

Desarrollo y maduración de la función cerebral

S. Martínez. Instituto de Neurociencias. UMH-CSIC. Universidad Miguel Hernández

Introducción

Durante el desarrollo cerebral existen periodos específicos para el desarrollo de determinadas estructuras cerebrales. Como consecuencia de ello, estos periodos vienen caracterizados por la puesta en marcha y/o maduración funcional de los sistemas neurales derivados de estas estructuras. El conocer estos periodos es fundamental para poner en práctica los mecanismos necesarios que favorezcan el adecuado desarrollo de estos sistemas y actuar sobre ellos utilizando los estímulos más adecuados. Un cerebro bien formado es requisito necesarios para desarrollar un proyecto de vida y mantener niveles de autonomía y mas duraderos. La actividad del cerebro influye sobre la mental y física del individuo.

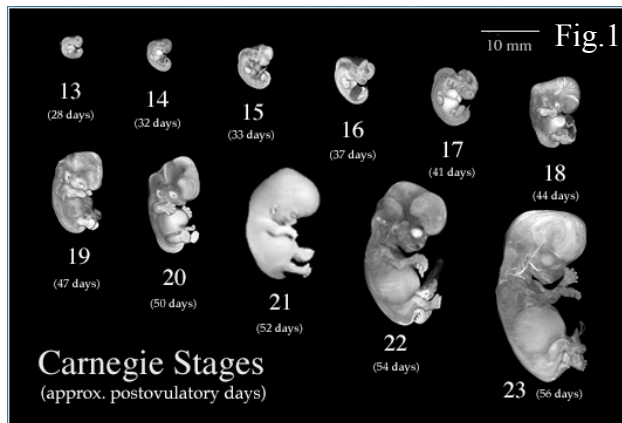
Repasaremos los periodos críticos del desarrollo cerebral en humanos, desde sus aspectos morfológicos y funcionales, que representan la plataforma sobre la que deben articularse las actuaciones que pretenden mejorar la función cerebral.

Aspectos importantes del desarrollo neural:

Durante las primeras fases de la vida embrionaria la información genética (puesta de manifiesto por la expresión de genes) regula de forma precisa el desarrollo del tubo neural (estructura que dará lugar al cerebro). Las células del tubo neural *proliferan* dividiéndose para originar abundantes neuronas (y los otros tipos de células del sistema nervioso, como la glia). Estas neuronas una vez generadas son portadoras de la información necesaria para moverse siguiendo rutas *migratorias* adecuadas y establecer los *contactos* (sinapsis neuronales) correctos con otras neuronas o con otros tipos de dianas, como los músculos (por ejemplo).

Esta información genética confiere a la células cerebrales la identidad para diferenciarse en diferentes tipos funciones (según el neurotransmisor que usen serán activadoras

o inhibitoras y según su morfología serán neuronas locales o de proyección; o bien serán células de la glia).

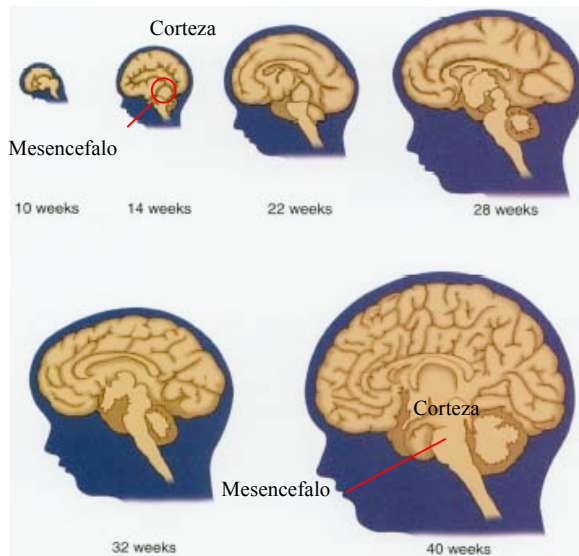


Proliferación:

La proliferación (multiplicación) celular durante las primeras fases del desarrollo produce un aumento muy significativo del volumen cerebral debido a la generación de células nuevas. En los dos primeros meses de vida embrionaria (entre la semana 6 y la 8 de gestación) se producirán casi todas las neuronas que el cerebro va a tener a lo

largo de la vida (unos 100 billones)(Fig. 1). Aunque en otros mamíferos se ha encontrado un proceso de neurogenesis (formación de nuevas neuronas a partir de progenitores), en el hombre parece que este proceso no es muy importante. La velocidad de la división celular esta regulada por la expresión de genes del desarrollo, siendo diferente entre las regiones del tubo neural. Así las regiones que proliferan mas se harán grandes, como la corteza cerebral del telencéfalo; mientras que las que proliferan menos se quedarán relativamente más pequeñas, como el mesencéfalo (Fig. 2).

Alteraciones del proceso de proliferación y generación neuronal producen severas malformaciones y anomalías cerebrales, que si llegan a termino aparecen como anencefalia, esquizencefalia, asociadas a cerebros pequeños (microcefalias). Aunque la mayoría de las ocasiones los embriones son abortados.



Migración:

Las neuronas generadas en el epitelio ventricular han de moverse hacia otras partes mas superficiales de la pared neural para formar acumulaciones celulares que se llaman núcleos o capas (dependiendo de la forma de agruparse). En líneas generales las neuronas de un núcleo suelen estar procesando el mismo tipo de información. La migración neuronal ocurre en la corteza cerebral entre la 8 y la 10 semanas de gestación, para establecer las capas corticales, que estarán completas hacia el sexto mes.

Hacia el 7 mes empiezan a aparecer las diferencias estructurales entre las regiones funcionales del cerebro. Pero, sin embargo la corteza del recién nacido es también es muy inmadura, con abundantes células en las capas II y IV, que se diferencian después del nacimiento (*G. Meyer. Genetic control of neuronal migrations in human cortical development. Springer. 2007*). La diferenciación de las células de la corteza sigue a su migración y es variable según el tipo neuronal: en la corteza cerebral sus células se diferencian primero las pirámides de las capas 5 y 3 (hacia las semanas 26 y 27), mientras que las interneuronas aparecen al mismo tiempo aproximadamente, pero maduran mas tarde, incluso en la vida postnatal.

Las alteraciones de la migración generan la distribución anómala de las células (ectopías celulares) que en muchos casos se asocian a un cerebro con pocas circunvoluciones (macrogiuria y/o lisencefalia), epilepsia y un gran retraso psicomotor.

Sinaptogenesis:

El establecimiento de contactos (*sinapsis*) entre las neuronas es un proceso fundamental para permitir un adecuado funcionamiento cerebral. A través de las sinapsis, y mediante el uso de neurotransmisores, una neurona transfiere información a la neuronas siguientes, y así sucesivamente para establecer los circuitos del cerebro. Estos circuitos funcionan integrando y transmitiendo informaciones variadas, por lo que se clasifican como circuitos visuales (los encargados de manejar la información visual), auditivos (si la información es auditiva), motores (si transmiten órdenes motoras), etc. En la corteza cerebral los circuitos van procesando información cada vez mas elaborada, que discurre desde las áreas cerebrales primarias (que reciben información única y directa) hacia áreas de asociación, donde los circuitos transmiten información de varias categorías (polimodal).

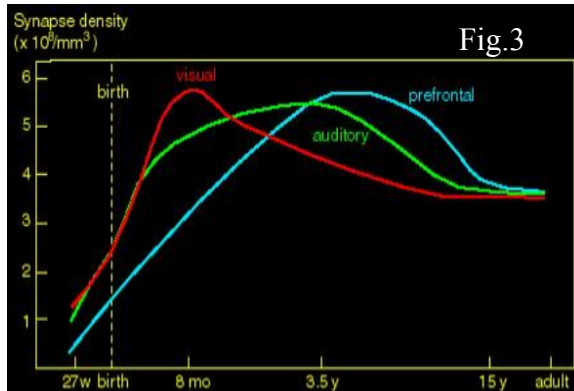
El desarrollo de las conexiones entre neuronas es muy variable según las áreas cerebrales: mientras que las proyecciones del tálamo a la corteza se pueden ver hacia la semana 11-13 de desarrollo, los axones entran en la placa cortical (futura corteza cerebral) en las semanas 23-25, arborizándose dentro de la corteza en la semana 28. Las conexiones entre capas corticales se desarrollan hacia las semanas 26-29 en la corteza visual, pero las conexiones entre áreas corticales (horizontales) solo se desarrollan en la etapa fetal tardía y postnatal temprana. Así las conexiones entre V1 y V2 de la corteza cerebral maduran hacia los 4 meses de edad postnatal.

En relación con el desarrollo de las sinapsis hay dos elementos importantes:

- El patrón temporal del desarrollo sináptico de las diferentes regiones
- El máximo número de sinapsis por unidad de volumen en diferentes regiones y estadios del desarrollo. Es posible que el pico máximo de sinapsis por unidad de volumen determina la complejidad del procesamiento neuronal de una región determinada.

El proceso de formación de sinapsis varía en las regiones cerebrales, siendo en general más precoz en regiones con funciones más básicas, mientras que en las regiones implicadas en aprendizaje y adaptación son más tardías.

La sinaptogénesis en la corteza cerebral ocurre de forma masiva en los dos primeros



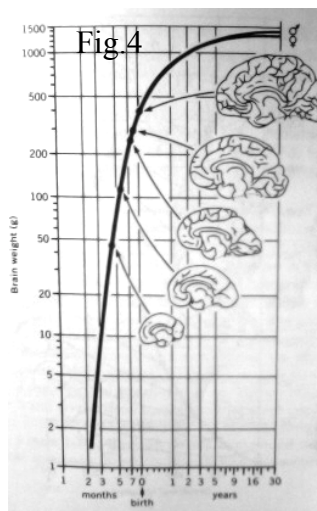
años de vida, pero con un patrón diferente para cada región (Fig. 3). Esto, junto con el proceso de mielinización (ver más abajo) marca de forma muy importante el desarrollo de la función de los sistemas relacionados con estas regiones.

Ahora bien, la formación de contactos sinápticos estables, necesarios para la transmisión de las señales entre las neuronas, es muy dependiente de la función; es decir, de la interacción con

factores ambientales (epigenéticos) que pueden modificar de forma muy significativa el proceso.

Como vemos la formación de sinapsis es mayor durante los 2 primeros años de vida en la mayoría de las áreas corticales, lo que conlleva un incremento del gasto energético cerebral en estas edades tempranas, necesario para mantener la gran actividad sináptica. Esta es a su vez necesaria para mantener los contactos. Aquí estriba la potencialidad de la atención temprana, que actuando sobre el ambiente puede mejorar el desarrollo y la maduración cerebral.

Este aumento de la densidad sináptica va asociado al aumento del volumen de la corteza cerebral y el crecimiento del cerebro (Fig. 4). Las corteza somatosensorial y la visual son las primeras en alcanzar el máximo volumen, seguidas de la temporal y parietal de asociación, para ser las más tardías la prefrontal y la temporal lateral.



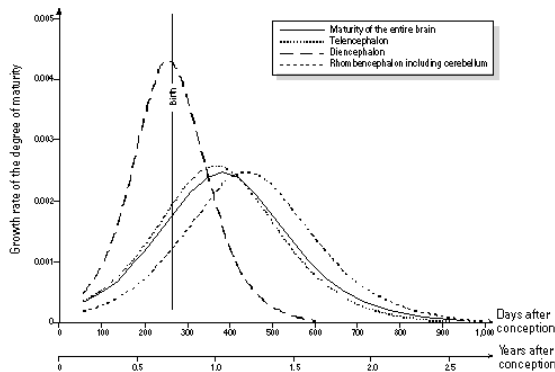
Una vez acabado este proceso de formación sináptica comienza un proceso de poda sináptica que eliminará aquellos contactos no funcionales o menos adaptativos. En esta fase las influencias del entorno que pueden alterar la función tienen una gran importancia, y nos permiten adaptar nuestro cerebro al entorno en el que nos movemos. Esto ocurre durante la adolescencia y es la base de los cambios importantes característicos de este periodo (incluyendo la resiliencia o protección, que nos va a permitir desarrollar mecanismos de resistencia a factores nocivos internos y externos).

- D. Romer and E.F. Walter. *Adolescent psychopathology and developing brain*. Oxford University Press. 2007.

- Guo-qiang Bi and Mu-ming Poo. *Synaptic modification by correlated activity: Hebb's Postulate Revised*

Annu. Rev. Neurosci. 2001. 24:139-66

Finalmente con el proceso de mielinización se produce el recubrimiento de los axones (fibras nerviosas) y la mejora de la transmisión del impulso nervioso. Con ello se completa la maduración cerebral (Fig. 5). Las áreas corticales que intervienen en las funciones mentales más complicadas, por ejemplo: la corteza prefrontal dorsolateral, donde se encuentra el sistema de



control ejecutivo del cerebro (controla y ejecuta el comportamiento voluntario del individuo), maduran funcionalmente las últimas en el cerebro (aproximadamente hacia los 20 años). Este proceso que ocurre en la adolescencia es fundamental para asentar las conexiones adecuadas que establecerán los cimientos sobre los que se construyen los rasgos de la actividad mental futura.

En la fase adulta y en el anciano se van perdiendo conexiones, pero la existencia de plasticidad sináptica puede siempre mantener la actividad cerebral dentro de los parámetros idóneos.

El espectacular desarrollo del cerebro en la etapa postnatal temprana ha generado argumentos para pensar en los beneficios de un comienzo temprano en la educación infantil. Se usan tres argumentos basados en los hallazgos de neurodesarrollo para apoyar esta iniciativa:

- El desarrollo de un gran número de conexiones neuronales durante la primera infancia.
- Existencia de periodos críticos en los que experiencia influencia el desarrollo del cerebro.
- Entornos enriquecidos producen más sinapsis en modelos animales.

Pero queda mucho por descubrir y entender para poder aplicar de forma definitiva estos axiomas a la enseñanza, con la tranquilidad de estar haciendo lo adecuado. Veamos:

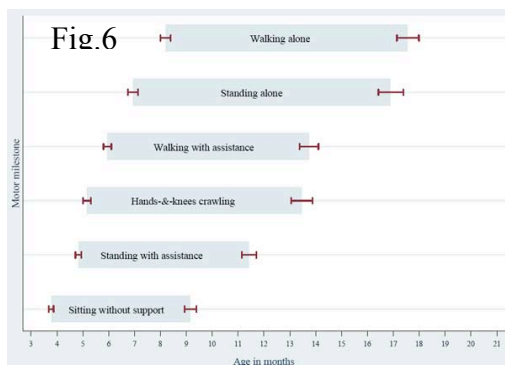
- 1) Si que hay una mayor facilidad para generar nuevas conexiones en los neonatos, pero la sinaptogénesis en cada región va asociada a la maduración paralela de las neuronas a contactar, así como el sistema funcional del que forman parte. Esto es necesario para que el sistema de desarrollo de forma armónica. Así que estimular la formación de contactos entre neuronas no suficientemente maduras o forzar el desarrollo de contactos anómalos entre regiones, no parecen procedimientos que deban seguirse en el manejo de niños normales. Sin embargo si pueden ser de cierta utilidad si se aplican de forma moderada en niños con anomalías de la función cerebral.

- 2) La existencia de periodos críticos para el desarrollo de sistemas funcionales. Vamos a repasar los periodos críticos que se han visto para los diferentes sistemas funcionales:

- *Sistema auditivo:* El neonato tiene razonablemente maduro este sistema. Las estructuras del órgano están bien desarrolladas y el nervio acústico está mielinizado, así como sus conexiones con el colliculo inferior y el n. geniculado medial. En cambio la mielinización de las proyecciones auditivas sobre la corteza no se completa hasta los 4 años. La función auditiva mejora en los 2-3 días postparto por el drenaje del líquido aminotóxico retenido en el oído medio. El oído externo adquiere la conformación adulta al año. La agudeza auditiva del neonato es mayor que la del adulto para los mismos sonidos y aumenta hasta los 7-10 años. El neonato localiza los sonidos, a los 2 meses reconoce patrones temporales de sonidos y a los 6-11 meses reconoce melodías sencillas con 3-6 notas e identifica la voz humana, reconociendo sobretodo la materna.
- *Sistema visual:* Durante el sexto mes de gestación los párpados del feto se abren y la fovea (área central de la retina) se desarrolla. Al nacimiento el nivel de agudeza es 20-30 veces más bajo que en la edad adulta, el foco está fijo a 30 cm de distancia. El n.

geniculado lateral no esta completamente maduro (algunas interneuronas llegaron al núcleo en la etapa postnatal). Durante el primer año postnatal se desarrolla mucho la corteza visual. El desarrollo de la corteza visual y el establecimiento de conexiones adecuadas precisa de la normal exposición a estímulos. Esta exposición es necesaria durante los primeros años de vida, si no se produce el sistema nunca se desarrollara con normalidad. La visión binocular aparece hacia la sexta semana postnatal y esta bien establecido para el 4 mes. Hacia el 6 mes de desarrollan los movimientos conjugados y la visión del color.

- *El olfato y el gusto:* Ambos están bien desarrollados al nacimiento.
- *Somestesia:* El funcionamiento adecuado depende de la mielinización de las raíces posteriores y del lemnisco medial, que se completa durante el primer año de vida. Los mapas somestésicos son alterables a lo largo de la vida mediante la experiencia.
- *Sistemas motores:* La actividad motora se desarrollo temprano durante la gestación. El embrión se mueve durante el segundo trimestre de gestación, antes de ser sensible a ninguna estimulación (primacía del sistema motor sobre el sensorial durante el desarrollo). El comportamiento motor del embrión se genera espontáneamente y parece ser necesario para inadecuado desarrollo de la inervación motora. Pero la actividad motora del neonato es de tipo reflejo. El desarrollo postnatal de las habilidades motoras



es progresivo y dependiente del desarrollo de la mielinización del sistema (Fig. 6).

En relación con los sistemas de regulación motora van madurando de forma precoz, excepto el cerebelo donde la neurogenesis en la capa granular externa continua hasta los 18 mese de vida postnatal.

- *Sistemas de integración:*
 - o *Las áreas de asociación:* Las áreas corticales de asociación son la ultimas en mielinizarse, quedando en la corteza frontal la generación

de neuronas granulaes. La corteza frontal madura entre los 12 y 20 años.

- o *Comisuras interhemisféricas:* Los axones cruzan las comisuras telencefálicas en la etapa fetal, pero no son funcionales hasta mucho mas tarde. Los niños entre 1 y 3 años presentan funcionalmente un cerebro dividido; entre lo 3 y los 5 años comienzan a tener intercambio de información entre las manos y el sistema esta funcional a los 5 años. El tamaño del cuerpo calloso se ha relacionado con el potencial intelectual; aunque como sabemos en el cerebro el tamaño no importa y en este caso también es aplicable la duda para estos estudios.
- o *Sistema limbico:* Estructuralmente esta completamente formado durante el desarrollo (entre los mese 3 y 5 del desarrollo). Existe neurogénesis postnatal en el giro dentado, neuronas de los granos. Este territorio es también donde asienta la neurogénesis adulta, fenómeno relacionado con su papel en el aprendizaje y memoria.
- o *Areas del lenguaje:* Puesto que la mielinización de las áreas corticales de asociación se produce durante la infacia tardía, parece que la producción inicial de lenguaje, sonidos producidos entre el 2 y 3 meses, es producto de actividad subcortical. La ecolalia característica del 4-7 mes refleja en inicio de las conexiones cortico-subcorticales. El aprendizaje de las funciones articuladas del habla cominazan entre los 16 y 24 meses, manteniendose hasta los 5-6 años. El reconocimiento de sonidos específicos del lenguaje precisa de la exposición al lenguaje al menos antes de los 6 años.

Aunque existen estos periodos críticos o favorecedores del desarrollo de los sistemas neurales, siempre se han podido recuperar la mayoría de las funciones fuera de los periodos, si se actúa con los estímulos adecuados.

- 3) Los entornos enriquecidos aumentan en animales el número de conexiones y la complejidad de los árboles dendríticos. Pero se ha visto que los estímulos necesarios son LOS NORMALES para el entorno en el que se desarrolla nuestra actividad; estimulación en exceso o estímulos extraños pueden generar el efecto inverso.

Los problemas que presentan la discapacidad mental y la demencia

Cuando hay problemas añadidos que producen una alteración en el desarrollo y la maduración cerebral o bien agentes externos que alteran de forma importante la función cerebral aparecen los estados de discapacidad mental (por alteraciones del desarrollo y maduración durante la infancia) o la demencia (que suele ocurrir en ancianos). Estos estados casi siempre van asociados a estados de dependencia.

Es importante saber que muchos de estos estados tienden a empeorar de forma progresiva si no se actúa sobre ellos. Ahora bien, siempre responden positivamente (disminuyendo el deterioro estructural y permitiendo mejores niveles de actividad y adaptación) si se tratan adecuadamente. El cerebro siempre tiene capacidad reactiva.

Bibliografía adicional:

- Blakemore SJ and Frith U. Cómo aprende el cerebro. Ariel. 2007.
- Gardner, H. Arte, Mente y Cerebro. Paidós Surcos. 2005.
- Gould S.J. La falsa medida del hombre. Crítica. Barcelona. 2004.
- Pincus, J.H. & Tucker, G.J. Behavioral Neurology. Oxford Univ. Press. 2003.
- Puelles, L; Martínez, S. Y Martínez de la Torre. Neuroanatomía. Panamericana. 2008.
- Purves D et al., Principles of Cognitive Neuroscience. Sinauer Associates. 2008.
- Romer, D. & Walter, E.F. Adolescent Psychopathology and Developing Brain. Oxford Univ. Press. 2007
- Shonkoff JP; Meisels SJ. Handbook of Early Childhood Intervention. Cambridge. 2000
- Spreen, O; Risser, A. and Edgell D. Developmental Neurobiology. Oxford Univ P. 1995
- Turk, J; Graham, P & Verhulst, F. Child and Adolescent Psychiatry. Oxford Univ. Press. 2007