

# CRITERIS BIOQUÍMICS DE RECONeixEMENT DE LES ETAPES DE MADURACIÓ DEL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL EN L'ESPÈCIE HUMANA

## I. INTRODUCCIÓ

Comunicació presentada el dia 16 de desembre de 1976  
per

**JOAN SABATER I TOBELLA**

Director de l'Institut Provincial de Bioquímica Clínica de la Diputació Provincial  
de Barcelona. Fundació «Juan March». Cerdanyola (Vallès Occidental).

### SUMMARY

**Biochemical criteria to recognize the maturation stages  
of central nervous system in the human species.**

#### **I. Introduction**

*The biochemical variations occurring in brain during development are particularly important in order to establish objective criteria of maturation. The present study concerns the biochemical maturation of the human brain between the 20 th. and the 40 th. week of gestation. It should be emphasized that few data have been reported relative to the human species and specially at this stage of development. The material came from the necropsic studies of Instituto Provincial de Prematuros. In accordance to the developmental nomenclature introduced by McIlway the study comprises the end of the stage I, the stage IIa and the beginning of stage IIb. Weight, protein, DNA, RNA, total lipid, ganglioside, phospholipid, cholesterol, sulfatide, cerebroside and the enzymatic activities, glucose-6-phosphate-dehydrogenase, lactic dehydrogenase, malate dehydrogenase and NADP-isocitric dehydrogenase were the parameters investigated.*

Les complexes interrelacions entre les diferents estructures cerebrals aixís com les variacions que des d'un punt de vista bioquímic tenen lloc en el cervell en desenvolupament, en fan l'estudi molt important, tant pel seu propi interès científic, com per les conseqüències que sobre els criteris de reconeixement de la maduració cerebral se'n poden desprendre i que, en un futur, ajudin a entendre bioquímicament el cervell del deficient mental o conèixer les bases bioquímiques de les malalties degeneratives del sistema nerviós central.

La majoria d'investigacions sobre l'ontogènesi del sistema nerviós central s'han realitzat en animals d'experimentació. La rata és, concretament, l'animal més estudiat pel fet que el seu procés de mielinització és postnatal. En canvi, no hi ha hagut massa aportacions sobre l'evolució bioquímica del sistema nerviós humà al llarg de la seva ontogènesi i d'aquí el nostre interès en planificar la investigació que, amb l'ajuda d'una beca d'investigació en equip donada per la Fundació «Juan March», ens ha ocupat durant quatre anys.

El material necròptic de què disposàvem era el procedent de l'Institut Provincial de Prematurs, centre amb el que ens uneix una estreta col·laboració. A la vista de les seves estadístiques centràrem el nostre estudi en el període comprès entre les setmanes 20 i 40 de gestació. Això, per altra banda, era particularment encertat, ja que les dades existents a la literatura, poques, eren de centres que disposaven de material provinent d'avortaments autoritzats i en els països que tenen l'avortament legalitzat acostuma a practicar-se aquest entre les setmanes dotzena i setzena de l'embaràs —és a dir, abans de la setmana 20 que inicia l'interval del nostre estudi. Alguns treballs aïllats feien referència a material provinent de clíniques pediàtriques, en general nens amb alguns mesos o anys de vida, és a dir, més endavant del període de 40 setmanes de gestació, límit superior del nostre interval d'estudi.

Una de les primeres dificultats que sorgeixen quan es pretén definir les fases de la maduració cerebral, és que les diferents regions del sistema nerviós central no es desenvolupen simultàniament i que, a més, hi ha grans diferències d'una espècie a l'altra. El naixement no és un punt de referència comú per a la maduració del sistema nerviós en les diferents espècies animals i així podem distingir espècies que mielinitzen prenatalment (conill porquí), que ho fan perinatalment (espècie humana) i que ho fan postnatalment (rata).

Clàssicament, la maduració cerebral s'ha subdividit en quatre etapes que no corresponen a temps de desenvolupament sinó a etapes morfològiques. Aquestes etapes, comunes en general per a tots els mamífers però diferents quant al seu *timing*, les podem resumir en:

- Etapa I Organogènesi i multiplicació neuronal.
- Etapa II Moments de màxima activitat ontogènica.
  - II a) Període de creixement axonal i dendrític, multiplicació glial i desenvolupament de la mielinització.
  - II b) Període que es superposa a l'anterior però en el qual domina la quantitat d'aquells processos, és a dir, el període de màxim increment de pes del cervell.
- Etapa III El cervell madur, etapa «estable».
- Etapa IV Regressió senil.

Tenint en compte que l'espècie humana és de maduració perinatal, era de suposar que el nostre estudi, centrat entre les 20 i 40 setmanes de gestació, ocupés el final de la etapa I i entrés de ple en la fase II a) i

en els inicis de la II b), períodes també de gran interès puix s'enmarquen dins del període de màxima vulnerabilitat del sistema nerviós enfront de noxes externes o d'alteracions metabòliques, cosa que tindrà una gran repercussió sobre el futur mental de l'individu.

Un altre problema que es presenta en estudiar el sistema nerviós central és la seva gran heterogeneïtat. Heterogeneïtat cel·lular i al mateix temps gran heterogeneïtat d'estructures, cosa que condiona que el seu desenvolupament no pugui interpretar-se com d'evolució harmònica. Ben al contrari, hem d'acceptar forçosament diferències en la ontogènesi de diferents estructures, àdhuc molt pròximes o contigües des d'un punt de vista anatòmic. Per tal motiu hem realitzat el nostre estudi no en un homogeneïtat general de cervell, sinó que s'ha disseccionat en diferents parts anatòmiques ben definides com són: lòbul frontal, lòbul occipital, lòbul parietal, lòbul temporal, cerebel, nuclis, tronc i medulla. No obstant, coneixem també la limitació dins de la nostra divisió anatòmica, puix que es podria, de fet, intentar —a base de microtècniques— de definir més alguns centres anatòmics amb marcada individualitat funcional, i estudiar-ne la ontogènesi des d'un punt de vista bioquímic.

A l'hora de seleccionar els paràmetres a estudiar procurarem escollir-ne un conjunt que permetés, en principi, deduir algunes conclusions de tipus dinàmic. En cada mostra s'han realitzat les determinacions següents: Pes, proteïnes, DNA; RNA, lípids totals, gangliòsids totals i llur fraccionament, fosfolípids, colesterol, sulfàtids, cerebròsids, i, dins de les determinacions enzimàtiques s'escolliren la glucosa-6-fosfat deshidrogenasa, la lacticodeshidrogenasa, la malatodeshidrogenasa i la NADP —isocitricodeshidrogenasa. Els motius d'haver elegit cada un d'aquests paràmetres i llur significació biològica es comentarà en cada apartat concret pels ponents de cada tema.