلولهای پورکنژ



تصویر شماره ۱ - مقطع عرضی از مخچه موش گروه تجربی در روز بیستم پس از تولد که لایه مولکولار (ستاره) نشان داده شده است. در عمق این لایه سلولهای لایه پورکنژ (دایره) دیده می‌شوند که بر روی سلولهای لایه گرانولار داخلی استقرار یافته‌اند. همانگونه که در این تصویر دیده می‌شود تراکم سلولهای پورکنژ نسبت به نمونه مشابه از گروه کنترل کاهش چشمگیری نشان می‌دهد و ارتباطات سلولی در این لایه نیز نسبت به نمونه طبیعی کاهش یافته و گسستگی سیناپسی در آنها مشهود است.



تصویر شماره ۲- مقطع عرضی از مخچه موش گروه تجربی در بیستم و پنجمین روز پس از تولد که نسبت به روز بیستم بر ضخامت لایه گرانولار افزوده شده در حالیکه سلولهای پورکنژ در بعضی از نقاط (پیکان نشانه) بصورت تجمعات سلولی و در نقاطی دیگر با فاصله های بسیار کم نسبت به همدیگر استقرار یافته اند. در این تصویر موقعیت لایه مولکولار (ستاره) و لایه گرانولار داخلی (دایره) نیز مشخص شده است.



تصویر شماره ۳- مقطع عرضی از مخچه یک نمونه تجربی ۷۵ روزه (دو ماه و نیم پس از تولد) که مخچه به تکامل نهایی رسیده است. در این نما، دو فولیای مخچه با شیار بین آنها، لایه مولکولار (ستاره) و سلولهای لایه گرانولار خارجی (پیکانهای نشانه) بصورت پراکنده در سطح لایه مولکولار مشخص شده اند. در این تصویر گسستگی سلولهای پورکنژ (پیکانهای کوچک) حتی پس از بلوغ سیستم عصبی مرکزی نیز به وضوح قابل شناسایی است.

## بحث

امروزه در خصوص این واقعیت که هورمونهای تیروئیدی در زمان بارداری نقش مهمی در تکامل جنینی ایفا می‌نمایند جای هیچگونه تردیدی وجود ندارد. بنابراین کاهش این هورمونها به دلیل هیپوتیروئیدی مادری می‌تواند زمینه‌ساز بسیاری از نقایص تکاملی و منجمله نارسایی در تکامل سیستم عصبی جنین محسوب شود (۲۱) و (۲۲). قدر مسلم آنکه هرگونه تغییر در تمایز و ساختار سلولی مغز می‌تواند به اثرات مخربی منجر شود که نوزادان را با مشکلاتی از قبیل ناتوانی‌های ذهنی و نقایص عقلانی مواجه نماید (۴ و ۵). تحقیقات انجام شده در تایید این موضوع بر روی نوزادان حاصل از رت‌های هیپوتیروئیدی نشان داده است که قدرت استفاده از آنان در یادگیری و استفاده از مادر نسبت به نوزادان طبیعی به شکل معنی داری کاهش نشان می‌دهد (۱۹). در این رابطه اگرچه از اواخر دوران جنینی تیروئید جنین به تکامل نسبی رسیده و بخشی از کمبود هورمونهای مادری را در جنین جبران می‌نماید، اما به دلیل اینکه شکل‌گیری و تکامل سیستم عصبی جنین مقدم بر تکامل تیروئید است، ترشح هورمونهای جنینی در غیاب هورمونهای مادری نمی‌تواند این خلاء را پر نماید و از نارسایی‌های مربوط به تکامل مغزی جنین جلوگیری نماید (۲۳ و ۲۴).

در همین رابطه پاره‌ای از مطالعات نشان داده است که ماده خارج سلولی<sup>۱</sup> به عنوان یکی از مهمترین عوامل تعیین کننده رفتارهای تکامل سلولی، نقش

مهم و کلیدی و در عین حال پیچیده و حیاتی در تنظیم مکانیسم‌های تکاملی سلول‌های عصبی ایفا می‌نماید. در این میان نقش مولکول‌های مختلفی از قبیل فیبرونکتین، لامینین و انواع کلاژن موجود در ماتریکس خارج سلولی بیشتر به اثبات رسیده است (۲۵). مطالعات انجام گرفته در این زمینه بیانگر این موضوع است که فیبرونکتین در مهاجرت سلولها نقش مهمی ایفا می‌نماید تا آنجا که افزایش تراکم این مولکول یکی از عوامل مساعد کننده و زمینه‌ساز روند مهاجرت سلولی محسوب می‌شود (۲۶). در چنین شرایطی با سنتز این مولکول حیاتی که مقارن با دوره بحرانی تکامل قشر مخچه مقدار آن افزایش می‌یابد، بستر مناسبی در جهت مهاجرت سلولی فراهم می‌گردد که موجبات تمایز و تفکیک لایه‌های نورونی بخش‌های قشری مخ و مخچه را فراهم می‌نماید. بر این اساس چنین به نظر می‌رسد که یکی از اثرات هیپوتیروئیدی مادری، احتمالاً تاثیرگذاری بر سنتز این مولکول و در نتیجه کاهش سطح فیبرونکتین باشد که خود می‌تواند زمینه‌ساز اختلالات یاد شده در روند مهاجرت تلقی گردد.

بنابراین طبیعی به نظر می‌رسد که وجود هورمونهای تیروئیدی برای بلوغ طبیعی نورولوژیک جنین‌ها به عنوان ضرورتی انکارناپذیر قلمداد گردد (۱۳ و ۲۷). علاوه بر این شاید دلیل کاهش وزن مغز نوزادان تولد یافته از مادران هیپوتیروئیدی نسبت به نمونه‌های طبیعی، دلیلی بر تغییر در دانسیته سلولی و بافت مغزی اینگونه نوزادان به حساب آید زیرا در پژوهشی که در این زمینه به انجام رسیده است مشخص گردیده است

1- Extra cellular matrix

قشر مخچه قابل شناسایی است. با این توصیف چنین بنظر می‌رسد که در نمونه‌های مربوط به گروه تجربی، سلولهای تشکیل دهنده این لایه نتوانسته‌اند بر اساس پروسه زمانبندی پیدایش، بلوغ و مهاجرت سلولی از مکانیسم طبیعی مربوط به این برهه از تکامل مغزی پیروی نمایند. یکی از دلایل این موضوع تغییر در بیان ژنهای مربوط به تمایز سلولی یا نقص در تعداد ژنهایی است که منجر به تکامل لایه‌های قشری می‌شود (۳۱، ۲۸). بنابراین هرگونه تاخیر در مهاجرت و جایگزینی غیرمتعارف سلولها خواهد توانست منجر به بی‌نظمی در شکل‌گیری طبیعی لایه‌های قشری و به تبع آن تکامل غیر طبیعی مخچه گردد (۳۲). لذا به نظر می‌رسد که کاسته شدن از ضخامت لایه گرانولار داخلی در گروه تجربی نسبت به کنترل نیز شاید مربوط به همین موضع باشد، زیرا با ناتمام ماندن روند مهاجرت سلولهای گرانولار از لایه خارجی به لایه داخلی منجر به نازک ماندن این لایه می‌شود که حتی پس از بلوغ قشری در مخچه نمونه‌های تجربی به چشم می‌خورد. موضوع دیگری که در این پژوهش مورد توجه قرار گرفت وضعیت غیر طبیعی سلولهای پورکنژ در قشر مخچه نمونه‌های مربوط به گروه تجربی بود. پیگیری روند تکامل و آرایش نورونی این دسته از سلولها نشان داد که توزیع سلولهای مربوط به این لایه از قاعده منظمی تبعیت نمی‌کند تا آنجا که استقرار این سلولها بصورت تجمع غیر طبیعی با پراکندگی وسیع در بسیاری از نقاط قشری مخچه قابل شناسایی است. شکل‌گیری لایه‌های نورونی و بخصوص لایه سلولهای پورکنژ یکی از شاخص‌های تکامل

که متوسط وزن مغز جنینهای ۱۵ روزه رت در گروه هیپوتیروئیدی نسبت به کنترل حدود ۰/۱۸ گرم کمتر است (۱). اگرچه در برخی پژوهش‌ها عنوان گردیده است که این کاهش وزن در زمان تولد و پس از آن تقریباً جبران می‌گردد ولی مطالعات بافت شناسی در مقام مقایسه گویای این واقعیت است که جبران این کاهش با سلولهای گلیال و بافت غیر نورونی بوقوع می‌پیوندد و تعداد سلولهای عصبی و میزان زواید دندردیتی آنها همچنان نسبت به نمونه‌های سالم کاهش نشان می‌دهد (۱۳، ۱۴، ۲۴). نتایج حاصل از این پژوهش بیانگر این موضوع است که در شرایط تکامل طبیعی، سلولهای لایه گرانولار خارجی قشر مخچه که در مرحله جنینی پیدایش یافته است از سومین روز پس از تولد به سمت مناطق عمقی تر قشری شروع به مهاجرت نموده و مبادرت به ایجاد لایه گرانولار داخلی می‌نماید. این جابجایی سلولی آنقدر در سلولهای گرانولار ادامه پیدا می‌کند تا اینکه از روز پنجم پس از تولد دیگر لایه گرانولار خارجی به عنوان یک لایه قشری موجودیت خود را از دست داده و فقط شواهدی از بقایای آن بصورت سلولهای پراکنده در این مقطع زمانی در مجاورت لایه مولکولار قابل ردیابی است. پیگیری برشهای بافتی مربوط به این گروه همچنین مشخص نمود که آخرین بقایای مربوط به این لایه در فاصله روزهای ۱۸ تا ۲۰ پس از تولد کاملاً ناپدید می‌گردد. پی‌گیری روند این تغییرات در نمونه‌های گروه تجربی نشان داد که تا حدود روز دهم پس از تولد لایه گرانولار خارجی در موقعیت اولیه خود باقی مانده و حتی تا چهارمین هفته پس از تولد بقایای آن در



- 3- Porterfield S P, Henderson C E. The role of thyroid hormone in prenatal and neonatal neurological development current perspectives. *Endocr. Rev.*, 1993, 14: 94-106
- 4- Pasquini J M, Adamo A M. Thyroid hormones and the central nervous system. *Dev. Neurosci.*, 1994, 16: 1-8.
- 5- DeLong R. Observations on the neurology of endemic cretinism during hypo and hyperthyroidism. *Science.*, 1972, 176: 530-532.
- 6- Bacharach L K, Diabatista D, Burrow G N. Transplacental effect of 3, 5 Dimethyle isopropyl of fetal hypothyroidism. *Endocrinology*, 1972, 112: 2021-2024
- 7- Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur. J. Endocrinol.*, 1995, 133: 390-398.
- 8- Bernal, J, Guadan F A. Thyroid hormones and the development of the brain. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, 1998, 5: 296-302.
- 9- Oppenheimer J H, Schwartz H L. Molecular basis of thyroid hormonedependent brain development. *Endocr. Rev.*, 1997, 18: 462-475
- 10- Kimura K, Isao N, Midori N, Yoichiro K. Thyroid hormone-dependent development of mouse cerebellar Purkinje cells in vitro. *Developmental Brain Research*, 2002, 137: 55-65
- 11- Nicholson J L, Altman J. The effects of early hypo- and hyperthyroidism on the development of the rat cerebellar cortex. II. Synaptogenesis in the molecular layer. *Brain Res.*, 1972, 44: 25-36
- 12- Nicholson J L, Altman J. Synaptogenesis in the rat cerebellum: effects of early hypo- and hyperthyroidism. *Science*, 1972, 176: 530-532
- 13- Nicholson, J.L. and Altman, J. The effects of early hypo- and hyperthyroidism Cell proliferation and differentiation. *Brain Res.*, 1972, 44: 13-23
- 14- Hajs F. Effect of thyroid deficiency on the synaptic organization of the rat cerebellar cortex. *Brain Res.*, 1973, 50: 387-401
- 15- Rhoades RW, Bennet-Clarke C A, Chiaia N L, White F A. Development and lesion induced reorganization of the cortical representation of the rat's body surface as revealed by immunocytochemistry for

طبیعی قشر مخ و مخچه در مهره داران محسوب می شود (۱۱). مطالعه مربوط به نمونه های تجربی در این پژوهش نشان داد که حتی پس از بلوغ نهایی سیستم عصبی در رت هایی که از مادران هیپوتیروئیدی متولد شده بودند سلولهای پورکنز فقط در مناطق معدودی از قشر مخچه ظهور یافته است و در بعضی از مناطق که به تشکیل یک لایه سلولی انجامیده است، تراکم سلولی و ضخامت این لایه غیر همگن و نامتجانس است. بنابراین فاصله غیر متعارف جسم سلولی مربوط به سلولهای پورکنز در نمونه های تجربی نسبت به کنترل می تواند گویای این واقعیت باشد که علاوه بر کاهش تراکم سلولی احتمالاً به مقدار قابل توجهی از اتصالات سیناپسی بین آنها کاسته شده است. بنابراین طبیعی به نظر می رسد که هر گونه تغییری در تراکم جمعیت پورکنز به عنوان سلولهایی که در فرایندهای پیدایش سیناپسی و اتصالات نورونی قشر مخچه دارای نقشی محوری محسوب می شوند به سهم خود می تواند تغییر ساختار تکاملی سیستم عصبی مرکزی و به تبع آن ناتوانی عملکرد این سیستم را نظیر آنچه که در رابطه با اینگونه افراد گزارش گردیده است به دنبال داشته باشد.

#### منابع

- 1- Calikoglu A S, Gutierrez O G, Ercole J. Congenital hypothyroidism delays the formation and retards the growth of the mouse primary somatic sensory cortex. *Neurosci. Lett.*, 1996, 213: 132-136.
- 2- Utiger R D. Maternal hypothyroidism and fetal development. *Engl. J. Med.*, 1999, 341: 601-602.

- 24- Lauder J M. The effects of early hypo- and hyperthyroidism on the development of rat cerebellar cortex. III. Kinetics of cell proliferation in the external granular layer. *Brain Res.*, 1977, 126: 31-51.
- 25- Trentin AG, De Aguiar CB, Garcez RC, Alvarez-Silva M. Thyroid hormone modulates the extracellular matrix organization and expression in cerebellar astrocyte: effects on astrocyte adhesion. *Glia.*, 2003, 42(4):359-69.
- 26- Calloni GW, Alvarez-Silva M, Vituri C, Trentin AG. Thyroid hormone deficiency alters extracellular matrix protein expression in rat brain. *Brain Res Dev*, 2001, 126(1):121-4.
- 27- Oppenheimer J H, Schwartz H L. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. *Endocr. Rev.*, 1997, 18: 462-475.
- 28- Alvarez-Dalado M, Figueroa A. Thyroid hormone regulates TAG-1 expression in the developing rat brain. *Eur. J. Neurosci.*, 2001, 14(8):1209-1218.
- 29- Fraichard A, Chassande O, Plateroti M. The T3Ra gene encoding a thyroid hormone receptor is essential for postnatal development and thyroid hormone production. *EMBO J.*, 1997, 16: 4412-4420.
- 30- Ghorbel M, Seugnet I, Ableitner A M. T3 treatment increases mitosis, then bax expression and apoptosis in the optic lobe of the chick embryo. *Neurosci. Lett.*, 1997, 231: 127-130.
- 31- Lezoualch F, Seugnet I, Ghysdael J, Behr J P. Antisense Oligonucleotides against the chick alpha thyroid hormone receptor block T3-dependent stimulation of neuroblast division. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270: 12100-12108.
- 32- Calvo R. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. *J. Clin. Invest.*, 1990, 86: 889-899.
- serotonin. *J. Comp. Neurol.*, 1990, 293: 190-207
- 16- Sher E S, Xu X M, Adams P M. The effects of thyroid hormone level and action in developing brain: are these targets for the actions of polychlorinated biphenyls and dioxins. *Toxicol. Ind. Health.*, 1998, 14: 121-158.
- 17- Koibuchi N, Chin W W. Mechanisms underlying neurological abnormalities resulting from developmental hypothyroidism. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet.*, 1999, 6: 26-32
- 18 - Rassouli M B, Herbert C, Howard V. Effect of PTU treatment during prenatal and early postnatal development on the neocortex of rat pups. *Neuroendocrinology.*, 1991, 53: 321-327
- 19- Makoto E, Emiko M. Adverse effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given monobutyl phthalate, a metabolite of dibutyl phthalate, during late pregnancy. *Reprod Toxicol*, 2001, 15: 189-194
- 20- Drury R. Carleton, s histological technique. 5ed ed. Oxford University Press. 1980: 221-260
- 21- Mwangi D K. Cerebellar parameters in developing 15 day old rat pups treated with propylthiouracil in comparison with 5 and 24 day old. *East Afr. Med. J.*, 2001, 78(6):322-326
- 22- Berbel P, Auso E, Garcia-Velasco J V. Role of thyroid hormones in the maturation and organisation of rat barrel cortex. *Neurosci*, 2001, 107(3): 383-394.
- 23- Ghorbel M, Seugnet I, Hadj-Sahraoui N. Thyroid hormone effect on Krox-24 transcription in the postnatal mouse brain are developmentally regulated but are not correlated with mitosis. *Oncogene*, 1999, 18: 917-924.