

# L'OBRA CIENTÍFICA DE SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

Josep Lluís Barona

## ■ LES COORDENADES HISTÒRIQUES DE L'OBRA DE SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

Els historiadors de la ciència coincideixen a dir que va ser Otto F.K. Deiters el primer que va descriure la cèl·lula nerviosa com una estructura constituïda per un cos o soma –en l'interior del qual es troba un nucli– i el protoplasma amb unes expansions que Wilhelm His va anomenar *dendrites* i *axons*. Malgrat que els experiments d'Albrecht von Kölliker durant els anys 1840 es fonamentaven en la independència i autonomia anatòmica de les cèl·lules nervioses, la doctrina predominant entre els científics al 1870 era la teoria reticular, postulada, entre d'altres, per Joseph von Gerlach.

A partir de les seves investigacions amb la tècnica de tinció del clorur d'or, Gerlach va descriure l'existència d'una *continuitat* entre les fibres terminals de les dendrites i les de les altres cèl·lules de la rodalia. La substància grisa dels centres nerviosos s'interpretava com una trama complexa formada per l'entrellaçat de les dendrites i les terminacions finals de les neurites dels elements nerviosos. Més tard aquestes idees van ser modificades lleugerament per l'italià Camillo Golgi, sense alterar la visió reticularista general.

Golgi fonamentava les seues observacions microscòpiques en una tècnica de coloració nova i original, l'anomenada *reacció negra*, que consistia en una impregnació amb crom i argent. La va fer servir per analitzar l'estructura íntima de la substància grisa del cervell, del cerebel, dels bulbs olfactoris i altres estructures del sistema nerviós central a partir de 1873. Una dècada més tard va proposar la hipòtesi d'una fina xarxa estesa al llarg de tota la substància grisa dels centres nerviosos. En lloc de plantejar una continuïtat entre les dendrites, Golgi va observar que

tenien una terminació lliure, però, no obstant això, semblava existir una unió al nivell de les neurites terminals i de les branques laterals.

Encara que el reticularisme era predominant durant les últimes dècades del segle XIX, no per això deixava de tenir detractors. Un destacat nombre de neurohistòlegs havia aportat dades contradictòries amb la imatge reticular proposada per Gerlach i Golgi. El 1886, Wilhelm His va establir les bases per a la possible independència de les cèl·lules nervioses a partir d'estudis histogenètics, és a dir, de cultius de teixits. Un any més tard, August Forel contradia obertament els resultats de Golgi en observar que també les neurites presenten terminacions lliures.

Aquest és el context històric i el debat científic en què Cajal va iniciar les investigacions més significatives. Quan acabava de ser nomenat catedràtic de la Universitat de Barcelona (1888) va aprendre les tècniques de tinció de Golgi, el mètode d'impregnació cromoargèntica. Cajal el va modificar fent una doble impregnació, i això li va permetre obtenir

imatges més clares i permanents de les estructures nervioses. Però, a més del substrat tècnic, les investigacions de Cajal aportaven un altre factor decisiu: la perspectiva histogenètica. Vol dir-se que aplicava les noves tècniques a l'estudi d'embrions en formació –principalment embrions d'aus i de mamífers– i no a individus plenament formats. Ho feia d'aquesta manera amb la convicció que el pla fonamental d'organització histològica de la matèria viva –i particularment de la substància grisa del sistema nerviós– resulta més fàcil d'investigar durant les fases del desenvolupament embrionari. Cal tenir en compte que Cajal era aleshores un fervorós partidari de l'evolucionisme darwinista, que va participar en controvèrsies científiques sobre l'estructura del sistema nerviós central, però sempre mantenint el punt de vista de l'histològ,

«LES OBSERVACIONS DE GOLGI VAN APORTAR A CAJAL LA FERMA CONVICCIÓ D'UNA ABSOLUTA INDEPENDÈNCIA NEURONAL. LA NEURONA APAREIXIA COM UNA UNITAT MORFOLÒGICA I FUNCIONAL»

RAMÓN Y CAJAL



DOSSIER



sense implicar-se en qüestions polèmiques al seu temps, com ara la cartografia del cervell o el problema de la localització cerebral de funcions.

### ■ ELS PRIMERS RESULTATS: LA POLARITZACIÓ DINÀMICA DE LA NEURONA I LA HISTOLOGIA DELS CENTRES NERVIOSOS

Durant el període de catedràtic a Barcelona (1888-1892) va publicar gairebé cinquanta articles i va fundar la seua pròpia publicació, la *Revista Trimestral de Histología Normal y Patológica*, on va difondre els resultats de les seues observacions sobre l'organització i estructura dels teixits nerviosos. Les primeres investigacions estaven dedicades a l'estudi de la capa molecular del cerebel, en la qual no va observar mai la suposada trama reticular descrita per Gerlach i Golgi. Les seues observacions li van aportar la ferma convicció d'una absoluta independència neuronal. La neurona apareixia com una unitat morfològica i funcional.

Conscient que les seues conviccions entraven en contradicció amb la perspectiva reticularista predominant, Cajal va intentar obtenir noves dades explorant altres regions del cerebel i parts de la retina. Va proposar com a hipòtesi la possibilitat que els impulsos nerviosos es pogueren transmetre no per una xarxa amb continuïtat entre les dendrites i les branques terminals de les neurites, sinó per contacte o contigüïtat, una espècie de fenomen d'inducció capaç de transferir l'impuls nerviós d'una cèl·lula a una altra a través de la substància intercel·lular.

Seguint un imaginatiu pla d'investigació, va començar estudiant el cerebel i la retina i després va continuar amb les estructures nervioses dels centres cerebrals i la medul·la espinal. Els articles publicats el 1888 demostraven l'absència de proves fefaents sobre l'existència d'una xarxa cel·lular en el sistema nerviós central. Després va verificar la mateixa idea en relació amb l'estructura del cerebel.

El 1889 Cajal va ser nomenat membre de la Societat Alemanya d'Anatomia (*Deutsche Anatomisches Gesellschaft*) i aquell any va participar per primera vegada en un congrés internacional a Berlín. Va mostrar-hi les seues preparacions neurohistològiques amb certa indiferència o fins i tot incredulitat de molts

participants. No obstant això, Cajal va atreure l'atenció de Von Kölliker i el va convèncer de la importància dels seus descobriments i de les noves tècniques de tinció. A penes uns mesos més tard, Von Kölliker va confirmar les observacions de Cajal.

Un dels professors alemanys que estava present durant la seua exposició era W.G. von Waldeyer, director de l'*Anatomisches Institut* de Berlín. Dos anys després va ajudar Cajal en la publicació d'una sèrie d'articles al *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, el que va difondre els seus treballs i li va atorgar renom internacional.

En el curs de les seves investigacions sobre teixits de la retina, el cerebel, la medul·la espinal i el bulb olfatori, Cajal va atribuir a les dendrites i al cos de la neurona el paper de receptor i conductor dels estímuls. Aquests elements estaven sempre relacionats amb les branques terminals dels axons de diferents neurones. Cajal va sintetitzar aquestes idees el 1891 amb la formulació de la llei de polarització dinàmica de la neurona:

La transmissió del moviment nerviós es produeix sempre des de les branques protoplasmàtiques i cos cel·lular al cilindre-eix o expansió funcional. Tota neurona posseeix, doncs, un aparell de recepció, el soma o cos cel·lular, i les prolongacions protoplasmàtiques, un aparell d'emissió, el cilindre-eix, i un aparell de distribució, l'arborització terminal. [*Primer Congreso Médico-Farmacéutico Regional celebrado en Valencia*, València, Imp. F. Doménech, 1894, p. 70-85.]

Malgrat la dedicació de Cajal a la recerca, també va publicar un llibre de text: el *Manual de Anatomía Patológica general, seguido de un resumen de Microscopia aplicado a la Histología y Bacteriología Patológica* (1884-1889). Les seues indagacions es van centrar en l'estudi de l'escorça cerebral dels mamífers, atret no només per la seua inabastable complexitat, sinó també pel perfecte pla arquitectònic que donava sentit a la disposició de les unitats nervioses. Va ser per aquests anys quan Cajal va observar per primera vegada una espècie de con de creixement en l'espina dorsal d'embrions de pollastre després de tres dies d'incubació. La troballa confirmava la hipòtesi neurogenètica de Wilhelm His.

El 1892 Cajal es va traslladar a la Universitat Central de Madrid. El mes de març va

**«CAJAL VA ATRIBUIR  
A LES DENDRITES I AL COS  
DE LA NEURONA EL PAPER  
DE RECEPTOR I CONDUCTOR  
DELS ESTÍMULS.  
VA SINTETITZAR AQUESTES  
IDEES L'ANY 1891 AMB  
LA FORMULACIÓ DE LA LLEI  
DE POLARITZACIÓ  
DE LA NEURONA»**

impartir a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya una sèrie de conferències publicades més tard a la *Revista de Ciències Mèdiques de Barcelona* sota el títol «Nou concepte de la histologia dels centres nerviosos». Les conferències tingueren un enorme èxit i van ser traduïdes al francès i a l'alemany. Uns

anys després va aportar unes «Consideracions generals sobre la morfologia de la cèl·lula nerviosa», que li va servir de ponència en el Congrés Internacional de Medicina (Roma, 1894). Aquest treball de Cajal aportava noves dades en favor de la llei biogenètica fonamental d'Ernst Haeckel, la qual relacionava l'ontogènia (desenvolupament embrionari individual) amb l'evolució filogenètica de cada espècie. Cajal va proposar una llei del procés morfològic en què relacionava l'adaptació funcional de les neurones amb l'establiment de noves connexions interneuronals, de manera que la major perfecció funcional no dependria de la quantitat de cèl·lules, sinó de la seva capacitat funcional per establir una major associació adaptativa (1894).

Aquell mateix any Cajal va ser convidat per Charles S. Sherrington a pronunciar la *Croonian Lecture* a la Royal Society de Londres. La conferència parlava de l'estructura dels centres nerviosos i resumia les seues principals aportacions. Hi afirmava Cajal que les connexions que s'estableixen entre fibres i cèl·lules nervioses són per contacte i plantejava com a conclusió general que «...les cèl·lules es polaritzen, és a dir, el corrent nerviós sempre entra per l'aparell protoplàsmic del cos cel·lular i surt pel cilindre-eix, el qual ho transmet a un nou aparell protoplàsmic.»

### ■ LA TEXTURA DEL SISTEMA NERVIÓS

El 1897 Cajal va iniciar una nova etapa en què la seva aspiració era elaborar un text que incorporés totes les dades en favor de la independència de les neurones. Aquest va ser el punt de partida de la seva *Textura del sistema nerviós del home i de los vertebrats*, publicada per fascicles. Si hem de creure el propi testimoni de Cajal, la *Textura* ha de considerar-se la seua *opera magna*, la més ambiciosa, en la qual proposa una síntesi actualitzada dels coneixements sobre neurohistologia comparada.

La perspectiva que Cajal va imprimir a aquest treball és la d'un morfòleg evolucionista, que considera el sistema nerviós com l'últim estadi en l'evolució de

## «LA "TEXTURA" DE CAJAL ES POT CONSIDERAR COM LA PRINCIPAL CONTRIBUCIÓ EN LLENGUA CASTELLANA A LA CIÈNCIA CONTEMPORÀNIA»

la matèria viva i, en conseqüència, l'organització vital més complexa. S'aprecia també la influència intel·lectual de Herbert Spencer, àmpliament citat en les seues obres i en la memòria de càtedra per Ramón y Cajal. La *Textura* de Cajal es pot considerar com la principal contribució en llengua castellana a

la ciència contemporània, amb tres aportacions fonamentals: nombroses dades sobre la individualitat de les cèl·lules nervioses; un disseny de l'evolució filogenètica i una explicació del funcionament de les estructures del sistema nerviós com a unitat.

La introducció de nous mètodes de tinció va permetre als neurohistòlegs investigar l'estructura interna de les cèl·lules nervioses. Noves observacions sobre la morfologia de les fibres neuronals –especialment d'Albrecht Bethe sobre neurofibril·les dels vertebrats– van aportar arguments en favor de la teoria reticular. El principal punt de la controvèrsia se centrava en si les fibres protoplàsmiques –les anomenades neurofibril·les– eren unitats independents que componen l'estructura del sistema nerviós i condueixen els impulsos sense intervenció del neuroplasma. Un altre aspecte debatut era si la funció de les neurofibril·les era universal en totes les cèl·lules neuronals. Aquests punts de controvèrsia van estimular Cajal a iniciar nous mètodes d'investigació. Després de nombroses temptatives infructuoses, el 1903 va obtenir uns resultats esperançadors mitjançant l'aplicació d'una tècnica de coloració que havia après de l'investigador valencià Luis Simarro: la tinció amb nitrat de plata reduït. El mètode de Simarro era l'únic capaç de tenyir clarament i permanentment les neurofibril·les i mostrar una doble organització: una trama compacta que envolta el nucli i una altra més lleugera al voltant de la superfície del protoplasma que segueix les dendrites i neurofibril·les. La nova tècnica ofería una imatge de les fibres nervioses com a terminacions arborescents que s'estenien fins a l'interior dels centres nerviosos, sempre presents fins i tot en les cèl·lules més petites.

L'aplicació del mètode de nitrat de plata reduït caracteritza una nova etapa en les investigacions científiques de Cajal. Un dels seus descobriments més rellevants, amb la col·laboració de dos deixebles, Tello i García Izcara, va ser la variabilitat morfològica de les neurofibril·les per l'efecte de la temperatura i del virus de la ràbia, el que evidenciava la seva aguda sensibilitat enfront dels agents fisiològics i patològics.





A més va analitzar les estructures nervioses sensibles i motores en els embrions d'ocell, abans sols estudiades en els mamífers, el reflex òptic descendent del tubercle quadrigemin dels mamífers i l'estructura dels ganglis simpàtics humans. Globalment considerats, els resultats obtinguts amb el mètode de Simarro li van permetre elucidar la controvèrsia sobre la independència de les neurofibril·les, amb nous arguments en contra dels reticularistes.

### ■ REGENERACIÓ I DEGENERACIÓ DELS NERVIS

De 1905 a 1907, Cajal va centrar les investigacions sobre la regeneració i la degeneració dels nervis i sobre el procés neurogenètic als embrions. Encara que després dels treballs de Bethe s'acceptava la facultat regenerativa de les fibres nervioses seccionades i la restauració de la seua funcionalitat, Cajal va demostrar l'incessant degeneració de tot nervi dividit. Va observar que la regeneració origina noves fibres en els axons del segment central. Després de 1907 va realitzar una sèrie d'experiments en els quals comparava l'estructura del cervell i la *medulla oblongata*, mitjançant la mateixa tècnica de coloració que en els seus estudis sobre la regeneració i degeneració nerviosa. També va analitzar l'estructura del nucli neuronal. Els resultats van consolidar el triomf final del neuronisme enfront de les noves versions del reticularisme.

Durant els primers anys del segle xx, Cajal va rebre els més importants guardons científics. El 1905 se li va atorgar la Medalla Helmholtz de l'Acadèmia Imperial de Ciències de Berlín. Un any més tard, l'octubre de 1906, va rebre del Karolinska Institutet d'Estocolm el premi Nobel de Fisiologia o Medicina, compartit amb Camillo Golgi. El mes de març del 1906, Cajal va ser rebut com a membre de la Real Acadèmia Nacional de Medicina de Madrid i en la cerimònia de recepció va oferir una conferència sobre «El mecanisme de la regeneració dels nervis», la seua principal línia d'investigació aleshores en relació amb l'adaptació funcional compensatòria de les neurones després d'haver patit dany. Una gran quantitat d'experiments li van aportar nombrosos materials que va plasmar en una monografia publicada entre 1913 i

1914 sobre el procés de degeneració i regeneració en el sistema nerviós. A més, Cajal va continuar les investigacions sobre l'estructura dels centres nerviosos en diverses espècies animals, va descobrir el gangli intersticial en el fascicle longitudinal posterior, va investigar la substància reticular de la *medulla oblongata* i va desenvolupar el mètode del nitrat d'urani. Però no va ser aquesta l'única novetat tècnica introduïda per Cajal en l'etapa final de la seua vida d'investigador; també va inventar la tècnica de l'or sublimat, una novetat per a l'estudi de la neuròglia, vertader suport material dels centres nerviosos, difícil d'observar amb els mètodes de tinció tradicionals.

El 1915 va desenvolupar una sèrie d'experiments sobre els ulls i la retina de diversos insectes amb la col·laboració de Domingo Sánchez. El paradigma evolucionista darwinista estava experimentant aleshores un període de crisi com a conseqüència de l'inici de la genètica. Cajal va admetre anys després en els seus *Recuerdos...* que la meravellosa organització de la retina i l'aparell òptic de l'ull en els insectes li va fer dubtar del mecanisme de la selecció natural com a llei general de la naturalesa.

Va dedicar els últims tres anys de la seua vida a una detallada revisió de totes les dades favorables a la individualitat de la neurona, sempre preocupat per la persistència del reticularisme en determinats nuclis científics. El fruit principal d'aquesta tasca fou la publicació d'una extensa revisió que portava per títol, *¿Neuronismo o reticularismo? Pruebas objetivas de la unidad anatómica de las células nerviosas*. Aquest text va ser escrit inicialment per incorporar-lo com un capítol independent al manual de neurologia preparat per O. Bumke i O. Förster, però Cajal, ja octogenari, temia per la seua vida i un inesperat retard en la publicació li va persuadir de publicar-lo primer en espanyol. Finalment el text alemany va aparèixer el 1935, un any després de la mort de Cajal. El seu títol era *Die Neuronlehre* i es pot considerar el seu vertader testament científic com a exposició general de la teoria de la neurona. ☺

**Josep Lluís Barona.** Catedràtic d'Història de la Ciència i Documentació, Universitat de València.

«CAJAL VA ADMETRE EN  
ELS SEUS “RECUERDOS...”  
QUE LA MERAVELLOSA  
ORGANITZACIÓ DE  
LA RETINA I DE L'APARELL  
ÒPTIC DE L'ULL EN ELS  
INSECTES LI VA FER DUBTAR  
DEL MECANISME DE  
LA SELECCIÓ NATURAL COM  
A LLEI GENERAL  
DE LA NATURALESA»