

**THE HUMAN BRAIN: PRENATAL DEVELOPMENT AND STRUCTURE.** (El Cerebro Humano: Desarrollo Prenatal y Estructura). Springer, Heidelberg, 2010

Miguel Marín-Padilla.

Conseguir una idea clara, breve y explicativa de cómo es y de cómo evoluciona la estructura de cerebro humano no es tarea fácil. Para que el lector se haga una idea, he estudiado el desarrollo estructural del cerebro humano durante 36 años y, no todo, sino solo su región motora; del tamaño de mi dedo meñique. En esta región se organizan todos nuestros movimientos voluntarios (andar, escribir, pintar, tocar el piano, incluso pensar). El cerebro tiene innumerables e independientes componentes que incluyen distintos tipos de neuronas, fibras informativas, contactos funcionales, vasos sanguíneos y células gliales. Todos estos componentes crecen morfológicamente y funcionalmente y se interconectan funcionalmente entre ellos y con otros elementos próximos y lejanos. Estas conexiones se van modificando y continuamente adaptándose, a lo largo de toda la vida, a las exigencias y necesidades de ella. Mientras unas se forman otras desaparecen e incluso otras se modifican. El cerebro, no es una organización estructuro-funcional fija, sino que continuamente se está modificándose y haciéndose progresivamente más complejo.

Para poder estudiar esta compleja y cambiante estructura necesitamos varios procedimientos. En primer lugar un método capaz de teñir neuronas, fibras, contactos sinápticos, vasos sanguíneos y células gliales y que utilice cortes gruesos para poder apreciar su distribución tridimensional (espacial) y las interrelaciones entre ellos. El mejor método para este tipo de estudio es el clásico de Camilo Golgi (Profesor de Pavia, 1873), muy usado y mejorado por Cajal. Este ha sido el método que hemos usado para el estudio prenatal del cerebro humano que describimos en este libro. En segundo lugar, necesitamos usar cerebros jóvenes, obtenidos de autopsias, donde la organización cerebral es más sencilla, más fácil de reconocer y de estudiar debidamente. En tercer lugar, necesitamos usar material postmortem fresco y no deteriorado o degenerado. El cerebro humano, después de la muerte, se deteriora rápidamente; en tres o cuatro horas sus elementos neuronales, fibrilares, vasculares y gliales, aparecen fragmentados e incompletos siendo imposible reconocer su estructura, su organización espacial y sus contactos.

Además, con el método rápido de Golgi solo es posible estudiar pequeños trozos, idealmente de la misma región, reconociendo que lo que hemos fijado y estudiado, es solo un estadio evolutivo, que por supuesto es diferente de estadios funcionales, anteriores o posteriores, inclusive del mismo trozo estudiado. Un modo solventar este problema es estudiar solamente una región, hacer el mayor número posible de preparaciones de cada cerebro y dedicar el tiempo necesario para estudiarlas. Lo cual requiere mucho tiempo, toda una vida, y perseverancia, la virtud de los modestos, como decía Cajal. Con este método hemos estudiado el desarrollo de la región motora del cerebro humano a través de la 6, 7, 11, 15, 18, 20, 25, 30, 35 y 40 (recién nacidos) semanas de embarazo. Hemos empleado 36 años preparando unas 4.500 preparaciones de Golgi de estos cerebros y empleado el mismo tiempo en estudiarlas. El libro **THE HUMAN BRAIN: PRENATAL DEVELOPMENT AND STRUCTURE** (de inminente aparición) representa el primer estudio evolutivo del desarrollo estructural y funcional prenatal del cerebro

humano y de otros mamíferos con este clásico método de tinción. El método rápido de Golgi, desafortunadamente poco practicado y muy mal entendido se describe, en detalle, en el capítulo 12 del libro.

El libro explica, por primera vez, varios acontecimientos fundamentales en la organización estructural del cerebro de los mamíferos, incluyendo al hombre. A saber: Por qué la estructura del cerebro del mamífero es estratificada?Cuál es el orden de la formación de los distintos estratos en el cerebro?Cuál es el número de estratos que caracteriza el cerebro de las diferentes especies de mamíferos, y la justificación de sus diferencias?. Proponemos que la neurona piramidal es una innovación del mamífero y que su actividad funcional gira alrededor de ella. Se describe el desarrollo, la morfología y la adquisición de funciones de esta esencial neurona del cerebro del mamífero.

En el cerebro, la evolución de los contactos sinápticos, del sistema microvascular intrínseco (barrera hematoencefálica) y de los astrocitos protoplasmáticos de la sustancia gris, son también procesos estratificados y ascendente que coinciden con la maduración funcional y ascendente de los diferentes estratos piramidales. Señala que la incorporación de las principales neuronas inhibitorias (células en cesto, bifenestradas de Cajal, de Martinotti y en candelabro) son también procesos estratificados y ascendentes que coinciden con la maduración funcional y ascendente de los distintos estratos piramidales.

El desarrollo prenatal estructural y funcional del cerebro del mamífero evoluciona -de abajo hacia arriba- y las células de Cajal-Retzius juegan un papel fundamental en su estratificación ascendente. La estratificación funcional del cerebro comienza en las piramidales más profundas, más antiguas y más grandes y asciende progresivamente hacia las superficiales, más jóvenes y más pequeñas. Esta maduración funcional, progresiva y ascendente va estableciendo -de abajo para arriba- los distintos estratos piramidales del cerebro.

El número de estratos piramidales que se establecen en la región motora del cerebro refleja y responde a la capacidad motora de cada especie de mamífero. En términos generales, el ratón solo necesita tres estratos piramidales para llevar a cabo todas sus actividades motoras; el gato cuatro, los primates cinco y el hombre seis. Por consiguiente, la idea, universalmente aceptada, de que todos los mamíferos tienen 7 capas o láminas en el cerebro es errónea. Es más, la idea de que las capas (estratos o láminas) del cerebro del mamífero son descendientes -de arriba hacia abajo- (capas o láminas I. II. III. IV. V. VI y VII) es también incorrecta y sin base evolutiva o biológica. En vista de estas observaciones, el libro introduce una nueva teoría citoarquitectónica y una nueva nomenclatura (P1,P2, P3, P4, P5 y P6) que refleja la evolución -de abajo hacia arriba- estructural y funcional de los estratos piramidales del cerebro en relación con la capa primera.

A vista de pájaro, con sencillez y pocas palabras, podríamos señalar cuales son los principales períodos evolutivos del cerebro humano y a que edad (aproximada) se desarrollan. El cerebro humano comienza a desarrollarse a las seis semanas del embarazo. A esta edad se forma, bajo la superficie del cerebro, una organización cortical primordial de fibras y neuronas de origen extracortical aún poco conocido y por la salida de las primeras fibras del cerebro hacia centros lejanos o subcorticales. Para las 7 semanas esta organización primordial está establecida y es funcional. Se caracteriza por neuronas superficiales (células de Cajal Retzius) entremezcladas con las fibras aferentes y por neuronas (pseudo-piramidales) profundas ambas

interconectadas funcionalmente. Los axones de las neuronas profundas son las primeras fibras que salen del cerebro hacia los centros subcorticales. Esta estructura y organización primordial del cerebro del mamífero es efímera (transitoria), de corta duración y recuerda la organización estructural del cerebro de anfibios y reptiles.

De las 7 a las 15 semanas de embarazo, se forma progresivamente la llamada placa de neuronas piramidales del cerebro. Los precursores de estas neuronas se originan en el neuroepitelio interno del epéndimo del cerebro. Estos progenitores usando la glía radial a modo de guía, ascienden hasta la capa primera, establecen contactos con las células de Cajal-Retzius formando un penacho dendrítico, se transforman en neuronas piramidales y permanecen funcionalmente ancladas a esta capa. Durante este periodo se va formando una placa de neuronas piramidales (todas funcionalmente ancladas a la capa primera) que se extiende por todo el cerebro y que alcanzará un grosor de unas cien células. Durante este tiempo y descontando la células de Cajal-Retzius de la capa primera, solo neuronas piramidales se reconocen en el cerebro y todas ellas ancladas funcionalmente a la capa primera. Consideramos que la neurona piramidal es una innovación evolutiva del mamífero.

La necesidad, de todas las neuronas piramidales de alcanzar la capa primera y de establecer contactos funcionales con las células de Cajal-Retzius, determina su distintiva morfología, su localización cortical y eventualmente parte de su función. Durante el desarrollo cortical, cualquiera neurona piramidal necesita alargar su dendrita apical para acomodar la llegadas de las siguientes neuronas a la capa primera, sin perder ni su anclaje funcional con las célula de Cajal-Retzius ni su lugar, estrato o lámina cortical. De tal manera que las primeras en alcanzar la capa primera tendrán la dendrita apical más larga y las últimas en llegar la tendrán más corta. Las dendritas apicales de las restantes piramidales tendrán longitudes intermedias. La longitud de la dendrita apical de cada neurona piramidal determina cuando alcanzó la capa primera y, por lo tanto, su edad, su tamaño y su estrato cortical. Este tipo de evolución también determinará la morfología, el tamaño y, eventualmente, la función de las neuronas piramidales del cerebro de todos los mamíferos.

Entre las 15 y 16 semana de embarazo, las piramidales más profundas, más viejas y más grandes comienzan su maduración funcional ascendente al establecer contactos con fibras talámicas que, a esta edad, alcanzan este estrato piramidal profundo. La maduración funcional de estas piramidales profundas establece el primer estrato piramidal funcional (P1) a través del cerebro humano. Durante este tiempo, las neuronas profundas de la subplaca (células de Martinotti y pseudo-piramidales) comienzan a perder sus anclajes funcionales con la capa primera y a regresar estructural y funcionalmente. A esta edad, las neuronas piramidales del cerebro en colaboración con las células de Cajal-Retzius y las fibras talámicas asumen la función principal y definitiva del cerebro. A esta edad, el cerebro humano atraviesa por una transición fundamental, transformándose de un cerebro funcionalmente primitivo en uno funcionalmente de mamífero.

De las 18 a las 22 semanas de embarazo, el niño añade a su cerebro, el estrato piramidal 2 (P2). Las neuronas piramidales inmediatamente por encima del estrato P1, comienzan a desarrollar dendritas basales y espinas dendríticas proximales. La maduración funcional de las neuronas piramidales del segundo estrato coincide con la llegada a este nivel de fibras ascendentes talámicas.

De las 22 a las 30 semanas de embarazo, el cerebro el niño añade otro estrato piramidal (P3) a los P1 y P2 ya existentes. A esta edad, las fibras que llegan al

cerebro alcanzan este nivel y establecen contactos funcionales con estas piramidales y aumentan los ya establecidos con los estratos piramidales ya formados.

De las 30 a las 34 semanas otro estrato funcional piramidal (P4) se añade por encima de los ya existentes (P1-P3). El desarrollo funcional de las piramidales del estrato P4, coincide con la llegada a este nivel de fibras ascendentes.

A las 35 semanas de embarazo, otro estrato piramidal funcional (P5) se añade a los ya existentes (P1-P4). La neuronas piramidales de este nivel comienzan a desarrollar dendritas basales y espinas dendríticas al establecer contactos con las fibras aferentes que han alcanzado este nivel cortical.

El cerebro del niño recién nacido se caracteriza por la maduración funcional de un estrato piramidal P6, que se añade a los ya existentes (P1-P5). La formación del estrato piramidal P6 es específica y distintiva del cerebro humano que lo diferencia del cerebro de otros primates. Es importante señalar que el cerebro del niño recién nacido (al igual que el de todos los mamíferos que he podido estudiar) tiene aún un estrato de pequeñas neuronas piramidales indiferenciadas inmediatamente por debajo de la capa primera. Este estrato representa el residuo de la placa piramidal original y su maduración funcional ocurrirá durante la vida postnatal. Por lo tanto es posible que un nuevo estrato funcional piramidal (P7) se añada al cerebro humano durante su evolución y maduración postnatal.

La evolución postnatal de este estrato piramidal residual es posible que prepare al animal para enfrentarse a nuevas e inesperadas situaciones que requieran de una también nueva actividad motora. En el hombre, la evolución postnatal de este estrato piramidal residual, junto con el estrato P6, podría explicar aquellas facultades motoras (hablar, escribir, pintar, componer e interpretar música, etc.) que son únicas y distintivas del ser humano. Estos dos estrato piramidales podrían representar el substrato anatómico de estas facultades o capacidades exclusivamente humanas.