

CAJAL Y LA ESTRUCTURA DEL SISTEMA NERVIOSO

— Por José M. López Piñero —

Catedrático de Historia de la Medicina de la Universidad de Valencia y Director del Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia de esa Universidad y del C.S.I.C. Codirigió el «Diccionario Histórico de la Ciencia Moderna en España», realizado con ayuda de la Fundación Juan March.



Cajal es todo lo contrario de un «clásico» científico olvidado, tanto en España como en la comunidad científica internacional. En nuestra sociedad se ocupan continuamente de él libros, artículos periodísticos y trabajos de revistas especializadas, ha sido el tema de películas y series de televisión, tiene dedicadas calles en casi todas las poblaciones del país, se le han erigido numerosos monumentos y su mención resulta obligada en cuanto se habla de la investigación en España y de otros temas afines. No cabe duda de que la figura de Cajal ha sido mitificada y que, como todos los mitos, se ha convertido en un tópico.

La mitificación de Cajal fue consecuencia directa del hecho de que se le reconoció internacionalmente como una figura científica

* BAJO la rúbrica de «Ensayo», el Boletín Informativo de la Fundación Juan March publica cada mes la colaboración original y exclusiva de un especialista sobre un aspecto de un tema general. Anteriormente fueron objeto de estos ensayos temas relativos a la Ciencia, el Lenguaje, el Arte, la Historia, la Prensa, la Biología, la Psicología, la Energía, Europa, la Literatura y la Cultura en las Autonomías. El tema desarrollado actualmente es «Ciencia moderna: pioneros españoles».

En números anteriores se han publicado los Ensayos dedicados a Severo Ochoa, por David Vázquez Martínez; a Blas Cabrera Felipe (1878-1945), por su hijo, el profesor Nicolás Cabrera; a Julio Rey Pastor, matemático, por Sixto Ríos García, catedrático de la Universidad Complutense; a Leonardo Torres Quevedo, por José García Santesmases, catedrático de Física Industrial y Académico de número de la Real Academia de Ciencias; y Jorge Juan y Santacilia, por Juan Vernet Ginés, catedrático de árabe de la Universidad Central de Barcelona.

de primer rango en un momento muy especial de nuestra historia: la «España vencida y humillada» que siguió al desastre colonial de 1898. Sus grandes triunfos científicos fueron acogidos con avidez por una sensibilidad colectiva neurotizada, que había empezado a avergonzarse de lo español como sinónimo de ineficacia y de fracaso. Convertidos en noticias de primera página, dichos triunfos le proporcionaron una popularidad inmensa, como nunca ha tenido un científico en nuestra sociedad. Por otra parte, las minorías intelectuales más influyentes asumieron el fenómeno desde el talante dolorido propio del nacionalismo masoquista de los que aspiraban a la «regeneración» de España. Se configuró de esta forma la imagen tópica de Cajal todavía hoy vigente, caracterizada principalmente por dos afirmaciones que falsean gravemente la realidad. La primera de ellas es que fue un investigador sin raíces en la tradición científica española, «surgido por generación espontánea», como llegó a decir Ortega y Gasset. La segunda, que fue un genio solitario que trabajó aislado desde todos los puntos de vista, siendo expresión eminente del individualismo que los ensayistas triviales atribuyen a un supuesto carácter español. Más tarde, a estas dos afirmaciones se ha sumado el recurso más socorrido de la literatura panegírica poco rigurosa: la exaltación retórica del «sabio incomprendido y sin medios».

En esta ocasión, sin embargo, no voy a ocuparme de esta imagen tópica, ni tampoco de la forma en la que la vida y la obra de Cajal se integraron en la España de su tiempo. Desearía traer a un primer plano su pervivencia en la comunidad científica internacional. Lo mismo que Darwin, Pasteur, Virchow, Mendel o Claude Bernard, Cajal creó uno de los modelos que hoy sirven de núcleos de cristalización a las ciencias biológicas. Concretamente, formuló el vigente en la actualidad acerca de la estructura del sistema nervioso y los mecanismos básicos de su funcionamiento. De forma directa, su obra es uno de los fundamentos de los saberes acerca de la anatomía, la fisiología y las enfermedades nerviosas y, de modo indirecto, una de las contribuciones centrales en las que se apoyan la concepción de los organismos vivos y las ciencias de la conducta. Por ello, no resulta extraño que sea una figura familiar para cualquier cultivador de las neurociencias y conocida, en mayor o menor grado, por los que se dedican a otras áreas de la biología, la medicina o la psicología. Además, los análisis que los documentalistas están realizando en torno a las

citas bibliográficas de las publicaciones científicas han demostrado que la pervivencia de su obra no se limita a una mención genérica como fuente teórica original, tal como sucede en la mayoría de los autores «clásicos». Por el contrario, sus trabajos continúan siendo consultados y citados por los científicos actuales de todo el mundo en relación con cuestiones muy concretas, aparte de serlo también por motivos doctrinales de carácter general. Durante 1984, por ejemplo, fue el autor «clásico» más citado por las tres mil revistas científicas más importantes, según indica el repertorio *Science Citation Index*. Tuvo exactamente 382 citas, cifra por encima incluso de la correspondiente a las obras de Albert Einstein (336) y muy superior a las obtenidas por otros creadores de grandes modelos de la biología contemporánea, como Charles Darwin (230), Claude Bernard (151) o Rudolf Virchow (108).

Para situar el proceso que condujo a Cajal a la formulación del citado modelo desde una perspectiva científica internacional hay que recordar, en primer término, que el sistema nervioso fue el gran capítulo en el que culminó la investigación histológica de la segunda mitad del siglo XIX. Los primeros detalles descriptivos habían sido publicados en la primera parte de la centuria por autores como Ehrenberg, Schwann, Valentin, Purkinje, Remak y Pacini, labor que fue continuada después con el hallazgo de la neuroglía por Virchow (1854), de las terminaciones de los nervios motores por Kühne (1862), de las células piramidales de la corteza cerebral por Betz (1874), de la morfología de las vainas tendinosas de los nervios por Ranvier (1878) y con numerosas aportaciones de detalle de menor importancia.

Por encima de todos estos descubrimientos resultaba necesaria, sin embargo, una formulación doctrinal acerca de la estructura histológica del sistema nervioso. Un hito importante en esta línea fue la monografía titulada *Untersuchungen über Gehirn und Rückenmark des Menschen und der Säugethiere* (Investigaciones sobre el cerebro y la médula espinal del hombre y los mamíferos), que publicó en 1865 Otto F. K. Deiters. En ella quedó definida la constitución básica de la célula nerviosa como integrada por un *cuerpo celular* o *soma*, que contiene el núcleo, y por dos tipos de expansiones: las *protoplásmicas* y las *nerviosas*. Las *prolongaciones protoplásmicas*, de número muy variable en cada célula, fueron llamadas así por Deiters porque su aspecto interno se diferencia muy poco del protoplasma fundamental del soma; más tarde,

Wilhelm His las denominaría *dendritas* (de *dendron*, árbol) debido a su disposición frecuentemente ramificada. Las *prolongaciones nerviosas*, llamadas por His *neuritas* y de las que sólo existe una en cada célula, constituyen el elemento central de las fibras nerviosas, razón por la cual se las conoce también como *axones* o *cilindroejes*; sus colaterales nacen en ángulo recto o en forma parecida a una y griega.

Los trabajos que Kölliker venía realizando desde 1841 parecían abonar la tesis de que las células nerviosas eran elementos independientes, lo que en parte explica la acogida que veremos dispensó a las investigaciones de Cajal. Sin embargo, Joseph Gerlach, principal fundador de las técnicas de tinción histológica, defendió en 1871 que la sustancia gris de los centros nerviosos era una complejísima red integrada por la fusión de las dendritas de las diferentes células, en cuya formación participaban también las últimas colaterales de las neuritas. Basó dicha hipótesis —que durante más de una década aceptaron Kölliker y otras muchas figuras— en sus tinciones con el cloruro de oro, con las que creyó comprobar la continuidad de las fibrillas terminales de las dendritas con las de las células vecinas.

Impregnación cromoargéntica

La teoría reticular de Gerlach fue profundamente modificada por Camillo Golgi, cuya técnica de tinción fue, como veremos, el primer fundamento de la obra de Cajal y que compartiría con éste el premio Nobel de medicina de 1906. Su gran contribución consistió en idear un método apropiado para teñir las células nerviosas y sus prolongaciones: el de impregnación cromoargéntica. Con él investigó, a partir de 1873, la estructura de la sustancia gris cerebral, el cerebelo, los lóbulos olfatorios, etc. Tras publicar numerosos artículos, recogió sus observaciones en el libro *Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso* (1886). Apoyándose en ellas, formuló una serie de hipótesis, una de las cuales consistía en suponer la existencia de una red difusa de extraordinaria finura en la sustancia gris de los centros nerviosos. A diferencia de la postulada por Gerlach, esta red no estaría integrada por la continuidad de las dendritas, ya que Golgi había podido demostrar que éstas concluyen en cabos libres e indepen-

dientes, sino por la unión de las ramas terminales y colaterales de neuritas de varios tipos de células nerviosas.

A las teorías reticularistas de Gerlach y Golgi se opusieron varios autores, entre los que destacan His y Forel. Con sus investigaciones embriológicas, en especial las que publicó en 1886, His sentó el fundamento histogenético de la postura que defendía la independencia de las células nerviosas. Por su parte, August Forel (1887) revisó la obra de Golgi y relacionó sus resultados con datos procedentes de la anatomía patológica y la patología experimental, lo que le llevó a suponer que las terminaciones de las neuritas eran también libres e independientes. Estas críticas aisladas no llegaron, sin embargo, a superar el nivel de las opiniones hipotéticas. Básicamente continuaba vigente la situación que tres décadas antes había expuesto Virchow en su *Cellularpathologie* (1858), a consecuencia de «las numerosas dificultades que la sustancia gris ha presentado para la investigación histológica». Seguía siendo imposible reducir el sistema nervioso a los supuestos de la teoría celular sobre una base rigurosa e inequívoca y, todavía más, construir un modelo celularista de su estructura que sirviera de fundamento a la neurofisiología, la neuropatología y la clínica de las enfermedades nerviosas. Realizar ambas tareas iba a ser precisamente la principal aportación de Cajal.

Las posibilidades técnicas abiertas por el método cromoargéntico de Golgi no fueron al principio aprovechadas más que por el propio histólogo italiano y sus discípulos inmediatos. Por disciplina de escuela o prejuicios nacionalistas, las grandes figuras alemanas y francesas no le habían prestado la debida atención. Ranvier, por ejemplo, solamente lo había mencionado de pasada, sin preocuparse de ensayarlo y las dificultades prácticas que planteaba su aplicación desanimaron a los pocos autores que lo hicieron.

Cajal tuvo noticia del método de Golgi en 1887, al final de su estancia de cuatro años en Valencia como catedrático de anatomía. La década anterior, al cursar el doctorado en Madrid (1877), había sido iniciado en la observación microscópica por Aureliano Maestre de San Juan, cabeza entonces de la histología universitaria española, que apadrinó su tesis doctoral y fue después el principal apoyo científico y humano de sus primeros intentos de investigador. Durante sus años valencianos, Cajal había acabado por consagrarse a la histología, publicando un

Manual y varios artículos sobre detalles concretos de diferentes tejidos orgánicos. Esta etapa preliminar de su trayectoria científica terminó precisamente cuando en 1887 visitó el laboratorio que tenía en su domicilio de Madrid el neuropsiquiatra valenciano Luis Simarro: «Debo a Simarro —afirmó luego Cajal en sus *Recuerdos*— el inolvidable favor de haberme mostrado las primeras buenas preparaciones con el proceder del cromato de plata, y de haber llamado la atención sobre la excepcional importancia del libro del sabio italiano, consagrado a la inquisición de la fina estructura de la sustancia gris... A mi regreso a Valencia, decidí emplear en grande escala el método de Golgi y estudiarlo con toda la paciencia de que soy capaz. Innumerables probaturas, hechas por Bartual y por mí, en muchos centros nerviosos y especies animales, nos convencieron de que el nuevo recurso analítico tenía ante sí brillante porvenir». Estos ensayos con su discípulo Juan Bartual Moret —que luego sería el primer catedrático de histología de la Universidad de Valencia— quedaron interrumpidos por el traslado de Cajal, a finales de aquel mismo año, a Barcelona.

Siendo ya catedrático de histología, primero en Barcelona (1888-92) y después en Madrid, Cajal convirtió el método de Golgi en la primera arma técnica de su obra de investigador, sobre todo después de introducir la modificación que denominó «proceder de doble impregnación», que permitía obtener tinciones muy claras y casi constantes, incluso en las estructuras nerviosas más complejas. Por otra parte, consideró como «resorte principal» y «causa verdaderamente eficiente» de sus espectaculares descubrimientos la utilización del *método ontogénico*, es decir, el estudio de los centros nerviosos de embriones de aves y mamíferos, en lugar de comenzar directamente con los de animales adultos, como hasta entonces se había hecho. Explicó esta alternativa con una metáfora muy expresiva: «El (medio) más natural y sencillo al parecer, pero en realidad el más difícil, consiste en explorar intrépidamente la selva adulta, limpiando el terreno de arbustos y plantas parásitas, y aislando cada especie arbórea tanto de sus parásitos como de sus congéneres... Mas, semejante táctica resulta poco apropiada a la dilucidación del problema propuesto, a causa de la enorme longitud y extraordinaria frondosidad del ramaje nervioso, que inevitablemente aparece mutilado y casi indescifrable en cada corte... Puesto que la selva adulta resulta impenetra-

ble e indefinible, ¿por qué no recurrir al estudio del bosque joven, como si dijéramos, en estado de vivero?... Escogiendo bien la fase evolutiva (del embrión)... las células nerviosas, relativamente pequeñas, destacan íntegras dentro de cada corte; las ramificaciones terminales del cilindroeje dibújanse clarísimas y perfectamente libres; los nidos pericelulares, esto es, las articulaciones interneuronales, aparecen sencillas, adquiriendo gradualmente intrincamiento y extensión; en suma, surge ante nuestros ojos, con admirable claridad y precisión, el plan fundamental de la composición histológica de la sustancia gris».

Sobre estas bases, Cajal se dedicó a la investigación, «no ya con ahínco, sino con furia». Su actividad científica durante 1888 y 1889 fue tan intensa que, para dar a conocer sus trabajos, además de enviar artículos a diferentes publicaciones periódicas, tuvo que editar a su costa una *Revista trimestral de Histología normal y patológica*, de la que solamente aparecieron tres números. Sin embargo, los diez trabajos que publicó en ella abrieron una nueva etapa en el conocimiento de la estructura del sistema nervioso.

Capa molecular del cerebelo

En el trabajo que inició dicha serie, titulado *Estructura de los centros nerviosos de las aves*, Cajal demostró por vez primera con datos inequívocos que las ramificaciones de las neuritas no acaban en la sustancia gris en una red difusa, sino mediante arborizaciones libres. Lo consiguió, en concreto, al estudiar el axón de las llamadas *células estrelladas pequeñas* de la capa molecular del cerebelo. A esta observación crucial añadió, tres meses después, otros dos hallazgos de parecida importancia, en el artículo *Sobre las fibras nerviosas de la capa molecular del cerebelo*: el primero fue el descubrimiento del axón de los *granos*, diminutas células de la corteza cerebelosa, que se divide a diversas alturas en ángulo recto, produciendo unas larguísimas proyecciones, que denominó *fibras paralelas* por discurrir paralelamente al sentido de la circunvolución cerebelosa: el segundo, el de las *fibras trepadoras* que, procedentes de los ganglios de la protuberancia, cruzan sin ramificarse las capas de los granos para contactar con las células de Purkinje, elementos de grueso soma piriforme descritos por

este gran histólogo checo en 1838. Ambos hallazgos volvieron a confirmar que la transmisión de los impulsos nerviosos se hacía por contacto, desmintiendo de modo terminante la teoría reticular.

Casi simultáneamente, en dos trabajos aparecidos en mayo y agosto de 1888, Cajal consiguió también reducir a los nuevos supuestos la estructura de la retina, que continuará después investigando varios años hasta la aparición de su clásica monografía sobre el tema, primero en francés (1892) y luego en alemán (1894). El tercer territorio en el que demostró la individualidad de las células nerviosas y la terminación por contacto de sus prolongaciones fue la médula espinal, en la que concentró sus esfuerzos durante 1889. No solamente volvió a desmentir la existencia en la sustancia gris medular de una red difusa protoplásmica y axónica o solamente axónica, sino que dio a conocer la arquitectura celular y la disposición de las vías que constituyen esta porción intrarraquídea del sistema nervioso. Como afirma Diego Ferrer, con sus trabajos sobre la misma, «pudo establecer la marcha de la corriente nerviosa y las bases anatómicas que explican el paso de la excitación en los actos reflejos». Resulta casi increíble que, en marzo de aquel mismo año, publicara además un trabajo acerca de la estructura del lóbulo óptico y el origen de los nervios ópticos, en el que demostró que la terminación de las fibras nerviosas sensoriales llegadas de la retina se realiza también por contacto, mediante arborizaciones libres en torno a las células.

Cajal resumió su *nueva verdad* de 1888 y 1889, sobre la morfología y las conexiones de las células nerviosas en la sustancia gris, en cuatro puntos o leyes que consideró «puro resultado inductivo del análisis estructural del cerebelo... confirmadas después en todos los órganos nerviosos explorados»:

«1.^a Las ramificaciones colaterales y terminales de todo cilindroeje acaban en la sustancia gris, no mediante red difusa, según defencian Gerlach y Golgi con la mayoría de los neurólogos, sino mediante arborizaciones libres, dispuestas en variedad de formas (*cestas* o *nidos* pericelulares, ramas trepadoras, etc.).

«2.^a Estas ramificaciones se aplican íntimamente al cuerpo y dendritas de las células nerviosas, estableciéndose un contacto o articulación entre el protoplasma receptor y los últimos ramúsculos axónicos.

«De las referidas leyes anatómicas despréndense dos corolarios fisiológicos:

«3.^a Puesto que el cuerpo y dendritas de las neuronas se aplican estrechamente (a) las últimas raicillas de los cilindroejes, es preciso admitir que el soma y las expansiones protoplásmicas participan en la cadena de conducción, es decir, que reciben y propagan el impulso nervioso, contrariamente a la opinión de Golgi, para quien dichos segmentos celulares desempeñarían un papel meramente nutritivo.

«4.^a Excluída la continuidad sustancial entre célula y célula, se impone la opinión de que el impulso nervioso se transmite por contacto, como en las articulaciones de los conductores eléctricos, o por una suerte de inducción, como en los carretes de igual nombre.»

Cajal se preocupó inmediatamente de difundir internacionalmente los resultados de sus investigaciones, con clara conciencia de que no bastaba enviar ejemplares de su revista o separatas de sus artículos a destacadas figuras científicas europeas. Por ello, a finales de 1889 y comienzos de 1890, publicó traducciones francesas de tres trabajos suyos donde exponía los hallazgos más importantes que había conseguido acerca de la estructura del cerebelo, la retina y la médula espinal. El primero apareció en el *Monatschrift* dirigido por Wilhelm Krause, que había acogido ya algunas de sus aportaciones primerizas. Los otros dos, en el *Anatomischer Anzeiger*, órgano de expresión de la Sociedad Anatómica Alemana, que entonces funcionaba en la práctica como asociación internacional de los cultivadores de las ciencias morfológicas. Sin embargo, la acogida que tuvieron estas publicaciones no pudo ser más decepcionante. La condición marginal de la actividad científica española en la biomedicina europea de la época y también las dificultades que la mayoría de los histólogos habían tenido al utilizar el método de Golgi contribuyeron, sin duda, a que los trabajos de Cajal fueran inicialmente recibidos con desconfianza. No obstante, la principal dificultad residía en la misma importancia de sus descubrimientos y en el hecho de que contradijeran frontalmente las ideas generalmente admitidas. El húngaro Mihály Lenhossék, destacado neurohistólogo que entonces era catedrático en Basilea, manifestó en 1890, de una forma muy significativa, su incredulidad ante un revolucionario hallazgo de Cajal relativo a la estructura de la médula espinal: «Resulta muy sorprendente que hecho tan cardinal no haya sido sorprendido por

nadie, no obstante, haber sido la médula explorada desde hace cincuenta años en todas direcciones y con todos los métodos». Otro neurohistólogo de parecida talla, el belga Arthur Van Gehuchten, recordaría un cuarto de siglo después que «los hechos descritos por Cajal en sus primeras publicaciones resultaban tan extraños, que los histólogos de la época los acogieron con el mayor escepticismo».

Para superar dicha desconfianza, Cajal decidió aprovechar el congreso que la Sociedad Anatómica Alemana iba a celebrar en Berlín a comienzos de octubre de 1889, mostrando en él las preparaciones más claramente demostrativas de sus descubrimientos. En dicho congreso, tras la lectura y discusión de las ponencias y comunicaciones orales, se dedicó un día a las demostraciones prácticas, sección en la que estaba inscrito Cajal: «Desde muy temprano —afirma en sus *Recuerdos*— me instalé en la sala laboratorio *ad hoc*, donde en largas mesas y enfrente de amplios ventanales, brillaban numerosos microscopios. Desembalé mis preparaciones; requerí dos o tres instrumentos amplificantes, además de mi excelente modelo Zeiss, traído por precaución; enfoqué los cortes más expresivos concernientes a la estructura del cerebelo, retina y médula espinal, y, en fin, comencé a explicar, en mal francés, ante los curiosos, el contenido de mis preparaciones». Según el testimonio de Van Gehuchten, Cajal estaba solo, «no suscitando en torno suyo sino sonrisas incrédulas. Todavía creo verlo tomar aparte a Kölliker, entonces maestro incontestable de la histología alemana, y arrastrarlo a un rincón de la sala de demostraciones, para mostrarle en el microscopio sus admirables preparaciones y convencerle al mismo tiempo de la realidad de los hechos que pretendía haber descubierto. La demostración fue tan decisiva que, algunos meses más tarde, el histólogo de Würzburg confirmaba todos los hechos afirmados por Cajal». El escepticismo inicial de Kölliker se convirtió en vivo interés cuando observó las clarísimas imágenes de las preparaciones del aragonés y éste le explicó —según anota en sus *Recuerdos*— «en un francés chabacano, menuda y pacientemente, todos los pequeños secretos de manipulación de la reacción cromo-argéntica». Inmediatamente después, Kölliker realizó una serie de trabajos de confirmación, utilizando la técnica de la doble impregnación, que le hicieron abandonar las teorías reticular y aceptar plenamente las concepciones de Cajal. Los dos primeros, dedicados al cerebelo y

la médula espinal, aparecieron en 1890 en su propia revista, una de las más influyentes de la morfología de la época.

Kölliker se encontraba entonces en la cumbre de su prestigio científico, tras casi medio siglo de ejemplar dedicación a la investigación histológica. Su *Handbuch der Gewebelehre des Menschen* —cuya edición original apareció en 1852, el mismo año del nacimiento de Cajal— fue el primer tratado moderno de la disciplina. En consecuencia, no resulta extraño que su terminante respaldo a las contribuciones del investigador español pesara decisivamente en la trayectoria científica de éste.

Cromosomas y neuronas

Poco después que Kölliker, casi todas las grandes figuras de la neurohistología europea asimilaron los hallazgos de Cajal y aceptaron su nueva concepción de la estructura del sistema nervioso. En el mundo germánico lo hizo el propio Wilhelm His —personalidad de talla parecida a la de Kölliker, a quien ya nos hemos referido— junto a otros importantes investigadores. Entre estos últimos cabe destacar a Heinrich Wilhelm Waldeyer, quien, además de realizar notables aportaciones descriptivas a la anatomía normal y patológica, tuvo el acierto de acuñar varios términos generales que acabaron imponiéndose. Creó, por ejemplo, el término *cromosoma*, así como el de *neurona*, que propuso para designar la célula nerviosa como unidad elemental morfológica y fisiológica, en el sentido de Cajal, en un artículo de revisión «sobre algunas nuevas investigaciones en el terreno de la anatomía del sistema nervioso central» (1891). En el resto de los países europeos comprobaron y difundieron las ideas de Cajal y las enriquecieron con observaciones propias otros sobresalientes científicos, a la cabeza de los cuales figuraron el sueco Gustav Retzius, el húngaro Michály Lenhossék —tras superar su desconfianza inicial a la que antes hemos aludido— el belga Arthur Van Gehuchten y el francés Mathias Duval.

Estimulado por la acogida que su labor estaba obteniendo, Cajal trabajó de modo casi frenético durante 1890, año en el que publicó nada menos que diecinueve artículos, seis de los cuales aparecieron en francés en diferentes revistas morfológicas europeas. Entre otras aportaciones de menor interés, expuso en ellos

sus primeras investigaciones sobre el cerebro de los mamíferos, la demostración de que la estructura de las vías olfatorias se ajustaba a la teoría de la neurona y, sobre todo, una serie de observaciones acerca del desarrollo embrionario de las células y las fibras nerviosas de la médula espinal y el cerebelo. Estas últimas confirmaron el punto de vista defendido por Kölliker y His, según el cual «el *neuroblasto* o célula nerviosa primitiva genera los nervios, mediante la emisión de un brote o apéndice, el axón, que crecería libremente a través de los demás tejidos para abordar los aparatos terminales, donde acabaría mediante ramificaciones independientes». Dichas investigaciones embriológicas las realizó entonces Cajal ajustándose estrictamente a los supuestos de la morfología darwinista y, en concreto, a la ley biogenética fundamental formulada por Fritz Müller y Ernst Haeckel que, como es sabido, afirma que la ontogenia o desarrollo embrionario individual es una recapitulación de la filogenia o desarrollo evolutivo de la especie. De esta forma, consideró que había hallado que «la célula nerviosa repite en su evolución individual, con algunas simplificaciones y omisiones, las formas permanentes descubiertas por Retzius y Lenhossék en los ganglios de los invertebrados».

Durante 1891 y los primeros meses de 1892, Cajal continuó realizando trabajos de carácter analítico, principalmente sobre la retina, el cerebro y los ganglios simpáticos. Formuló también entonces la ley de la polarización dinámica de las neuronas —una de sus aportaciones teóricas más perdurables— y ofreció una síntesis de su concepción de la estructura del sistema nervioso que alcanzó una gran difusión internacional.

El problema de la dirección del impulso nervioso dentro de la neurona lo había examinado ya con anterioridad, pero no llegó a una formulación doctrinal madura hasta 1891, cuando dispuso de sólidas series de datos en que basarla y bajo el estímulo de un comentario de Van Gehuchten a sus opiniones sobre la materia. La expuso por vez primera en una comunicación que presentó al Primer Congreso Médico Farmacéutico Regional celebrado en Valencia en julio de dicho año y que se publicó después en sus actas. La tituló *Comunicación acerca de la significación fisiológica de las expansiones protoplasmáticas y nerviosas de las células de la sustancia gris* y es actualmente considerado un texto clásico crucial de las neurociencias contemporáneas. El propio Cajal también le concedió gran relieve dentro de su trayectoria cientí-

fica y resumió la teoría de la polarización dinámica que se defiende en ella de la siguiente forma: «La transmisión del movimiento nervioso tiene lugar desde las ramas protoplásmicas hasta el cuerpo celular, y desde éste a la expansión nerviosa. El soma y las dendritas representan, pues, un aparato de recepción, mientras que el axón constituye el órgano de emisión y repartición».

La síntesis a la que nos hemos referido la ofreció Cajal en una serie de conferencias que pronunció en marzo de 1892 en la Academia de Ciencias Médicas, de Barcelona, bajo el título general de *Nuevo concepto de la histología de los centros nerviosos*. Su texto apareció originalmente en varios números de la *Revista de Ciencias Médicas de Barcelona* y luego fue reunido en un folleto. Casi inmediatamente se publicó una traducción alemana por iniciativa de His y con un prefacio suyo. Poco después lo hizo una traducción francesa, precedida de un prólogo de Mathias Duval, que tuvo tal éxito que se agotaron en un trimestre dos copiosas ediciones. El traductor fue en este caso León Azoulay, el mismo que se encargaría, dos décadas después, de la versión de la *Textura del sistema nervioso*, la principal obra de Cajal. La acogida que tuvo esta primera síntesis fue precisamente uno de los factores que más pesaron en su decisión de escribir el gran tratado.

En 1892, el mismo año de su traslado a Madrid, apareció la versión francesa del principal estudio monográfico que Cajal dedicó a la retina. Fue publicado por la revista belga *La Cellule* con el título de *La rétine des vertébrés* e incluía, ampliados e ilustrados con nuevas figuras, todos los hallazgos sobre el tema que había ido dando a conocer hasta entonces en artículos en castellano. Durante sus primeros cinco años de estancia en la capital continuó investigando con el método de Golgi la estructura de otras zonas del sistema nervioso: el asta de Ammon, la corteza occipital del cerebro, el gran simpático visceral, el bulbo raquídeo, la protuberancia, el tálamo óptico, etc. El resultado general fue comprobar, en todas ellas, la teoría de la neurona —es decir, el contacto entre somas y arborizaciones nerviosas—, así como la ley de la polarización dinámica. En 1896, que fue un año en el que se dedicó de manera particularmente intensa al trabajo de laboratorio, comenzó a utilizar el método de Ehrlich, técnica que permite teñir en vivo, o casi en vivo, las fibras y células nerviosas. Con las imágenes clarísimas de color azul intenso que obtuvo

aplicándolo, consiguió contrarrestar la desconfianza de algunos histólogos escépticos que habían insinuado la posibilidad de que algunas tinciones con el cromato de plata fuesen «artefactos».

Por otra parte, Cajal redactó también entonces algunos trabajos de carácter teórico, el más importante de los cuales fue la comunicación *Consideraciones generales sobre la morfología de la célula nerviosa*, que envió al Congreso Internacional de Medicina celebrado en Roma en 1894. Su tesis central es que la ontogenia (o desarrollo embrionario) del sistema nervioso reproduce de modo abreviado, con algunas simplificaciones y saltos, su filogenia (o desarrollo evolutivo de las especies). Se trata, por lo tanto, de una aplicación directa de la ley biogenética fundamental, núcleo de la morfología darwinista. Cajal afirmó que, a lo largo del desarrollo filogénico de los vertebrados, se advierte siempre la presencia simultánea de un sistema nervioso sensorial y otro cerebrocortical, perfeccionándose este último no sólo por extensión sino por diferenciación estructural y morfológica de sus elementos. De acuerdo con este modelo de progreso morfológico, «la excelencia intelectual... no depende de la talla o caudal de las neuronas cerebrales, sino de la copiosidad de sus apéndices de conexión, o en otros términos, de la complejidad de las vías de asociación a cortas y a largas distancias». Tres años más tarde reelaboró este modelo evolucionista en un artículo titulado *Leyes de la morfología y dinamismo de las células nerviosas*, en el que expuso, además, una nueva formulación de la ley de la polarización dinámica de las neuronas.

El propio Cajal consideró en su madurez que en estos trabajos teóricos, «la elaboración especulativa sigue muy de cerca al hecho de observación» y que los modelos que defienden corresponden a «legítimas inducciones o hipótesis plausibles». En cambio, se arrepintió de otro artículo suyo de 1895 sobre «el mecanismo histológico de la asociación, ideación y atención», al que llamó «aventuradísima lucubración en la que campea, muy a su sabor y talante, la loca de la casa».

La obra de Cajal que, como sabemos, había ya alcanzado amplia difusión y prestigio en los ambientes científicos del continente europeo, recibió en 1894 el reconocimiento formal de la comunidad científica británica. A comienzos de dicho año, el gran histólogo aragonés fue invitado a pronunciar la «Croonian Lecture» por la Royal Society, de Londres. En la capital británica se

hospedó en la casa de Charles Scott Sherrington, que estaba entonces iniciando la labor de investigación que lo convertiría en la máxima figura de la neurofisiología del siglo XX. Sus aportaciones fisiológicas se basaron de modo sistemático en la obra de Cajal acerca de la estructura del sistema nervioso, hasta el punto de que varios términos hoy generalmente utilizados para designar algunas de las concepciones básicas del histólogo aragonés fueron neologismos acuñados por él. El más importante, el de *sinapsis*, lo propuso inicialmente en 1897, al resumir las ideas de Cajal acerca de la conexión por contacto y no por continuidad entre las células nerviosas. En su madurez, Sherrington reconoció en los siguientes términos el apoyo de la neurofisiología contemporánea en la obra de Cajal: «¿Sería mucho decir que fue el anatómico del sistema nervioso más grande que se ha conocido? Durante mucho tiempo, esa materia fue el tema favorito de los mejores investigadores; antes de Cajal se hicieron descubrimientos, pero éstos a menudo dejaban al médico más confuso que antes, aumentando el desconcierto. Cajal, en cambio, hizo posible, incluso para un bisoño, reconocer con una ojeada la dirección que toma la corriente nerviosa en la célula viva y en la cadena compleja de células nerviosas. Resolvió de una vez el gran problema de la dirección de las corrientes nerviosas en su recorrido a través del cerebro y la médula espinal...».

«Honoris causa» por Cambridge

En su «Croonian Lecture», Cajal resumió sus hallazgos e ideas en francés, con el título de *La fine structure des centres nerveux*. Como solía hacerse con los invitados a esta conferencia, fue nombrado doctor *honoris causa* por la Universidad de Cambridge. La ceremonia de investidura se hizo de acuerdo con la devoción inglesa por lo tradicional. El elogio del nuevo doctor pronunciado en latín por el *orator* terminó con un juego de palabras en honor de las tinciones argénticas de Cajal: el poeta hispanorromano Marcial, nacido también en Aragón, ya había «aprendido por experiencia que en la vida no puede hacerse casi nada sin plata» («*expertus didicit fere nihil in vita sine argento posse perfici*»).

En 1897, Cajal inició la publicación, por una parte, de la *Revista Trimestral Micrográfica* y, por otra, del gran tratado *Tex-*

tura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. La primera se convirtió desde entonces en el principal medio que fue dando a conocer su labor de investigación personal y la de su escuela. Apareció hasta 1901, fecha en la que fue continuada por *Trabajos de Laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid*, que se editó con presupuesto oficial a partir de la fundación del centro de este nombre. La *Textura del sistema nervioso* fue el libro más importante de Cajal, «mi obra magna», según su propio autor.

El proyecto de redactar este libro, tal como adelantamos, fue en buena parte consecuencia de la extraordinaria acogida que tuvieron las ediciones castellana, alemana y francesa de su síntesis de 1892. Concibió entonces el proyecto de «escribir un libro extenso donde se estudiara sistemática y minuciosamente la textura del sistema nervioso de todos los vertebrados y se diera cuenta, con los necesarios desarrollos, de la totalidad de mi obra científica.» *La Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados* —principal aportación de nuestro idioma a los grandes textos clásicos de la ciencia contemporánea— fue apareciendo por fascículos en Madrid, entre 1897 y 1904. Cinco días después de esta última fecha comenzó a publicarse en París la traducción francesa con el título de *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés* (1909-1911). Se trataba de un texto «revisado y puesto al día por el autor», que tradujo León Azoulay, quien ya había vertido al francés otras obras del neurohistólogo aragonés, como sabemos.

En esta colosal síntesis de neurohistología comparada, Cajal continuó fiel a los supuestos básicos de la morfología evolucionista, desarrollando las formulaciones a las que hemos aludido al comentar sus trabajos teóricos anteriores. La obra comienza con una afirmación inequívoca: «El sistema nervioso representa el último término de la evolución de la materia viva y la máquina más complicada y de más nobles actividades que nos ofrece la naturaleza». Las leyes que presiden su evolución las resume su autor de la siguiente forma: «1ª, multiplicación de neuronas o de conductores, a fin de multiplicar las asociaciones entre diversos órganos y tejidos; 2ª, diferenciación morfológica y estructural de las neuronas para adaptarlas mejor al papel transmisor que deben desempeñar; 3ª, unificación o concentración de las masas nervio-

sas, o ley del ahorro de protoplasma transmisor y de tiempo de conducción». Como en el caso de John Hughlings Jackson —creador de otro de los paradigmas de las neurociencias de nuestro siglo— la fuente intelectual básica del evolucionismo de Cajal es la obra de Herbert Spencer. Entre las ediciones de sus libros que cita figuran, por supuesto, las traducciones castellanas de Miguel de Unamuno.

Cuando terminó la publicación de su gran obra *La textura del sistema nervioso*, en 1904, Cajal había alcanzado brillantemente la meta que se había propuesto con el examen sistemático de todos los territorios nerviosos con el método de Golgi: demostrar la individualidad de las neuronas, aclarar su comportamiento genético y ofrecer un modelo estructural del funcionamiento del sistema. Sin embargo, se le había planteado poco antes la necesidad de conocer la estructura interna de la célula nerviosa, problema para el que le resultaba necesaria una nueva técnica.

Dicha necesidad pasó a primer plano porque se hicieron críticas frontales a la teoría de la neurona, reformulando la teoría reticular sobre la base de que las *neurofibrillas* que existían en el seno de las células nerviosas formaban una red continua interneuronal, que sería responsable de la propagación del impulso nervioso. Aunque desde hacía tiempo se venía hablando de forma imprecisa de tal urdimbre neurofibrilar, la cuestión no se planteó en estos términos hasta los primeros años del presente siglo, tras los trabajos en invertebrados del húngaro István Apáthy y, sobre todo, a partir de las indagaciones sobre las neurofibrillas del sistema nervioso de los vertebrados realizadas por el profesor de Estrasburgo Albrecht Bethe, quien se convirtió en la cabeza del nuevo reticularismo, con el apoyo algo posterior de Hans Held, traductor de la primera síntesis de Cajal. Muchos neurohistólogos pusieron en duda la teoría de la neurona y algunos la abandonaron abiertamente, situación a la que aludió Golgi en su conferencia Nobel.

Convencido de que la solución del problema residía en «contemplar las susodichas neurofibrillas en preparaciones irreprochables», cosa que en modo alguno habían conseguido Bethe y sus seguidores, Cajal trabajó intensamente en busca de la técnica de tinción apropiada. Tras numerosos ensayos infructuosos la encontró, por fin, en octubre de 1903, partiendo del «proceder fotográ-

fico», original de Luis Simarro, que había conseguido con él impregnar las neurofibrillas mediante las sales fotográficas de plata. La modificación partió de la idea de que «la sustancia enigmática generadora de la reacción neurofibrillar debe ser pura y sencillamente el nitrato de plata caliente libre, susceptible de precipitarse, en virtud de procesos físicos, sobre el esqueleto neurofibrillar modificado por la acción de la temperatura». Ideó de esta forma el célebre método del nitrato de plata reducido, consistente básicamente en la inmersión directa de los tejidos nerviosos en nitrato de plata, mantenimiento de los mismos en estufa durante cuatro días, y reducción en bloque y en la oscuridad de la sal argéntica mediante un baño de ácido pirgálico.

El método del nitrato de plata reducido fue utilizado sistemáticamente durante una década por Cajal y sus discípulos, dando como primer resultado el conocimiento de la disposición de las neurofibrillas en el protoplasma nervioso y en las arborizaciones pericelulares. En el trienio 1905-1907, Cajal la aplicó asimismo al estudio de la regeneración y la degeneración de los nervios y de las vías nerviosas centrales, tema que había sido una de las principales fuentes de los argumentos de los autores opuestos a la teoría neuronal.

Defendían éstos que la regeneración del segmento distal de un nervio seccionado se debe a la transformación de las células de revestimiento del mismo que habían persistido tras la degeneración de sus fibras. Frente a esta hipótesis, Cajal demostró que las fibras nuevas, que aparecen en dicho segmento distal, son brotes axónicos procedentes del cabo central, cuyas fibras mantienen su vitalidad porque siguen unidas al soma neuronal. Sus investigaciones sobre esta cuestión fueron más tarde recogidas en dos volúmenes titulados *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso* (1913-14), cuya impresión costearon los médicos españoles residentes en la República Argentina admiradores del gran histólogo. La forma intolerable en la que sus ideas han sido expuestas por algunos ensayistas irresponsables se refleja en el hecho de que el título de este libro haya bastado para situarlo entre los seguidores de la teoría que considera la degeneración biológica como causa fundamental de las enfermedades mentales.

Textura del cerebro

A partir de 1907, Cajal aplicó su técnica de tinción a investigaciones comparadas de la textura del cerebro y del bulbo raquídeo, al estudio de la génesis de los nervios motores y sensoriales y las expansiones neuronales en el embrión, así como al análisis de la estructura del núcleo neuronal. Como consecuencia de tan amplia labor, el neuronismo logró superar por completo las críticas que le habían planteado los nuevos defensores del reticulismo.

Cuando ya había cumplido sesenta años, en 1912 y 1913, Cajal ideó todavía dos nuevos métodos de tinción: la técnica del formol-urano y la del oro-sublimado. Con la primera consiguió precisar numerosos detalles acerca de la disposición, fases evolutivas y conexiones del aparato de Golgi, retículo endoneuronal que el histólogo italiano había observado por vez primera a finales del siglo XIX. Con la segunda resolvió el problema de la impregnación de un tipo de neuroglia, es decir, del tejido que forma la sustancia de sostén de los centros nerviosos, que era especialmente difícil de teñir con los métodos anteriores: la llamada neuroglia protoplásmica o de radiaciones cortas. Esta innovación resultaría decisiva para las investigaciones que sobre la gliarquitectura desarrollaron después Nicolás Achúcarro y Pío del Río-Hortega, otras dos grandes figuras de la neurohistología española.

Entre sus trabajos posteriores destacan las investigaciones que realizó a partir de 1915 en torno al ojo y la retina de los insectos. Su resultado, junto a la crisis experimentada por el darwinismo durante el período de entreguerras, le condujo a un cierto distanciamiento de la explicación darwinista de las formas anatómicas a lo largo de la serie filogénica: «No debo ocultar —afirmó en sus *Recuerdos*— que en el estudio de la retina sentí por vez primera flaquear mi fe darwinista (hipótesis de la *selección natural*), abrumado y confundido por el soberano ingenio constructor que campea, no sólo en la retina y en el aparato dióptrico de los vertebrados, sino hasta en el ojo más ruín de los insectos».

La principal ilusión científica de Cajal durante la fase final de su vida fue la publicación de una tercera edición, ampliada y actualizada, de su gran libro *Textura del sistema nervioso*. No llegó a hacerla realidad, pero escribió un amplio trabajo de con-

junto sobre la teoría de la neurona, de casi cien páginas, con destino al primer volumen del *Handbuch der Neurologie*, dirigido por O. Bumke y O. Foerster. Este texto, verdadero testamento científico de su autor, no apareció en alemán hasta 1935, un año después de la muerte del genial histólogo. El retraso de su publicación motivó que redactara una versión algo distinta que se publicó en castellano en 1933, con el título de *¿Neuronismo o reticularismo? Las pruebas objetivas de la unidad anatómica de las células nerviosas*. En la conclusión de esta síntesis, que coronaba una labor de medio siglo, subrayó que el principal resultado general de la misma era superar el último y más difícil reducto que se oponía al modelo celularista de organismo, a su concepción como «asociación de células relativamente autónomas»: «No temamos, pues, que al embate de los reticularistas, la vieja y genial concepción de Virchow sufra quebrantos».

BIBLIOGRAFIA

He publicado recientemente una síntesis sobre la vida y la obra de Cajal a cuya bibliografía remito: J. M. López Piñero (1985), *Ramón y Cajal*, Barcelona, Salvat. En la actualidad trabajo en colaboración con M. L. Terrada en una *Bibliografía Cajaliana*, que incluye la producción escrita de Cajal, los estudios a él dedicados y análisis bibliométricos de las referencias de sus principales obras y de las citas que éstas reciben en las publicaciones científicas actuales.

Entre los estudios generales sobre la obra de Cajal pueden destacarse, por razones distintas, los siguientes: J. F. Tello (1935), *Cajal y su labor histológica*, Madrid, Universidad Central; F. Jiménez de Asúa (1941), *El pensamiento vivo de Cajal*, Buenos Aires, Losada; P. Laín Entralgo (1949), *Dos biólogos: Claudio Bernard y Ramón y Cajal*, Buenos Aires, Espasa-Calpe; G. Durán Muñoz y F. Alonso Burón (1960), *Ramón y Cajal, I. Vida y obra, II. Escritos inéditos*, Zaragoza, Institución Fernando el Católico (2ª ed., Barcelona, Ed. Científico-Médica, 1984); D. Ferrer (1965), *Santiago Ramón y Cajal y las células nerviosas*, Madrid, Ed. Cid; A. Albarracín (1978), *Santiago Ramón y Cajal o la pasión por España*, Barcelona, Labor; F. de Castro (1981), *Cajal y la Escuela Neurológica Española*, Madrid, Editorial de la Universidad Complutense; M. A. Pérez de Tudela Bueso (1983), «Publicaciones del Prof. Dr. Santiago Ramón y Cajal existentes en los fondos de la biblioteca del Instituto de Neurobiología Santiago Ramón y Cajal», *Trabajos del Instituto Cajal*, 74, 169-235.

Los principales escritos autobiográficos de Cajal son los siguientes: *Recuerdos de mi vida*, 3ª ed., Madrid, Imp. de Juan Pueyo, 1923 (reimpresión de la segunda parte: Madrid, Alianza Editorial, 1981); *Carrera literaria, méritos, títulos, condecoraciones, premios, distinciones y lista de trabajos de D. Santiago Ramón y Cajal*, Madrid, Tipografía Artística, 1933; «Santiago Ramón y Cajal, 1852-1934, Sa formation et son oeuvre», *Trabajos de Laboratorio de Investigaciones Biológicas*, 30 (1935), 1-210.

A la vida y la obra de Cajal se han dedicado otros muchos trabajos, aunque desgraciadamente solamente una pequeña minoría supera el acercamiento panegírico o el mero tópico. Un defecto habitual es utilizar como fuente de información casi exclusiva la autobiografía del gran histólogo. Incluso el libro de D. F. Cannon (1949), *Explorer of the Human Brain. The Life of Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)*, New York, H. Schuman (Trad. cast.: México, Grijalbo, 1966), considerado el mejor libro extranjero sobre el tema, es poco más que un pedestre resumen de *Recuerdos de mi vida*.