

Tiroid ve Beyin

Thyroid and Brain: Review

Dr. Rifat EMRAL,^{a,b}
Dr. Müyesser SAYKI ARSLAN^a

^aDahiliye AD,
^bEndokrinoloji BD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 22.04.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Müyesser SAYKI ARSLAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dahiliye AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
akkaymakesra@yahoo.com

ÖZET Tiroid hormonu, fetal ve ektrauterin yaşam boyunca normal beyin gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Ayrıca santral sinir sistemi hücrelerinin metabolik aktivitesinde, büyüme, gelişme ve fonksiyonunda önemlidir. Tiroid fonksiyonunu veya tiroid hormon (TH) etkisini engelleyen çevresel faktörler gelişen beyin üzerinde TH etkisini engelleyerek zararlı etkilere yol açar. Her düzeyde iyot eksikliği çocuğun mental gelişimini, yenidoğan ve annenin tiroid fonksiyonunu etkilemektedir. Deneysel çalışmalar ve klinik araştırmalar, tiroid fonksiyonu ile sinir sisteminin erken dönemdeki olgunlaşması arasındaki ilişkiyi ve yetersiz TH'lerin sinir sisteminde kalıcı anatomik, fonksiyonel farklılıklara yol açabileceğini göstermiştir. Eğer TH eksikliği gebeliğin erken döneminde ortaya çıkarsa, çocukta görsel dikkat, görsel işlev ve kaba motor becerilerde sorun olmaktadır. Aynı zamanda TH'nin duygudurum ve davranışı düzenleyen varsayılan nörotransmitter sistemler üzerine etkisi mevcuttur. Çalışmalar, TH'nin refrakter olmayan depresyonlu hastalarda trisiklik antidepresanlara klinik yanıtı hızlandırıcı etkisini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid hormonları; beyin gelişimi; sinir sistemi

ABSTRACT Thyroid hormone (TH) is a key regulatory factor of the normal brain developmental programme possibly throughout fetal and extrauterine life. In addition to its role in cellular metabolic activity, TH is critically involved in growth, development, and function of the central nervous system. Environmental factors that interfere with thyroid function or TH action may produce deleterious effects on brain development by interfering with TH action in the developing brain. All degrees of iodine deficiency affect thyroid function of the mother and the neonate as well as the mental development of the child. Experimental studies and clinical research have clarified not only the correlation between nervous system maturation and thyroid function during early development stages but also excess and deficient THs can cause permanent anatomic-functional alterations to the nervous system. If the TH deficiency occurs early in pregnancy, the offspring display problems in visual attention, visual processing and gross motor skills. Also the effect of THs is known on the putative neurotransmitter systems, that regulate mood and behaviour.

Key Words: Thyroid hormones; brain; nervous system

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(1):215-20

Hormonlar ve nöromodülatör peptidler büyüyen, gelişen, farklılaşan ve yaşlanan beynin üzerinde özgün ve önemli etkilere sahiptir. Beyin üzerindeki hormonal etkiler, organizasyon ve aktivasyon ile ilgili etkiler olarak sınıflandırılmaktadır. Organizasyon ile ilgili etkiler; nöron farklılaşması, büyümesi ve gelişmesi sırasında ortaya çıkan etkilere dir. Bu etkiler santral sinir sistemi (SSS)'nde yapısal değişikliklere ve beyin kapasite-

tesi ile ilgili fonksiyonlarda kalıcı bir organizasyona yol açar. Örnek olarak, gonadal hormonların cinsiyete özgü normal çiftleşme davranışının gelişmesi üzerindeki etkisi gösterilebilir. Buna karşılık aktivasyonel etkiler, yerleşmiş beyin fonksiyonlarının hormonlar tarafından modifiye edilmesiyle ortaya çıkan geri döndürülebilir etkilerdir.

Hormon ve peptidlerin beyin üzerindeki etkileri periferik etkilerinden bağımsız, fakat onlarla uyumludur. Son yıllarda iki tiroid hormon reseptörü (THR)'nün yapılarının belirlenmesi ve sıçanlarda yapılan çalışmalar, bu hormonların beyinde gen ekspresyonunu nasıl kontrol ettiklerini daha iyi anlamamıza yardım etmiştir.

Tiroid bezi embriyoda 3. haftanın sonunda beliren tiroid taslağından gelişmektedir. Tiroid bezi ve periferik olayların ilişkisi ve bir bütün olarak sistemin ötiroidizmi devam ettirme olanağı hipofizer kaynaklı tiroid stimulan hormon (TSH) aracılığı ile sağlanır.

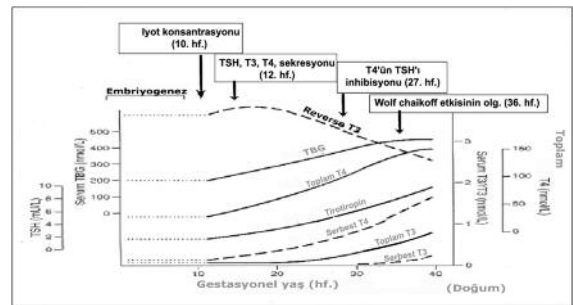
TH'nin beyin normal gelişmesindeki rolü çok önemlidir. Bilhassa fetusun gelişme sürecinde dendrit formasyonu, bazı nükleuslardaki nöronların ve bazı sinir yollarının gelişmesi gibi SSS üzerinde önemli morfolojik etkilere sahiptir. On beşinci neonatal günden önce TH'nin kullanılması, TH yetersizliğinde gelişen beyin ve iskelet anomalilerini düzeltebilir. Bugünden itibaren değişiklikler geri dönüşümsüz hal alır ve düzelmez.

İlerleyen yaşla birlikte tiroide progresif fibrozis, folikül boyutlarında ve kolloid miktarında azalma ve lenfositler gözlenmektedir. TSH konsantrasyonunda genç yaştakilere göre küçük dalgalanmalar meydana gelir. THR'nin TSH stimülasyonu yaş ve cinsine göre farklıdır. Yapılan bir çalışmada, THR'nin TSH stimülasyonunda 60 yaş üzeri erkeklerde genç erkeklere göre yaklaşık %40 oranında azalma gösterilmiştir. Kadınlarda ise yaşla değişiklik gözlenmemiştir. Yaşla hipofizin TSH sentezinde azalma olmamaktadır. Sağlıklı yaşlı erkeklerde 24 saatlik TSH sekresyonunda azalma olmuş, ancak TSH salınma hızı gençlerden fazla bulunmuştur. Yaşla dolaşımdaki TSH konsantrasyonu da sabit kalır. TSH'deki yükselmeler tiroid fonksiyonlarının azalmasına bağlıdır. Gençlerde T4 ve T3 sentezi sı-

rasıyla 80 mg ve 20 mg iken, yaşlılarda sırasıyla 60 mg ve 30 mg'dır. Bu da, tiroide iyot birikiminin azalmasına bağlanmıştır. Yaşlanma ile birlikte, hipotalamusta nöron kaybı olmamaktadır. Ancak nöroendokrin yapılarda örneğin; supraoptik nükleus, lateral tubuler nükleus ve lateral mamiller nükleusta nöron gövdesinde ve nükleusta morfolojik değişiklikler mevcuttur. Laboratuvar olarak değerlendirildiğinde serum T3, normal sınırlar içinde kalmak üzere hafifçe düşer. TSH'de normal sınırlarda kalmak üzere hafifçe yükselir.

TIROID GELİŞİMİ VE TIROID HORMON SENTEZİNE BEYNİN ETKİSİ

Fetusta tiroid bezi gelişimi Resim 1'de özetlenmiştir.^{1,2} Embriyogenez, büyük oranda 10-12. haftada tamamlanır. Bu evrede ufak folikül öncülleri görülmekte ve iyot bağlayıcı protein tanınır, foliküller boşluklarda tiroglobulin saptanmaktadır. TH'ler, fetal serumda 12. haftada ölçülebilir.¹⁻³ Ancak bu dönemde anneye ait TH'lerin katkısı bulunmaktadır. Tiroid bağlayıcı globulin (TBG), 12. haftada 100 nmol/L düzeyinde iken, doğuma kadar artarak 400-500 nmol/L'ye yükselmektedir.^{1,2} Plasental östrojenin fetal karaciğer üzerine etkisi nedeni ile serum TBG artmakta ve infantlarda (300 nmol/L) yetişkinlere göre yüksek seyretmektedir. On sekizinci ve 36. haftalar arasında total T4 (TT4)'e serbest T4 (ST4) artışı eşlik etmektedir. Bu da, hipotalamus-hipofiz-tiroid aks olgunlaşmasının göstergesidir. Artmış TT4/TSH ve ST4/TSH oranı tiroid bezinin artmış yanıt yeteneğini ve TSH reseptörünün de bu zaman diliminde arttığını göstermektedir. İntrauterin hayatın 5. haftasında tiroglobulin sentezi başlar;



RESİM 1: Fetusta tiroid bezi gelişimi ve tiroid hormon sekresyonu.

12. haftada transport mekanizması aktivite kazanır. Gebelikte fetusun tiroidi, fetusun hipotalamus ve hipofizinin kontrolündedir. Olgun fetusta TSH ve ST4 yoğunlukları hafifçe yükselir. Halbuki, T3 düzeyleri düşük, revers T3 (rT3) düzeyleri yüksektir. İntrauterin hayatta, sT4 28., TBG 30. haftada yetişkin düzeylere ulaşır. Tiroglobulin fetal tiroide 5. hafta gibi erken dönemde tanımlanabilir ve boşluklarda 10.-11. haftada bulunur. Tiroglobulin matürasyonu daha sonradır, ancak serumda ilk saptandığı zaman kesin değildir. İyodu konsantr etme kapasitesi 10.-11. haftada gözlenir, ancak aşırı iyoda maruz kalındığında iyot tuzağını azaltma yeteneği (Wolf-Chaikoff etkisi) 36.-40. haftalara kadar gözlenmez (Resim 1). Bu yüzden prematüre fetuslar term yenidoğanlara göre iyoda maruz kaldığında tiroid fonksiyonlarının baskılanmasına daha duyarlıdır. İntrauterin 27.-28. haftalarda tiroglobulin fetusta erişkinlere göre daha yüksek düzeylerde bulunur, ancak doğuma kadar daha fazla bir yükselme olmaz.⁴

Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı 3. trimestırda ortaya çıkmaktadır. TSH, 12. haftada 3-4 mIU/L düzeyinde saptanır ve doğuma kadar 6-8 mIU/L'ye (en erken 25. haftada yükselme olur) kadar yükselmektedir. İkinci ve üçüncü trimestırlarda anneye THR verildiğinde, fetal TSH'de yükselir.⁵ TH sentez kontrolündeki negatif "feed back" mekanizmasının matürasyonu yaklaşık olarak gestasyon ortasında ortaya çıkar ve 28. haftada serum TSH konsantrasyonu artmaktadır. Serum THR düzeyleri fetal dolaşımında anne kanındakinden daha yüksektir. Bu, pankreas ve plasenta gibi ekstra hipotalamik üretimi ve fetal serumdaki THR yıkımını sağlayan enzim aktivitesinin düşük olmasını yansıtmaktadır. THR'nin fetal dolaşımında yüksek düzeyde bulunmasının fizyolojik önemi bilinmemektedir.⁶

Fetusta T3 ve rT3 3. trimestıra kadar ölçülebi-lecek düzeylerde değildir. Yani, 1. ve 2. trimestırlarda T4 fetusun en önemli TH'sidir. Üçüncü trimestırdan itibaren T3 ve rT3 de T4'e katılır. Nitekim, doğumda T4'ün T3'e dönüşümü saptanmaktadır. Doğumu takiben TSH'de geçici bir yükselme olur. Halbuki, T3, T4 ve rT3 hemen hemen normal düzeydedir. Bir yaşında tiroid hormonları erişkin düzeylere ulaşır.

Klasik incelemeler, tiroksin ve triiyodotironinin plasenta bariyerini geçemediği yönünde bilgiler sağlamıştır. Fetusta adenohipofizin TSH salgısı gebeliğin 12. haftasında başlar.⁷ Bu tarihten evvel fetusun tiroidi radyoaktif iyodu biriktiremez. Çünkü, plasentadaki yoğun "3.5 deiyodinaz" etkisi ile anneden fetusa geçen T3 ve T4 plasentada inaktive edilir. Şu halde, 1. trimestırda fetus kendi tiroid salgısına bağlıdır. Yani, fetusun TH'leri, anneden ayrı ve bağımsız olarak gelişir ve ancak çok küçük miktarlarda serbest TH anneden plasenta bariyerini geçerek fetusa ulaşır.

Bazı araştırmacılara göre plasental deiyodinazların görevi, anneden kaynaklanan TH'leri deiyodinizasyona tabi tutarak fetusa geçmesini önlemekten çok, fetusa geçecek TH miktarını belirlemektir. Plasental bariyer, annenin tiroid rahatsızlıklarının fetusa geçmesini önlemektedir. Annenin tirotoksikozunun fetusta ve yenidoğanda geçici hipertiroidizme neden olması, annenin TH'lerinin plasenta bariyerini geçmesiyle ilişkili olmayıp, annedeki tiroid reseptör antikorunun fetusun tiroidini uyarmasına bağlanmaktadır.

BEYİN GELİŞİMİ VE ORGANİZASYONUNA TİROİD HORMONLARININ ETKİSİ

TH'ler SSS'de özellikle gelişen beyin üzerinde önemli rol oynamaktadır. Koroid pleksusta trans-tiretin sentezi tiroksinin kandan beyine taşınmasında etkili olmaktadır. Hem tiroksin (T4) hem de triiyodotironin (T3) beyinde aktif olmakla birlikte, T3, T4'e göre daha potenttir. Beyinde T4'ün aktif T3'e dönüştüğü ve bu dönüşüm hızının tiroid tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. İki enzim bu süreçte rol alır ve beyindeki TH düzeyini stabilize eder. Bir enzim T4'ün deiyodinizasyonunu sağlar ve hipotiroidizmde daha aktiftir; diğeri ise T3'ün deiyodinizasyonunu sağlar ve hipotiroidide daha az aktif olup T3 yoğunluğunu yükseltir.

TH'lerin intraselüler nükleer reseptörleri, hem nöronal hem de glial hücrelerde bulunur. Nöronlarda hem T3 hem de T4 için nükleer reseptörler vardır ve beyindeki T3 reseptörlerine bağlanan T3'ün %80 kadarının T4'ten geldiği bilinmektedir. Reseptörlerin T3'e afinitesi T4'e göre 10 kat fazla-

dır. T3'ün nöronal reseptörlere afinitesi de glial reseptörlere göre fazladır.

TH'lerin beyin olgunlaşması üzerindeki etkileri önemlidir. Metimazol verilip, postnatal altıncı günde tiroidektomi yapılarak hipotiroidizm oluşturulan gebe sıçanlarda morfolojik beyin gelişimi incelendiğinde tüm kortikal tabakalarda incelleme, gri maddede %12.5 oranında azalma gözlenmiştir. Aynı zamanda sinaptogenezin azalması gibi nedenlerle talamik akson ve hedef hücrelerde haberleşmede azalma sonucunda talamokortikal dengesizlik ve matürasyonda azalma saptanmıştır.

TH'lerin ve nükleer reseptörlerinin beyin gelişimi ve fonksiyonu üzerine gen düzeyinde etkisinin bilinmesi de önemlidir. SSS'deki hedef hücreler oligodendrositler ve nöronlardır. Oligodendrositler miyelin üretmektedir ve miyelin genleri TH bağımlıdır.⁸ Yapılan çalışmalarda gen ekspresyonunun düzenlenmesinin bölge ve zaman bağımlı olduğu görülmüştür. Oligodendrositler ve nöronlar TH eksprese ederler. TH'ler ve nörotropinler ön beyin, hipokampus, olfaktor bulbus ve serebellum gibi yapılarda kolinerjik nöronların gelişimi ve fonksiyonunda rol almaktadır.^{9,10} Bugüne kadar çoğu genin TH'lere duyarlılığının gelişen beyin üzerinden olduğu düşünülmekteydi. Bugün bazı genlerin de erişkin beyinde etkin olduğu anlaşılmıştır ki, bunların başında RC3/nörogranin, "nerve growth factor (NGF)", Trk A ve p75NTR gelmektedir.¹¹ RC3 veya nörogranin olarak bilinen nöron spesifik protein; olfaktor bulbus, serebral korteks, hipokampus, striatum, amigdala ve talamus da hücre içi sinyal iletiminde rol almaktadır.^{12,13} Ancak bu genlerin duyarlılık süreci, belirli bir sürede ve her gen için farklı zaman diliminde olmaktadır.¹⁴ Örneğin; nöron migrasyonu ve akson gelişiminde rol alan ekstrasellüler matriks proteinlerinden Reelin geni kortekste postnatal 5. günden önce etkilidir.¹⁵ Miyelin genlerinden "myelin basic protein (MBP)" geni serebellumda postnatal 5. günden sonra etkili iken, korteks ve hipokampus gibi beyin diğer bölgelerinde yaşamın birinci ayı boyunca önem kazanmaktadır.^{8,16}

Moleküler düzeyde TH gen regülasyonu vücuttaki diğer dokularda olduğu gibidir. TH'lerin farklı genlerin salınımları üzerine olan etkin-

liği ve T3'e karşı zaman zaman duyarlılıkta artışın neden meydana geldiği henüz tam açık değildir.

Tiroid reseptör genlerinin dağılımı, embriyolojik ve postnatal gelişme dönemlerinde değişkenlik gösterir ve TH'ler tarafından düzenlenir. Hayvanlarda ve in vitro yapılan çalışmalarda T3 reseptörleri, MBP gibi proteinlerin hedef gen ekspresyonunu aktive veya inhibe ederek transkripsiyonda rol almaktadır.¹⁷ Tiroid reseptörlerinin T3 bağlanma bölgesinde gelişen nokta mutasyonları dokularda T3 etkisini önleyerek TH direncini ortaya çıkarabilir.¹⁸

İyodotironin moleküllerinin biyoaktivitesinde üç önemli enzim rol almaktadır. Tip 1 monodeiyodinaz (D1); tiroid, böbrek, karaciğer dokusunda bulunur. Gelişme döneminde en geç görülür ve erişkinde baskındır. Tip 2 monodeiyodinaz (D2); plasenta, beyin, hipofiz, epifiz, glial hücreler ve tansitlerde bulunur. Gelişme döneminde 2. sırada görülür. Beyin ve hipofizde etkili T3'ün çoğunluğu bu enzim ile T4'ten oluşturulur. Tip 3 monodeiyodinaz (D3) enzimi ise fetal karaciğer, böbrek ve plasentadadır. Gelişme döneminde 1. sırada ortaya çıkar, özellikle gelişen beyinde yüksektir.^{19,20} Beyinde hücre içindeki T3'ün %50'si D2 enzimi yardımıyla lokal olarak T4'ten üretilmektedir.²¹ D2 aktivitesi sistemik T3 konsantrasyonuna paralel olarak gestasyonun sonunda artmakta ve maksimum etki postnatal 15. günde ortaya çıkmaktadır. Bu periyod, beyin TH'lere en çok ihtiyaç duyduğu döneme karşılık gelmektedir.^{20,22} Hücresel düzeyde iyodotironinler astrositlerde, 3. ventrikül tabanında bir çeşit glial hücre olan ve tansit olarak adlandırılan hücrelerde daha çok miktarlarda tespit edilmiştir.²³ Tansitler, hormon ve diğer maddelerin beyin omurilik sıvısı (BOS) ve kandan hipotalamusa geçişinde bariyer olarak görev yapmaktadır.²⁴ Bunun biyolojik anlamı tam bilinmemektedir. Tansitler, hipotalamus ve median eminesteki kapillerden ya da BOS'tan T4'ü alarak T3'e çevirir. T3 daha sonra BOS'a geçer, nöral hücreler tarafından kullanılmak üzere parankime dağılır. Alternatif olarak T3 tansitlerden de salınabilir. Bu da T3'ün paraventriküler hi-

potalamik nükleusa ulaşarak THR sentez kontrolünde, ayrıca adenohipofize ulaşarak TSH sentez kontrolünde kısmen yer aldığına işaret etmektedir. Astrositlere, nöral hücrelerin T3 gereksiniminin nasıl iletildiği bilinmemektedir.²⁵

Farelerde yapılan deneylerde kohleada yüksek D2 mRNA düzey ve aktivitesi bulunmuştur. Bu da, gelişim döneminde TH yetersizliğinde nörolojik kretenizmde sağırılık gözlenmesinin sebebini açıklamaktadır. T4, D2 aktivitesini azaltmaktadır. Bu nedenle T3 homeostazisini sağlamak için hipotiroidizmde serebral kortekste D2 aktivitesi artarken, hipertiroidizmde azalır.²⁶ Subklinik hipotiroidizm veya hipertiroidizmde T3 ve T4 normal iken, TSH'nin değişmesinin sebebi bu şekilde açıklanmaktadır. D3 enzimi ise özellikle embriyonik ve erken postnatal, D2 gestasyon sonunda ve postnatal dönemde T3 konsantrasyonlarının dengesinde görevlidir.²⁷ T3'ün oluşumunda ve T4'ün inaktif metabolitlerine dönüşümünde rol almaktadır. D3, D2'den farklı olarak sadece glial hücrelerden salgınır; nöral hücrelerden salgınmamaktadır. Erişkinlerde D3, hipokampusun piramidal ve granüler tabakalarında, piriform kortekste en yüksek düzeydedir. Ayrıca D3, seksüel farklılaşma ile ilişkili bölgeler olan stria terminalis, preoptik nükleus, santral amigdala da eksprese edilmektedir. Diğer taraftan, D3 aktivitesi fetal beyni aşırı TH konsantrasyonlarından korumaktadır. İnsanlarda dolaşımdaki T3 düzeylerindeki ve T3 reseptör dansitesindeki prenatal artış beynin büyümesi ve glial replikasyondaki maksimum artıştan önce meydana gelir. Dolaşımdaki hormonun kaynağı maternal tiroid olmaktan çok, fetal tiroiddir. Bölgesel farklılıklar olmakla birlikte, gelişen beyinde T3 reseptörleri erken bir safhada bulunur ve glial hücrelerden çok nöronlarda görülür.

İnsan fetusunda yüksek afiniteli T3'e bağlanma noktaları, gebeliğin ancak 10. haftasında sap-

tanabilirken, 16. haftada 10 misli artar. T3 reseptörlerinin dansitesi doğumdan hemen sonra zirveye ulaşır ve sonra hızla azalır. Bu azalış, TH'lerin etkilerine direnç (örneğin; T4'ün protein sentezini uyaramaması) ile ilişkilidir. Pratikte tedavi çok geç başlatıldığında kretenizmin etkilerinin geri döndürülememesi bu hipotezi desteklemektedir.

TH'ler beynin morfoloji, davranış ve biyokimyasal olgunlaşmasını etkiler. Hücresel düzeyde protein sentezini artırarak birçok beyin bölgesinin büyüme, miyelinizasyon ve enzim aktivitesini düzenler. Aşırı miktarlarda TH'lere maruz kalınması başlangıçta DNA sentezini, miyelinizasyonunu ve hücre bölünmesini uyarır. Ancak, daha sonra hücre mitoz ve miyelinizasyonu vaktinden önce durur. Bunun sonucunda kortekste çok sayıda glial hücre oluşur, sonuçta hücreler arası iletişim bozulur. Serebellumda, T4 verilmesi purkinje hücrelerinin sayısını azaltır. Aşırı miktarda TH'ye maruz kalınması, serebellar matürasyon indeksleri gibi çeşitli davranış ve gelişim göstergelerini hızlandırır; bu hızlanma geçicidir, ama daha sonra anormal davranışlar ve nörokimyasal değişiklikler ortaya çıkar.

Rovet ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, görme ile ilgili bozukluklar prenatal; sensörimotor ve hafıza ile ilgili yeteneklerde azalma ise postnatal TH kaybı ile ilişkili bulunmuş; dikkat düzeyi, testin yapıldığı sıradaki TH düzeyleri ile ilişkili tespit edilmiştir.^{28,29} Bir başka çalışmanın sonuçlarına göre, TH eksikliği erken dönem gebelikte ortaya çıktığında, bebekte görsel, duyuşal-motor fonksiyonlarda ve dikkatte bozulma, şaşılık meydana gelmektedir. Eğer TH eksikliği geç gebelikte olursa, renkleri tam ayırmada bozulma (kontrast duyarlılığında azalma) olurken, postnatal dönemde konuşma ve hafıza yetenekleri etkilenmektedir.³⁰

KAYNAKLAR

1. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, McGregor AM. Fetal thyroid function. *Thyroid* 1992;2(3):207-17.
2. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of the thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus. *N. Engl J Med* 1991;324(8):532-6.
3. Costa A, Arisio R, Benedetto C, Bertino E, Fabris C, Giraudi G, et al. Thyroid hormones in tissues from human embryos and fetuses. *J Endocrinol Invest* 1991;14(7):559-68.
4. De Nayer P, Cornette C, Vanderschueren M, Eggermont E, Devlieger H, Jaeken J, et al. Serum thyroglobulin levels in preterm neonates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;21(2):149-53.
5. Roti E, Gnudi A, Braverman LE. The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr Rev* 1983;4(2):131-49.
6. Polk DH, Reviczky A, Lam RW, Fisher DA. Thyrotropin-releasing hormone in ovine fetus: ontogeny and effect of thyroid hormone. *Am J Physiol* 1991;260(1 Pt 1):E53-8.
7. Bideci A. [Thyroid disorders in childhood]. *Turkiye Klinikleri J Endocrin* 2004;2(1):15-29.
8. Campagnoni AT, Macklin WB. Cellular and molecular aspects of myelin protein gene expression. *Mol Neurobiol* 1988;2(1):41-89.
9. Clos J, Legrand C. An interaction between thyroid hormone and nerve growth factor promotes the development of hippocampus, olfactory bulbs and cerebellum: a comparative biochemical study of normal and hypothyroid rats. *Growth Factors* 1990;3(3):205-20.
10. Gould E, Butcher LL. Developing cholinergic basal forebrain neurons are sensitive to thyroid hormone. *J Neurosci* 1989;9(9):3347-58.
11. Iñiguez MA, Rodríguez-Peña A, Ibarrola N, Morreale de Escobar G, Bernal J. Adult rat brain is sensitive to thyroid hormone. Regulation of RC3/neurogranin mRNA. *J Clin Invest* 1992;90(2):554-8.
12. Watson JB, Battenberg EF, Wong KK, Bloom FE, Sutcliffe JG. Subtractive cDNA cloning of RC3, a rodent cortex-enriched mRNA encoding a novel 78 residue protein. *J Neurosci Res* 1990;26(4):397-408.
13. Watson JB, Szijan I, Coulter PM 2nd. Localization of RC3 (neurogranin) in rat brain subcellular fractions. *Brain Res Mol Brain Res* 1994;27(2):323-8.
14. Guadaño Ferraz A, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Innocenti GM, Berbel P. The development of the anterior commissure in normal and hypothyroid rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1994;81(2):293-308.
15. Caviness VS Jr. Time of neuron origin in the hippocampus and dentate gyrus of normal and reeler mutant mice: an autoradiographic analysis. *J Comp Neurol* 1973;151(2):113-20.
16. Sutcliffe JG. The genes for myelin revisited. *Trends Genet* 1988;4(8):211-3.
17. Sariève LL, Rodríguez-Peña A, Langley K. Expression of thyroid hormone receptor isoforms in the oligodendrocyte lineage. *Neurochem Res* 2004;29(5):903-22.
18. Forrest D, Reh TA, Rüschi A. Neurodevelopmental control by thyroid hormone receptors. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12(1):49-56.
19. Bates JM, St Germain DL, Galton VA. Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2, and D3, in the developing rat. *Endocrinology* 1999;140(2):844-51.
20. Ruiz de Oña C, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatr Res* 1988;24(5):588-94.
21. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 1981;2(1):87-102.
22. Obregón MJ, Ruiz de Oña C, Calvo R, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Outer ring iodothyronine deiodinases and thyroid hormone economy: responses to iodine deficiency in the rat fetus and neonate. *Endocrinology* 1991;129(5):2663-73.
23. Guadaño-Ferraz A, Obregón MJ, St Germain DL, Bernal J. The type 2 iodothyronine deiodinase is expressed primarily in glial cells in the neonatal rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(19):10391-6.
24. Flament-Durand J, Brion JP. Tanycytes: morphology and functions: a review. *Int Rev Cytol* 1985;96:121-55.
25. Tsacopoulos M, Magistretti PJ. Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neurosci* 1996;16(3):877-85.
26. Bernal J. Action of thyroid hormone in brain. *J Endocrinol Invest* 2002;25(3):268-88.
27. Leonard JL, Kaplan MM, Visser TJ, Silva JE, Larsen PR. Cerebral cortex responds rapidly to thyroid hormones. *Science* 1981;214(4520):571-3.
28. Rovet J, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9(1):63-6.
29. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychol* 1992;17(2):187-213.
30. Karbownik M, Lewinski A. The role of oxidative stress in physiological and pathological processes in the thyroid gland; possible involvement in pineal-thyroid interactions. *Neuro Endocrinol Lett* 2003;24(5):293-303.